

PUVA Tedavisi

Ali Murat Ceyhan, Mehmet Yıldırım

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Isparta

Özet

PUVA, psoralenle uzun dalga boylu ultraviyole ışığı olan UVA'nın kombinasyonu olup, dermatolojik hastalıkların sağaltımında önemli yeri olan bir tedavi yöntemidir. Doğal güneş ışınlarının tedavi edici etkisinin bilinmesi tarihsel süreç içinde sentetik ultraviyole kaynaklarının kullanımına yol açmış, bu bağlamda PUVA önem kazanmış ve geniş kullanım alanı bulmuştur. Bir çok dermatolojik hastalıkta PUVA proflaktik ya da tedavi amacı ile kullanılmaktadır. En yaygın kullanım alanı psoriasis olmakla birlikte kutanöz T hücreli lenfoma, vitiligo, polimorf ışık erupsiyonu gibi hastalıklarda da kullanılmakta ve kullanım alanı gittikçe genişlemektedir. Bu derlemede PUVA tedavisinin tarihçesi, etki mekanizması, hasta seçimi, endikasyonları ve komplikasyonlarından bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: PUVA, etki mekanizması, endikasyonlar, komplikasyonlar

Abstract

Puva Treatment

PUVA is a combination of a psoralen and long-wave ultraviolet-A radiation and an important treatment modality for dermatological disorders. As the therapeutic effect of sunlight on dermatological disease is well-known, other synthetical ultraviolet light resources is used in this field and importance of PUVA increases by the time. PUVA is used prophylactic or treatment. It is most commonly used for psoriasis. Moreover, it is being used in other disease like cutaneous T cell lymphoma, vitiligo, polymorphous light eruption and PUVA is more widely used today. History, action mechanism, patient choice, indication, complication of PUVA treatment is described in this review.

Key words: PUVA, action mechanism, indication, complication

Giriş

PUVA, psoralenle uzun dalga boylu ultraviyole (UV) ışığı olan UVA'nın kombinasyonu olup dermatolojik hastalıkların sağaltımında önemli yeri olan bir tedavi yöntemidir (1).

PUVA kelimesinin P harfi, 8 metoksipsoralenin kısaca psoralenin başharfinden, UVA ise uzun dalga boylu ultraviyole ışımına verilen isim olan UVA'dan gelmektedir (2). UV ışınları, ışın spektrumunda dalga boyu 200-400 (100-400) nm arasında yer almaktadır. Biyolojik etkileri dalga boylarına göre değişiklik gösteren UV ışınları, kendi içinde üç bölüme ayrılmaktadır (3,4).

UVC 200-290nm (Kısa dalga boylu UV ışınları)

UVB 290-320nm (Orta dalga boylu UV ışınları)

UVA 320-400nm (Uzun dalga boylu UV ışınları)

Tarihçe:

Fotokemoterapinin, tıp tarihi içinde MÖ 2000 yıllarına kadar uzanan çok eski bir geçmişi vardır. Ammi majus, psoralea corylifolia gibi doğal psoralen içeren bazı bitki ekstrelerinin kullanımından sonra güneş ışınlarına tutularak vitiligolu hastaların tedavisi, eski

Mısır ve Hintli iyileştiricilere kadar uzanmaktadır (5). Modern fototerapi uygulamaları ilk olarak 1890 yılında Carbon arc lambasından elde ettiği UV'yi tedavi maksatlı kullanmayı amaçlayan Niels Finsen tarafından başlatılmıştır. Bu araştırmacı lupus vulgariste bu tedavinin etkili olduğunu bulmuş ve 1903 yılında tıp ve fizyoloji dalında Nobel ödülü almıştır (6). Modern anlamda psoralenlerin kullanımı ile ilgili ilk uygulama ise Mısırlı El Mofty tarafından vitiligolu hastalarda başlatılmıştır (1,5). Parrish ve Fitzpatrick 1974 yılında oral psoralen alımından sonra güçlü UV dalgaları uygulamalarının psoriasisde etkili olduğunu kanıtlamışlardır (1). 1982 yılında Food and Drug Administration (FDA) tarafından ilk olarak psoriasis tedavisinde kullanılmak üzere onay aldıktan sonra pek çok deri hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır (7).

Psoralen:

Tabiattaki birçok bitkide doğal olarak trisiklik furokumarin şeklinde bulunan psoralenler, sentetik olarak da elde edilebilirler (1). Doğada en çok Mısırdaki yetişen Ammi Majus bitkisinden elde edilen psoralenler, bundan başka yaban havucu, kereviz, anason, ıhlamur, portakal, limon, incirde de doğal olarak bulunur (1,5). Fotokemoterapide en çok kullanılan psoralen 8-metoksipsoralen (metoksalen, ksantotoksin)dir.

Yazışma Adresi:

Dr. Ali Murat Ceyhan

Modernevler Mh. İstiklal Sitesi A blok Kat 5 No 13 Isparta

Tel:0-246-2242462 - Fax:0-246-2371762

E-mail:muratceyhan@hotmail.com

Sentetik karışım olan 4,5,8 trimetil psoralenin, (TMP, trioksal) fototoksik ve akut yan etki oluşturma etkisi daha azdır (1).

Psoralen ile fotosensitize olan ciltte UV ışığı ile birbirinden bağımsız 2 ayrı fotoreaksiyon oluşur.

Tip I reaksiyon: Anoksik reaksiyon olup, oksijen gerektirmeden psoralenlerin nükleik asitlerdeki primidin bazları arasına kovalan bağlanma yaparak mono ve bifonksiyonel bileşikler oluşturmaktadır. Psoralenlerin çapraz bağlanmalara yol açmaları, terapötik etki yanında karsinogenez için potansiyel teşkil etmesinden sorumludur (1,8,9).

Tip II Reaksiyon: Fotodinamik reaksiyon oksijen bağımlı olup, moleküler oksijene enerji transferi sonucu duyarlanıp serbest oksijen radikallerinin oluşumu ile sonuçlanır. Bu serbest radikaller hücre zarlarına, sitoplazmik yapılara ve hücre çekirdeklerine zarar vererek cildin fotosensitizasyona yanıtı olan eritem ve ödem oluşumuna neden olurlar (1,10). Membran hasarlanması, araşidonik asit metabolik yolağını aktive ederek sekonder oksidasyon ürünlerinin eikosanoitlerin artışına neden olmaktadır. Artan bu reaktif oksijen molekülleri DNA zincir kırıklarına neden olarak DNA hasarına yol açmaktadır (1).

Ultraviyole A Işığı :

Görünür ışığa en yakın spektrumda olan UVA dalga boyu en uzun ve enerjisi en düşük ultraviyole radyasyondur. UVB den 1000 kat fazla kullanılırsa eritem ve pigmentasyona neden olur. Doza bağımlı olarak insanda en az zararlı ışın olan UVA pencere camından geçebilir ve yeryüzünün yüzeyine kadar inebilir.(3)

PUVA'nın Etki Mekanizması

PUVA'nın etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (11). Klinik deneylerin başarılı sonuçlarının artması araştırmacıları bilinen antiproliferatif etkilerinin dışında başka etkilerinin mekanizmasını açıklamak için temel araştırmalara yönlendirmiştir (12). Sıçan modelinde PUVA'nın deneysel allerjik kontakt dermatit gelişimini suprese ettiğinin gösterilmesi, PUVA'nın gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonu ile ilgili olan T hücreleri ve Langerhans hücreleri üzerine olan baskılayıcı etkileri nedeniyle immünsüpresif etkileri ve antienflamatuar etkileri tanımlanmıştır (10,12).

Antiproliferatif Etki:

Psoralenlerin UVA aralığındaki fotonların absorpsiyonu sonucu DNA baz çiftleri ve primidin bazları arasında mono ve bifonksiyonel etkileşimi, mitozu, DNA sentezi ve proliferasyonunu dolayısıyla epidermal turnover azaltır. Bu etkiyle normal hücre kinetiğini sağlar (8).

İmmünsüpresif ve İmmünmodulatuar Etki:

PUVA'nın immünmodulatuar etkisi hümoral immüniteden ziyade hücrel immünitenin baskılanması sonucu olduğu düşünülmektedir (11).

İmmün reaksiyonlara katılan major hücreler: Langerhans hücreleri, aktive olmuş T hücreleri, nötrofiller ve papiller venüllerin proliferasyonu endotel hücreleridir (9). Bir çok araştırmacının ileri sürdüğü fikir PUVA'nın primer olarak T hücreleri üzerine etkin olduğudur. PUVA tedavisini takiben infiltrate olan T hücrelerinin sayısı azalır (12). Sidney'de yapılan bir çalışmada her gün öğleyin 1 saat güneşe maruz kalan insanlarda, periferik T hücrelerinde küçük de olsa bir azalma tespit edilmiştir (13). Solar stimülasyonu sağlayan tek doz eritemal UVR'nun 2 gün uygulanması sonucu alınan biopsilerde T hücrelerindeki azalma gösterilmiştir. T hücrelerinde tüm bu değişiklikler olurken B lenfosit sayısında değişiklik tespit edilmemiştir (14).

Deneysel olarak PUVA'nın kemoatranktanlara karşı lenfosit migrasyonunu ve lenfositlerden salınan IL-2 üretimini suprese ettiği gösterilmiştir. Aktive olmuş T hücreleri tarafından salınan proinflatuar sitokinlerin (interferon gama, TNF) üretiminde azalma tespit edilmiştir (1,15).

PUVA'nın lökositlerin kemotaktik migrasyonunu kolaylaştıran psoriasis lökotaktik faktörü inaktive ettiği bilinmektedir (12). PUVA tedavisi ile keratinosit kökenli antienflamatuar sitokinler de uyarılır (15).

UVA'da Dozimetri, Bireysel Duyarlılık ve Hasta Seçimi:

Fotokemoterapi hastalarının tayini, potansiyel uzun dönem riskler nedeniyle bireysel hasta yararı ve riskler göz önünde bulundurularak yapılmalıdır. Fotodermatozların önlenmesi gibi kısa dönem tedavi planlandıysa fayda riskten daha ağır gelmektedir. MF gibi malign durumların tedavisinde uzun dönem riskler anlamsız olup, diğer tedavi metotları, daha fazla toksisite ve riskler taşır (1).

PUVA tedavisini kısıtlayan faktörler eritem ve pigmentasyondur. Şiddetli eritem istenmeyen yan etkidir. Bu gibi yan etkilerden kaçınmak için dikkatli dozimetri ve sabit tedavi cevabı için UV dozlarının kademe kademe artırılması gerekmektedir (1). ABD'de UV ışığının cilt reaktivitesini değerlendirmek için en sık kullanılan metod, güneş yanığı ile uyumlu cilt fenotipinin sınıflandırılmasıdır (8). Deri tipine göre tavsiye edilen UV dozları tablo 1de özetlenmiştir.

PUVA Endikasyonları

PUVA, bazı hastalıklarda tedavi amacıyla bazı hastalıklarda profilaktik olarak verilebilir. Tüm bu

Tablo 1 : Deri Tipine Göre Tavsiye Edilen UV dozları

Cilt Fenotipi	Tavsiye Edilen Doz (J /cm ²)
I-Daima yanar, bronzlaşmaz	0,5
II-Daima yanar, bazen bronzlaşır.	1
III-Bazen yanar, daima bronzlaşır.	1,5
IV-Asla yanmaz, daima bronzlaşır.	2
V-Hafif pigmente	2,5
VI-Siyah	3

hastaların PUVA tedavisine alınırken tedavinin palyatif olup küratif olmadığı konusunda bilgilendirilmesi gerekmektedir (8). Tablo 2 de PUVA'nın endike olduğu durumlar özetlenmiştir.

PUVA Kontrendikasyonları

PUVA tedavisinde her hasta için yarar/risk oranı göz önünde bulundurulmalıdır. Gebelik, karaciğer ve böbrek hastalıkları olanlarda, diyabet, hipertansiyon, porfiria (eritropoetik protoporfiria hariç), SLE, pemfigus, kseroderma pigmentozum, albinizm hastalarında ve 12 yaşın altında, 60 yaş üzerinde kullanılmamalıdır. Lens patolojileri, katarakt ve allerjik konjonktivit diğer kontrendikasyonlardır (1,16). Kronik aktinik harabiyet, anamnezde deri kanseri hikayesi olanlar, arsenik kullanımı ve iyonize radyasyona maruz kalma da diğer önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (16).

PUVA tedavisine başlamadan önce kontrendike durumlar gözden geçirildikten sonra malign ve pre-malign lezyonlar açısından muayene yapılmalıdır. Çillenme ve cilt yaşlılığının olduğu alanlar not edilip oftalmolojik muayene yapılmalıdır. Laboratuvar incelemeleri, karaciğer, böbrek fonksiyon testlerini ve ANA'yı içermelidir (8).

Topikal PUVA Uygulamaları:

Psoriasisde PUVA'nın ilk kullanıma girişi topikal PUVA uygulamaları şeklinde olmuştur (1). Sistemik

PUVA ile kıyaslandığında topikal PUVA tedavisi etkinlik açısından benzer özellikler gösterirken, ihtiyaç duyulan UV dozunun oral uygulamaya göre daha düşük olması, sistemik psoralen alımına bağlı olası hepatik, gastrointestinal yan etkilerin görülmemesi ve psoralenler ile etkileşime girebilecek ilaç kullananlarda avantaj yaratmaktadır (17, 18).

Topikal PUVA'nın 2 farklı uygulama şekli vardır.

Banyo (bath) PUVA: Psoralen moleküllerinin suda çözündürülmesi ile hazırlanmış banyo suyuna lezyonlu bölgenin temas ettirilmesi ve UVA uygulanması şeklindedir (19).

Paint PUVA: Psoralenlerin losyon, krem, jel formlarının hastalıklı bölgeye sürülmesi ve UVA uygulanması şeklindedir (19).

Bu yöntemler içerisinde psoralenlerin deri yüzeyine daha homojen dağılımının sağlanması ve deri yüzeyinden eliminasyonun daha kolay olması nedeniyle banyo PUVA tedavisi daha üstün görünmektedir (19).

Topikal uygulamada % 0.1-1 8-MOP veya 4,5,8 TMP sürülür ve takiben 5 dakika- 2 saat sonra UVA uygulanır. Uygulama sıklığı haftada 2-4 seans arasında değişir (11,19). Ancak bu yöntemde doz ayarlamasının zorluğu, olası fototoksik lokalize vezikülasyon ve düzensiz hiperpigmentasyon gelişimi, tek tek lezyonlara uygulamanın zaman alması ve tedavi sırasında tutulmamış bölgelerde yeni lezyonların gelişebilmesi söz konusu olduğundan ancak tedaviye dirençli plaklar ve özellikle palmoplantar lezyonlarda oral PUVA'ya ek olarak verilebilir (1,20).

PUVA Komplikasyonları:

PUVA uygulamalarının yan etkileri akut ve kronik olmak üzere iki kısımda incelenmektedir (8). Akut görülen yan etkiler sistemik kullanılan 8-MOP intoleransına bağlı olabileceği gibi, UVA'nın kombine etki-

Tablo 2 : PUVA endikasyonları

Hastalık tedavisi	Hastalık profilaksisi	Yeni Endikasyonlar
Psoriasis	Polimorf Işık erupsiyonu	Livedo Retikularis
Palmoplantar Püstülozis	Hidroa Vaksiniforme	Livedoid Vaskulit
Mikozis Fungoides	Solar Ürtiker	Eozinofilik Fasiitis
Vitiligo	Eritropoetik Protoporfiria*	Liken Aureus
Atopik Dermatit	Kronik Aktinik Dermatit	
Jeneralize Liken Planus		
Ürtikerya Pigmentoza		
Alopesi Areata		
Kutanöz Greft Versus Host Hastalığı		
Jeneralize Granuloma Anulare		
Pitriazis Likenoides		
Lenfomatoid papüllozis		
Pitriazis Rubra Pilaris		
Lokalize Skleroderma		
Pansklerotik Morfea		
Subkorneal Püstüler Dermatöz		
Akuajenik Pruritus		
Akuajenik Ürtiker		

*Deneysel olarak sınırlı sayıda hastada PUVA uygulanmıştır (1,5,18)

lerine de bağlı olabilir (1). PUVA'nın en sık görülen erken dönem yan etkileri akut fototoksik ve güneş yanığı benzeri reaksiyonlardır. Ciddi fototoksik reaksiyon görülen vakalarda PUVA tedavisini takiben 48-72 saat sonrasında dahi eritem gözlenebilmektedir. Eriteme ödem ve bül eşlik edebilir. Eritemin giderilmesinde soğuk kompres ve nemlendiriciler yeterli olup kortikosteroidler ve NSAİD'lar gereksiz bulunmuştur (21,22). PUVA uygulamaları sonrası erken dönemde görülen diğer yan etki, bulantı kusma gibi gastrointestinal şikayetlerdir. Oral 8 MOP 0.6-0.8 mg/kg dozlarında verildiğinde hastaların %30'unda bulantı, %10'unda kusmaya neden olmaktadır. Ancak nadiren tedaviyi kesmeyi gerektirecek kadar şiddetli olabilmektedir. 5-MOP uygulamalarında bulantı görülmemektedir. İlacın tok karına, 15 dakikalık aralarla alınması ve antiemetiklerle bu yan etki önlenmektedir (1,21,22). Diğer yaygın görülen bir yan etki ise kaşıntıdır. Etki mekanizması tam olarak bilinmese de PUVA'nın neden olduğu kuruluğa bağlı olabileceği düşünülmektedir ve çoğu zaman nemlendiricilere yanıt vermektedir (22).

PUVA'nın oldukça nadir görülen diğer yan etkileri, polimorf ışık reaksiyonu benzeri döküntüler, akneiform erupsiyonlar, tırnak yatağında fototoksik reaksiyonlara bağlı subungual hemorajiler (fototok-

Tablo 1 : Deri Tipine Göre Tavsiye Edilen UV dozları

Cilt Fenotipi	Tavsiye Edilen Doz (J /cm ²)
I-Daima yanar, bronzlaşmaz	0,5
II-Daima yanar, bazen bronzlaşır.	1
III-Bazen yanar, daima bronzlaşır.	1,5
IV-Asla yanmaz, daima bronzlaşır.	2
V-Hafif pigmente	2,5
VI-Siyah	3

sisitenin geç dönem bulgusu) ve yüzde oluşan hipertrikozdur (1). PUVA'nın uzun dönem potansiyel riskleri Tablo 3 de özetlenmiştir.

Laboratuvar Verilerine Etkisi

Geniş çaplı birçok araştırmada laboratuvar verileri incelendiğinde uzun dönem PUVA tedavisi alan hastalarda klinik olarak önemli anormal bulgulara rastlanmamıştır. Yüksek doz 8-MOP ile hayvan deneylerinde karaciğer toksisitesi görülmekle beraber klinik uygulamalarda geriye dönüşümlü hafif enzim yüksekliği dışında ciddi karaciğer hasarı bildirilmemiştir (16). Yapılan çalışmalarda PUVA tedavisini takiben klinik olarak göz ardı edilebilecek hafif derecede BUN, kreatinin yüksekliği olabileceği bildirilmiştir. Bunun yanında başka bir çalışmada PUVA ile ANA oluşumu arasında bağlantı olabileceği bildirilmiş fakat geniş çaplı üç çalışmada bu ilişki-
lendirme gösterilmemiştir (1,8,16).

Kaynaklar:

- Hönigsmann H, Szeimies RM, Knobler R, Fitzpatrick TB, Pathak MA, Wolff K. Photochemotherapy and photodynamic therapy. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB). Fifth Edition, Mc-Graw Hill, Newyork, 1999: 2880-2890.
- Köleman F. PUVA Tedavisi. IX. Prof.Dr. A. Lütfü TAT Simpozyumu. Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler. Ankara, 12-14 Ekim 1989:17-26.
- Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. Dermatoloji 2.baskı. İstanbul: Nobel kitapevleri,1994:806-7.
- Özkan AŞ, Soyal C. Fototerapi Alternatifleri. IV . Dermatolojide Gelişmeler simpozyumu. İstanbul, 1999:152-62.
- Pearl E. Psoralen Photochemotherapy for Vitiligo. Clin Dermatol 1997;15:921-926.
- NEE TS. Phototherapy. Clin Dermatol 1997;15:753-767.
- Thompson P. Therapeutic Photomedicine.In: James E, Fitzpatrick, Jhon L. Dermatology Secrets. Philedelphia: Hanley Belfus Inc, 1996:341-45.
- Türsen Ü, Gürgey E. PUVA'nın Terapötik Etki Yan Etkileri ve Dermatolojideki Yeri. T.Klin J Dermatol 1999:51-60.
- Bahadır S. PUVA Etki Mekanizması. XV. Prof.Dr. A. Lütfü TAT Simpozyumu. Anakonular - I. T Klin J Dermatol 2002:81-83
- Lauharanta J. Photochemotherapy. Clin Dermatol 1997;15:769-780
- Soyuer Ü. PUVA. XI. Prof. Dr. Lütfü TAT Simpozyumu. Deri ve Zührevi Hastalıklarda Yenilikler. Ankara, 5-8 Ekim 1993: 147-57.
- Danno K. PUVA threapy: current concerns in Japan. Journal of Dermatological Science 1999:89-105.
- Gilmour JW, Vestley JP, Norval M. The effect of UV threapy on function in patients with psoriasis. Br J Dermatol 1993; 129: 28-38.
- Morison WL, Parrish JA, Block KJ, Krugler JI. In vivo effects of PUVA on lymphocytes function. Br J Dermatol 1981 Apr;104(4):405-13.
- Krutman J. Therapeutic photoimmunology: photoimmunological mechanism in photo(chemo)therapy. J photochem photobiol B 1998; 44:159-164.
- Ukşal Ü. PUVA Komplikasyon, Kontrendikasyon ve Tedavi İzlemi. XV. Prof.Dr. A. Lütfü TAT Simpozyumu. Anakonular - I. T Klin J Dermatol, 2002:101-103.
- Halpern SM, Anstey AV, Dawe R.S, Diffey B. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British Photodermatology group. Br J Dermatol.2000;142:22-31.
- Lüftl M, Degitz K, Plewing G. Psoralen Bath Plus UV-A Therapy. Br J Dermatol 1997 Dec ; 133:1597-1603.
- Bilen N. Dar Band UVB ve Topikal PUVA. XV. Prof.Dr. A. Lütfü TAT Simpozyumu. Anakonular - I. T Klin J Dermatol 2002:84-87
- Baz K, PUVA Endikasyonları. XV. Prof.Dr. A. Lütfü TAT Simpozyumu. Anakonular- I. T Klin J Dermatol 2002:94-100.
- Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. Clin Exp Dermatol.2001;26:343-350.
- Lowe NJ, Chizhevsky V. Photochemotherapy: General Principles. Clin Dermatol 1997;15:745-752.