

MİNİMAL ERİTEM DOZU VE MİNİMAL FOTOTOKSİK DOZ ÖLÇÜMÜ

Dilek Seçkin Gençosmanoğlu*

*Prof. Dr., Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul
Yazışma Adresi: Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, İstanbul
e-posta: seckin_dilek@yahoo.com
Çıkar çatışması: Bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

GİRİŞ

Dermatolojide pek çok hastalık ultraviyole (UV) ışınları ile etkin biçimde tedavi edilebilir. Dar bant ultraviyole B (dbUVB) ve psoralen ile ultraviyole A (PUVA) temel fototerapi yöntemleridir. Bu yöntemler, lokalize lezyonlarda lokal tedavi şeklinde, yaygın lezyonlarda ise tüm vücut tedavisi şeklinde uygulanırlar. Dar bant UVB ve PUVA tedavi protokolü, başlangıç UV dozu, doz artışı, tedavi sıklığı ve maksimum doz gibi parametrelerden oluşur. Başlangıç UV dozunu belirlemek için iki yöntem bulunmaktadır: deri fototipine göre belirlenmiş sabit dozların seçilmesi ya da UVB için minimal eritem dozu (MED), PUVA için ise minimal fototoksik doz (MFD) hesaplanması.

MED, bireyin UV'ye karşı duyarlılığını göstermede önemli bir ölçüttür. Deri fototipi ile MED arasında belirgin bir ilişki olmayıp, aynı deri fototipine sahip bireylerde MED değerleri büyük değişkenlik gösterebilmektedir.¹ Aslında dbUVB'ye MED'in %50'si veya %70'i ya da sabit UV dozuyla başlamanın tedavi yanıtını değiştirmediği gösterilmiştir.² Buna karşılık, fototerapiye başlamadan önce yapılan MED testi, bilinmeyen fotosensitivitesi olan hastaların saptanması açısından yararlıdır.^{2,3}

MED'e göre başlangıç dozunu belirlemenin iki önemli avantajı bulunmaktadır:

- 1) MED değeri, deri fototipine göre seçilecek UV dozundan düşük olan hastalarda, tedavinin başında hasta uyumunu kötü yönde etkileyebilecek rahatsız edici eritem oluşumu engellenmiş olur ve "suberitemojenik" bir protokolda tedavi sürdürülür.
- 2) MED değeri, deri fototipine göre seçilecek UV dozundan yüksek olan hastalarda, yeterince yüksek dozlarda tedaviye başlanabilir. Bir başka deyişle, fototerapiye başlangıç dozunu MED'e göre belirlemek, "hastaya özgü" bir fototerapi protokolü uygulanmasında ilk basamağı oluşturur.

MED testi, dbUVB'ye başlangıç dozunu belirlemek için yapılması dışında, fotosensitivite araştırması için de kullanılmaktadır. Kronik aktinik dermatiti olan hastalarda önemli derecede UVB sensitivitesi mevcuttur; bu durum da, dbUVB MED değerinin çok düşük olması ile anlaşılabilir. MED, UVB'nin yanı sıra, farklı dalga bantları için ayrı ayrı hesaplanabilir. Monokromatör adı verilen cihazlar, ışığı, filtreler aracılığı ile dalga bantlarına ayırarak, UVB, UVA ve görünür

ışık spektrumu dahil olmak üzere, her bir dalga bandı için MED değerini ölçebilen, pahalı ve kompleks cihazlardır. Ülkemizde hiçbir fototerapi ünitesinde monokromatör bulunmadığı için, fotosensitif hastanın araştırılması, tedavi amacıyla kullanılan kabinler, lokal tedavi üniteleri ya da MED ölçüm cihazlarından yararlanarak gerçekleştirilebilir. Belirli bir dalga bandı için saptanan MED değerinin düşük olup olmadığını söyleyebilmek için, sağlıklı, fotosensitif olmayan bireylerdeki referans aralığını bilmek gereklidir.⁴

MFD hesaplaması için, oral ya da topikal psoralen kullanımını takiben UVA uygulanır. PUVA tedavisinde MFD'ye göre başlangıç dozunu belirlemenin üç önemli avantajı bulunmaktadır:

- 1) Psoralenin biyoyararlanımı oldukça değişkendir. MFD hesaplanması ile deride, fototoksik yanıt oluşumu için gerekli psoralenin bulunduğu gösterilmiş olur.
- 2) Psoriasisde MFD'ye dayalı tedavi rejiminin, deri fototipine dayalı tedavi rejiminden daha etkili olduğu gösterilmiştir.
- 3) Tedaviye güvenli bir dozla başlanabilir.⁵⁻⁷

Minimal eritem dozu testi

MED, belirli bir doz serisi şeklinde UVB uygulamasından 24 saat sonra *zorlukla farkedilir eritem* oluşturan en düşük UV dozudur.⁷

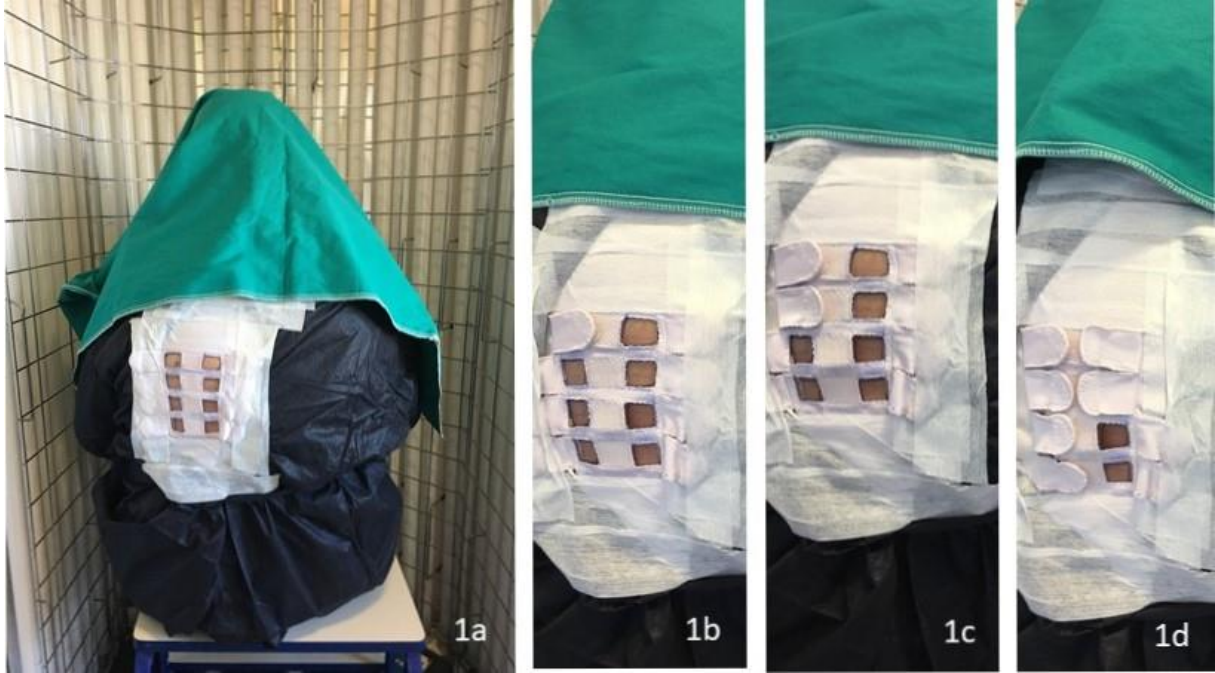
MED testi iki şekilde yapılabilir: 1) dbUVB için kullanılan tedavi ünitesi içinde veya panel lambaların önünde hastayı oturtturarak; 2) Portatif MED ölçüm cihazı kullanarak. MED ölçümü için en uygun alan, sırt orta veya alt kısmıdır, paravertebral alan tercih edilir. Test yapılacak alanda lezyon olmamasına dikkat edilir. Sırt bölgesi,

lezyon varlığı nedeniyle uygun değilse, kol alt iç kısmı, kalça veya karın bölgesinde de test yapılabilir.

Yöntem 1: Kabin beş dakika çalıştırılarak lambaların ısınması beklenir. Hasta, kabin ortasına oturtulur. Hastaya, 8-10 adet, kare şeklinde açık kutucuk içeren, UV opak şablon giydirilir. Bu şablonun yer aldığı test alanı dışındaki tüm bölgeler, UV geçirgen olmayan bir kıyafetle / örtüyle kapatılır, hasta gözlük takar. dbUVB MED ölçümü için önerilen doz serisi deri fototipi 1 ve 2 için 25, 50, 70, 100, 140, 200, 280, 390 mJ/cm² iken, tip 3 ve 4 deri için ilk iki doz atlanıp 550 ve 770 mJ/cm² dozları eklenebilir.⁸ Bu yöntemde en çok dikkat edilmesi gereken noktalar, test alanı dışındaki tüm vücudun uygun şekilde kapatılması, sırt bölgesine yerleştirilen şablondaki kutucuk kenarlarının tam olarak deriye temas etmesinin sağlanması ve hastanın hareketleriyle şablonun kaymasının önlenmesidir (Şekil 1). Bu yöntemin en önemli dezavantajı, oldukça zaman alıcı olması ve hastalar tarafından zor tolere edilmesidir.

MED testi için, kabin şeklindeki kapalı tedavi ünitesi değil de, panel lambalar içeren açık tedavi ünitesi kullanılacaksa, ya da test, tedavi kabininin kapağı önünde yapılacaksa, test yapan kişinin de gözlük takması, UV geçirgen olmayan uzun kollu kıyafet giymesi ve yüzünü güneşten koruyucu ile koruması gereklidir.

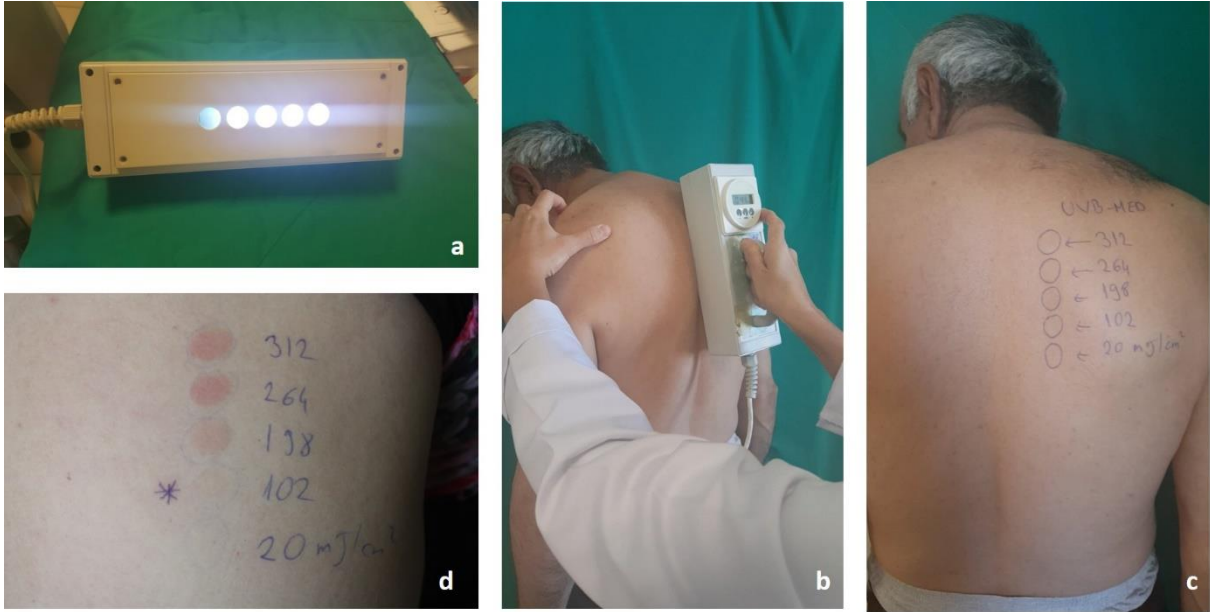
Gerek kabin içinde, gerekse panel lambalarla MED testi yapılabilmesi için irradyasyon ölçümlerinin doğru yapılmış olması, dozimetre ve kalibrasyon için önerilen standartların yerine getirilmiş olması şarttır.^{9,10} Bu şartın karşılanmaması durumunda MED testi yapmanın hiçbir anlamı olmayacaktır.



Şekil 1. Fototerapi kabini içinde MED testi yapılışı. **a)** Hasta kabin içine, test alanı dışındaki tüm vücut kapatıldıktan sonra oturtulur. Şablonun sekiz kutucuğu da açıktır. Kutucukların kenarları deriyle tam temas etmeli, arada boşluk kalmamalıdır. Hasta oturduktan sonra kutucukların kenarları deri üzerinde işaretlenir. MED için deri tipine göre uygulanacak doz serisi seçilir. Şekildeki hastanın deri fototipi 3 olduğu için, 770 mJ/cm² dar bant UVB uygulanacak şekilde kabin çalıştırılır. Farklı marka ve modellerdeki kabinlerde, tedavi sırasında uygulanan dozu gösteren ekranlarda farklılıklar olabilir. Şekildeki hastanın MED testinin yapıldığı kabinin ekranında, uygulanan doz gösterilmektedir. **b)** Uygulanan doz 70 mJ/cm² olduğunda cihaz durdurularak kapı açılır ve ilk kutucuk kapatılır. **c)** Uygulanan doz 100 mJ/cm² olduğunda cihaz durdurularak kapı açılır ve ikinci kutucuk kapatılır. **d)** Doz 390 mJ/cm² olduğunda altıncı kutucuk kapatılır. Yedinci kutucuk 550 mJ/cm² dozuna ulaşıldığında kapatılacaktır. Testi yapmak üzere kabin yanında duran hemşirenin gözlük takması gereklidir.

Aslında en ideal olan, fototerapi ünitelerinin kendi UV metrelerinin olması, bu UV metrenin uygun şekilde, periyodik olarak kalibrasyonunun yapılması^{9,10} ve MED testinden hemen önce, hasta hazırlandıktan ve UV kaynağı içine / önüne oturtulduktan sonra, test alanındaki irradyasyonun UV metre ile ölçülmesi¹¹, $Doz (mJ/cm^2) = Irradyasyon (mW/cm^2) \times Zaman (saniye)$ formülü ile, örneğin hastaya 770 mJ/cm² UVB uygulanacaksa, bu doz için gerekli süreyi hesaplayıp bir kronometre yardımıyla uygun zamanlamayla kutucukları kapatarak testi gerçekleştirmektir.

Yöntem 2: Elde tutulması kolay, portatif, yarı otomatik MED ölçüm cihazları geliştirilmiştir. İçinde dbUVB (TL 01) lambası bulunan bu cihazlar, markaya göre değişmek üzere, 5-10 adet test alanına sahiptir. Test alanlarında bulunan kafes şeklindeki metal folyolar, ışını belirli oranda filtreleyerek, her bir alana farklı UV dozlarının uygulanmasına imkan verir. Örneğin, Durham (Hybec) MED test cihazında 10 test alanı bulunmaktadır, bu test alanlarına uygulanan UV dozu %13 ile %100 arasında değişmektedir.¹² Şekil 2a'da, 15 mm çapında beş açıklığı bulunan bir MED test cihazı görülmektedir, bu cihazda test alanlarındaki UV dozu %7 ile %100 arasında değişmektedir.



Şekil 2. MED ölçüm cihazı ile test yapılışı. **a)** Bu cihazda beş test alanı bulunmaktadır. Hiç filtre içermeyen, %100 açık olan en üstteki alanda yapılan irradyasyon ölçümü örneğin 4 mW/cm^2 ise, 60 saniyelik bir test sırasında bu alana 240 mJ/cm^2 UVB uygulanacak, her bir alandaki filtreler nedeniyle bu doz aşağı doğru gittikçe giderek azalacak, UV'nin %7 oranında geçişine izin veren en alttaki alana 60 saniyede uygulanan UV dozu 17 mJ/cm^2 olacaktır. **b)** Hasta hafif öne eğdirilir ve cihaz hafifçe bastırılır. Uygulanmak istenen doz serisine uygun olacak şekilde zamanlama ayarı yapılarak cihaz çalıştırılır. **c)** Uygulama tamamlandıktan sonra test alanları işaretlenir. **d)** 24. saatte zorlukla farkedilir eritem oluşturan en düşük UVB dozu MED olarak kabul edilir. Bu hastanın MED değeri 102 mJ/cm^2 'dir. Dar bant UVB tedavisine 70 mJ/cm^2 dozunda UVB ile başlanacaktır.

Bu cihazlarla MED testi yapmak hızlı ve pratiktir. Kapalı bir sistem olduğundan ve test alanı dışına UV sızmadığından, testi yapan kişinin ya da hastanın UV'den korunmak için ayrıca önlem alması gerekmez. Bu cihazlarla saptanan MED değerinin, yukarıda anlatılan konvansiyonel yöntemle saptanan MED değerinden daha düşük olduğu gösterilmiştir.^{11,12}

Durham (Hybec) MED cihazının, test öncesi 10 dakika süreyle ısınması, başka bir hasta için kullanılmadan önce 10 dakika süreyle de soğuması gerekmektedir.¹³ Farklı marka ve modellerdeki MED testi cihazlarının teknik özellikleri birbirinden farklı olabileceğinden, ilgili firmadan bu özellikler hakkında bilgi almanın yanı sıra, fototerapi merkezlerinde cihazın irradyasyon ölçümlerini, yukarıda kabin ve

panel lambalar için anlatılana benzer şekilde yapmak gereklidir. Şekil 3'te, beş test alanı olan bir MED test cihazında, kalibre edilmiş bir UV metre ile, her bir test alanındaki irradyasyonun ölçülüp, $\text{Doz} = \text{İrradyasyon} \times \text{Zaman}$ formülü kullanılarak, zamana göre uygulanan UV dozlarının hesaplandığı örnek bir tablo görülmektedir.

Minimal fototoksik doz testi

MFD, psoralenin kullanımını izleyerek belirli bir doz serisinde UVA uygulanmasından 72-96 saat sonra zorlukla farkedilir eritem oluşturan en düşük UV dozudur. Doksan altıncı saatteki eritemin 72. saattekinden daha düşük olduğu gösterilmiş olduğu için, 96. saatte değerlendirme daha uygundur.¹⁴

Güncelleme tarihi		Alan 1	Alan 2	Alan 3	Alan 4	Alan 5
(MED ölçüm cihazı)						
Irradyasyon (mW/cm ²)		4.09	3.46	2.60	1.33	0.27
Düzeltilme faktörü		1.28				
Hasta üzerindeki irradyasyon (mW/cm ²)		5.2	4.4	3.3	1.7	0.34
Zaman (dk)	Zaman (sn)	Doz (mJ/cm ²)	Doz (mJ/cm ²)	Doz (mJ/cm ²)	Doz (mJ/cm ²)	Doz (mJ/cm ²)
00:10	10	52	44	33	17	3
00:20	20	104	88	66	34	6
00:25	25	130	110	82	42	8
00:30	30	156	132	99	51	10
00:35	35	182	154	115	59	12
00:40	40	208	176	132	68	13
00:45	45	234	198	148	76	15
00:50	50	260	220	165	85	17
00:55	55	286	242	181	93	18
01:00	60	312	264	198	102	20
01:05	65	338	286	214	110	22
01:10	70	364	308	231	119	23
01:15	75	390	330	247	127	25
01:20	80	416	352	264	136	27
01:25	85	442	374	280	144	29
01:30	90	468	396	297	153	30
01:35	95	494	418	313	161	32
01:40	100	520	440	330	170	34
01:45	105	546	462	346	178	35
01:50	110	572	484	363	187	37
01:55	115	598	506	379	195	39
02:00	120	624	528.0	396	204	41

Şekil 3. Beş test alanı bulunan MED test cihazının her bir test alanındaki irradyasyon değerlerini ve belirli bir zaman içinde her bir alana uygulanan UV dozunu gösteren örnek tablo. Dozlar, “Doz= irradyasyon X zaman” formülüne göre hesaplanmıştır. Üçüncü satırda, UV metrenin kalibrasyonu sırasında saptanan düzeltme faktörü görülmektedir. UV metrenin yaptığı ölçümü bu düzeltme faktörü ile çarptıktan sonra gerçek irradyasyon değeri elde edilir. (UV metre kalibrasyonu yılda bir kez yapılmalıdır).^{9,10} Bu tablo, UV metrenin kalibrasyonu ve cihazın irradyasyon ölçümleri periyodik olarak yapıldıkça güncellenmelidir.

Oral PUVA için MFD testi yapılacaksa, hasta UVA uygulamasından iki saat önce, tahmini vücut yüzey alanına uygun dozda (25mg/m²)^{7,15} ya da 0.6 mg/kg dozunda oral 8-metoksipsoresalen (8-MOP) alır.⁸ Hasta, MED testi için anlatıldığı gibi, sadece,

sekiz-on kutucuklu bir şablon yerleştirilmiş test alanı açık kalacak şekilde hazırlanır. PUVA tedavisi alacağı kabinin içine veya kabin kapısının önüne, ya da fototerapi ünitesinde lokal PUVA için panel lambalar mevcutsa, bunların önüne oturtulur. MFD

için önerilen doz serisi, 0.5, 0.7, 1.0, 1.4, 2.0, 2.8, 3.9, 5.5, 7.7 ve 10.8 J/cm²'dir.⁸ Test, MED testinde anlatıldığı gibi,

kutucukları kapatarak gerçekleştirilir (Şekil 4).



Şekil 4. Fototerapi kabini içinde MFD testi yapılışı. **a)** Bu hastaya uygulanacak doz serisi 0,5; 0,7, 1,0, 1,4, 2,0, 2,8, 3,9 ve 5,5 J/cm² olarak belirlenmiştir. Hasta kabin içine test alanı dışındaki tüm bölgeler kapalı şekilde ve gözlük takarak oturtulduğunda, verilecek UVA dozu 5,5 J/cm²'ye ayarlanır. **b)** Kutucuklar, her birine uygulanmak istenen doz verildikçe kapatılarak test sürdürülür. Toplam 3,9 J/cm² UVA uygulandığında yedinci kutucuk kapatılmış olur. **c)** 96. saatte yapılan değerlendirmede MFD, “zorlukla farkedilir eritemin” ortaya çıktığı en düşük doz olan 1,4 J/cm²'dir. MED ve MFD testi, aydınlık, bol ışıklı bir ortamda değerlendirilmelidir.

Tüm vücut banyo PUVA için MFD testi yapılacaksa, 30 mL %1,2'lik 8-MOP losyon, 140 litre 37°C suda çözündürülür (psoralen konsantrasyonu: 2.6 mg/litre), hasta bu su içinde 15 dakika kalır ve kurulularak hemen UVA uygulanır. Topikal PUVA'nın daha fototoksik olması nedeniyle, banyo PUVA için MFD testinde önerilen doz serisi, oral PUVA için önerilen doz serisinden düşüktür (0.06–2.7 J/cm²). Topikal PUVA için de MFD 96. saatte değerlendirilir ve MFD'nin %40'ı ile tedaviye başlanır.

Sonuç

MED ve MFD testi yaparak fototerapiye başlamak, dbUVB ve PUVA için altın standart olarak kabul edilebilir. Ancak, bu testlerde mutlak sayısal değerler büyük önem taşıdığından, UV dozimetresinin doğru olması vazgeçilmez bir unsur haline gelmektedir. Fototerapi ünitesi sorumlusunun, üniteye bulunan cihazların dozimetrelerinin doğruluğundan sorumlu olması ve bu konuda gerekli yönlendirmeleri yapması beklenmektedir. Bu ideal koşulun sağlanması durumunda,

etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olduğu uzun zamandır bilinmekte olan

fototerapinin etkili ve güvenli kullanımı uzun yıllar devam edecektir.

KAYNAKLAR

- Gordon PM, Saunders PJ, Diffey BL, Farr PM. Phototesting prior to narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 1998 Nov;139(5):811-4.
- Dawe RS, Cameron HM, Yule S, Ibbotson SH, Moseley HH, Ferguson J. A randomized comparison of methods of selecting narrowband UV-B starting dose to treat chronic psoriasis. *Arch Dermatol.* 2011 Feb;147(2):168-74.
- Dawe RS, Arseculeratne G, Ferguson J. Chronic actinic dermatitis recognized on minimal erythema dose testing prior to narrow-band UVB treatment for psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2005 Apr;21(2):112-3.
- Moseley H, Naasan H, Dawe RS, Woods J, Ferguson J. Population reference intervals for minimal erythema doses in monochromator phototesting. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2009 Feb;25(1):8-11.
- de Wolff FA, Thomas TV. Clinical pharmacokinetics of methoxsalen and other psoralens. *Clin Pharmacokinet.* 1986 Jan-Feb;11(1):62-75.
- Collins P, Wainwright NJ, Amorim I, Lakshmiipathi T, Ferguson J. 8-MOP PUVA for psoriasis: a comparison of a minimal phototoxic dose-based regimen with a skin-type approach. *Br J Dermatol.* 1996 Aug;135(2):248-54.
- Macfarlane L, Bhoyrul B, Ibbotson SH, Dawe RS. Practice when minimal phototoxic and minimal erythema doses are not determinable. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2015 Jul;31(4):224-6.
- McKenna K, Ibbotson S. Principles of phototherapy. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, et al. editors. *Rook's Textbook of Dermatology.* 9th ed. UK: Wiley Blackwell; 2016. p. 1-21.
- Taylor DK, Anstey AV, Coleman AJ, et al. Guidelines for dosimetry and calibration in ultraviolet radiation therapy: a report of a British Photodermatology Group workshop. *Br J Dermatol* 2002;146:755-63.
- Moseley H. Scottish UV dosimetry guidelines, "ScUViDo". *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001;17:230-3.
- Lynch M, Carroll F, Kavanagh A, Honari B, Collins P. Comparison of a semiautomated hand-held device to test minimal erythema dose before narrowband ultraviolet B phototherapy with the conventional method using matched doses. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Dec;28(12):1696-700.
- Otman SG, Edwards C, Gambles B, Anstey AV. Validation of a semiautomated method of minimal erythema dose testing for narrowband ultraviolet B phototherapy. *Br J Dermatol.* 2006 Aug;155(2):416-21.
- Photonet National Managed Clinical Network Guidance for MED testing using the TL01 Hybec device. <http://www.photonet.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/11/2016-07-13-PN-Guideline-MED-Testing-Using-TL01-Hybec-V1.0-Final.pdf>.
- Man I, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. An intraindividual study of the characteristics of erythema induced by bath and oral methoxsalen photochemotherapy and narrowband

-
- ultraviolet B. Photochem Photobiol. 2003 Jul;78(1):55-60.
15. Sakuntabhai A, Diffey BL, Farr PM. Calculation of 8-methoxypsoralen dose according to body surface area in PUVA treatment. Br J Dermatol. 1995 Dec;133(6):919-23.
16. Man I, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. The optimal time to determine the minimal phototoxic dose in skin photosensitized by topical 8 methoxypsoralen. Br J Dermatol. 2004 Jul;151(1):179-82.