

Fotodinamik Tedavi

Demet KESİCİ¹, Mehmet YILDIRIM²

1- Arş.Gör. Dr. SDÜ, Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Isparta

2- Yrd.Doç.Dr. SDÜ, Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, Isparta

Özet:

Fotodinamik tedavinin etki mekanizması fotosensitizan bir maddenin ışık etkisi ile aktive olması ve oluşan oksijen radikallerinin hücre destrüksiyonu yaratmasına dayanmaktadır. Fotodinamik tedavi, çeşitli tümöral ve non-onkolojik hastalıkların tedavisinde umut verici bir yöntemdir. Bu derlemede, son literatür bilgileri dikkate alınarak fotodinamik tedavinin etki mekanizması, kullanılan çeşitli fotosensitizan maddeler ve ışık kaynakları, dermatolojik endikasyonları ve klinik uygulamaları özetlenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Fotodinamik tedavi, dermatoloji

Photodynamic Therapy

Abstract:

Photodynamic therapy is based on cell destruction which is caused by photoactivation of photosensitizing agents. Photodynamic therapy is a promising modality for the management of various tumors and non-oncologic disease. In this review, considering the recent literature the mechanism of action, the various photosensitizing agents and light sources used, the dermatological indications and clinical applications of photodynamic therapy is summarized.

Key Words: Photodynamic therapy, dermatology

Giriş

Fotodinamik tedavi (FDT), ilgili lezyonun fotosensitizan ajanlarla duyarlı hale getirilmesi ve uygun dalga boyuna sahip ışık kaynakları ile ışığa maruz bırakılması prensibine dayanan bir tür fotokemoterapidir. Fotosensitizan madde (FM), sistemik, lokal, intralezyonel yolla verilebilmektedir. FM, ışık etkisi ile aktive olmakta ve serbest oksijen radikalleri oluşarak hücre yıkımına neden olmaktadır.(1,2,3,4)

Raab tarafından 1900'lerde, ekşi portakalda kültüre edilen "paramecium caudatum" larının ışığa maruz kaldıktan sonra hızlı bir şekilde öldüğünün bulunmasıyla FDT çağı başlamıştır.

Etki Mekanizması

FM'nin selektif olarak seçilmiş dokuda birikmesinin mekanizması detaylı olarak anlaşılamamıştır. Neoplastik dokularda damar sayısı ve permeabilitesinin artması, normal dokuya göre lenfatik drenajın az olması FM'nin retansiyonunu açıklayabilir. Tümörün interstisyel sıvısındaki düşük pH değeri, FM'nin dağılımını ve

lipofilik karakterini artırmaktadır. Böylece FM'nin malign hücreler tarafından alınımı kolaylaştırılmaktadır (1).

Işın, FM tarafından absorbe edildikten sonra tip 1 reaksiyon yolu ile serbest oksijen radikalleri (peroksitler, süperoksit iyonlar, hidrosil radikaller gibi) veya tip 2 fotokimyasal reaksiyon yolu ile tekil oksijen oluşabilir. FDT'de hakim olan reaksiyon tip 2 reaksiyondur. Tip 2 reaksiyon yolu ile oluşan tekil oksijen fotodinamik sitotoksitede esas rolü oynar. Çünkü farklı O₂ türleri ve biyomoleküllerle reaksiyona girme potansiyeli yüksektir. Tekil O₂ hedef dokuda damar endoteline ve hücre membranlarına hasar vererek doku yıkımına neden olmaktadır. Ayrıca konak tarafından salgılanan inflamatuvar ve immün mediatörlerin, bu hasarda rolü olabileceği düşünülmektedir. O bölgedeki doku yıkımına, nekroz ve apoptozun birlikte neden olduğu sanılmaktadır. Tekil O₂'nin yarı ömrünün kısa olması nedeniyle hasar lokalizedir, sağlıklı dokular etkilenmemektedir. (1,7,8)

Vaskülarizasyonu az olan tümörlerde, düşük O₂ konsantrasyonu olması ve sistemik uygulamalarda FM'nin tümör sahasına ulaşma

güçlüğü nedeniyle FDT'nin etkinliği azalmaktadır. (7,8)

FDT ile kriyoterapi ve cerrahi tedaviye göre daha hızlı iyileşme görülmektedir. (4)

Fotosensitizan Maddeler

FDT'de kullanılan çok çeşitli FM vardır, ancak hala tam ideal FM bulunamamıştır. İdeal ajan; kimyasal olarak saf olmalı, neoplastik dokuda lokalize olmalı, ilaç uygulaması ile tümör dokusunda maksimum konsantrasyona ulaşması arasında kısa zaman aralığı olmalı, kısa yarılanma ömrü olmalı ve normal dokulardan hızlı temizlenmeli, penetrasyon ve ışık absorpsiyonu yüksek olmalı, topikal uygulama sonrası etkinliğini kaybetmemeli, tekil oksijen üretimi yüksek olmalı ve toksik olmamalıdır. (1,9,10)

Tablo 1'de FM'ler görülmektedir.

5-Aminolevulinik asid (5-ALA): Sistemik ajanların yaygın fotosensitivite meydana getirmeleri topikal ajan kullanımını gündeme getirmiştir. Bu nedenle str. korneumu daha kolay penetre edebilen küçük pro-drugların kullanılması düşünülmüştür. (11) ALA bunlardan biridir ve hem biyosentezi için gerekli olan protoporfirin IX (Pp IX)' un öncü maddesidir. ALA'nın kendisi direkt fotosensitizan olmayıp tüm hücrelerde doğal bir öncü madde olarak bulunmaktadır. (12) Mitokondriada glisin ve süksinil-CoA, ALA sentetaz aracılığı ile ALA'ya dönüşür. ALA çeşitli basamaklardan geçerek PpIX'a dönüşür. PpIX, Fe+2 ile ferrokatalaz yardımıyla birleşir "Hem" oluşur. Hem, ALA sentetazı inhibe ederek negatif bir feedback ile endojen ALA üretimini kontrol eder. (Şekil 1) Topikal uygulamada böyle bir negatif feedback söz konusu değildir. Tümör dokusunda ferrokatalaz aktivitesinin düşük ve porfobilinojen deaminaz aktivitesinin artmış olması nedeni ile PpIX birikimi olur. (1,7,8,10)

Tümör dokusunda hem metabolizması ve demir içeriğinin farklı olması ayrıca stratum korneum geçirgenliğinin artması, topikal ALA uygulama sonrası PpIX'un selektif olarak birikimine neden olur. (13) PpIX fotoaktif bir ajandır, ışık yardımı ile tekil oksijen üretimi sonucunda hücre hasarlanmasına neden olmaktadır. (1,5,13)

Topikal ALA'nın avantajları ; vücuttan hızlı temizlenmesi, sistemik fotosensitivitenin kısa sürmesi, FM'nin verilmesi ve ışınlanmanın aynı gün yapılabilmesidir. Ancak ALA'nın hidrofilik bir madde olması nedeniyle penetrasyonun yeterli olmaması derine lokalize tümörlerde so-

run oluşturmaktadır. Böyle durumlarda keratini-ze doku ve nodüler lezyonlara daha kolay penetre olabilmesi nedeniyle, lipofilik olan ALA esterlerinin kullanılması farklı bir tedavi seçeneği olabilir. (1,7)

Ayrıca ALA oral olarak 30-60 mg/kg dozda kullanılabilir ancak bulantı, kusma, baş ağrısı, dolaşım yetmezliği ve karaciğer enzim seviyelerinde yükselmeye neden olabilir. (10)

Multiple FM Kullanımı: FDT'de multiple FM uygulaması, daha düşük dozda ilaç kullanma olanağı verdiği için yan etkileri de azaltılabilmektedir. Yapılan bir çalışmada tek başına ALA (250 mg/kg) veya fotofrin (5 mg/kg) kullanımına göre, ALA (250mg/kg)+Fotofrin (1mg/kg) kullanımının hem daha etkili olduğu hem de fotofrinin indüklediği fotosensitiviteyi azalttığı gösterilmiştir. (1)

Adjuvan Terapotik Ajanlar

ALA; Desferoxamine, EDTA (Ethilen diamin tetra asetik asit), DMSO (dimetil sülfoksid) gibi ajanlarla birlikte kullanıldığında tedavi etkinliği artmaktadır. Desferoxamine, ferrik iyonlar ile şelasyon yaparak hem sentezini engeller ve PpIX birikimine neden olur. DMSO, ALA ile birlikte kullanıldığında deri permeabilitesini artırarak ilaç penetrasyonunu artırır. Ca EDTA, porfirin sentezi indükleyicisi olup ferrik iyonlarla şelasyon yapar. Böylece ALA ile birlikte kullanıldığında PpIX birikimini artırır.

1,10 phenanthroline; ALA ile birlikte PpIX akümülyasyonunu artırır. Hipertermi, kemoterapotikler, vazoaktif bileşikler, mitomisin, biyoreduktif maddeler, tümör nekrozis faktör alfa ve glikoz, FDT etkinliğini artırmaktadır. (8,14)

Işık Kaynakları

FDT'de Tablo 2'de özetlenen lazer ve nonlazer ışık kaynakları kullanılabilir. Lazerler multiple lezyonlarda aynı anda tedavi imkanı sunarlar ve küçük lezyonlarda tercih edilmelidir. Lazerlerin dezavantajları arasında pahalı oluşları, eğitilmiş personel ihtiyacı olması ve büyük lezyonların tedavisinde etkilerinin kısıtlı olması sayılabilir. Ancak solid faz diod lazer 780-850nm infrared ışınımı ile umut veren ve daha ucuz ışık kaynaklarıdır. Nonlazer ışık kaynakları lazerler kadar etkili olup geniş deri lezyonlarının tedavisinde lazer sistemlerine üstündür. (5,10,13)

FDT Endikasyonları

FDT dermatolojik hastalıkların yanısıra akciğer, özefagus, kolon, periton, plevra, genitouriner sistem, göz ve beyin tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Onkolojik endikasyonlar dışında ateroskleroz, infeksiyöz hastalıklar, balon tedavisi sonrası restenozun engellenmesi ve romatoid artrit tedavisinde de kullanılmaktadır. (1,4,7) FDT'nin dermatolojik hastalıklarda kullanıldığı endikasyonlar Tablo 3'de gösterilmektedir.

1. Onkolojik Endikasyonlar

Genel olarak cerrahi eksizyon deri tümörlerinin en etkili tedavi şeklidir. Ancak süperfisyel BCC ve solar keratoz gibi yaygın ve multiple lezyonlarda, burun, kulak ve göz kapığı gibi cerrahi girişimin güç olduğu bölgelerde fonksiyonel ve kozmetik açıdan alternatif tedavi yöntemleri gereklidir. (14,15)

FDT'de belirlenmiş standart doz yoktur. Uygulanacak doz tümörün cinsi ve kullanılan FM'ye göre değişiklik gösterir. Ancak yapılan çalışmalarda lezyonların tedavisinde 25-300 j/cm² arasındaki ışık dozlarının kullanıldığı bildirilmiştir. Psoriasis gibi inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde deri tümörlerine göre daha düşük dozlar yeterli olmaktadır. (8,9) Kullanılan ışık kaynakları karsinogeneze neden olmadığı için daha önce radyoterapi ile tedavi edilen tümörlerde de FDT kullanılabilir. (15)

Solar Keratoz

FDT'ye en iyi cevap veren hastalık solar keratozdur. Yapılan birçok çalışmada topikal ALA-FDT ile solar keratoz tedavisinde %60-100 arasında değişen oranlarda cevap alındığı bildirilmiştir. (16,17,18,19,20) Baş ve boyunda yerleşen solar keratozlar, gövde ve ekstremitelerde yerleşenlere göre daha iyi cevap vermektedir. (13,17,21)

Kurwa ve ark yaptıkları çalışmada, topikal ALA-FDT ile 5-fluorourasili (5-FU) karşılaştırmışlardır. Her iki tedavinin etkinlikleri arasında fark bulamadıklarını, FDT'nin tek seansla tedavi olanağı sunması ve daha ucuz olması nedeniyle tercih edilebilecek bir yöntem olduğunu rapor etmişlerdir. (22)

Stender ve ark aktinik keilitli 3 hastada topikal ALA-FDT ile oldukça başarılı olduklarını bildirmişlerdir. (23)

Bowen Hastalığı

Bowen hastalığında fotofrin ve topikal ALA kullanılarak uygulanan FDT ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Cairnduff ve ark %97, Stables ve ark %90, Calzavara-Pinton ve ark %100 ve Svanberg ve ark %90 oranında başarılı olduklarını rapor etmişlerdir. (7,8,15) Fijan ve ark bu çalışmaların aksine %50 oranında cevap elde ettiklerini bildirmişlerdir. (7)

Morton ve ark. Bowen hastalığında topikal ALA-FDT ile kriyoterapiyi karşılaştırdıkları çalışmalarında, FDT'nin kriyoterapi kadar etkili olduğunu ve yan etkisinin daha az olduğunu bildirmişlerdir. Aynı yazarlar bir başka çalışmada topikal ALA-FDT ve 5-FU'nin tedavi etkinliklerini karşılaştırmışlardır. Topikal ALA-FDT ile %88, 5-FU ile %67 oranında cevap aldıklarını rapor etmişlerdir. (13)

Bowen hastalığında FDT özellikle geniş ve büyük lezyonlarda, cerrahi tedavinin güç olduğu anatomik lokalizasyonlarda tercih edilebilir bir tedavi seçeneğidir. (13,24)

Queyrat eritroplazisinde topikal ALA-FDT ile Bowen hastalığına göre daha düşük cevap elde edilmiştir. (25)

Bazal hücreli karsinoma

Bazal hücreli karsinoma (BHK) tedavisinde FDT özellikle süperfisyel formda etkili bulunurken nodüler BHK'da ise başarı oranları daha düşüktür. Morfeiform, infiltratif, pigmente BHK'larda ve burunda yerleşen tümörlerde FDT etkinliği azalmaktadır. (10,13) Melanin ışığı absorbe ettiği için pigmente BHK'lu olgular FDT'ye daha az cevap vermektedir. Yoshiyasu ve ark yaptıkları çalışmada pigmente BHK'larda elektroküretajdan sonra uygulanan topikal ALA FDT'nin etkili olduğunu bildirmişlerdir. (26)

Sistemik uygulanan fotofrin ile yapılan çalışmalarda %88-95 oranında tam cevap alındığı bildirilmektedir (8,27). Zeitouni ve ark yaptıkları çalışmada, sistemik fotofrin ile uyguladıkları FDT sonucu 4 yıllık takiplerinde %9 oranında rekürrens saptamışlardır. Fotofrin ve topikal ALA'yı karşılaştırdıklarında, ALA uygulanan olgularda rekürrens oranının 2 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. (13)

Kennedy ve ark %20 ALA kullanarak 80 süperfisyel BHK olgusunda yaptıkları çalışmada, %90 tam cevap aldıklarını rapor etmişlerdir. (7) Svanberg ve ark 25 nodüler BHK lezyonunda %64 tam remisyona sağlarken, 55 süperfisyel BHK lezyonunun tümünde kür elde etmişlerdir. Calzavara-Pinton ve ark yaptıkları ça-

Işımada her lezyon için tedaviyi lezyonlar iyileşinceye kadar 1-3 kez uygulamışlar ve 23 süperfisyel BHK olgusunda %87, 30 nodüler BHK lezyonunda %50 kür elde ettiklerini rapor etmişlerdir. Ceylan ve ark %20 topikal ALA uygulayarak yaptıkları çalışmada süperfisyel BHK'lu olgularda %92.8 tam cevap alırken nodüler lezyonlarda bu oranı %25 olarak bildirmişlerdir. (12)

Tümör kalınlığı 3 mm'den az olan tümörler için tek seans yeterli olurken 3 mm'den fazla olan tümörlerde 2-3 seans gerekmektedir. (4,15)

Wang ve ark yaptığı bir çalışmada BHK'larda, kısa iyileşme süresi ve daha az skar kalması nedeniyle FDT'nin kriyoterapiye tercih edilebileceğini bildirmişlerdir (28)

Nevoid BHK sendromunlu vaka sunumlarında topikal ve sistemik FDT'nin başarılı olduğu bildirilmiştir.(5)

Skuamöz Hücreli Karsinoma

Skuamöz hücreli karsinoma (SHK)'nın sistemik porfrin deriveleri veya topikal ALA ile uygulanan FDT'ye cevap oranları %33-100 arasında değişmektedir. Ancak fotofrin - FDT uygulamalarında, ALA-FDT'ye göre daha iyi sonuçlar alındığı bildirilmiştir. (13)

Süperfisyel SHK'lar invaziv olanlara göre daha iyi cevap vermektedir. Calzavara-Pinton ve ark yaptıkları çalışmada, süperfisyel SHK'da %91.6, invaziv SHK'da %83.3 cevap elde etmişler ancak 29 aylık takipleri sırasında bu oranların sırasıyla %80 ve %33.3'e düştüğünü bildirmişlerdir.(13) Wolf ve ark ise, topikal ALA-FDT uyguladıkları süperfisyel SHK'lu olgularda yaptıkları çalışmalarında %83 oranında tam cevap aldıklarını bildirmişlerdir. (29)

Nodüler SHK'larda topikal ALA-FDT ile cevap oranları çok düşük saptanmıştır. FDT, yüksek rekürrens oranı olması ve metastaz riskini artırması nedeniyle cerrahinin kontrendike olduğu hastalarda tercih edilebilir.(1,5,10,13) Gross ve ark. fotofrin ile FDT uyguladıkları alt dudakta yerleşmiş yaygın SHK'lı olguyu başarılı bir şekilde tedavi ettiklerini rapor etmişlerdir.(30)

Wolf ve ark. Xeroderma pigmentozumlu kadın hastanın elinde yerleşimli SHK lezyonunu, topikal ALA-FDT ile tedavi ettiklerini ve 6 ay içinde rekürrens saptamadıklarını bildirmişlerdir. (8)

FDT, multiple SHK olan organ transplantasyonlu, cerrahi tedavinin zor olduğu hastalarda da uygulanabilir. (13)

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 7(4): 37-45

Kaposi Sarkomu

FDT, AIDS'li hastalarda gelişen oral ve kutanöz kaposi sarkomunun palyatif tedavisinde kullanılabilir. Bu hastalarda immüsupresyonu artırmadığı için tercih edilebilecek bir tedavi yöntemidir. (7,13,31)

Hebeda ve ark 2mg/kg fotofrin ile birlikte 70-120 J/cm² ışık dozu uyguladıklarında kabul edilemeyecek düzeyde skar oluştuğunu tespit etmişlerdir. Fakat sonradan Bernstein ve ark fotofrin dozunu 1mg/kg'a indirip ışık dozunun 250-300 J/cm²'ye çıkararak minimal skar oluşumu ile optimum tümör cevabı elde ettiklerini rapor etmişlerdir. (1,13)

Fotofrin ve HPD ile yapılan çalışmalarda 2-7 aylık takiplerde tam cevap oranı %47 olarak bildirilmiştir. (13)

Mikozis Fungoides

Mikozis fungoides (MF), tedavisinde FDT umut verici bir yöntemdir. İn vitro olarak FDT'nin malign insan T hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği ve PpIX'un özellikle lenfositik infiltratta biriktiği gösterilmiştir. (13)

FDT'ye MF'in klinik cevap oranları %50-100 arasında değişmektedir.(8,13) Wolf ve ark topikal ALA-FDT ile plak evresinde 2 MF'li hastayı tedavi etmişler ve 6 aylık takipte rekürrens olmadığını bildirmişlerdir.(32) Babich ve ark patch ve plak dönemindeki MF olgularının en az 2, tümör evresinde ise 5-7 seans tedavi sonrası gerilediğini rapor etmişlerdir.(13)

MF tedavisinde FDT'nin etkinliği konusunda karar verebilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Deri Metastazları

Deri metastazlarında FDT palyatif amaçla kullanılabilir. Sistemik FM kullanımını çok daha etkilidir. Özellikle meme karsinomu metastazlarında kullanılmış, başarı oranının düşük ve rekürrens sık olduğu bildirilmiştir. (1,10,13)

Malign Melanoma

Primer kutanöz melanomların tedavisinde düşük cevap oranı ve sık rekürrens görülmesi nedeniyle FDT'nin yeri yoktur.(10,13) Melanın ışığı absorbe ettiği için malign melanoma ve diğer pigmente tümörler FDT'ye dirençlidir.

(8,10,13,14)

2. Nononkolojik endikasyonlar

Psoriasis:

Psoriasis tedavisinde sistemik hemato-porfirin ve ultraviyole ile ilk çalışma 1937'de yapılmıştır. (33) Psoriasisde FDT'nin etki mekanizması çok açık değildir. FDT'de direk keratinosit ve endotel hücre toksisitesine ek olarak inflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılanması da rol oynayabilir.(5)

PUVA'yla karşılaştırıldığında FDT'nin avantajları; psoralene göre ALA'nın daha yüksek lezyon seçiciliği göstermesi, UVA'ya göre kırmızı ışığın daha derin penetrasyonu ve PUVA gibi karsinojenik olmaması olarak özetlenebilir.(7,14) Bununla birlikte topikal ALA-FDT uygulamalarında, psoriatik plaklarda ALA'ya bağlı porfirinlerin doku dağılımı homojen değildir. Sistemik ALA kullanımında daha homojen porfirin dağılımı sağlanabilir. Ayrıca tüm vücut ışınlamasında kullanılacak kırmızı ışık kaynağının bulunmaması, psoriasis tedavisinde FDT'nin kullanımı kısıtlamaktadır. Kırmızı ışık veren özel kabinler veya yüksek doz UVA I (340-400 nm) tüm vücut ışınlaması için denenebilir. (7,14)

Collins ve ark topikal ALA-FDT uyguladıkları 22 psoriasisli hastada, tek seans tedavi sonucunda bazı plaklarda tamamen düzelme tespit etmeleri nedeniyle FDT'nin psoriasisde etkin olduğunu belirtmişlerdir. (34)

Weinstein ve ark porfimer sodyum ve argon-pumped dye lazer kullanarak, tek seans uyguladıkları çalışmalarında psoriatik plaklarda kısmi düzelme gözlemişlerdir. Bir başka çalışmalarında ise aynı ışık kaynağı ile topikal ALA uygulamışlar. Haftada 1 kez, 4 seansla daha iyi sonuçlar almışlardır.(8) Psoriasis'de FDT'nin daha başarılı olabilmesi için tekrarlayan uygulamalara ihtiyaç vardır.(34)

Human Papilloma Virus Enfeksiyonları

Verrüka vulgaris olgularında Kennedy ve ark, Ammann ve ark topikal ALA-FDT ile başarılı olamadıklarını bildirmişlerdir.(5) Bunlara karşılık Procaccini ve ark ise, plantar verrülü olgulara haftada 1, maksimum 3 seans olmak üzere topikal ALA-FDT uygulamışlar ve %80 başarı elde ettiklerini rapor etmişlerdir. (7)

Fehr ve ark, 24 kondiloma akuminatalı olguda topikal ALA-FDT uygulamışlar ve genital HPV enfeksiyonlarında alternatif bir tedavi olabileceğini bildirmişlerdir. (35)

SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 7(4): 37-45

Karer ve ark. Epidermodisplazya verrüsiformis'li olgularında topikal ALA-FDT ile tam remisyona sağladıklarını rapor etmişlerdir. (36)

Diğer Endikasyonlar

Alopesi areata (AA); Monfrecola ve ark 2 AA'lı olguda topikal HPD ve UVA ile haftada 3 kez uygulama yapmışlar, 8-10 hafta sonra alopesik plakların kaybolduğunu belirtmişlerdir. (8) Buna karşılık Bissonette ve ark topikal ALA-FDT uyguladıkları 6 AA'lı hastada başarısız olmuşlar ve AA tedavisinde FDT'nin etkisiz olduğunu bildirmişlerdir. (37)

Divaris ve ark yaptıkları deneysel çalışmada farelere sistemik ALA uygulaması sonrası kıl follikülü çevresinde ve sebace bezlerde yoğun PpIX birikimi tespit etmişlerdir. ALA-FDT sonrası kıl follikülü ve sebace bezlerde selektif bir fototoksik hasar gözlemişlerdir.(5) Buna dayanarak FDT'nin hirsütizm ve aknede kullanımını gündeme gelmiştir.

Akne vulgaris; Itoh ve ark, Hongcharu ve ark topikal ALA-FDT uyguladıkları çalışmalarında, akne tedavisinde FDT'nin etkili olduğunu bildirmişlerdir. (38,39,40)

Vasküler malformasyonlar; Lin ve ark 130 Port-Wine stain'li olguda FDT ile başarılı sonuçlar elde etmiştir. Keller ve ark mesane karsinomu nedeniyle sistemik HPD ile FDT uygulanan hastada kapiller hemanjiomunda başarılı bir şekilde tedavi olduğunu bildirmişlerdir. (1)

Henta ve ark. vulvar Paget hastalığı olan olgularını topikal ALA-FDT ile başarılı bir şekilde tedavi ettiklerini rapor etmişlerdir. (41)

Dierickx ve ark. sebace nevusunu olan bir olguya topikal ALA-FDT uyguladıklarını ve başarılı olduklarını bildirmişlerdir. (42)

Yan Etkiler

Işık uygulaması sırasında, iğnelenme, yanma, kaşıntı ve ağrı hissedilebilir. Hasta tolere edemezse lokal anestezipler veya benzodiazepin ile premedikasyon uygulanabilir. Tedavi alanında oluşan

eritem ve ödem topikal kortikosteroidlerle kontrol altına alınabilir. Yüksek doz ışık kullanıldığında bül, ülserasyon ve ciddi nekroz oluşabilir. (1,5)

FDT'de sistemik FM kullanımıyla her zaman fotosensitivite görülür. İlacın dozu ve tipine göre süresi değişmektedir. FDT tedavisi sonrasında görülen kutanöz fototoksik reaksiyonlar arasında; acıma hissi, ödem, eritem, bül

ve fotofobi sayılabilir. Kimyasal güneşten koruyucular görünür ışığı bloke edemedikleri için yeterli koruma sağlayamazlar. (1,5)

Abramson ve ark laringeal papilloma için uyguladıkları HPD-FDT'nin olgularında sistemik lupus eritematozusu alevlendirdiğini tespit etmişlerdir. (1)

Wooten ve ark olgularında HPD infüzyonu sırasında geçici ürtiker olduğunu bildirmişlerdir. (1)

Wolf ve ark solar keratoz ve SHK için ALA-FDT uygulanan bir hastada, solar keratozlara komşu bir alanda malign melanoma geliştiğini tespit etmişlerdir. FDT direkt olarak DNA'yı hasarlamaz dolayısıyla mutajenik değildir. Burada FDT'nin inflamasyona neden olması ve immüsupresif etkisi nedeniyle karsinogeneze katkısı olabileceği düşünülmüştür. FDT tümör başlatıcı olmasa da önceden varolup klinik olarak görülmeyen malign melanositik hücreleri uyarak hızlı tümör formasyonuna neden olduğu sonucuna varılmıştır.(43)

FDT'nin kozmetik sonuçları çok iyidir. Genellikle skar formasyonu minimaldir yada hiç izlenmez. En sık görülen problem FDT'nin in-

düklelediği hipo veya hiperpigmentasyondur. Tedaviden sonra birkaç ay içinde bunlarda iyileşir. (1,5)

FDT'nin solar keratoz, Bowen hastalığı, süperfisyel BHK ve SHK'da etkili bir tedavi yöntemi olduğu bulunmuştur. Diğer dermatolojik hastalıkların tedavisinde umut verici olmakla birlikte, yeni çalışmaya ihtiyaç olduğu kanısındayız.

Yazışma Adresi:

Dr.Demet Kesici

Süleyman Demirel Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı

ISPARTA

Tel: (246) 237 17 37-57

Fax: (246) 237 17 62

TABLO 1: Fotodinamik tedavide kullanılan fotosensitizan maddeler ve prekürsörleri

1. Porfirinler

- Hematoporfirin derivesi (HPD)
- Dihematoporfirin ester (fotofrin 2)
- Porfimer sodyum (fotofrin)
- Tetrasodyum-meso-tetrafenilporfrinsülfopenil

Porfirin prekürsöleri:

- 5-Aminolevulinik asid (ALA)
- ALA esterleri (metil, propil, etil, pentilester)

2. Ftalosiyanınlar

- Kloroaliminyumtetrasulfoftalosiyanın (CASPe)
- Çinko II ftalosiyanın
- Slikon naftalosiyanın

3. Klorinler

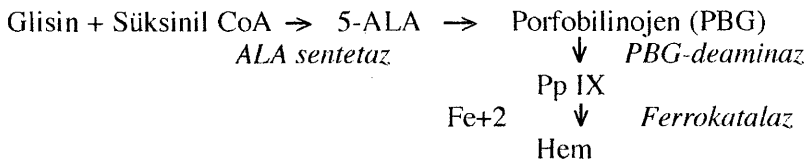
- Monoaspartil klorin e6 (Npe6)
- Benzoporfirin derivesi (BPD)

4. Porfisinerler

- 9-asetoksi- 2,7,12,17- tetra -N-propilporfisiner

5. Diğerleri

Floreseinerler, purpurinerler (tin etiopurpirin=SnET2), hiperisin, furokumarinerler, metilen mavisi, roze bengal, verding



Şekil 1: Hem biyosentezi

Tablo 2: FDT’de kullanılan ışık kaynakları

<p>1. LAZERLER:</p> <ul style="list-style-type: none">a. Argon ion pumped dye lazerb. Nd: YAG lazer- pumped dye lazerc. Gold vapor lazerd. Solid faz diode lazer (780-850 nm) <p>2. NON-LAZER IŞIK KAYNAKLARI:</p> <ul style="list-style-type: none">A. Nonkohorent geniş bant ışık kaynaklarıa. Ark lambaları (Halojen filtreli veya xenon ark lambaları)b. Mavi ışık floresan tüplerd. Akkor lambaları (slide projekterlörü) <p>B. LED (Light emitting diodes)</p>

Tablo 3 : Dermatolojik hastalıklarda FDT kullanım endikasyonları.

<p>1. ONKOLOJİK ENDİKASYONLAR:</p> <ul style="list-style-type: none">A. PREKANSERÖZ LEZYONLARa. Solar Keratozb. Queyrat eritroplazisiB. MALİGN HASTALIKLARa. Bazal hücreli karsinomab. Skuamöz hücreli karsinomac. Bowen hastalığıd. Kaposi sarkomue. Mikozis fungoidesf. Malign melanomag. Metastazlar <p>2. NON-ONKOLOJİK ENDİKASYONLAR</p> <ul style="list-style-type: none">a. Psoriasisb. Viral hastalıklarc. Vasküler malformasyonlard. Hirsütizme. Alopesi areataf. Akne vulgaris

Kaynaklar

1. Kalka K, Merk H, Mukhtar H. Photodynamic therapy in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42 (3): 389-413.
2. Tsoukas MM, Lin Gc, Lee Ms, Anderson RR, Kollias N. Predictive dosimetry for threshold phototoxicity in photodynamic therapy on normal skin: red wavelengths produce more extensive damage than blue at equal threshold doses. *J Invest Dermatol* 1997; 108:501-506.
3. Frazier CC. Photodynamic therapy in dermatology. *Int J Dermatol* 1996; 35 : 312-316.
4. Fritsch C, Goerz G, Ruzicka T. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 1998; 134: 207-214.
5. Bissonette R, Lui H. Current status of photodynamic therapy in dermatology. *Dermatol Clin* 1997; 15:507-519.
6. Lui H. Photodynamic therapy in dermatology. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1631-1636.
7. Birol A, Kundakçı N. Fotodinamik tedavi. *T Klin Dermatol* 2000; 10 (3):222-228.
8. Özdemir F. Fotodinamik tedavi. *Türkderm* 1999; (3): 137-148.
9. Hönigsmann H, Szeimes RM; Knobler R, Fitzpatrick TB, Pathak MA, Wolf K. Photochemotherapy and photodynamic therapy in dermatology. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen Kf, eds. *General medicine 5 th ed.* New York: Mc Graw Hill, 1999: 2893-6.

10. Kurwa HA, Barlow RJ. The role of photodynamic therapy in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 1999; 24: 143-148.
11. Gerscher S, Connelly JP, Beijersbergen GMJ, MacRobert AJ, Watt p, Rhodes LE. A quantitative assessment of protoporphyrin IX metabolism and phototoxicity in human skin following dose-controlled delivery of the prodrugs 5-Aminolevulinic acid and 5-Aminolevulinic acid-n-pentylester.
12. Ceylan C, Özdemir F, Erboz S, Kazandı A, Özol A. Bazal Hücreli karsinomda topikal fotodinamik tedavi. *Türkderm* 1999; 33 (3): 153-157.
13. Zeitouni NC, Shieh S, Oseroff AR. Laser and photodynamic therapy in the management of cutaneous malignancies. *Dermatol Clin* 2001;19: 328-339.
14. Erboz S. Dermatolojide fotodinamik tedavi. *Dermatolojide Gelişmeler-4*. Ed. Aydemir EH, Onsun N. İstanbul, 1999, Gizben tanıtı ve organizasyon ltd şti;168-178.
15. Svanberg K, Andersson T, Killander D, Wang I, Stenram U, Andersson-Engels, Berg R, Johansson J, Svanberg S. Photodynamic therapy of non-melanoma malignant tumours of the skin using topical d-aminolevulinic acid sensitization and laser irradiation. *Br J Dermatol* 1994; 130: 743-751.
16. Markham T, Collins P. Topical 5-Aminolevulinic acid photodynamic therapy for extensive scalp actinic keratoses. *Br J Dermatol* 2001; 145: 502-504.
17. Itoh Y, Ninomiya Y, Henta T, Tajima S, Ishibashi A. Topical -Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy for Japanese actinic keratoses. *J Dermatol* 2000; 27: 513-518.
18. Szeimes RM, Karrer S, Sauerwald A, Landthaler M. Photodynamic therapy with topical of 5-Aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratoses an initial clinical study. *Dermatology* 1996; 192: 246-251.
19. Szeimes RM, Karrer S, Sauerwald A. Photodynamic therapy with topical application of 5-Aminolevulinic acid in the treatment of actinic keratoses: an initial clinical study. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36 (1)
20. Erboz S, Ceylan C, Özdemir F, Kazandı A, Özol A. Solar keratozda fotodinamik tedavi. *Türkderm* 1999; 33 (2); 75-78.
21. Jeffes EW, McCullough JL, Weinstein GD, Fergin PE, Nelson JS, Shull TF, Simpson KR, Bukaty LM. Photodynamic therapy of actinic keratoses with topical 5-Aminolevulinic acid. *Arch Dermatol* 1997; 133: 727-733.
22. Kurwa HA, Yong-Gee SA, Seed PT, Markey AC, Barlow RJ,. A randomized paired comparison of photodynamic therapy and 5-fluorouracil in the treatment of actinic keratoses. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41 (3): 414-418.
23. Stender IM, Wulf HC. Photodynamic therapy with 5-Aminolevulinic acid in the treatment of actinic cheilitis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 454-456.
24. Stables GI, Stringer MR, Robinson DJ, Ash DV. Large patches of Bowen's disease treated by topical aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1997; 136: 957-960.
25. Stables GI, Stringer MR, Robinson DJ, Ash DV. Erythroplasia of queyrat treated by topical aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1999; 140: 514-517.
26. Itoh Y, Henta T, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. Repeated 5-Aminolevulinic acid-based photodynamic therapy following electro-curettage for pigmented basal cell carcinoma. *J Dermatol* 2000; 27: 10-15.
27. Wilson BD, Mang TS, Stoll H, Jones C, Cooper M, Dougherty TJ. Photodynamic therapy for the treatment of basal cell carcinoma. *Arch Dermatol* 1992; 128: 1597-1601.
28. Wang I, Bendsoe N, Klinteberg CAF, Enejder AM, Andersson-Engels S, Svanberg S, Svanberg K. Photodynamic therapy vs. cryosurgery of basal cell carcinomas: results of a phase III clinical trial. *Br J Dermatol* 2001; 144: 832-840.
29. Wolf P, Rieger E, Kerl H. Topical photodynamic therapy with endogenous porphyrins after application of 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol* 1993;1:17-21.
30. Gross DJ, Waner M, Schosser RH, Dinehart Sm. Squamous cell carcinoma of the lower lip involving a large cutaneous surface. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1148-1150.
31. Gür AR. Mikozis fungoideste tanı ve tedavi. XII.Prof.Dr.A.Lütfü TAT simpozyumu. Ed.Erdem C. Ankara, 1995, Ayrıntı Ofset:15-26.
32. Wolf P, Fink-Puches R, Cerroni L, Kerl H. Photodynamic therapy for mycosis fungoides after topical photosensitization with 5-aminolevulinic acid. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 678-680.
33. Stringer MR, Collins P, Robinson DJ, Stables GI, Sheehan-Dare RA. The accumulation of protoporphyrin IX in plaque psoriasis after topical application of 5-aminolevulinic acid indicates a potential for superficial photodynamic therapy. *J Invest Dermatol* 1996; 107: 76-81.
34. Collins P, Robinson DJ, Stringer MR, Stables GI, Sheehan-Dare RA. The variable response of plaque psoriasis after a single treatment with 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. *Br J Dermatol* 1997; 137: 743-749.
35. Fehr MK, Chapman FC, Krasieva T, Tromberg Bj, McCullough JL, Berns MW, Tadir Y. SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2000; 7(4): 37-45

Selective photosensitizer distribution in vulvar condyloma acuminatum after topical application of 5-Aminolevulinic acid. J Am Acad Dermatol 1996 ; 174 (39)

36. Karrer S, Szeines RM, Abels C, Wlotzke, U, Stolz W, Landthaler M. *Epidermodysplasia verruciformis treated using topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy. Br J Dermatol 1999; 140; 935-938.*

37. Bissonette R, Shapiro J, Zeng H, Mclean DI, Lui H. *Topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid does not induce hair regrowth in patients with extensive alopecia areata. Br J Dermatol 2000; 143: 1032-1035.*

38. Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. *Photodynamic therapy of acne vulgaris with topical d-aminolevulinic acid and incoherent light in Japanese patients. Br J Dermatol 2001; 144: 575-579.*

39. Itoh Y, Ninomiya Y, Tajima S, Ishibashi A. *Photodynamic therapy for acne vulgaris with topical 5-aminolevulinic acid. Arch Dermatol 2000; 136: 1093-1095.*

40. Hongcharu W, Taylor Cr, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Andersson RR. *Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. J Invest Dermatol 2000; 15 (2): 183-192.*

41. Henta T, Itoh Y, Kobayashi M, Ninomiya Y, Ishibashi A. *Photodynamic therapy for inoperable vulval Paget's disease using d-aminolevulinic acid: successful mangement of a large skin lesion. Br J Dermatol 1999; 141; 347-349.*

42. Diericks CC, Goldenhersh M, Dwyer P, Stratigos A, Mihm M, Anderson R. *Photodynamic therapy for nevus sebaceus with d-aminolevulinic acid. Arch Dermatol 1999; 135: 637-638.*

43. Wolf P, Fink-Puches R, Reimann-Weber, A.Kerl H. *Development of malignant melanoma after repeated topical photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acidat the exoposed site. Dermatology 1997; 194: 53-54.*