

Foto(kemo)terapinin Erken ve Geç Yan Etkileri

Early and Late Side Effects Associated with Photo(chemo)therapy

Günseli Öztürk

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İzmir , Türkiye

Özet

Fototerapi (PUVA ve UVB) birçok dermatolojik hastalığın tedavisinde sık kullanılan ve etkili bir tedavi yöntemidir. Fototerapide gözlenen yan etkiler akut ve kronik yan etkiler olarak sınıflandırılabilir. Daha çok UV dozları ve ilaç intoleransı ile ilişkili olarak gelişen akut yan etkiler arasında kaşıntı, bulantı, eritem, ödem ve bazen büllerle seyreden fototoksik reaksiyonlar sayılabilir. Akut yan etkiler genellikle ılımlı ve geçicidir. Fototerapiye bağlı kronik yan etkiler arasında deride erken yaşlanma, pigment değişiklikleri ve deri kanseri riskinde artış sayılabilir. En önemli sorun deri kanseri gelişim riskinde artıştır. Özellikle uzun dönem ve yüksek kümülatif dozda PUVA maruziyeti sonucu karşımıza çıkan bu risk zamanla artar ve kalıcıdır. Bu nedenle tedaviye alınacak her hasta için risk/fayda oranının değerlendirilmesi, fototerapi rehberine uyulması, maruziyet dozunu en aza indiren tedavi protokollerinin seçilmesi; hastaların dikkatli ve uzun süreli takibi ile premalign ya da malign lezyonların erken saptanması bu riskin önlenmesi ya da azaltılmasında büyük önem taşır. Bu makalede fototerapinin akut ve kronik yan etkileri son literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmektedir. (*Türkderm 2010; 44 Özel Sayı 2: 86-90*)

Anahtar Kelimeler: Fotokemoterapi, UVB fototerapi, yan etkiler

Summary

Phototherapy (PUVA ve UVB) is a widely used and effective treatment method for a variety of dermatological diseases. Adverse effects associated with phototherapy can be classified as acute and chronic side effects. Acute side effects are mostly related with UV doses and drug intolerance, and include itching, nausea, erythema, edema and phototoxic reactions that sometimes blister formation is seen. Acute side effects are usually moderate and transient. Chronic side effects of phototherapy are early aging of skin, pigmentary changes and increased risk of skin carcinogenesis. The major concern is development of skin cancer. This risk is especially related to long-term exposure and high cumulative doses of PUVA, increase in time and is persistent. Therefore, risk/advantage ratio of phototherapy should be carefully evaluated in each patient, and treatment protocols with minimal UV exposure should be chosen according to the phototherapy guides. Follow-up of the patients for long terms is important in prevention or in reduction of this risk by detecting and treating any premalignant or malignant lesion early. In this article, acute and chronic side effects of phototherapy are reviewed with recent literature findings. (*Turkderm 2010; 44 Suppl 2: 86-90*)

Key Words: Photochemotherapy, UVB phototherapy, side effects

Giriş

Fototerapi (PUVA ve UVB), çeşitli dermatolojik hastalıklarda oldukça etkili ve sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Ancak çeşitli yan etkileri bulunmaktadır. Bunlar akut ve kronik olmak üzere ikiye ayrılır. Akut yan etkileri UV dozları ve ilaç intoleransı ile ilişkili olup eritem,

ödem ve bazen büllerle seyreden fototoksik reaksiyonlar, bulantı ve kaşıntıyı içerir^{1,2,3,4}. Bu yan etkiler psoraleenin uygulama şekline ve tedavi rejimine göre değişiklik gösterebilir. Çoğunlukla geçici ve önemsizdir ancak nadir de olsa hukuki sorunlara yol açabilecek kadar ciddi olabilir⁵. Fototerapinin uzun süreli yan etkileri erken deri yaşlanması, PUVA keratozları, pigment değişiklikleri

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Günseli Öztürk, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, 35100, İzmir, Türkiye E-posta: gunyayla@yahoo.com

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

ve deri malignitesidir^{4,6}. Deri kanseri gelişme riski en önemli sorundur. Bu risk tedavi sayısı ve total kümülatif doz ile ilişkilidir.

Akut Yan Etkiler

Bulantı: Sıklıkla 8-Metoksipsoalen (8-MOP)'a bağlı olup hastaların yaklaşık %12-%30'unda görülür ve bu durum bazen tedavinin kesilmesini gerektirebilir. 5- Metoksipsoalen (5-MOP) ile bu yan etki çok nadirdir. İlacın yemekle birlikte veya dozunun ikiye bölünüp 15 dakika ara ile alınmasıyla önlenir^{1,2,4}. **Kaşıntı:** Hastaların %25'inde gözlenir ve daha çok deri kuruluğu ile birlikte görülür. UVB tedavisi ile PUVA'ya göre daha az görülür. Genellikle hafif ve geçici olmakla birlikte bazen şiddetli ve dayanılmaz olabilir. Sıklıkla 2 hafta içerisinde kendiliğinden geriler.

PUVA Ağrısı: Gerçek fototoksik reaksiyonla ilgisi olmayan PUVA ağrısı, nadir görülür ve mekanizması bilinmemektedir. Tedavinin 4-8 haftasında gelişen, yanma-batma tarzında aralıklı ve şiddetli bir ağrı olup dermatomal ya da yaygın olabilir. Sıklıkla tedavinin devamına rağmen birkaç haftada kendiliğinden kaybolur^{1,2}.

Eritem ve Yanma: Eritem en sık gözlenen yan etki olup aşırı doza bağlıdır^{1,2,4,7}. UVA ile 24 saat sonra gelişip, 48-96 saatte pik yapan eritem, UVB ile 4-6 saat sonra gelişir ve 24-36 saatte pik yapar. Yanma özellikle hızlı doz artışları (örn. %40) ile görülür. Dar band UVB ile yanma PUVA'ya göre daha az gözlenir. Bu tür fototoksik reaksiyonlar daha çok topikal tedavi ile gelişir^{8,9}. Geniş deri alanları etkilendiğinde ateş ve genel kırıklık gibi aşırı toksisitenin sistemik semptomları görülebilir^{1,3}. Ödem ve büllerle birlikte olan güneş yanığına benzer reaksiyon gelişmesi durumunda seans atlanmalı ya da bir sonraki doz azaltılmalıdır. Nonsteroid antiinflamatuvar veya topikal ve sistemik kortikosteroidler semptomları yatıştırmak için gerekebilir ancak erken dönemde verilmelidir. Soğuk kompres ve nemlendiriciler faydalı olabilir. Hastalara PUVA'nın potansiyel tehlikeleri hakkında tam bir açıklama yapılmalı, tedavi öncesi ve sonrası nelere dikkat etmeleri konusunda bilgi verilmelidir.

Psödoporfiya ve Fotoksik Deri Bülleri: Fototerapi sırasında minör travmayı takiben büllerin gelişebildiği bildirilmektedir. Bu lezyonlar aşırı doz UVA veya psoralen ile ilişkilidir. Başlıca akrall bölgelerde görülür ve günler içerisinde kendiliğinden geriler².

Makülopapüler Erüpsiyon: Hastaların %8'inde 5-MOP ile tedavinin erken döneminde intertriginöz bölgelerde asemptomatik makülopapüler erüpsiyon geliştiği bildirilmiştir².

Fotodermatozların tetiklenmesi: Polimorf ışık erüpsiyonu, sistemik lupus eritematozus ve kronik aktinik dermatoz gibi ışık ile ilişkili deri hastalıkları tedavi sırasında alevlenebilir ya da ilk kez ortaya çıkabilir^{1,2,10}.

İlaç Etkileşimleri

Hastadan alınacak detaylı bir ilaç öyküsü, ışığa duyarlandırıcı ilaçları saptamada çok önemlidir. Fototerapi sırasında özellikle fenotiazinler, florokinonlar, amiodarone, antifungaller ve tetrasiklin gibi fotosensitizan herhangi bir yeni ilacın veya kremin kullanılıp kullanılmadığı sorgulanmalıdır^{2,4}. Kereviz sapı, yabani havuç veya incir gibi bazı bitkiler de fotosensitizan

olabileceğinden hastaların tedaviden en az iki saat öncesinde bunlara dokunmaktan kaçınmaları önerilmektedir. Psoralenler, antikoagülanlarla birlikte kullanılmamalıdır².

İnfeksiyonlar: PUVA ve darband UVB tedavisi sırasında Herpes simpleks enfeksiyonu reaktivasyonu bazen de follikülit gelişebilir².

Laboratuvar Bulguları: Geniş çaplı birçok araştırmada laboratuvar verileri incelendiğinde uzun dönem PUVA tedavisi alan hastalarda önemli patolojik bulgu saptanmamıştır^{1,2,3,4}. Hayvan çalışmalarında psoralenlerin aşırı dozlarda hepatotoksik olduğu gösterilmiştir. Ancak insanlarda PUVA'ya bağlı karaciğer hasarı ile ilgili çok az rapor vardır. PUVA tedavisi ile ANA pozitifliğinin gelişmesi konusu tartışmalı olmakla birlikte çoğu çalışmada bu ilişki gösterilememiştir^{1,2}.

Diğer Akut Yan Etkiler: Fototerapi ile likenoid erüpsiyon, akne ya da seboreik dermatite benzer fasiyel dermatit, büllöz pemfigoid, pemfigus vulgaris ve herediter hemorajik telanjiektazi vakaları bildirilmektedir^{2,6,11-13}. Metoksipsoalenlere bağlı alerjik reaksiyonlar çok nadir görülür. Ancak alerjik astım ve bronşiyal irritasyonla birlikte ilaç ateşi ile 5- ve 8-MOP'a bağlı gelişen anafilaksi vakaları bildirilmiştir^{2,14,15}. PUVA geçici tırnak pigmentasyonu¹⁶, onkolizis, subungal hemorajiler ve yüzde hipertrikozise yol açabilir. Diğer yan etkileri ise sinirlilik, baş ağrısı, uykusuzluk, anksiyete, depresyon ve baş dönmesidir².

Hamilelik ve Emzirme: İn vitro deneyler ve hayvan çalışmalarıyla psoralen ve UVA'nın mutajenik olduğu gösterilmiştir. PUVA hamilelikte önerilmez. Ancak gebelik, UVB tedavisi için kontraindikasyon oluşturmaz⁴. Psoralenin alınımından sonra 24 saat içerisinde bebeğe anne sütü verilmemelidir.

Geç Yan Etkiler

Kronik Aktinik Hasar: Fototerapi deride klinik, histolojik, yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açar^{1,2,17}. Uzun süreli PUVA tedavisinin deride yaşlanmaya neden olduğu ve derinin incelmeye hızlandırdığı gösterilmiştir^{18,19}. Derinin fototoksik yaralanması, kümülatif DNA hasarıyla sonuçlanır^{1,6}. UVB epidermal, UVA ise daha derine penetre olması nedeniyle dermal değişikliklere yol açar. Fotoyaşlanma, klinik olarak deride buruşukluk, kuruluk, kabalaşma, telanjiektaziler, çizgilerin belirginleşmesi, sararma, benekli görünümde pigmentasyon, gerginliğinde azalma ve komedonları içeren derinin görünümü ve yapısında çeşitli değişikliklerle kendisini gösterir. Histolojik olarak epidermiste hiperkeratoz, akantoz, melanozis ve fokal epidermal distrofi ile keratinosit ve melanositlerin sayı ve boyutlarında değişiklikler, dermiste ise elastik liflerde parçalanma, kollajenin bazofilik degenerasyonu ve azalması, atrofi, perivasküler amorf materyel birikimi gözlenir.

PUVA Lentijinleri: Fonksiyonel olarak aktif melanositlerin lentiginöz proliferasyonu ile oluşan bu lezyonlar hastaların %20-%50'sinde gözlenir^{1,20,21}. Güneşe açık ve kapalı alanlarda yaygın olarak ortaya çıkarlar. Soler lentigolardan klinik ve histolojik olarak farklıdır. Sınırları daha düzensiz olup daha koyu renklidirler ve homojen olmayan pigment içerirler. Melanositler daha geniş olup sıklıkla sitolojik atipi gösterirler. Sıklıkla psoriatik hastalarda gözlenen bu lezyonlarda melanom riskinde artış söz konusu değildir. Ancak kozmetik açıdan rahatsız edicidirler¹.

Stern ve arkadaşları, 1380 hastayı kapsayan prospektif çalışmalarında, PUVA tedavisinin başlangıcından 20 yıl sonra 300'den fazla tedavi alan hastalarda tedavi sayısı 100'den az olan hastalarla karşılaştırıldığında aktinik ve pigmenter değişikliklerin özellikle güneşe kapalı bölgelerde %40 artış gösterdiğini bildirmişler ve bu değişikliklerin tedavi sayısı ve kümülatif dozla ilişkili bulunduğunu ve kalıcı olduğunu belirtmişlerdir¹⁷.

Hipopigmente ve Depigmente Değişiklikler: Fototerapi hastalarında çok sık olmamakla beraber lökoderma, vitiligo, konfeti benzeri hipopigmentasyon (lökoderma punktatum) ve idiyo-patik guttat hipomelanosis gibi çeşitli klinik formlarda gözlenen hipo ya da depigmente değişiklikler bildirilmiştir²²⁻²⁸. Bu tür lezyonların daha çok mikozis fungoidesli hastalarda gözleendiği bildirilmektedir. Fototerapinin immun fonksiyon değişikliklerine neden olduğu ve hücrel immunitiyi aktive ederek melanositlerin yıkımına yol açtığı kabul edilmektedir.

Ayrıca PUVA tedavisinin nadiren atrofi ile hiper ve hipopigmentasyon kombinasyonundan oluşan deride beneklenme şeklinde pigmenter fenomene yol açabildiği bildirilmektedir².

PUVA Keratozları: Daha çok gövde ve ekstremiteler gibi güneşe kapalı bölgelerde gözlenen zemini geniş, tepesi hiperkeratotik, birkaç mm'den 1 cm'ye değişen boyutlarda, siğilimsi görünümde papüller şeklindedir. Daha çok 100'ün üzerinde tedavi alan, 35 yaş üzeri ve deri tipi I-IV arasında olan erkek hastalarda gözleendiği bildirilmektedir. Prekanseroz olup olmadıkları henüz netlik kazanmamıştır^{29,30}.

Karsinogenez

PUVA'nın deri kanseri riski, DNA hasarı ve immun yanıtın baskılanması ile ilişkilidir. Karsinojenik etkilerinin zamanla artması ve kalıcı olması mutajenik etkilerin deri karsinogenezinde önemli olduğunu desteklediği bildirilmektedir³. PUVA ile tedavi edilen hastalarda deri kanseri riski, tedavi sayısı ve kümülatif UVA dozu ile ilişkilidir^{6,31,32}. Bu riskin ortaya çıkışında ayrıca daha önce siklosporin, metotreksat, arsenik ve UVB/katran gibi karsinojenik potansiyele sahip diğer tedavilerin kullanılmış olması ile kişinin genetik yatkınlığı ve deri tipi gibi faktörlerin de rol oynadığı gösterilmiştir^{6,33}. Ayrıca PUVA ile tedavi edilen psoriasisli hastalarda HPV prevalansının deri kıl follikülerinde artmış olduğu gösterilmiştir³⁴ ve uzun süreli PUVA tedavisinden sonra metotreksat alan hastalarda gelişen skuamöz hücreli kanser (SHK)'lerde HPV DNA'sının saptandığı bildirilmiştir³⁵.

Fototerapi ile ilişkili deri kanserlerinin insidansı ile ilgili çalışmalarda oldukça farklı sonuçlar elde edilmiştir^{36,37}. PUVA tedavisi ile ilişkili deri kanseri riski, en kapsamlı şekilde Stern ve arkadaşları tarafından 1975-1976 yıllarında PUVA tedavisine başlanan 1380 psoriasisli hastanın değerlendirildiği 16 merkezli PUVA takip çalışmasında araştırılmış ve ilk 10 yılda SHK riskinin, 160 veya daha fazla tedavi alan hastalarda önemli derecede arttığı; bu riskin 337 ya da daha fazla PUVA tedavisi alan hastalarda, tedavi sayısı 100'den az olan hastalarla karşılaştırıldığında 8 kattan fazla olduğu gösterilmiştir³⁸. Bu çalışmada ilk 20 yılda 237 hastada 1422 SHK geliştiği ve bu hastaların 9'unda (%3,8) da çoğu genital bölge orijinli olan metastaz gözleendiği; BHK riskinin ise sadece çok aşırı düzeyde (≥ 337 tedavi) PUVA'ya maruz kalan hastalarda ve özellikle 2. dekadadan sonra arttığı bildirilmiştir. Stern ve Lunder, 1984-1998 yılları arasında

yapılan, her biri en az 150 hastadan oluşan ve takip süreleri en az 5 yıl olan 9 çalışmanın metaanalizinde yüksek doz PUVA tedavisinin (≥ 200 tedavi, ya da 2000 J/cm^2), düşük doz tedavi ile karşılaştırıldığında (≥ 100 tedavi, 1000 J/cm^2) SHK riskini önemli derecede (14 kat) artırdığını saptamışlardır³⁹.

Nijsten ve ark ilk maruziyetten yaklaşık 25 yıl sonra tedavi sayısı 200'den az olan hastaların %7'sinde ve 400'den fazla olanların ise yarısından çoğunda en az bir SHK saptamışlardır. Aynı çalışmada 200'den fazla tedavi alan hastaların 1/3'ünde en az 1 BHK geliştiğini ve yüksek doz PUVA tedavisinin melanom dışı deri kanseri riskini önemli derecede artırdığını ve bu riskin kalıcı olduğunu bildirmişlerdir⁴⁰.

Yaklaşık 25 yıllık bir sürede PUVA takip çalışmasına kayıtlı, 892 erkek hastanın 24'ünde (%2,7) toplam 51 genital malignite geliştiği ve bu riskin, yüksek doz PUVA (≥ 300 tedavi) ve/veya UVB/katran'a maruz kalanlarda, düşük doz alanlarla karşılaştırıldığında 4,5 kat artmış olduğu gösterilmiştir⁴¹. Bu çalışmada genital tümör riskindeki artışın, doza bağımlı ve kalıcı olduğu, bu bölgenin tedavi esnasında kapatılması ile riskin azaltılabileceği bildirilmiştir.

PUVA ile tedavi edilen hastalarda melanom riskinin artıp artmadığı halen tartışmalıdır. Birçok çalışmada melanom insidansında artış gözlenmediği bildirilmiştir⁴². Ancak Stern ve ark. PUVA takip çalışmasındaki hasta grubunda melanom riskinin, ilk tedaviden 15 yıl sonra özellikle tedavi sayısı 250'den fazla olan hastalarda yaklaşık 5 kat arttığını gözlemişlerdir⁴³. Daha sonra, Stern ve arkadaşları aynı hasta grubunda yaklaşık 25 yılda 23 hastada 26 invaziv veya insitu malign melanom geliştiğini bildirmişlerdir⁴⁴. Bu riskin yüksek doz PUVA'ya maruziyet ve geçen süre ile arttığını, ayrıca Fitzpatrick deri tipi 1 ve 2 olan hastalarda deri tipi 2 ve 4 olanlara göre 3 kat yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Ancak bu risk nedeniyle tedavinin sonlandırılması gerektiği konusunda fikir birliğine varmışlardır.

Bazı hayvan çalışmalarında dar band UVB ile deri kanseri riskinin arttığı gösterilmiştir. Ancak insanlarda bu tedavinin karsinojenik riski tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda yapılmış çalışmaların çoğunda UVB tedavisi ile deri kanseri riskinde artış olduğu gösterilmemiştir⁴². Weisher ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 195 psoriasis hastasından 126'sına darband UVB, 69'una ise geniş band UVB tedavisi uygulanmış, yaklaşık 6 yıllık izlem süresi sonunda her iki tedaviyle de deri kanseri riskinde artış saptanmamıştır⁴⁵. Man ve ark. tarafından darband ile tedavi edilen 1908 hastanın değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada melanom ve SHK insidansında artış saptanmazken BHK insidansında ılımlı bir artış gözlenmiştir⁴⁶.

PUVA takip çalışmasından 2005'de yayınlanan bir raporda yüksek doz (300 tedaviden fazla) UVB tedavisinin melanom dışı deri kanseri gelişiminde ılımlı bir artışa yol açtığı ve geçmişte PUVA tedavisi almış olan hastalarda bu riskin önemli derecede arttığı bildirilmiştir⁴⁷. Tek bir PUVA tedavisinin tek bir UVB tedavisine göre 7 kat daha karsinojenik bulunduğu; yüksek düzeyde UVB tedavisi ile deri kanseri riskindeki artışın PUVA tedavisi ile gözlenene göre çok daha az olduğu belirtilmiştir.

Lee ve arkadaşları, 1996-2002 yılları arasında 3400 hastayı kapsayan ve 3'ü aynı hasta grubunu içeren 11 çalışmayı incelediklerinde, 10 çalışmada UVB tedavisinin deri kanseri riskini artırmadığı ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğunun gösterildiğini,

bir çalışmada ise bu tedavi ile genital tümör insidansında artış gözlemlendiğini bildirmişlerdir⁴⁸. Daha sonra Hearn ve arkadaşları, PUVA takip çalışmasında 22 yıllık bir dönemde darband UVB tedavisi ile deri kanseri arasında önemli bir ilişki saptamadıklarını ancak daha önce PUVA tedavisi gören hastalarda darband UVB tedavisi ile BHK insidansında küçük bir artış gözlediklerini bildirmişlerdir⁴⁹.

Geçmişte PUVA tedavisi alan psoriasisli hastalarda daha sonra siklosporin gibi immunsupresif ajanlarla tedavi ile SHK riskinin önemli derecede arttığı gösterilmiştir⁵⁰. Böyle bir riskin metotreksat kullanımı ile de bulunduğu ancak bu riskin siklosporine oranla daha az olduğu bildirilmiştir.

Deri kanserleri dışında PUVA tedavisi ile birlikte uzun süreli (en az 36 ay) metotreksat tedavisi alan hastalarda metotreksat almayan hastalara göre lenfoma insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir⁵¹. Ayrıca uzun süreli yüksek doz PUVA tedavisi alan hastalarda Merkel hücreli kanser insidansının da artmış olduğu saptanmıştır⁵². PUVA tedavisi ile internal malignite gelişimi arasında ilişki olduğu bildirilmiş ise de çoğu çalışmada böyle bir beraberlik gösterilememiştir^{2,42,53}.

PUVA karsinogenezinin total UVA dozuna bağlı olması nedeniyle maruziyet dozunu minimize eden tedavi protokolleri deri kanseri riskini azaltabilir. Psoriasisde düşük doz rejimleriyle PUVA'nın kümülatif dozunun %33-%50 azaltılabildiği bildirilmektedir. PUVA ile birlikte retinoidlerin kullanılması, kümülatif UVA maruziyet düzeyini ve aynı zamanda deri kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir⁵⁴.

Oftalmolojik Etkileri: Hayvan çalışmalarında PUVA'nın prematür katarakt oluşumuna yol açtığı bildirilmiştir^{1,2}. PUVA tedavisi alan hastalardaki veriler, eğer öyküsünde yoksa katarakt için risk artışı olmadığını göstermektedir⁴. Bununla birlikte gündüz koruyucu gözlük takılması önerilmektedir. Katarakt gelişme riski yüksek hastalarda 24 saat göz koruması ve düzenli olarak oftalmolojik muayene gereklidir^{2,3}.

İmmunolojik Etkiler: PUVA, gecikmiş hipersensitivite yanıtı ile Langerhans hücre sayısında azalma ve/veya fonksiyonunda bozulmaya yol açarak deri anerjisine yol açmaktadır².

Sonuçlar

Fototerapi (PUVA ve UVB) olası risk ve yan etkilerine rağmen birçok dermatolojik hastalıkta etkili ve sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Uzun süreli yüksek doz PUVA tedavisi gören hastalarda en önemli sorun deri kanseri gelişimidir. Bu risk, tedavi sayısı ve total kümülatif doz ilişkilidir, kalıcı olup zamanla artar. Tedaviye alınacak her hasta risk/fayda oranına göre değerlendirilmelidir⁵⁵. Risk/fayda oranı tedavi edilen hastalığa göre değişebilir. Örneğin mikozis fungoides gibi malign hastalıklarda PUVA'nın uzun süreli riskleri, alternatif tedavilerin çok daha fazla risklere sahip olması nedeniyle önemsenmeyebilir.

PUVA hastalarının eğitimi ve dikkatli uzun süreli takibiyle pre-malign veya malign lezyonların erken saptanması bu tedavi ile birlikte olan morbidite ve mortaliteyi azaltmada yardımcı olacaktır. Ayrıca maruziyet dozunu en aza indiren tedavi protokolleri ile de malignite riskinin azaltılabildiği gösterilmiştir. PUVA'ya yaşam boyu kümülatif maruziyetin 1000-1500 J/cm² veya 150-200 tedaviyi aşmaması; tedavi sayısı 150' den fazla olan hastalarda düzenli aralıklarla dermatolojik muayenelerinin yapılması önerilmektedir.

Deri malignitesi gelişimine yatkınlığı ve öyküsü olan hastalar mümkün olduğunca PUVA tedavisine alınmamalıdır. Fototerapi rehberine uyulması, spesifik deneyimli fototerapi personeli ile çalışılması, total tedavi sayısı ve kümülatif dozların kaydedilmesi çok önemlidir. Geçmişte PUVA tedavisinin uygulanmış olması daha sonra yapılacak karsinojenik potansiyele sahip tedavilerin riskini etkileyebileceği; bu tür tedavilerin geçmişte kullanımının da PUVA karsinogenezini artırabileceği göz önüne alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Krutmann J, Morita A: Therapeutic photomedicine: phototherapy. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. 7'inci Baskı. NewYork, McGrawHill Medical, 2008;2243-62.
2. Laube S, George SA: Adverse effects with PUVA and UVB phototherapy. J Dermatol Treat 2001;12:101-5.
3. Höningmann H, Schwarz T: Ultraviolet therapy. in dermatology: Bologna JL, Jorizza JL, Rapini RP. 2'inci Baskı. Spain, Mosby elsevier, 2008;2053-69.
4. Menter A, Korman NJ, Elmets CA et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 2010;62:144-35.
5. Martin JA, Laube S, Edward C, Gambles B, Anstey AV: Rate of acute adverse events for narrow-band UVB and psoralen-UVB phototherapy. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2007;23:68-72.
6. Breathnach SM, Griffiths CEM, RJG Chalmers, Hay RJ: Systemic therapy. Rook's textbook of dermatology. Ed. Burns T, Breathnach S, Cox NM, Griffiths C. 7'inci Baskı. Oxford, Blackwell science, 2004;72:26-8.
7. Boztepe G, Demirgüneş E, Altaykan A, Şahin S, Karaduman A, Kölemen F: Bir fototerapi ünitesinin 20 yıllık öyküsü. T Klinikleri J Dermatol 2006;16:7-13.
8. Herr H, Cho HJ, Yu S: Burns caused by accidental overdose of photochemotherapy(PUVA). Burns 2007;33:372-3.
9. Anolik R, Brauer JA, Soter NA: An unusual bullous eruption in a patient with psoriasis: calsipotrien phototoxicity. J Am Acad Dermatol 2009;62:1081-2.
10. Fuji N, Urtsu N, Hamakawa M, Futamura S, Okamoto H, Horio T: Chronic actinic dermatitis developed during phototherapy for psoriasis. Photodermatol, Photoimmunol Photomedicine 2002;18:157-9.
11. Barnadas Ma, Gilaberte M, Pujol R, Agusti M, Gelpi C, Aolomar A: Bullous pemphigoid in a patient with psoriasis during the course of PUVA therapy: study by ELISA test. Int J Dermatol 2006;45:1089-92.
12. Freyer EJ, Lebwohl M: Pemphigus vulgaris after initiation of psoralen and UVA therapy for psoriasis. J Am Acad Dermatol 1994;30:651-3.
13. Perez-Garcia M, Fernandez-Jorge B, Almagro M, Delgado J, Paradelo S, Fonseca E: Hereditary haemorrhagic telangiectasia induced by PUVA therapy. EJD 2007;17:250-1.
14. Legat FJ, Wolf P, Kranke B: Anaphylaxis to 5-methoxypsoralen during photochemotherapy. Br J Dermatol 2001;145:821-2.
15. Park JY, Rim JH, Choe YB, Youn JI: Anaphylaxis to 8-methoxypsoralen during photochemotherapy. Photodermatol, Photoimmunol, Photomed 2003;19:37-8.
16. Ledbetter LS, Hsu S: Melanonychia associated with PUVA. J Am Acad Dermatol 2003;48:31-2.
17. Stern RS: Actinic degeneration and pigmentary change in association with psoralen and UVA treatment : a 20 year prospective study. J Am Acad Dermatol 2003;48: 61-7.
18. Ma W, Wlaschek M, Hommel C, Schneider LA, Scharffetter-Kochanek K: Psoralen plus UVA (PUVA) induced premature senescence as a model for stress-induced premature senescence. Exp Gerontol 2002;37:1197-201.

19. Sator PG, Schmidt JB, Hönigsmann H: Objective assesment of photoageing effects using high-frequency ultrasound in PUVA-treated psoriasis patients. *Br J Dermatol* 2002;147:291-8.
20. Arriba AG, Pedraz J, Cabellero MJ, Nam-Cha T, Fernandez-Herrera J, Diez AG: PUVA lentiginos confined to mycosis fungoides lesions. *J EADV* 2007;2:1005-6.
21. Abdel Naser MB, Wollina U, Okby ME, Shiemy SE: Psoralen plus ultraviolet A irradiation –induced lentiginos arising in vitiligo: Involvement of vitiliginous and normal appearing skin. *Clin Dermatol* 2004;29:380-2.
22. Mimouni D, David M, Feinmesser M, Coire CI, Hodak E: Vitiligo-like leukoderma during photochemotherapy for mycosis fungoides. *Br J Dermatol* 2001;145:1008-14.
23. Bhatnagar A, Kanwar AJ, Parsad D, Narang D, De D: Confetti-like hypopigmentation: a rare complication of common phototherapeutic modality. *J EADV* 2007;21:1276-7.
24. Park JH, Lee MH: Case of leukoderma punctata after topical PUVA treatment. *Int J Dermatol* 2004;43:138-9.
25. Dogra S, Jain RJ, Parsad D, Handa S: Leukoderma punctatum following systemic PUVA therapy. *J Int Dermatol* 2002;41:922-3.
26. Friedland R, David M, Feinmesser M, Fenig-nakar S, Hodak E: Idiopathic guttate hypomelanosis-like lesions in patients with mycosis fungoides adverse effect of phototherapy. *J EADV* 2010;24:1026-30.
27. Kulaç M, Karaca Ş, Tokyol Ç: Vitiligo like leukoderma during photokemotherapy. *T Klinikleri J Dermatol* 2007;17:133-7.
28. Kaya TI, Yazıcı AC, Tursen U, İkizoğlu G: Idiopathic guttate hypomelanosis: Idiopathic or ultraviolet induced. *Photodermatol, Photoimmunol, Photomed* 2005;215:270-1.
29. Hassab-El-Naby HMM, Almi HSA, AlSabah HA, Kajeji MM: PUVA keratosis in vitiligo. *J EADV* 2006;20:1013-4.
30. Turner RJ, Sviland I, Charlton F, Farr M: PUVA-related punctata keratoses of the hands and feet. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:476-9.
31. Katz KA, Marcil I, Stern RS: Incidence and risk factors associated with a second squamous cell carcinoma or basal cell carcinoma in psoralen ultraviolet A light treated psoriasis patients. *J Invest Dermatol* 2002;118:1038-43.
32. Park HS, Chun DK: Squamous cell carcinoma in vitiligo lesion after long term PUVA therapy. *J EADV* 2003;17:578-80.
33. Murase JE, Lee EE, Koo J: Effect of ethnicity on the risk of developing nonmelanoma skin cancer following long –term PUVA therapy. *Int J Dermatol* 2005;44:1016-21.
34. Wolf P, Seidi H, Back B, Binder B et al. Increased prevalence of Human papilloma virus in hairs plucked from patients with psoriasis treated with psoralen UV-A. *Arch Dermatol* 2004;140:317-24.
35. Zumbotel U, Schwarze HP, Favre M, Taieb A, Delaunay M: Widespread cutaneous carcinomas associated with Human Papillomaviruses 5, 14 and 20 after introduction of methotrexate in two long term PUVA treated patients. *Dermatology* 2001;202:127-30.
36. Patel RV, Clark LN, Lebowhl M, Weinberg JM: Treatment for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:1001-17.
37. Hobbs J, Lebowhl M, Lim HW: Improving the safety profile of long term PUVA therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:496-7.
38. Stern RS, Leibman EJ, Vakeva L: Oral psoralen and ultraviolet A light (PUVA) treatment of psoriasis and persistent risk of non-melanoma skin cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1278-84.
39. Stern RS, Lunder EJ: Risk of squamous cell carcinoma and methoxsalen (psoralen) and UV-A radiation (PUVA). *Arch Dermatol* 1998;134:1582-5.
40. Nijsten TEC, Stern RS. The increased risk of skin cancer is persistent after discontinuation of psoralen + ultraviolet A: A cohort study. *J Invest Dermatol* 2003;121:252-8.
41. Stern RS, Bagheri S, Nichols K, PUVA Follow Up Study: The persistent risk of genital tumors among men treated with psoralen plus ultraviolet A (PUVA) for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:33-9.
42. Lindelöf B, Sigurgeirson B, Tegner E et al: PUVA and cancer risk: The Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999;141:108-12.
43. Stern RS, Khahn NT, Vakeva LH: Malign melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). *N Engl J Med* 1997;336:1041-5.
44. Stern RS: the PUVA the follow-up study: The risk of melanoma in association with long term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:755-61.
45. Weisher M, Blum A, Eberhard F, Röcken M, Berneburg M: No evidence for increased skin cancer risk in psoriasis patients treated with broadband or narrowband UVB phototherapy: A first retrospective study. *Acta Derm Venereol* 2004;4:370-4.
46. Man I. K, Crombie IK, Dawe RS, Ibbitson SH and Ferguson J: The photocarcinogenic risk of narrowband UVB (TTL-01) phototherapy: early follow-up data. *Br J Dermatol* 152:4:755-7.
47. Lim JL, Stern RS: High levels of ultraviolet B exposure increase the risk of nonmelanoma skin cancer in psoralen and ultraviolet A treated patient. *J Invest Dermatol* 2005;124:505-13.
48. Lee E, Koo J, Berger T: UVB Phototherapy and skin cancer risk. a review of the literature. *Int J Dermatol* 2005;44:355-60.
49. Hearn RMR, Kerr AC, Rahim KF, Ferguson C, Dawe RS: Incidence of skin cancers in 3867 patients treated with narrow-band ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol* 2008;159:931-5.
50. Marcil I, Stern RS: Squamous-cell cancer of the skin in patient given PUVA an cyclosporin: nested cohort crossover study. *Lancet* 2001;358:1042-5.
51. Stern RS: Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol* 2006;142:1132-5.
52. Lunder EJ, Stern RS: Merkel cell carcinomas in patients treated with methoxsalen and ultraviolet A radiation. *N Eng J Med* 1998;22:1247-8.
53. Gach JE, Madrigal AM, Hutton JL, Charles-Holmes R: Retrospective analysis of the occurrence of internal malignancy in patients treated with PUVA between 1986 and 1999 in South Warwickshire. *Clin Exp Dermatol* 2004;29:154-5.
54. Nijsten TEC, Stern RS: Oral retinoid use reduced cutaneous squamous cell carcinoma risk in patient with psoriasis treated with psoralen-UVA: A nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:644-50.
55. Morison WL, Baughman RD, Day RM et al: Consensus Workshop on the toxic effects of long term PUVA therapy. *Arch Dermatol* 1998;234:595-8.