

## Foto(kemo)terapinin İmmünolojisi

## Immunology of Photo(chemo)therapy

Ekin Şavk

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

## Özet

Tıp tarihinin belki de en eski ampirik sağaltım modalitesi olan foto(kemo)terapinin başarılı sonuçları iyi gözlemlenmiş olmakla beraber etkinliğini sağlayan mekanizmalar henüz tümüyle anlaşılabilmiş değildir. Fotoimmünoloji ve moleküler fotobiyoloji bilimlerindeki hızlı ilerlemeler sayesinde günümüzde bu sağaltım yönteminin nasıl işe yaradığı ile ilgili önemli ipuçlarına sahibiz. UV ışınlarının deri kanseri gelişimi üzerindeki rolü araştırılmakta iken kutan immun sistemin işleyişi üzerinde de azımsanmayacak etkilerinin olduğunun gösterilmesi çığır açıcı olmuştur. Sağaltım amacıyla en sıklıkla kullanılan, aynı zamanda biyolojik etkileri de en fazla açıklanabilmiş UV ışını UVB'dir. UV ışınlarının başta T lenfosit işlevleri olmak üzere doğal ve edinsel immun yanıtın çeşitli bileşenleri üzerinde birbirinden bağımsız çok sayıda etkileri olduğu gösterilmiştir. Ortak sonuç immun sistemin baskılanmasıdır. Foto(kemo)terapide UVA ve UVB ışınlarının henüz immunolojik mekanizmalarla ilişkilendirilmemiş diğer etkileri olan antiproliferatif ve antifibrotik etkilerinden de yararlanılmaktadır. (*Türkderm 2010; 44 Özel Sayı 2: 62-6*)

**Anahtar Kelimeler:** Fototerapi, PUVA, UVA1, UVB, immünoloji

## Summary

Perhaps the oldest empirical therapeutic modality in the history of medicine, photo(chemo)therapy has well documented benefits but its mode of action is not fully elucidated. Today, thanks to advances in photoimmunology and molecular biology we are provided with important clues as to how photo(chemo)therapy works. Initial research on UV light and skin cancer has brought about the groundbreaking discovery of the immunological effects UV. UVB is the UV light most frequently used for therapeutic purposes and its mechanisms of action are best demonstrated. UV light has several distinct effects on various components of the innate and acquired immune systems, especially T lymphocyte functions the common endpoint of which is immune suppression. The antiproliferative and antifibrotic therapeutic effects of UVA and UVB have so far not been directly associated with immunological mechanisms. (*Turkderm 2010; 44 Suppl 2: 62-6*)

**Key Words:** Phototherapy, PUVA, UVA1, UVB, immunology

## Giriş

Güneş ışığının insan sağlığı üzerindeki etkileri çok eski kültürlerden bugüne bilinegelmiştir<sup>1</sup>. Tıp tarihinin belki de en eski ampirik sağaltım modalitesi fototerapidir. İlk fotokemoterapiyi MÖ 1200-2000'li yıllarda Mısırlılar ve Hintlilerin vitiligo hastalarına Amni majus isimli bitkiyi kaynatıp oral ya da topikal uygulama sonrasındaki güneş ışığı maruziyeti ile kombine ederek uyguladıkları

gösterilmiştir<sup>2</sup>. Işın sağaltımının etkinlik/sonuçları iyi gözlemlenmiş olmakla beraber bu etkinliğin hangi mekanizmalarla ortaya çıktığı sorusunun tam yanıtına halen ulaşılabilmemiş değildir. Ancak 20. yüzyılın ikinci yarısında başta PUVA olmak üzere değişik foto (kemo)terapi yöntemlerinden farklı deri hastalıklarının sağaltımında elde edilen olumlu sonuçlar yanında immünoloji, fotoimmünoloji ve moleküler fotobiyoloji bilimlerindeki hızlı ilerlemeler sayesinde günümüzde

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ekin Şavk, Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

bu sağaltım yönteminin nasıl işe yaradığı ile ilgili önemli ipuçlarına sahibiz.

Fotoimmunoloji biliminin gelişmesinde anahtar rol oynayan çalışmalar öncelikle UV ışınlarının deri kanseri gelişimi üzerinde rolüne odaklanmıştır. UV ışınlarının deri kanseri gelişimi üzerindeki rolü araştırılmakta iken kutan immün sistemin işleyişi üzerinde de azımsanmayacak etkilerinin olduğunun gösterilmesi çığır açıcı olmuştur. Kripke ve ark. tarafından 1970'li yıllarda yürütülmüş olan ve fotoimmunoloji biliminin gelişmesinde en önemli ivmeyi sağladığı kabul edilen hayvan deneylerinde kronik UV ışınlanması ile deri kanseri oluşturulan farelerin tümörlerinin eksise edilip normal immün yanıtı olan farelere transplante edildiğinde tümör büyümesinin durduğu ve tümör dokusunun reddi gözlenmiş; bağışıklık sistemi baskılanan farelere aktarılan tümörlerin ise büyümeyi sürdürdükleri saptanmıştır. Yine subkanserojenik dozda UV ışınlanmasına maruz bırakılan farelere aktarılan tümörlerde de ilerleme gözlenmiştir. Bu şaşırtıcı sonuçlar UV ışınları aracılığıyla oluşan tümörlerin taşıdıkları antijenik özelliklerin normal immün yanıtı sahip canlıda tümör durdurabildiği, deri kanserinin ilerleyebilmesi için UV ışınlarının karsinogenezi başlatıcı etkileri yanında tümörün büyümesine neden olan immün baskılanmaya da yol açmış olabilecekleri şeklinde yorumlanmıştır<sup>3-7</sup>. UV ışınlarının immün baskılayıcı etkilerinin insan derisi için de geçerli olduğuna yönelik ilk veriler ise transplant hastalarına ait gözlemlerden elde edilmiştir. İmmün baskılanma altındaki transplant hastalarında artmış deri kanserlerinin yine çoğunlukla güneş ışığına maruz kalan alanlarda ortaya çıktığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir<sup>8</sup>. UV maruziyeti ile kontakt duyarlılık oluşturulmasının engellenmesi ve güneşten koruyucu kullanımı ile bu engellenmenin azaldığının gösterilmesi de UV ışınları ile immün baskılanma ilişkisini doğrulayan önemli kanıtlar olmuşlardır<sup>9-11</sup>.

Fototerapinin immün sistem üzerindeki etkileri aracılığıyla terapötik etkinlik gösterdiğine dair deliller her geçen gün artmaktadır. Fototerapi sağaltımının temel hedefleri dermatozların mevcut lezyonlarının ortadan kaldırılması yanında patogenetik mekanizmaları üzerinde kalıcı etki sağlayarak bu hastalıkların durdurulması ve tekrarlarının engellenmesidir. Bu yazıda sırasıyla UVB, UVA1 ve PUVA foto(kemo)terapi yöntemlerinin etki mekanizmaları aktarılacaktır.

## Temel Fotobiyojji

Hangi ışın tipi ile olursa olsun tüm fototerapi uygulamalarının etkinliği deride gerçekleşen bir dizi fotokimyasal reaksiyon aracılığı ile başlar. UV ışınların herhangi bir biyolojik etki oluşturabilmeleri için öncelikle etki yaratacakları canlı tarafından absorblanmaları gereklidir. Işığı absorblayan moleküller kromofor ya da fotoreseptör olarak isimlendirilir. Doğal olarak, UV ışınlarını absorblayan kromoforları barındıran organımız insan vücudunun dış dünya ile sürekli temasta bulunan organı olan deridir. Derideki kromoforlar protein, lipid ya da nükleik asit yapısındaki çeşitli organik moleküller olup her biri  $\lambda_{max}$  olarak ifade edilen ve en fazla absorbladıkları ışın dalgaboyunu

gösteren farklı değerlere sahiptirler. Örneğin porfirin için  $\lambda_{max}$  400-420 nm iken DNA için  $\lambda_{max}$  260 nm ve immün sistem işlevlerinde önemli aracılığı olan bir molekül olan ürokanik asit için  $\lambda_{max}$  280 nm olarak saptanmıştır. UV ışınlardaki enerjii absorblayan kromoforların enerji düzeyleri artar ve böylelikle bu moleküllerin çeşitli kimyasal reaksiyonlara katılmaları kolaylaşır. UV ışınları aracılığıyla kromoforlarca gerçekleştirilen ilk kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan moleküller (fotoürünler) ardışık kimyasal reaksiyonları tetikler ve fosforilasyondan transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna çok çeşitli mekanizmaları harekete geçirerek protein sentezi ve enzim aktivasyonu gibi farklı biyolojik olayların gerçekleşmesini sağlar. Bu olayların hücre düzeyindeki sonuçları çoğalma (mitoz), farklılaşma (diferansiyasyon), dönüşüm (transformasyon) ve yok olma (apoptoz) olarak sıralanır. Kutan hücrelerdeki bu değişiklikler doku düzeyinde yani deride melanogenez, inflamasyon, otoimmün reaksiyonlar ya da karsinogenez olarak kendini gösterirler<sup>12</sup>. Farklı dalgaboyundaki UV radyasyonun farklı derinlikteki dokulara erişerek farklı biyolojik etkiler gösterdiği bilinmektedir.

## UVB Fototerapisinin Etki Mekanizmaları

Sağaltım amacıyla en sıklıkla kullanılan, aynı zamanda biyolojik etkileri de en fazla açıklanabilmiş UV ışını UVB'dir.

**1. Antiproliferatif Etki:** Modern anlamda fototerapinin 1925'te Goeckerman rejimi adıyla UVB ve katran kombinasyonu olarak, 1953'te de Ingram rejimi ismiyle UVB, katran ve antralin kombinasyonu olarak psoriasis hastalarının sağaltımında kullanılması ile birlikte elde edilen antipsoriyatik etkinin önceleri bu hastalıkta artmış olan epidermal dönüşüm hızının engellenmesi ile elde edildiği düşünülmüştür. Gerçekten de insan derisinin UV maruziyeti sonucu DNA, RNA ve protein sentezinde geçici bir azalma olduğu gösterilmiştir. Ancak maruziyetin devamı halinde sentezde rebound bir artış ile deride proliferasyon ortaya çıkmaktadır. Normal derinin eritem yapıcı dozda UVB ile karşılaşması sonrasında epidermal hiperproliferasyonun gözlenmesi UVB fototerapisinin psoriyatik hastalardaki başarısının direkt antiproliferatif bir etkiye bağlı olmadığını düşündüren önemli kanıtlardandır. Ancak yine de günümüzde henüz tümüyle vazgeçilememiş spekülatif bir görüşe göre belki de psoriyatik hastaların keratinositlerindeki artmış metabolik aktivite ve hücre dönüşüm hızı nedeniyle bu hücreler UVB'nin normal keratinositlere gösteremediği bir antiproliferatif etki altında kalabilmektedirler<sup>13</sup>.

**2. Apoptoz:** UVB'nin en yoğun araştırılmış biyolojik etkisidir. UVB'nin keratinosit ölümüne başlıca üç farklı etkisi aracılığıyla yol açtığı gösterilmiştir:

a. Siklobutan pirimidin dimerleri şeklinde fotoürünler oluşturarak DNA yapısında hasarlanma. UV ışın maruziyeti sonucunda oluşan DNA hasarını tamir etmekle görevli enzimler olan fotolizazların uygulanmasıyla apoptoza uğrayan keratinosit sayısında azalma gözlenmiştir<sup>13,15-17</sup>.

b. Ölüm reseptörlerinin uyarılması. Aralarında tümör nekroz faktörü (TNF) reseptörü ve CD95'in de bulunduğu, hücre yüzeyinde yerleşmiş bu reseptörlerin uyarıldıklarında öbeklenme gösterip hücre içerisinde apoptozu tetikledikleri bilinmektedir. UVB ışını maruziyeti sonrasında ölüm reseptörlerinin aktivitelerinde artış ve buna bağlı hızlanmış apoptoz gösterilmiştir<sup>15-18</sup>.

c. Reaktif oksijen türleri oluşumu. Süperoksit radikali (O<sub>2</sub>), hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve hidroksil radikali (OH) oksijen metabolizması sırasında ortaya çıkan moleküller olup sitotoksik ve apoptotik etkileri olan serbet radikallerin oluşumuna neden olurlar. UVB'nin hem hücre membranında hem de hücre içerisinde reaktif oksijen türlerinin ortaya çıkışını güçlü olarak indükleyici etkisi bulunmaktadır.

Bu üç farklı mekanizmanın UVB'nin yol açtığı hücre ölümüne birbirinden bağımsız olarak katkıda bulunduğu gösterilmiştir. UVB'nin neden olduğu apoptoz keratinositlerle sınırlı olmayıp lenfosit ve makrofajlar da dahil olmak üzere diğer hücre tiplerinde de gerçekleşmektedir<sup>13</sup>. Ancak bu hücrelerin kaybına bağlı ortaya çıkan değişiklikler deri dokusunun bizzat kendisinde bir azalmaya (antiprolifeartif etki) yol açmanın çok ötesinde bu hücrelerin yüklenmiş oldukları görevler nedeni ile UVB'nin immün sistem üzerine etkileri başlığı altında incelenmektedir.

**3. İmmün Sistemin Baskılanması:** Fotoimmünoloji biliminin ilk verileri UV'nin edinsel bağışıklık sistemi üzerindeki engelleyici etkisi ile ilgili olmuştur. Ancak daha yakın tarihli çalışmalarda UV ışınlarının doğal immün yanıt üzerinde de baskılayıcı etkilerinin olduğunu gösterilmiştir:

**Mast Hücreleri:** Mast hücreleri UVB ile indüklenen immün baskılanmada anahtar rol oynayan hücrelerdendir. Histamin, TNF ve IL 4 (interlökin 4) ve IL 10 gibi önemli medyatörlerin salınımından sorumlu mast hücrelerinden arındırılmış dokuda UVB maruziyeti ile kontakt duyarlanmanın engellenmediği gösterilmiştir<sup>12,19</sup>.

**Kompleman Sistemi:** UVB'nin doğal immunitenin önemli bir başka aktörü olan kompleman sistemi üzerinde de etkileri bulunur. UVB maruziyeti ile keratinositlerden alterne yolla C3 üretiminin aktive edildiği ve kompleman aktivasyonunun da immunosupressif sitokinlerin salınımını indüklediği bildirilmiştir<sup>12</sup>.

**Sitokinler:** Güneş yanığı oluşumu sırasında proinflamatuvar sitokinler olan IL 1, IL 6, IL 8 ve TNF salınımını arttıran UVB'nin aynı zamanda en önemli immün baskılayıcı sitokin olan IL 10'un salınımını da indüklediği hem in vitro hem de in vivo olarak gösterilmiştir<sup>13,20,21</sup>. Özellikle psoriasis patogeneğinde önemli rolleri olan IL 8 ve IL 19'u baskılayıcı özelliğiyle psoriasis sağaltımında kullanılması çalışmaları yürütülen bir başka sitokin olan IL 4'ün salınımının da UVB sağaltımı gören hastalarda arttığı bildirilmiştir<sup>13</sup>.

Günümüzde UVB fototerapisinin etki mekanizmasını açıklamaya yönelik en çok veri UVB ışınlarının edinsel bağışıklık sistemini baskılanması ile ilgili olarak sunulmaktadır. Bugünkü bilgi birikimimiz ışığında UVB'ye bağlı olarak gelişen immün baskılanma ile ilgili en başta vurgulanması gereken özellik bu bas-

kılanmanın genel bir bağışıklık eksikliği olmadığı ve ancak belli antijenlere karşı gelişen, özgül bir immün baskılanma olduğudur. Fototerapi uygulanan kişilerde sistemik (deri dışındaki organlarda) hücresel ya da humoral immün sistemde baskılanma gözlenmemektedir. Bu organa yönelik seçici etkinlik fototerapisinin diğer immün baskılayıcı ajanlara kıyasla en önemli avantajı sayılabilir.

**T Lenfositler:** Özgül immün baskılanmanın önceleri baskılayıcı (supressor) T lenfositleri olarak bilinen, günümüzde düzenleyici (regulatuvar) T lenfositleri olarak isimlendirilen heterojen özellikteki bir grup T hücresinin aracılığına bağlı geliştiği kanısı giderek güçlenmektedir. Deneysel hayvan modellerinde UVB ile indüklenen düzenleyici T hücrelerinin çeşitli özellikleri netleştirilmiştir. CD4+CD25+ alttipindeki bu hücreler CD152 olarak da bilinen sitotoksik T lenfosit antijeni 4 (CTLA-4) ekspres etmekte, dektin 2 lektinine bağlanma ve uyarıldıklarında IL 10 salınımı yapma özelliği göstermektedirler<sup>22-24</sup>. Fırsatçı infeksiyon ve neoplazi gelişimi gibi ciddi istenmeyen etkilerden arındırılmış seçici bir immün sistem baskılanması sunan bu T hücrelerinin sağaltımsal önemi büyüktür. T lenfositlerin UVB ışınlanması sonrasında kontakt duyarlılık gelişiminin indüksiyonunun engellendiği ancak elisitasyon fazının etkilenmediği bilinmektedir. UVB ilişkili bu immün baskılanma fototerapisinin etkinliğini açıklayıcı olduğu kadar, UV ile aktive olan otoantijenlere karşı sürekli gelişebilecek istenmeyen otoimmün reaksiyonları da engelleyici, çeşitli dermatozlara karşı doğal bir koruyucu mekanizma olarak kabul edilebilir.

**Langerhans Hücreleri:** Epidermisteki dendritik antijen sunucu bu hücreler immün yanıt oluşumunda T lenfositlerini uyarıcı görev yaparlar. UVB maruziyeti sonrasında hem Langerhans hücrelerinde artmış apoptoz hem de morfolojik ve immunfenotipik özelliklerde değişiklikler gösterilmiştir<sup>25,26</sup>. Yani UV ile Langerhans hücreleri deride sayıca azalırken ATPaz aktivitesindeki baskılanma başta olmak üzere çeşitli mekanizmalar aracılığıyla T lenfosit uyarıcı etkinlikleri de azalmaktadır.

**B Lenfositler:** Antikor oluşumu ile karakterli humoral immün yanıtın sorumlusu olan hücrelerdir. B lenfositlerinin IL 10 salınımı yaparak yardımcı T lenfositlerini engelleyici, yani hücresel immün yanıtı dolaylı olarak baskılayıcı etkilerinin UVB maruziyeti ile arttığı gösterilmiştir<sup>27</sup>. UVA1 ile ışınlanan B lenfositlerinin ise lupus eritematozusta iyileştirici etkinliği gözlenmiş olup bu etki in vitro olarak immunoglobulin salınımında azalma ve B lenfosit apoptozunun gösterilmesine dayandırılmıştır<sup>12</sup>.

## UVA Fototerapisinin Etki Mekanizmaları

UVA ışınlarının derideki etkileri UVB kadar detaylı incelenmiş değildir. Yine de 340-400 nm dalgaboyundaki UVA1 ışınlarının derinin daha derin tabakalarına ulaşabildiği ve immunmodulatuvar etkilerinin olduğu bilinmektedir. UVA1 terapisi dermisteki T lenfositler üzerinde baskılayıcı etkisi sayesinde atopik dermatit ve erken evre kutan T hücreli lenfomada fayda sağlarken dermal fibroblastlardaki kollagenaz enzimi aktivasyonu ile de skleroderma başta olmak üzere skleroz ile karakterli çeşitli dermatozlarda etkili olmaktadır<sup>2,12,28</sup>.

UVA1'in in vitro olarak gösterilmiş immunolojik etkilerinin başında T lenfositlerinin apoptozu gelir. In vivo olarak da UVA1 fototerapisi uygulanan hastalarda intredermal CD4+ T lenfositlerinde kayıp ve buna eşlik eder şekilde IFN $\alpha$  salınımında azalma gözlenmiştir. UVA1'e bağlı gelişen apoptozun UVB'nin indüklediği apoptozdan farklı bir yolla, tekil oksijen moleküllerini ortaya çıkararak ve protein sentezine gereksinim duymaksızın gerçekleştiği ("erken apoptoz") in vitro ve in vivo olarak gösterilmiştir<sup>29</sup>. UVA1 ayrıca IL 6, IL 8 ve TGF, gibi fibrotik aktiviteyi artırıcı sitokinlerin salınımını baskılayıcı, IFN $\gamma$  gibi antifibrotik etkinliği olan sitokinlerin salınımını artırıcı etki göstermektedir<sup>30</sup>.

Dermiste UVA1 ışınlaması sonrasında sayıca azalan bir başka hücre mast hücresi olup mastositozlu hastaların UVA1'in bu etkisinden yararlanarak klinik düzelme gösterdikleri savunulmuştur<sup>12,13,17</sup>.

UVA1'in immunolojik olarak değerlendirilmeyen bir başka etkisi ise dermal fibroblastların tip 1 ve tip 3 kollagen üretimindeki kontrolsüz artışı ile karakterli morfea ve graft versus host hastalığı gibi sklerotik deri hastalıklarında bu kollagen moleküllerinin yıkımını sağlayan ve yine fibroblastlarca üretilen bazı kollagenazların (matriks metaloproteinazları 1,3 ve 9) ekspresyonunu arttırmaktır. UVA1 maruziyeti ile in vivo olarak bu enzimin aktivitesinde artış gösterilmiş, ultrasonografik olarak da deri kalınlığında azalma saptanmıştır<sup>2,12,13,30</sup>. UV ışınlamasının kollageninin stabilizasyonunu sağlayan bir başka enzim olan propil hidroksilazı azaltıcı, kollagen fibrillerinin çapraz bağlanmasını engelleyici özelliği olduğu da gösterilmiştir<sup>29</sup>.

## PUVA Fotokemoterapisinin Etki Mekanizmaları

Hernekadar dermatolojide modern anlamıyla fototerapinin ilk uygulama şekli olsa da psoralen ve UVA kombinasyonu olarak tanımlanan fotokemoterapi olan PUVA, günümüzde etki mekanizmaları en az açıklanabilmiş fototerapi şeklidir.

Psoriasis başta olmak üzere epidermiste aşırı proliferasyon ile seyreden dermatozlarda düzelme sağlanması PUVA'nın öncelikle antiproliferatif özelliği olduğunu akla getirmiştir. Gerçekten de düşük dozda psoralen ve UVA uygulamasıyla elde edilen kontrollü fototoksik reaksiyon ile hücre çoğalmasının engellendiği, daha yüksek dozlarda ise hücre hasarı ve hatta ölüme varan etkiye sahip olduğu gösterilmiştir<sup>2,31</sup>.

Hücre hasarlanmasının keratinositlere sınırlı olmaması, PUVA'nın lenfosit ölümüne de yol açtığına gösterilmesi bu sağaltım yönteminin lenfoproliferatif dermatozlardaki etkinliğini açıklamaya yardımcıdır<sup>2</sup>. PUVA'nın immun baskılanma yaptığına dair diğer deliller UVB ile ilgili sunulanlara kıyasla pek azdır. Yine de PUVA ile kontakt duyarlılığın indüksiyon fazının engellendiği gösterilmiş; çok yüksek psoralen ve UVA dozları ile uygulanan PUVA'nın IL 1, IL 6, IL 8 ve TNF- gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını engellediği bildirilmiştir<sup>32</sup>. Ancak UVB'den farklı olarak PUVA'nın immunolojik etkilerini açıklamaya yönelik yapılan çeşitli çalışmaların farklı sonuçları vardır. Bu durumun açıklanmasında UVA ışını yanında alınan

psoralenlerin gerek kullanım dozlarındaki gerekse de bireysel biyoyararlanımlarındaki farklılıkların yardımı olabilir. PUVA ile ilgili özellikle in vitro sonuçların yorumlanması titizlik gerektirmektedir.

Özetle foto(kemo)terapi ağırlıklı olarak immun mekanizmaları etkileyerek sağaltımsal fayda sağlamaktadır. Bugüne kadar özellikle UVB'nin immun baskılayıcı etkileri ortaya konulmuştur. PUVA ve UVA1 ise etki mekanizmalarını açığa çıkaracak fotobiyolojik araştırmacıları beklemektedirler.

## Kaynaklar

1. Hölzle E: Physical therapy:light, cold, heat. Braun Falco's Dermatology. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. İtalya, Springer, 2009;1594-602.
2. Beissert S, Schwarz T: Role of immunomodulation in diseases responsive to phototherapy. *Methods* 2002;28:138-44.
3. Kripke ML: Antigenicity of murine skin tumors induced by UV light. *J Natl Cancer Inst* 1974;53:1333-6.
4. Kripke ML, Fisher MS: Immunologic responses of the autochthonous host against tumors induced by ultraviolet light. *Adv Exp Med Biol* 1976;66:445-9.
5. Kripke ML, Fisher MS: Immunologic parameters of ultraviolet carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst* 1976;57:211-5.
6. Fortner GW, Kripke ML: In vitro reactivity of splenic lymphocytes from normal and UV-irradiated mice against syngeneic UV-induced tumors. *J Immunol* 1977; 118:1483-7.
7. Fisher MS, Kripke ML: Systemic alteration induced in mice by ultraviolet light irradiation and its relationship to ultraviolet carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977; 74:1688-92.
8. Lindelöf B, Sigurgeirsson B, Gäbel H, Stern RS: Incidence of skin cancer in 5356 patients following organ transplantation. *Br J Dermatol* 2000;143:513-9.
9. Tie C, Golomb C, Taylor JR, Streilein JW: Suppressive and enhancing effects of ultraviolet B radiation on expression of contact hypersensitivity in man. *J Invest Dermatol* 1995;104:18-22.
10. Streilein JW, Taylor JR, Vincek V et al: Relationship between ultraviolet radiation-induced immunosuppression and carcinogenesis. *J Invest Dermatol* 1994;103:107-11.
11. Hayag MV, Chartier T, DeVoursney J, Tie C, Machler B, Taylor JR: A high SPF sunscreen's effects on UVB-induced immunosuppression of DNCB contact hypersensitivity. *J Dermatol Sci* 1997;16:31-7.
12. Leitenberger J, Jacobe HT, Cruz PD Jr: Photoimmunology-illuminating the immune system through photobiology. *Semin Immunopathol* 2007;29:65-70.
13. Weichenthal M, Schwarz T: Phototherapy:how does UV work? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:260-6.
14. Hönigsman H, Schwarz T: Ultraviolet light therapy. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. İspanya, Mosby, 2003; 2109-126.
15. Kulms D, Schwarz T: Independent contribution of three different pathways to ultraviolet-B-induced apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2002;64:837-41.
16. Kulms D, Schwarz T: Molecular mechanisms of UV-induced apoptosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:195-201.
17. Ullrich SE: Mechanisms underlying UV induced immune suppression. *Mutation Research* 2005;571:185-205.
18. Kulms D, Zeise E, Pöppelmann B, Schwarz T: DNA damage, death receptor activation and reactive oxygen species contribute to ultraviolet radiation-induced apoptosis in an essential and independent way. *Oncogene* 2002;21:5844-51.
19. Norval M, Malley R, Woods GM: What's new in photoimmunology? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008; 24:334-6.
20. Rivas JM, Ullrich SE: The role of IL-4, IL-10, and TNF-alpha in the immune suppression induced by ultraviolet radiation. *J Leukoc Biol* 1994;56:769-75.

21. Rivas JM, Ullrich SE: Systemic suppression of delayed-type hypersensitivity by supernatants from UV-irradiated keratinocytes. An essential role for keratinocyte-derived IL-10. *J Immunol.* 1992;149:3865-71.
22. Schwarz A, Maeda A, Wild MK et al: Ultraviolet radiation induced regulatory T cells not only inhibit the induction but can suppress the effector phase of contact hypersensitivity. *J Immunol* 2004;172:1036-43.
23. Schwarz A, Beissert S, Grosse-Heitmeyer K et al: Evidence for functional relevance of CTLA-4 in ultraviolet-radiation-induced tolerance. *J Immunol* 2000;165:1824-31.
24. Aragane Y, Maeda A, Schwarz A, Tezuka T, Ariizumi K, Schwarz T: Involvement of dectin-2 in ultraviolet radiation induced tolerance. *J Immunol* 2003;171:3801-7.
25. Norval M: What's new in photoimmunology? *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:109-11.
26. Schwarz A, Maeda A, Schwarz T: Alteration of the migratory behavior of UV induced regulatory T cells by tissue specific dendritic cells. *J Immunol.* 2007;178:877-86.
27. Bryne SN, Ahmed J, Halliday GM: Ultraviolet B but not A radiation activates suppressor B cells in draining lymph nodes. *Photochem Photobiol.* 2005;81:1366-70.
28. Brenner M, Herzinger T, Berking C, Plweig G, Degitz K: Phototherapy and photochemotherapy of sclerosing skin diseases. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:157-65.
29. Mang R, Krutmann J: UVA1 phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:103-8.
30. Kroft EBM, Berkhof NJG, van de Kerkhof PCM, Gerritsen RMJP, DE Jong EMGJ: Ultraviolet A phototherapy for sclerotic skin diseases: a systemic review. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:1017-30.
31. Lüftl M, Röcken M, Plewig G, Degitz K: PUVA inhibits DNA replication, but not gene transcription at nonlethal dosages. *J Invest Dermatol.* 1998;111:399-405.
32. Neuner P, Charvat B, Knobler R et al: Cytokine release by peripheral blood mononuclear cells is affected by 8-methoxypsoralen plus UV-A. *Photochem Photobiol* 1994;59:182-8.