

Psoriasisde Foto(kemo)terapi

Photo(chemo)therapy in Psoriasis

Hatice Şanlı, Bengü Nisa Akay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Fototerapi orta-şiddetli psoriaziste önemli tedavi seçeneklerinden bir tanesini oluşturmaktadır. Psoriasis vulgaris tedavisinde UV-B ve UV-A'nın değişik spektrumdaki dalga boyları kullanılır. Fotokemoterapi, topikal veya sistemik olarak verilen fotoduyarlandırıcıları takiben 320-400 nm arasındaki dalga boylarındaki UV-A ışığını kombine eder. Fotokemoterapi ve dar bant UV-B, orta-şiddetli psoriazis tedavisinde monoterapi olarak veya diğer tedavi ajanlarıyla kombine olarak kullanılabilir. (*Türkderm 2010; 44 Özel Sayı 2: 91-6*)

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, foto(kemo)terapi PUVA, UVB

Summary

Phototherapy remains an essential treatment option for patients with moderate to severe psoriasis. Various spectra of the UV-B and UV-A wavelengths are used for the treatment of psoriasis vulgaris. Photochemotherapy combines initial topical or systemic administration of a photosensitizer with the subsequent exposure to light of the corresponding wavelength, generally UVA light (320-400 nm). Photochemotherapy and narrow band UVB can be used as treatments either as monotherapy or combination with other agents, to effectively treat moderate or severe psoriasis. (*Turkderm 2010; 44 Suppl 2: 91-6*)

Key Words: Psoriasis, photo(chemo)therapy, PUVA, UVB

Giriş

Orta şiddetli psoriasisde fototerapi halen en etkili tedavi seçeneklerinden bir tanesidir. 1925'te Goeckerman ham kömür katranı ve sıcak kuartzlı civalı lambalardan elde ettiği UV-B ile, 1953'de Ingram kömür katranı, antralinle birlikte kullandığı UV ile psoriazis tedavisini gerçekleştirmiştir. Psoriasisdeki ilk PUVA tedavisini 1962 yılında Allyn topikal 8-metoksipsoralen ile gerçekleştirmiştir. 1974 de ise Parrish ve ark. oral psoralen ve UV-A ile psoriazis tedavisinde ilk kez PUVA tedavisini uygulamıştır.

Fototerapi, çeşitli biyolojik mekanizmaları indükleyerek anti-psoriatik etkilerini gösterir. UV ile indüklenen

immünsupresyon tedavide major rol alıyor olabilir. Fototerapinin anti-inflamatuar etkileri antijen sunan hücrelerin hareketliliğini azaltılması, T hücre aktivasyonunun inhibisyonu ve aktive T hücrelerinde programlanmış hücre ölümünün (apoptoz) indüksiyonudur. UV ışığının keratinosit DNA'sı ile etkileşerek epidermal hiperproliferasyonu inhibe eder¹. Anti-anjiyogenik etkileri de tedavide önemli yere sahiptir. UV ışınlarının hızlı ve subakut olmak üzere etkileri iki ana kategoride değerlendirilir. Membran hasarı, sitoplazmik transkripsiyon faktörlerinin indüksiyonu, DNA hasarı ve ürokanik asit (UCA) izomerizasyonu hızlı değişikliklerdir. Antijen sunan hücre popülasyonunda değişiklikler ve intra-interselüler sinyal mekanizmalarındaki

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Hatice Şanlı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, 06100, Samanpazarı, Ankara, Türkiye E-posta: erdi@medicine.ankara.edu.tr

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



modifikasyonlar ise subakut değişikliklerdir. UV'nin tüm bu etkileri epidermis ve dermisteki sitokin paternlerinin Th-2 benzeri yanıtı doğru kaymasına neden olur¹. Yeni geliştirilen biyolojik ajanların UCA üzerine etkileri bulunmamaktadır. UCA, UV ışığının derideki başlıca kromoforlarından biridir. İmmün modifiye edici olarak bilinir. 290-340 nm arasındaki UV ışığı, trans UCA'dan cis UCA izomerizasyonuna neden olur. Bu durum 290-310 nm dalga boyları arasında maksimumdur. Cis UCA varlığı sitokin üretimini Th1'den Th2'ye doğru kaydırır¹. Geleneksel psoriasis tedavileri topikal ajanlar, fototerapiler ve sistemik ajanlardan oluşur. Lokalize olgularda topikal ajanlar, psoriasisın şiddetindeki artışa paralel olarak da, fototerapiler ve sistemik tedaviler uygulanır. Psoriasisdeki çok çeşitli fototerapi ve fotokemoterapi yöntemleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Tedavi sonuçları değerlendirilirken kanıt düzey ve dereceleri-ne de yer verilmiştir².

Kanıt Derecelendirmesi

A1: Kanıt değeri A2 olan en az bir randomize klinik araştırmanın bulunduğu meta analiz; meta analize dahil olan farklı çalışmalarında sonuçların net olması

A2: Randomize çift kör yüksek kaliteli çalışmalar (örn. örnek ölçüm hesaplı, hasta inklüzyonunda akış diagramlı, yeterli büyüklükte, tedavi girişim analizleri yapılmış)

B: Kalitesi daha az olan randomize klinik çalışma (örn. randomize olmayan kohort veya olgu kontrol çalışması)

C: Karşılaştırmazsı çalışma

D: Uzman görüşü

Kanıt Düzeyi

Farklı tedavi seçenekleri sağlanabilmesi amacıyla elde bulunan tüm etkinlik verilerinin değerlendirilmesi sonucu belirlenir.

Düzyey 1: Kanıt değeri A1 olan veya net sonuçları olan ve kanıt değeri A2 olarak belirlenen çalışmalar.

Düzyey 2: Kanıt değeri A2 olan veya net sonuçları olan ve kanıt değeri B olan çalışmalar.

Düzyey 3: Kanıt değeri B olan veya net sonuçları olan ve kanıt değeri C olan çalışmalar.

Düzyey 4: Sistemik deneysel kanıt değeri olmayan veya çok az olan, konsensüs konferansları veya yayınlanan diğer kılavuzlardan elde edilen bilgilerle yapılanlar.

Tablo 1. Psoriasisde Foto(kemo) terapi Yöntemleri

UV-B Fototerapi	
Geniş bant UV-B	
Darbant UV-B (Selektif UV-B Fototerapi,)	
Düşük Yoğunlukta Selektif UVB Fototerapi (LISUP :Low Intensive Selective UV-B Phototherapy)	
308 nm excimer lazer	
Klimatoterapi (heliotherapy)	
PUVA	
Sistemik PUVA	
Krem PUVA	
Banyo PUVA	

1. UV-B Fototerapi

Dar Bant UV-B Fototerapi

Philips TL 01 floresan lambaları adıyla üretilen ve 311-313 nm'de pik yapan dar bant UV-B lambaları son yıllarda psoriasis tedavisinde yoğun olarak kullanılmaktadır. Dar bant UV-B tedavisinde oral psoralen kullanılmaması, ucuz olması, hamilelerde ve çocuklarda da kullanılabilmesi ve seans sonrasında gözleri korumaya gerek olmaması ve daha az karsinojen olması, dar bant UV-B'yi PUVA'ya oranla daha avantajlı bir konuma getirmektedir.

İmmünohistokimyasal çalışmalarda psoriasisın iyileşmesinin epidermis ve dermisteki CD3 hücre apoptozisi ile korele olduğu gösterilmiştir. T hücreler üzerine yapılan in-vitro çalışmalarda dar bant UV-B'nin çok düşük dozlarında bile (0.05-1 j/cm²) T hücrelerinin etkilendiği gösterilmiştir³.

Dar bant UV-B ile çok iyi sonuçlar alınsa da genellikle tedavi kesildikten sonra nöksler oluşmaktadır. Dar bant UV-B tedavisi idame tedavisi içinde ideal bir tedavi yöntemi olmasına karşın kümülatif UV dozunun yükselmesi nedeniyle fotoyaşlanma ve deri kanseri gelişim riski artar. Bu nedenle idame tedavisi için uygun bir alternatif değildir.

Psoriasis hastalarında geniş bant ve dar bant UV-B ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre dar bant UV-B'nin daha iyi ve hızlı yanıt sağladığı, eritemojenik bantlar elimine edilmiş olduğundan daha az eriteme, daha az kümülatif doza neden olduğu, remisyonun daha uzun sürdüğü bildirilmektedir⁴. Dar bant UV-B ve PUVA arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda hemen hemen eşit etkinlikte oldukları bildirilmiştir⁵.

Literatürde dar bant UV-B'nin psoriasis tedavisinde etkinliğini değerlendiren ve kanıt değeri B olan toplam 8 çalışma bulunmaktadır⁶⁻¹³. Bu çalışmaların kanıt değer seviyesi 2 olarak klasifiye edilmiştir. Bu çalışmalarda dar bant UVB, günlük, haftada 2 gün, haftada 3 gün ve haftada 4 gün şeklinde değişen sıklıklarda uygulanmıştır. Haftada 2 gün uygulanan tedavi ile 20 hafta içerisinde olguların %63-75'inde düzelmeye elde edilmiştir. Haftada 4 gün verilen tedavi ile karşılaştırıldığında sonuçlar çelişkilidir. Bir yayında haftada 4 gün verildiğinde 7 hafta içerisinde tüm olgularda düzelmeye görülürken, 10 bir diğer çalışmada 10 hafta içerisinde olguların %60'ında iyileşme sağlanmıştır¹¹. Dar bant UV-B uygulama sıklığının bildirilmediği bir çalışmada PASI 90 olguların %38'inde 24. haftada gözlenirken, haftada 3 gün uygulandığında PASI 100 olguların %29'unda 10. haftada elde edilebilmiştir^{6,13}. Dar bant UV-B'nin günlük olarak verildiği bir başka çalışmada ise 4. haftada olguların %86'sında iyileşme olmuştur⁷.

Dar bant UV-B ile kombine uygulanabilecek topikal tedavi seçenekleri arasında, kalsipotriol, topikal steroidler ve nemlendiriciler yer alır. Kalsipotriolün UV-B'den sonra uygulandığında etkinliği arttırdığı gösterilmiştir¹⁴. Topikal steroidlerle birlikte kullanıldığında darbant UV-B'nin etkinliğinin arttığı bildirilmektedir. Özellikle mineral yağ içeren nemlendiriciler psoriatik plakların optik özelliklerini değiştirerek (skuam üzerinden yansımayı azaltır) UV-B'nin penetrasyonunu arttırabilmektedir. Ancak vazelin ve yağlı kremler gibi plakların üzerini kalın bir tabaka ile kaplayarak UV-B'nin penetrasyonunu azaltabilecek nemlendiriciler UV-B öncesi tercih edilmemelidir. Salisilik asit UV-B absorban olarak bilindiğinden tedavi öncesi kullanılmamalıdır. Topikal tazoretene jel ve darbant

UV-B tedavisi monoterapiye göre daha etkin ve daha hızlı yanıt vermektedir¹⁵.

Darbant UV-B guttat ve plak tip lezyonlarda oldukça etkilidir ancak eritrodermik veya püstüler psöriasisi alevlendirebileceğinden bu tip hastalarda kullanılmamalıdır. Kalın plaklar, avuç içi, ayak tabanı yerleşimli lezyonlarda daha az etkilidir. Kundakçı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 30 psoriasis hastası darbant UV-B ile tedavi edilmiş, ortalama 36 seans tedavi ile 61 J/cm² kümülatif doza ulaşılmıştır. Hastaların 22'sinde (%73,4) tam veya parsiyel remisyona gözlenmiş, hastaların 6'sında idame sırasında intervaller açılırken nüks görülmüştür¹⁶.

Geniş Bant UV-B Fototerapi

Geniş bant UV-B lambaları 280-320 nm dalga boyunda ışık verirler. Literatürde geniş bant UV-B tedavisinin psoriaziste kullanıldığı kanıt değeri yüksek toplam 6 çalışma bulunmaktadır^{7,17-21}. Bunların ikisinin kanıt değeri A2,^{17,18} dördünün B'dir^{7,19-21}. A2 değere sahip çalışmalarda geniş bant UV-B+topikal tedaviler ile UV-B+plasebo etkinliği karşılaştırılmıştır. Tedavi sıklığı haftada 2-7 gün arasında olmuştur. Hastaların %75'i %75'den fazla oranda düzelmeye göstermiştir. Tedavi sıklığı arttıkça iyileşme süreleri 12 haftadan 4 haftaya kadar düşmüştür. Sonuçları çelişkili olan bir çalışmada haftada 3 gün uygulanan tedavi ile olguların ancak %21'inde %75 iyileşme sağlanabilmiştir²¹. Çelişkili sonuçlar olması nedeniyle tüm çalışmalar değerlendirildiğinde kanıt seviyesi 3 olarak klasifiye edilmiştir.

Düşük Yoğunlukta Selektif UV-B Fototerapi (Lisup:Low Intensive Selective Uv-B Phototherapy)

Psoriazisin ev fototerapisi için önerilmektedir. Ev fototerapisi hastanın günlük işlerinden alıkoymasının ortadan kalkmasını sağlamakla beraber bazı koşulların sağlanması gereklidir. Tedaviyi uygulayan kişi iyi eğitilmelidir, tedavinin yan etkilerini bilmelidir, tedavi programına uymalıdır, cihaz kontrolleri iyi yapılmalıdır. En büyük dezavantajı hekim takibinin olmasıdır.

UVB 308 nm (Excimer Lazer)

Literatürde 308 nm excimer lazerin psoriazis tedavisinde etkinliğinin değerlendirildiği, kanıt değeri B²²⁻²⁵ olan 4 ve C^{26,27} olan 2 olmak üzere toplam 6 çalışma bulunmaktadır. Tüm çalışmalardan elde edilen sonuçların farklı olması nedeniyle kanıt seviyesi 3 olarak klasifiye edilmiştir. Excimer lazer ile teknik nedenlerden dolayı yalnızca birkaç psoriatik plak tedavi edilebildiğinden, bu tekniği kullanan çalışmalarda yalnızca hedef lezyonlara uygulanabilmiştir (spot ölçüsü 2 cm²'den azdır). Lazer ışığının hedef lezyon üzerine maksimum etkin dalga boyunda verilebilmesi ve lezyonsuz deri alanlarının ışığa maruz kalmaması gibi avantajları vardır. Lazer ışığına terapötik yanıtı MED'nin katları şeklinde uygulamalar artırmaktadır. İyileşme süresi de MED'nin 4x, 6x, 8x katları kullanılarak yapılan daha agresif tedavilerle korele bulunmuştur. Beklenildiği üzere MED katları kullanıldığında uygulama alanında belirgin eritem ve bül oluşumuna neden olabilmektedir. Ancak skar gelişimi bildirilmemiştir. Bu tedavinin bir diğer avantajı istenilen klinik yanıtın elde edilebilmesi için verilen tedavi sayısının da daha az olmasıdır²⁸. Genellikle plakların tam düzelmeleri için 8-10 seans yeterli olmaktadır. 308 nm excimer lazer ile remisyona süresi geleneksel dar bant UV-B'den daha uzun olarak bulunmuştur. Bir büyük²⁶ ve birkaç küçük randomize çalışmada^{24,25,28}, 8 haftalık tedavi ile olguların çoğunluğunda iyi yanıtın elde edilmiştir.

Klimatoterapi (Heliotherapy)

Güneş ve deniz banyosu kullanılarak deri hastalıklarının tedavisi "Klimatoterapi" adını alır. Tek başına güneş banyosuna ise "Helioterapi" adı verilir. Helioterapi özellikle güneşli mevsimleri az olan ve güneş banyosu yapma şansı düşük ülkeler için özel bir öneme sahiptir. Bu yöntemde UV ışınlarının yanı sıra tatilin psikoterapotik etkisinden faydalanılır. Deri tipi I olanlar ve güneşe duyarlı hastalığı olanlar bu tedaviye alınmazlar. En iyi örneği İsrail'de bulunan Ölüdeniz'dir. Ölüdeniz normal deniz seviyesinden 400 metre aşağıdadır. 300 nm'den daha kısa dalga boyları atmosfer tarafından süzülüyor için bu alanda hastaların uzun zaman periyodunda uzun dalga boylarındaki radyasyonun çok yüksek dozlarını alabileceğinden psoriaziste etkili olduğu bildirilmiştir.

5. Puva Tedavisi

Sistemik PUVA Tedavisi

Psoriaziste PUVA tedavisinde en çok kullanılan psöralen 8-MOP'dir. Daha nadir olarak 5-MOP ve 4,5,8-TMP'de kullanılmaktadır. 5-MOP daha çok Avrupa'da kullanılmaktadır. Gastrointestinal yan etkilerinin az olması tercih nedenidir. Karşılaştırılabilir iki çalışmada tedavide 8-MOP'nin etkinliği 5-MOP'den daha fazla bulunmuştur^{29,30}.

PUVA tedavisi oksijen bağımlı ve oksijenden bağımsız foto kimyasal reaksiyonlara neden olur. Tip I reaksiyonlar oksijen bağımlıdır. DNA'da çapraz bağların oluşumu ve siklobutan halkaları oluşumu ile karakterizedir. DNA çapraz bağı kovalent bağ olup DNA'da kalıcı hasar bırakır. Tip II reaksiyon ise reaktif oksijen radikalleri oluşumuna neden olur. Bunlar da mitokondrial membranlarda ve hücre membranlarında hasara neden olur. Lenfositler keratinositlere göre PUVA'nın etkilerine daha fazla maruz kalırlar. Epidermiste CD3 lenfositlerde azalma klinik yanıt ile doğrudan ilişkilidir³¹.

Tedavi haftada 2 veya 3 kez verilir. Çoğunlukla remisyona elde etmek için 18-30 tedavi gerekmektedir. Remisyondan sonra relapsa engel olmak için idame tedavisi yapılır. İdamede UV-A dozu aynı kalırken intervaller açılır. 2-4 kez haftada bir, 2-4 kez 2 haftada bir, 2-4 kez üç hafta bir sonra da ayda bir PUVA verilir. İntervallerin açıldığı dönemde alevlenme olursa sıklık artırılır.

Psoriasis tanısı bulunan hastalarla Amerika (deri tipi) ve Avrupa protokolüne (minimal fototoksik doz) göre çalışmalar yapılmış olup iki protokolda de birbirine yakın sonuçlar elde edilmiştir. Amerika protokolüyle 1139 hastanın %88,2'sinde düzelmeye saptanmış. Düzelmeye için ortalama 25,2 seans ve 11,6 hafta tedavi gerekmiş. Avrupa protokolüyle 3175 hastanın %89'unda düzelmeye saptanmış. Düzelmeye için ortalama 20 seans ve 5,3 hafta gerekmiş. Düzelmeye için gereken total UV-A dozu Amerika protokolünde fototipi 1 olanlar için 191 J/cm², 4 olanlar için 296 J/cm² iken Avrupa protokolünde total UV-A dozu 96 J/cm² olarak saptanmış³².

Deri tipi ve minimal fototoksik doza göre doz artışlarının karşılaştırıldığı iki çalışma mevcuttur. Sonuçlar çelişkili bulunmuştur. Birinde minimal fototoksik doza dayalı metot minimum avantajlı bulunurken³³, diğerinde deri tipi baz alındığında daha etkili bulunmuştur³⁴.

Literatürde A2 kanıt değerine sahip iki çalışma bulunmaktadır^{35,36}. Bunlar kombinasyon tedavilerin etkinliğinin PUVA+plasebo ile

karşılaştırıldığı çalışmalardır. Literatürde bildirilen diğer çok sayıda çalışma kanıt değeri B ve C olan çalışmalardan oluşmaktadır.

Krem PUVA Tedavisi

%01 metoksalen kreminin lokal olarak uygulanması ile gerçekleştirilen bu tedavi özellikle el ve ayakların vulgar ve püstüler psoriasisinde kullanılmaktadır.

Psoriatik plak çevresindeki normal deri vazelin ile kapatıldıktan sonra, krem plak üzerine eldivenli parmak ucu veya kotonlu çubukla uygulanır, 30 dakika beklenir ve uygun bir uzaklıktan UVA uygulanır. Tedaviden sonra ilaç sürülen lezyonlar su ve sabunla yıkanır

Tedaviye tüm deri tipleri için 0,5 J/cm² dozla başlanır. Doz artışları 0,25 J/cm²'dir, maksimum 5,0 J/cm² dozda verilir. Genel PUVA tedavisinde olduğu gibi gözler UV filtreli gözlüklüklerle, normal deri UVA/UVB filtreli kremlerle korunur.

Banyo PUVA Tedavisi

Banyo suyuna psoralen solusyonu katıldıktan 15 dakika sonra banyo yapılmakta, kurulanıp UV-A ışını verilmektedir. Haftada üç uygulama ile oral psoralen + UV-A tedavisi kadar iyi yanıtlar alınmakta, bulantı, kusma gibi yan etkiler daha az olmaktadır. Ayrıca hasta daha az kümülatif UV-A dozu almakta, ve gün boyu değil, yalnızca kabinde gözlük kullanılmaktadır. Ancak daha çok ilaç sarf edilmesi, duş kabini ve banyo gibi olanaklar gerektirmesi nedeniyle pahalı bir tedavi yöntemidir.

Banyo PUVA'nın haftada 2, 3 ve 4 gün uygulamaları aynı sıklıklarda verilen oral PUVA ile kanıt değeri B (kanıt düzeyi 2) olan 3 farklı çalışmada karşılaştırılmış ve her iki tedavinin etkinlikleri benzer bulunmuştur³⁷⁻³⁹.

Sistemik PUVA'da olduğu gibi banyo PUVA'ya da çeşitli adjuvan tedaviler eklenebilir. Bunlar, emolyentler, topikal kortikosteroidler ve retinoidlerdir. Banyo PUVA'ya 1 mg/kg/gün etretinat eklenmesinin banyo PUVA'nın etkisini artırdığı gösterilmiştir⁴⁰.

Kombinasyon Tedavileri

Psoriasis tedavisinde etkinliği arttırmak, yan etkileri ve maliyeti azaltmak amacıyla PUVA ile kombine tedaviler de uygulanabilir. Kombine tedaviler arasında topikal steroid+PUVA, antralin+PUVA, metotreksat+PUVA, UV-B+PUVA, ve retinoid+PUVA (re-PUVA) sayılabilir.

Asitretin ve UV

UV ışığı ile en sık kombine edilen sistemik tedavi sistemik retinoidlerdir. Bugüne kadar sistemik retinoid+UV-B ve sistemik retinoid+PUVA tedavilerinin etkinliğinin değerlendirildiği pek çok çalışma bulunmaktadır⁴¹⁻⁴⁵. Tüm bu çalışmalardan elde edilen sonuç, aynı miktarda iyileşme elde edebilmek için daha az sayıda tedavinin yeterli olduğudur. Tedavi süresince total UV dozu daha az kalmaktadır. Hatta düşük doz asitretin, UV tedavisinin etkinliğini artırabilmektedir⁴⁵. Böylece retinoid yan etkileri daha az görülmekte ve hastalar tedaviyi daha kolay tolere edebilmektedir.

Sistemik retinoid+UV-B veya PUVA kullanımında genel yaklaşım etkinin maksimize edilmesi ve her iki tedaviyle de görülen yan etkilerin azaltılmasıdır. Retinoidlerin stratum korneum ve epidermis kalınlığını azaltıcı etkilerinden dolayı sistemik retinoidlerle iki haftalık başlangıç tedavisini takiben UV

uygulanmalıdır. Daha ince bir epidermis hastaları UV-B'nin etkilerine daha duyarlı kılar. Retinoidlerle başlangıç tedavisini takiben UV-B başlanmadan önce MED'e bakılmalıdır. Tedavi daha sonra standart protokol doğrultusunda yapılmalıdır. UV-B ve PUVA tedavisi sırasında hastalar retinoidlere bağlı fototoksik reaksiyonlara yatkınlık artabileceğinden dikkatle takip edilmelidir. UV-B veya PUVA ile devam etmekte olan tedaviye retinoid eklenecekse UV dozları tekrar ayarlanmalıdır. 2001 yılında yapılan bir konsensus toplantısında Tablo 2'de gösterilen asitretin+UV tedavi protokolü yapılmıştır⁴⁶. Bir başka protokolda ise retinoidler PUVA tedavisinden 5-7 gün önce genellikle 1 mg/kg dozda başlanır ve PUVA ile tedavi sürdürülür. REPUVA ile lezyonların tedaviye yanıtı artar, seans sayısı yaklaşık %30 oranında total UV-A dozu da yarı yarıya azalır. Remisyon sonrası PUVA ile idame tedavisi sürdürülür. Retinoidlerin etkisinin deskuamasyonu hızlandırarak plakların optik özelliklerini PUVA için en optimal düzeye getirerek gerçekleştirdiği düşünülmektedir. Re-PUVA eritrodermik psoriasisli hastalarda da hastalarda daha etkilidir.

Metotreksat ve UV

Özellikle uzun süredir metotreksat tedavisi alan olgularda psoriasisdeki hafif alevlenmeler kontrol altına alınmak istendiğinde, çok faydalı bir kombinasyon tedavisidir. Örneğin kış aylarında gövde ve ekstremitelerde psoriasis aktivitesinde bir artış söz konusu olabilir. Metotreksat dozunun daha yüksek seviyelere çıkarmak yerine haftada 2 veya 3 gün aralıklarla kısa süreli UV-B tedavisi hastalığı tekrar kontrol altına almada etkili bir yoldur. Metotreksatla UV kombinasyon tedavisi 1980'li yılların başlarından itibaren bildirilmektedir⁴⁶.

Bu kombinasyon psoriasis plakları çok kalın olan olgularda da kullanılabilir. Metotreksatla öncü tedavi ile plakların kalınlığı ve skuam azaltılır, böylece UV-B'nin epidermis ve üst dernise penetrasyonu kolaylaşır. MTX ile UV tedavisi kombine edilirken metotreksata bağlı potansiyel güneş yanığı re-call reaksiyonunu önlemek amacıyla Tablo 3'de gösterilen suberitemojenik dozlar kullanılmalıdır. Çok nadir bir reaksiyon olmasına rağmen jeneralize eritem gelişimi hastada çok fazla sıkıntı oluşturur ve gerilemesi günler alır. Metotreksat ve PUVA'nın kombine edildiği çalışmalar da mevcuttur⁴⁷.

Tablo 2. Asitretin-UV Tedavi protokolü

Asitretin-UV tedavi protokolü
UV tedavisinden 2 hafta önce retinoid tedavisine başla 25 mg/gün, >70 kg, 10 mg/gün <70 kg Darbant veya geniş bant UVB kullanılacaksa MED bak PUVA verilecekse düşük deri tipine göre ver UV tedavisi başladıktan sonra asitretin eklendiye UV dozunu %50 azalt

Tablo 3. Metotreksat+UV tedavi Protokolü

Metotreksat+UV tedavi protokolü
MTX ile 3-4 hafta öncesinden tedavi et Dar bant UV-B veya geniş bant UV-B verilecekse MED bak ve suberitemojenik dozlar kullan Düşük doz MTX genellikle yeterli (10-15 mg/hafta)

Metotreksat+PUVA kombinasyonu ile özellikle püstüler psöriasis ve psöriatik eritrodermilerde başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Teorikte rölatif olarak iki immünsupresif tedavinin uzun süreli kombine edilmesi yassı hücreli karsinom için potansiyel oluşturabilir³⁷. Ancak literatürde bunun değerlendirildiği uzun süreli çalışmalar bulunmamaktadır.

Siklosporin ve UV

Bu kombinasyon tedavisi özellikle uzun süreli PUVA tedavisi alan hastalar için potansiyel sorunlar oluşturur. 200 seanstan fazla veya 1000 j/cm²'den fazla PUVA tedavisi alan hastalarda yassı hücreli karsinoma gelişimi için risk bulunmaktadır. Bu nedenle kombinasyonları önerilmez.

Yeni Biyolojikler ve Fototerapi

Biyolojik ajanlarla fototerapi kombinasyonunun değerlendirildiği çalışmalar bulunmamaktadır. Biyolojik ajanlarla fototerapi kombine edilmek istendiğinde bu ajanların deride etki mekanizmalarının ve immün aktivasyonun her bir evresinde inhibe ettikleri spesifik lokalizasyonları iyi anlaşılmalıdır. Örneğin biyolojik ajanın lenfositleri azaltarak mı yoksa sekonder sinyaller ve sitokin aktivasyonu üzerine seçici bir etki mi gösterdiği iyi bilinmelidir. Eğer non-lenfosit azalmasına neden oluyorsa yüksek doz UV-B veya PUVA ile kombine kullanım için iyi bir aday olabilir. Çünkü agresif UV-B tedavisi ile hem epidermis hem de dermisteki CD3 hücreler azalma eğilimindedir. Böylece immün aktivasyonun iki farklı noktası hedef alınacak ve muhtemelen hem sistemik hem de fototerapinin etkinliği artırılabilecektir.

Kaynaklar

1. Duthie MS, Kimber I, Norwal M: The effects of ultraviolet radiation on the human immune system. *Br J Dermatol* 1999;140:995-1009.
2. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P et al: European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris J EADV 2009;23:5-70.
3. Ozawa M, Ferenczi K, Kikuchi T et al: 312-nanometer ultraviolet B light (narrow-band UVB) induces apoptosis of T cells within psoriatic lesions. *J Exp Med* 1999;189:711-8.
4. Green C, Ferguson J, Kakshimipathi T, Johnson BE: 311 nm UVB phototherapy an effective treatment for psoriasis. *Br J Dermatol* 1988;119:691-6.
5. 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;135:519-24.
6. Asawanonda P, Nateetongrungsak Y: Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:1013-8.
7. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R et al: Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997;133:1514-22.
8. Arnold WP, van Andel P, de Hoop D et al: A comparison of the effect of narrow-band ultraviolet B in the treatment of psoriasis after salt-water baths and after 8-methoxypsoralen baths. *Br J Dermatol* 2001;145:352-4.
9. 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;41:728-32.

10. Grundmann-Kollmann M, Ludwig R, Zollner TM et al: Narrowband UVB and cream psoralen-UVA combination therapy for plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:734-9.
11. Leenutaphong V, Nimkulrat P, Sudtim S: Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2000;16:202-6.
12. Markham T, Rogers S, Collins P: Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:325-8.
13. Snellman E, Klimenko T, Rantanen T: Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2004;84:132-7.
14. Kerschner M, Volkenandt M, Plewig G, Lehmann P: Combination phototherapy of psoriasis with calcipotriol and narrow band UVB. *Lancet* 1993;342:923.
15. Guenther L: Tazarotene combination treatments in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:536-42.
16. Kundakçı N, Türsen Ü, Ekmekçi P et al: Psoriasis vulgariste dar bant UVB tedavisinin etkinliği: Ön sonuçlar. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, 1-3 Haziran 2000 Adana.
17. Dover JS, McEvoy MT, Rosen CF et al: Are topical corticosteroids useful in phototherapy for psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 1989;20:748-54.
18. Ring J, Kowalzik L, Christophers E et al: Calcitriol 3 microg g-1 ointment in combination with ultraviolet B phototherapy for the treatment of plaque psoriasis: results of a comparative study. *Br J Dermatol* 2001;144:495-9.
19. Orfanos CE, Steigleder GK, Pullmann H, Bloch PH: Oral retinoid and UVB radiation: a new, alternative treatment for psoriasis on an out-patient basis. *Acta Derm Venereol* 1979;59:241-4.
20. Petrozzi JW: Topical steroids and UV radiation in psoriasis. *Arch Dermatol* 1983;119:207-10.
21. Ramsay CA, Schwartz BE, Lowson D et al: Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. *Dermatology* 2000;200:17-24.
22. Hacker SM, Rasmussen JE: The effect of flash lamp-pulsed dye laser on psoriasis. *Arch Dermatol* 1992;128:853-5.
23. Katugampola GA, Rees AM, Lanigan SW: Laser treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995;133:909-15.
24. Taibjee SM, Cheung ST, Laube S, Lanigan SW: Controlled study of excimer and pulsed dye lasers in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153:960-6.
25. Trehan M, Taylor CR: Medium-dose 308-nm excimer laser for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:701-8.
26. Feldman SR, Mellen BG, Housman TS et al: Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:900-6.
27. Housman TS, Pearce DJ, Feldman SR: A maintenance protocol for psoriasis plaques cleared by the 308 nm excimer laser. *J Dermatolog Treat* 2004;15:94-7.
28. Asawanonda P, Anderson RR, Chang Y et al: 308 nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a dose response study. *Arch Dermatol* 2000;136:619-24.
29. Berg M, Ros AM: Treatment of psoriasis with psoralen and ultraviolet A. A double-blind comparison of 8-methoxypsoralen and 5-methoxypsoralen. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1994;10:217-20.
30. Calzavara-Pinton P, Ortel B, Carlino A et al: A reappraisal of the use of 5-methoxypsoralen in the therapy of psoriasis. *Exp Dermatol* 1992;1:46-51.
31. Coven TR, Walters IB, Cardinale I, Krueger JG: PUVA-induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:22-7.
32. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K et al: *Dermatology in general medicine* 4 th ed. New York. Mc Graw. Hill Inc.1993;1728-55.
33. Kirby B, Buckley DA, Rogers S: Large increments in psoralen-ultraviolet A (PUVA) therapy are unsuitable for fair-skinned individuals with psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;140:661-6.

34. Buckley DA, Healy E, Rogers S: A comparison of twice-weekly MPD-PUVA and three times-weekly skin typing-PUVA regimens for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1995;133:417-22.
35. Saurat JH, Geiger JM, Amblard P et al: Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica* 1988;177:218-24.
36. Torras H, Aliaga A, López-Estebarez JL et al: A combination therapy of calcipotriol cream and PUVA reduces the UVA dose and improves the response of psoriasis vulgaris. *J Dermatolog Treat* 2004;15:98-103.
37. Collins P, Rogers S: Bath-water compared with oral delivery of 8 methoxy-psoralen PUVA therapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 1992;127:392-5.
38. Cooper EJ, Herd RM, Priestley GC et al: A comparison of bath-water and oral delivery of 8 methoxy-psoralen in PUVA therapy for plaque psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:111-4.
39. Calzavara-Pinton PG, Ortel B, Honigsmann H et al: Safety and effectiveness of an aggressive and individualized bath PUVA regimen in the treatment of psoriasis. *Dermaology* 1994;189:256-9.
40. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T: Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 1998;134:207-14.
41. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget et al: Acitretin plus UVB therapy for psoriasis. Comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:591-4.
42. Iest J, Boer J: Combined treatment of psoriasis with acitretin and UVB phototherapy compared with acitretin alone and UVB alone. *Br J Dermatol* 1989;120:665-70.
43. Tanew A, Guggenbichler A, Honigsmann H et al: Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:682-4.
44. Lebwohl M: Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:22-4.
45. Lebwohl M, Drake L, Menter A et al: Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:544-53.
46. Paul BS, Momtaz K, Stern RS et al: Combined methotrexate-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7:758-62.
47. Morison WL, Momtaz K, Parish JA et al: Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1982;6:46-51.