

# Topikal Fotodinamik Tedavinin Kozmetik Potansiyelinin Anlaşılması

## REALIZING THE COSMETIC POTENTIAL OF TOPICAL PHOTODYNAMIC THERAPY

C.A. MORTON\*

\* Department of Dermatology, Falkirk Royal Infirmary, Falkirk, UK

© Morton CA. Realizing the Cosmetic Potential of Topical Photodynamic Therapy. *Journal of Cosmetic Dermatology* 2002; 1(2):66-71.

### Özet

Birçok açık çalışma, melanom dışı cilt kanseri (NMSC) ve öncü lezyonlarda topikal fotodinamik tedavinin (PDT) etkinliğini rapor etmektedir. PDT, değişik enflamatuvar ve enfeksiyöz dermatozlarda da etkili olabilir. Doku koruyucu bir yöntem olarak, PDT, büyük ve/veya çok sayıda lezyonlarda ve özel bir risk olarak geleneksel tedavilerden, zayıf iyileşme ve şekil bozukluğu olan bölgelerde tercih edilebilir. Sınırlı karşılaştırmalı veriler; topikal PDT'nin aktinik keratoz, skuamoz hücreli karsinoma in-situ ve bazal hücreli karsinomda geleneksel tedavilere nazaran daha üstün kosmesis sağladığını doğrulamaktadır. Bu derleme, son verileri değerlendirmekte ve ışınhasarlı cilt tedavisini de içeren topikal PDT'nin gelecekteki potansiyel uygulamalarını da önermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Fotodinamik tedavi, Kosmesis, Fotorejuvenasyon (ışınla tekrar gençleştirme), 5-aminolevulinik asit, Metil 5-aminolevulinat, Aktinik keratoz, Skuamoz hücreli karsinoma in-situ, Bazal hücreli karsinom

T Klin Kozmetoloji 2002, 3:235-242

### Summary

Several open studies report the efficacy of topical photodynamic therapy (PDT) for non-melanoma skin cancer (NMSC) and precursor lesions. PDT may also be effective in various inflammatory and infectious dermatoses. As a tissue sparing modality. PDT may be preferable for large and/or multiple lesions and those in sites where disfigurement or poor healing from conventional therapies is a particular risk. Limited comparison data confirms that topical PDT achieves superior cosmesis to conventional therapies in actinic keratoses, squamous cell carcinoma in-situ and basal cell carcinoma. This review assesses the current data and proposes potential future applications for topical PDT including the treatment of photo-damaged skin.

**Key Words:** Photodynamic therapy, Cosmesis, Photorejuvenation, 5-aminolaevulinic acid, Methyl 5-aminolaevulinat, Actinic keratoses, Squamous cell carcinoma in-situ, Basal cell carcinoma

T Klin J Cosmetol 2002, 3:235-242

Fotodinamik tedavi (PDT); hedef hücrelerde parçalanmayla sonuçlanan, aktive oksijen türlerini üretmek için görünen ışıkla bir fotohassaslaştırıcı ilacın aktivasyonunu içerir (1). Hematoporfirin türevi ve porfimer sodyum kullanılan ilk fotohassaslaştırıcılar; ama sistemik verilimi ve sonuçta 6-10 haftaya kadar uzamış genel fotohassaslaştırıcılığı, dermatolojik endikasyonlar için kullanımını kısıtladı. Topikal aktif ajan, 5-aminolevulinik asit (5-ALA); normalde hem oluşturmak için demirle bağlanan fotohassaslaştırıcı protoporfirin IX (PpIX)'ın endojen hem biyosentez yolunda bir öncüdür. 5-ALA'nın eksojen verilimi;

relatif olarak demirden yoksun, proliferen olan tümör hücrelerinde azalmış hem oluşumunda olduğu gibi, tümörleri örten anormal epidermisten, 5-ALA'nın öncelikli geçişiyle; hücre içinde PpIX birikimini artırır. 5-ALA'nın esterifiye türevi, ALA-metilester (M-ALA), karşılaştırmalı verilerin halen de noksan olmasına rağmen, artmış lipofilitesiyle, etkinliği kolaylaştırabilir.

ALA-nedenli PpIX'la dışarı çıkarılan floresans, fotohassaslaştırıcının dağılımını belirlemede etkili bir metoddur. PDT veya cerrahiden önce tümör sınırlarını tanımlamak şansına ek ola-

rak, displastik/neoplastik kutanöz lezyonların floresans tanısı da böylece olasıdır (3).

Kutanöz uygulamalar için klinik PDT çalışmalarında; laserler, xenon ark/boşaltım ampulleri, akkor teli ampulleri ve katı-durum ışık çıkaran diod'ları da içeren birçok ışık kaynağı da kullanıldı. Bir florasan lambanın emisyonu maksimumda odaklaması ama en az geçen mavi 410 nm'de pik yapması ve birçok geniş bantlı lambaların 505, 540 ve 580 nm gibi küçük piklerde aktive olabilmemesine rağmen, birçok kaynak doku geçişini maksimize etmek için PpIX'in "kırmızı" 630 nm absorpsiyon pikinden yararlanmayı ararlar (4,5). En uygun ışık dozimetrisi ayrıca hastalığa özgü olmalıdır; melanom dışı cilt kanserinde yüksek tümör öldürücü doz kullanılırken, karşılaştırmalı olarak enflamatuvar dermatozlarda nisbeten daha düşük "immunomodülatör" dozlar kullanılır.

Aktinik keratoz tedavisinde; %20'lik 5-ALA kullanılan topikal ALA-PDT, Levulan ve bir mavi ışık kaynağı (DUSA Pharm, MA, USA) 2000 yılında US Food and Drug Administration tarafından uygulandı (4). Temmuz 2001'de, ALA-metilester, Metvix olarak (Photocure, Oslo, Norway); aktinik keratoz ve bazal hücreli karsinomlar için; bir kırmızı ışık kaynağı kullanılarak onaylandı. Avrupa'daki bu dermatolojik endikasyonlar için sonraki onayların, daha kısa olacağı umulmaktadır.

### **Topikal ALA-PDT için geçerli endikasyonlar**

#### ***Aktinik Keratoz***

Topikal ALA-PDT fasiyal aktinik keratozların %81-100'ünü temizler (Resim 1), ama akral tipik hiperkeratotik lezyonlar daha zayıf bir yanıt gösterir.

**Resim 1.** ALA-PDT'li tek bir tedaviyi izleyen fasiyal aktinik keratoz (a) önce ve (b) 6 ay sonra.

Kurwa ve ark. (7), yaygın akrall aktinik keratoz'lu hastaların, ALA-PDT veya topikal 5-florourasil'e yanıtlarını karşılaştırdı. Randomize; ALA-PDT (%73)'li tek bir tedaviyle ellerdeki lezyonel alandaki azalma ayrıca 3 hafta boyunca günde iki kere 5-florourasil uygulamaıyla (%70) eş sonuç veriyordu. Kozmetik sonuç ayrıca karşılaştırılabilirildi.

Szeimes ve ark. (8); kriyoterapi ile karşılaştırarak 699 aktinik keratozluda M-ALA PDT kullanarak, randomize çok merkezli bir karşılaştırma gerçekleştirdi. Tedavi edilen lezyonların %92'si yüzde veya kafatası derisinde yerleşmişti. Üç ayda bütün yanıt oranları, gruplar arasında benzerlik gösteriyordu (PDT için %69, kriyoterapi için %75). Bu denemedeki kozmetik sonucun araştırmacı değerlendirmesi PDT yönünden üstündü (%53'e %32 mükemmel olarak derecelendirildi, örneğin skar/atrofi ve bitişik ciltle karşılaştırıldığında pigmentasyonda değişiklik yoktu veya minimal kırmızılık veya değişiklik vardı). Çalışma ayrıca, önceki tedavilerden sonra PDT için bir hasta önceliğini de rapor etti. AK (n=855) için kriyoterapiyle karşılaştırılan M-ALA-PDT'yle gerçekleştirilen ikinci bir çalışmada, Foley ve ark. (9) PDT'nin daha etkili olduğunu (üç ay sonra PDT için %91, kriyoterapi için %68) ve mükemmel derecede üstün kosmesis (%83'e %51) sağladığını gösterdi. Önceki tedavilerden sonra PDT için hasta önceliği, hastaların %73'ünün PDT'yi seçtiğini gösterdi. PDT ile iki tedavi içeren bu ikinci çalışma 7 gün arayla yapıldı: birinci çalışmada tekli bir tedavi vardı.

Fasiyal/kafatası derisinde nonhiperkeratotik aktinik keratozlu 241 hastada 5-ALA formüllü levulan kullanarak yapılan ALA-PDT'nin Faz III denemesinde 12. haftada %72'lik tam bir yanıt varken, bu oran sadece vehikül ve ışıkla tedavi edilenlerde %20 idi (4). Bu denemeler, hastaların %94'ünün mükemmel veya iyi kozmetik yanıt verdiğini raporladı.

### ***Skumöz hücreli karsinoma in-situ (Bowen Hastalığı)***

ALA-PDT; skuamöz hücreli karsinoma in situ (SCC in-situ) tedavisinde, %78-100'lük tam yanıt oranlarıyla etkilidir (6). 40 SCC in-situ'da kriyoterapi ile ALA-PDT'nin bir karşılaştırmasında, tekli tedavinin (%75'e %50) üstün temizlemesi gözlemlendi (10). Lezyonların %80'inin alt bacakta yerleşmesi ve tek bir 20 sn'lik freeze-thaw siklus uygulamasına rağmen, kriyoterapi ülserasyon (5/20) ve enfeksiyon (2/20)'la beraber olurken, PDT'yi izleyen bu gibi yan etkiler yoktu. Salim ve ark. (11); SCC in-situ'lu 40 hastada topikal 5-florourasille, ALA-PDT'yi karşılaştırdı. PDT ile başlangıç tam yanıt oranı %88 iken, 5-florourasille %67 idi. PDT ile değil ama 5-florouran'ı uygulama

**Resim 2.** Sağ yanakta superfisiyal (a) önce bazal hücreli karsinoma (0.4 mm kalınlığında) (b) 6 hafta arayla ALA-PDT ile 2 tedaviyi izleyen 12 hafta sonra.

ması; %9'luk belirgin skarlaşmaya yoluyla ülserasyona öncülük ediyordu.

Topikal PDT özellikle, büyük ve çok sayıda lekesi olan Bowen Hastalığında yararlıdır. Kırk büyük (maksimum çapı >2 cm) ve 45 çok sayıda lezyonu olan Bowen Hastalığının son bir çalışmasında, 12 aylık izlemden sonra ALA-PDT ile genel yanıt oran, büyük lezyonlar için %78 ve çok sayıda lezyonlar için %89'du (12).

İnvaziv skuamöz hücreli karsinomalar gözlenen yüksek rekürrens oranlarıyla, Bowen Hastalığındaki gibi ALA-PDT'ye yanıt vermeyebilirler.

### ***Bazal Hücreli Karsinoma (BCC)***

Tanısal biyopside 2 mm'den daha az kalınlıkta daha üstün bir sonucu başaran BCC'de ALA-PDT için yayınlanmış temizleme oranları; yüzeysel lezyonlarda %79-100 arasında değişirken, nodüler lezyonlarda %10-50 idi (6,14). Başlangıç PDT'sini izleyen bir haftada ikinci bir tedavi yapılan süperfisiyal BCC'de, çiftli tedavi protokolü kullanılarak yapılan bir çalışmada 12 ay için genel bir temizleme oranı %86'ydı (15). Topikal PDT'yi izleyerek başarılan; büyük ve çok sayıda lezyonlu yüzeysel BCC'lerde 12 aylık genel temizlenme oranları, sırayla %78 ve %86'ydı. Bu tümörlerin daha derin katlarına ALA'nın sınırlı yayılımı, daha kalın nodüler BCC'nin PDT'ye yanıtının yokluğuna katkıda bulunur. Başlangıçta bir debulking küretajın kullanılması temizlenme oranlarını yükseltir ama tedavide komplikasyona neden olur (10).

Wang ve ark. (17) süperfisiyal ve nodüler BCC için kriyoterapi ile ALA-PDT'nin randomize bir karşılaştırmalı çalışmasında, yanıtta hiçbir belirgin farklılık olmadığını raporladı, buna rağmen PDT'yi izleyen daha az yan etkiler, kısa iyileşme zamanları ve üstün kosmesis vardı. Değerlendirilen bütün parametreler (hipopigmentasyon, hiperpigmentasyon, skarlanma ve doku defekti) PDT'yi izleyerek belirgin olarak daha iyi skorlandı. 12 aylık rekürrens oranları; klinik muayene ile PDT'den sonra %5 ve kriyoterapiden sonra %13 iken;

histopatolojik olarak doğrulanan, sırayla %25 ve %15'di. Bu farklılıklar belirgin olmamasına rağmen, kısa süreli izlem ve patolojik doğrulaması olmayan çalışmalarda, rezidüel hastalığa önem verilmemesi, ilgiyi artırmaktadır. Son uzun süreli izlem, 87 süperfisiyal BCC'de ALA-PDT'yi izleyen 45 ay (16-73 ay) sonra %9'luk bir rekürrens oranının temin edilmesini sağlar (18). Bu çalışmadaki araştırmacılar ayrıca, başarıyla tedavi edilen hastaların %91'inde kozmetik sonucu iyi mükemmel olarak rapor ettiler. 310 süperfisiyal ve nodüler BCC'lide M-ALA PDT'yi izleyen, diğer rekürrens izlem çalışmasında, ortalama 35 ay süresince %11'lik bir rekürrens oranı gözlemlendi (19). Kozmetik sonuç (araştırmacı tarafından), genel yanıtlayan lezyonların %98'inde iyi veya mükemmeldi.

Basset-Seguın ve ark., yüzeysel BCC'nin M-ALA-PDT (%97)'ye ve kriyoterapiye (%95) benzer bir klinik yanıt verdiğini, 12 aylık rekürrens oranlarının sırayla %8 ve %16 olduğunu rapor ettiler. Kozmetik sonucun araştırmacı ve hasta tarafından değerlendirilmelerinin hepsi de PDT grubunda üstündü. Bu çalışma programının ikinci kısmı; nodüler BCC için m-ALA PDT ile cerrahi eksizyon arasında karşılaştırıldığında, 3 ayda yine benzer etkinlik vardı (PDT: %90, cerrahi: %98) ama kozmetik sonuç parametreleri karşılaştırıldığında PDT için belirgin bir üstünlük vardı.

### ***Non-NMSC uygulamaları***

Birçok olgu raporları, kutanöz T-hücreli lenfoma plaklarının, ALA-PDT ile çok sayıda tedavisine yanıt verdiği konusunda görüş birliğine varmaktadır (6). Psöriatik plaklar da, çok sayıda topikal PDT uygulamalarından sonra düzelebilir hatta temizlenebilir. Plaklar arasındaki fotohassaslaştırıcının kaldırılmasındaki değişim, bununla beraber PDT-nedenli ağrıya rağmen, psöriyazis için PDT'nin klinik gelişimini de sınırlamaktadır (22). Aktinik keilitis, kondilomata akuminata, epidermodisplazia verrüsiformis, keratoakantoma, liken planus,

liken sklerozis, nevus sebaceus ve skleroderma'da topikal ALA-PDT'nin başarılı uygulamasıyla ilgili çok az rapor vardır. Alopesia areata, meme kanser metastazları ve vajinal intraepitelyal neoplazi için, topikal PDT ile şaşırtıcı sonuçlar görülmüştür.

Grossman ve ark. (23) hirsutizmde ALA-PDT'nin potansiyelini gözledi. Üç ay sonra 200 J/cm<sup>2</sup> ile tedavi edilen alanlarda, PDT-nedenli saç follikülünün nisbeten seçiciliği ile beraber, saçın %50 tekrar büyümesi gösterildi. Bu sonuçları doğrulamak için çalışmalar başlamıştır. Başarılı PDT'nin tedaviden önce lezyonun soyulmasını ayrıca gerektirmesiyle ortaya çıkmasına rağmen, inatçı siğillerin başarılı temizlenmesi iki randomize karşılaştırmalı çalışmada rapor edilmiştir (24,25). Ağrı önemsenebilir bir yan etkidir ve potansiyel kullanımını sınırlayabilir.

Plasebo kontrollü bir çalışmada, akne 5-ALA PDT'nin kullanımı araştırılmış ve 20 haftaya kadar klinik akne aktivitesinde ve sebumda azalma göstermiştir (26). Itoh ve ark. (27), birçok ay boyunca düşük dozlu, tekli 5-ALA PDT tedavisinden sonra uzun süreli yarar rapor etmişlerdir. Bu bulgular, 5-ALA-PDT'nin aknenin özel tiplerinde yararlı bir ek olabileceğine dair ümit verici bulgu sağlayabilir ama 4 haftaya kadar kabuk oluşumu, eritem ve pigmentasyon, kabul edilebilirliğini sınırlayabilir. Bu olası non-NMSC endikasyonlarında PDT ve standart tedavi arasında kozmetik sonuçların karşılaştırılması bir boşluk olarak kalmaktadır.

### **Topikal PDT'nin yan etkileri**

Ağrı, ALA-PDT sırasında sıklıkla görülür, genellikle tedavinin erken döneminde başlar, dakikalar için pik yapar, sonra tedavinin geri kalanında aynı seviyede sürer. Pratikte, lokal anestezi olmaksızın hastaların çoğu topikal PDT'yi tolere eder. Yüzde ve kafatası derisinde yerleşen büyük lezyonlar ve ülsere lezyonlar belki de en çok anestezi gereksinimi duyulanlardır.

Aydınlatmayı izleyerek kabuk oluşumuyla beraber en sık eritem ve ödem gelişir ve 2-6

haftada iyileşir. ALA nedenli PpIX'in uygulamasından 48 saat içinde vücuttan temizlenmesi gibi topikal ALA-PDT'yi izleyen, yaygın fotohassasiyet rapor edilmemiştir. Fink-Puches ve ark. (13); ALA-PDT'den sonra yapılan biyopsi 16 BCC ve 9 skuamoz hücreli karsinomda dermiste fibrozis artışı göstermesine rağmen, PDT'yi izleyen belirgin skar oluşumu nadiren gözlenir. Fibrozisin derinliği tümör kalınlığından büyüktür ve yüzeysel fibrotik ve derin non-fibrotik doku arasında keskin bir sınır oluşmuştur. Protokolün özel durumlarının; halojen slayt projektörden infrared kullanılmasıyla bazı termal doku hasarında katkıda bulunabileceği olasılığını içererek, fibrozis oluşumunu tercih edeceğini bildiren bu gözlem yaygın olarak rapor edilmemiştir. Kozmetik sonucun, sınırlı araştırmacı-kör değerlendirmesine rağmen, artan kanıt, görünüşlerin standart tedaviden sıklıkla üstün olmasıyla beraber, topikal PDT nadiren belirgin görünebilen skara neden olur. Bunun hipertermiye üstün olduğu bilinerek, en azından PDT'den sonra kollajen fonksiyonel aktivitesinin ve yapısının korunmasına en azından kısmen bağlı olduğu düşüncesinde birleşilmiştir (1). Kriyoterapi; tipik olarak epiderminin homojenizasyonu ve dermise uzanan bir koagülatif nekrozla sonuçlanırken, PDT olasılıkla daha üstün bir kosmesis tercih ederek, daha az epidermal ve dermal nekroza neden olur ve daha fazla apoptozisi artırır gözüktür. Nodüler olduğu kadar yüzeysel BCC'nın uzun süreli izleminden sonra rapor edilen, PDT'nin konvansiyonel tedaviye nazaran daha yüzeysel bir yanıtı artırdığına da daha üstün kosmesis tartışması, mükemmel bir kosmesis'le desteklenmemiştir (19).

Hiper veya hipopigmentasyon bazen, tedavi edilen alanlarda görülebilir ve sıklıkla PDT'nin altıncı ayında düzelir. ALA-PDT'yi izleyen, özellikle SCC in situ ve BCC'nın geniş lekelerinde kalıcı saç kaybı gözlenmiştir (12). Çok sayıda kafatası derisinde BCC'si olan bir hastada lezyonlar üzerindeki lokal kalınlaşma, bitişik bir

lezyona uygulanan radyoterapi sonrasında belirgin olarak daha azdı (28).

Geçerli kanıt, uzun süreli izlem kanıtı gerekmesine rağmen, ALA-PDT'nin karsinojenite için düşük bir potansiyeli olduğunu düşündürmektedir (29).

### **Fotorejuvenasyon (ışınla yeniden gençleştirme)**

Pigmenter ve vasküler anormalliklerdeki olası yararları ama kırışıklıkların tedavisindeki özel ilgisiyle; fotorejuvenasyonu arttırmak için yoğun pulse ışının (IPL) kullanılması son yıllarda çok ilgi toplamıştır. Yeniden cilt oluşmasını izleyerek, yeni kollajen oluşumu gösterilebilir (30). Cut off filtreleri 590 nm ve 755 nm olan yoğun pulse ışının kullanılması, 1064-nm Nd:YAG lasere ulaşan bir protokol gibi, fasiyal kırışıklıkların tedavisinde, benzer etkinliğe ulaşabilir (13). Zamanı anımsatmak için, özel olarak fotorejuvenasyonu özellikle arttırmak için kullanılan topikal PDT'lerle ilgili raporlar bulunmamaktadır. Bu tedaviler arasında, ışın sunum teknikleri geniş biçimde değişmesine rağmen, IPL fotorejuvenasyon için olduğu gibi PDT'de de benzer dalga boyu genişlikleri kullanılabilir, foto hasarlı deride PDT ile deri yarası oluşturulmasının etkilerinin değerlendirilmesine gereksinim vardır.

PDT'yi izleyen kozmetik sonucu yorumlayan birçok çalışmaya rağmen, foto hasarlı cildin onarımı üzerine olan potansiyel etkisi üzerinde çok az ilgi vardır. Eritem, pigmentasyon ve skar oluşumu yanında; cilt yapısını içeren diğer özellikler az ilgi toplamıştır. Subklinik non-melanom cilt kanserinin başarılı tedavisinde; foto hasarlı cildin periyodik tedavi şansı; rekürrent ALA-PDT'nin güvenilirliğinin sağlaması açısından garanti altına alınabilir. Farelerde sistemik ALA-PDT'nin; mortaliteyi arttırmadan ultraviyole nedenli cilt tümörlerinin varlığını geciktirmesi zaten gösterilmişti (32). Daha da fazla protoporfirin nedenli floresans'daki sonraki kırışıklık, belki de yıllık cilt "check-up"ının

sağlamasına yardım edebilirdi. Üzücü olan, böyle hipotezler, enfeksiyöz/enflamatuvar cilt lezyonlarının; ALA uygulanmasından sonra ayrıca ışın salması potansiyeli gibi pratik sınırlamalarla sıklıkla bozulabilir.

### **ALA-PDT'nin pratik durumları**

Topikal ALA-PDT, bir ofis pratiği ortamında ele alınabilir. Hasta, tipik olarak tedavinin sabahında lezyon hazırlanmasına katılır, kabuğun kibarca kaldırılmasını 5-ALA/m-ALA'nın krem formülünün uygulanması izler. Işına bağlı solmayı engellemek için; ışın önleyen bir pansuman uygulanır. Hasta; kullanılan ışık kaynağı ve tedavi edilecek alana bağlı, süreler için 3-6 saat sonra tedaviye döner (örn: 300-W Xenon kaynağı kullanarak 4 cm'lik bir alan büyüklüğü için 125 J/cm<sup>2</sup> sağlamak için 40 dk) A.B.D.'de, bir 5-ALA losyonu; Levulan, tedaviden önce bütün tedavi alanını aydınlatan mavi bir ışıkla, 14-18 saat boyunca kapatma olmadan fasiyal/kafatası derisi aktinik keratozlarında uygulanır (4). İlk tümör değerlendirmesi dermatolog tarafından yapılmasına rağmen, hemşireler lezyonları hazırlar ve kabul edilen bir protokol çerçevesinde tedaviyi uygular.

### **Kararlar**

ALA-PDT; non-hiperkeratotik fasiyal aktinik keratoz, SCC in situ ve yüzeysel BCC için etkili bir tedavidir. Çok merkezli karşılaştırmalı çalışmalar, aktinik keratoz ve BCC'de standart tedaviye nazaran, 5-ALA veya m-ALA kullanılarak uygulanan topikal PDT ile üstün kosmesisle işaret etmişlerdir. PDT; non-invaziv, yavaş iyileşen alanlarda iyi tolere edilecek ve tümörü çevreleyen cildi sağlam ve fonksiyonel bırakarak, avantajlar sunar. Topikal PDT, geleneksel tedavilerden şekil bozukluğunun özel bir risk taşıyabileceği anatomik alanlardaki lezyonlar ve geniş yüzeysel tümörler için özellikle yararlı olabilir. PDT'nin; ışın-hasarlı ciltteki etkileri tam olarak nitelendirilemeyecek subklinik NMSC ve enfeksiyöz/enflamatuvar/ enfeksiyöz dermatozların tedavisinde de ek potansiyel etkisi de olabilir.

**KAYNAKLAR**

1. Henderson BW, Dougherty TJ. How does photodynamic therapy work? *Photochem Photobiol* 1992; 55:145-57.
2. Peng Q, Warloe T, Berg K, et al. 5-ALA based photodynamic therapy. *Cancer* 1997; 79:2282-308.
3. Fritsch C, Lang K, Neuse W, et al. Photodynamic diagnosis and therapy in dermatology. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1998; 11:358-73.
4. Ormrod D, Jarvis B. Topical aminolaevulinic acid HCL photodynamic therapy. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1:133-9.
5. Pottier RH, Chow YFA, LaPlante JP, et al. Non-invasive technique for obtaining fluorescence excitation and emission spectra in vivo. *Photochem Photobiol* 1986; 44:679-87.
6. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:389-413.
7. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, et al. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and topical 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:414-8.
8. Szeimies RM, Radakovic S, Calzavara-Pinton PG, et al. A prospective, randomized study comparing photodynamic therapy with Metvix, to cryotherapy in actinic keratoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000; 14 (Suppl.1):235.
9. Foley P, Freeman M, Vinciullo C, et al. A comparison of photodynamic therapy using Metvix with cryotherapy in actinic keratosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15 (Suppl.2):223.
10. Morton CA, Whitehurst C, Moseley H, et al. Comparison of photodynamic therapy with cryotherapy in the treatment of Bowen's disease. *Br J Dermatol* 1996; 135:766-71.
11. Salim A, Morton CA. Comparison of photodynamic therapy with topical 5-fluorouracil in Bowen's disease. *Br J Dermatol* 2000; 114 (Suppl. 57):114.
12. Morton CA, Whitehurst C, McColl JH, et al. Photodynamic therapy for large or multiple patches of Bowen's disease and basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 2001; 137:319-24.
13. Fink-Puches R, Soyer HP, Hofer A, et al. Long-term follow-up and histological changes of superficial nonmelanoma skin cancers treated with topical delta-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Arch Dermatol* 1998; 134:821-6.
14. Morton CA, MacKie RM, Whitehurst C, et al. Photodynamic therapy for basal cell carcinoma: effect of tumor thickness and duration of photosensitizer application on response. *Arch Dermatol* 1998; 134:248-9.
15. Haller JC, Cairnduff F, Slack G, et al. Routine double treatments of superficial basal cell carcinomas using aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 2000; 143:1270-4.
16. Thissen MR, Schroeter CA, Neumann HA. Photodynamic therapy with delta-aminolaevulinic acid for nodular basal cell carcinomas using a prior debulking technique. *Br J Dermatol* February 2000; 142:338-9.
17. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CAF, et al. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; 144:832-40.
18. Leman JA, Morton CA, MacKie RM. Treatment of superficial basal cell carcinomas with topical photodynamic therapy; recurrence rates and outcome. *Br J Dermatol* 2001; 145 (Suppl.59):17.
19. Soler AM, Warloe T, Berner A, Giercksky KE. A follow-up study of recurrence and cosmesis in completely responding superficial and nodular basal cell carcinomas treated by methyl 5-aminolaevulinic acid-based photodynamic therapy along with prior curettage. *Br J Dermatol* 2001; 145:467-71.
20. Basset-Seguin N, Ibbotson S, Emtestam L, et al. Photodynamic therapy using Metvix is as efficacious as cryotherapy in BCC, with better cosmetic results. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15(Suppl. 2):226.
21. Kernland K, Karrer S, Szeimies RM, et al. Clinical PDT in dermatology. In: *Photodynamic Therapy* (Braathen LR), 1st edn. Oslo: Grey Healthcare, 2001:42-62.
22. Collins P, Robinson DJ, Stringer MR, et al. The variable response of plaque psoriasis after a single treatment with topical 5-aminolaevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1997; 137:743-9.
23. Grossman M, Wimberly J, Dwyer P, et al. PDT for hirsutism. *Lasers Surg Med* 1995; 7(Suppl):44.
24. Stender IM, Lock-Anderson J, Wulf HC. Recalcitrant hand and foot warts successfully treated with photodynamic therapy with topical 5-aminolaevulinic acid: a pilot study. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24:154-9.
25. Stender IM, Na R, Fogh H, et al. Photodynamic therapy with 5-aminolaevulinic acid or placebo for recalcitrant foot and hand warts: randomised double-blind trial. *Lancet* 2000; 355:963-6.
26. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, et al. Topical ALA-Photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2000; 115:183-92.
27. Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical 5-aminolaevulinic acid and incoherent light in Japanese patients. *Br J Dermatol* 2001; 144:575-9.
28. Morton CA, Burden AD. Treatment of multiple scalp basal cell carcinomas by photodynamic therapy. *Clin Exp Derm* 2001; 26:33-6.

29. Fuchs J, Weber S, Kaufmann R. Genotoxic potential of porphyrin type photosensitizers with particular emphasis on 5-aminolevulinic acid: implications for clinical photodynamic therapy. *Free Rad Biol Med* 2000; 28:537-48.
30. Goldberg DJ. New collagen formation after dermal remodeling with an intense pulsed light source. *J Cutan Laser Ther* 2000; 2:59-61.
31. Goldberg DJ. Intense pulsed light and Nd:YAG laser non-ablative treatment of facial rhytids. *Lasers Surg Med* 2001; 28:141-4.
32. Sharfaei S, Viau G, Lui H, et al. Systemic photodynamic therapy with aminolaevulinic acid delays the appearance of ultraviolet-induced skin tumours in mice. *Br J Dermatol* 2001; 144:1207-14.

---

*\*Orijinal İngilizce şeklinde Türkiye Klinikleri tarafından tercüme edilmiştir. Türkçeye tercümesinin doğruluğundan Türkiye Klinikleri sorumludur. Blackwell Science Limited veya Society of Cosmetic Chemists sorumluluk kabul etmemektedir. Translated by Türkiye Klinikleri Publishing House from the original English language version. Responsibility for the accuracy of the translation in the Turkish language rests solely with Türkiye Klinikleri Publishing House and is not the responsibility of Blackwell Science Limited or the Society of Cosmetic Chemists.*