

# Atopik Dermatitte Foto(kemo)terapi

## Photo(chemo)therapy for Atopic Dermatitis

Nahide Onsun

Bezm-i Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Özet

Atopik dermatit kronik yineleyici karakterde inflamatuvar bir hastalıktır. Ultraviyolenin atopik dermatit üzerindeki olumlu etkisi uzun yıllardan beri bilinmektedir. Foto(kemo)terapi bugünatopik dermatit tedavisinde topikal ve sistemik tedavilere eklenen üçüncü ana tedavi seçeneği konumundadır. Geniş bant UVB psoralen-UVA (PUVA) fototerapi yöntemlerine son yıllarda eklenen UVA-1 ve darbant UVB ile de tedavide başarılı sonuçlar elde edilmektedir. (*Türkderm 2010; 44 Özel Sayı 2: 112-4*)

**Anahtar Kelimeler:** Atopik dermatit; fototerapi; fotokemoterapi

### Summary

Atopic dermatitis is an inflammatory skin disease with a chronic relapsing course. The beneficial effects of ultraviolet light on atopic dermatitis has been appreciated for many years. Along with topical and systemic treatment, photo(chemo)therapy is one of the three fundamental alternatives for managing atopic dermatitis. While broadband UVB and psoralen UVA (PUVA) have been the mainstay of phototherapy more new modalities including UVA-1 and narrow-band UVB have been used succesfully in recent years(*Turkderm 2010; 44 Suppl 2: 112-4*)

**Key Words:** Atopic dermatitis; phototherapy; photochemotherapy

### Giriş

Atopik dermatitte ultraviyolenin etkisi uzun yıllar önce fark edilmiş ve çeşitli şekillerde ultraviyolelede yararlanılmaya çalışılmıştır. Atopik dermatitli olguların yakınmalarının yaz aylarında azalması, tedavide iklimsel şartlarla ultraviyolenin etkili olabileceği düşüncesini doğurmuştur. 1929 yılında, ilk kez Buscke, hastalarının deniz ve güneşten yara gördüklerinden söz etmiştir. 1940'lı yıllarda da Lomhold ve Norrlind benzer gözlemlerini dile getirmişlerdir. Bu gözlemleri takiben 1948 yılında Nexman karbon ark lambası kullanarak atopik dermatit olgularını tedavi etmiş ve sonuçların tatmin edici olduğunu bildirmiştir<sup>1</sup>. Günümüzde uygulanan fototerapi yöntemleri ise 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır.

Fototerapi/fotokemoterapi uygulamaları bugün artık klasik atopik dermatit tedavi seçenekleri arasında

yer almaktadır. Fototerapi/fotokemoterapi uygulamalarının immunsupresyon aracılığı ile etkisini gösterdiğine inanılmaktadır. Yapılan çalışmaların sonuçlarına göre fototerapi immünsupresif etkiyi infiltrasyonda yer alan T hücrelerinin apoptozisini indükleyerek ve Langerhans hücrelerinin sayısını azaltarak göstermektedir<sup>2</sup>. Fototerapinin regülatör T hücreleri üzerindeki etkileri ise henüz araştırılmamıştır.

Atopik dermatit tedavisinde klasik fototerapi ajanları UVA, UVA/AVB ve psoralen + UVA (PUVA) ve daha yeni yöntemler olan UVA1 ile darbant UVB kullanılabilir. maktadır.

### PUVA

Sistemik fotokemoterapi yani oral psoralen + UVA tedavisi yaklaşık 35 yıldan bu yana atopik dermatitin de içinde yer aldığı birçok dermatozun tedavisinde

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Nahide Onsun, Bezm-i Alem Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul, Türkiye E-posta: nahideonsun@hotmail.com

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

başarıyla kullanılmaktadır. Ancak deri kanseri riski nedeniyle PUVA'nın popülaritesi giderek azalmaktadır<sup>3</sup>. Yoshiike ve arkadaşları, atopik dermatitte PUVA uygulaması ile ilgili bir kılavuz geliştirmek amacıyla 114 atopik dermatit olgusundan oluşan bir çalışma serisi oluşturmuşlardır. Bu serideki hastaların %45'i konvansiyonel tedavilere yanıtız hastalardan oluşmuştu. Bu hastaların %40'ında ise önceki tedavilere özellikle kortikosteroidlere bağlı yan etkiler gelişmişti. PUVA seansları sonunda yatırılarak tedavi edilen hastaların %81'inde, ayaktan takip edilen hastaların %67'sinde düzelme izlenmiştir<sup>4</sup>. Atherton ise adolesan çağıdaki 15 atopik dermatitli olguya PUVA uygulamışlar ve 9 çocukta remisyon sağlayabilmişlerdir<sup>5</sup>. Atherton, remisyon için yüksek dozlara gereksinim duyulabileceğinden PUVA'nın gelecek riskinin dikkate alınması gerektiğini de ifade etmiştir. Sheehan'ın araştırma sonuçlarına göre de remisyon için ortalama 59 seans ve total 1,118 J/cm<sup>2</sup> kümülatif doz gerekmektedir<sup>6</sup>. Daha yakın bir tarihte Uetsü ve Horio'nun gerçekleştirdiği atopik dermatitte PUVA uygulaması ile ilgili araştırmada ise atopik dermatit şiddet skorlarının %80 olguda 8. haftada azalmaya başladığı izlenmiştir<sup>7</sup>. Bu araştırmanın sonuçlarına göre hastaların PUVA tedavi süresince güçlü kortikosteroidlere gereksinimi de azalmıştır.

Sistemik PUVA'dan daha az yan etkiye sahip olan banyo PUVA da atopik dermatit tedavisinde kullanılabilir. De Kort'un çalışmasında, şiddetli atopik dermatiti olan 36 erişkin olguya 30 seans banyo PUVA uygulanmış ve sonuçta semptomlarda büyük ölçüde azalma gözlenmiştir<sup>8</sup>.

Özetle PUVA tedavi yöntemi psoriasisde olduğu gibi atopik dermatitte de etkili olmaktadır; ancak atopik dermatitle ilgili çalışmalar psoriasisle kıyaslandığında hem nitelik hem de nicelik açısından yetersiz kalmaktadır.

## UVA/UVB Kombine Fototerapi

Atopik dermatitte ilk denenen fototerapi yöntemidir. Birçok araştırmacı bu konuda çalışmalar yapmış ve sonuçlarını paylaşmışlardır. Hannuksela ve arkadaşları UVA/UVB kombinasyonu ile UVB mono fototerapi yöntemini retrospektif biçimde karşılaştırmışlardır. Bu çalışmanın sonunda sadece UVB uygulananlarda %93 iyi yanıt ve %50 oranında topikal kortikosteroid gereksinimde azalma saptamışlardır. UVA/UVB kombinasyonu uygulananlarda ise iyileşme oranını %94, kortikosteroid gereksiniminde azalma oranını %85 olarak belirlemişlerdir<sup>9</sup>. Midelfort'un prospektif randomize çalışmasında ise UVA/UVB kombinasyonu uygulanan hastaların %96'sında 18 seans sonrasında iyileşme saptanırken yalnızca UVB uygulanan hastalarda 20 seans sonrası iyileşme oranı %85 olarak belirlenmiştir<sup>10</sup>. Jekler de UVA/UVB kombinasyonunun geniş bant UVB den daha etkili olduğunu bildirmiştir<sup>11</sup>. Ancak UVA/UVB kombinasyon modelini darbant UVB ile karşılaştıran çalışma yapılmamıştır.

## Darbant UVB

Atopik dermatitte darbant UVB ile tedavi ilk kez 1993'de George ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Darbant UVB'nin avantajları yanık riskinin genişbant UVB'ye oranla daha az olması, etkisinin daha güçlü olması ve uzun remisyon sağlaması şeklinde özetlenebilir. Berneurg ve arkadaşları atopik dermatitte UVB nin genişbant UVB den daha etkili olduğunu göstermişlerdir<sup>12</sup>.

Grundman-Kollman ve Hijerpenin çalışmaları da darbant UVB tedavisinin atopik dermatitte etkisini doğrulamıştır<sup>13,14</sup>. Collins ve Fergusson ise darbant UVB nin atopik dermatitli çocuk olgularda da kullanılabileceğini bildirmişlerdir<sup>15</sup>. Der-Petrossian ve arkadaşları da 12 atopik dermatitli olguyu dahil ettikleri çalışmada darbant UVB ve banyo PUVA yöntemlerini karşılaştırmışlar ve çalışma sonunda etkilerinin değerlendirebilir bulduklarını bildirmişlerdir<sup>16</sup>. Darbant UVB ile orta doz UVA1'i karşılaştıran çalışma ise darbant UVB'nin daha etkili olduğunu göstermiştir<sup>17</sup>. Darbant UVB'nin etkisini kanıtlayan çalışmaların hemen tümünde topikal steroid kullanımına izin verildiğinden bu çalışmalar tek başına UVB nin etkisini değerlendirmeyi mümkün kılmamaktadır. Sadece Majoie'nin çalışmasında topikal kortikosteroid kullanılmamış ve UVA1 ile UVB nin etkileri yalın biçimde değerlendirilmiştir. Vücudun bir yarısına darbant UVB diğer yarısına UVA1 uygulanmak suretiyle yapılan çalışma iki yöntem arasında etki açısından fark olmadığını ortaya koymuştur.

Bu çalışmada klinik bulguların yanı sıra immunhistokimyasal inceleme sonuçları da değerlendirmeye alınmıştır<sup>18</sup>. Çalışma sonuçlarına göre darbant UVB uygulanan alanla UVA1 uygulanan alan arasında iyileşme açısından bir fark saptanmamıştır. Immunhistokimyasal çalışmalar da her iki tedavinin epidermisteki dendritik hücre ve nötrofil sayısını eşit biçimde azalttığını göstermiştir. Ancak, darbant UVB ile tedavi edilen tarafta dermisteki dendritik hücre sayısı azalırken orta doz UVA1 ile tedavi edilen tarafta bu hücrelerin sayısında değişiklik olmamıştır<sup>18</sup>. CD3+ T hücreleri ise her iki tedavi sonrası belirgin biçimde azalmıştır.

Dermal infiltrasyon üzerindeki etkiler ise kıyaslandığında aralarında anlamlı bir farkın olmadığı izlenmiştir.

## UVA1

UVA1, diğer fototerapi seçeneklerinden daha yeni bir uygulama modelidir. UVA spektrumunun 340-400 nm aralığındaki dalga boyu kullanılır. UVA1 uygulamasında yüksek doz 130 j/cm<sup>2</sup>, orta doz 60 j/cm<sup>2</sup>, düşük doz 30 j/cm<sup>2</sup> olmak üzere 3 farklı dalga boyundan yararlanılır. UVA1'in en önemli özelliği UVA2 ye oranla daha az eritemojenik olmasıdır.

Krutman'ın çalışmalarında, 2-3 hafta süreyle haftada 5 gün uygulanan yüksek doz UVA1'in %70 oranında başarı sağladığı belirlenmiştir<sup>20,21</sup>. UVA1, UVA/UVB kombinasyonu ve topikal kortikosteroidlerin karşılaştırıldığı çok merkezli çalışma sonuçları UVA1'in hem UVA/UVB kombinasyonundan hem de topikal kortikosteroidlerden daha üstün olduğunu göstermiştir<sup>22</sup>. Tzaneva ve arkadaşları atopik dermatiti olan olguların vücutlarının bir yarısına yüksek doz UVA1 diğer yarısına orta doz UVA1 uygulayarak etkilerini karşılaştırmışlar ve aralarında etkinlik açısından bir fark saptayamamışlardır<sup>23</sup>. Tedavi sonrası izlemde de her iki tedavinin de ortalama remisyon süresinin dört hafta olduğu gözlenmiştir<sup>23</sup>. Orta doz ve düşük doz UVA'nin etkilerini karşılaştıran Kowalzik ise orta dozun düşük dozdan daha etkili olduğunu bildirmiştir<sup>24</sup>. Von Kobyletzki ve çalışma grubu konvansiyonel UVA1 cihazlarının yaydığı ısıyı minimize etmek için geliştirilen UVA1 soğuk ışık kaynağını geleneksel UVA1 ve UVA/UVB kombinasyonu ile karşılaştırmış ve soğuk ışınım sağlayan UVA1 cihazının daha kısa sürede (3 haftada) remisyon sağladığını gözlemişlerdir<sup>25</sup>.

Abeck, atopik dermatitin akut alevlenmelerinde orta doz UVA1'in yaklaşık 1 aylık uygulama ile remisyon sağlayabileceğini bildirmiştir<sup>25</sup>. Yine Abeck'in bu çalışmasında tedavi sonrası remisyonun yaklaşık 3 ay sürdüğü gözlenmiştir. Fototerapinin süresi ile ilgili yapılan çalışmada ise orta doz soğuk ışınımlı UVA1 tedavisinde 3 hafta ile 4 haftalık tedavi süreleri arasında fark olmadığı belirlenmiştir<sup>26</sup>. Sonuç olarak çeşitli çalışmalar UVA1'in geniş band UVA dan daha etkili olduğunu ve orta doz UVA1'in düşük doz ve yüksek doz UVA1 den daha fazla tercih edilmesi gereken bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak atopik dermatit tedavisinde fototerapi vazgeçilmez seçenekler arasında yer almaktadır ancak kanıta dayalı verilerin bulunmaması ve standart protokollerin geliştirilememesi optimal tedavi seçimini zorlaştırmaktadır.

Tüm yapılan çalışmalar göz önüne alınacak olursa UVA1 orta doz fototerapi yöntemi en etkili tedavi olarak gözükmektedir. Özellikle akut tedavi alevlenmelerde ilk fototerapi seçeneği UVA1 olmalıdır.

Kronik atopik dermatit tedavisinde ve akut alevlenmeler kontrol altına alındıktan sonraki dönemde darbant UVB uygulaması bugün için en uygun seçenek olarak kabul edilebilir.

## Kaynaklar

1. Krutmann J: Phototherapy for atopic dermatitis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2000;25:552-8.
2. Krutmann J, Honigsmann H, Elmets CA, Berg Stresser PR: Mechanisms of photo(chemo) therapy dermatological phototherapy and photodiagnostic methods'da. Ed. Krutman J Springer Verlag 2011;5:54-109.
3. Stern RS: PUVA Follow-up study(2001). The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:755-61.
4. Yoshiike T, Aikawa Y, Sindhrananda J, Egawa H: A proposed guideline for psoralen photochemotherapy (PUVA) with atopic dermatitis: Successful therapeutic effect on severe and intractable cases. *J Dermatol Sci* 1993;5:50-3.
5. Atherton DJ, Carabott F, Glover MT, Hawk JL: The role of psoralen photochemotherapy (PUVA) in the treatment of severe atopic eczema in adolescents *Br J Dermatol* 1988;118:791-5.
6. Sheehan MP, Atherton DJ, Norris P, Hawk J: Oral psoralen chemotherapy in severe childhood atopic eczema: an update. *Br J Dermatol* 1993;129:431-6.
7. Uetsu N, Horio T: Treatment of persistent severe atopic dermatitis in 113 Japanese patients with oral psoralen photo-chemotherapy. *J Dermatol* 2003;30:450-7.
8. de Kort WJ, van Weelden H: Bath Psoralen-ultraviolet therapy in atopic eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:172-4.
9. Hannuksela M, Karvonen J, Husa M, Jokela R, Katajamäki L, Lepisaari M: Ultraviolet light therapy in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl.* 1985;114:137-9.
10. Midelfort K, Stenvold Se, Volden G: Combined UVB and UVA phototherapy of atopic eczema. *Dermatologica* 1985;171:95-8.
11. Jeckler J, Larkö O: Combined UVA-UVB versus UVB phototherapy for atopic dermatitis: a paired-comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:49-53.
12. 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;128:59-6.
13. Berneurg M, Rocken M, Benedix F: Phototherapy with narrow-band vs broad-band UVB. *Acta Derm Venereol* 2005;85:98-108.
14. Grundmann-Kolmann M, Behrens S, Podda M, Peter RU, Kaufmann R, Kerscher M: Phototherapy for atopic eczema with narrow-band. *UVB J Am Acad Dermatol* 1999;40:995-7.
15. Hjerpe M, Hasan T, Salsala I, Reunala T: Narrow-band UVB treatment in atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 2001;81:439-40.
16. Collins P, Ferguson J: Narrowband (TL-01) UVB air-conditioned phototherapy for atopic eczema in children *Br J Dermatol* 1996;135:332
17. Der-Petrossian M, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A: Halfside comparison study on the efficacy of 8-methoxy-psoralen bath-PUVA versus narrowband ultraviolet B phototherapy in patients with chronic atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2000;142:39-43.
18. Majore ML, Oldhoff M, van Weelden H et al: Narrowband ultraviolet ans medium-dose ultraviolet A1 are equally effective in the treatment of moderate to severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:77-84.
19. Legat FJ, Hofer A, Brabek E et al: Narrowband UVB vs medium dose UV-A1 phototherapy in chronic atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 2003;139:223-4.
20. Krutman J, Czech W, Diepgen T, Niedner R, Kapp A, Schöpf E: High-dose UVA1 therapy in the treatment of patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:225-30.
21. Krutman J, Diepgen TI, Luger TA et al: High-dose UVA1 therapy for atopic dermatitis: results of a multi-center trial. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:589-93.
22. Tzaneva S, Seeber A, Schwaiger M, Honigsmann H, Tanew A: High-dose versus medium-dose UVA1 phototherapy for patients with severe generalized atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:503-7.
23. Kowalick L, Kleinheinz A, Weichen M et al: Low dose versus medium dose UV-A1 treatment in severe atopic eczema. *Acta-Derm Venereol* 1995;75:43-5.
24. Von Kobyletzki G, Pieck C, Hoffmann K, Freitag M, Altmeyer P: Medium-dose UVA1 cold-light phototherapy in the treatment of severe atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1999;4:931-7.
25. Abeck D, Schmidt T, Fesq H et al: Long-term efficacy of medium-dose UVA1 phototherapy in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:254-7.
26. Polderman MCA, Wintzen M, le Cessie S, Pavel S: UVA-1 cold light therapy in the treatment of atopic dermatitis: 61 patients treated in the Leiden University Medical Center. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005;21:93-6.