

Vitiligoda Puva Tedavisi

PUVA THERAPY IN VITILGO

Dr. ÜmitÇOLAKOr.LU.Pror.Dr.ErbakGÜRCEY

A.Ü. İbni Sina Hastanesi Cildiye ABO. ANKARA

ÖZET

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na, Eylül 1986-Kasım 1988 tarihleri arasında başvuran kırk vitiligolu hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların 27'si kadın, 13'ü erkekti. Yaş dağılımı 14-60, hastalık süreleri 1-27 yıl arasında idi. Hastalarımıza vitiligo tanısı klinik olarak konuldu. Çalışmamıza 33 generalize, 5 lokalize, 2 segmental vitiligolu hasta alındı. Hasta seçiminde PUVA tedavisinin kontrendikasyonları dikkate alındı. Tedaviden önce ve her altı ayda bir göz muayeneleri, lam kan, sedimenlasyon, tam idrar, karaciğer ve böbrek fonksiyonları, total lipid, kolesterol, trigliserid, total protein, albumin ve açlık kan şekeri tetkikleri yapıldı. Hastalara 0,6 mg/kg olacak şekilde 8-MOP oralyoldan verildi, iki saat sonra UVA ışınına alındı. Haftada 2-3 gün tedavi uygulandı. UVA uygulama dozu 0,5 J/cm² ile başlanıp maksimum 8,5 J/cm²'ye çıkıldı. Tedavi başladıktan 1-3,5 ay sonra (8-30PUVA) perifolliküler maküller halinde repigmentasyonlar ortaya çıktı. Tam ve tamayakın düzelme 12-24 ay sonra gözlemlendi. Tedaviye öncelikle gövde, yüz, kollar ve bacaklardaki lezyonlar cevap verdi. Vitiligonun klinik tipleri ve hastalık süreleri ile tedaviye alınan hastaların bir kısmında akut yan etkiler ortaya çıktı. Bu yan etkiler tedavinin devamına engel olmadı.

Tedavi süresince hastaların hiçbirinde sistemik yan etki ortaya çıkmadı.

Anahtar Kelimeler: Vitiligo. PUVA

TKlin Dermatoloji 1991. 1:10-20

Geliş Tarihi: 8.4.1990

Kahul Tarihi: 25.12. 1991

Yazışma Adresi: Dr. ÜmitÇOLAKOGI.U
A.C.İbni Sina Hastanesi Cildiye ABD
ANKARA

SUMMARY

This study was performed on forty vitiligo patient who were admitted to Ankara University Faculty of Medicine Dermatology department between September 1986 and November 1988. There were 27 female and 13 male patients and their ages were between 14-60 years. Their disease duration were 1-27 years. Vitiligo diagnosis was established according to clinical findings. 33 generalized, 5 localize and 2 segmental vitiligo patients were included in this study. The contrindications of PUVA treatment were taken account in selection of patients. Complete blood count, sedimentation, complete urine analysis, liver and kidney function tests, total lipid, cholesterol, triglyceride, total protein, albumin and fast blood glucose levels were assayed before and every six months during the treatment. 8-MOP was administered 0,6 mg/kg orally and after two hours the patients were taken in UVA treatment. The treatment was continued 2 or 3 days weekly. UVA was administered initially 0,5 J/cm² then gradually increased and maximum dosage was 8,5 J/cm². After the treatment commenced repigmentation was achieved as perifollicular macules in 1-3,5 months (8-30 PUVA). Complete remission was observed after 12-24 months. Especially the lesions on trunk, face, legs and arms gave response to treatment. There were acute side effects in some patients but these were not a handicap for ceasing the treatment. Systemic side effects were not observed.

Keywords: Vitiligo. PUVA

Turk J Dermatology 1991. 1:10-20

Vitiligo edinsei, progresif bir depigmentasyon hastalığıdır. Klinik olarak depigmentasyon keskin sınırlı, değişik büyüklük ve lokalizasyonda, genellikle simetrik maküllerle karakterizedir. Bazen unilateral ve dermatomal bir dağılım gösterebilir (1-8).

Dünyadaki birçok araştırmalara rağmen vitiligo- nun etyopatogenezi halen karanlıktır. Hastaların %30'unda aile anamne/i vardır. Hastalığın başlamasında emosyonel stress, fizik yaralanma, güneş ya- nığı gibi faktörler rol oynar (1,2,4,5,8).

Vitiligo etyopatogenezinde üç teori vardır:

- 1) Otoimmün teori,
- 2) Nöral teori,
- 3) Self destrüksiyon teorisii.

Vitilgoda otoimmunityi destekleyen bulgular vardır. Bu hastalarda antimelanin antikorları saptamıştır. Sıklıkla tiroid dokusu ve gastrik pariclal hü- crelerde olduğu gibi organospesifik antikorlar da bu- lunur (1,2,5,7,8). Ayrıca vitiligo diğer otoimmun has- talıklarla birliktelik gösterir (1,2,4,6-8,11-13). Bu hastalarda T-helper, helper / supresor oranında ve doğal öldürücü hücrelerde belirgin bir artış saptan- mıştır (7,15). Epidermal Langerhans hücrelerinin vitiligo etyopatogenezindeki rolü kesin bilinmemek- tedir (7,12,14,16).

Nöral hipoteze göre periferik sinir uçlarından salınan nörokimyasal medialörler melanosit yıkı- mından veya melanin sente/indeki inhibisyon dan so- rumludur (1,2,4,5,8,17).

Self destrüksiyon teorisine göre, melanin sentezi sırasındaki bir metabolit destrüksiyona yol açmakta- dır (1,2,4,5,8,17).

Vitiligo kişilerde kozmetik ve psikiş bozuk- luklara yol açan sosyal bir sorun olduğundan, yüzyıl- lardır değişik yöntemlerle tedavi edilmeye çalışıl- mıştır.

Etyopatogenezini halen karanlık olan vitiligo- nun tedavisinde günümüzde de bazı gü- çlükler vardır. Uygulanan tedaviler sempto- matiktir.

Yüz, boyun ve eller gibi sosyal açıdan önem taşıyan bölgelerin lokalize lezyonları kozmetiklerle gizlenebilir (1,2,4,5,17- 19).

Vitiliginöz lezyonlar vücudun %40'ından fazla- sını kaplıyorsa normal derinin % 20'lik hidrokino- n monobenzileterle depigmentasyonu yapılabilir (1,2,5,17,19).

Kortikosteroidler intralezyonel veya topik ola- rak vitiligo tedavisinde kullanılabilir (1,2,4,5,17,19).

Lokalize vitiligo makülleri, topik psoralen-UVA ile tedavi edilebilir. Psoralenlerin topik uygulaması, sıklıkla şiddetli fotosensitivite lezyonlarının oluşma- sına yol açar ve etkisi sınırlıdır (2,4,18,20,21). Mela- nositlerin otolog greftlenmesi ile 35 vitiligolu has- ta tedavi edilmeye çalışılmıştır. Pigmente epi- dermal greft vitiliginöz alana transfer edilmiş ve vakaların %90'ından fazlasında iyi sonuçlar elde edilmiştir. Etkin bir tedavi olmasına rağ- men sınırlı bir deri alanına uygulanabilmektedir (7).

Yeni fotoaktif ilaçlar Khellin ve fenilanin UVA ile birlikte vitiligo tedavisinde kullanılmaktadır (7,9,22-24). Ancak klinik kullanım için daha ileri ça- lışmalara ihtiyaç vardır (7).

Son yıllarda ortaya atılan ve modern bir tedavi yöntemi olan P U V A (Psoralen + U V A) günümüzde vitiligonun en etkili tedavisi olarak gösterilmektedir. P U V A tedavisi vitiligo dışında diğer deri has- talıklarında da kullanılan ve ülkemizde de uygulan-makta olan bir yöntemdir (1,2,4,5,7,8,19,23,25- 30).

Bu çalışmamızda P U V A tedavisinin, vitiligolu hastalardaki etkisini klinik ve labaratuvar olarak değerlendirmeyi amaçladık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Ankara Üniversitesi Tıp Fakül- tesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na, Eylül 1986- Kasım 1988 tarihleri arasında tedavi için başvu- ran 40 vitiligolu hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Tedaviye aldığımız 40 hastanın 27'si kadın, 13'ü erkekti.

Hastalarımızın yaş dağılımı 14-60 ortalama yaş 29,8+/-11,1 idi. Hastalık süreleri 1-27 yıl arasında değişmekte idi.

Hastalarımıza şu incelemeler yapıldı.

1) Klinik inceleme: Hastalarımıza vitiligo tanısı klinik değerlendirme ile konuldu. Çalışma materye- limizi 33 generalizc, 5 lokalize, 2 segmenlal vitiligolu hasta oluşturdu.

2) Hastalar aile hikayesi, vitiligo ile birlikte ola- bilen otoimmun hastalıklar yönünden sorgulandı.

3) Hasta seçiminde P U V A tedavisinde kontrendike olan aşağıdaki durumlar dikkate alındı.

a) Ciddi düzeyde renal, hepatik ve kardiovas- küler patolojisi olanlar.

- b) Gebelik ve emziren anneler
- e) Afaki ve kataraktlı hastalar
- d) Işık duyarlılığı, olanlar (Sistemik lupus erimatozis, porfiriavb.)
- e) Oniki yaşından küçük olanlar
- 0 Sistemik ışık duyarlandırıcı ilaç kullananlar (fenotiazinler, tiazid grubu diüretikler, telra.siklin devirleri, griseofulvin vb.)
- g) Karsinojen ve kokarsinojenlerle geçmişte teması olanlar
- h) Deriye ait malinite öyküsü olanlar
- i) Sistemik sitostatik ilaç kullananlar
- J) Melanoması olan ve melanoma anamnezi veren hastalar

4) Laboratuvar inceleme: P U V A tedavisinin sistemik yan etkilerinin takibi için, tedaviden önce ve her altı ayda bir tam kan, sedimentasyon, tam idrar, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, total lipid, kolesterol, trigliserid, total protein, albumin, açlık kan şekeri tetkikleri yaptırıldı.

Tedaviden önce ve her altı ayda bir göz muayeneleri yaptırıldı.

5) Tedavinin uygulanışı: Hastalarımıza 8-Methoksipsoralen (8-MOP) (Oksaralen kapsül 10 mg) oral yoldan 0,6 mg/kg olacak şekilde verildi. En düşük doz 20 mg, en yüksek doz 50 mg idi. Hastalar ilacı aldıktan 2 saat sonra U V A ışınlamasına alındılar. U V A kaynağı olarak Waldmann 8001 K fototerapi ünitesi kullanıldı. U V A uygulama dozu başlangıçta 0,5 J/cm² olarak ayarlanıp eritem ve yanma yoksa her seansta 0,5 J/cm² arttırılarak en fazla 8,5 J/cm²'ye kadar çıkıldı. Hastalar fototerapi kabinine girerken gözleri kapatıldı. Tedaviden çıktıktan sonra gözler özel gözlüklerle korundu. Tedavi hastaların sosyal durumlarına göre haftada 2 veya 3 gün olacak şekilde düzenlendi. Hastalar tedaviye cevap ve tedavide görülebilecek yan etkiler yönünden haftada bir klinik olarak değerlendirildi.

İlk repigmentasyonun ortaya çıktığı süre, uygulanan P U V A seansı, toplam J/cm² olarak değerlendirildi. Altı aydan sonra repigmente olan alanlar, depigmente alanlarla kıyaslanarak tedaviye alınan cevaplar yüzdelerle belirlendi.

Bulantı şikayeti olan hastalara ilacı sütle almaları önerildi. Lokalize eritemli bölgeler kapatılarak tedaviye devam edildi. Generalize eritemli durumlarda, klinik tablo gerilinceye kadar tedaviye ara verildi. Kuruluğa bağlı kaşıntılarda vazelin pür uygulandı şiddetli kaşıntılarda antihistaminikler verildi.

Değişik sebeplerle tedaviye kısa süre ara verilen hastalarda tedaviye tekrar başlarken ışın dozu düşürüldü.

BULGULAR

P U V A tedavisi uyguladığımız 40 vitiligolu hastanın, 33'ü generalize, 5'i lokalize, ikisi segmental vitiligolu olarak belirlendi. Çalışmamızda kadınlar erkeklerden fazla idi. Tedaviye aldığımız 40 hastadan 3'ünün (%7,5) birinci dereceden yakınlarında vitiligo vardı. 4 hastada (%10) vitiligo + tiroid patolojisi saptandı. Bir hastamızda vitiligo ile birlikte psoriasis de vardı. Tedaviye alınan 40 hastadan 39'unda repigmentasyon, tedavinin başlangıcından 1-3,5 ay (8-30 tedavi) sonra ortaya çıktı. Etkinin gözleendiği toplam U V A dozu 11-180 J/cm² olarak belirlendi. Altı ayda bir yapılan repigmente alanlarla depigmente alanların karşılaştırılmasında, ilk altı aydan sonra % 15-45 arasında, bir yıldan sonra %30-90 arasında, iki yıldan sonra %50-99 arasında repigmentasyonlar saptandı.

Biri lokalize, diğeri generalize vitiligolu iki hastanın tedavileri tamamlandı. Lokalize vitiligolu hastaya 26 ay süre ile 116 P U V A , toplam 881,5 J/cm²'lik U V A uygulandı. Bu süre sonunda yüz ve göğüs ön yüzünde lokalize olan depigmente maküller tamamen repigmente oldu. Generalize vitiligolu hasaya 23 ay süre ile 144 P U V A toplam 1137 J/cm² 'lik U V A uygulandı. Yüz, boyun, dirsekler, dizler, gövde ön ve arka yüzü el ve ayak üstleri tamamen repigmente oldu. Penis ve skrotum bölgesindeki depigmente maküller de büyük oranda repigmentasyon ortaya çıktı, fakat tam düzelme gözlenmedi. Bu hastaların özellikleri ve tedaviye verdikleri cevaplar Tablo-1'de gösterilmiştir. Bu iki hastanın tedavinin bitiminden sonra yapılan klinik kontrollerinde, normal ve repigmente derilerinde bugüne kadar hiçbir değişiklik saptanmadı.

Hastalarımızdan onikisi değişik sosyal sorunları nedeniyle tedavilerini sürdürmediler. Bunlardan 8'i

generalize, 3'ü lokalize ve biri segmental vitiligolu idi. Bu hastalara 1-25 ay arasında değişen sürelerde 11-137 seans P U V A uygulandı. Generalize vitiligolu bir hastamıza 9 ay süre ile 40 tedavi ve toplam 134,5 J/cm²'lik U V A dozu uygulamasına rağmen repigmentasyon cevabı alınmadı. Diğer 11 hasatamızda repigmentasyon cevabı 8-30 P U V A ve toplam 14-180 J/cm²'lik U V A dozunda ortaya çıktı. Bu hastaların özellikleri ve tedaviye verdikleri cevaplar Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastalarımızdan 26'sının tedavileri halen devam etmektedir. Bunlardan 24'ü generalize, biri lokalize ve biri segmental vitiligolu olup, bunlardan repigmentasyon cevabı, 8-21 P U V A ve toplam 11-102 J/cm²'lik U V A dozunda ortaya çıktı. Bu hastaların özellikleri ve tedaviye verdikleri cevaplar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tedaviye aldığımız 40 hastadan 39'unda (%97,5) repigmentasyon cevabı alındı. Repigmentasyonlar bütün hastalarımızda, genellikle devamlı büyüyen

perifoliküler maküller halinde oldu. Daha az oranda bazı lezyonlarda kenardan merkeze doğru repigmentasyonlar gözlemlendi. Repigmentasyon cevabının ortaya çıkışı 4-16 hafta arasında oldu. Ancak belirgin bir kozmetik düzelme haftada 2-3 tedavi ile ortalama 12-24 ay sonra ortaya çıktı.

Tedaviye öncelikle cevap veren bölgeler, gövde, yüz, kollar bacaklar oldu. El ve ayak sırtı, parmak uçları, avuç içleri, topuklar genellikle uzun süreli tedaviye rağmen çok az repigmente oldu.

Repigmentasyon cevabı vitiligonun, tipi ve hastalık süreleri ile korelasyon göstermedi. Hastalık süresi ile tedaviye alınan cevaplar arasında belirgin bir fark saptanmadı. Halta hastalık süresi on yıl olan generalize vitiligolu bir hastamızda da kısa sürede olumlu sonuçlar alındı (Şekil 1,2,3,4,5,6).

Tablo 1. Tedavisi tamamlanan hastalar

Sıra No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Hastalık		8-MOP dozu (mg)	Haftalık Tedavi Sayısı	Repigman tasyonun başladığı seansı	Repig. başladığı U V A dozu (J/cm ²)	Tedavi süresi (ay)	Toplam seans sayısı	U V A dozu (J/cm ²)	Toplam Alınan Sonuç
				Süresi (yıl)	Klinik Tip								
1	M.K.Y.	15	K	3	ixikajize	20	2	13	36.5	26	116	881.5	%99
2	M.B.	25	ti	2	Jeneralize	40	3	20	90.5	23	144	1137	%95

Tablo 2. Tedavisi tamamlanmayan hastalar

Sıra No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Haslak		8-MOP dozu (mg)	Repigman Haftalık Tedavi Sayısı	Repig. tasyonun başladığı seansı	Repig. başladığı U V A dozu (J/cm ²)	Tedavi süresi (ay)	Toplam seans sayısı	Toplam U V A dozu (J/cm ²)	Alınan Sonuç
				Süresi (>1)	Klinik Tip								
1	S.T.	47	K	2	Jeneralize	40	2	23	80.5	25	137	906.5	%50
2	B.G.	33	K	20	Jeneralize	30	2	30	180	19	121	879	%40
3	G.B.	50	E	3	Jeneralize	50	2	28	117	21	117	696	%35
4	M.C.	21	E	12	Jeneralize	40	3	22	77	17	120	741.5	%50
5	A.E.	31	K	3	Jeneralize	30	3	11	33	12	92	700	%45
6	R.E.	60	E	2	Jeneralize	40-	3	—	—	9	40	134.5	—
7	S.A.	48	E	2.5	Jeneralize	40	3	16	51	8	87	33	%45
8	H.D.	31	K	9	Jeneralize	30	2	8	14	3	23	127.5	—
9	Z.Ş.	18	E	1.5	ix>kalize	40	2	24	130.5	12	76	572.5	%30
10	B.D.	18	K	6	Lokalize	30	3	8	14	1	12	39	—
11	Ş.D.	17	E	10	ixikalize	20	2	8	14	1	11	33	—
12	c. u.	23	K	1	Segmental	20	3	8	42.5	6	66	149.5	%45

Tablo 3. Tedavisi devam eden hastalar

Sıra No	Adı Soyadı	Yaş	Cins	Hastalık Süresi (yıl)	Klinik Tip	8-MOP dozu (mg)	Haftalık Tedavi Sayısı	Repigman tasyonun başladığı seansı	Repig. başladığı UVA dozu (J/cm ²)	Tedavi süresi (ay)	Toplam seans sayısı	'toplam L'VA dozu (J/cm ²)	Alınan Sonuç
1	F.A.	21	K	3	Jeneralize	30	2	17	76.5	28	204	1585.5	%75
2	S "	14	K	8	Jeneralize	20	2	8	11	26	117	795.5	%50
3	S.Y.	39	K	20	Jencralize	40	2	11	33	26	118	444	%60
4	D.Ç.	14	K	?	Jeneralize	30	34	20	88.5	26	202	1793.5	%80
5	B.B.	34	K	27	Jeneralize	30	2	14	52.5	21	153	977.5	<%60
6	B.A.	26	K	8	Jeneralize	30	2	17	58.5	18	112	302.5	%70
7	O.B.	18	E	10	Jeneralize	30	3	14	52.5	17	107	770	%90
8	S.C.	27	K	2	Jeneralize	30	2	9	22.5	15	91	307	%45
9	F.S.	32	E	15	Jeneralize	30	3	12	28.5	15	137	1084.5	%75
10	S.A.	40	K	10	Jeneralize	30	3	9	22.5	13	125	912.5	%45
11	S.Ş.	32	K	15	Jeneralize	30	3	11	25.5	10	72	522	%70
12	M.Y.	38	E	8	Jeneralize	40	3	18	14	6	33	93.5	%15
13	L.U.	25	K	20	Jeneralize	30	2	8	18	6	51	246	%38
14	A.A.	40	E	15	Jeneralize	40	2	19	45.5	6	58	283	%30
15	Z.T.	30	K	23	Jeneralize	30	2	15	32.5	6	38	169.5	%45
16	M.K.	38	K	10	Jeneralize	40	3	10	20	6	54	143.5	%35
17	G.Ç.	29	K	2.5	Jeneralize	30	2	8	14	6	43	172.5	%50
18x	S.Ç.	22	K	3	Jeneralize	30	2	15	26	3.5	32	141.5	
19	v. ü.	34	K	9	Jeneralize	30	2	9	22.5	3.5	30	167	
20	İ.A.	26	K	5	Jeneralize	20	3	20	59.5	3.5	34	115	
21	W.R.	36	E	25	Jeneralize	40	2	21	102	3.5	25	144	
22	n.n.	29	K	7	Jeneralize	20	2	9	22.5	3	23	121	
23	B.B.	51	K	1	Jeneralize	30	2	11	24	2	17	36.5	
24	S.A.	24	K	15	Jeneralize	20	2	8	15	1.5	9	24	
25	Ş.D.	19	K	1.5	İx)kalize	30	3	8	14	1.5	11	33	
26	H.A.	19	E	3	Scgmental	30	3	11	33	20	118	932	%80

Tedavinin devam ettiği sürede hastaların üçünde (%7,5), kısmi repigmente olan lezyonlarda tekrar depigmentasyonlar ortaya çıktı.

Tedavinin ileri safhalarında yineleyen depigmentasyonlar tekrar repigmente oldu.

Tedavi süresince izlediğimiz 40 hastanın 28'inde eritem, 17'sinde kaşıntı, 15'inde bulantı ve kusma, 4'ünde vezikül ve büll oluşumu 3'ünde baş dönmesi ve birinde baş ağrısı ortaya çıktı. Bu yan etkilerin hiçbiri tedavinin tamamen kesilmesini gerektirecek şiddette olmadı. Hastalarımızda gözlenen akut yan etkiler ve yüzdeleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Subakut döneminden sonra hastaların hepsinde normal deride depigmentasyonda artışlar oldu.

Hastalarımızın 5'inde (%12,5) tırnaklarda sararmalar şeklinde renk değişiklikleri gözlemlendi. Tırnakların kapatılarak tedaviye devam edilmesi sonucu ileri dönemde tırnakların rengi normale döndü.

İki hastamızda (%5) çene bölgesindeki kıllarda renkte koyulaşma ve kalınlaşmalar oldu.

İki hastamızda orlaya çıkan konjonktivit dışında göz komplikasyonu saptanmadı.

Hastalarda tedaviden önce ve her altı ayda bir yapılan tam kan, sedimentasyon, tam idrar, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, total lipid, (otal protein, albumin, açlık kan şekeri tetkilerinde geçici veya kalıcı patolojik değişiklikler saptanmadı.

TARTIŞMA

Vitiligoda etkili bir tedavi yöntemi olarak bilinen PUVA fotokemoterapisi, kelime anlamı olarak psoralen-ultraviyole A ışını demektir. Vitiligoda fotokemoterapinin amacı doğal fotoaklif maddeler olan psoralenlerin topikal veya sistematik kullanımı ve ultraviyole A ile deride melanin stimülasyonudur. PUVA tedavisinde kullanılan psoralenler kimyasal

olarak 3'lü bir furocumarin halkasından oluşurlar (Şekil 7), (31,32).

P U V A tedavisinde, psoralenlerin alınmasını takiben 320-400 nm. dalga boylarındaki U V A ışını uygulanır. Son yıllarda P U V A tedavisi için yüksek seviyede U V A ışığı veren lambalar geliştirilmiştir. Işın kaynağı olarak en çok kullanılan ve bütün gereksinimleri karşılayan G T E sylvania tipi floresans lambalarıdır (26,32).

P U V A tedavisinde U V A do/u cm²'ye düşen Joule (elektromanyetik enerji birimi) olarak ayarlanmaktadır. Tedaviye 0,5 J/cm²'lik dozla başlanıp bu doz tedrici olarak arttırılmaktadır. Tedavinin sıklığı haftada 2-3 gün olacak şekilde önerilmektedir (1,2,4,5,8,19,29,31). Yapılan bir çalışmada hastalara hergün P U V A tedavisi uygulanmış ve %60'ında belirgin repigmentasyon cevabı alınmıştır (33).

P U V A tedavisinin etki mekanizması UVA-psoralen-DNA bağlanmasına dayalıdır (18,31,34).

UVA-psoralen-DNA bağlanmasının sonucu olarak, melanositlerde büyük olasılıkla tirozinaz enzim indüksiyonuna bağlı stimülasyon ile pigmentasyonda artış ortaya çıkmaktadır (5,18). Ayrıca vitiligoda P U V A tedavisi ile epidermiste bulunan melanosilik bir toksinin eliminasyonun sağladığı kabul edilmektedir. Böylece kıl folliküllerinde istirahat halinde bulunan melanositler stimüle edilerek depigmente deri sahasına göç etmektedirler (23).

P U V A tedavisinin immunosüpresif etkileri de vardır. Bu tedavinin Langerhans hücre sayısı ve fonksiyonunu azalttığı, T-lenfositlerini harap ettiği, E rozet formasyonunu azalttığı bildirilmiştir (23,31,32).

Vitiligoda P U V A tedavisi uzun sürelidir. Repigmentasyon genellikle tedavinin başlamasından 1-4 ay (15-25 tedavi) sonra görülmeye başlar (5,23,29). 15-25 tedavi arasında küçük perifoliküler repigmentasyonun ortaya çıkışı tedaviye alınacak cevap açısından iyi bir prognostığın işareti olarak kabul edilmektedir (5).

Tedaviye aldığımız 40 hastadan 39'unda repigmentasyon tedavinin başlangıcından 1-3,5 ay (8-30 tedavi) sonra ortaya çıktı. Bu bulgularımız literatür bulguları ile uygunluk göstermektedir.

Literatüre göre 200 seansdan sonra iyilik %83'c çıkmaktadır. Derinin hastalıklı yüzeyinin %80-100 oranında repigmente olması başarı kabul edilmekte-

dir (5). Yapılan bir çalışmada %92,3 oranında olumlu sonuç alınmıştır (37). Diğer bir çalışmada 4 aydan sonra %50,10 aydan sonra %100 repigmentasyon gözlenmiştir (10,35). Tam ve tama yakın düzelme 12-24 ay (100-300 tedavi) sonra ortaya çıkmaktadır (5,23,29).

Biz çalışmamızda 6 aydan sonra %45'e, 1 yıldan sonra %90'a ve iki yıldan sonra %99'a kadar ulaşan repigmentasyonlar elde ettik. Bu bulgularımız literatürle uyum göstermektedir.

P U V A tedavisinde repigmentasyon perifoliküller maküller halinde ortaya çıkar (5,23,29). Hastalarımızda da repigmentasyonlar genellikle bu şekilde ortaya çıktı.

Literatür bilgilerine göre en iyi sonuçlar yüz, boyun, gövde, kollar ve bacaklardaki lezyonlarda ortaya çıkmaktadır. Dudaklar eller ve ayaklar özellikle parmak uçları, avuç içleri ve topuklar, penis tedaviye zayıf cevap veren bölgeler olarak belirtilmektedir (5,23,29).

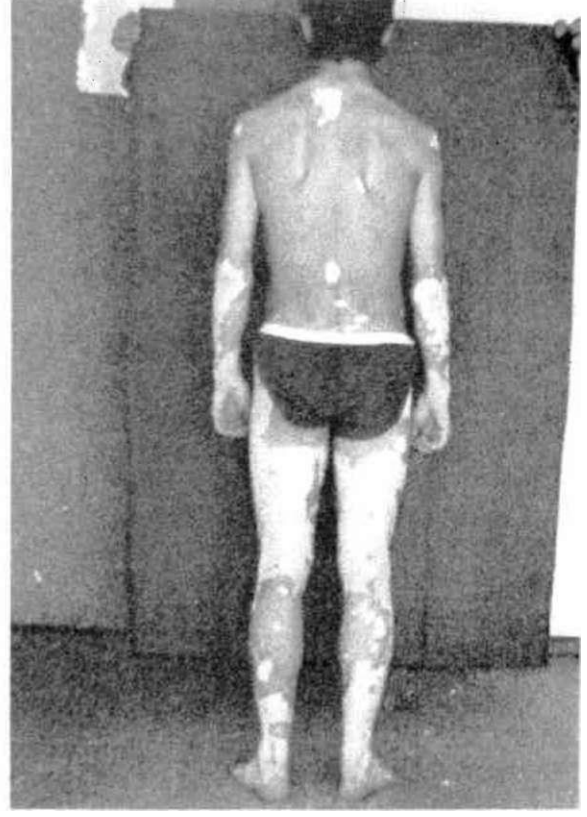
Bizim hastalarımızda tedaviye öncelikle cevap veren bölgeler yüz, gövde, kollar, ve bacaklar olarak saptandı. El ve ayak sırtı, parmak uçları, avuç içleri ve topuklar uzun süreli tedaviye rağmen genellikle az repigmente oldu. Bu bulgularımız da literatür bulguları ile uyum gösterdi.

Çalışmamızda vitiligonun tipleri arasında, tedaviye verdikleri cevaplar açısından belirgin bir fark gözlenmedi. Segmental vitiligolu iki hastamızdan birinde 20 aylık tedavi süresince uygulanan 118 seans P U V A ile %80'e varan olumlu sonuç elde edildi. Diğer hastamızı da ise 6 ayda uygulanan 66 seans P U V A ile %45 oranında repigmentasyon ortaya çıktı. Literatüre göre geniş maküllerin cevabı genellikle iyidir. Segmental vitiligo P U V A tedavisine en yavaş cevap veren tip olarak belirtilmektedir (5).

Tedavi sırasında repigmentasyonun ortaya çıkmasına rağmen hastalığın progresyonu ve yeni amelanolitik lezyonların ortaya çıkışı ender değildir. Bu tedaviye zayıf cevabın veya tedavideki yetersizliğin mutlak göstergesi olarak kabul edilmez. Tedaviye ara vermeksizin başlangıçtaki repigmentasyonun gerilemesi, fototoksik bir reaksiyona bağlı köbner fenomenin göstergesi olabilir (5,23). Hastalarımızdan üçünde repigmentasyonun başlamasına rağmen tekrar depigmentasyonların ortaya çıktığı gözlemlendi.



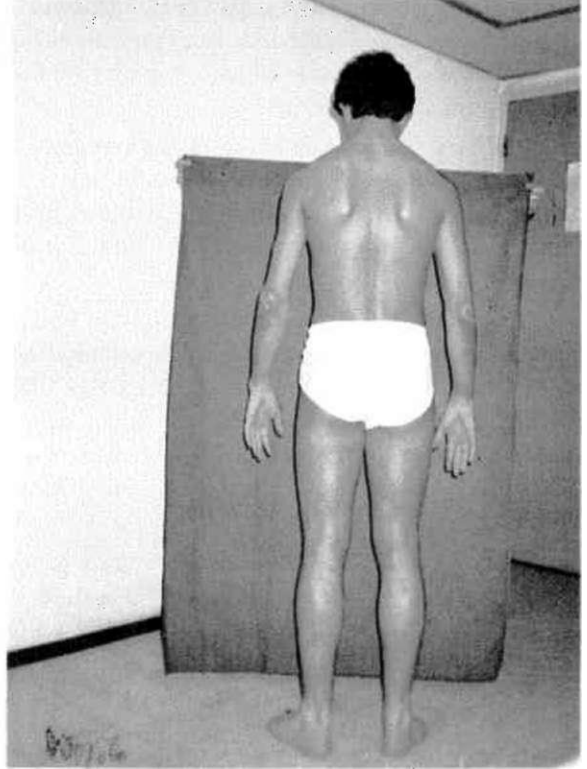
Şekil 1. Vitiligo hastasının tedavi öncesi görünümü.



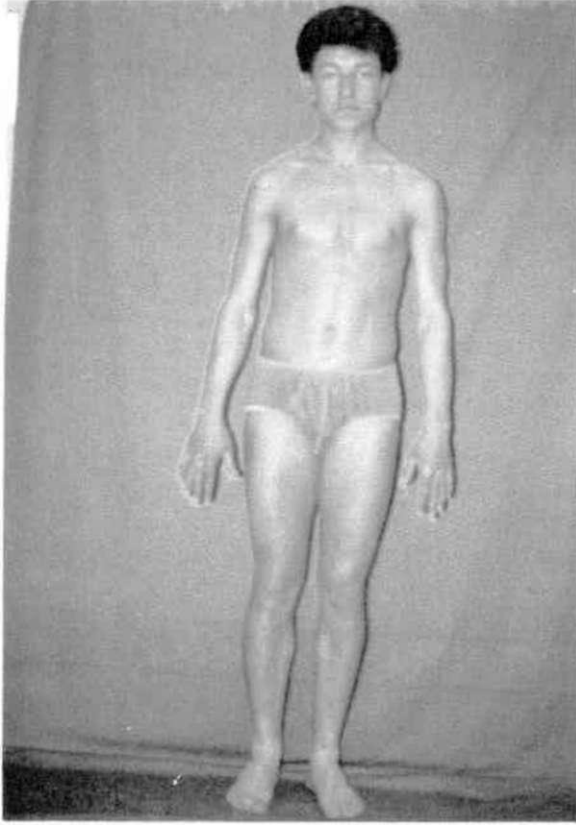
Şekil 2. Vitiligo hastasının tedavi öncesi görünümü.



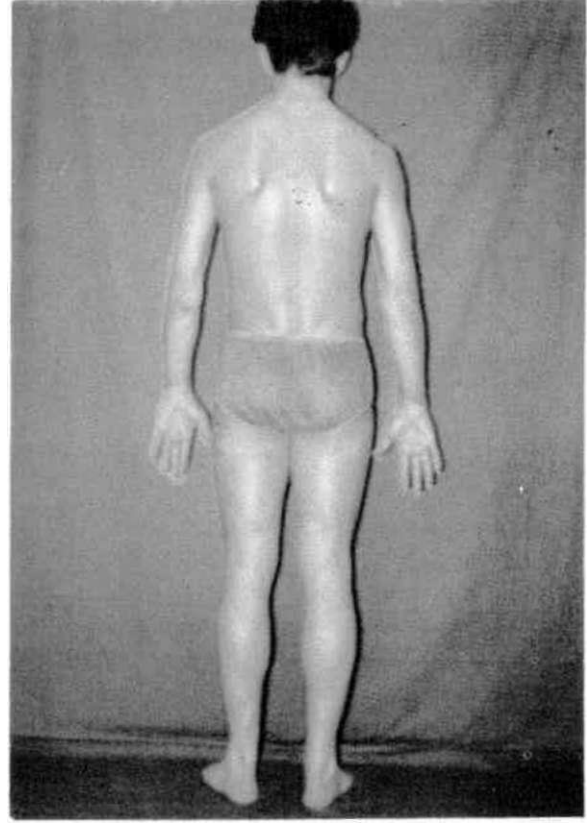
Şekil 3. Aynı hastanın 39 seans PUVA tedavisinden sonraki görünümü.



Şekil 4. Aynı hastanın 39 seans PUVA tedavisinden sonraki görünümü.



Şekil 5. Aynı hastanın 107 seans PL'VA tedavisinden sonraki görünümü.

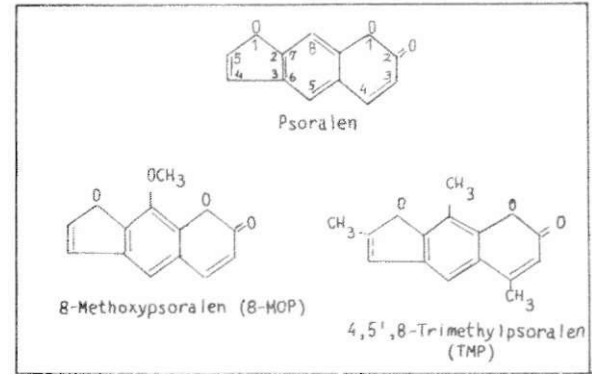


Şekil 6. Aynı hastanın 107 seans PL'VA tedavisinden sonraki görünümü.

P U V A tedavisi ile ortaya çıkan repigmentasyonların kalıcı olduğu bildirilmiştir. Tedavi, repigmentasyon başlayan bir makül tamamen pigment olmadan önce kesilirse, elde edilen repigmentasyon gerileyebilir. Tamamen repigment olan maküller 12-14 yıl hatta daha uzun süre değişmeden kalmaktadır (5).

Tedavisi tamamlanan hastalarımızın ayda bir yapılan klinik kontrollerinde bugüne kadar repigmente olan maküllerde hiç bir değişiklik gözlenmedi.

P U V A tedavisi uygulanan hastalarda erken dönemde yanma, kaşıntı, kuruluk, başdönmesi, bulantı ve kusma, vc/ikül ve bül oluşumu gibi akut yan etkiler ortaya çıkmaktadır (30,31). Değişik hastalıklarda uygulanan P U V A tedavisinde akut yan etkilerin görülme sıklığı eritem %10, kaşıntı %14, bulantı%3, başağrısı %2 olarak bildirilmiştir (32). Diğer bir çalışmada vitiligolu hastaların %29'unda bulantı, %8'inde kaşıntı ortaya çıkmıştır (29). Memleketi-



Şekil 7. Tricyclic Eurocoumarinler.

mizde yapılan çalışmalarda da akut yan etkilere değişik oranlarda rastlanmıştır(25,34).

Bizim çalışmamızda eritem %70, kaşıntı %42,5 bulantı ve kusma %37,5 vezikül ve bül oluşumu %10, baş dönmesi %7.5, başağrısı %2,5 oranında gözleendi. Akut yan etkiler bizim hastalarımızda daha yük-

Tablo 4. P U V A tedavisinde akut yan etkiler

8 MOP dozu (mg)	Hasta Sayısı	Bulantı		Ödem	Kaşıntı	Baş dönmesi	Baş ağrus	Vezikül Bül
		kusma	Eri tem					
20	7	3	1		1	1	—	—
30	21	8	17		10	2	1	2
40	11	4	9		5	-	-	2
50	1	-	1		1	-	-	
TOPLAM	40	15	28		17	3	1	4
		(Of37.5)	(%70)		(%42.5)	(%7.5)	(^2.5)	(%10)

sek oranda ortaya çıkmıştır. Ancak tedavinin devamına engel olmamıştır.

P U V A tedavisinde suhakut dönemde az sayıda hastada tırnaklarda renklenme ve fotoonkolizis bildirilmiştir (32,34). Biz hastalarımızda onkolizis gözlemedik. Hastalarımızın beşinde tırnaklarda sararmalar oldu. Tırnakların kapatılarak tedaviye devamı sonucu renk değişikliği geriledi.

P U V A tedavisi uygulanan kadın hastalarda, yüz ve kollarda hipertrikoz gelişebilmektedir. Bu genellikle tedavinin bitiminde spontan olarak gerilemektedir. Bu etkinin P U V A tedavisi ile kıl folliküllerindeki keratinosillerin aklivasyonu sonucu olduğu kabul edilmektedir (36). Bizim çalışmamızda 27 kadın hastadan ikisinde çene bölgesindeki kıllarda kalınlaşma ve koyulaşma ortaya çıktı.

P U V A tedavisi uygulanan hastalarda ileri dönemlerde bazı göz komplikasyonları olabilmektedir (37,38). Bizim hastalarımızdan ikisinde konjunktiviti ortaya çıktı başka göz komplikasyonu olmadı.

P U V A tedavisi uygulanan hastalarda deri malinitesi saptanmamıştır (38,39). Hastalarımızda da normal veya depigmente deride patolojik bulguya rastlanmadı.

Literatüre göre P U V A tedavisi alan hastalarda hiçbir sistemik yan etki gözlenmemiştir (29,40). Çalışmamızda her altı ayda bir yapılan kontrollerde lam kan, lam idrar, karaciğer ve böbrek fonksionları, total lipid, kolesterol, trigliserid, total protein, albumin ve açlık kan şekerleri değerlerinde patolojik bir değişiklik saptanmadı.

SONUÇLAR

Vitiligoda P U V A tedavisini incelemeyi amaç alan çalışmamızda elde ettiğimiz klinik ve laboratuvar sonuçları şu şekilde sıralamak mümkündür.

1) Vitiligoda P U V A tedavisi uzun süreli bir tedavidir. Haftada 2-3 tedavi ile repigmentasyon 1-3,5 ay (8-30 P U V A) sonra ortaya çıkmaktadır. Tam ve tama yakın düzelme, 1-2 yıl bazen daha uzun tedaviyi gerektirmektedir.

2) Repigmentasyonlar genellikle devamlı büyüyen perifoliküler maküller halinde ve daha az lezyon kenarından merkeze doğru kapanmalar şeklinde olmaktadır.

3) Tedaviye öncelikle cevap veren bölgeler yüz, gövde, kollar ve bacaklardır. El ve ayak sırtı, parmak uçları, avuç içleri, topuklar ve genital bölge genellikle uzun süreli tedaviye rağmen az repigmanle olmaktadır.

4) Vitiligonun klinik tipleri ve hastalık süreleri ile tedaviye alınan cevaplar arasında belirgin bir fark saptanmamıştır.

5) Erken dönemde hastalarda kaşıntı, erilem, bulantı ve kusma, vezikül ve bül oluşumu, baş dönmesi, baş ağrısı gibi yan etkiler görülebilmektedir. Subakut döneminde tırnaklarda renk değişiklikleri ve lokalize hipertrikozlar ortaya çıkabilmektedir. Bu yan etkilerin hepsi tolere edilebilmekte ve tedavinin devamına engel olmamaktadır.

6) Göz korunduğu takdirde önemli bir göz komplikasyonu ortaya çıkmamaktadır.

7) P U V A tedavisi süresince tedaviyi olumsuz yönde etkileyecek hiçbir sistemik yan etki saptanmamıştır.

Sonuç olarak vitiligoda P U V A tedavisi etkili, uzun süreli, yan etkileri tolere edilebilen bir tedavi yöntemidir. Bazı tartışmalı komplikasyonları nedeniyle hasta seçimi ve takibi titizlikle yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Domonkos AN: Disease of the skin. WB Saunders Co. Philadelphia, London 1982.
2. Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Austen KF, Wolf K: Dermatology in general medicine. Mc draw Hill Book Company, Third Edition 1987.
3. Koga M, Fango T: Clinical features and course of type A and type B vitiligo. Brit J Dermatol 1988. 118:223-8.
4. Moschella SM, Hurley ILL: Dermatology, WB Saunders Company. Philadelphia. London 1985.
5. Mosher DB, Pathak MA, Fitzpatrick TB: Dermatology in general medicine. Mc Graw-Hill Book Company. New York. London 1983.
6. Ortonne JP: Vitiligo still an enigma. Dermatológica 1987. 174:261-5.
7. Ortonne JP: Vitiligo. Dermatology in five continents. XVII. World Congress of Dermatology. Springer-Verlag. Berlin 1987, 210-7.
8. Rook A, Wilkinson DS, Hbling F, IG, Champion RH, Burton JL: Textbook of Dermatology. Blackwell Scientific Publications. London 1986.
9. Kuiters GRR, et al: Oral phenylalanine loading and sun light as source of UVA irradiation in vitiligo on the Caribbean Island of Curacao N'A. J Trop Med Hyg 1986. 89:149-55.
10. Midalfart K, et al: A case of chronic urticaria and vitiligo associated with thyroiditis, treated with PUVA. Dermatológica 1983. 167:39-41.
11. Nordlund JL: Hypopigmentation. vitiligo and melanoma. Arch Dermatol 1987. 123:1005-8.
12. Westerhof W, Groot I, Krieg SR, Bos ID, Cormonc RII: Langerhans' cell population studies with OKT 6 and ILA-DR monoclonal antibodies in vitiligo patients treated with oral phenylalanine loading and UVA irradiation. Derm VLncrol 1986. 259-62.
13. Zauli D, et al: Prevalence of vitiligo Digestion 1982. 34:169-72.
14. Moneada B, et al: Increased numbers of langerhans cells in vitiligo. Arch Dermatol 1987. 123:1267.
15. Ghoncum M, et al: Natural cell-mediated cytotoxicity in vitiligo. J Am Acad Dermatol 1987, 17:600-5.
16. Palowski MR, Nordlund ML, Rheins LA, Nordlund JJ: Langerhans cells in hair follicles of the depigmenting C57Bl/6-vit-vit mouse. Arch Dermatol 1987. 23:1022-28.
17. Iyengar B, Misra RS: Reaction of dendritic melanocytes in vitiligo to the substrates of tyrosine metabolism. Acta Anat 1987, 129:203-5.
18. Anerson IT: Pediatric phototherapy. Ped Clin N Amer 1983 30:701-19.
19. Provost TT, Farmer L: Current Therapy in Dermatology, BC Decker Inc. Philadelphia, Toronto. London 1985-6.
20. Fitzpatrick TB, Pathak MA: Research and development of oral psoralen and longwave radiation photochemotherapy: 2000 BC-1982 AD. National Cancer Institute Monograph 1984, 66:3-11.
21. Iomoto M, Sinisi D, Coviello C, Rantuccio F: PUVA terapia. G Ital Dermatol Venerol 1986. 121(6):11457-60.
22. Cormene RII, et al: Phenylalanine and UVA light for the treatment of vitiligo. Arch Dermatol Res 1985, 277:126-30.
23. Ortel B, Tanev A, Hönigsmann II: Vitiligo treatment. Curr Probl Derm 1986. 15:265-71.
24. Thiele B, Steigleder GK: Repigmentierungsbehandlung der vitiligo mit L-phenylalanine und UVA bestrahlung (PA-UVA). J Hautkr 1986, 62(7):519-23.
25. Aktaş İ, Soyuc C, Oymakampi N: PUVA; primum non nocere. VIII. Prof.Dr. Lütfü Tat Sempozyumu (Deri ve Zührevi Hastalıklarında yenilikler), Ycnigün Matbaası, Ankara. 1988. 266-75.
26. Endoğlu II: PUVA tedavisi. VIII. Prof.Dr. Lütfü Tat Sempozyumu (Deri ve Zührevi Hastalıklardan yenilikler), Ycnigün Matbaası 1988. 266-75.
27. Jenger A, Volzka II, Kowalski J, Duralska II, Murawska L: Photochemotherapy (PUVA) and psoriasis: Comparison of 8-MOP and 8-MOP/5-MOP. Inter J Dermatol 1976, 688-9.
28. Or N: PUVA tedavisinin değerlendirilmesi. VII Prof.Dr. Lütfü Tat Sempozyumu (Deri ve Zührevi Hastalıklardan yenilikler). Ycnigün Matbaası. Ankara 1985. 75-82.
29. Pathak MA, Mosher DR, Fitzpatrick TB: Safety and therapeutic effectiveness of 8-MOP, TMP and psoralen in vitiligo National Cancer Institute Monograph 1984, 66:165-73.
30. Wolf K, Hönigsmann II: Clinical aspects of photochemotherapy. Pharma Therapy 1981. 12:381-418.
31. Lynch WS, Roenigk IUI: Essentials of PUVA therapy. Cutis 1977. 20:494-501.
32. Mcmişoğlu II, Aras N, Dođruöz K: PUVA. VII. Prof.Dr. Lütfü Tat Sempozyumu (Deri ve Zührevi Hastalıklardan yenilikler). Ycnigün Matbaası. Ankara 1985. 68-74.5.
33. Singh M, Kanwar AJ, Bhaija SC, Belhaj MS: Daily psoralen therapy in vitiligo. Arch Dermatol 1987. 123:1280-97.

34. Kölemen F: Psoriazis vulgariste P U V A tedavisi. İxpra Mecmuası 1988, 19:61-6.
35. Veronesi S, et all: Vitiligine tre terapie a conforto. G Ital Dermatol Verinol 1987, 122(3): 135-7.
36. Rampen F1U: Hypertrichosis in P U V A treated patients. Brit J Dermatol 1983. 109:657-60.
40. Rasner G, el all: Untersuchungen zur chronisch systemischen toxicitat einer oralen photoehmolheraphy mit-8-methoxypsoralcn und U V A . Hautarzt 1987, 38:10-7.
37. Boukes RJ, et all: A retrospective study of ocular findings in patients treated with PUVA. Documenta Ophthalmologica, 1985, 59:11-9.
38. Cox Nil, et all: Cutaneous and ocular side effects of oral photochemotherapy results of on 8 years follow-up study. Brit J Dermatol 1987, 116:145:152.
39. Harrist TJ, Pathak MA, Mosher DB, Pitzpatrick TB: Chronic cutaneous effects of long-term psoralen and ultraviolet radition therapy in patiens with vitiligo. National Cancer Institute Monograph 1984, 66:191-6.