



T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**KLİNİĞİMİZ FOTO(KEMO)TERAPİ ÜNİTESİNDE SON
3 YILDA TEDAVİ ALAN HASTALARIN RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Orkhan BAIRAMOV

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Burhan ENGİN

İSTANBUL – 2015

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimin her anında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşarak eğitime büyük katkı sağlayan başta Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Yalçın TÜZÜN olmak üzere, sayın Prof. Dr. Ertuğrul H. AYDEMİR'e, sayın Prof. Dr. M. Cem MAT'a, sayın Prof. Dr. Server SERDAROĞLU'na, sayın Doç. Dr. Burhan ENGİN'e ve sayın Doç. Dr. Zekayi KUTLUBAY'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım, sevgili hocam Doç. Dr. Burhan Engin'e bu süreçte usanmadan, sevecenlikle gösterdiği destek ve katkılarından dolayı ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Bu yıllar boyunca birlikte çalıştığım, tanıştığım değerli asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize çok teşekkür ediyorum.

Son olarak bu zorlu yolda, bu başarılarla ulaşmamda en büyük katkısı olan sevgili anneme, babama ve kardeşlerime sonsuz sevgilerimi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Orkhan BAIRAMOV

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Fototerapi	4
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Etki mekanizması.....	5
2.1.3. Tedavi protokolleri	5
2.1.4. Psoriasiste kullanım	7
2.1.5. Mikozis fungoideste kullanım	8
2.1.6. Vitiligoda kullanım	9
2.1.7. Atopik dermatitte kullanım.....	9
2.1.8. Liken planusta kullanım.....	10
2.1.9. Diğer dermatozlarda kullanım	10
2.1.10. Yan etkiler.....	11
2.2. Excimer Lazer Fototerapisi (308 nm)	12
2.3. Fotokemoterapi (PUVA).....	13
2.3.1. Psoralenler	13
2.3.2. Etki mekanizması.....	13

2.3.3.	Tedavi Protokolleri	14
2.3.3.1.	Sistemik PUVA	14
2.3.3.2.	Banyo PUVA.....	15
2.3.3.3.	Topikal PUV	16
2.3.4.	PUVA tedavi evreleri.....	16
2.3.4.1.	Başlangıç tedavi evresi	17
2.3.4.2.	İdame evresi.....	17
2.3.5.	Psoriasiste kullanım	17
2.3.5.1.	Kombinasyon tedavileri.....	18
2.3.6.	Mikozis fungoideste kullanım	19
2.3.7.	Vitiligoda kullanım	19
2.3.8.	Liken planusta kullanım.....	20
2.3.9.	Diğer dermatozlarda kullanım	20
2.3.10.	Fotodermatozlar	20
2.3.11.	Yan etkileri	21
2.4.	UVA1 tedavisi.....	22
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1.	İstatistiksel Yöntemler	26
4.	BULGULAR.....	27
4.1.	Hastalıklara göre dağılım	27
4.2.	Cinsiyete göre dağılım	27
4.3.	Yaşa göre dağılım	28
4.4.	Uygulanan foto(kemo)terapi yöntemine göre dağılım	29
4.5.	Ortalama seans sayısı ve ortalama kümülatif doz	29
4.6.	Etkinlik, güvenilirlik	30
4.7.	Psoriasis tanılı hastalarda foto(kemo)terapi	30

4.8.	Mikozis fungoidesli hastalarda foto(kemo)terapi	31
4.9.	Vitiligo tanılı hastalarda foto(kemo)terapi	31
4.10.	Morfea tanılı hastalarda foto(kemo)terapi	32
4.11.	Liken planus tanılı hastalarda foto(kemo)terapi	32
4.12.	Diğer hastalıklarda foto(kemo)terapi	33
4.13.	Yan etkiler	33
5.	TARTIŞMA.....	34
6.	SONUÇ	43
7.	KAYNAKLAR	49

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Fitzpatrick'e göre deri fototipleri	44
Tablo 2. Deri fototiplerine göre DBUVB tedavisi başlangıç dozu (Amerikan protokolü)	44
Tablo 3. Fitzpatrick deri tipine göre MED'in belirlenmesi (Avrupa protokolü)	44
Tablo 4. MED testi yorumlanması.....	45
Tablo 5. DBUVB tedavisine ara verildiğinde yapılan doz artış şekilleri	45
Tablo 6. Deri fototiplerine göre PUVA tedavisi başlangıç dozu (Amerikan protokolü)	45
Tablo 7. Fitzpatrick deri tipine göre MFD'in belirlenmesi (Avrupa protokolü)	46
Tablo 8. MFD testi yorumlanması	46
Tablo 9. PUVA tedavisinde Avrupa ve Amerikan protokollerinin karşılaştırılması.....	46
Tablo 10. Çalışmamızda hastalıklara göre dağılım	47
Tablo 11. Çalışmamızda hastaların cinsiyete göre dağılımı	48
Tablo 12. Çalışmamızda görülen hasta yaşları	48
Tablo 13. Çalışmamızda hastaların foto(kemo)terapi yöntemlerine göre dağılımı	48

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Çalışmamızda hastalıklara göre dağılım.....	27
Şekil 2. Çalışmamızda cinsiyete göre dağılım.....	28
Şekil 3. Çalışmamızda görülen yaş yelpazesi	28
Şekil 4. Çalışmamızda hastaların foto(kemo)terapi yöntemlerine göre dağılımı	29



KISALTMALAR

İÜ	: İstanbul Üniversitesi
5-MOP	: 5-metoksipsoralen
8-MOP	: 8-metoksipsoralen
TMP	: 4, 5, 8-trimetilpsoralen
MED	: Minimal Eritem Dozu
MFD	: Minimal Fototoksik Dozu
DNA	: Deoksiribonükleik asit
İL	: İnterlökin
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
PV	: Psoriasis Vulgaris
AD	: Atopik Dermatit
MF	: Mikozis Fungoides
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
PMIE	: Polimorfik Işık Erupsiyonu
UVA	: Ultraviyole A
UVC	: Ultraviyole C
UVB	: Ultraviyole B
PUVA	: Psoralen + Ultraviyole A
RePUVA	: Retinoid+ Psoralen+ Ultraviyole A
DBUVB	: Dar Band UVB
GBUVB	: Geniş Band UVB
LH	: Langerhans Hücresi
DH	: Dendritik Hücre
PLEVA	: Pitiriazis Likenoides et Varioliformis Akuta

BHK : Bazal Hücreli Karsinom
SHK : Skuamöz Hücreli Karsinom
PAŞİ : Psoriasis Alan Şiddet İndeksi



ÖZET

Fototerapi, güneş ışığı içerisinde de yer alan ultraviyole B dalga boyundaki ışınların dermatolojinin pek çok alanındaki hastalıklarda kullanılan bir tedavi yöntemidir. UVA ışınlarının psoralenlerle kombinasyonunun deri hastalıklarında uygulanması ise fotokemoterapi veya başka adıyla PUVA diye isimlendirilir (PUVA-psoralen+ Ultraviyole A). Bu ışınlar iyonize olmayan elektromanyetik dalgalardır. Günümüzde sıklıkla kullanılan tedavi seçeneklerinden olup, güvenli ve kolay uygulanma gibi özellikleriyle halen aktüelliğini korumaktadır. PUVA, UVA1, Dar Band UVB (DBUVB), Geniş Band UVB (GBUVB) gibi foto(kemo)terapi çeşitlerinin kısa ve uzun süreli yan etkilerinin, diğer sistemik tedavi seçeneklerine kıyasla daha az olduğu saptanmıştır. Bundan dolayı psoriasis, vitiligo, mikozis fungoides, liken planus, morfea ve bazı diğer hastalıklarda sıklıkla tercih edilmektedir. Genelde monoterapi veya diğer tedavilerle kombine şekilde kullanılmaktadır. 308 nm excimer lazer de son zamanlarda uygulanmaya başlanan tedavi seçeneklerinden biridir.

Çalışmamızda, Ocak 2011 ve Ocak 2014 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi (İ.Ü.) Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları foto(kemo)terapi ünitesine başvuran hastaların tamamı geriye dönük retrospektif olarak tarandı. Çalışmamızda olan hastalıkların görülme sıklığı, yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler ve uygulanan foto(kemo)terapi yöntemine göre dağılım, ortalama seans sayısı, ortalama kümülatif doz, foto(kemo)terapi etkinlik, güvenilirlik ve yan etkileri istatistiksel olarak değerlendirildi ve literatürde olan verilerle karşılaştırıldı.

Belirtilen tarihler arasında kliniğimizdeki foto(kemo)terapi ünitesine başvuran tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Ünitimizde tedavi gören hasta sayısı 713'tü. Hastaların 586'sı (%82.2) tedaviyi tamamlamış ve bu hastalardan 282'sinde tam yanıt (%39.6), 18'inde belirgin yanıt (%2.5), 146'sında kısmi yanıt (%20.5) gözlenmiş ve 121 hasta da (%17.0) tedaviye yanıtızsız olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların 45'inde (%6.3) akut dönem yan etkileri gelişmiş ve 82 hasta ise (%11.5) çeşitli sebeplerden dolayı tedaviyi yarıda bırakmıştır. Sık gözlenen yan etkiler arasında eritem, yanma, kaşıntı, bulantı, kusma, kserosis, herpes simpleks reaktivasyonu sayılabilir. Çalışmamızda olan 713 hastadan 398'ini (%55.8) kadın hastalar, 315'ini ise (%44.2) erkek hastalar oluşturmaktadır. Bu hastaların 303'ü psoriasis (%42.5), 112'si mikozis fungoides (%15.7), 64'ü vitiligo (%9.0), 32'si liken planus (%4.5), 53'ü morfea (%7.4)

ve 149'u diğ er hastalıklardan (%20.9) oluşmaktadı . Hastaların yaşları 10 ile 93 arasında olup, ortalama yaş 43,81 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızdaki istatistiksel veriler literatürdeki verilerle karşılaştırdığında; DBUVB'nin psoriasis, mikozis fungoides, liken planus gibi hastalıklarda en az PUVA kadar etkili olduğu görülmüştür. Vitiligo tedavisinde ise DBUVB tedavisinin PUVA'dan daha etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu kanaatine varıldı. UVA1 fototerapisi ise özellikle morfea tanısı almış hastalarda etkili bulundu.



ABSTRACT

Phototherapy consists of exposure to UVB light for treatment of various dermatological disorders. Combination of UVA light with psoralen is termed as photochemotherapy or PUVA (PUVA= Psoralen+ UVA). UV light is known as non-ionised electromagnetic wave. Because of its safety and simple application method, it is a commonly preferred choice of treatment. When PUVA, UVA1, Narrow band UVB (NBUVB) and Broad Band UVB (BBUVB) phototherapy techniques are compared with the other systemic therapy options, they are found to have less side effects. Due to this reason, phototherapy and photochemotherapy are frequently used treatment options of dermatological diseases such as psoriasis, vitiligo, mycosis fungoides, lichen planus, morphea. They are commonly used as either monotherapy or in combination with other therapy options. 308 nm excimer laser is a recent treatment option which is used in dermatology area.

All the patients who are referred to Istanbul University, Cerrahpasa Medical Faculty Department of Dermatology between January 2011 and January 2014 are included in our study. The frequency of various diseases, age and sex distribution and mean cumulative dose, number of sessions, efficacy, safety and side effects of photo(chemo)therapy treatment in different diseases are analyzed statistically and compared with the data in literature.

Our study consists of 713 patients who are admitted to the phototherapy unit between January 2011 and January 2014. At the end of the study, 586 (82.2%) patients completed their course of treatment. Of 586 patients, complete response was observed in 282 (39.6%) patients and 18 patients (2.5%) had significant response, whereas 146 patients (20.5%) have partial response and 21 patients (17%) did not show any response to the therapy. Acute side effects were observed in 45 patients (6.3%) and 82 patients (11.5%) were dropped off the study due to different reasons. The most common side effects which are observed during our study were erythema, burning sensation, pruritus, nausea, vomiting, xerosis and herpes simplex reactivation. According to the sex distribution, 398 (55.8%) of 713 patients were female and 315 (44.2%) were male. The diseases of the patients can be summarized as follows; 303 patients (42.5%) with psoriasis, 112 patients (15.7%) mycosis fungoides, 64 patients (9%) vitiligo, 32 patients

(4.5%) lichen planus, 53 patients (7.4%) morphea and 149 patients (20.9%) have other diseases. Age of patients are distributed between 10-93, mean age being 43,81.

As a result, statistical data of our study is compared with the data in literature and NB-UVB is found as effective as PUVA for the treatment of psoriasis, mycosis fungoides, lichen planus, and more effective in case of vitiligo. UVA1 phototherapy has found to be more effective in morphea cases.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Deri, vücudumuzun en büyük organıdır. Dış dünyayla aramızda sağlam bir bariyer olup sadece fiziksel görevlerle yetinmekle kalmaz, kişinin kendini ve dış dünyayı algılamasında önemli rol oynar. Beden dilinde, beden imajında derinin rolü tartışmasıdır. Doğarken dünyayı tanımamız, görme ve işitmenin yanı sıra özellikle dokunma duyusuyla sağlanır.

Annelerin sihirli dokunuşlarıyla anlaşılmaya başlanan bu duyu, zamanla daha da şekillenir ve insanlar sevgi, şefkat gibi duygularını dokunma yolu ile ifade ederler. Bazen sımsıkı sarılmak, bir dokunuş, yüzlerce güzel kelimedenden çok daha doyurucu olabilir. Fikrimce “Gözler kalbin aynasıdır.” sözü kadar deri de ruhun aynasıdır diyebiliriz. Kusursuz, hastalıksız bir deriye sahip olmak; bireyin kendine güvenli ve mutlu hissetmesini sağlar. Ruhsal durumun iyi olması, cemiyetimizde sağlıklı sosyal ilişkilerde önemli ve başlıca faktörlerden biridir. Kronik inflamatuvar dermatozlar başta olmakla birlikte deri hastalıkları; görüntüsüyle, sürekli tekrarlaması ve tedaviye dirençli olması gibi özellikleriyle hastaların fiziksel, ruhsal ve sosyal yönden bazen fazlasıyla etkilenmesine ve toplum tarafından dışlanmasına neden olabilir. Hastalık şiddetiyle, psikososyal bozuklukların şiddeti genelde doğru orantılı olsa da bazen hafif şiddetli bir dermatoz bile hastaların yaşam kalitesini ileri ölçüde etkileyebilmektedir. Bu yüzden bu hastalıklarda en kısa sürede, hastaya zarar vermeden, yan etki olasılığının olmadığı veya nadir olduğu, tekrarlama olasılığını azaltarak lezyonsuz süreyi uzatan tedavi seçeneklerini bulmak ve tercih etmek dermatologların en önemli görevlerinden biridir.

Yaşamak için güneş ışığının önemini çok iyi anlayan insanlar; eskilerde bazı hastalıkları, özellikle deri hastalıklarını, güneşle tedavi etmeyi denemişlerdir. Eski Mısır’da ve Hindistan’da vitiligo gibi hastalıklarda güneş tercih edilmekteydi.

Elektromanyetik spektrumun bir parçasını oluşturan ışığın; hayatın var olmasında ve devamında büyük önemi olan fotosentez, görme, ısınma ve D vitamini sentezi gibi görevlerinin yanı sıra yanıklar, uzun dönemde deri kanseri oluşturma, pigmentasyon oluşturma, mutasyona neden olma gibi olumsuz etkileri de vardır.

Güneş tedavisi; zaman içerisinde yapay lambaların keşfiyle fototerapi, sonrasında da PUVA gibi alternatifler kazanılınca aktüelliğini kaybetmiştir. Ancak halen özellikle

psoriasiste tercih edilmektedir ve hızla, yüksek oranda relaps gelişmesine rağmen yardımcı tedavi olarak önerilmektedir.

DBUVB, PUVA, lokal PUVA, Banyo PUVA, UVA1 gibi foto(kemo)terapi seçenekleri dünyanın çoğu yerinde birçok deri hastalığında tercih edilmekte ve başarılı sonuçlar alınmaktadır. Bunun yanı sıra fotosensitif hastalıklarda baskılama amacıyla kullanılabilir.

Bu çalışmada kendi kliniğimizde foto(kemo)terapi ünitesinde ocak 2011 - ocak 2014 tarihleri arasında tedavi görmüş hastaların tümünün verilerini toplanmıştır. Bu verilerin hastalıklara göre başvuru sıklığı, cinsiyet, yaş gibi demografik özellikler ve bunun yanı sıra uygulanan foto(kemo)terapi yöntemine göre dağılım, ortalama seans sayısı, ortalama kümülatif doz, foto(kemo)terapi etkinlik, güvenilirlik ve yan etkileri ele alınarak istatistiksel olarak değerlendirilmesi ve literatürde olan verilerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Foto(kemo)terapi, dermatolojide sıklıkla tercih edilen tedavi seçeneklerinden biri olup günümüzde tek başına veya diğer tedavilerle kombine şekilde kullanılmaktadır. Daha bin yıllar öncesinde eski Hindistan'da vitiligo hastalarına bitki ekstresi sürülüp sonrasında hastaları güneş altında bekletiyorlardı. Yapay ışığın deri hastalıklarında kullanımı ise 19. yüzyılın sonlarına tesadüf ediyor. O zamanlar *Niels Finsen*, karbon ark lambası kullanarak lupus vulgaris tedavisinde başarılı sonuçlar elde etmiş ve bu keşif ona 1903 yılında dermatoloji alanında ilk Nobel ödülünü kazandırmıştır ve bu modern fototerapinin başlangıcı olarak tarihe geçmiştir (1). Daha sonrasında ksenon ark, civa ark, floresan lambaları (1960) kullanıma girmiştir. *Goeckerman*'ın kömür katranıyla (1925), *İngram*'ın antralinle (1950) civa ark lamba kombinasyonu, döneminin tıbbında çok önemli buluşlar idi (1). Bundan yıllar sonra 1974 yılında *Parrish* ve ark. psoriasis tedavisinde UVA ışınları ve oral psoralenlerin birlikte kullanımının daha etkili olduğu bilgisini verdiler ve böylece günümüzde PUVA olarak bilinen foto(kemo)terapi yöntemi yaratılmış oldu (2). Aradan geçen 40 yıla yakın bir sürede bu tedavi yöntemi psoriasis tedavisiyle sınırlı kalmayıp birçok diğer dermatozun tedavisinde de başarıyla kullanılmaya başlanmıştır. *Wiskemann*, 1978 yılında psoriasis ve üremik pruritus tedavisinde GBUVB kabininin başarılı olduğunu bildirirse de bu tedavi sonraki yıllarda PUVA'nın popüleritesinin gölgesinde kalmıştır. Bundan yaklaşık on yıl sonra, 1988 yılında *van Weelden* ve ark. ile *Green* ve ark. psoriasis tedavisinde DBUVB tedavisini tanıttılar (3). DBUVB tedavisi kısa sürede dermatolojide tedavi seçenekleri arasında yerini almayı başardı ve günümüzde uygulama kolaylığı, güvenli kullanımı ve ekonomik yönden uygun olması bu tedavi seçeneğini vazgeçilmez kılmaktadır (1,2).

UV ışınlarının en büyük kaynağı güneştir. Güneş ışınları yaşamın temel kaynaklarından sayılsa da fazla maruziyet eritem, yanıklar, erken fotoyaşlanma, kırışıklar, deri karsinomları, katarakt ve diğer yan etkilere neden olabilir. Deri fototiplerinin belirlenmesi ile oluşabilecek bu yan etkilerden kaçınmak daha da kolaylaşmıştır (Tablo 1). Ultraviyole ışınları, görünen ışık ve X-ışınları arasında kalan elektromanyetik dalgalardır. Ultraviyole (mor ötesi) ışınların dalga uzunluğu görünen ışıktan kısa ve X-ışınlarından uzundur. Dalga boyları kısa olduğundan insan gözüyle algılanamasa da örneğin bal arıları tarafından rahatlıkla görülebilirler. Bu ışınların varlığı ilk defa 1801 yılında Alman fizikçi *Ritter* tarafından bildirilmiştir. Solaryum

lambaları, floresan lambaları, fototerapi lambaları, soft ampüller ve fotokopi makineleri yapay ultraviyole ışın salgılayan kaynaklardan sayılırlar ve teknolojinin hızla inkişafı bu kaynakların sayısının hızla artmasına neden olmaktadır (1,3).

Ultraviyole ışınları dalga uzunluklarına göre kısa-ultraviyole C (UVC), orta-ultraviyole B (UVB), uzun dalgalı-ultraviyole A (UVA) olmak üzere 3 kategoriye ayrılır (2). Ultraviyole ışınlarının dalga boyu uzadıkça enerjisi azalsa da, deriye penetrasyonu artar. Dalga uzunluğu 200-280 nm olan UVC canlı yaşamı ve gözler için en tehlikeli ultraviyole ışındır (4,5,6,7). Etkisini epidermiste bulunan hücrelerdeki DNA, RNA ve proteinler tarafından absorbe edilerek gösteririr. Ozon tabakası, su buharları bu dalgaları filtre ederek yeryüzüne ulaşmasına engel olsa da, son yıllarda artan insan kaynaklı etkilerle bu tabakada olan incelme, UVC ışınlarının tekrar aktüellik kazanmasına neden olmuştur. UVC ışınlarının tıpta kullanımı çok sınırlıdır. Dalga boyu 254 nm olan UVC lambaları germisidal etkilidir ve antisepsi, sterilizasyon amaçlı kullanılır. Son zamanlarda bu lambalar hava ve içme suyu temizliğinde kullanılmaya başlanmıştır (1,8). UVB ışınları (280-320 nm) yeryüzüne ulaşan ultraviyole ışınlarının %5'ini içermektedir. Camdan geçmeyen bu ışınlar eritem ve güneş yanığını en güçlü uyaran dalga konumundadır. Son zamanlarda DBUVB (311-313 nm); psoriasis, atopik dermatit, mikozis fungoides, pitiriyazis likenoides kronika, vitiligo, pitiriyazis rubra pilaris ve diğer deri hastalıkların tedavisinde sıklıkla ve başarıyla kullanılmaktadır (1). UVA (320-400 nm) %95 gibi bir oranla yeryüzüne en fazla ulaşan ultraviyole dalgalarıdır. Dermatolojide tek başına fazla etkili olmazken fototoksik etkili psoralenlerle kombine edildiğinde penetrasyonu ve etkisi defalarca artar. PUVA olarak adlandırılan bu yöntem özellikle psoriasis vulgaris, mikozis fungoides, atopik dermatit, vitiligo, liken planus gibi hastalıkların tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir (2)

2.1. Fototerapi

2.1.1. Tarihçe

1925 yılında *Goeckerman*, ham katran içeren krem sürülmesi sonrası UV ışığı uygulamanın psoriasis tedavisinde etkili olduğunu bildirdi ve arkasından *İngram*'ın antralin ve katranın civa ark lamba ile kombinasyonu (1950), *Wiskemann*'ın (1978) GBUVB tedavisi ve 1988 yılında 311-313 nm dalga uzunluklu DBUVB tedavi yönteminin kullanılmaya başlanmasıyla fototerapi sıklıkla kullanılan tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir (2,9).

2.1.2. Etki mekanizması

Tedavi prensibi, ultraviyole B ışınlarının endojen kromoforlar tarafından emilmesiyle oluşan fotoreaksiyonlara bağlıdır. Endojen kromoforlardan en önemlisi nükleer DNA'dır (1). Bunun yanı sıra keratin, melanin, kollajen, elastin, urokanik asit de ultraviyole B ışınlarının etkili olmasında önemli rol oynayan kromoforlardır. UVB ışınlarının DNA ve urokanik asit tarafından absorbe edilmesi; DNA fotoürünlerinin, özellikle de pirimidin dimerlerinin oluşmasına neden olur. Bununla da dermatozlarda özellikle de psoriasiste artan epidermal DNA sentezi ve mitotik aktivite baskılanır. Bundan başka DBUVB tümör baskılayıcı gen olan p53'ün sentezini arttırarak, hücre döngüsünde duraksamaya ve epidermal apoptozise neden olur ki, bu da fotokarsinogenezin önlenmesine yardımcı olabilir (1,2). Ultraviyole B ışınları, birçok mediyatör ve sitokinlerin salınımını arttırarak etkili olur. İL-1, İL-6 gibi sitokinlerin salınımında artış immünsüpresyon, güneş yanığı, eritem gibi reaksiyonlara neden olur. Bunun haricinde dendritik hücrelerin ve T hücrelerinin sayısını azaltarak İL-20, iNOS, İL-12/23p40, İL-23p19 gibi mediyatörlerin salınımını da baskılar. Ayrıca lezyonların rezolüsyonunda önemli rol üstlenen İL-17 ve İL-22mRNA'nın süpresyonuna neden olur (10).

2.1.3. Tedavi protokolleri

Tedavide UVB lambaları içeren kabinler kullanılır. Bunun yanı sıra hem UVA, hem TL-01 floresan UVB lambaları kombinasyonunu içeren kabinler de vardır. Hastalar tedavi seanslarına başlamadan önce dikkatlice muayene edilmelidir. Sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit gibi kollajen doku hastalığı, atipik nevus sendromu, kseroderma pigmentozum, malign melanom, deri karsinomu öyküsü olan, iyonize radyasyon maruziyeti tarifleyen hastalarda bu tedavi kontrendikedir (2,11). Güneşten aşırı etkilenebilen fotosensitif hastalarda da tedaviden kaçınmak gerekir. Bunun yanı sıra, tedavi öncesinde hastalara tedavi günlerinde güneş maruziyetinden kaçınması gerektiği, bu sürenin hastaneye gidip dönme süresiyle kısıtlanması gerektiği anlatılmalıdır. Hastalara hastalıkları hakkında detaylı bilgi verilmeli; uygulanacak foto(kemo)terapi tedavi yöntemi, seans sayısı, süresi, fototerapinin uzun dönem potansiyel riskleri ve yan etkileri anlatılmalı ve aydınlatılmış onam formu imzalatılmalıdır. Fototerapi için genelde 12 yaş üstü hastalar tercih edilmekle beraber; uyumsuz erişkin hastalar da bu tedaviye alınmamalıdır. Tedavi süresince solarium ve

diğer UV ışınları içeren kaynaklardan kaçınmak gereklidir (1,12). Büyük atipik nevüsler, premalign lezyonlar ve kuşkulu diğer nevuslar opak örtülerle tedaviden önce kapatılmalı ve kadınlarda meme uçları, her iki cinsten hastalarda genital bölge ve gözler korunmalıdır. Yüz bölgesinde lezyon yoksa yine beyaz havlu veya UV opak maskeyle kapatılmalıdır. Genital bölge lezyonlarında uygulama; doz artımı süresince seans başı, sabit doza ulaşıldıktan sonra ise iki seansta bir yapılabilir. DBUVB tedavisi hastalığa ve yaygınlığa bağlı olarak haftada 2-5 seans arasında değişir.

Foto(kemo)terapi tedavisinde 2 protokol kullanılmaktadır: Avrupa ve Amerikan protokolü. Fototerapi tedavisinde başlangıç dozunun belirlenmesi bu iki protokolde birbirinden farklıdır (1).

Amerikan protokolünde başlangıç dozu; Minimal Eritem Dozu (MED) belirlenmeden direkt deri tipine göre planlanır (Tablo 2). Avrupa protokolünde tedaviye MED belirlenerek başlanır. Minimal Eritem Dozu (MED), ultraviyole B ışını maruziyetinden 24 saat sonra kabul edilebilecek en hafif eriteme neden olan dozdur. Tedaviye MED'in yaklaşık yüzde %50- 70'i ile başlanarak seans başı %15-30 oranlarında artış yapılır (1,13). Test yapılacak alanlar olarak genelde sırt, bel, kalça, ön kol iç yüzleri gibi alanlardaki lezyonsuz geniş deri bölgeleri seçilir. Hastanın tüm vücudu UV maruziyetinden korunacak şekilde kapatıldıktan sonra test alanında 6 ayrı 1'er cm²'lik alana en düşük dozdan en yükseğe doğru, deri tiplerine göre aşağıdaki tabloda olduğu gibi enerji verilir (Tablo3) (1,14).

Uygulamadan bir gün sonra eritem, ödem, ağrı gibi bulgu ve semptomlar değerlendirilerek MED dozu ve en güvenli başlangıç dozu belirlenir (Tablo 4). MED dozu belirlenmesinde genelde UV meter cihazı kullanılır. Açık tenli, güneşe duyarlı, rengli gözlü kişilerde genelde yanma gelişir ve bu nedenden çoğu hastada etkili doza ulaşılamadan tedavi kesilir. Koyu tenlilerde ise normal deri rengine sahip kişilerden daha uzun süre tedavi gerekebilir. Maksimum etkinlik için hafif bir eritem yeterlidir. Belirgin bir eritem oluşursa doz arttırılmaz ve buna giderek artan ödem, ağrılı büllü eritem de eklenirse tedavi sonlandırılmalıdır (15,16). Diğer hallerde tedavi tüm lezyonlar iyileşinceye kadar sürdürülmelidir. Hasta bir seansa gelemediyse bir önceki dozdan tedaviye devam edilmelidir. Çoğu merkezde lezyonlar iyileştikten sonra tedavi aniden kesilmez ve seans sayısı azaltılarak belli bir süre kadar daha devam edilir ki, buna idame tedavisi denir. Bu uygulamanın oluşabilecek relaps oranını azaltarak

lezyonsuz süreyi uzattığı savunulur. Bundan başka idame tedavisi altında da sıklıkla relaps olduğundan bu tedavinin gereksiz olduğunu savunan görüşler de yok değildir. DBUVB tedavisinde doz artımı her seansta yapılmaktadır (1,2,17). Doz artımında üst sınır konusunda ortak bir görüş yoktur. Genelde yanık, şiddetli eritem ile agreve olabilen vitiligo için MED'in en fazla 3 katına, psoriasis ve bu diğer hastalıklar için MED'in en fazla 5-7 katına kadar çıkılabilir (1,3,16,18). Farklı merkezlerde bu iki protokolden biri uygulanmakla birlikte genellikle tedavi seyri ve doz artışı eritem ve dermatozun seyrine ve hastalığa göre değişecek şekilde aşağıdaki gibi yapılır (Tablo 5).

Fototerapi kabinleri belirli aralıklarla teknik ve güvenlik açısından kontrol edilmelidir. Dar Band UVB bir çok dermatozun tedavisinde etkili ve güvenli şekilde kullanılmaktadır. Psoriasis tedavisinde PUVA tedavisine eşdeğer sonuçların gözlendiği çalışmalar vardır (19,20). Bunun yanı sıra atopik dermatit, vitiligo, parapsoriasis, erken evre mikozis fungoides, pruritus, liken simpleks kronikus, lenfomatoid papülozis, granuloma annulare, numuler dermatit, pitiriyazis likenoides kronika, pitiriyazis rozea, pitiriyazis rubra pilaris, gebeliğin pruritik follikülitleri, seboreik dermatit gibi hastalıkların tedavisinde de başarılı sonuçlar bildirilmiştir (1,2).

2.1.4. Psoriasisste kullanım

Psoriasis derinin yaygın olarak rastlanılan kronik, inflamatuvar hastalıklarından biridir. Sık tekrarlaması yaşam kalite indeksinde gözle görülür düşüşlere neden olur. Fototerapi psoriasis tedavisinde birinci basamak seçeneklerden biri olarak kullanılabilir. DBUVB psoriasisın tüm formlarında kullanılabilmesine rağmen özellikle guttat ve seboreik formlarda daha etkindir (1,20). Psoriasis tedavisinde; İL-22, İL-17, İL-23, İL-8, TNF-a düzeyini azaltarak etki ettiği kanıtlanmıştır. Bunun yanı sıra vasküler endotelial büyüme faktöründe artışa neden olarak etki eder (21). DBUVB'nin psoriasis tedavisinde etkili ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır. DBUVB tek başına kullanılabildiği gibi, bir çok ajanla kombine olarak da kullanılabilir. Psoriasis tedavisinde kombine tedaviler fototerapiye bağlı gelişebilecek uzun dönem yan etki sıklığını azaltarak daha hızlı yanıt alınmasını sağlarlar (2). Bu ajanlar topikal ve sistemik ajanlardır. Topikal ajanlardan katran (*Goeckerman yöntemi*), antralin+ katran (*Ingram yöntemi*), topikal steroidler, kalsipotriol ve tuzlu suyun (%15-30) konsantrasyonu örnek gösterilebilir (2). *Goeckerman yöntemi* (19); psoriasis lezyonlarına %2-10 ham taş kömür katranı (coal tar) içeren banyo veya kremlerin günde

2-3 defa sürülmesi, sonraki gün ise yıkandıktan sonra UVB uygulanmasıdır. *Ingram* yönteminde ise; psoriasis lezyonlarına katran banyosu + UVB + antralin kombinasyonu uygulanır (2). Hem koku hem de kozmetik olarak hastalar tarafından iyi tolere edilememesi bu tedavi rejimlerinin aktüelliğini kaybetmesine neden olmuştur. Topikal streoidlerle DBUVB tedavi kombinasyonunun lezyonsuz süreyi azalttığına dair bildiriler de vardır. Psoriasis vulgaris tedavisinde DBUVB sistemik ajanlardan sistemik retinoidler, metotreksat ve siklosporinle kombine edilebilir. Bunlardan metotreksat ve siklosporinle artan karsinojeniz riski göz önünde bulundurulmalıdır. Kombinasyonda en sık tercih edilen ajanlar sistemik retinoidlerdir. Bunlar dirençli plak tip psoriasisde DBUVB etkinliğini artırarak ve karsinojeniz potansiyalını azaltarak etkili olurlar (2,22).

2.1.5. Mikozis fungoideste kullanım

Mikozis Fungoides (MF) primer kütanöz deri lenfomalarının en sık rastlananıdır. Yama, plak tümöral evreleri olan bu hastalıkta ilk evrelerde topikal steroidler, foto(kemo)terapi, nitrojen mustard gibi topikal ajanlar, daha sonraki aşamalarda elektron beam tedavisi, sistemik retinoidler, kemoterapi ve diğer sistemik tedaviler kullanılmasına rağmen bu tedavilerden hiçbirinde kalıcı remisyon sağlanamamaktadır (2,22). MF lezyonları sıklıkla derinin güneş görmeyen kapalı yerlerinde görülür ve güneş ışınlarıyla bile kendiliğinden gerileme eğilimi vardır. MF tedavisinde DBUVB tedavisi, hastalığın tüm evrelerinde tercih edilse de özellikle erken evre lezyonlarda daha başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ultraviyole B ışınları epidermisteki langerhans hücrelerinin fonksiyonu bozarak, keratinositler tarafından sitokin üretimini ve adezyon molekülü ekspresyonunu etkileyerek MF tedavisinde faydalı olur. Bunun yanında, DBUVB T lenfositlerin apoptozunu uyarak MF tedavisinde etkili olmaktadır. Tedavi süresi lezyonların yaygınlığına, hastalığın evresine göre değişebilmekte ve birkaç aydan birkaç yıla kadar uzayabilmektedir. Bu hastaların DBUVB tedavisine yanıtı, hastalık evresiyle bağlantılı olup lezyonların sayısından etkilenmemektedir (23,24). İdame tedavisinin remisyon süresini uzattığına dair bir çok çalışma anlamlı bulunmuştur ve bu tedavi 30 aya kadar sürdürüldüğünde, remisyon süresini uzattığı saptanmıştır (1,25). *Ponte* ve ark. 114 erken evre MF hastasının 95'ine PUVA, 19'una DBUVB uygulamış ve her iki hasta grubunda benzer etki gözlemişler. Bu iki tedavi şekli arasında relaps sürelerinde de belirgin fark gözlenmemiştir (PUVA 11.5, DBUVB 14.0 ay; P= 0.816) (24).

2.1.6. Vitiligoda kullanım

Vitiligo, deride melanositlerin kaybı sonrası oluşan kronik edinsel bir hastalıktır. Genelde depigmente makül veya yamalarla karakterizedir. Tüm dünyada görülme sıklığı %0,5-4 arasında değişir (1). Vitiligo ruhsal bozukluklara, sosyal izolasyona neden olan ve tedavisi güç bir hastalıktır. Tedavisinde topikal ve sistemik steroidler, takrolimus, pimekrolimus yanısıra PUVA, GBUVB, DBUVB ve cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. Tüm bu seçeneklere rağmen halen kesin küratif bir tedavi seçeneği geliştirilememiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda vitiligoda DBUVB tedavisinin etkili ve güvenli bir seçenek olduğu doğrulanmıştır. Vitiligo tedavisinde DBUVB'nin etki mekanizması halen tam anlaşılamasa da, immün yanıtı düzenleyerek melanogenez ve melanosit migrasyonunu arttırarak etki ettiği düşünülmektedir. Generalize ve segmenter vitiligolu çocuk hastalara DBUVB tedavisi uygulanan bir çalışmada generalize vitiligo tanılı hastaların bu tedaviye daha iyi yanıt verdiği gözlenmiş ve DBUVB'nin küçük çocuklarda güvenilir bir tedavi seçeneği olabileceği vurgulanmış (26). DBUVB tedavisi PUVA tedavisi kadar etkili olmasa da, sistemik yan etkilerin daha seyrek görülüşü, bu tedavi yöntemini PUVA kadar önemli kılmaktadır. Yapılan çift kör randomize kontrollü bir çalışmada DBUVB'nin PUVA'dan daha etkili olduğu gözlenmiştir. Vitiligo hastalarında DBUVB tedavisinde başlangıç dozunun belirlenmesi ve doz artışını dikkatlice yapmak gerekir. Çünkü, yoğun eritem Koebner fenomenine neden olarak vitiligoyu alevlendirebilir (27).

2.1.7. Atopik dermatitte kullanım

Atopik dermatit (AD) kronik seyirli, kaşıntılı, relaps ve remisyonların birbirini izlediği inflamatuvar dermatozlardanır. Sıklıkla bebeklik çağında karşımıza çıksa da yetişkin çağda da başlayabilir. AD'te DBUVB tedavisi yerel tedavilere yanıt vermeyen erişkinlerde ikinci basamak seçenek olarak kullanılabilir. DBUVB'nin AD üzerindeki etki mekanizması tam açıklanamasa da T hücrelerinin apoptozu, epidermisteki langerhans hücrelerinin sayısında, sitokin salgılanmasında azalma ve deri yüzeyindeki bakterilerin kolonizasyonunun azalması (özellikle S.aureus) bu olası mekanizmalardan bazılarıdır. AD alevlenmelerinde özellikle UVA1 tedavisi, daha hafif seyir gösteren hastalarda ise DBUVB tercih edilir. George ve ark. ilk defa klimalı dar band UVB kabinini kullanarak 21 erişkin şiddetli AD hastasında, total klinik skorda iyileşmenin yanı sıra potent topikal steroid kullanımı ihtiyacında azalma gözlemişler (28). Bu

etkinlik hastaların çoğunda tedavi kesildikten sonraki 6 ay boyunca devam etmiştir. Başka bir çalışmada 13 orta-ağır şiddette AD hastasında DBUVB ve UVA1 tedavilerinin benzer etki gösterdiği ve hastalık şiddetini belirgin ölçüde azalttığı saptanmış (29).

2.1.8. Liken planusta kullanım

Liken planus (LP), relaps ve remisyonlarla seyreden, kronik, kaşıntılı bir hastalıktır. Liken planusta DBUVB'nin etki mekanizması psoriasiste olduğu gibidir. Topikal ve sistemik steroidler, takrolimus, retinoidler, dapson, azatiyoprin, siklosporin, hidroksiklorokin, metotreksat gibi tedavilerin yanısıra DBUVB ve PUVA tedavisinin de liken planusta etkili olduğu çalışmalarla doğrulanmıştır (2). *Sarıcaoğlu* ve ark. 10 liken planus tanılı hastada 30 seans sonunda 5 hastada tam yanıt, 4 hastada kısmi yanıt almışlar. Bu kısmi yanıt alınan hastaların üçünde 31. 36. ve 51.seanslarda tam yanıt gözlenmiştir. Hastalara ortalama $17.7 \pm 1.6 \text{ j/cm}^2$ kümülatif doz uygulanmıştır (30).

2.1.9. Diğer dermatozlarda kullanım

Pitiriyazis likenoides; pitiriyazis likenoides kronika (PLK) ve pitiriyazis likenoides et varioliformis akuta (PLEVA) isimli iki klinik formu mevcuttur. GBUVB, DBUVB, PUVA ve UVA1 foto(kemo)terapi yöntemleri her iki formda da kullanılmaktadır. *Demirsoy* ve ark.nın yaptığı çalışmada 17 hastaya (3'ü PLEVA, 14'ü PLK) ortalama 36.9 seans DBUVB uygulanmış ve hastaların 4'ünde (%23.5) tam yanıt, 6'sında (%35.3) belirgin yanıt, 4'ünde (%23.5) orta derecede yanıt görülmüş, 3 (%17.7) hastada tedaviye yanıt olmamıştır (31). Bazı çalışmalarda PUVA, DBUVB'yle karşılaştırıldığında daha etkili görülmüştür ki, bu da UVA ışınlarının daha derine penetrasyonu ile izah edilmiştir (32).

Pruritus; sık rastlanılan, yaşla orantılı artış gösteren, multifaktöryel, geniş bir etyolojik yelpazesi olan bir semptomdur. Kaşıntı birçok dermatozun deri bulgularından olup, bazen sistemik bir hastalığın da belirteci olabilir. Sık ve şiddetli kaşıntıya neden olabilecek deri hastalıkları arasında ürtiker, dermatitis herpetiformis, skabiyez, liken planus, atopik dermatit, allerjik kontakt dermatit, kserozis sıralanabilir. Dermatolojik olmayan sebeplerden ise hepatik ve kolestatik nedenler, üremi, demir eksikliği, polisitemia vera, diabetes mellitus, hipotiroidi, hiperkalsemi, maligniteler örnek gösterilebilir. Bunun dışında enfeksiyöz, immünolojik, alerjik ve psikolojik faktörler de

kaşıntıyı tetikleyebilir (2,11). Çok geniş bir tedavi yelpazesi olmasına rağmen çoğu durumda hastalar kaşıntı tekrarladığı için bu tedavilerden tatmin olmamaktadırlar. Fototerapi hem primer deri hastalıklarının tedavisinde hem sistemik hastalıkların neden olduğu pruritus olgularında kullanılmaktadır. *Seçkin* ve ark.nın çalışmasında 46 hasta üremik prurituslu ve idiopatik prurituslu hastalar olmakla iki gruba ayrılmış. Bu hastalara DBUVB tedavisi haftada 3 seans olacak şekilde uygulanmış. Hastalar görsel analog skalasına ve kaşıntı derecelendirme puanına göre değerlendirilmiş. Ortalama kümülatif doz grup 1 hastalar için $24,540 \text{ mj/cm}^2$, grup 2 hastalar için ise $20,801 \text{ mj/cm}^2$ olmuş. Ortalama görsel analog skalası grup 1 hastalarda 8.2 ± 1.5 'den 3.6 ± 3 'e; grup 2 hastalarda ise 7.1 ± 2.3 'den 2.3 ± 2.8 'e gerilemiş (33).

Seboreik dermatit, erişkin kişilerin yaklaşık $\%2 \pm 10$ 'unu etkileyen papüloskuamöz dermatozlardan biridir. Genellikle yazın ve güneşli havalarda iyileşen hastalık topikal tedavilerden fayda görse de sıklıkla tekrarlamakta ve tedavi yanıtı hastalar tarafından tatmin edici bulunmamaktadır (1). Bir çalışmada 18 şiddetli seboreik dermatitli hastaya haftada 3 gün DBUVB tedavisi uygulanmış ve bu hastalardan 6'sında tam iyileşme, 12'sinde belirgin iyileşme gözlenmiş ve ortalama klinik skor 8 hafta sonunda 7.5'ten 0.5'e gerilemiştir. Hastaların tümünde ortalama 21 gün sonra relaps görülmüş (34). Burdan da DBUVB tedavisinin seboreik dematitte etkili ve güvenilir bir tedavi olduğu, ama relapsları önlemediği saptanmış. Ayrıca DBUVB tedavisinin ürtiker, granuloma annulare, pitiriazis rubra pilaris, pitiriazis rozea, numuler dermatit, Graft Versus Host Hastalığı (GVHH), gebeliğin pruritik follikülitleri ve diğer dermatozlarda etkili olduğu bildirilmiştir (2,35,36,37,38).

2.1.10. Yan etkiler

DBUVB tedavisine bağlı gelişen yan etkiler, akut ve kronik yan etkiler olarak ele alınır. Akut yan etkilere eritem, yanık, bül gelişimi, bulantı, kusma, baş ağrısı, akneiform lezyonlar, herpes simpleks virus gibi enfeksiyonların aktivasyonu, kserozis, kaşıntı, tüylenme artışı ve subungual hemoraji, diskolorasyon, onikoliz gibi tırnak bulguları örnek gösterilebilir (1,39). Çillenme, foto yaşlanma, karsinogenez, oküler hasar uzun dönem yan etkilerdendir (40). Son bildirilerde DBUVB'de malignite oluşum riskinin PUVA'ya kıyasla çok daha düşük olduğu ve güvenle kullanılabileceği belirtilmiştir (41,42). DBUVB, 12 yaş altı hastalarda malignite riskini artıracak ihtimaliyle genelde kullanılmaktadır. Ancak son zamanlarda çocuklarda DBUVB'nin

kullanımı giderek artmaktadır. *Pavlovsky* ve ark. 129 psoriasis ve atopik dermatit tanılı çocuk hastaya DBVUB tedavisi uygulamış ve bunun iyi tolere edilebilir ve güvenilir bir tedavi seçeneği olduğunu gözlemişler. Yalnızca bir hastada kuşkulu melanoma in situ gelişmiş (43). Böylelikle DBUVB'nin çocuk hastalarda iyi tolere edilebilir bir tedavi seçeneği olduğu ve karsinogenik risklerinin araştırılması için daha uzun süreli takibin gerekliliği vurgulanmıştır (42,43)

2.2. Excimer Lazer Fototerapisi (308 nm)

Excimer lazer ilk kez 1997 yılında plak tipi psoriasisli hastalarda kullanılmıştır (44). Son yıllarda lokalize lezyonları olan dermatozlarda kullanım sıklığı giderek artmaktadır. Bir çok dermatozun tedavisinde PUVA, DBUVB gibi klasik foto(kemo)terapi seçenekleri sıklıkla kullanılsa da tüm cilde uygulanması, gereksiz fazla kümülatif doz maruziyeti, hastalıklara spesifik dalga uzunluklarının yokluğu gibi olumsuz nedenler; “mikro-fototerapi” veya “selektif fototerapi”olarak da adlandırılan excimer lazer tedavisinin geliştirilmesine getirip çıkarmıştır (1,44,45). Excimer lazer tedavisinde, diğer foto(kemo)terapi yöntemlerinden farklı olarak daha kısa sürede çok daha fazla enerji; sağlam deri korunarak direkt lezyonlara uygulanabilmektedir. Bunun da total kümülatif doza maruziyeti ve karsinojenez riskini azaltmak gibi avantajları vardır. Genelde lokalize plak psoriasis, vitiligo, alopesi areata gibi hastalıklarda kullanımı sıklık kazanmıştır (46,47). Bunun yanında atopik dermatit, granuloma annulare, liken planus, mikozis fungoides, palmoplantar püstülozis, pitiriyazis alba, prurigo nodularis ve morfea lezyonlarında iyi geldiğini bildiren anekdotal bilgiler vardır. Bu tedavi yönteminin dezavantajları, geniş alanlara uygulanamaması, pahalı ve spot ölçüsünün 2 cm²'den küçük olmasıdır. Ayrıca uygulanan lezyonun merkezinin periferden daha fazla enerjiye maruz kalması (yaklaşık 1.4- 1.8 kat daha fazla) yanık, ağrılı eritem gibi yan etkilerin daha fazla görülmesine neden olur (46,47,48,49).

Geniş alanlara uygulayabilmek için monokromatik ışık kaynakları (özellikle 308 nm) kullanılarak hastalıklara özgül ve etkili, lazer olmayan monokromatik excimer ışık (MEI) sistemleri geliştirilmiştir. Fleksibl kablosu olan bu sistemlerin uygulama alanı 1-30 cm² arasında seyrederek ve böylece her seansta geniş alanlara kısa sürede hızlı uygulama kolaylığı sağlanır. Klinik karşılaştırmalı çalışmalar, lazer olmayan MEI sistemlerinin etkinliğinin lazere eşdeğer olduğunu göstermektedir ve tedavi maliyetleri lazer sistemlerinden daha ucuzdur (50,51).

2.3. Fotokemoterapi (PUVA).

Fotokemoterapi veya PUVA fotoduyarlandırıcı olan psoralenlerle ultraviyole A ışınlarının kombinasyonunu içeren tedavi şeklidir. Eski Mısır ve Hindistan’da vitiligo hastalarına bitki ekstresi sürüp güneş altında bekletmekle tedavi etmeye çalışmışlardır (52). *Parrish* ve ark. psoriasis tedavisinde oral psoralenlerin UVA ışınları ile birlikte kullanımının daha etkili olduğu bilgisini verdiler (53). O tarihten günümüze yaklaşık 40 yıllık bir süreyi takiben; PUVA tedavisi psoriasis ile sınırlı kalmayıp vitiligo, mikozis fungoides, atopik dermatit, liken planus gibi hastalıkların tedavisinde de etkili bulunmuş ve güvenle kullanılmaktadır (2).

2.3.1. Psoralenler

Psoralenler, doğal olarak çok sayıda bitkide bulunan veya sentetik yoldan elde edilen bileşiklerdir. PUVA tedavisi, psoralen ve ultraviyole A ışınlarının tekbaşına kullanımından çok daha etkili olup terapötik düzeyde fototoksik reaksiyonlara neden olur. Psoralenler oral kullanımının yanı sıra solüsyon, krem veya banyo şeklinde topikal olarak uygulanabilir. Ultraviyole A ışınları uygulanmadan kullanıldığında psoralenler tamamen inaktiftirler (52). Doğal olarak bitkilerden elde edilenlere furokumarinler denir. Günümüz foto(kemo)terapi tedavisinde 8-methoxypsoralen (8-MOP), 5-methoxypsoralen (5-MOP) ve 4, 5, 8-trimethylpsoralen (TMP) kullanılmaktadır. Psoralenler karaciğer yolağını kullanılarak metabolize edilirler ve 6-8 saatlik sürede %90 oranında idrarla atılırlar. En sık tercih edilen psoralen olan 8-MOP bitkilerden ve sentetik yolla elde edilebilir (1,52).

2.3.2. Etki mekanizması

UVA maruziyeti sonrası psoralenler, temel etkisini DNA’daki primidin bazlarına monofonksiyonel bağlanarak gösterirler. Bazen aynı molekül foton etkisiyle karşı zincirle de çapraz etkileşerek bifonksiyonel yapılar oluşturur. Böylece DNA sentezi ve mitotik bölünmede aksamalar lezyonların gerilemesine neden olur. Bu reaksiyon anoksik reaksiyondur ve ilaç dozu, deri fototiplerine göre değişir. İkinci reaksiyon fotodinamik reaksiyondur ve oluşan serbest oksijen radikallarının (süperoksit anyonu, tek yüklü oksijen) DNA molekülündeki guanin rezidüleri, sellüler ve subsellüler membranlarda lipid peroksidasyonu ile oluşur. Eritem, ödem gibi yan etkilerden bu reaksiyon sorumludur (2,52,53).

2.3.3. Tedavi Protokolleri

2.3.3.1. Sistemik PUVA

Tedaviden önce 8-MOP; 0.6-0.8mg/kg/gün dozunda, metabolik özelliklerinden dolayı uygulamadan 1-2 saat önce yutulur. Psoralen olarak 8-MOP yerine 5-MOP uygulanacaksa bu doz 1.2- 1.8 mg/kg/gün şeklinde kullanılmalıdır. Sıvı ilaçlar mikrokristal ilaçlara kıyasla daha hızlı absorpsiyona uğradığı ve etkisi hızlı başladığından uygulamalarda bu husus unutulmamalıdır. Tedavide psoralen molekülüyle birlikte UVA ışınları tek başına kullanılabileceği gibi, UVA ve UVB lambalarının kombinasyonunun içerdiği kabin veya paneller de kullanılabilir. DBUVB tedavisinde olduğu gibi PUVA tedavisinde de iki ana protokol olan Amerikan ve Avrupa protokolü kullanılmaktadır. Bu protokollere istinaden başlangıç PUVA dozu deri fototipine veya minimal fototoksikite dozuna (MFD) göre ayarlanır (52,54).

Deri fototiplerinden 1-4 arası olan hastalar güneşten yanma öyküsüne göre, diğer deri fototipleri ise visual olarak belirlenir (1). PUVA tedavisinde deri fototipleri ve onlara göre tavsiye edilen UVA başlangıç dozları Tablo 6'da olduğu gibi belirlenir.

Tedavi öncesinde hastaların tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ANA testi mutlaka istenmelidir. Karaciğer, böbrek, kardiyovasküler sistem hastalığı, immünsüpresyon durumu ve fotosensitizan ilaç kullanımı varlığında dikkatli davranmak, PUVA'ya karar verildiyse, yan etkiler açısından tedavi boyunca sıkı izlenim gereklidir. Göz muayenesi, tedavi öncesinde mutlaka yapılmalı ve eğer tedavi 6 aydan fazla sürerse tekrarlanmalıdır. PUVA tedavisi, 12 yaşından küçük çocuklarda, bilinen fotosensitivite ve kollajen doku hastalığı öyküsü varlığında, atipik nevus sendromu, malign melanom, kseroderma pigmentosum, Gorlin sendromu, Bloom sendromu, deri karsinomu öyküsü (BHK, SHK) durumlarında ise kontrendikedir (3,55). Gebe hastalarda kullanılması yasak olmakla birlikte, tedavi süresinde hamile kalındıysa tedavi sonlandırılmalıdır. PUVA tedavisinin yan etkileri ve potansiyel uzun dönem riskleri açısından tüm hastalar ayrıntılı şekilde bilgilendirilmeli; tedavinin uygulama şekli, seans sayısı, süresi, başarı oranları anlatılmalı ve aydınlatılmış onam formu imzası alınmalıdır. Hastalara tedavisiz günlerde güneş koruyucu kullanmaları ve solaryum gibi yapay ışık uygulamalarından kaçınmaları gerektiği anlatılmalıdır. Tedavi öncesinde vücut yüzeyi temiz olmalı, parfüm, kolonya gibi kozmetik ürünlerin kullanımından kaçınılmalıdır. Vücutta mevcut olan atipik nevüsler, genital bölge ve meme başlarının

da korunması gerekir. Genital lezyon varlığında PUVA tedavisi; doz artırım sürecinde her seans, sabit doza ulaşıldıktan sonra ise iki seansta bir olacak şekilde uygulanmalıdır. Hastaların diğer günlerde de ultraviyole A ışınlarına karşı koruyucu gözlük kullanması tembih edilmeli, uyumsuz hastalar programdan çıkarılmalıdır (2,56,57).

Avrupa protokolünde, PUVA tedavisi başlangıç dozu minimal fototoksik dozuna göre belirlenir. Minimal fototoksik doz, psoralen kullanımı ve ultraviyole A uygulanması sonrası hafif net sınırlı eritemin oluşmasına neden olan dozdur. Bu doz psoralen türüne göre değişmekte olup 8-MOP kullananlarda $0.5-5\text{J}/\text{cm}^2$, 5-MOP kullanan hastalarda $1-10\text{J}/\text{cm}^2$ aralığındadır. MFD'ni belirlemek için fototerapi MED dozunun seçilmesinde olduğu gibi sırt, kalça, ön kol gibi güneş görmeyen yerler tercih edilir (1,58). Bu test sayesinde daha güvenli başlangıç doz elde edilir. Test, tüm vücut kapalı sadece test alanları açık olacak şekilde 1 cm^2 'lik 6 ayrı alana ve deri tipine göre en düşük dozdan en yüksek doza doğru UVA uygulanarak yapılır (Tablo 7). MFD değeri, uygulamadan 72-96 saat sonra değerlendirilmelidir (Tablo 8) Başlangıç terapötik doz, genellikle MFD'nun %50-70'i olarak belirlenir. Tedavi genelde haftada 2-4 seans ve iki seans arası en az 48 saat olacak şekilde uygulanır (55). Tedavi sürecine ara verilen durumlarda; bu süre bir hafta olduğunda %20'lik, iki hafta olduğunda %25-50'lik doz azaltımına gidilmelidir. Bu süre 3 hafta ve üzerinde olduğunda ise ilk başlangıç dozundan işlem uygulanmalıdır. Minimal eritem veya kalıcı asemptomatik eritem varlığında artış yapılmaz. Ağrılı eritem varsa tedaviye ara verilir ve semptomlar gerilediğinde %50 doz azaltımı uygulanarak tedaviye başlanır. Bu durumda, bundan sonraki artışlar %10'un üzerinde olmamalıdır. Tedavinin, kuruluk ve kaşıntıyı tetiklediği göz önüne alınarak akşamları nemlendiriciler ve antihistaminik ilaçlar verilebilir. Haftalık değerlendirmede eritem yok ise doz artışı son uygulanan dozun %15-30'u olacak şekilde artırılır (57,59).

PUVA tedavisinde Avrupa ve Amerikan protokolleri arasındaki fark Tablo 9'da kısaca özetlenmiştir.

2.3.3.2. Banyo PUVA

Sistemik PUVA tedavisinin sistemik yan etkilerinden kaçınmak için uygulanan banyo PUVA, ilk defa *Berne* ve *Fischer* tarafından tanıtılmış ve zamanla daha da geliştirilmiştir (1, 60,61). Banyo PUVA tedavisinde, psoralenlerden ağırlıklı olarak 8-MOP, TMP kullanılır. Bulantı, kusma gibi semptomların yokluğu, daha düşük kümülatif

doz, deri yüzeyinde eşit dağılım ve düşük plazma seviyesi gibi üstünlükleri banyo PUVA'yı sistemik PUVA'dan üstün kılan özellikleridir. Ayrıca sistemik emilimi yok denecek kadar az olduğundan lenste birikmez ve hastaların gözlükle korunmasını gerektirmez. Yapılan bir randomize çok merkezli çalışmada 74 orta şiddetli psoriasis hastasının yarısına banyo PUVA, yarısına sistemik PUVA uygulanmış ve her iki grupta benzer etki gözlenmiştir. Banyo PUVA uygulanan hastalarda yan etki görülmemiştir (62).

Banyo PUVA tedavisinde psoralen konsantrasyonu; hastalığa, lezyon sayısına ve lezyon lokalizasyonuna göre ayarlanmakta ve bu genelde 0.5-5mg/litre arasında olacak şekilde değişmektedir (1,62). Önceden çözölmüş psoralen, optimal ısısı 37 derece olan banyo suyuyla karıştırıldıktan sonra hasta 20- 30 dakikalık bir sürede suda bekletilir ve daha sonra iyice kurulandıktan sonra UVA uygulanır. Palmoplantar yerleşimli lezyonlarda tercih edilen 8-MOP konsantrasyonu genelde 3 mg/litre olsa da, hiperkeratozik ve dirençli durumlarda 10 mg/litreye kadar artırılabilir. Fotosensitivite süresinin 2 saat kadar kısa sürmesine rağmen deri psoralen düzeyinin yüksek olması, yüksek fototoksisite olasılığını da yanında taşır ki, bundan kaçınmak için başlangıç PUVA dozu, MFD'nin daha düşük oranı hatta %30'u olarak belirlenebilir (2,61).

2.3.3.3. Topikal PUV

Topikal PUVA, psoralenlerin özellikle de 8-MOP'un düşük konsantrasyonlu (%0.1-0.01) krem, pomad, jel, losyon formlarının lezyon olan bölgeye sürölmesi sonrası ultraviyole A ışınlarının uygulanmasıdır. Bu tedavi genellikle palmoplantar psoriasis, palmoplantar ekzema ve stabil lokalize vitiligoda uygulanmaktadır. Topikal PUVA'nın deri üzerine eşit miktarda sürölemeyişi, sağlıklı alanlara da dağılarak pigmentasyona neden olması, kokusu, uzun sürede uygulanması dezavantajları ve psoralenlerin sistemik yan etkilerinden kaçınmak, etkisinin genelde sürölen lezyonlu alanlarla kısıtlı kalması avantajlarıdır. Topikal PUVA tedavisi sistemik PUVA'dan farklı olarak genelde yeni lezyon çıkışını engelleyemez (1,63,64).

2.3.4. PUVA tedavi evreleri

PUVA tedavisi, başlangıç tedavi (temizlenme) ve idame tedavi evresinden ibarettir.

2.3.4.1. Başlangıç tedavi evresi

Başlangıç tedavi evresi, lezyonların tamamen kaybolmasına kadar devam ettirilen tedavi süresidir. Başlangıç doz genelde minimal fototoksik dozun %50- 70'i olarak belirlenir. Doz artımı, haftada iki kez ve en az 72 saatte bir olacak şekilde uygulanmalıdır. Gecikmiş deri fototoksitesinden kaçınmak için ilk hafta doz artırmamak daha güvenli bir yaklaşım olabilir. Bunun dışında bu etkiden kaçınmak için bazı merkezlerde doz artımı başlangıç dozun %30'u olarak yapılır (58,63).

2.3.4.2. İdame evresi

Başlangıç tedavi evresi lezyonların tamamen gerilemesiyle sona erer ve sonrasında kısa sürede relaps gelişmemesi için bazı hastalıklarda idame tedavisine geçilir. İdame tedavisinin sıklığı ve süresi hastalığa göre belirlenmelidir (64). Kullanılan Avrupa protokolünde, idame tedavisi başlangıç tedavi evresi son seansından başlayarak ilk 1 ayı haftada bir, sonraki aylar ise tek seans şeklinde yapılmaktadır. Bir çok çalışmada idame tedavisinin etkili olduğu vurgulansa da bunun tersini savunanlar da vardır (1,63,65). İdame döneminde hafif nüks gözlenirse, seans sıklığı arttırılarak tedaviye devam edilmeli, eğer şiddetli nüks geliştirse tedavi tekrar başlangıç evredeki gibi sıfırdan planlanarak uygulanmalıdır.

2.3.5. Psoriasiste kullanım

Psoriasis tedavisinde ikinci basamak tedavilerden biri olan PUVA, tüm psoriasis tiplerinde kullanılmaktadır. Püstüler ve eritrodermik alt tipleri hariç başarılı bulunmuştur. Son zamanlarda biyolojik ajanların kullanıma girmesiyle gelişmiş ülkelerde PUVA, DBUVB gibi seçenekler popülaritesini kaybetse de gelişmekte olan ülkelerde halen aktüelliğini korumaktadır Literatürde psoriasis tedavisinde DBUVB ve PUVA tedavilerinin karşılaştırıldığı ve farklı sonuçların gözlemlendiği çalışmalar vardır. Son zamanlarda yan etkilerinin daha az olması ve PUVA tedavisindekine yakın yanıt oranıyla DBUVB ön plana çıkmaktadır. İnzinger ve ark.nın yaptığı retrospektif bir çalışmada PUVA'nın biyolojik ajanlara kıyasla primer etkinliğinin daha fazla olduğu saptansa da bu iki tedavi seçeneğini karşılaştırmak için çok merkezli prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır (66). Yapılan bir çalışmada PUVA ve DBUVB tedavisi gören hastalarda benzer etki gözlenmiş; PUVA'nın daha çabuk etki ettiği ve DBUVB'nin ise sistemik yan etkilerinin daha az olduğu belirtilmiş (1). Dayal ve ark. diğer bir çalışmada

psoriasis hastalarında sistemik PUVA, topikal PUVA, DBUVB, UVA ve GBUVB' nin etkinliği karşılaştırmışlar. Çalışmada topikal ve sistemik PUVA ve DBUVB ile benzer etkinlik saptanmış, UVA ve GBUVB'ye kıyasla sistemik PUVA'da çok daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (67).

PUVA tedavisi genelde haftada 3 kez ve iki seans arası en az 48 saat olacak şekilde uygulanır. *Valbuena* ve ark. psoriasisli hastalarda PUVA tedavisini haftada iki ve haftada 3 kez olmakla uygulamışlar. Haftada 3 kez uygulama daha etkili bulunmasına karşın, haftada 2 kez uygulamanın da düşük kümülatif doz gibi özelliği avantajlı bulunmuştur (68).

2.3.5.1. Kombinasyon tedavileri

Psoriasiste PUVA; steroidler, antralin, katran, tazaroten, kalsipotriol gibi topikal ajanlarla kombine edildiğinde daha çabuk iyileşme görülür. Ama uygulama zorluğu, hastaların çoğunlukla bu ilaçları önceden kullanmış olması, kokusu, kozmetik olarak tolere edilmesinde zorluklar nedeniyle sıklıkla tercih edilmemektedir (2).

Sistemik ajanlardan metotreksat, siklosporin, retinoidler; PUVA ve DBUVB ile kombine edilebilir. Bu da foto(kemo)terapide kümülatif dozu, seans sayısını azaltarak tedavi süresini kısaltır. Metotreksatın uzun süreli kombinasyonlarda deri karsinogenezini artırdığına dair tartışmalı fikirler vardır. Yapılan bir çalışmada *Shehzad* ve ark. 60 hastayı 3 gruba ayırmış: bir gruba metotreksat, bir gruba PUVA, bir gruba metotreksat ve PUVA kombinasyonu uygulamışlar. Metotreksat ve PUVA kombinasyonunun uygulandığı hastalarda, daha kısa sürede iyileşme görülmüş (69). Siklosporinin PUVA kombinasyonu, deri karsinogenezini belirgin artırdığı için tercih edilmemektedir. Retinoidlerin PUVA ile kombinasyonu (RePUVA) sık tercih edilmektedir. Yapılan çalışmalarda retinoidlerin tedavi seans sayısını ve total kümülatif dozu azaltmakla kalmadığı, fotokarsinogenez riskini de belirgin ölçüde düşürdüğü gözlenmiştir. Literatürde retinoidlerle kombinasyonun, PUVA ve DBUVB'nin tekbaşına kullanımına dirençli vakalarda bile faydalı olduğu, retinoidlerden özellikle etretinat ve asitretinle kombinasyonun daha etkili olduğu bildirilmiştir (70). Retinoid kullanımlarına genelde PUVA tedavisinden 7- 10 gün öncesinde başlanır. Dozaj isotretinoin ve etretinat için 0.75 – 1 mg/kg, asitretin için 0.5-0.75 mg/kg olarak kabul edilir (2). Retinoidlere bağlı gelişen kısa süreli yan etkiler tedavi sonrasında geriler. Özellikle dikkat edilmesi gereken önemli konulardan biri teratojenitedir ki, etretinat, asitretin gibi ajanları kullanan

hastaların bu nedenden en az 2 yıl kontrasepsiyon uygulanması gerekmektedir. Bundan dolayı doğurganlık çağında olan hastalarda tedavi sonrasında 2-3 aylık kontrasepsiyon süresi yeterli olacağından, isotretinoinle kombinasyon önerilebilir (1).

2.3.6. Mikozis fungoideste kullanım

Mikozis fungoides tedavisinde, PUVA hem monoterapi hem kombinasyon tedavisi şeklinde uygulanabilir. Mikozis fungoideste özellikle yama evresinde olan lezyonlarda sıklıkla tercih edilmektedir. El-Mofty ve ark. 143 mikozis fungoides tanılı hasta grubuna PUVA ve DBUVB tedavisi uygulamış ve 60 seans sonunda her iki foto(kemo)terapi yöntemi ile benzer etki gözlemişler. PUVA uygulanan hastalarda iyileşme daha çabuk başlamış (67). Yapılan başka bir çalışmada 82 MF tanılı hastanın %65'inde klinik ve histopatolojik tam yanıt gözlenmiştir. Özellikle evre 1 MF tanılı hastalar PUVA'ya daha iyi yanıt vermişler (71). Retrospektif, 40 erken evre MF tanılı hasta serisinde 12 hastaya haftada 3 kez DBUVB, 28 hastaya haftada 2 kez PUVA uygulanmış ve her iki hasta grubunda benzer etki gözlenmiştir (72). Mikozis fungoides tedavisinde lezyonlar tamamen temizlendikten sonra idame tedavisi ile devam edilebilir.

2.3.7. Vitiligoda kullanım

Daha önce de belirtildiği gibi eski Hindistan'da ve Mısır'da vitiligo doğal psoralenler olan bitki ekstreleri kullanılarak tedavi edilirdi (helioterapi) (52). Günümüzde bunun yerini PUVA alsa da halen psoralenle güneş ışınlarının kombinasyonunu (PUVASOL) uygulayan merkezler bulunmaktadır (1,73). Vitiligo tedavisinde PUVA melanogenezi tetikleyerek, melanosit proliferasyonu ve migrasyonunu artırarak etkili olur. PUVA tedavisi depigmente alanların yanında normal deride de melanogenezi stimule edeceğinden, bazen kozmetik olarak kabul edilmesi zor renk çalarlılığına neden olabilir. Vitiligoda PUVA tedavisi genelde diğer dermatozlardan daha uzun sürer. Bu süre repigmentasyon oranına göre de değişmekle birkaç aydan birkaç yıla kadar uzayabilmektedir. Psoralenlerden özellikle TMP ve 8-MOP kullanılmaktadır. Doğal güneş ışığı kullanılacak yerlerde düşük fototoksosite özelliğinden dolayı TMP tercih edilebilir. Seans sıklığı haftada en az 2-4 olmalı ve 4'ü geçmemelidir. Eğer tedavi başladıktan 30-40 seans sonra halen repigmentasyon görülmediyse, tedavi yanıtı kabul edilmeli ve sonlandırılmalıdır. Vitiligoda PUVA tedavisine yanıt perifolliküler repigmentasyon oluşumuna göre değerlendirilir ve klinik deneyimlerde tedavi yanıtında lezyonların lokalizasyonun önemi vurgulanmaktadır;

örneğin yüzdeki lezyonlar daha çabuk, ekstremiteler ve vücut lezyonları daha geç yanıt verir. Tedavi lezyonlar tamamen repigmente olmadan sonlandırılırsa tekrar relaps gelişme ihtimali daha yüksektir. Tamamen repigmente olmuş lezyonların relaps süresi ise yaklaşık 10 yıl kadar veya daha uzun sürebilir (1,74,75).

2.3.8. Liken planusta kullanım

Liken planus tedavisinde, DBUVB gibi PUVA da kullanılmaktadır. Literatürde olan verilere göre liken planus PUVA tedavisine psoriasisten daha dirençlidir ve genelde daha fazla seans sayısı, yüksek kümülatif doza gereksinim vardır. Liken planusta PUVA tedavisi sistemik steroid tedavisine iyi ve daha güvenilir bir alternatif olabilmekle beraber bazen kombine şekilde de kullanılabilir. Liken planus tedavisinde RePUVA da etkili kombinasyonlardan biridir ve özellikle generalize kalın plak lezyonları olan hastalarda tercih edilir. Deri lezyonlarının çok fazla gözlemlendiği liken planus hastalarında banyo PUVA tedavisi de etkili ve güvenilir bir seçenektir. Hem banyo PUVA, hem sistemik PUVA kullanımı sonrasında kozmetik olarak tolere edilemeyecek hiperpigmentasyon oluşabilmektedir (2,76,).

2.3.9. Diğer dermatozlarda kullanım

PUVA tedavisi pitiriyazis likenoides grubunun hem akut, hem kronik formunun tedavisinde etkili bulunmuştur (1,77). Atopik dermatitli hastalarda da PUVA tedavisi başarılı bulunmuştur ve dermal lenfositik infiltrasyonu azaltarak etkili olduğu düşünülmektedir (78). Hem pitiriyazis likenoides hem atopik dermatitte sıklıkla nüks gelişebileceğinden idame tedavisi daha uzun sürdürülebilir. Bunun dışında granuloma annulare, alopesi areata, pitiriyazis rubra pilaris, lenfomatoid papülozis, morfea, skleroderma, nekrobiyozis lipoidika, pruritus, GVHH ve bazı diğer hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır ve farklı yanıtların gözlemlendiği bildiriler vardır (1,79,80,81).

2.3.10. Fotodermatozlar

Fotodermatozlarda; özellikle polimorfi ışık erupsiyonunda (PMIE) başta olmakla PUVA ve DBUVB kullanılarak güneş ışınlarına karşı tolerans artırılabilir. Fotodermatozlarda PUVA'nın etki mekanizması tamamen bilinmese de; pigmentasyon artışı, epiderminin stratum korneum tabakasının kalınlaşması ve kütanöz immun yanıtın indüklenmesinin buna neden olduğu düşünülmektedir. Fotodermatozlarda PUVA

tedavisi genelde ilk baharda psoriasis tedavi protokolünde olduğu gibi haftada üç gün ve genelde bir ay uygulanır. Daha sonra da devam eden güneş ışını maruziyeti bu lezyonsuz süreyi uzatmaktadır. Başlangıçta bazı hastalarda tipik PMIE lezyonları görülebilir ve steroidlerin birkaç günlük kullanılmasıyla kaybolur. Psoralenlerden TMP daha fazla pigmentasyon yapma özelliğinden dolayı sık tercih edilir. Bunun yanısıra 8-MOP ve 5-MOP da kullanılmaktadır.

Yapılan çalışmalarda kronik aktinik retiküloid, aktinik prurigo, solar ürtiker gibi hastalıklarda da başarılı olduğu saptanmıştır (1,82,83,84).

2.3.11. Yan etkileri

PUVA tedavisine bağlı gelişen yan etkiler akut ve kronik olarak iki grupta incelenir. Akut yan etkilerden bulantı, kusma gibi semptomlar özellikle oral 8-MOP kullanan hastalarda görülür. Bundan dolayı son zamanlarda bu etkilerin daha az sıklıkla gözleendiği 5-MOP, TMP giderek artan sıklıkta tercih edilmektedir. Bunun yanısıra eritem, yanık, kaşıntı, ağrılı büller, makülopapüler döküntüler, ateş, halsizlik, başağrısı, fotodermatozların alevlenmesi, geçici tırnak pigmentasyonu, onikoliz, subungual hemoraji, milia, hipertrikoz, herpes simpleks gibi yan etkiler de gözlenebilir (85). Göze olası yan etkilerinden dolayı PUVA tedavisi gören hastalar seans günlerinde güneş gözlüğü kullanmalıdırlar. Korunmayan hastalarda tedavi sırasında oküler lenste psoralen-protein fotoürünleri birikir ki, bu da ilerleyen zamanlarda katarakta neden olabilir. Çocuklarda lens permeabilitesi yüksek olduğundan 12 yaş altı tedavi rölatif kontrendikasyondur. *Malanos* ve ark. yaptığı 25 yıllık çalışmada PUVA seansları sonrası gözlük takan hastalarda katarakt görülmemiştir (86). Topikal ve banyo PUVA uygulanan hastalarda da göze bağlı yan etki gözlenmemiş. Kronik dönem yan etkileri veya uzun dönem riskleri daha seyrek görülmekle beraber daha ciddidir. Bunlardan PUVA keratozları, fotoyaşlanma, lentigo ve deri kanserleri daha sık rastlanır. Çalışmalarda PUVA ve fotokarsinenez riskleri arasındaki oran oldukça değişkenlik gösterse de; 200 seans ve üzeri tedavi almış hastaların derisinde skuamöz hücreli karsinom gelişim riskinin 10-30 kat arttığına dair ortak fikirler vardır (2). Bundan dolayı PUVA tedavisi görmüş hastaların tedavi süresi boyunca ve sonrasında yakından izlenimi gerekmektedir. Tedavi boyunca laboratuvar incelemeleri değerlendirilmeli, göz kontrolleri aksatılmamalıdır. Ayrıca foto(kemo)terapi kabinlerinin ve panellerin de uygun aralıklarla kontrolü ihmal edilmemelidir (1,86,87).

2.4. UVA1 tedavisi

İlk olarak 1981 yılında Mutzhas ve ark. 320-400 nm dalga uzunluğunda (UVA1) ışık dalgaları salan metal lambalar geliştirdiler. Günümüzde mevcut olan UVA lambaları 340-400nm dalga uzunluklu (UVA1) ve 320-340nm dalga uzunluklu (UVA2) ışık dalgaları salar. Bunlardan UVA1 dermatolojide giderek artan sıklıkta kullanılmaktadır. UVA1 tedavisi uygulama dozları düşük ($10-30 \text{ j/cm}^2$), orta ($40-70 \text{ j/cm}^2$) ve yüksek doz ($70-130 \text{ j/cm}^2$) olmakla 3'e ayrılır. UVA1 dalgaları derinin daha derinde olan katmanlarına nüfuz ettiğinden sadece epidermisi etkilemekle kalmaz, ayrıca orta ve derin dermal bileşenler, özellikle kan damarlarını da etkileyebilir. UVA1 ışınları keratinositler, langerhans hücreleri, T lenfositleri, fibroblastlar, mast hücreleri, dermal endoteliyal hücrelerde de etkisini göstermektedir. UVA1 ışınlarının dermiste T lenfositlerinde apoptozu uyarak, langerhans hücreleri ve mast hücre sayısını azaltarak, kollajenaz ekspresyonunu arttırarak etki ettiği düşünülmektedir. Atopik dermatit, mikozis fungoides, kutanoz mastositozlar, ürtiker, skleroderma ve morfeada etkili bir tedavi seçeneği olduğu buna bağlıdır. Son yıllarda UVA1 fototerapisi kronik dermatozların tedavisinde yan etki profili yüksek olan sistemik PUVA'ya alternatif olarak düşünülmektedir. UVA1 tedavisinde de eritem, pigmentasyon, fotodermatozların ve herpes simpleks enfeksiyonun alevlenmesi gibi akut yan etkiler görülebilir. Uzun dönem yan etkilerini değerlendirmek için çok merkezli ve daha fazla çalışmaya gereksinim duyulmaktadır (2,88,89,90,91).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma tek merkezli, açık-kontrolsüz, retrospektif bir çalışmadır. Çalışmamızda İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları foto(kemo)terapi biriminde 01.01.2011-01.01.2014 tarihleri arası 3 yıllık süre içinde tedavi görmüş 713 hasta retrospektif olarak incelendi. Çalışmamıza nüks gözlenen ve birden fazla kez foto(kemoterapi) uygulanmış hastalar alınmadı. Dosyalarda kayıtlı verilerden hastalıklara göre başvuru sıklığı, cinsiyet, yaş gibi demografik özellikler ve bunun yanısıra uygulanan foto(kemo)terapi yöntemine göre dağılım, ortalama seans sayısı, ortalama kümülatif doz, foto(kemo)terapi etkinlik, güvenilirlik ve yan etkileri ele alınarak istatistiksel olarak değerlendirildi ve literatürde olan verilerle karşılaştırıldı.

Kliniğimiz foto(kemo)terapi ünitesi 1980’li yılların başında kurulmuş olup Türkiye’de ilk foto(kemo)terapi ünitesi olarak tarihe geçmiştir. O tarihten günümüze halen bu ünite faaliyetini devam ettirmekte ve her yıl yüzlerce hasta bu üniteye tedavi olmaktadır. Birimimizde hastaların tedavi uygulamasını yöneten sorumlu bir hemşire görev yapmaktadır. Bunun dışında bu birimden sorumlu bir asistan doktor ve bir öğretim görevlisi bulunmaktadır. Hastalar tedaviye alınmadan önce detaylı anamnez alınmakta, kollajen doku hastalığı, malignite öyküsü, fotosensitizan ilaç kullanımı ve immünsüpresyonu olan hastalarda foto(kemo)terapi uygulamasından kaçınılmaktadır. Tedaviye uygun hastaların verileri fototerapi tedavi takip dosyasına ve kabinlerle otomatik bağlantılı bilgisayarlara aktarılmaktadır. Her seansta bilgisayarda olan tedavi planındaki dozaj onaylandıktan sonra otomatik kabine aktarılmaktadır. Bu da yalnızlıkla yüksek dozaj UV maruziyetinden kaçınmaya yardımcı olmaktadır ve manüel alımdan farklı olarak daha güvenlidir.

Fototerapi tedavi takip dosyası tedavi başlangıcında ve hastaların sonraki takibinde etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Tedavi öncesinde hastaların fizik muayenesi dikkatlice yapılarak, atipik nevüsler açısından değerlendirilmektedir. Bunun yanısıra ışık duyarlılığı, deri malignitesi, gebelik, diyabet, karaciğer hastalığı, alkolizm, göz hastalığı, kardiyovasküler sistem hastalığı olup olmadığına bakılmakta eğer bunlardan biri veya bir kaç saptanarsa tedaviden kaçınılmaktadır. Genital ve yüz lokalizasyonlu lezyonları olmayan hastalarda bu bölgeler yüze UV opak maskeler, genital bölgeye ise iç çamaşırı giyilerek korunmaktadır. Tüm bunlar beraber değerlendirildikten sonra hastalığa uygun foto(kemo)terapi uygulama yöntemi

belirlenmektedir. Bu dosyada her seansta uygulanan dozaj, yan etkiler not edilmektedir ve hastanın adı, soyadı, kaçınıcı kez fototerapi olduğu, tedavi planı, cihaz adı, seans sıklığı, 8-MOP dozu, tedaviye başlama tarihi, tedavi planında değışiklik ve tarihi, hastalığın başlangıç yaşı ve özgeçmiş belirtilmektedir. Hastalar ortalama her 10 seansta bir kontrol edilerek tedavi etkinliği ve yanıt yüzdesi açısından değerlendirilmektedir.

Birimimizde iki adet ultraviyole B ve ultraviyole A kombine lambalarını içeren Waldmann UV 7002 kabini, bir adet UVA1 tedavisinde kullandığımız Waldmann UV 7001 kabini, bir adet de lokal PUVA uygulamalarında kullandığımız Daavlin M serisi cihazımız bulunmaktadır. Bunlardan en sık kullandığımız Waldmann UV 7002 cihazıdır ve uzunluğu 200 cm, gücü ise 120 Watt olan 21 adet DBUVB, 21 adet UVA lambası içermektedir. Ayrıca cihazın iç reflektörlerinin ayna yüzeyinin geometrik tasarımı homojen, daha kısa sürede, optimal UV ışıması sağlamak ve üzerindeki havalandırma deliklerinden hava sirkülasyonunu sağlamaktadır. Cihaz kontrol ünitesine bağlı çalıştırıldığında maksimum ışıma dozu PUVA için 12 j/cm^2 , DBUVB içinse 5 j/cm^2 'dir. Bizim ünitemizde tedavi başlangıç dozu Amerikan protokolünde olduğu gibi deri tipine göre belirlenmektedir. Bu protokole göre minimal fototoksik doz veya minimal eritem dozu belirlenmeden direk deri tipine göre başlangıç tedavi uygulanmaktadır. Bu başlangıç dozları genelde standart olmasına rağmen uygulanacak hastalığa, hastanın yaşına, deri fototiplerine göre farklılık göstermektedir. Örneğin psoriasis tanılı hastaların ortalama başlangıç DBUVB dozu genelde 0.3 j/cm^2 , vitiligo tanılı hastalarda $0.2\text{ - }0.25\text{ j/cm}^2$, liken planusta 0.3 j/cm^2 , MF hastalarında $0.2\text{ - }0.3\text{ j/cm}^2$ olarak belirlenmiştir. DBUVB dozu her seans veya iki seansta bir son uygulanan dozun % 10-20'si olacak şekilde arttırılmaktadır. PUVA uygulanan hastalarda ortalama başlangıç dozu psoriasis için $0.7\text{ - }1.0\text{ j/cm}^2$, vitiligo için $0.50\text{ - }0.70\text{ j/cm}^2$, MF için $0.5\text{ - }1.0\text{ j/cm}^2$, liken planus için $0.7\text{ - }1.0\text{ j/cm}^2$ olarak belirlenmiştir.

PUVA tedavisi haftada 2 veya 3 seans olarak uygulanmakta ve doz artışı haftada bir %15-20 olacak şekilde yapılmaktadır. Bizim ünitemizde sistemik PUVA tedavisinde psoralenlerden 8-MOP kullanılmaktadır. Bu ilaca başlamadan önce tam kan sayımı, üre, kreatinin, karaciğer transaminazları bakılmalı, fotosensitivitesi olan kişilerde kullanmaktan kaçınılmalıdır. Tedavi kilo başına $0.6\text{ - }0.8\text{ mg}$ şeklinde verilmekte ve toplamda 50 mg 'ı geçmemektedir. İlaç tedavi günlerinde uygulamadan 1-2 saat öncesinde 10 dakika arayla yutulmalıdır.

Lokal PUVA tedavisinde başlangıç dozu 0.7- 1.5 j/cm² olarak değişmektedir. Ünitimizde lokal PUVA tedavisinde 8-MOP'un topikal jel şekli kullanılmaktadır (Vitpso Jel). Bu jelin %0.1'lik formu vücutta, ince yüzeylerde, çocuklarda tercih edilmekte ve %1'lik formu ise kalın skuamli, hiperkeratozik, palmoplantar yerleşimli lezyonlarda kullanılmaktadır. Uygulanacak alanlar temiz yıkandıktan sonra 8-MOP jeli fırçayla sağlıklı deriye taşırmadan lezyonlu alana sürülür. İlaç sürüldükten 15 dakika sonra lokal PUVA tedavisine başlanılmaktadır. Lokal PUVA tedavisi haftada 2 veya 3 seans olarak uygulanmakta ve doz artışı haftada bir %15-20 olacak şekilde yapılmaktadır.

Foto(kemo)terapi uygulama sırasında hastalarda yan etki geliştiğinde eritemin durumuna göre tedaviye karar verilmektedir. Eğer eritem yoksa doz artışı %5-20 arasında yapılmaktadır. Minimal eritem gelişirse doz artışı genelde yapılmamaktadır ve eğer arttırılacaksa bir önceki dozun %10'unu geçmeyecek şekilde ayarlanmaktadır. Ödem gibi bulgular eşlik etmesin kalıcı, ağırlı eritem geliştiğinde tedaviye ara verilmektedir ve tedaviye tekrar başlandığında son uygulanan dozun %20-50'si ile devam edilmekte, doz artışları dikkatlice %5-10'u geçmeyecek şekilde yapılmaktadır. Tedaviye bir hafta ara verildiğinde son dozun %20'si, iki hafta ara verildiğinde %25-50'si azaltılarak devam edilmektedir. Eğer tedaviye 3 hafta veya daha fazla ara verildiyse tedavi planı yeniden yapılmaktadır.

Hastaların belirtilen verilerine ulaşmak için hastanemizdeki ICD (International statistical clasification of disease and related health problem) tanı kodu sistemini kullanan bilgisayar veri giriş programında olan ad, soyad, yaş, hastalık tipi gibi datalar ve foto(kemo)terapi tedavi takip dosyalarında olan tedavi planı, tedavi uygulanan cihaz, seans sıklığı, kullandıysa 8-MOP dozu, tedavi başlangıç dozu, kontrollerde düşülen notlar, tedavi yanıtı, yan etkiler, tedavi kesildiyse gerekçeleri gibi verilerden faydalanıldı. Elde edilen veriler istatistiksel çalışma ile değerlendirildi.

Çalışmamızda hastaların tedaviye yanıtı hastalıkların genel klinik yanıtı değerlendirilerek; yanıtsız (< %50), kısmi yanıt (%50-70), belirgin yanıt (%70-90), tam veya tama yakın yanıt (%90-100) olarak değerlendirildi.

Psoriasiste tedaviye yanıt eritem, skuam, endurasyonda azalmanın yüzdesine göre; MF hastalarının tedavi yanıtı klinik belirtilerin kaybolmasının yanı sıra bazı hastalarda kontrol biyopsi histopatolojik inceleme ile değerlendirildi. Vitiligo hastaları tedavi

yanıtı repigmentasyon düzeyine göre; morfea hastalarının tedavi yanıtı infiltrasyonda azalma, renk değişimi ve lezyon çapında küçülmeye göre değerlendirildi. Liken planus hastalarında lezyonların kaybolması ve kaşıntı şikayetinin gerilemesi yanıt için kriterler olarak alındı.

3.1. İstatistiksel Yöntemler

Değerlendirmelerde öncelikle değişkenlerin veri seti çerçevesinde tanımlayıcı istatistikleri sunulmuştur. Sürekli değişkenler minimum, maksimum, ortalama, standart sapma ve kesikli/sayılabılır değişkenler ise sıklıkları ile belirtilmiştir.

Verilerin normal dağılıp dağılmadığının tespiti için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro Wilk Testleri kullanılmıştır. Bağımsız iki gruplu sürekli veriler normal dağılım durumunda Independent Samples T-Test ile, normal dağılım olmaması durumunda Mann Whitney-U Test ile değerlendirilmiştir. Kesikli değişkenlerin analizlerin de ise dağılımın özelliği doğrultusunda uygun görülen Chi-Square Test'lerinden biri ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı $p \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

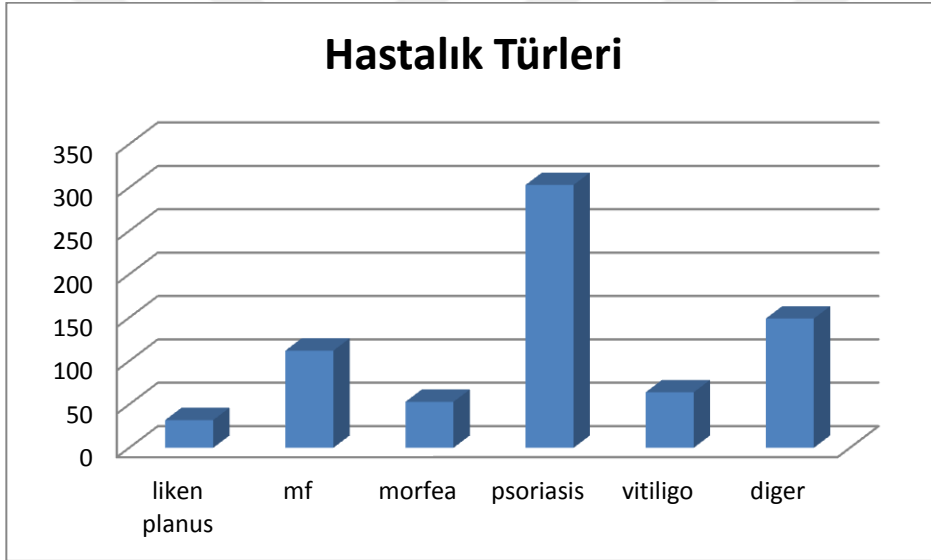
Bahsi geçen analizler için Statistical Package for the Social Science programı 18. sürümü (SPSS-18) kullanılarak, güven aralığı %95 düzeyinde tutularak analiz sonuçları $p < 0,05$ düzeyi ile karşılaştırılarak yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 01.01.2011- 01.01.2014 tarihleri arasında foto(kemo)terapi ünitemizde tedavi görmüş olan psoriasis, mikozis fungoides, vitiligo, morfea, liken planus ve diğer dermatoz tanılı hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

4.1. Hastalıklara göre dağılım

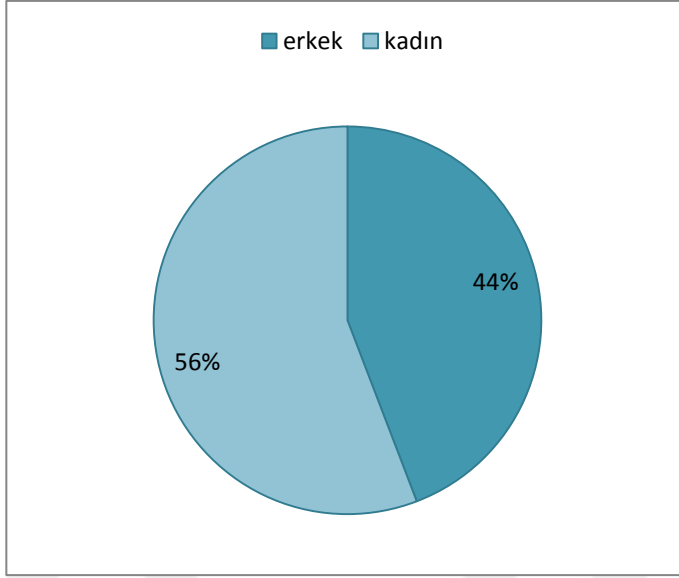
Çalışmamızda olan 713 hastanın 303'ünü psoriasis (42.5%), 112'sini mikozis fungoides (%15.7), 64'ünü vitiligo (%9.0), 32'sini liken planus (%4.5), 53'ünü morfea (7.4) ve 149'unu diğer dermatozlar (%20.9) oluşturmuştur (Tablo 10, Şekil 1). Diğer dermatozlardan atopik dermatit, ürtiker, pruritus, ekzema, pitiriyazis likenoides sıklıkla rastlanılan hastalıklar olmuştur.



Şekil 1. Çalışmamızda hastalıklara göre dağılım

4.2. Cinsiyete göre dağılım

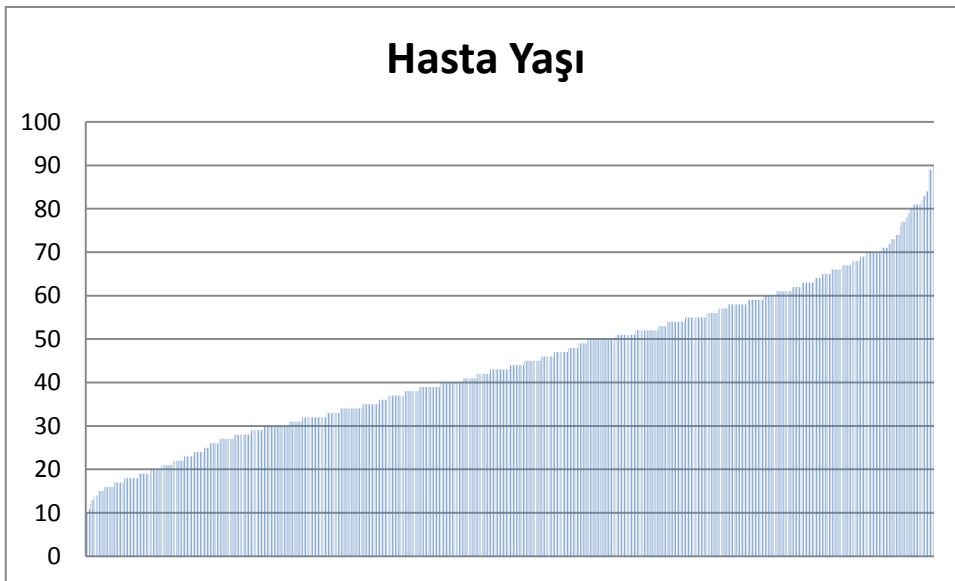
Çalışmamızda olan 713 hastanın 398'ini (%55.8) kadın hastalar, 315'ini ise (%44.2) erkek hastalar oluşturdu (Şekil 2). Hastalıkların cinsiyete göre dağılımı ise aşağıdaki gibiydi: Psoriasis 166 kadın, 137 erkek; mikozis fungoides 50 kadın, 62 erkek; vitiligo 36 kadın, 28 erkek; morfea 42 kadın, 11 erkek; liken planus 24 kadın, 8 erkek; diğer dermatozlar 80 kadın, 69 erkek (Tablo 11).



Şekil 2. Çalışmamızda cinsiyete göre dağılım

4.3. Yaşa göre dağılım

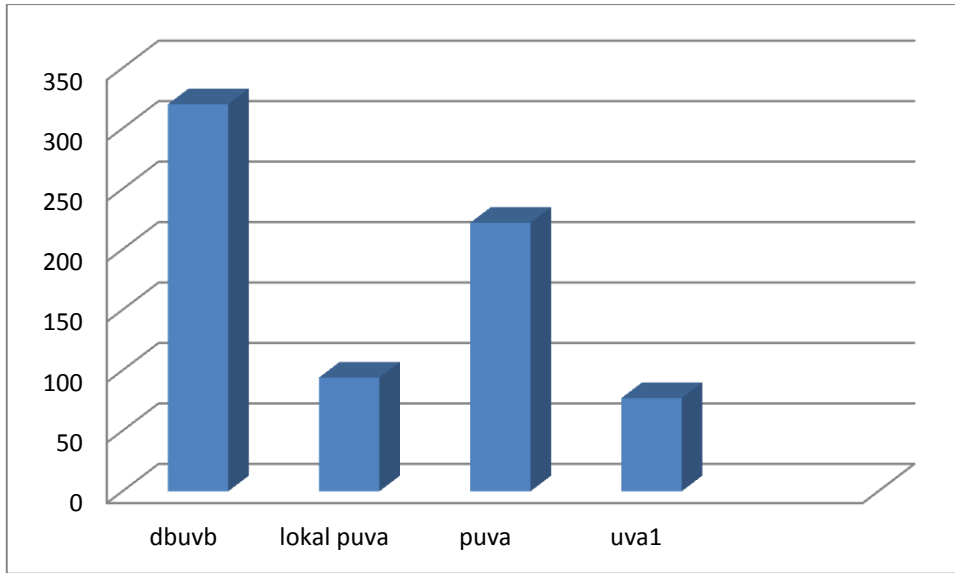
Hastaların yaşları 10 ile 93 arasında değişmekle, ortalama yaş aralığı 43.81 olarak saptandı. Çalışmamızda 18 yaş altı 29 hasta vardı. Literatürdeki protokollerde olduğu gibi 4 hasta hariç, 12 yaş altı hastalar tedaviye alınmamıştır. Bu dört hastadan birine vitiligo, birine MF tanısı ile DBUVB tedavisi; birine morfea tanısıyla UVA1, birine granuloma annulare tanısıyla lokal PUVA tedavisi uygulanmış ve tedavi süresince herhangi bir yan etki gözlenmemiştir (Tablo 12, Şekil 3).



Şekil 3. Çalışmamızda görülen yaş yelpazesi

4.4. Uygulanan foto(kemo)terapi yöntemine göre dağılım

Çalışmamızdaki 713 hastadan 320'sine DBUVB (%44.9), 222'sine sistemik PUVA (%31.2), 94'üne lokal PUVA (%13.1), 77'sine UVA1 (%10.8) tedavisi uygulanmıştır (Tablo 13, Şekil 4). Genel olarak bakıldığında 713 hastanın 586'sı (%82.2) tedaviyi tamamlamış ve bu hastalardan 282'sinde tam veya tama yakın (%39.6), 18'inde belirgin yanıt (%2.5), 146'sında kısmi yanıt (%20.5) gözlenmiş ve 121 hastada (%17.0) tedavi yanıtı değerlendirilmiştir. Başlangıç dozu PUVA için 0.5-1.5j/cm², DBUVB için 0.2-0.3j/cm², lokal PUVA için ise 0.7-1.5j/cm², UVA1 için ise 15- 20j/cm² aralıklarda değişmekteydi.



Şekil 4. Çalışmamızda hastaların foto(kemo)terapi yöntemlerine göre dağılımı

4.5. Ortalama seans sayısı ve ortalama kümülatif doz

Foto(kemo)terapi alan bütün hastalarımız değerlendirildiğinde ortalama seans sayısı DBUVB için 35, sistemik PUVA için 32, lokal PUVA için 27, UVA1 için ise 18 olarak belirlendi. Ortalama kümülatif doz DBUVB için 41.13j/cm², sistemik PUVA için 72.26j/cm², lokal PUVA için 65.78j/cm², UVA1 için ise 263.77j/cm² saptandı. Farklı hastalıklarda foto(kemo)terapi tedavi şekline göre ortalama seans sayısı ve ortalama kümülatif dozlar arasında farklılık saptandı ve bu sonuçlar ayrıntılı olarak incelendi.

4.6. Etkinlik, güvenilirlik

01.01.2011- 01.01.2014 tarihleri arasında foto(kemo)terapi ünitemizde toplam 713 hasta tedavi görmüştür. Bu hastaların 586'sı (%82.2) tedaviyi tamamlamış, 82'si (%11.5) farklı nedenlerden yarıda bırakmış, 45'inde (%6.3) yan etki gelişmiştir. Tedaviyi tamamlayan hastalardan 282'sinde tam veya tama yakın yanıt (%39.6), 18'inde belirgin yanıt (%2.5), 146'sında kısmi yanıt (%20.5) gözlenmiş ve 121 hastada (%17.0) tedavi yanıtı olmamıştır.

4.7. Psoriasis tanılı hastalarda foto(kemo)terapi

Çalışmamızda en sık rastlanan hastalık psoriasis tanılı hastalardı ve 713 hastanın 303'ünü (%42.5) oluşturuyordu. Bu hastaların 247'sini kronik plak tipi psoriasis vulgaris, 56'sını palmoplantar psoriasis tanısı almıştı. Her iki grupta birer hastada püstüler psoriasis saptanmıştı. Bu hastaların 160'ına (90 kadın, 70 erkek) DBUVB, 87'sine (40 kadın, 47 erkek) sistemik PUVA, 56'sına ise lokal PUVA uygulandı. DBUVB uygulanan hastalarda ortalama seans sayısı 29, ortalama kümülatif doz ise 30.29 j/cm² idi. PUVA uygulanmış hastalarda ortalama seans sayısı 26 idi ve ortalama kümülatif doz ise 57.33 j/cm² olarak saptandı. Psoriasis vulgaris tanılı hastaların yaş aralığı 14-90 (ortalama yaş 41.81), palmoplantar psoriasis tanılı hastalarınki ise 20-89 (ortalama yaş 50.98 idi). Bu hastalardan 28 hastaya ReDBUVB, 6 hastaya RePUVA uygulandı. Bu hastaların yalnızca birinde PUVA izotretinoin ile kombine edilmiş (doğurganlık yaşındaki hasta), diğer hastalarda asitretin kullanılmıştır.

DBUVB tedavisi gören hastaların 51'inde tam veya tama yakın klinik iyileşme, 20'sinde belirgin iyileşme, 20'sinde kısmi klinik iyileşme görülmüş ve 20 hastada tedavi yanıtı olarak değerlendirilmiştir (p=0.766) Hastalardan 7'sinde yan etki gelişmiş, 28 hasta farklı nedenlerden tedaviyi yarıda bırakmıştır.

PUVA grubunda olan hastaların 20'sinde tam veya tama yakın klinik iyileşme, 18'inde belirgin, 6'sında kısmi klinik iyileşme gözlenmiş; 5 hastada tedavi yanıtı olarak değerlendirilmiştir. (p=0.960). Bundan başka 5 hastada yan etki görülmüş, 8 hasta farklı nedenlerden tedavisini yarıda kesmiştir.

4.8. Mikozis fungoidesli hastalarda foto(kemo)terapi

Mikozis fungoidesli hastaların sayısı 112 (%15.7) olup, bu hastalardan 110'u erken evre MF tanısı almışlardı. İki hastada Sezary sendromu, bir hastada granümatöz gevşek deri sendromu, bir hastada poikiloderma vaskülar atrofikans mevcuttu. MF hastalarının yaşı 10-93 arasında seyretmekte olup, ortalama yaş 48.29 olarak saptandı. Bunlardan 50'si kadın, 62'si erkekdi.

Bu hastalardan 45'ine (19 kadın, 25 erkek) DBUVB (1hastada ReDBUVB), 64'üne (25 kadın, 32 erkek) sistemik PUVA (7'si RePUVA) ve ikisine UVA1 uygulandı. DBUVB tedavisi görmüş hastalarda ortalama seans sayısı 37, PUVA tedavisi görmüş hastalarda ise 33 olarak saptandı. Kümülatif doz ise sırasıyla 45.73j/cm² ve 94.10j/cm² idi. DBUVB tedavisi gören hastaların 19'unda tam veya tama yakın klinik iyileşme, 10'unda belirgin iyileşme, 7'sinde kısmi klinik iyileşme görülmüş, bir hastada tedavi yanıtı olarak değerlendirilmiştir (p=0.021). Bu grupta olan 3 hastada yan etki gözlenmiş, 3 hasta farklı nedenlerden tedaviyi bırakmıştır. PUVA grubunda olan hastaların 22'sinde tam veya tama yakın klinik iyileşme, 10'undan belirgin klinik iyileşme, 14'ünde kısmi klinik iyileşme gözlenmiş; 5 hastada tedavi yanıtı olmuştur (p=0.184). Bundan başka 5 hastada yan etki görülmüş, 4 hasta farklı nedenlerden tedaviyi yarıda bırakmıştır. DBUVB grubundaki hastaların 14'üne, PUVA grubundaki hastaların 20'sine olmakla toplam 34 hastaya idame tedavisi uygulanmıştır. İdame tedavisi 1.ay haftada 2 seans, 2.ay haftada 1 seans olacak şekilde uygulanmıştır.

4.9. Vitiligo tanılı hastalarda foto(kemo)terapi

Vitiligo tanılı 64 (%9) hastaların 15'i generalize, 49'u fokal vitiligo tanısı almıştı. Bu grupta ortalama yaş 35.81 olarak saptandı ve normal yaş aralığı 10-77 arasında değişmekteydi. Hastaların 36'sı kadın, 28'i erkek hastalardı. Bunlardan 50'sine DBUVB, 5'ine sistemik PUVA ve 8'ine lokal PUVA uygulanmıştır. DBUVB tedavisi alan hastalarda ortalama seans sayısı 53, ortalama kümülatif doz 71.45j/cm² olarak saptandı. PUVA tedavisi görmüş hastaların ortalama seans sayısı 45, ortalama kümülatif dozu ise 88.70j/cm² olarak saptandı. DBUVB grubunda olan hastaların 6'sında tam veya tama yakın repigmentasyon, 12'sinde belirgin yanıt (tatmin edici repigmentasyon), 18'inde kısmi yanıt (kısmi repigmentasyon) görülmüş. Bir hastada yanıt alınamamış.

Beş hastada yan etki görülmüş ve 5 hasta farklı nedenlerden tedaviyi yarıda bırakmıştır (p=0.514).

PUVA tedavisi gören hastalardan 1'inde kısmi iyileşme (kısmi repigmentasyon) görülmüş, 1 hastada tedavi yanıtı olarak değerlendirilmiştir (p=0.151). Hastalardan 1'i farklı nedenlerden, 2'si yan etki geliştiğinden dolayı tedaviyi yarıda bırakmıştır.

4.10.Morfea tanılı hastalarda foto(kemo)terapi

Çalışmamızda morfea tanılı 53 (%7.4) hasta vardı ve bunlardan 42'si kadın, 11'i erkekti. Bu hastaların yaş aralığı 11 ile 83 arasında değişmekte, ortalama yaş 41.43 idi. Bu hastaların 49'una UVA1, 4'üne lokal PUVA tedavisi uygulanmıştır. UVA1 tedavisi görmüş hastalarda ortalama seans sayısı ortalama 18 idi ve ortalama kümülatif doz $263.77\text{J}/\text{cm}^2$ olarak saptandı. Morfea tanısında tedaviye yanıt infiltrasyonda azalma olup olmadığına, renk değişimine, lezyon çapında küçülmeye göre değerlendirildi. UVA1 uygulanan hastaların 5'inde tam veya tama yakın, 18'inde belirgin, 15'inde kısmi yanıt gözlenmiş ve 8 hastada tedaviye yanıt alınamamıştır. İki hastada yan etki gelişmiş, bir hasta tedaviyi yarıda bırakmıştır. Lokal PUVA uygulanan hastaların 1'inde kısmi yanıt alınmış, 1'inde tedavi yanıtı değerlendirilmiş, 1'inde yan etki gelişmiş ve 1'i de tedaviyi yarıda bırakmıştır.

4.11.Liken planus tanılı hastalarda foto(kemo)terapi

Çalışmamızda sıklıkla rastlanan hastalıklardan diğeri liken planustu: 32 hasta (%4.5). Bu hastalıkta yaş aralığı 16-81 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 48.66 saptandı. Kadınların sayısı 3 kat daha fazlaydı; 24 kadın, 8 erkek hasta vardı. Hastaların 12'sine DBUVB, 20'sine sistemik PUVA uygulanmıştı. Ortalama seans sayısı DBUVB ve PUVA grubunda sırasıyla 26 ve 29'du. Ortalama kümülatif doz ise DBUVB için $25.61\text{J}/\text{cm}^2$, PUVA içinse $61.62\text{J}/\text{cm}^2$ olarak saptandı. DBUVB alan hastaların 5'inde tam veya tama yakın klinik iyileşme, 3'ünde belirgin iyileşme, 2'sinde kısmi iyileşme, 1'inde tedaviye yanıtı değerlendirilmiştir. DBUVB tedavisi alan 1 hastada yan etki görülmüştür.

PUVA tedavisi uygulanmış hastaların 4'ünde tam veya tama yakın, 2'sinde belirgin klinik iyileşme, 5'inde kısmi klinik iyileşme görülmüş, 4 hastada tedavi yanıtı olarak değerlendirilmiştir. PUVA grubunda 4 hastada yan etki görülmüş ve 2 hasta farklı nedenlerden tedaviyi yarıda bırakmıştır.

4.12.Diğer hastalıklarda foto(kemo)terapi

Çalışmamızda olan 713 hastanın 149'unu (%20.9) diğer hastalıklar içermektedir. Bu hastalıklardan özellikle sık rastlanılanları atopik dermatit (11), pruritus (6), ürtiker (12), pitiriyazis likenoides kronika (15), PLEVA (5), palmoplantar ekzema (12), prurigo nodularis (12) alopesi (10) tanılı hastalardı. Bu hastalıklarda etiyolojik, patogenetik, klinik, tedavi seyri gibi özellikler farklılık gösterse de, hasta sayılarının her bir hastalıkta az olması nedeniyle aynı bir başlık altında birleştirildi. Bu grupta 80 kadın, 69 erkek hasta vardı ve yaş aralığı 11-84 arasında değişiyordu (ortalama yaş 44.30). Bu hastaların 56'sına DBUVB uygulanmıştı; ortalama seans sayısı 29'du. Ortalama kümülatif doz 33.60 j/cm²'di. DBUVB grubunda 13 hastada tam veya tama yakın iyileşme, 6 hastada belirgin iyileşme, 18 hastada kısmi iyileşme, 10 hastada tedaviye yanıtı olarak saptandı. On hasta farklı nedenlerden tedaviyi yarıda bıraktı, bunlardan 5 hastada yan etki gözlemlendi.

Sistemik PUVA tedavisi görmüş 43 hasta vardı ve ortalama seans sayısı 31 ortalama kümülatif doz 64.61j/cm² olarak saptandı. Bu grupta olan 10 hastada tam veya tama yakın yanıt, 4 hastada belirgin iyileşme, 9 hastada kısmi iyileşme, 13 hastada tedaviye yanıtı değerlendirildi. Beş hastada yan etki görülmekle 4 hasta da farklı nedenlerden tedaviyi yarıda bıraktı.

4.13.Yan etkiler

Foto(kemo)terapi alan hastalarımızın toplamda 45'inde (%6.3) yan etki gelişmiştir. Bunlardan 12'si psoriasis, 8'i MF, 7'si vitiligo, 3'ü morfea, 5'i liken planus, 10'u diğer tanılı hastalardı. Özellikle sık görülen yan etkiler eritem, yanma, kaşıntı, kuruluk olmuştur. Seyrek görülse de bulantı, kusma gibi yan etkiler de vardı (PUVA uygulanan hastalarda). İki hastada herpes simpleks gelişmişti. Uzun dönemli deri malignitesi düşündüren lezyon tespit edilmedi.

5. TARTIŞMA

Güneş ışığından faydalanma çok eski yıllara dayanmakta ve bu tedavi yöntemi helioterapi olarak adlandırılmaktadır. On dokuzuncu yüzyılın başlarında *Nielsen*'in yapay ışık üreten lambaları kullanması fototerapinin başlangıcı olmuştur (1). Daha sonraları geniş bant ve dar bant UVB ve PUVA gibi foto(kemo)terapi yöntemlerinin keşfedilmesi ve yaygın kullanımı ile bu tedavi şekli devam etmekte ve deri hastalıklarında sıklıkla ve güvenle tercih edilmektedir.

Ultraviyole ışınlar iyonize olmayan elektromanyetik dalgalarlardır. Fototerapi ultraviyole B ışınlarının dermatolojide kullanılmasıdır. UVA ışınlarının psoralenlerle kombinasyonunun deri hastalıklarında uygulanması ise fotokemoterapi veya başka adıyla PUVA diye isimlendirilir (PUVA-psoralen+Ultraviyole A ışınlaması).

Diğer sistemik tedavi seçenekleriyle kıyaslandığında PUVA, UVA1, DBUVB, GBUVB gibi foto(kemo)terapi yöntemleri birçok hastalıkta etkilidir ve kısa ve uzun dönem yan etkileri daha azdır. Bu nedenle psoriasis, vitiligo, mikozis fungoides, morfea, liken planus, atopik dermatit ve diğer hastalıkların tedavisinde sıklıkla tercih edilmekte ve her geçen yıl bu hastalıklarda kullanımıyla ilgili yeni anekdotal bildiriler yayınlanmaktadır (2).

Bu çalışmamızda 01.01.2011- 01.01.2014 tarihleri arasında foto(kemo)terapi ünitesinde tedavi görmüş hastaların tamamı geriye yönelik olarak retrospektif tarandı ve çalışmamıza nüks gözlenen ve birden fazla kez foto(kemoterapi) tedavisi uygulanmış hastalar alınmadı. Mevcut veriler istatistiksel olarak incelendi; elde edilen sonuçlar literatürde olan çalışmalarla kıyaslandı, benzerlikler ve farklılıklar belirlendi. Çalışmamızda hastalıklara göre dağılım, cinsiyet, yaş gibi demografik özellikler ve uygulanan foto(kemo)terapi şekline göre dağılım, ortalama seans sayısı ve ortalama kümülatif dozlar belirlendi. Ayrıca foto(kemo)terapi etkinliği, güvenilirliği ve yan etkileri tartışıldı.

İngilterede bir üniversite hastanesinde yapılan çalışmada *Powell* ve ark. foto(kemo)terapi uygulanan 249 hastayı incelemiştir. Bu hastaların %51'ini psoriasis, % 11'ini ekzema, % 11'ini prurigo nodularis, % 11'ini pruritus, % 11'ini Grover hastalığı ve % 11'ini diğer dermatozlar oluşturmuştur (11). Bizim çalışmamızdaki hastaların hastalıklara göre dağılımına baktığımızda; 303 psoriasis

(%42.5), 112 mikozis fungoides (%15.7), 64 vitiligo (%9.0), 53 morfea (%7.4), 32 liken planus (%4.5) ve 149 diğer dermatozları (%20.9) tespit ettik. Psoriasis tanılı hastalarımızın sayısı bu çalışma ile aynı sıklıktaydı. Ancak farklı olarak foto(kemo)terapi alan özellikle MF, vitiligo, morfea gibi hastalıklar hasta serimizde daha fazlaydı. Bunun nedeni kliniğimizin üniversite hastanesi olması ve dışarıdaki kliniklerden düzenli hasta yönlendirilmesidir. Ayrıca kliniğimizde düzenli yapılan özel polikliniklerden örneğin deri lenfoma polikliniğinden hastaların foto(kemo)terapi ünitesine yönlendirilmesi de bu hasta grubunun çok olmasında önemli bir etkidir.

Diğer hastalıklardan atopik dermatit, ürtiker, pruritus, ekzema, pitiriyazis likenoides sıklıkla foto(kemo)terapi uyguladığımız hastalıklar olmuştur. Bundan başka bu grupta kronik GVHH, reaktif perforan kollagenoz, ürtikarya pigmentoza, alopesi areata, amiloidoz ve granuloma annulare yer almıştır. Bu hastalıklarda etiyolojik nedenler, patogenezi, klinik özellikler ve tedavi yöntemleri farklılık gösterse de hasta sayılarının az olması nedeniyle bu hastalıkları diğer dermatozlar başlığı altında birleştirmeyi uygun gördük.

Değerlendirmeye aldığımız 713 hastadan 398'i (%55.8) kadın, 315'i ise (%44.2) erkek hastalardı. Hastalıklara göre baktığımızda çoğu hastalık grubunda erkek ve kadın sayısında belirgin fark gözlenmese de morfea tanılı 53 hastadan 42'si (%79.2), 32 liken planus hastasından 24'ü (%75) kadın hastalardı ve erkeklere göre daha yüksek orandaydı. Literatür taramasında morfeada kadın/erkek oranı 3:1 (92), liken planusta kadın/erkek oranı 3:2 (93) idi. Bizim veriler değerlendirildiğinde bu oranların yayınlara göre daha yüksek olduğu saptandı. Bunun nedeni olarak morfea ve liken planus gibi hastalıkların kadınlar açısından daha fazla kozmetik problemlere neden olması ve hastaların foto(kemo)terapi gibi tedavi yöntemlerini daha fazla talep etmesi düşünülebilir.

Palmoplantar psoriasis tanılı hastaların literatürdeki cinsiyet dağılımına bakıldığında bazı serilerde erkeklerde daha fazla veya bazı serilerde 1:1 oranında bulunmuştur (94). Ünitimizde tedavi görmüş 56 palmoplantar psoriasis tanılı hastadan 41'i (%73.2) kadın hastalardı. Foto(kemo)terapi alan palmoplantar psoriasis tanılı kadın hastaların bu kadar fazla olması kadınların psikolojik ve kozmetik olarak daha fazla etkilendiğini ve hastalığın tedavisini daha fazla önemsendiğini göstermektedir. Ayrıca sosyal ve iş nedeniyle kadın hastaların daha fazla başvuruda bulundukları düşünülebilir.

Foto(kemo)terapi alan hastaların yaşları 10 ile 93 arasında değişmekteydi ve ortalama yaş 43,81 olarak saptandı. Bunlardan 29 hastanın yaşı 18'in altındaydı. Rutin uygulamamızda tedavi rehberlerinde (55) olduğu gibi 12 yaş altı hastalar genellikle tedaviye alınmamaktadır. Son zamanlarda literatürde foto(kemo)terapi çeşitlerinin özellikle de DBUVB'nin çocuklarda da başarıyla ve güvenle kullanılabileceğine dair yayınlar paylaşılmıştır (23). Yapılan bir çalışmada 9 çocuk MF hastasına DBUVB uygulanmış ve bunlardan sekizinde tam klinik yanıt alınmış. Bunlardan üçünde tedavi sonrası 3 yıllık sürede nüks görülmemiştir. Bizim çalışmamızdaki hastalardan 4'ü 12 yaş altında hastalardı ve bunlardan iki hastaya vitiligo ve MF tanısıyla DBUVB tedavisi, birine morfea tanısıyla UVA1, birine ise granuloma annulare tanısıyla lokal PUVA tedavisi uygulanmış ve tedavi süresi boyunca yan etki gözlenmemiştir. Bu hastalardan vitiligo tanılı hastada kısmı, MF tanılı hastada tam, morfea tanılı hastada kısmı, granuloma annulare tanılı hastada tam yanıt alındı.

Çalışmamızda en çok tercih edilen foto(kemo)terapi yöntemi 320 hastalık (%44.9) sayıyla DBUVB idi. Bundan başka sistemik PUVA (222 hasta-%31.2), lokal PUVA (94 hasta-%13.1) ve UVA1 (77 hasta-%10.8) tedavileri de sık kullanılan diğer seçenekler olmuştur. DBUVB'nin kliniğimizde sık tercih edilmesi sistemik yan etkilerinin azlığına, düşük başlangıç dozu, düşük kümülatif doz, tedavi süresinin azlığına ve iyi tolere edilebilmesine bağlıydı.

Tedavi başlangıç dozları hastalıklara, deri tipine göre değişmekle birlikte PUVA için 0.5- 1.5j/cm², DBUVB için 0.2-0.3j/cm², lokal PUVA için ise 0.7-1.5j/cm², UVA1 için ise 15- 20j/cm² aralığındaydı. Bu dozlar literatürde olan (1,55) başlangıç dozlarıyla benzer özellikteydi.

Foto(kemo)terapi alan hastaların çoğunluğunu psoriasis oluşturmakta idi. Çalışmamızda 303 psoriasis tanılı hastanın 247'si plak tip psoriasis, 56'sı palmoplantar psoriasis tanısı almıştı. Palmoplantar psoriasis oranı plak psoriasis'e göre literatür verileri ile karşılaştırıldığında daha fazla orandaydı (94,95). Bu durumun nedeni kliniğimizin üniversite hastanesi bünyesinde olması ve hastaların özellikle yönlendirilmesi olarak düşünüldü. Bu gruptaki hastaların 160'ına (90 kadın, 70 erkek) DBUVB, 87'sine (40 kadın, 47 erkek) sistemik PUVA, 56'sına ise lokal PUVA uygulanmıştı. Psoriasis vulgaris tanılı hastaların yaşı 14-90 arasında değişmekteydi

(ortalama 41.81). Bu değer palmopantar psoriasis tanılı hastalarda ise 20-89 aralığında (ortalama 50.98) saptandı.

Powell ve ark. DBUVB tedavisi gören hastaların % 91'inde tam veya tama yakın klinik iyileşme gözlemişlerdir (11). Başka bir çalışmada *Shamsuddin* ve ark. 32 hastaya DBUVB uygulamış ve 13.6 hafta sonunda 22 hastada tam klinik yanıt almışlardır (18). Bizim çalışmamızda DBUVB tedavisi gören hastaların 51'inde tam veya tama yakın klinik iyileşme, 20'sinde belirgin iyileşme, 20'sinde kısmi klinik iyileşme görülmüş ve 20 hastada tedavi yanıtı olarak değerlendirilmiştir. Olgularımızdaki klinik yanıt yüzdesine bakıldığında literatürdeki verilerle uyumlu olduğunu söyleyebiliriz. DBUVB tedavisi ile ilgili bazı uygulama farklılıkları olsa da hem bizim verilerimiz hem de literatür verileri DBUVB tedavisinin psoriasis hastalarında tam veya tama yakın iyileşme sağladığını göstermektedir. DBUVB uygulanmış hastalarımızda ortalama seans sayısı 29, ortalama kümülatif doz 30.29 j/cm^2 olarak saptandı. Literatürde olan yayınlara bakıldığında bu değerlerin bazı yayınlarla benzer olduğu ancak bazı yayınlarla farklılık gösterdiği tespit edildi (11,18). Çoğu merkezde DBUVB dozu her seansta bir arttırılsa da, bizde bu artış her seans veya iki seansta bir son uygulanan dozun % 10-20'si olacak şekilde klinikte eritem hedeflenerek yapılmıştır. Bu doz şemasının klinik yanıt değerlendirildiğinde etkili olduğu görülmektedir.

Kronik plak psoriasis tedavisinde PUVA seçeneği sıklıkla kullanılmaktadır. *Berneburg* ve ark. yaptığı randomize, çok merkezli çalışmada sistemik PUVA tedavisi uygulanmış hastaların %62'sinde PAŞİ 75 elde edilmiştir (62). Başka bir çalışmada 10 haftalık sürede PUVA tedavisi almış psoriasis hastalarında bu oran %86 olmuştur (66). Ünitimizde PUVA tedavisi gören psoriasis tanılı 87 hasta vardı ve klinik yanıt oranı %51 olarak saptandı. Bizim serimizde diğer çalışmalarla kıyaslandığında başarı oranı daha düşüktü. Bunun nedeni olarak PUVA tedavisinin yan etkilerinden kaçınmak için daha düşük başlangıç dozunun seçilmesi ve doz artışının düşük tutulması gibi faktörler düşünüldü.

Bir çok çalışmada DBUVB ve PUVA karşılaştırılmış birbirinden farklı sonuçlar alınmıştır. *Tanew* ve ark. 25 kronik plak psoriasisli hastaya haftada 3 gün DBUVB veya PUVA uygulamışlar. PAŞİ skorunda belirgin iyileşme özellikle PUVA'da gözlenirse de; sistemik yan etkilerin azlığı ve daha düşük fotokarsinogenez riskinden dolayı DBUVB tedavisi de etkili bulunmuştur (96). Yüz hastayı içeren bir çalışmada kronik plak tip

psoriasisi olan hastalara DBUVB ve PUVA tedavisi haftada 2 kez uygulamış ve PUVA'nın daha etkili olduğu görülmüştür (15). Haftada 2 uygulamada tedaviye yanıt haftada 3 uygulamaya göre daha geç alınmıştır. Bizim hastalara bakıldığında tedavi seans sıklığı genelde haftada 3 olmuştur. Bizim hasta serimizde PUVA tedavisi alan hastalarda DBUVB tedavisi alan hastalara göre yanıt daha erken başlamış, ancak total değerlendirildiğinde her iki foto(kemo)terapi yönteminde sonuç olarak birbirlerine yakın etki alınmıştır

PUVA ve DBUVB kullanılan psoriasis hastalarımızın tamamı incelendiğinde 28 ReDBUVB, 6 RePUVA tedavisi almış hasta vardı ve bunlarda ortalama seans sayısı, ortalama kümülatif doz ve tedaviye yanıt süresi asitretin almayan DBUVB ve PUVA hastalarına göre daha düşük gözlemlendi. *Özdemir ve Engin'in* yaptığı çalışmada 60 kronik plak psoriasis olan hasta grubunun yarısına asitretin DBUVB, yarısına asitretin PUVA kombinasyonu uygulanmış ve asitretinin tedavi etkinliğini artırdığı, kümülatif dozu düşürdüğü saptanmıştır. Bu iki grup arasında benzer etki gözlenirse de, asitretin ve DBUVB kombinasyonunun daha iyi tolere edildiği gözlenmiştir. Tedavi sonlandırıldıktan sonra ilk 3 ayda iki grupta da nüks görülmemiştir (97). *Silva* ve ark. asitretinin tek başına, DBUVB ve PUVA ile kullanımını karşılaştırmış ve asitretin DBUVB kombinasyonunun genotoksik etki göstermeyerek, proliferasyon hızını düşürdüğünü, apoptozisi ve lenfositlerin nekrozunu uyardığını saptamışlardır (70). Bizim serimizde daha kapsamlı değerlendirme yapabilmek için asitretin kullanan hasta sayısı yetersizdi, ancak bireysel yanıtlara bakıldığında asitretin DBUVB ve asitretin PUVA kombinasyonlarının daha kısa sürede etkili olduğu, daha az kümülatif doz gerektirdiği ve bu nedenle tercih edilebileceği saptandı. Asitretin kombinasyonu kullanılan hastalarda en sık gözlenen yan etkiler dudak kuruluğu, kserosis olmuştur ki, bu tür yan etkiler genelde tedavi kesme endikasyonu olmayıp uygulanacak topikal tedavilerle tolere edilebilir ve sürekli nemlendirici kullanmakla en aza indirilebilir.

Lokal PUVA uygulan palmoplantar psoriasis tanılı hasta sayımız 56 idi. Bu hastalardan 22'sinde tam veya tama yakın klinik yanıt, 11'sinde kısmi yanıt gözlenmiştir. *Sezer* ve ark. palmoplantar psoriasisi olan 25 hastanın bir tarafına lokal DBUVB, diğer tarafa lokal PUVA uygulamışlardır. Lokal PUVA uygulanan tarafta istatistiksel anlamlı, belirgin derecede iyileşme gözlenmiştir (98). Bizim çalışmamızda lokal DBUVB uygulanan hasta yoktu (ünitemizde lokal DBUVB cihazı

bulunmamaktadır). Çalışmada daha etkili bulunan palmoplantar psoriasis için lokal PUVA uygulaması bizim olgu serimizde de etkili bulundu. Palmoplantar psoriasisin tedaviye dirençli olduğu ve ciddi kozmetik problemlere neden olduğu düşünüldüğünde ilk tedavi seçeneğinin lokal PUVA uygulaması olacağı açıktır. Bu yöntemle aynı zamanda sistemik PUVA uygulamasında görülebilecek yan etkiler de görülmeyecek ve hasta açısından güvenli bir uygulama olacaktır.

Mikozis fungoides primer deri lenfomalarının en sık görülen şeklidir. Çalışmamızda MF tanılı 112 (%15.7) hasta vardı. Foto(kemo)terapi alan MF tanılı hasta serimizin fazla görülmesi ve ikinci en sık rastlanan hasta grubu olması dikkat çekmektedir. Bu durum üniversite hastanesinin referans klinik olması ve özel deri lenfoma polikliniğinin düzenli yapılması ile ilgili olabilir. Hastalar değerlendirildiğinde özellikle erken evre MF hastaları (110 hasta) foto(kemo)terapiye alınmıştır. İki hastada Sezary sendromu, bir hastada granümatöz gevşek deri sendromu, bir hastada poikiloderma vaskülare atrofikans mevcuttu. Bu hastalara foto(kemo)terapi tedaviye ek olarak verilmişti.

Gökdemir G ve ark. DBUVB uygulanan 23 erken evre MF hastasının 18'inde tam klinik yanıt almışlardır. Bu çalışmada ortalama kümülatif doz 90.15 j/cm^2 ve ortalama seans sayısı 35.33 olmuştur (99). *Brazelli* ve ark.nın çalışmasında tam klinik yanıt oranı %90 olmuş ve ortalama seans sayısı 29 ± 14 , ortalama kümülatif doz $25 \pm 16.77 \text{ j/cm}^2$ olarak saptanmıştır. Her iki çalışmayla kıyaslandığında bizim çalışmamızda da DBUVB uygulanan hastalarda %80'nin üzerinde klinik yanıt alınmıştır ve bunlardan bazılarında histopatolojik iyileşme de gözlenmiştir (100). Bu sonuçlar erken evre MF tedavisinde DBUVB tedavisinin etkili bir tedavi olduğunu ve ilk seçilecek tedavi yöntemi olabileceğini göstermektedir. Olgu serimizdeki ortalama seans sayısı (37) ve ortalama kümülatif doz (45.73 j/cm^2) değerlerine bakıldığında literatürden bazı farklılıkları olduğu görülmektedir. Örneğin yukarıdaki yayınlara göre seans sayısı fazla olmamakla beraber ortalama kümülatif dozun düşük olduğu görülmektedir. Bu durumun nedeni olarak foto(kemo)terapi ünitemizde DBUVB dozunu daha güvenilir ve kontrollü olsun diye 2 seansta bir yükseltmeyi gösterebiliriz. Klinik yanıt oranlarının literatür ile benzerlik göstermesi uygulanan protokolün etkili olduğunu ve dolayısı ile güvenli olduğunu göstermektedir.

Erken evre MF lezyonlarının tedavisinde PUVA ilk aşama tedavi seçeneklerinden biridir. Ünitemizde 64 hastaya sistemik PUVA tedavisi (7'si RePUVA) uygulanmıştı ve ortalama seans sayısı 33; ortalama kümülatif doz 94.10 j/cm^2 şeklindeydi. *Hernandez* ve ark. erken evre MF hastalarına haftada 3 kez PUVA uygulamakla %71 tam klinik yanıt almışlar ve bu çalışmada ortalama kümülatif doz 211.7 j/cm^2 olarak saptanmıştır (101). Başka bir çalışmada 82 erken evre MF hastasına PUVA uygulanmış ve bu hastalardan 78'inde (%95) tam veya tama yakın klinik iyileşme gözlenmiş ve ortalama kümülatif doz 105 j/cm^2 olarak saptanmıştır (71). Bizim çalışmamızda PUVA uygulanan hasta grubunda %75 oranında klinik yanıt gözlemlendi ki, bu yanıt yüzdesi literatürdeki verilerle benzerlik göstermektedir. Hastalarımızın ortalama kümülatif dozlarına bakıldığında literatüre göre daha düşük olduğu görülmektedir. Bu verilerle erken evre MF tedavisinde PUVA tedavisinin etkili olduğu ve dolayısı ile güvenilir olduğu söyleyebiliriz.

Bu çalışmalarda MF foto(kemo)terapi idame tedavisi konusunda farklı uygulamalar mevcuttur. Bunlardan bazıları idame tedavisinin tüm hastalarda uygulanması gerektiğini, bazıları ancak relaps gelişmiş hastalarda uygulanabileceğini, bazıları idame tedavisinin remisyon süresini arttırmayıp tamamen gereksiz olduğunu savunmaktadırlar (71,101). Bizim çalışmamızda 20 hastaya idame tedavisiyle devam edilmiş ve idame tedavisi ilk ay haftada iki seans, sonrasında haftada bir seans olacak şekilde uygulanmıştır. Ünitemizde prensip olarak MF hastalarında idame tedavisini her hasta için yapmak istemekteyiz. Ancak çoğunlukla hastalar sosyal faktörlerden dolayı idame tedavisine gelmek istemediğinden, ünitenin işleyişi ve bilgisayar programının manüel alımında olan zorluklardan dolayı kullanamamaktayız.

Foto(kemo)terapi vitiligo tedavisinde sıklıkla başvuru alan seçeneklerden biridir. Prospektif bir çalışmada 50 hastanın yarısına DBUVB, yarısına PUVA tedavisi yapılmış ve DBUVB'nin daha etkili ve güvenilir olduğu bildirilmiştir (102). Bu çalışmada DBUVB kullanan hastaların hastalık aktivitesi %40'dan %16'a gerilemiştir. *Adauwiyah* ve ark. yaptıkları retrospektif bir çalışmada 18 vitiligo tanılı, 3- 4 deri fototipi olan hastalara DBUVB uygulamış ve tedavi yanıtı %67 gibi bir oranla başarılı bulunmuştur (103). Ünitemizde bu 3 yılda DBUVB tedavisi gören vitiligo tanılı hastaların tedaviye yanıt yüzdesi %72 olarak saptandı ve bu değer literatürde olan verilerle benzerdi. Hasta serimizin 50'sine DBUVB, 5'ine sistemik PUVA ve 8'ine lokal PUVA uygulandı. Biz

de uygulamamızda DBUVB'nin daha etkili ve güvenli olduğunu görerek ünitemizde vitiligo hastaları için daha fazla tercih etmekteyiz. Ayrıca serimizde ortalama seans sayısı ve ortalama kümülatif doz değeri literatürde (102,103) olan değerlerden daha düşüktü. Vitiligo hastalarımızda literatürdekine benzer yanıt oranlarının saptanması daha düşük seans sayısı ve kümülatif dozla da tatminedici yanıt alınabileceğini göstermektedir. Ünitemizde vitiligoda yanıkla tetiklenen köbnerizasyondan kaçınmak için daha düşük başlangıç dozu ve doz seanslarının 2 seansta bir artışı uygulanmaktadır ki, bu da daha güvenli bir yaklaşım olabilir.

Retrospektif bir çalışmada sistemik PUVA uygulanmış vitiligolu hastanın %44'ünde repigmentasyon gözlenmiş ve repigmentasyon görülen hastaların yarısında da yanıt oranı %50'nin üzerinde olmuştur (104). Bizim çalışmamızda PUVA tedavisi gören vitiligolu 5 hasta vardı ve PUVA'nın etki ve güvenilirliğini değerlendirecek sayıda hasta yoktu. Foto(kemo)terapi ünitemizde vitiligo tedavisinde PUVA yönteminin fazla tercih edilmemesinin nedeni yöntemin etkili olmaması değil, kısa ve uzun süreli yan etkilerin daha fazla görülme riskinin olmasıydı.

Ünitemizde tedavi gören morfea tanılı hastaların sayısı 53'tü (%7.4) ve bunlardan 49'una UVA1, 4'üne lokal PUVA tedavisi uygulanmıştı. Retrospektif ve prospektif hastaların incelendiği bir çalışmada retrospektif gruptaki hastaların %82'sinde, prospektif gruptaki hastaların %77'sinde infiltrasyonda azalma ve deri elastisitesinde artış saptanmıştır (90). Başka bir çalışmada morfea hastalarına ortalama 33 seans, 1662 j/cm² ortalama kümülatif dozunda UVA1 uygulanmış ve %77.8 oranında belirgin iyileşme görülmüştür (105). Bizim serimizde UVA1 tedavisi görmüş hastalarda ortalama seans sayısı 18 ve ortalama kümülatif doz 263.77 j/cm² olarak daha düşük saptandı. Literatüre göre (90,105) düşük olan bu dozlarla hastaların %77'sinde klinik yanıt gözlemlendi. Bu çalışmalarda olduğu gibi bizde de yan etki yok denecek kadar azdı ve yalnızca bir hastada herpes simpleks gelişmişti. Bizde ve literatürde olan veriler karşılaştırıldığında diğer topikal veya sistemik tedavilere dirençli morfea'da UVA1 hem etkili, hem yan etkileri az olan bir tedavi yöntemi olarak düşünülebilir.

Foto(kemo)terapi tedavisi alan hastaları 4.sıklıkta liken planus grubu oluşturmaktaydı. Otuziki liken planuslu hastanın hastadan 12'sinde DBUVB ve 20'sinde PUVA tercih edilmişti. Etkinliğe bakıldığında liken planus hastaları için UVB tedavisi kullanan *Pavlotsky* ve ark.nın serisinde tam yanıt oranı %70 olarak

bulunmuştur (106). Bizim serimizde klinik tam veya tama yakın yanıt oranı %83 olarak bulundu ve literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Hasta serimizde yer alan 713 hastanın büyük bir kısmını (149 hasta- %20.9) etyolojik, patogenetik, klinik, tedavi seyri gibi özellikleri farklılık gösteren hastalar içeriyordu. Ancak hasta sayılarının her bir hastalıkta az olması nedeniyle bunları ayrı bir başlık altında birleştirdik. Genel olarak baktığımızda bu grupta en sık rastlanılan hastalıklar atopik dermatit (11 hasta), pruritus (6 hasta), ürtiker (12 hasta), pitiriyazis likenoides kronika (15 hasta), PLEVA (5 hasta), palmoplantar ekzema (12 hasta), prurigo nodularis (12 hasta) ve alopesi (10 hasta) tanıılı hastalar olmuştur. Bu hasta serisi değerlendirildiğinde istatistiksel değerlendirme yapmak için veriler eksik olsa da bakıldığında pitiriyazis likenoides kronika, PLEVA, palmoplantar ekzema tanıılı hastalarda belirgin yanıt; atopik dermatit, ürtiker, pruritus hastalarında kısmi yanıt gözlenmiştir. Alopesi tanıılı hastalarda tedavi başarısız olmuştur.

Foto(kemo)terapi alan hastalarımızın 45'inde (%6.3) yan etki gelişmiştir. Bunlardan özellikle eritem, yanma, kserosis, kaşıntı sıklıkla rastlanılan yan etkiler olmuştur. Bulantı, kusma gibi yan etkiler çok az hastada hafif olarak bildirilmiştir. Serimizde olan hasta verilerini incelediğimizde oluşan yan etkilerin tamamı tedaviyi kesme endikasyonu olmamış ve verilen semptomatik tedavilerle gerilemiştir. Ünitemizde yan etkilerin az rastlanmasının nedeninin uyumlu hastaların seçimi, kontrollü tedavi doz artışı ve foto(kemo)terapi uygulamaları sırasında UV hassas bölgelerin (gözler, yüz, genital bölge) korunması gibi önlemler olduğunu düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Foto(kemo)terapi tedavi yöntemleri yan etkilerinin tolere edilebilir ve az olmasına bağlı olarak günümüz dermatolojisinde bir çok hastalıkların tedavisinde güvenilir ve ilk basamak tedavi seçeneklerinden biri haline gelmiştir. Bizim çalışmamızın amacı 3 yıllık bir sürede ünitemizde tedavi görmüş hastaların tamamının verilerini değerlendirerek, literatürde olan verilerle karşılaştırarak benzer ve farklı yönlerini bulmaktır. Olgularımızdaki klinik yanıt yüzdesine bakıldığında çoğunlukla literatürdeki verilerle uyumlu olduğunu söyleyebiliriz.

Ünitemizde DBUVB'nin sık tercih edilmesinin nedenleri sistemik yan etkilerinin azlığı, düşük başlangıç dozu, düşük kümülatif doz, tedavi süresinin azlığı ve iyi tolere edilebilmesiydi.

Hasta serimizde yer alan psoriasis hastalarında DBUVB tedavisi ile tam veya tama yakın iyileşme sağlandığı gözlemlendi. Literatürde etkili bulunan palmoplantar psoriasis için lokal PUVA uygulaması bizim olgu serimizde de etkili bulundu.

Erken evre MF tedavisinde elde ettiğimiz sonuçlar DBUVB ve PUVA tedavilerinin etkili oldukları ve ilk seçilecek tedavi yöntemleri olabileceğini göstermektedir. Daha düşük seans sayısı ve kümülatif dozlarla vitiligo tedavisinde DBUVB daha etkili ve güvenli bir tedavi olarak tercih edilebilir. Foto(kemo)terapi ünitemizde vitiligo tedavisinde PUVA yönteminin fazla tercih edilmemesinin nedeni yöntemin etkili olmaması değil, kısa ve uzun süreli yan etkilerin daha fazla görülme riskinin olmasıydı.

Literatürde olan veriler ve bizim veriler karşılaştırıldığında diğer topikal veya sistemik tedavilere dirençli morfea'da UVA1 hem etkili, hem yan etkileri az olan bir tedavi yöntemi olarak öne çıkmaktadır. Liken planus tedavisinde DBUVB tedavisinin bizim serimizde klinik tam veya tama yakın yanıt oranı ile başarılı olduğu ve literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Böylelikle hem kendi verilerimiz hem literatürde olan verileri karşılaştırdığımızda foto(kemo)terapi yöntemlerinin dermatolojide vazgeçilmez olduğu, ilk tercih tedavilerden olduğu, hekim kontrolü ile uygulandığında güvenli kullanılabilecek bir seçenek olduğu sonucuna vardık.

Tablo 1. Fitzpatrick’e göre deri fototipleri

Tip 1: Daima yanar, bronzlaşmaz
Tip 2: Daima yanar, bazen bronzlaşar
Tip 3: Bazen yanar, daima bronzlaşar
Tip 4: Daima bronzlaşar, asla yanmaz
Tip 5: Koyu pigmente deri
Tip 6: Siyah renk

Tablo 2. Deri fototiplerine göre DBUVB tedavisi başlangıç dozu (Amerikan protokolü)

Tip 1: Daima yanar, bronzlaşmaz	100-200 mj/cm ²
Tip 2: Daima yanar, bazen bronzlaşar	200-300 mj/cm ²
Tip 3: Bazen yanar, daima bronzlaşar	300-400 mj/cm ²
Tip 4: Daima bronzlaşar, asla yanmaz	400-500 mj/cm ²
Tip 5: Koyu pigmente deri	500-600 mj/cm ²
Tip 6: Siyah renk	600-700 mj/cm ²

Tablo 3. Fitzpatrick deri tipine göre MED’in belirlenmesi (Avrupa protokolü)

Deri tipi 1 ve 2:	0.05j/cm ²	0.10 j/cm ²	0.20 j/cm ²	0.30 j/cm ²	0.40 j/cm ²	0.50 j/cm ²
Deri tipi 3 ve 4:	0.15j/cm ²	0.20 j/cm ²	0.30 j/cm ²	0.50 j/cm ²	0.70 j/cm ²	0.90 j/cm ²

Tablo 4. MED testi yorumlanması

0 Eritem yok veya çok hafif, belirsiz sınırlı eritem
1+ Net sınırlı minimal fark edilen eritem (1 MED)
2+ Ödem ve ağrının eşlik etmediği belirgin eritem
3+ Şiddetli eritem, hafif ödem ve ağrı
4+ Morumsu renkte eritem, şiddetli ödem, şiddetli ağrı, bazen eşlik eden büller

Tablo 5. DBUVB tedavisine ara verildiğinde yapılan doz artış şekilleri

Eritem yok ise; %5-20 oranında artış yapılır.
Minimal eritem; doz artışı genellikle yapılmaz. Doz arttırılırsa bu oran kesinlikle %10'u geçmemelidir.
Kalıcı, ağırlı eritem varsa (bül veya ödem olsun ya da olmasın); seanslara ara verilmelidir. Tedaviye tekrar başlandığında son kullanılan dozun %20-50'si ile başlanır ve sonrasında artışlar en fazla %5 veya %10 olacak şekilde devam edilir.
Tedaviye 1 hafta ara verildiyse; son UVB dozunun %20'si azaltılmalıdır
Tedaviye 2 hafta ara verildiyse; son UVB dozunun %25-50'si azaltılmalıdır.
Tedaviye 3 hafta ara verildiyse yeni tedavi şeması planlanmalıdır.

Tablo 6. Deri fototiplerine göre PUVA tedavisi başlangıç dozu (Amerikan protokolü)

Tip 1: Daima yanar bronzlaşmaz	0.5 j/cm ²
Tip 2: Daima yanar bazen bronzlaşar	1.0j/cm ²
Tip 3: Bazen yanar, daima bronzlaşar	1.5 j/cm ²
Tip 4: Daima bronzlaşar, nadiren yanar	2.0j/cm ²
Tip 5: Koyu pigmente deri	2.5j/cm ²
Tip 6: Siyah renk	3.0 j/cm ²

Tablo 7. Fitzpatrick deri tipine göre MFD'in belirlenmesi (Avrupa protokolü)

Deri tipi 1 ve 2:	0.5 j/cm ²	1.0 j/cm ²	2.0 j/cm ²	3.0 j/cm ²	4.0 j/cm ²	5.0 j/cm ²
Deri tipi 3 ve 4:	1.5 j/cm ²	2.0 j/cm ²	3.0 j/cm ²	5.0 j/cm ²	7.0 j/cm ²	9.0 j/cm ²

Tablo 8. MFD testi yorumlanması

0 Eritem yok veya soluk, belirsiz sınırlı eritem
1+ Keskin sınırlı minimal fark edilen eritem (1 MFD)
2+ Ödem ve ağrının olmadığı belirgin eritem
3+ Şiddetli eritem, hafif ödem ve ağrı
4+ Morumsu renkte eritem, belirgin ödem, şiddetli ağrı, bazı yerlerde büller

Tablo 9. PUVA tedavisinde Avrupa ve Amerikan protokollerinin karşılaştırılması

	Avrupa	Amerikan
UVA dozu	MFD'ye göre belirlenir	Deri tipine göre önceden belirlenir
Seans sıklığı	2-4 seans/hafta	2-3 seans/hafta
Doz artımı	Hastanın yanıtına göre	Önceden belirlenmiş program üzere
Uygulama prensibi	Esnek	İhtiyatlı
Avantajı	Maksimum pigmentasyon oluşturmada hızlı iyileştirme	Süre kaybetmeden hızlı tedavi

Tablo 10. Çalışmamızda hastalıklara ve cinsiyete göre dağılım

Hastalık		Sıklık	Yüzdesi %
Diğer	Kadın	80	53,7
	Erkek	69	46,3
	Total	149	100,0
Liken planus	Kadın	24	75,0
	Erkek	8	25,0
	Total	32	100,0
MF	Kadın	50	44,6
	Erkek	62	55,4
	Total	112	100,0
Morfea	Kadın	42	79,2
	Erkek	11	20,8
	Total	53	100,0
Psoriasis	Kadın	166	50,6
	Erkek	137	49,4
	Total	303	100,0
Vitiligo	Kadın	36	56,3
	Erkek	28	43,8
	Total	64	100,0

Tablo 11. Çalışmamızda hastaların cinsiyete göre dağılımı

		Sıklığı	Yüzdesi (%)
Değer	Kadın	398	55,8
	Erkek	315	44,2
	Total	713	100,0

Tablo 12. Çalışmamızda görülen hasta yaşları

Hastalık		Hasta sayı	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Diğer	Hasta yaşı	149	11	84	44,30	17,400
Liken planus	Hasta yaşı	32	16	81	48,66	16,060
MF	Hasta yaşı	112	10	93	48,29	16,861
Morfea	Hasta yaşı	53	11	83	1,43	19,629
Psoriasis	Hasta yaşı	303	14	90	41,81	16,269
Vitiligo	Hasta yaşı	64	10	77	35,81	15,400

Tablo 13. Çalışmamızda hastaların fotokemoterapi yöntemlerine göre dağılımı

		Sıklığı	Yüzdesi%
Değer	DBUVB	320	44,9
	Lokal PUVA	94	13,1
	PUVA	222	31,2
	UVA1	77	10,8
	Total	713	100,0

7. KAYNAKLAR

1. Hönigsmann H, Schwarz T. Ultraviolet therapy. *Dermatology*'de. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. 3. Baskı. Çin, Elsevier 2012; 2053- 2069.
2. Oguz O, Özdemir M. Fototerapi ve Fotokemoterapi. Ed. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S, Oguz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*'de. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 2251- 2255.
3. Berneburg M, Röcken M, Benedix F. Phototherapy with narrowband vs broadband UVB. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 98- 108.
4. Dai T, Vrahas MS, Murray CK, Hamblin MR. Ultraviolet C irradiation: an alternative antimicrobial approach to localized infections? *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10: 185- 195.
5. Sommers CH, Cooke PH, Fan X, Sites JE. Ultraviolet light (254 nm) inactivation of *Listeria monocytogenes* on frankfurters that contain potassium lactate and sodium diacetate. *J Food Sci* 2009; 74: 114- 119.
6. Dai T, Tegos GP, St Denis TG, et al. Ultraviolet-C irradiation for prevention of central venous catheter-related infections: an in vitro study. *Photochem Photobiol* 2011; 87: 250- 255.
7. Dai T, Kharkwal GB, Zhao J, et al. Ultraviolet-C light for treatment of *Candida albicans* burn infection in mice. *Photochem Photobiol* 2011; 87: 342- 349.
8. Nair SG, Loppnow GR. Multiplexed, UVC-induced, sequence-dependent DNA damage detection. *Photochem Photobiol* 2013; 89: 884- 890.
9. Dogra S, Kanwar AJ. Narrow band UVB phototherapy in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2004; 70: 205- 209.
10. Berneburg M, Brod C, Benedix F, Röcken M. [New and established indications for phototherapy with narrowband UVB]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3: 874- 882.
11. Powell JB, Gach JE. Phototherapy in the elderly. *Clin Exp Dermatol* 2015 Mar.21. doi: 10. 1111/ced.12626.
12. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 343- 350.

13. Johnson-Huang LM, Suárez-Fariñas M, Sullivan-Whalen M, et al. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 2654- 2663.
14. Rajpara AN, O'Neill JL, Nolan BV, Yentzer BA, Feldman SR. Review of home phototherapy. *Dermatol Online J* 2010; 16: 2.
15. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 728- 732.
16. Tintle S, Shemer A, Suárez-Fariñas M et al. Reversal of atopic dermatitis with narrow-band UVB phototherapy and biomarkers for therapeutic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 583- 593.
17. Parlak N, Kundakci N, Parlak A, Akay BN. Narrowband ultraviolet B phototherapy starting and incremental dose in patients with psoriasis: comparison of percentage dose and fixed dose protocols. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31: 90- 97.
18. Shamsuddin S, Asad F, Nadeem M, Nabi H. Efficacy and safety of narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis in Asian skin. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2006; 16: 210- 214.
19. de Miguel R, el-Azhary R. Efficacy, safety, and cost of Goeckerman therapy compared with biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol* 2009; 48: 653- 658.
20. Narbutt J, Olejniczak I, Sobolewska-Sztychny D, et al. Narrow band ultraviolet B irradiations cause alteration in interleukin-31 serum level in psoriatic patients. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 191- 195.
21. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, et al. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1282- 1290.

22. Clark RC, Dawe RS, Evans AT, Lowe G, Ferguson J. Narrowband TL-01 phototherapy for patch-stage mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 2000; 136: 748-52.
23. Koh MJ, Chong WS. Narrow-band ultraviolet B phototherapy for mycosis fungoides in children. *Clin Exp Dermatol* 2014; 39: 474- 478.
24. Ponte P, Serrão V, Apetato M. Efficacy of narrowband UVB vs. PUVA in patients with early-stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 716-721.
25. Carter J, Zug KA. Phototherapy for cutaneous T-cell lymphoma: online survey and literature review. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 39- 50.
26. Koh MJ, Mok ZR, Chong WS. Phototherapy for the treatment of vitiligo in Asian children. *Pediatr Dermatol* 2015; 32: 192- 197.
27. Calzavara-Pinton PG, Sala R, Arisi M, et al. Synergism between narrowband ultraviolet B phototherapy and etanercept for the treatment of plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2013; 169: 130- 136.
28. George SA, Bilsland DJ, Johnson BE, Ferguson J. Narrow-band (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for chronic severe adult atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1993; 128: 49- 56.
29. Majoie IM, Oldhoff JM, van Weelden H, et al. Narrowband ultraviolet B and medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 77- 84.
30. Saricaoğlu H, Karadogan SK, Başkan EB, Tunali S. Narrowband UVB therapy in the treatment of lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2003; 19: 265- 267.
31. Demirsoy EO, Bayramgürler D, Güleç U, Aktürk AŞ. Pitiriazis Lichenoides Tedavisinde Dar-Band UVB. *Turk J Dermatol* 2012; 6: 158- 161.
32. Park JM, Jwa SW, Song M, et al. Is narrowband ultraviolet B monotherapy effective in the treatment of pitiriazis lichenoides? *Int J Dermatol* 2013; 52: 1013-1018.

33. Seckin D, Demircay Z, Akin O. Generalized pruritus treated with narrowband UVB. *Int J Dermatol* 2007; 46: 367- 370.
34. Pirkhammer D, Seeber A, Hönigsmann H, Tanew A. Narrow-band ultraviolet B (ATL-01) phototherapy is an effective and safe treatment option for patients with severe seborrhoeic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000; 143: 964- 968.
35. Engin B, Ozdemir M, Balevi A, Mevlitoğlu I. Treatment of chronic urticaria with narrowband ultraviolet B phototherapy: a randomized controlled trial. *ActaDerm Venereol* 2008; 88: 247- 251.
36. Inui S, Nishida Y, Itami S, Katayama I. Disseminated granuloma annulare responsive to narrowband ultraviolet B therapy. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 533- 534.
37. Vergilis-Kalner IJ, Mann DJ, Wasserman J, Petronic-Rosic V, Tsoukas MM. Pityriasis rubra pilaris sensitive to narrow band-ultraviolet B light therapy. *J Drugs Dermatol* 2009; 8: 270- 273.
38. Treister N, Li S, Lerman MA, Lee S, Soiffer R. Narrow-band UVB phototherapy for management of oral chronic graft-versus-host disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31: 75- 82.
39. Anderson KL, Feldman SR. A guide to prescribing home phototherapy for patients with psoriasis: the appropriate patient, the type of unit, the treatment regimen, and the potential obstacles. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72: 868- 878.
40. Hearn RM, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson J, Dawe RS. Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2008; 159: 931- 935.
41. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 1001- 1017.
42. DeSilva B, McKenzie RC, Hunter JA, Norval M. Local effects of TL01 phototherapy in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 268- 269.
43. Pavlovsky M, Baum S, Shpiro D, Pavlovsky L, Pavlotsky F. Narrow band UVB: is it effective and safe for paediatric psoriasis and atopic dermatitis? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 727- 729.

44. Kunisada M, Kumimoto H, Ishizaki K, et al. Narrow-band UVB induces more carcinogenic skin tumors than broad-band UVB through the formation of cyclobutane pyrimidine dimer. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2865- 2871.
45. Mehraban S, Feily A. 308nm excimer laser in dermatology. *J Lasers Med Sci* 2014; 5: 8- 12.
46. Deaver D, Cauthen A, Cohen G, Sokol L, Glass F. Excimer laser in the treatment of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1058- 1060.
47. Shi Q, Li K, Fu J, et al. Comparison of the 308-nm excimer laser with the 308-nm excimer lamp in the treatment of vitiligo a randomized bilateral comparison study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2013; 29: 27- 33.
48. McMichael AJ. Excimer laser: a module of the alopecia areata common protocol. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2013; 16: 77- 79.
49. Bronfenbrener R, Ragi J, Milgraum S. Granuloma annulare treated with excimer laser. *J Clin Aesthet Dermatol* 2012; 5: 43- 45.
50. Hammes S, Hermann J, Roos S, Ockenfels HM. UVB 308-nm excimer light and bath PUVA: combination therapy is very effective in the treatment of prurigo nodularis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 799- 803.
51. Mavilia L, Mori M, Rossi R et al. 308 nm monochromatic excimer light in dermatology: personal experience and review of the literature. *G Ital Dermatol Venereol* 2008;143: 329- 337.
52. Gupta AK, Anderson TF. Psoralen photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 703- 734.
53. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *N Engl J Med* 1974; 291: 1207–1211.
54. Feldman SR. Psoralen plus ultraviolet A light phototherapy effectiveness. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 718.
55. Al-Ismail D, Edwards C, Al-Ofi O, Anstey AV. Minimal phototoxic dose (MPD) measurements for topical photochemotherapy using a semiautomated MPD tester. *Br J Dermatol* 2013; 169: 687- 689

56. Holme SA, Anstey AV. Phototherapy and PUVA photochemotherapy in children. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 69- 75.
57. Lowe NJ, Chizhevsky V, Gabriel H. Photo(chemo)therapy: general principles. *Clin Dermatol* 1997; 15: 745- 752.
58. British Photodermatology Group guidelines for PUVA. *Br J Dermatol* 1994; 130: 246-255.
59. Grundmann-Kollman M, Tanew A. [New aspects in uv and photochemotherapy]. *Hautarzt* 2004; 55: 1159- 1166.
60. Berne B, Fischer T, Michaëlsson G, Norén P. Long-term safety of trioxsalen bath PUVA treatment: an 8-year follow-up of 149 psoriasis patients. *Photodermatol* 1984; 1: 18- 22.
61. Pavlotsky F, Hodak E, Ben Amitay D, Barzilai A. Role of bath psoralen plus ultraviolet A in early-stage mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 536- 541.
62. Berneburg M, Herzinger T, Rampf J et al. Efficacy of bath psoralen plus ultraviolet A (PUVA) vs. system PUVA in psoriasis: a prospective, open, randomized, multicentre study. *Br J Dermatol* 2013; 169: 704- 708.
63. Sheno SD, Prabhu S. Photochemotherapy (PUVA) in psoriasis and vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80: 497- 504.
64. Halpern SM, Anstey AV, Dawe RS et al. Guidelines for topical PUVA: a report of a workshop of the British photodermatology group. *Br J Dermatol* 2000; 142: 22- 31.
65. Pabsch H, Rütten A, Von Stemm A, Meigel W, Sander CA, Schaller J. Treatment of childhood mycosis fungoides with topical PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 557- 561.
66. Inzinger M, Heschl B, Weger W et al. Efficacy of psoralen plus ultraviolet A therapy vs. biologics in moderate to severe chronic plaque psoriasis: retrospective data analysis of a patient registry. *Br J Dermatol* 2011; 165: 640– 645.
67. El-Mofty M, Mostafa WZ, Bosseila M, et al. A large scale analytical study on efficacy of different photo(chemo)therapeutic modalities in the treatment of psoriasis, vitiligo and mycosis fungoides. *Dermatol Ther* 2010; 23: 428- 434.

68. Valbuena MC, Hernández O, Rey M, Sánchez G, de Quintana LP. Twice- vs. thrice-weekly MPD PUVA in psoriasis: a randomized-controlled efficacy study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 126- 129.
69. Shehzad T, Dar NR, Zakria M. Efficacy of concomitant use of PUVA and methotrexate in disease clearance time in plaque type psoriasis. *J Pak Med Assoc* 2004; 54: 453- 455.
70. Silva FS, Oliveira H, Moreiras A et al. Cytotoxic and genotoxic effects of acitretin, alone or in combination with psoralen ultraviolet A or narrow-band ultraviolet B-therapy in psoriatic patients. *Mutat Res* 2013; 753: 42- 47.
71. Herrmann JJ, Roenigk HH Jr, Hurria A, Kuzel TM, Samuelson E, Rademaker AW, Rosen ST. Treatment of mycosis fungoides with photochemotherapy (PUVA): long-term follow-up. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 234- 242.
72. Ahmad K, Rogers S, McNicholas PD, Collins P. Narrowband UVB and PUVA in the treatment of mycosis fungoides: a retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 413- 417.
73. Parsad D, Saini R, Verma N. Combination of PUVAsol and topical calcipotriol in vitiligo. *Dermatology* 1998; 197: 167- 170.
74. Kwok YK, Anstey AV, Hawk JL. Psoralen photochemotherapy (PUVA) is only moderately effective in widespread vitiligo: a 10-year retrospective study. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 104- 110.
75. Sahin S, Hindioğlu U, Karaduman A. PUVA treatment of vitiligo: a retrospective study of Turkish patients. *Int J Dermatol* 1999; 38: 542- 545.
76. Remling R, Schnopp C, Schmidt T, et al. [Keratosis lichenoides chronica. Bath PUVA therapy]. *Hautarzt* 2002; 53: 550- 553.
77. Wackernagel A, Legat FJ, Hofer A, Quehenberger F, Kerl H, Wolf P. Psoralen plus UVA vs. UVB-311 nm for the treatment of lichen planus. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 15- 19.
78. Gambichler T. Management of atopic dermatitis using photo(chemo)therapy. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 197- 203.

79. Tran D, Kwok YK, Goh CL. A retrospective review of PUVA therapy at the National Skin Centre of Singapore. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 164- 167.
80. Lux-Battistelli C. Combination therapy with zinc gluconate and PUVA for alopecia areata totalis: an adjunctive but crucial role of zinc supplementation. *Dermatol Ther* 2015; 28: 235- 238.
81. Browne F, Turner D, Goulden V. Psoralen and ultraviolet A in the treatment of granuloma annulare. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27: 81- 84.
82. Palmer RA, Friedmann PS. A comparison of six and 12 PUVA treatments in the prophylaxis of polymorphic light eruption. *Clin Exp Dermatol* 2004; 29: 141- 143.
83. Addo HA, Sharma SC. UVB phototherapy and photochemotherapy (PUVA) in the treatment of polymorphic light eruption and solar urticaria. *Br J Dermatol* 1987; 116: 539- 547.
84. Hönigsmann H. Mechanisms of phototherapy and photochemotherapy for photodermatoses. *Dermatol Ther* 2003; 16: 23- 27.
85. Maleki M, Yazdanpanah MJ, Hamidi H, Jokar L. Evaluation of PUVA-Induced Skin Side Effects in Patients Referred to the Imam Reza Hospital of Mashhad in 2005-2007. *Indian J Dermatol* 2014; 59: 209.
86. Malanos D, Stern RS. Psoralen plus ultraviolet A does not increase the risk of cataracts: a 25-year prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 231- 237.
87. Suh KS, Roh HJ, Choi SY, et al. A long-term evaluation of erythema and pigmentation induced by ultraviolet radiations of different wavelengths. *Skin Res Technol* 2007; 13: 360- 368.
88. Comte C, Picot E, Peyron JL, Dereure O, Guillot B. [UVA-1 phototherapy: properties and indications]. *Ann Dermatol Venereol* 2007; 134: 407- 415.
89. Mang R, Krutmann J. UVA-1 Phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 103- 108.
90. Andres C, Kollmar A, Mempel M, Hein R, Ring J, Eberlein B. Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study. *Br J Dermatol* 2010; 162: 445- 447.

91. Gambichler T, Othlinghaus N, Tomi NS, et al. Medium-dose ultraviolet (UV) A1 vs. narrowband UVB phototherapy in atopic eczema: a randomized crossover study. *Br J Dermatol* 2009; 160: 652- 656.
92. Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *An Bras Dermatol* 2015; 90: 62- 73.
93. Sharma A, Białynicki-Birula R, Schwartz RA, Janniger CK. Lichen planus: an update and review. *Cutis* 2012; 90: 17- 23.
94. Farley E, Masrour S, McKey J, Menter A. Palmoplantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 1024- 1031.
95. Venkatesan A, Aravamudhan R, Perumal SK, Kannan R, Thirunavukkarasu V, Shukla S. Palmoplantar psoriasis- ahead in the race-a prospective study from a tertiary health care centre in South India. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: doi: 10.7860/JCDR/2015/11716.5669.
96. Tanew A, Radakovic-Fijan S, Schemper M, Hönigsmann H. Narrowband UV-B phototherapy vs photochemotherapy in the treatment of chronic plaque-type psoriasis: a paired comparison study. *Arch Dermatol* 1999; 135: 519- 524.
97. Ozdemir M, Engin B, Baysal I, Mevlitoğlu I. A randomized comparison of acitretin-narrow-band TL-01 phototherapy and acitretin-psoralen plus ultraviolet A for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2008; 88: 589- 593.
98. Sezer E, Erbil AH, Kurumlu Z, Taştan HB, Etikan I. Comparison of the efficacy of local narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy versus psoralen plus ultraviolet A (PUVA) paint for palmoplantar psoriasis. *J Dermatol* 2007; 34: 435- 440.
99. Gökdemir G, Barutcuoglu B, Sakiz D, Köşlü A. Narrowband UVB phototherapy for early-stage mycosis fungoides: evaluation of clinical and histopathological changes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 804- 809.
100. Brazzelli V, Antoninetti M, Palazzini S, Prestinari F, Borroni G. Narrow-band ultraviolet therapy in early-stage mycosis fungoides: study on 20 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007; 23: 229- 233.

101. Hernández Z, Peñate Y, Hernández-Machín B et al. Treatment of stage Ia and Ib mycosis fungoides with psoralen UVA monotherapy: an observational study in tertiary hospitals in the Canary Islands. *Int J Dermatol* 2014; 53: 1417- 1422.
102. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, De D. Psoralen and ultraviolet A and narrow-band ultraviolet B in inducing stability in vitiligo, assessed by vitiligo disease activity score: an open prospective comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1381- 1385
103. Adauwiyah J, Suraiya HH. A retrospective study of narrowband-UVB phototherapy for treatment of vitiligo in Malaysian patients. *Med J Malaysia* 2010; 65: 297- 299.
104. Wildfang IL, Jacobsen FK, Thestrup-Pedersen K. PUVA treatment of vitiligo: a retrospective study of 59 patients. *Acta Derm Venereol* 1992; 72: 305- 306.
105. Pereira N, Santiago F, Oliveira H, Figueiredo A. Low-dose UVA1 phototherapy for scleroderma: what benefit can we expect? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26: 619- 626.
106. Pavlotsky F, Nathansohn N, Kriger G, Shpiro D, Trau H. Ultraviolet-B treatment for cutaneous lichen planus: our experience with 50 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24: 83- 86.
107. Falto-Aizpurua L, Nouri K. Narrowband ultraviolet B phototherapy in combination with other therapies for vitiligo: mechanisms and efficacies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28: 1610- 1622.
108. Pavlotsky F, Barzilai A, Kasem R, Shpiro D, Trau H. UVB in the management of early stage mycosis fungoides. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 565- 572.