

# Ekstrakorporeal Fotoferrez: Etki Mekanizması, Yan Etkileri, Dermatolojik Endikasyonları

## *Extracorporeal Photochemotherapy: Mechanism of Action, Side Effects, Dermatological Indications*

Esra Adışen, Mehmet Ali Gürer

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Ekstrakorporeal fototerapi, 8-metoksipsoralen ve ultraviyole radyasyonu ile fototerapinin ekstrakorporeal formudur. Veriler ekstrakorporeal fototerapinin T hücre aracılı hastalıklar ve klasik tedavilere dirençli bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. Ekstrakorporeal fototerapi kutanöz T hücreli lenfoma, büllöz hastalıklar, konnektif doku hastalıkları, atopik dermatit, liken planus, psoriasis vulgaris ve graft versus host hastalığının baskılanması gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. Tedavinin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu derlemede ekstrakorporeal fototerapi ile tedavi edilen dermatolojik hastalıklar ve tedavinin yan etkileri genel hatlarıyla özetlenmiştir. (*Turkderm 2008; 42: 39-44*)

**Anahtar Kelimeler:** Ekstrakorporeal fotoferrez, deri hastalıkları, etki mekanizması, yan etkileri

### Summary

Extracorporeal photochemotherapy is an extracorporeal form of photochemotherapy with 8-methoxypsoralen and ultraviolet A radiation. Evidence suggests that there may be a potential role for extracorporeal photochemotherapy in the therapy of T-cell-mediated diseases and certain autoimmune diseases resistant to conventional therapy. Extracorporeal photochemotherapy has been used to treat various diseases, such as cutaneous T-cell lymphoma, bullous disorders, connective tissue disorders, atopic dermatitis, lichen planus, psoriasis vulgaris and in the suppression of graft versus host disease. The exact mechanism of this treatment is not known. This review focuses on the dermatological diseases treated with extracorporeal photochemotherapy and side effects of it. (*Turkderm 2008; 42: 39-44*)

**Key Words:** Extracorporeal photochemotherapy, skin diseases, mechanism of action, side effects

Ekstrakorporeal Fotoferrez (EKF) Edelson ve arkadaşları tarafından kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL) tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilen bir immünoterapi yöntemidir<sup>1</sup>. EKF'nin KTHL tedavisinde faydalı olması, otoimmün hastalıklar ve T hücre aracılı mekanizmalarla gelişen diğer hastalıklarda kullanımının önünü açmıştır. Pahalı ve zaman alıcı bir yöntem olmasına karşın yan etkilerinin azlığı en önemli avantajıdır<sup>2-8</sup>. Bu yayında EKF'nin etki mekanizması, yan etkileri ve kullanıldığı deri hastalıkları anlatılmaktadır.

**Uygulama şekli:** EKF standart aferez yöntemi ile uygulanmaktadır. İşlem kısaca periferik kan mononükleer hücrelerinin toplanması, bu hücrelerin ışıkla aktive edilen 8-Metoksipsoralen (MOP) varlığında ultraviyole-A (UVA) ile karşılaştırılması ve aynı seansta hastaya bu kanın tekrar infüzyonu basamaklarından oluşur<sup>2,3,6</sup>.

Fotoferrez işlemi için önce damar yolu açılır. İşlem için iyi bir kan akımı gereklidir, periferik damar yolu genellikle yeterli olur. Hastanın 1.5 L kanı alınarak eritrositler, lökositten zengin kan ve plazma kısmı olarak üç fraksiyona ayrılır; eritrosit fraksiyonu hastaya hemen geri verilir. Bu kandan elde edilen 140-240 ml lökositten zengin kan (buffy coat), 300 ml plazma, serum fizyolojik ve 5 ml 8-MOP ile karıştırılır. Bu karışım cihaz içinde UVA ışığına (2 j/cm<sup>2</sup>/hücre) maruz bırakılır ve solüsyon hastaya tekrar enjekte edilir. Uygulama süresi kullanılan cihazlara bağlı olarak 10-180 dakika arasında değişir<sup>2,3,6</sup>.

İlk tedaviden bugüne prosedür aynı prensiple uygulanmaktadır, ancak teknikler ve cihazlar arasında farklılıklar vardır<sup>2</sup>. Aynı sistem içerisinde hem lökoferez hem de UVA ışınlanması yapılması on-line teknik ve lö-

koferez ve ışınlama işlemlerinin ayrı cihazlarda uygulanması off-line teknik olarak adlandırılır<sup>2,3</sup>.

İlk uygulamalarda oral olarak verilen 8-MOP günümüzde fotoferez işlemi sırasında karışıma eklenmektedir, böylece hem 8-MOP'a bağlı yan etkiler hem de bireysel emilim farklarından kaynaklanan sorunlar giderilmiştir. Yeni sistemlerde ilaç konsantrasyonunun sabit tutulması sağlanmakta, bu da her bir hücrenin ışınlanma oranının da optimum olmasını sağlamaktadır<sup>2,6,7</sup>.

Edelson ve arkadaşlarının çalışmalarında EKF, tedavinin toksik etkilerini değerlendirmek amacıyla 2-4 hafta aralıklarla ve ardışık iki gün uygulanmıştı<sup>1,9,10</sup>. İşlem yirmi yıl sonra bugün de geçerliliğini korumaktadır. Bununla birlikte iki haftada bir uygulamanın dört haftada bir uygulamaya<sup>11-14</sup>, ardışık iki gün uygulamanın tek güne üstünlüğünün olmadığı<sup>15</sup> bildirilmiştir.

**Yan etkileri:** EKF oldukça iyi tolere edilen bir tedavidir. İşlemi takip eden ilk 24 saat içinde yan etkiler hafiftir. En sık görülen yan etkiler; baş ağrısı, transfüzyon sonrası ateş ve eritem şeklindedir. Ateşten UVA ile hasarlanan hücrelerden salınan sitokinler sorumlu tutulmaktadır<sup>4,7,10,16</sup>.

UVA ile 8-MOP bir araya geldiklerinde mutajenik etkiler oluşturabileceği düşünülerek fotoferez tedavisinden önce ve sonra lenfositlerde meydana gelen kromozom değişiklikleri ve kardeş kromozom değişimi fonksiyonları değerlendirilmiş ve fotoferezin DNA onarım oranını değiştirmedığı tespit edilmiştir<sup>3</sup>.

EKF sırasında ışınlanan kan fraksiyonları, lökositler ve plazmadır. Plazmada proteinler gibi biyomakromoleküller bulunur. Proteinlerin ışınlanması moleküler yapılarında farklılığa neden olarak fotoallerjen oluşumuna yol açabilir<sup>3</sup>. Plazma varlığında 8-MOP'un UVA ile ışınlanmasının fotoallerjik mekanizmaları uyarıldığı gösterilmiştir, ancak bunun için gerekli olan 8-MOP konsantrasyonu terapötik dozun 4.5 kat fazlasıdır<sup>17</sup>.

EKF sırasında hayatı tehdit edici yan etkiler gelişmemektedir. Ekstrakorporeal volüm, hesaplanan total kan volümünün %15'i kadarı olup, vücut hemodinamiğini genellikle etkilemez<sup>6</sup>. Bir çalışmada EKF'nin 20 kg altındaki kişilerde bile tolere edildiği gösterilmiştir<sup>7</sup>. Ekstrakorporeal volüm artırıldığında, taşikardi ve hipotansiyon gelişme riski vardır. Risk özellikle düşük vücut ağırlığındaki kişilerde artar<sup>6</sup>. Toplanan volümün az tutulması aynı zamanda, plazma proteinlerinin UVA ile etkileşimini ve fotoallerji gelişimini engeller<sup>7</sup>.

EKF, pek çok sistemik tedaviden daha iyi tolere edilir. Primer hastalığı ya da daha önce aldığı tedavilere bağlı olarak orta şiddette kardiyak, böbrek ya da karaciğer bozuklukları olanlar da EKF ile tedavi edilebilir. Lökositopeni ve trombositopeni de EKF için kontrendikasyon oluşturmaz<sup>7</sup>. Bazı hastalarda dilüsyon sonucu hemoglobinde orta derecede azalma görülebilir<sup>7,18</sup>. Hemoliz nadir bildirilen yan etkilerdendir<sup>7</sup>. EKF'nin kontrendike olduğu durumlar, şiddetli kardiyak, renal ya da hepatik yetmezlik, psoralen bileşiklerine aşırı duyarlılık ve koagülasyon bozuklukları ile sınırlıdır<sup>4</sup>.

En korkulan komplikasyon enfeksiyon olmasına rağmen veriler, EKF'nin antijenlere karşı oluşturulan T ve B hücre immün yanıtlarını etkilemediği ve enfeksiyon riskini arttırmadığı yönündedir. Tedavi fırsatçı enfeksiyon sıklığını da arttırmaz. Hatta EKF'nin primer hastalık için kullanılan immünsüpresif terapötiklerin dozlarını azaltarak, uzun vadede enfeksiyon gelişme riskini önemli ölçüde azalttığı iddia edilmektedir<sup>7</sup>. Buna karşın literatürde kataterden kaynaklanan sepsis, korinebakter sepsisi, dissemine fungal enfeksiyon ve herpes enfeksiyonları gelişen az sayıda olgu bildirilmektedir<sup>6,19</sup>.

EKF ile ilişkili en önemli sorun damar yoluna ihtiyaç duyulmasıdır. Santral venöz katater enfeksiyon riski nedeniyle ilk ter-

cih olmamakla birlikte, özellikle periferik damarları uygun olmayan hastalarda kullanılabilir<sup>6,7</sup>.

**Etki mekanizması:** EKF'nin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Üzerinde durulan mekanizmalar; psoralenlerin hücrelerdeki biyolojik etkileri veya 'ışlenmiş' hücrelerin tekrar infüzyonu ile tetiklenen immünolojik olaylardır<sup>20-22</sup>. Furokumarin ailesinden bir kimyasal olan 8-MOP, oral alımından hemen sonra sindirim sisteminden emilir, kanda ve diğer dokularda pik konsantrasyonlarına 2-4 saat içinde ulaşır. Vücuttan tamamen atılması 24 saat sürer. UVA ışığına maruz kalındığında 8-MOP, DNA ile kovalan çapraz olarak bağlanır ve tedavi edilen hücrelerde proliferasyonu durdurur. EKF, DNA hasarı oluşturarak hücrenin ölümüne yol açar<sup>1,9</sup>. EKF'nin primer uygulanma amacı da ekstrakorporeal şartlarda mümkün olduğunca fazla miktardaki lenfositin apoptozla ortadan kaldırılmasıdır<sup>1,9,15</sup>. EKF, 48 saat içinde tedavi edilen lenfositlerin %80'ninden fazlasında apoptozu uyurabilmektedir<sup>20</sup>. Buna karşın, tedavi sırasında total lenfosit popülasyonunun sadece %2-5'i ortadan kalktığı için, EKF'nin sistemik etkilerinin direkt olarak lenfosit apoptozu ile açıklanamayacağı düşünülmektedir<sup>1,3,6,9,10,20</sup>.

Lenfositlerin aksine periferik kan makrofajları, EKF'nin apoptotik etkisine dirençlidir ve EKF'den sonra apoptotik hücrelerin fagositoz yetenekleri artmaktadır<sup>4,20-22</sup>. EKF sonrası dendritik hücrelerin aktive olduğunun gösterilmesi, bu hücreleri ilgi odağı haline getirmiştir. Dendritik hücreler ve T lenfositler arasındaki ilişki, immün yanıtın uyarılması ya da tolerans gelişmesini belirleyen kritik bir noktadır. EKF sonrası dendritik hücreler, apoptotik lenfositlerin antijenlerini, tümör antijenlerini ya da klass I doku antijenlerini eksprese ederek veya adezyon moleküllerinin salgılarını uyararak, antitümör CD8 T hücre yanıtını uyurabilirler. Bu aşamada ışınla muamele edilmiş hücrelerin tekrar infüzyonunun immün sistem üzerinde EKF'nin 'aşı benzeri' etki gösterdiğini düşündürmektedir<sup>4,20,21</sup>. Edelson ve arkadaşları ışınla tedavi edilen hücrelerin temizlenmesinden sonra bile kanda, lenf nodlarında ve deride tedavi edilmemiş malin hücrelerin sayılarında belirgin azalma olduğunu gözlemişler ve EKF'nin sistemik antitümöral etki gösterdiğini iddia etmişlerdir<sup>1,9</sup>. Bir çalışmada 1.5 L yerine 50 ml kan alınarak EKF denemiş, ekstrakorporeal volümün azlığına karşın tedaviye yanıt alınması EKF'nin sistemik immünolojik etkisine bağlanmıştır<sup>23</sup>. EKF'nin sistemik etkilerinden, UVA ve MOP ile muamele edilen patojenik lenfositlere karşı oluşturulan klon spesifik süpresör T hücre yanıtı, EKF'nin TH2 tip sitokin profilini TH1 tip sitokin profiline çevirmesi ve işlem sırasında salınan sitokinler sorumlu tutulmaktadır<sup>1,3,6,9,10,20,24</sup>.

EKF'nin immün hücreler üzerine etkisi primer hastalıkla da ilişkilidir. KTHL'de neoplastik hücrelere karşı immün sistemi aktive ederek; sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus ve pemfigus vulgaris gibi otoimmün hastalıklarda T hücre klonlarını azaltarak; graft versus host hastalığı (GVHH) ve allograft rejeksiyonu tedavisinde ise otoallogenik immün yanıtı baskılayarak etki gösterdiği düşünülmektedir<sup>20,24</sup>.

**Dermatolojide kullanıldığı hastalıklar:** EKF'nin otoimmün hastalıklar ve T-hücre aracılı immün hastalıklarda etkinliği gösterilmiştir<sup>8</sup>. EKF dirençli pemfigus vulgaris, akkız epidermolizis büllöza, şiddetli atopik dermatit ve kronik eroziv liken planuslu bazı olgularda faydalı bulunmuştur<sup>10</sup>. EKF'nin randomize, plasebo kontrollü ya da monoterapi şeklinde uygulandığı çalışma sayısı azdır. Diğer taraftan KTHL ve GVHH dışındaki hastalıklarda genellikle tedaviye dirençli olgularda ve son çare olarak kullanıldığından terapötik etkinliği tam olarak değerlendirilememektedir<sup>4,10</sup>.

Kutanöz T Hücreli Lenfoma: KTHL, EKF'nin tedavide ilk kullanıldığı hastalıktır. Edelson ve arkadaşları tedaviye dirençli KTHL'li olgulardan %73'ünde (27/41) değişik oranlarda, %25'inde ise tam yanıt alınabildiğini göstermişlerdir. Bu olgularda ciddi bir yan etki izlenmemiş ve FDA, 1988 yılında KTHL'nin palyatif tedavisinde EKF'nin kullanımını onaylamıştır<sup>1</sup>. Edelson ve arkadaşları Sezary Sendromu için tedaviye yanıt oranını %83 olarak tespit etmişlerdir<sup>1,9</sup>. Yan etkilerinin az olan EKF, bu avantajıyla, eritrodermik KTHL'nin ilk sıradaki tedavisi olarak kabul edilmektedir<sup>6</sup>.

Edelson ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %73'ünde yanıt alınması dikkat çekicidir, ancak olguların yaklaşık dörtte birinin tedaviden faydalanmaması ve maliyeti yüksek bir işlem olması nedeniyle araştırmalar, EKF için uygun olan ve olmayan KTHL'li hastaların belirlenmesine odaklanmıştır<sup>25-32</sup>. Çalışmalarda hasta popülasyonları, dahil edilme kriterleri, hastaların önceki tedavileri ve hastalık sürelerinde pek çok farklılık bulunsa da EKF'den faydalanacak KTHL olgularının özellikleri şu şekilde tanımlanmaktadır<sup>4,5,6,10,22,25-27,32</sup>; kısa hastalık süresi (<2 yıl), NK (Natural killer) hücre aktivitesinin normale yakın olması, beyaz hücre sayısının 20000/mm<sup>3</sup> ten az olması, sitotoksik T hücre sayısının normal ya da normale yakın olması (CD8> %15), periferik kanda Sezary hücrelerinin mononükleer hücrelerin %10-20'si olması, yoğun kemoterapi alma öyküsü olmaması ve aşkar deri hastalığı ya da lenfadenopati olmamasıdır. Ancak bu özellikler olmazsa olmaz değildirler<sup>6</sup>. Eritrodermik hastalık, CD4/CD8 oranı ve laktik dehidrogenaz düzeyi yüksek olmaması da bazı yazarlar tarafından bu özelliklere dahil edilmektedir<sup>5,27</sup>. Sezary Sendromlu olgularda eşlik eden insülin bağımlı diyabet ve immün sistemi etkileyen diğer hastalıkların da EKF yanıtını olumsuz etkilediği gösterilmiştir<sup>28</sup>. KTHL tedavisinde EKF, Edelson'un yöntemine sadık kalınarak kullanılmaktadır. İleri evre hastalıkta ayda bir kez ardışık iki gün uygulanır, bu tedaviden faydalananlarda maksimum yanıt alınıncaya kadar aynı şekilde devam edilebilir. Tedavi yanıtını değerlendirmek için ortalama altı aylık bir süre tanınması gerekmektedir<sup>4,6</sup>. Bir çalışmada 6-8 ay sonundaki EKF yanıtı ile uzun vadeli (>4 yıl) tedavi yanıtının %100 sensitivite ve %90 spesifite ile tahmin edilebileceği gösterilmiştir<sup>31</sup>. Bu nedenle tedavinin devamına, kesilmesine ya da adjuvan tedavi

gereksinimine yine bu 6-8 aylık tedaviden sonra karar verilmesi önerilmektedir. Yanıt alınanlarda ise tedavinin, 8 hafta arayla üç seans uygulandıktan sonra kesilmesi ya da 6-8 hafta aralıklarla idame tedavi yapılması şeklinde görüşler vardır<sup>4,6,31</sup>. EKF, KTHL tedavisinde evre II-IV'a'da tek başına ya da diğer tedavilerle birlikte kullanılabilir<sup>14,25-40</sup>. Tüm evreler düşünüldüğünde olguların %36.8-85'inde değişik oranlarda, %14-54'ünde ise tam yanıt alınabilmektedir<sup>1,4,6,14,25,26,29-40</sup> (Tablo 1). Evrelere göre yanıt oranı T1 için %57.1, T2 için %61.8, T3 için %31.8 ve T4 için %57.6'dır<sup>14,18,31,37</sup>. Sezary Sendromlu olgularda ise altı aylık EKF tedavisiyle, olguların % 42.9-57'sinde yanıt alınmaktadır<sup>14,26,31,33,40</sup>.

EKF maliyeti yüksek bir yöntem olduğu için erken evre MF'de kullanılması tartışmalıdır. Evre 1b KTHL'li olguların %64'ünde değişik oranlarda, %28'inde ise tam yanıt alınmaktadır<sup>18,30-32,38</sup>. Plak evre MF tedavisinde PUVA ve EKF'nin etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; 3 ay haftada iki kez kullanılan PUVA, altı ay, ayda bir kez uygulanan EKF'den daha etkili bulunmuştur<sup>41</sup>. EKF'nin PUVA'ya en önemli üstünlüğü, sistemik hastalığa olumlu etkisidir, çünkü PUVA dolaşımdaki tümör hücrelere etkili değildir.

KTHL tedavisinde EKF; elektron demeti tedavisi, beksaroten, interferon, asitretin ve granülosit makrofaj koloni stimulan faktör (GM-CSF) ile birlikte kullanılmıştır<sup>6,14,25,32,33,38,39,42,43</sup>. Adjuvan tedavinin EKF'den faydalanma oranına etkisi tartışmalıdır<sup>37,44</sup>. KTHL'nin EKF'den faydalanma oranı ve etki mekanizması genel olarak daha çok araştırılmış, buna karşın monoterapi olarak EKF'nin hastalığın seyrine ve remisyon süresine etkisi az sayıda çalışmada değerlendirilmiştir<sup>4-6,18,22,31,36,38</sup>. KTHL'li hastalarda klasik tedavilerle ortalama 30-40 ay arasında olan sağ kalım süresinin, EKF ile 60-100 aya kadar uzadığı bildirilmiştir ki bu da EKF'nin KTHL tedavisindeki yerini sağlamlaştırmaktadır<sup>25,38</sup>.

İngiliz Fotodermatoloji Grubu ve Deri Lenfoma Grubu'nun 2006 yılında yayımlanan ve EKF'nin deri hastalıklarında etkinliğine ilişkin değerlendirmesinde; KTHL'nin eritrodermik olmayan formlarında EKF kullanılmaması için yeterince kanıt olmadığı belirtilirken, eritrodermik hastalık tedavisinde kullanımının orta derecede kanıtlarla desteklendiğini bildirilmiştir<sup>4</sup>. **Graft versus host hastalığı:** Kronik GVHH tedavisinde randomize kontrollü çalışma bulunmamakla birlikte, genellikle kü-

**Tablo 1.** Evre I-IV Kutanöz T Hücreli Lenfoma tedavisinde altı aydan daha uzun süreli EKF'nin etkinliği

Çalışma	Yıl	Hasta sayısı	Tedavi yanıtı	Tam yanıt
Edelson ve arkadaşları (1)	1987	37 (29:eritrodermik)	27 (%73)	9 (%24)
Koh ve arkadaşları (29)	1994	34 (31:eritrodermik)	18 (%53)	13 (%38)
Prinz ve arkadaşları (30)	1995	17 (3:eritrodermik)	12 (%71)	7 (%41)
Zic ve arkadaşları (31)	1996	20	10 (%50)	5 (%25)
Gottlieb ve arkadaşları (32)	1996	31	20 (%65)	13 (%46)
Duvic ve arkadaşları (14)	1996	34	17 (%50)	11 (%32)
Russell-Jones ve arkadaşları (26)	1997	19 (eritrodermik)	10 (%53)	7 (%37)
Dippel ve arkadaşları (33)	1997	19	7 (%36.8)	5 (%26.3)
Zouboulis ve arkadaşları (34)	1998	20	13 (%65)	-
Jiang ve arkadaşları (35)	1999	25	20 (%80)	5 (%20)
Crovetti ve arkadaşları (36)	2000	30	22 (%73)	10 (%33)
Bissacia ve arkadaşları (37)	2000	37	20 (%54)	5 (%14)
Wollina ve arkadaşları (38)	2000	13	11(%85)	7 (%54)
Wollina ve arkadaşları (39)	2001	15	10 (%67)	5 (%33)
Evans ve arkadaşları (40)	2001	23 (Sezary sendromu)	13 (%56.5)	0

çük serilerde elde edilen sonuçlar, EKF'nin kronik GVHH tedavisinde etkili olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmalarda EKF ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %35-60'ında tam yanıt alınmıştır. Karaciğer, akciğer, eklem ve oral mukoza tutulumunun tedaviye yanıtı hastalar arasında büyük farklılıklar göstermektedir<sup>4,20,24,45-49</sup>. Bu farklılıklar hastalığın şiddeti, hastanın genel durumu, kullanılan ilaçlar ve transplattan sonra geçen süre ile de ilişkilidir. Bir çalışmada kronik GVHD tedavisinde EKF'nin olguların %78'inde (25/32) hastalığın seyrini olumlu etkilediği tespit edilmiştir<sup>45</sup>. EKF, kronik GVHH'li hastaların hastanede yatış süresini de kısaltmaktadır<sup>47</sup>.

Kronik GVHH'da EKF'nin uygulama sıklığı ve süresi konusunda da görüş birliği yoktur. Genel olarak tedaviye erken başlanılan olgularda EKF'nin daha etkili olduğu kabul edilmektedir. GVHH'nin sklerodermoid formunda önerilmeyen EKF'nin, trombositopenik hastalarda iyi bir tedavi seçeneği olduğu belirtilmektedir<sup>45</sup>. Kronik GVHH'li hastalarda EKF olguların yarısından fazlasında, tedavinin ilk yılından sonra beraber kullanılan immünsüpresif tedavinin azaltılmasını sağlayabilmektedir, klasik tedaviler için iki yıl sonra bile bu oran %13 kadardır<sup>20,45,46</sup>. Son yıllarda araştırmalarda, EKF için uygun hasta profilinin belirlenmesine yönelik değerlendirmeler yapılmaktadır<sup>46,48,49</sup>. Akut GVHH tedavisinde kortikosteroidler ilk sırada yer alır. Tedaviye yanıt oranı %24-70'tir. Kronik hastalıkta EKF ile alınan başarılı yanıtlardan sonra steroide dirençli akut GVHH'li olgularda da EKF denenmiştir. Küçük serilerde akut GVHH'de göz, deri, oral mukoza, gastrointestinal sistem ve akciğer tutulumlarının EKF yanıt oranı %50'nin üzerinde bulunmuştur<sup>24,49,50</sup>. Bir çalışmada ortalama üç ay uygulanan EKF, olguların %60'ında akut GVHH bulgularında tam gerileme sağlamıştır. Deri ve karaciğer tutulumu bulunan evre II, akut GVHH'li olgularda tedaviye yanıt yine %60'ın üzerinde olmuştur. Ayrıca erken yanıt alınmasını ve steroid dozunun hızla azaltılmasını sağlayan EKF, iyi tolere edilmiştir<sup>24,50</sup>. Akut GVHH'li hastalarda EKF ile beş yıllık sağ kalım oranları %50'nin üzerinde bulunmuştur<sup>50</sup>.

İngiliz Fotodermatoloji Grubu ve Deri Lenfoma Grubu değerlendirmesinde kronik GVHH kutanöz ve mukozal tutulumlarında EKF etkinliğinin orta derece kanıtlarla desteklediği, akut hastalıkta ise EKF kullanımını destekleyen yeterince kanıt olmadığı bildirilmiştir<sup>4</sup>.

**Kollagen doku hastalıkları:** EKF'nin hem diskoid hem de subakut kutanöz lupus eritematozus tedavisinde uzun süreli remisyon sağladığı gösterilmiştir<sup>51,52</sup>. Lupuslu hastalarda periferik kanda TH1 sayısı ve interlökin (İL)-12 miktarında azalma, TH2 sayısında artış vardır. EKF ile bu değişikliklerin tersine çevrildiği gösterilmiştir. Kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen UVA1'den daha uzun süreli remisyon sağlama nedeniyle bulgular EKF'nin özellikle tedaviye dirençli olgularda kullanılabilirliğini düşündürmektedir<sup>51,52</sup>.

Skleromiksödem<sup>53</sup>, sklerodema<sup>54</sup>, nefrojenik fibrozan dermopati<sup>55</sup> ve skleroderma<sup>56-58</sup> gibi sklerozla giden deri hastalıklarının EKF ile başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir. Sistemik skleroz patogenezinde dolaşımdaki T hücre klonlarının rol oynadığı düşünüldüğünden, EKF bu hücreleri ortadan kaldırarak etki gösteriyor olabilir<sup>56-58</sup> ancak bu gruptaki diğer hastalıklarda etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir<sup>53-55</sup>. Rook ve arkadaşları yeni başlangıçlı sistemik sklerozu (ortalama: 1.5 yıl) olan 97 hastada EKF ve D-penisillaminin etkinliklerini, randomize, tek kör, çok merkezli bir çalışmada karşılaştırmıştır<sup>56</sup>. Olgularda hastalık aktivitesinin ağız açıklığı, deri kalınlığı ve tutulan deri alanının genişliği gibi kutanöz para-

metreler ve respiratuvar semptomlarla değerlendirildiği çalışmada, EKF uygulanan olguların %68'inde, D-penisillamin alan olguların ise %32'inde tedaviye yanıt alınmıştır. EKF grubunda etkinlik daha erken başlamış ve en önemli yan etki bulantı olarak tespit edilmiştir. Knobler ve arkadaşlarının randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarında, iki yıldan kısa süreli sistemik sklerozu bulunan 64 olgudan 27'sine, dört hafta arayla 12 ay boyunca önerilen EKF, 6.ay sonunda deri şiddet skorunda, 12. ayda ise eklem tutulumunda belirgin düzelme sağlamıştır. Benzer düzenekle ancak psoralen ve UV olmadan (plasebo) tedavi edilen 37 sistemik sklerozlu hastanın kliniğinde ise değişiklik izlenmemiştir<sup>58</sup>. Daha önceki çalışmalarda EKF, kısa hastalık süreli ve progresif seyirli sistemik sklerozlu olgularda önerilmektedirken<sup>56,57</sup>, Knobler ve arkadaşları, sistemik sklerozun diğer tedavilerinin etki/toksiste oranları göz önünde bulundurularak EKF'nin sistemik sklerozda başlangıç tedavisi olarak kullanılması gerektiğini iddia etmişlerdir<sup>58</sup>. Dermatomiyozit tedavisinde EKF faydalı bulunmamıştır<sup>5</sup>.

**Atopik dermatit:** Atopik dermatit histopatolojik olarak lezyonel deride aktif T hücreleri, monositler ve eozinofillerden oluşan dermal mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Hastalık şiddeti eozinofilik katyonik protein, solubl İL-2 reseptör ve solubl E selektin düzeyleri ile ilişkilidir. Küçük serilerde EKF'nin atopik dermatitli hastaların %65'inde ortalama 10 seansta tam remisyon sağladığı gösterilmiştir. EKF'nin atopik dermatitteki etkinliği sitokin profilini TH2'den TH1'e kaydırma ya da klonal T hücre süpresör yanıtı oluşturma ve antijenle uyarılan hücrelerin ortadan kaldırılmasına bağlanmaktadır<sup>11-13,59,60</sup>. Atopik dermatit tedavisinde ayda bir ya da iki haftada bir uygulanan EKF ile klinik şiddet skoru, serum IgE ve eozinofil katyonik protein seviyesinde azalma, solubl İL-2 reseptör ve solubl E selektin düzeylerinde azalma ve hastaların yaşam kalitelerinde belirgin düzelme tespit edilmiştir<sup>11-13,59,60</sup>. Öte yandan hastalık fototerapi, fotokemoterapi ve takrolimus gibi tedavilere yanıt verebildiğinden, EKF sadece bu tedavilere yanıt alınamayan en şiddetli olgularda önerilmektedir<sup>5,11</sup>.

**Büllöz hastalıklar:** Dirençli pemfigus vulgaris olgularında denenilen EKF, klinikte belirgin düzelme, indirekt immünfloresan antikor titresinde ve beraberinde kullanılan kortikosteroid dozlarında azalma sağlamıştır. EKF'nin bu hastalıkta immün düzenleyici süpresör T lenfositlerini etkileyerek veya otoantikör oluşumunu azaltarak etki gösterdiği düşünülmektedir<sup>61,62</sup>. EKF pemfigus tedavi kılavuzlarında sadece dirençli olgulara saklanması önerilen bir tedavi olarak tanımlanmakta ve son seçenek olarak sınıflanmaktadır<sup>63</sup>. Pemfigus foliaceus tedavisinde ise faydalı bulunmamıştır<sup>5</sup>.

Büllöz pemfigoid nedeniyle azatiyoprin ve prednizon almakta olan üç olguda dört seans EKF tedavisi, tam remisyon sağlama adına rağmen<sup>62</sup>, EKF tek başına kullanılmadığından büllöz pemfigoid tedavisindeki etkinliği anlaşılamamıştır. Epidermolizis büllöza tedavisinde sadece dört hastaya uygulanan EKF, hastaların iki tanesinde tek başına klinik düzelme sağlamıştır<sup>62,64</sup>. Otoimmün büllöz hastalıklarda EKF'nin etkili olabileceğine dair veriler olsa da hastalarda EKF genellikle monoterapi şeklinde uygulanmadığından değerlendirme yapmak zordur<sup>4,5</sup>.

**Psoriasis:** EKF'nin psoriasisli olgulardaki etkinliği tam olarak bilinmemektedir. Psoriasis ya da psoriatik artritli olgularda EKF, metotresat veya antinflamatuar ajanlarla birlikte kullanılmasına rağmen olguların yarısından azında değişik oranlarda klinik düzelme sağlanabilmiştir. EKF'nin etkinliği ışığa maruz bırakılan lenfositlerden salınan sitokinlere bağlanmaktadır<sup>65,66</sup>.

**Erozif liken planus:** T hücre aracılı gelişmesi sebebiyle EKF'nin etkili olabileceği düşüncesiyle üç hafta, haftada iki kez, sonra kliniğe göre seyrekleştirilen EKF ile tedavi edilen 10 hastada ortalama 14 seansta yanıt alınmış ve 48 haftaya varan takiplerde aktivasyon görülmemiş; EKF'nin liken planusta GVHH'a benzer etkiyle faydalı olabileceği belirtilmiştir<sup>67</sup>. Küçük serilerde de benzer şekilde faydalı olması tedavisi zor bir hastalık olan erozif liken planusta EKF'nin alternatif tedaviler arasında yer alabileceğini düşündürmektedir<sup>67,68</sup>.

Sonuç olarak; nispeten yeni bir tedavi olmasına karşın EKF, KTHL ve GVHH'li hastaların tedavisinde alternatif tedaviler arasında kendine üst sıralarda yer edinmiştir. Tedavinin otoimmün büllöz hastalıklar, atopik dermatit, kollagen doku hastalıklarındaki etkinliği ise tam olarak bilinmemektedir.

Ülkemizde ekstrakorporeal fotoferez 29.04.2006 tarih ve 26153 sayılı Resmî Gazetede yayımlanan hastalıklar nedeniyle Ekstrakorporeal fotokemoterapi endikasyonu konulan hastalarda uygulanabilmektedir. Uygulamadan önce Sağlık Bakanlığı'na oluşturulan Aferez-Fotoferez Danışma Komisyonu'ndan uygun görüşü alınması gerekmektedir. Ülkemiz şartlarında yaygın bir yöntem olması sebebiyle EKF tedavisinin sadece seçilmiş hastalarda önerilmesi gerektiği kanaatindeyiz.

## Kaynaklar

1. Edelson RL, Berger C, Gasparso F, et al. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma by extracorporeal photochemotherapy. *N Engl J Med* 1987;316:297-303.
2. Schooneman F. Extracorporeal photopheresis technical aspects. *Transfus Apher Sci* 2003;28:51-61.
3. van Iperen HP, Beijersbergen van Henegouwen GM. Clinical and mechanistic aspects of photopheresis. *J Photochem Photobiol B* 1997;39:99-109.
4. McKenna KE, Whittaker S, Rhodes LE, Taylor P, Lloyd J, Ibbotson S, Russell-Jones R; British Photodermatology Group; UK Skin Lymphoma Group. Evidence-based practice of photopheresis 1987-2001: a report of a workshop of the British Photodermatology Group and the U.K. Skin Lymphoma Group. *Br J Dermatol* 2006;154:7-20.
5. Russo CG, Mullen C. Cutaneous and noncutaneous disorders treated with extracorporeal photopheresis. *Int J Dermatol* 2001;40:89-100.
6. Zic JA. The treatment of cutaneous T-cell lymphoma with photopheresis. *Dermatol Ther* 2003;16:337-346.
7. Perotti C, Torretta L, Viarengo G, et al. Feasibility and safety of a new technique of extracorporeal photochemotherapy: experience of 240 procedures. *Haematologica* 1999;84:237-41.
8. Moss FM. New insights into the mechanism of action of extracorporeal phototherapy. *Transfusion* 2006;46:6-8.
9. Edelson R, Perez M, Heald PW, et al. Extracorporeal photochemotherapy. *Biol Ther Cancer Updates* 1994;4:1-12.
10. Oliven A, Shechter Y. Extracorporeal photopheresis: a review. *Blood Rev* 2001;15:103-8.
11. Mohla G, Horvath N, Stevens S. Quality of life improvement in a patient with severe atopic dermatitis treated with photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:780-2.
12. Prinz B, Nachbar F, Pleuig G. Treatment of severe atopic dermatitis with extracorporeal photopheresis. *Arch Dermatol Res* 1994; 87:48-52.
13. Richter HI, Billman-Eberwein C, Grewe M, et al. Successful monotherapy of severe and intractable atopic dermatitis by photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:585-8.
14. Duvic M, Hester JP, Lemak A. Photopheresis therapy for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:573-9.
15. Bladon J, Taylor PC. Extracorporeal photopheresis induces apoptosis in the lymphocytes of cutaneous T-cell lymphoma and graft versus host disease patients. *Br J Dermatol* 1999;107:707-11.
16. Salvaneschi L, Penetti C. Adverse effects associated with extracorporeal photochemotherapy. *Transfusion* 2000;40:121.
17. van Iperen HP, Beijersbergen van Henegouwen GM. Photopheresis; the risk of photoallergy. *J Photochem Photobiol B* 1996;34:225-8.
18. Rubegni P, De Aloe G, Fimiani M. Extracorporeal photochemotherapy in long-term treatment of early stage cutaneous T-cell lymphoma. *Br J Dermatol* 2000;143:894-6.
19. Umeh OC, Kubak BM, Pegues DA, Leibowitz MR, Froch L. Corynebacterium jeikeium sepsis after 8-methoxypsoralen photopheresis for cutaneous T-cell lymphoma. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004;50:71-2.
20. Fimiani M, Di Renzo M, Rubegni P. Mechanism of action of extracorporeal photochemotherapy in chronic graft-versus-host disease. *Br J Dermatol* 2004;150:1055-60.
21. Tambur AR, Ortegell JW, Morales A, Klingemann H, Gebel HM, Tharp MD. Extracorporeal photopheresis induces lymphocyte but not monocyte apoptosis. *Transplant Proc* 2000;32:747-8.
22. Russell-Jones R. Shedding light on photopheresis. *Lancet* 2001;357:820-1.
23. Schreiner T, Gaczkowski A, Scharffetter-Kochanek K, Borberg H. Small-scale extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: a report of 3 cases. *Transfus Apher Sci* 2005;32:197-203.
24. Greinix HT, Volc-Platzer B, Rabitsch W et al. Successful use of extracorporeal photochemotherapy in the treatment of severe acute and chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1998;92:3098-104.
25. Knobler R, Jantschitsch C. Extracorporeal photochemotherapy in cutaneous T-cell lymphoma. *Transfus Apher Sci* 2003;28:81-9.
26. Russell-Jones R, Fraser-Andrews EA, Spittle M, et al. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome. *Lancet* 1997;350:886.
27. Knobler E, Warmuth I, Cocco C, Miller B, Mackay J. Extracorporeal photochemotherapy--the Columbia Presbyterian experience. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18:232-7.
28. Bouwhuis SA, el-Azhary RA, Gibson LE, McEvoy MT, Pittelkow MR. Effect of insulin-dependent diabetes mellitus on response to extracorporeal photopheresis in patients with Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:63-7.
29. Koh HK. Extracorporeal photopheresis for the treatment of 34 patients with cutaneous T-cell lymphoma (CTCL). *J Invest Dermatol* 1994;2:260.
30. Prinz B, Behrens W, Holzle E, Plewig G. Extracorporeal photopheresis for the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: the Dusseldorf and Munich experience. *Arch Dermatol Res* 1995;287:1-6.
31. Zic J, Stricklin G, Greer J, et al. Long term follow-up of patients with cutaneous T-cell lymphoma treated with extracorporeal photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:935-45.
32. Gottlieb SL, Wolfe JT, Fox FE, DeNardo BJ, Macey WH, Bromley PG, Lessin SR, Rook AH. Treatment of cutaneous T-cell lymphoma with extracorporeal photopheresis monotherapy and in combination with recombinant interferon alfa: a 10-year experience at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:946-57.
33. Dippel E, Schrag H, Goerdts S, Orfanos CE. Extracorporeal photopheresis and interferon-alpha in advanced cutaneous T-cell lymphoma. *Lancet* 1997;5:32-3.
34. Zouboulis CC, Schmuth M, Doepfner S, Dippel E, Orfanos CE. Extracorporeal photopheresis of cutaneous T-cell lymphoma is associated with reduction of peripheral CD4+ lymphocytes. *Dermatology* 1998;196:305-8.
35. Jiang SB, Dietz SB, Kim M, et al. Extracorporeal photochemotherapy for cutaneous T-cell lymphoma: a 9.7 year experience. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:161-5.
36. Crovetti G, Carabelli A, Berti F, et al. Photopheresis in cutaneous T-cell lymphoma: five-year experience. *Int J ArtifOrgans* 2000;23:55-62.
37. Bisaccia E, Gonzales J, Palangio M, et al. Extracorporeal photochemotherapy alone or with adjuvant therapy in the treatment of cutaneous T-cell lymphoma: a 9-year retrospective study at a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:263-71.
38. Wollina U, Liebold K, Kaatz M, Looks A, Stuhlert A, Lange D. Survival of patients with cutaneous T-cell lymphoma after treatment with extracorporeal photochemotherapy. *Oncol Rep* 2000;7:1197-201.
39. Wollina U, Looks A, Meyer J, et al. Treatment of stage II cutaneous T-cell lymphoma with interferon alfa-2a and extracorporeal photochemotherapy: a prospective controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:253-60.

40. Evans AV, Wood BP, Scarisbrick JJ et al. Extracorporeal photopheresis in Sezary syndrome: hematologic parameters as predictors of response. *Blood* 2001;98:1298-301.
41. Child FJ, Mitchell TJ, Whittaker SJ et al. A randomised cross-over study to compare PUVA and extracorporeal photopheresis (ECP) in the treatment of plaque stage (T2) mycosis fungoides. *Clin Dermatol* 2004;29:231-6.
42. Wilson LD, Licata AL, Braverman IM, et al. Systemic chemotherapy and extracorporeal photochemotherapy for T3 and T4 cutaneous T-cell lymphoma patients who have achieved a complete response to total skin electron beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:987-95.
43. Haley HR, Davis DA, Sams WM. Durable loss of a malignant T-cell clone in a stage IV cutaneous T-cell lymphoma patient treated with high-dose interferon and photopheresis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:880-3.
44. Zackheim HS. Evidence is lacking for a synergistic or additive effect of combination extracorporeal photopheresis with interferon alfa for cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:1087-8.
45. Rubegni P, Cuccia A, Sbrano P, et al. Role of extracorporeal photochemotherapy in patients with refractory chronic graft versus host disease. *Br J Hematol* 2005;130:271-5.
46. Seaton ED, Szydlo RM, Kanfer E, Apperley JF, Russell-Jones R. Influence of extracorporeal photopheresis on clinical and laboratory parameters in chronic graft-versus-host disease and analysis of predictors of response. *Blood* 2003;102:1217-3.
47. İlhan O, Arat M, Arslan O, Ayyıldız E, Sanlı H, Beksac M, Özcan M, Gurman G, Akan H. Extracorporeal photoimmunotherapy for the treatment of steroid refractory progressive chronic graft-versus-host disease. *Transfus Apher Sci*. 2004;30:185-7.
48. Foss FM, DiVenuti GM, Chin K, Sprague K, Grodman H, Klein A, Chan G, Stiffler K, Miller KB. Prospective study of extracorporeal photopheresis in steroid-refractory or steroid-resistant extensive chronic graft-versus-host disease: analysis of response and survival incorporating prognostic factors. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35:1187-93.
49. Couriel D, Hosing C, Saliba R, et al. Extracorporeal photopheresis for acute and chronic graft-versus-host disease: does it work? *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:37-40.
50. Messina C, Locatelli F, Lanino E, et al. Extracorporeal photochemotherapy for paediatric patients with graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol* 2003;122:118-27.
51. Knobler RM, Graninger W, Lindmaier A, Trautinger F, Smolen J. Extracorporeal photochemotherapy for the treatment of systemic lupus erythematosus: a pilot study. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 319-324.
52. Wollina U, Looks A. Extracorporeal photochemotherapy in cutaneous lupus erythematosus. *J Eur Acad Dermatol* 1999;13:127-30.
53. D'Incan M, Franck F, Kanold J et al. Cutaneo-systemic papulosclerotic mucinosis (scleromyxedema): remission after extracorporeal photochemotherapy and corticoid bolus. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:38-41.
54. Stables GI, Taylor PC, Highet AS. Scleredema associated with paraproteinaemia treated by extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol* 2000;142:781-3.
55. Gilliet M, Cozzio A, Burg G, Nestle FO. Successful treatment of three cases of nephrogenic fibrosing dermopathy with extracorporeal photopheresis. *Br J Dermatol*. 2005;152:531-6.
56. Rook AH, Freundlich B, Jegasothy BV, et al. Treatment of systemic sclerosis with extracorporeal photochemotherapy. Results of a multicenter trial. *Arch Dermatol* 1992;128:337-46.
57. Di Spaltro FX, Cottril C, Cahill C et al. Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis. *Int J Dermatol* 1993;32:417-20.
58. Knobler RM, French LE, Kim Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of photopheresis in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:793-9.
59. Radenhausen M, von Kobyletzki G, Hoxtermann S, Altmeyer P, Hoffmann K. Activation markers in severe atopic dermatitis following extracorporeal photochemotherapy. *Acta Derm Venereol* 2003;83:49-50.
60. Radenhausen M, Michelsen S, Plewig G, Bechara FG, Altmeyer P, Hoffmann K. Bicentre experience in the treatment of severe generalised atopic dermatitis with extracorporeal photochemotherapy. *J Dermatol* 2004;31:961-70.
61. Rook AH, Jegasothy BV, Heald P, et al. Extracorporeal photochemotherapy for drug-resistant pemphigus vulgaris. *Ann Intern Med* 1990;112:303-5.
62. Wollina U, Lange D, Looks A. Short-time extracorporeal photochemotherapy in the treatment of drug-resistant autoimmune bullous diseases. *Dermatology* 1999;198:140-4.
63. Harman KE, Albert S, Black MM; British Association of Dermatologists. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003;149:926-37.
64. Gordon KB, Chan LS, Woodley DT. Treatment of refractory epidermolysis bullosa acquisita with extracorporeal photochemotherapy. *Br J Dermatol* 1997;136:415-20.
65. Vonderheid EC, Kang CA, Kadin M, et al. Extracorporeal photopheresis in psoriasis vulgaris: clinical and immunologic observations. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:703-12.
66. Vonderheid EC, Bigler RD, Rogers TJ, Kadin ME, Griffin TD. Effect of extracorporeal photopheresis on selected immunologic parameters in psoriasis vulgaris. *Yale J Biol Med* 1989;62:653-64.
67. Becherel PA, Bussel A, Chosidow O, Rabian C, Piette JC, Frances C. Extracorporeal photochemotherapy for chronic erosive lichen planus. *Lancet* 1998;351:805.
68. Bussel A, Becherel PA, Chosidow O, Piette JC, Frances C, Rabian C. Extracorporeal photochemotherapy in the treatment of multiresistant mucosal erosive lichen planus. *Trans Apheresis Sci* 2001;24:141-2.