

# Bir Fototerapi Ünitesinin 20 Yıllık Öyküsü

## 20-YEAR HISTORY OF A PHOTOTHERAPY UNIT

Dr. Gonca BOZTEPE,<sup>a</sup> Dr. Elif DEMİRGÜNEŞ,<sup>a</sup> Dr. Aslı ALTAYKAN,<sup>a</sup>  
Dr. Sedef ŞAHİN,<sup>a</sup> Dr. Ayşen KARADUMAN,<sup>a</sup> Dr. Fikret KÖLEMEN<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Dermatoloji AD, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANKARA

### Özet

**Amaç:** Ultraviyole (UV) tedavisi uygulanan hastalara ait klinik ve demografik özellikleri tanımlamak, tedavilere ait parametreleri, tedavi sonrasında gelişen akut ve uzun dönem yan etkileri belirlemek.

**Gereç ve Yöntemler:** Kasım 1984-Nisan 2004 tarihleri arasında PUVA, darband, genişband UVB ve lokal PUVA tedavileri uygulanan hastalara ait veriler retrospektif olarak incelendi ve 1151 (592 erkek, 559 kadın) hastaya uygulanan, 1225 tedavi kürüne ait veri elde edildi. Nisan 2004-Temmuz 2005 tarihleri arasında 1151 hastadan 226'sı (%19.6) uzun dönem yan etkiler açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Her bir tedavi küründe ortalama seans sayısı 37 (aralığı 6-670) ve uygulanan ortalama kümülatif UV dozu 109 J/cm<sup>2</sup> (aralığı 1-5100 J/cm<sup>2</sup>) idi ve tedavilerin %58'i psoriasisli hastalara uygulanmıştı. En sık oluşan akut yan etki eritemdi. Tedavi kesilmesinden ortalama 5 yıl (aralık 2-20 yıl) sonra değerlendirilen 226 hastanın 194'ünde (%85.8) hiçbir yan etki izlenmedi. En sık izlenen uzun dönem yan etki hastaların 27'sinde (%11.9) izlenen lentigolardı. Lentigolar seans sayısı 200'ün üzerinde olan hastalarda 2.47 kat, kümülatif UV dozu 100 J/cm<sup>2</sup>'nin üzerinde olan hastalarda ise 2.67 kat artmış bulundu. Hastalarının hiçbirinde bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom veya malign melanoma gelişimi saptanmadı.

**Sonuçlar:** Elde edilen bulgular; fototerapi ünitesine yönlendirilen hastaların çoğunun psoriasis hastası olduğunu, en sık oluşan akut yan etkinin eritem, en sık izlenen uzun dönem yan etkinin ise lentigolar olduğunu, lentigoların seans sayısı 200'ün veya kümülatif UV dozu 100 J/cm<sup>2</sup>'nin üzerinde olan hastalarda daha sık geliştiğini ortaya koymuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Fototerapi, fotokemoterapi, ultraviyole

**Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006, 16:7-13**

### Abstract

**Objective:** To define the clinical and demographic characteristics of patients who received ultraviolet (UV) treatments and to identify the therapy parameters, and acute and chronic side effects of UV.

**Material and Methods:** Data that belong to 1151 patients (592 male, 559 female) who received 1225 treatments with PUVA, narrowband, broadband UVB and local PUVA at the Phototherapy Unit between October 1984 and April 2004 was retrospectively analyzed. Of 1151 patients 226 (%19.6) were examined for chronic side effects between April 2004 and June 2004.

**Results:** Median number of sessions for each treatment was 37 (range 6-670), the median cumulative UV dose was 109 J/cm<sup>2</sup> (range 1-5100 J/cm<sup>2</sup>) and 58% of all treatments were applied to patients with psoriasis. Erythema was the most common acute side effect. Of 226 patients who were examined for chronic side effects after a median follow-up period of 5 years (range 2-20 years), 194 (85.8%) showed no side effects, whereas lentigines were the most common chronic side effect observed in 27 (11.9%) of the patients. Risk of developing lentigines was increased 2.47 folds for patients who received more than 200 sessions and with 2.67 folds for those who received a cumulative UV dose of more than 100 J/cm<sup>2</sup>. No patient had developed basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma or malignant melanoma.

**Conclusions:** The results of this study showed that most of the patients referred to the phototherapy unit had psoriasis, the most common acute side effect was erythema, whereas the most common chronic side effect was lentigines; and that the risk of developing lentigines increased in patients who received more than 200 sessions or a cumulative UV dose of more than 100 J/cm<sup>2</sup>.

**Key Words:** Phototherapy, photochemotherapy, ultraviolet

**Geliş Tarihi/Received:** 29.09.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22.12.2005

Bu makalenin bir bölümü XX. Ulusal Dermatoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Gonca BOZTEPE  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Dermatoloji AD, 06100, Sıhhiye, ANKARA  
gboztepe@hacettepe.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006, 16

**G**üneş ışığıyla tedavi (helioterapi) uygulanan ilk hastalara ait veriler İÖ 1400 yılına kadar uzanmaktadır. Yapay olarak güneş ışığı veren ilk lambaların üretimi ve tedavide kullanılmaları (fototerapi) ise ancak 19. yüzyılın sonlarında mümkün olabilmektedir. Bu tarihten itibaren

helioterapi yerini fototerapiye bırakmıştır. Karbon arklı lambaların kullanıma girdiği yıllarda fototerapi endikasyonlarını lupus vulgaris, akne, psoriasis, prurigo, sifiliz, lepra ve pellagra oluştuyordu.<sup>1</sup>

1925 yılında Goeckerman topikal ham kömür katranını ultraviyole (UV) ile kombine ederek bir yöntem geliştirmiş ve kendi adını verdiği bu yöntem yarım yüzyıl boyunca psoriaziste standart tedavi olarak kabul görmüştür. 1970 yılında genişband ultraviyole B (UVB)'nin tek başına kullanıldığında tedavi edici etkisi olduğu anlaşılmıştır. İlk kez o yıl hafif eritem oluşturacak dozlarda tek başına genişband uygulandığında özellikle guttat tip psoriaziste etkili olduğu rapor edilmiştir.<sup>2</sup> 1962'den itibaren topikal veya oral psoralen kullanımını takiben ultraviyole A (PUVA) uygulanmaya başlanmıştır. Genişband UVB'den farklı olarak PUVA'nın kalın plaklı psoriaziste de çok etkili olduğunun görülmesi PUVA kullanımını yaygınlaştırmıştır. Ancak özellikle psoralen kaynaklı yan etkileri ve uzun dönemde deri kanseri riskini arttırıyor olması çalışmacıları yeni arayışlara yöneltmiştir. Araştırmalar sonucunda 313 nm dalga boyu psoriaziste lezyonsuz deride en az eritem oluştururken, lezyonları en iyi tedavi eden dalga boyu olarak bildirilmiştir.<sup>3,4</sup> Darband olarak isimlendirilen bu dalga boyu Avrupa'da 1988, Amerika Birleşik Devletleri'nde ise 1996 yılından bu yana kullanılmaktadır. Gelişmeler bununla kalmamış fototerapi; UVA1 (320-340 nm), fotodinamik tedavi, ekstrakorporeal fotokemoterapi ve mikrofototerapi gibi yöntemlerle dermatolojik tedavide oynadığı rolü arttırmaya devam etmiş ve günümüzde fototerapi üniteleri dermatoloji kliniklerinin vazgeçilmez üniteleri haline gelmiştir.

Türkiye'de bir üniversite hastanesi bünyesinde kurulan ilk fototerapi ünitesi olma özelliğini taşıyan Anabilim Dalımız Fototerapi Ünitesi'nde 1984 yılından beri PUVA, genişband UVB ve lokal PUVA, 1999'dan beri ise darband UVB tedavileri uygulanmaktadır. Bu çalışmada Anabilim Dalımız Fototerapi Ünitesi'nde kuruluşundan bu yana PUVA, darband UVB, genişband UVB ve lokal PUVA tedavileri uygulanan hastalara ait klinik ve

demografik özellikleri tanımlamayı, tedavilere ait parametreleri ve akut yan etkileri belirlemeyi ve hastalarımızı UV'nin uzun dönem yan etkileri açısından değerlendirmeyi amaçladık.

## Gereç ve Yöntemler

Kasım 1984-Nisan 2004 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Fototerapi Ünitesi'nde UV tedavisi (PUVA, darband UVB, genişband UVB ve lokal PUVA) uygulanan tüm hastalara ait veriler retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri, tanıları ve uygulanan UV tedavisinin şekli özel formlara kaydedildi.

Altı seanstan daha az tedavi uygulanan (n= 38) ve dosyalarında yeterli veri bulunmayan hastalar (n= 19) çalışma dışı bırakıldı. Bazı hastalara aynı hastalık için aralıklarla farklı UV tedavi şekilleri uygulanmıştı. Bu hastalar için her bir tedavi kürüne ait veriler ayrı ayrı kaydedildi.

Bu şekilde 1151 hastaya ait 1225 tedavi kürüne ait veri elde edildi. Her bir tedavi küründe uygulanan toplam seans sayısı ve tedavi bitiminde ulaşılan kümülatif UV dozu da formlara kaydedildi. Akut yan etkiler; eritem (seans atlanmasını gerektiren), kaşıntı, yanık, kuruluk, fotoonkolizis, subungual hemoraji, pigmentasyon, hipertrikozis ve polimorf ışık erüpsiyonu benzeri döküntü başlıkları altında toplandı.

Fototerapi ünitemizde genişband UVB ve UVA tedavileri Waldmann UV 8001 K; darband UVB tedavileri Dr. Hönle Derma Ringo ve Waldmann UV 7001 K; lokal UVA tedavileri ise Waldmann UV 181 AL ve 200 AL cihazları ile uygulanmaktadır.

Fototerapi Ünitesi'nde Kasım 1984- Nisan 2004 tarihleri arasında UV tedavisi uygulanan 1151 hastadan Nisan 2004-Temmuz 2005 tarihleri arasında 226'sı UV'nin uzun dönem yan etkileri açısından değerlendirilmeyi kabul etti. Uzun dönem yan etkiler açısından değerlendirilen 226 hastadan 151'i hastaneye gelerek muayene olurken, 75 hasta telefonda yöneltilen sorulara yanıt verdi. Hastaneye gelerek uzun dönem yan etkiler açısından muayene olmayı kabul eden hastalarda ayrıntı-

lı bir fizik muayene ile; lentigo, bazal hücreli kanser, skuamöz hücreli kanser, malign melanom, erkek genital bölge tümörleri, katarakt, aktinik değişiklikler ve guttat hipomelanozis varlığı araştırıldı. Telefonda yöneltilen soruları yanıtlamayı kabul eden hastalara ise Tablo 1’de izlenen sorular yöneltildi. Elde edilen veriler SPSS 10.0 programı kullanılarak analiz edildi.

### Sonuçlar

Fototerapi Ünitesi’ne yönlendirilen 1151 hastanın (592 erkek, 559 kadın) ortanca yaşı 44 (aralığı 7-92 yaş) idi. Hastalar yaşlarına göre; 7-15 yaş arası pediatrik, 15 yaş ve üzeri erişkin hastalar olarak; gruplandığında pediatrik hastalar tüm grubun sadece %2.8’ini oluştururken, erişkin hastalar %97.2’sini oluşturmaktaydı.

Fototerapi Ünitesi’nde 17 farklı hastalık için UV uygulanmıştı. Şekil 1’de uygulanan 1225 tedavi kürünün hastalıklara göre dağılımı izlenmektedir. Tedavi kürlerinin 711’i (%58) psoriasis hastalarına uygulanmıştı. Psoriasis hastalarını, sırasıyla vitiligo (%16.5) mikozis fungoides (%8.1), alopesi areata (%5.2) ve pitriyazis likenoides (%5.0) hastaları izliyordu.

Uygulanan 1225 tedavi kürünün 730’unu PUVA (%59.6), 261’ini darband UVB (%21.3),

125’ini genişband UVB (% 10.2) ve 109’unu lokal PUVA (%8.9) oluşturuyordu.

Darband UVB’nin kullanıma girdiği 1999 yılı öncesi ve sonrasında UV tedavi şekillerinin kullanım sıklıkları incelendiğinde, en sık tercih edilen UV tedavi şeklinin 1984-1998 yılları arasında PUVA (%81), 1999 yılı sonrasında ise darband UVB (%55,3) olduğu görülmektedir. Darband UVB kullanıma girdikten sonra genişband UVB ve lokal UVA kullanım sıklığında bir değişiklik izlenmezken, PUVA kullanımının %81’den %26’ya düştüğü saptandı.

Hastalara her bir kürde ortanca 37 seans (aralık 6-670 seans) tedavi uygulanmıştı. Her bir kürde uygulanan ortanca kümülatif ultraviyole dozu 109 J/cm<sup>2</sup> (aralık 1-5100 J/cm<sup>2</sup>) idi. Tedavi kürlerinin 644’ünde (%52.6) herhangi bir akut yan etki izlenmezken, 581’inde (%47.4) en az bir akut yan etki izlenmişti. Tüm tedavi şekilleriyle en sık izlenen akut yan etki seans atlanmasını gerektiren eritemdi (%36.6). Eritem PUVA, darband UVB, genişband UVB ve lokal PUVA uygulamalarının sırasıyla %14.6, %47.9, %28.8, ve %9.2’sinde gelişmişti. Tedavi şekillerine göre oluşan eritem değerlendirildiğinde darband ile oluşan eritem diğer tedavi şekilleri ile oluşan eriteme oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda daha sık gelişmişti (p< 0.001, kıkare). Akut yan etki olarak eritemi sırasıyla kaşıntı (%14.7) ve büllerle giden yanık (%9.3) izledi. PUVA uygulamalarının 111’inde (%15.2) bulantı ve/veya kusma gelişmişti.

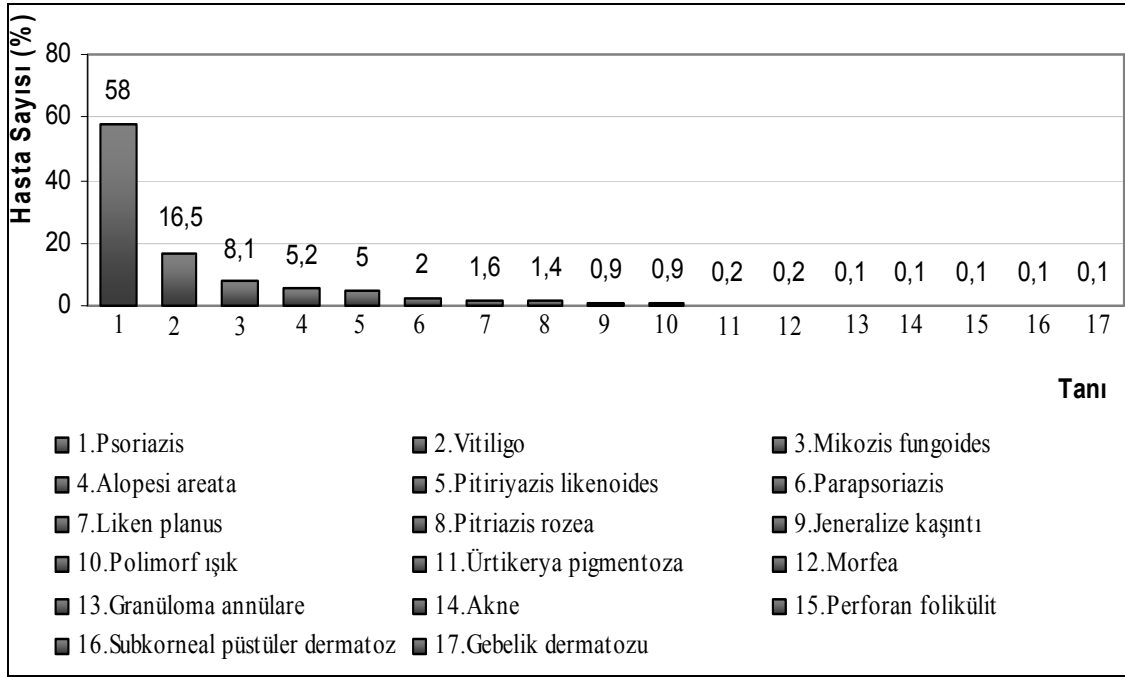
### Uzun Dönem Yan Etkiler

Tedavi kesildikten ortalama 5 yıl (aralık 2-20 yıl) sonra değerlendirilen ortanca seans sayısı 49.5 (aralık 6-580 seans), ortanca kümülatif dozları 91J/cm<sup>2</sup> (aralık 1-3000 J/cm<sup>2</sup>) olan 226 hastanın tümü bir arada incelendiğinde, 194 (%85.8)’inde hiçbir yan etki saptanmazken, 32’sinde (%14.2) UV’nin uzun dönem yan etkilerden birine rastlandı. Tedavinin kesilmesinden ortanca 8 yıl (aralık 2-20 yıl) sonra kontrol edilen 90 PUVA hastasının 69’unda (%76.6) uzun dönem yan etkiye rastlanmazken, en sık saptanan uzun dönem yan etki 16 hastada (%17.7) saptanan lentigolar idi. Bunu sırasıyla guttat hipomelanozis (n= 3) ve katarakt (n= 2) izledi.

**Tablo 1.** UV’nin uzun dönem yan etkilerini sorgulama formu.

#### FOTO(KEMO)TERAPİNİN UZUN DÖNEM YAN ETKİLERİNİ SORGULAMA FORMU

- Tedaviye girerken yüzünüzü kapatıyor muydunuz?  
 Tedaviye girerken genital bölgeyi kapatıyor muydunuz?  
 Tedavi uygulanan bölgelerde;
1. Renk değişiklikleri var mı?
  2. Derinizde biyopsi yapılmasını gerektiren herhangi bir yara çıktı mı?
  3. Elinize gelen sert, kepekli, kırmızı, küçük kabartılar var mı? (kermelenme)
  4. En az 3 aydır iyileşmeyen küçük bir yaranız var mı?
  5. İyileşmeyen yaranızdan biyopsi alındı mı?
  6. Bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom ve/veya malign melanom tanısı alan yaranız oldu mu?
  7. Gözünüzle ilgili herhangi bir sorunuz var mı?
  8. Bunlar dışında fototerapi sonrasında oluştuğunu düşündüğünüz farklı bir deri değişikliğiniz var mı? Örneğin damar çatlamaları? Deri kıvrıklıkları? Deride kabalaşma?



Şekil 1. Uygulanan tedavi kürlerinin hastalıklara göre dağılımı.

Tedavi kesilmesinden ortanca 4 yıl (aralık 2-6 yıl) sonra uzun dönem yan etkiler açısından değerlendirilen 85 darband hastasının 9'unda; ve tedavi kesilmesinden ortanca 5 yıl (aralık 2-18 yıl) sonra değerlendirilen 19 lokal PUVA hastasının 2'sinde kronik yan etki olarak sadece lentigolar saptandı. Tedavi kesilmesinden ortanca 6 yıl (aralık 3-20 yıl) sonra değerlendirilen 32 genişband hastasının hiçbirinde kronik yan etki saptanmadı. PUVA, darband, genişband ve lokal PUVA hastalarının hiçbirinde bazal hücreli karsinom (BCC), skuamöz hücreli karsinom (SCC) veya malign melanom (MM) gelişimi saptanmadı.

Toplam 20 yıllık takip süresince, kümülatif dozu  $100 \text{ J/cm}^2$ 'nin üzerinde olan hastalar ( $n=105$ ) ile  $100 \text{ J/cm}^2$ 'nin altında olan hastalar ( $n=121$ ) uzun dönem yan etki gelişimi açısından Kaplan-Meier yaşam analizi yöntemiyle incelendiğinde kümülatif dozu  $100 \text{ J/cm}^2$ 'nin üzerinde olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla uzun dönem yan etki geliştiği tespit edildi (Log Rank test  $p=0.0036$ ). Bu 2 grup toplam seans sayısı için kontrol edildikten sonra Cox regresyon analizi ile karşılaştırıldığında, kümülatif dozu  $100 \text{ J/cm}^2$ 'nin üzerinde olan hastalarda 2.67 kez (%95 güven

aralığı 1.03-6.88 kez) daha fazla uzun dönem yan etki izlendiği belirlendi ( $p=0.043$ ).

Toplam 20 yıllık takip süresince, seans sayısı 200'ün üzerinde olan hastalar ( $n=19$ ) ile 200'ün altında olan hastalar ( $n=207$ ) uzun dönem yan etki gelişimi açısından Kaplan-Meier yaşam analizi yöntemiyle incelendiğinde seans sayısı 200'ün üzerinde olan hastalarda istatistiksel anlamlı olarak daha fazla uzun dönem yan etki geliştiği tespit edildi (Log Rank test  $p=0.0003$ ). Bu 2 grup kümülatif doz için kontrol edildikten sonra, Cox regresyon analizi ile karşılaştırıldığında, seans sayısı 200'ün üzerinde olan hastalarda 2.47 kez (%95 güven aralığı 1.12-5.45 kez) daha fazla uzun dönem yan etki izlendiği belirlendi ( $p=0.025$ ).

Tedavi şekillerine göre uzun dönem yan etki görülme olasılığı, yan etkiler gelişinceye kadar geçen süreler göz önüne alınarak karşılaştırıldığında PUVA ve darband UVB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ortaya kondu (Log Rank test  $p=0.1213$ ). Tablo 2'de tedavi şekillerine göre uzun dönem yan etki gelişinceye kadar geçen süreler izlenmektedir.

**Tablo 2.** Uzun dönem yan etkiler açısından değerlendirilen hastalarda yan etki gelişinceye kadar geçen süreler.

	Hasta sayısı (n=226)	Yan etki sayısı (n=32)	Yan etkiye kadar geçen süre (yıl) Ortalama±SD	Ortalamanın %95 güven aralığı (yıl)
PUVA	90	21	15.53 ± 0.79	13.99-17.08
Darband UVB	85	9	5.69 ± 0.11	5.47-5.91
Genişband UVB	32	0	-	-
Lokal PUVA	19	2	15.51 ± 1.47	12.63-18.40

SD: Standart sapma

### Tartışma

Ultraviyolenin dermatolojide kullanıma girmesi dermatolojik tedavi yaklaşımlarını belirgin olarak etkilemiştir. Lupus vulgaris, sifiliz, lepra ve pellegra tedavisi ile başlayan ultraviyolenin dermatolojideki kullanım alanları zaman içinde genişleyerek dermatolojik hastalıkların oldukça geniş bir kısmını kapsar hale gelmiştir. Çalışmamız 20 yıl içerisinde fototerapi ünitemizde 17 farklı deri hastalığı için ultraviyole tedavileri uygulandığını ortaya koymuştur. Üniteye en sık yönlendirilen ilk 5 hastalık sırasıyla; psoriasis, mikozis fungoides, vitiligo, pitriyazis likenoides ve alopesi areata olmuştur. Üniteye yönlendirilen her 10 hastadan 9'u bu 5 hastalıktan biri nedeniyle yönlendirilirken, kabaca her 10 hastadan 6'sının psoriasisli olduğu tespit edilmiştir.

Üniteden faydalanan hastaların yaşları 7 ile 92 yaş arasında değişiyordu. Yedi yaşından küçük çocukların tek başına fototerapi kabinlerinde bulunabilmelerinin güçlüğü düşünüldüğünde yaş için alt sınırın nasıl belirlendiği ortaya çıkmaktadır. Çalışmamızın sonuçları fototerapi ünitemizin pediatik hastalara oranla erişkin hastalara daha yoğun hizmet verdiğini belirlemiştir.

Yirmi yıl süresince uygulanan tüm tedavilerin %60'ını PUVA, %21'ini darband UVB, %10'unu genişband UVB ve %9'unu da lokal PUVA oluşturuyordu. Tedavi yöntemlerinin kullanım sıklığı incelendiğinde, darband UVB'nin kullanılmaya başlandığı 1999 yılından itibaren PUVA kullanımının belirgin olarak azaldığı, buna karşılık genişband UVB ve lokal PUVA kullanım sıklığında bir değişiklik olmadığı görülmektedir. Darband UVB'nin uygulanmaya başlandığı ilk yıldan itibaren

üniteye yönlendirilen her beş hastadan üçüne önerildiği görülmektedir. Bu bilgidен yola çıkarak darband UVB'nin genişband UVB'nin alternatifi olmaktan çok PUVA'nın alternatifi olarak uygulandığını ortaya koymaktadır. Darband UVB'nin kullanımının yaygınlaşmasındaki en önemli neden bu tedavi yönteminin psoriasis, mikozis fungoides ve vitiligo gibi hastalıklarda en az PUVA kadar etkili olduğunu ortaya koyan çalışmalar olmuştur.<sup>5-7</sup>

Fototerapi ünitelerine yönlendirilen hastaların en sık karşılaştıkları yan etkinin eritem olduğu bilinmektedir. Çalışmamız her 3 hastadan en az birinde, seans atlanmasını gerektiren eritem geliştiğini, darband uygulanan hastalar tek başına değerlendirildiğinde ise bu oranın her 2 hastadan biri düzeyine çıktığını ortaya koymaktadır. Bu sonucun ünitemizde uygulanan darband UVB rejimindeki doz artışlarından kaynaklanabileceği düşünüldü. Ünitemizde darband UVB tedavisine (vitiligo hastaları hariç) ilk doz minimal eritem dozunun %70'i olacak şekilde başlanmakta ve her seansta doz %20 arttırılmaktadır.<sup>5</sup> Ancak bu rejim ile doz düşürülmesini ve/veya seans atlanmasını gerektiren eritemin sıklıkla geliştiğinin fark edilmesinden sonra her seansta yapılan doz artışları %10 veya %5 ile sınırlandırılmıştır. Bu değişiklik ile seans atlanmasını gerektiren eritem oluşumunun azaltılabileceği düşünülmektedir. PUVA'ya bağlı eritemin, darband UVB ile oluşan eriteme göre daha geç başladığı ve ancak 48 ile 96. saatlerde en üst düzeye ulaştığı bilinmektedir.<sup>8</sup> Bu bilgi özellikle haftanın ardışık 3 gününde tedavi uygulanan PUVA hastalarında istenmeyen eritem gelişmesi riskinin yüksek olacağını düşündürse de, ünitemizde PUVA tedavisine 0.5 J/cm<sup>2</sup> dozla başlanıp, her seansta sadece 0.5 J/cm<sup>2</sup> gibi bir doz artışı yapıldığından hastaların sadece %14.6'sında seans atlanmasını gerektiren eritem gelişmiştir. İlk dozu deri fototipine göre belirleyen ve sonrasında bizim çalışmamızdakine benzer şekilde doz artışları yapan bir çalışmada PUVA alan 414 hastanın %10'ununda seans atlanmasına neden olan eritem gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>9</sup>

En sık görülen akut yan etkiler sıralamasında eritemden sonra kaşıntı yer almış ve tüm tedaviler göz önüne alındığında %14.7 oranında gelişmiştir.

Bir çalışmada fototerapi ünitesine yönlendirilen hastaların %20-25'inde kaşıntı gözleendiği rapor edilmiştir.<sup>10</sup> Bulantı, PUVA tedavisi sırasında hastaların çoğunda gelişen ve yaşam kalitesini negatif etkileyen bir yan etkidir. Psoralen kullanan hastaların yaklaşık %12'sinde görüldüğüne dair bir çalışma mevcuttur.<sup>11</sup> Çalışmamızda PUVA tedavisi uygulanan her 7 hastadan 1'inde bulantı gözleendiği tespit edilmiştir. Bulantının ağırlıklı olarak psoralenin serumdaki yüksek konsantrasyonuna bağlı geliştiği bilinmektedir. Bu nedenle son yıllarda bulantısı olan hastalara önerilen psoralen dozunu tek seferde almak yerine, 10-15 dakika aralarla almaları önerilmektedir. Bu öneri hastalarımızın bir kısmında bulantıyı engellese de hastaların tümünde bulantıyı engellemek mümkün olmamaktadır. Kanımızca psoralen kaynaklı bulantı, PUVA karşısında darband UVB'nin avantajlı hale gelmesinde belirgin rol oynayan faktörlerden biridir.

Laboratuvar şartlarında psoralenlerin karaciğer hasarı oluşturdukları bilinmekle birlikte, PUVA'ya bağlı karaciğer hasarı bildirilen vakalar çok nadirdir.<sup>12</sup> Ünitimizde PUVA tedavisi öncesinde karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması rutin bir yaklaşımdır ve PUVA ancak karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda olan hastalara önerilmektedir. Çalışmamız ünitemizde son 20 yılda PUVA tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme izlenen ve/veya tedavi sırasında karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme izlendiği için PUVA tedavisi kesilen hasta olmadığını ortaya koymaktadır.

PUVA hastalarında gözlenen uzun dönem yan etkiler arasında lentigoların %37-53 oranında izlendiği ve PUVA tedavisi sonrasında göreceli olarak kısa sürede ortaya çıktıkları bildirilmiştir.<sup>11</sup> Stern ve arkadaşları 1380 psoriazisli hastayı kapsayan prospektif çalışmalarında PUVA tedavisinin başlangıcından ortalama 3 yıl sonra hastaların %45'inde, 5.7 yıl sonra ise %53'ünde lentigoların geliştiğini bildirmişlerdir.<sup>13</sup> Yaklaşık 20 yıl sonra aynı çalışmacılar aynı hasta grubunda lentigo gözlenen hastaların oranında iki kat artış olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>14</sup> Çalışmamızda ortalama 8 yıl

sonra kontrol edilen 90 PUVA hastasının 16'sında (%17.7), ortalama 4 yıl sonra kontrol edilen 85 darband UVB hastasının 9'unda (%10.6) ve ortalama 5 yıl sonra kontrol edilen 19 lokal PUVA hastasının 2'sinde (%10.5) lentigolar saptanmıştır. Stern ve arkadaşlarının çalışması ile karşılaştırıldığında PUVA uygulanan hastalarda gelişen lentigoların bizim çalışmamızda daha düşük oranda izlenmesi çalışma grupları arasındaki olası deri fototipi farkından kaynaklanmış olabilir düşüncesindeyiz. Çalışmamızda lentigo gelişmesi olasılığı hem seans sayısı 200'ün üzerinde olan hastalarda hem de kümülatif dozu 100 J/cm<sup>2</sup>'nin üzerinde olan hastalarda artmış bulunmuştur.

Literatürde PUVA hastalarında hem melanom dışı deri kanseri hem de malign melanom gelişmesi riskinin arttığını bildiren raporların varlığı iyi bilinmektedir. Uzun dönem yan etkilere dair bu sonuçlara ancak PUVA kullanılmaya başladıktan 20 yıl kadar sonra ulaşılabilmiştir.<sup>15-17</sup> Genişband UVB Goeckerman'dan bu yana yaklaşık 80 yıldır kullanılan bir yöntem olması nedeniyle deri kanseri yapıcı etki açısından ayrıntılı araştırılabilmiş ve genişband UVB uygulanan hastalarda normal popülasyonda beklenenden daha yüksek bir deri kanseri gelişim riski olmadığı ortaya konmuştur.<sup>18,19</sup> Darband UVB'nin uzun dönem yan etkileriyle ilgili yorum yapabilecek birikime bugün için ulaşamamıştır. Bugüne kadar yapılan çalışmalar göz önüne alındığında Weischer ve arkadaşları ortalama 68.3 ay takip ettikleri 126 darband UVB hastasında artmış kanser riski saptamadıklarını rapor etmişlerdir.<sup>20</sup> Man ve arkadaşları ise ortalama 4 yıl takip ettikleri 1908 darband UVB hastasında SCC, malign melanom için artmış risk saptanmazken, BCC riskini artmış olarak bulmuşlardır.<sup>21</sup>

Yaptığımız çalışmada uzun dönem yan etkiler açısından değerlendirilen 226 hastanın ortalama 5 yıl (aralık 2-20 yıl) takip sonrasında hiç birinde melanom dışı deri kanseri ve/veya malign melanoma gelişmediği tespit edildi. Bu sonucun elde edilmesinde; lentigolara daha seyrek rastlanmasında olduğu gibi; popülasyonumuzun Avrupalı ve Kuzey Amerikalı bireylere oranla daha yüksek deri fototipi olan bireylerden oluşmasının rolü

olabileceği düşünülmektedir. Hastalarda henüz melanom dışı deri kanseri ve/veya malign melanoma rastlanmamış olsa da solar hasarın bir belirteci olan lentigoların varlığı ilerleyen dönemlerde gelişebilecek deri kanserleri yönünden dikkatli olmamız gerektiğini vurgulamaktadır. Bu bağlamda ünitemizde uzun dönem yan etkiler açısından değerlendirmeler sürdürülmektedir. İleride hasta grubunun daha büyük bir kısmına ulaşıldığında daha net sonuçlar elde edilebilecektir.

Çalışmamızın sonuçları 20 yılda Hacettepe Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı Fototerapi Ünitesinde ultraviyole tedavileri uygulanan her 5 hastadan 3'ünün psoriasis hastası olduğunu, darband UVB kullanıma girdikten sonra PUVA kullanımının 1/3 oranında azaldığını, en sık seans atlanmasına neden olan akut yan etkilerin eritem, olduğunu ortaya koymuştur. Çalışma süresince ünitemizin kuruluşundan bu güne dek geçen 20 yılda tedavi uygulanan her 5 hastadan biri uzun dönem yan etkiler açısından değerlendirilmiş ve seans sayısı 200'ün üzerinde olan hastalar ile kümülatif dozu 100 J/cm<sup>2</sup>'nin üzerinde olanlarda lentigo gelişmesi riskinin 2 kattan fazla arttığı belirlenmiştir. Uzun dönem yan etkiler açısından henüz değerlendirilemeyen hastalar da değerlendirildiğinde daha sağlıklı sonuçlara ulaşılabilecektir.

### Teşekkür

*Fototerapi ünitemizde hastalara tedavileri uygulayan teknisyenlerimiz Aynur Diri ve Hüsne Öztürk'e özverili çalışmaları için ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr. Banu Çakır'a istatistiksel analizlerdeki yardımları için teşekkür ederiz.*

### KAYNAKLAR

- Roelands R. The history of phototherapy: Something new under the sun. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:926-30.
- Höningsmann H, Pinton PC, Ortel B. Phototherapy and photochemotherapy. In: Dubertret L, ed. *Psoriasis*. ISED, İtalya, 1994, s.135.
- Fisher T. UV-light treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol* 1976;56:473-9.
- Parrish JA, Jaenicke KF. Action spectrum for phototherapy of psoriasis. *Br J Dermatol* 1981;119:11-9.
- Boztepe G, Karaduman A, Şahin S, Hayran M, Kölemen F. The effect of maintenance narrow-band ultraviolet B phototherapy on the duration of remission for psoriasis: A prospective randomized clinical trial. *Int J Dermatol*, online early; 0(0), - .doi:10.1111/J.1365-4632.2004.02398.x.
- Boztepe G, Şahin S, Ayhan M, Erkin G, Kölemen F. Narrowband UVB phototherapy to clear and maintain clearance in patients with mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:242-6.
- Ada Buzluk S, Şahin S, Boztepe G, Karaduman A, Kölemen F. No additional effect of topical calcipotriol on narrow-band UVB phototherapy in patients with generalized vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:79-83.
- van Praag MC, Tseng LN, Mommaas AM, Boom BW, Vermeer BJ. Minimising the risks of PUVA treatment. *Drug Saf* 1993;8:340-9.
- Morison WL, Marwaha S, Beck L. PUVA-induced phototoxicity: Incidence and causes. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:183-5.
- Kirby B, Rogers S. Treatment of PUVA itch with capsaicin. *Br J Dermatol* 1997;137: 152.
- Laube S, George SA. Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy. *J Dermatolog Treat* 2001;12:101-5.
- Pariser DM, Wyles RJ. Toxic hepatitis from oral methoxsalen photochemotherapy (PUVA). *J Am Acad Dermatol* 1980;3:248-50.
- Rhodes AR, Stern RS, Melski JW. The PUVA lentigo: an analysis of predisposing factors. *J Invest Dermatol* 1983;81:459-63.
- Stern RS. Actinic degeneration and pigmentary change in association with psoralen and UVA treatment: A 20-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:61-7.
- Stern RS, Laird N. The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Cancer* 1994;73:2759-64.
- Stern RS, Lunder EJ. Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5.
- Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *N Eng J Med* 1997;336:1041-5.
- Pittelkow MR, Perry HO, Muller SA, Maughan WZ, O'Brien PC. Skin cancer in patients with psoriasis treated with coal tar. A 25-year follow-up study. *Arch Dermatol* 1981;117:465-8.
- Larko O, Swanbeck G. Is UVB treatment of psoriasis safe? A study of extensively UVB-treated psoriasis patients compared with a matched control group. *Acta Dermato Venereol* 1982;62:507-12.
- Weischer M, Blum A, Eberhard F, Rocken M, Berneburg M. No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: A first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004;84:370-4.
- Man I, Crombie IK, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J. The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TL-01) phototherapy: Early follow-up data. *Br J Dermatol* 2005;152:755-7.