

# Dar Bant UVB ve PUVA Tedavilerinin Serum Folat Seviyeleri Üzerine Etkileri

## The Effect of Narrow Band UVB and PUVA Treatment on Serum Folate Levels

Seçil Vural<sup>1</sup>, Hilayda Karakök Güngör<sup>2</sup>, Bengü Nisa Akay<sup>3</sup>, Nihal Kundakçı<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Ordu Devlet Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ordu, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Dar bant UVB (DBUVB) özellikle gebe kadınlarda güvenilirlik profili yüksek olduğu için tercih edilen bir dermatolojik tedavi yöntemidir. Önceki çalışmalar fotodegradasyon ile kanda folat seviyelerinde düşüş olabileceğini öne sürmüştür. Çalışmamızda hastalarımızda folat düzeylerinde fototerapi ile ilişkili bir düşme olup olmadığını araştırdık.

**Gereç ve Yöntem:** Deri ve zührevi hastalıkları anabilim dalına başvurup psoralen ve ultraviyole A (PUVA) veya DBUVB tedavilerinden birini alan ve folik asit düzeyleri takip edilen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların hiçbirinde klinik laboratuvar referans değerinin altında folik asit düzeyi saptanmadı. DBUVB tedavisi öncesi bakılan serum folat seviyeleri ortalama 9,30 ( $\pm 3,22$  SD) 18. seans kontrolde gönderilen folat seviyesi ise ortalama 7,26 ( $\pm 4,82$  SD), 36. seanstaki seviyeleri ise ortalama 8,69 ( $\pm 3,6$  SD) olarak tespit edildi. PUVA tedavisi alanlarda ise tedavi öncesi folat değerleri 9,16 ( $\pm 3,76$  SD), 18. seans sonrası 6,76 ( $\pm 4,89$  SD), ve 36. seans sonrası 9,41 ( $\pm 3,79$  SD), olarak ölçülmüştür. Tekrarlanan ölçümler arasındaki farklılıklar her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** DBUVB ve PUVA tedavileri Fitzpatrick deri tipi genellikle III ve IV olan toplumumuzdaki hastalarda kan folik asit seviyeleri açısından güvenli görünmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Dar Bant UVB, Psoralen ve Ultraviyole A, Serum Folat, Gebe

### Abstract

**Objectives:** Narrow band UVB (NBUVB) treatment is a preferred dermatological treatment modality especially in pregnant women because of high safety profile. Previous studies have shown photodegradation may decrease folate levels in blood. In this study we aim to investigate if phototherapy causes low folic acid levels in our patients.

**Materials and Methods:** Patients applying to dermatology unit and receiving either psoralen plus UVA or NBUVB treatment with regular folic acid level check-ups were analysed retrospectively.

**Results:** In none of the patients folic acid levels lower than reference levels were detected. Mean serum folate values in baseline were 9.30 ( $\pm 3.22$  SD). The mean value after 18 treatment sessions was 7.26 ( $\pm 4.82$  SD), and after 36 sessions was 8.69 ( $\pm 3.6$  SD). In PUVA group baseline mean folate level was 9.16 ( $\pm 3.76$  SD), followed by 6.76 ( $\pm 4.89$  SD) after 18 sessions and 9.41 ( $\pm 3.79$  SD) after 36 sessions. Repeated measure in time were not statistically significant in both groups ( $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** NBUVB and PUVA treatments appear to be safe in regards to blood folic acid levels in our population where Fitzpatrick skin type III and IV is more common.

**Key Words:** Narrow Band UVB, Psoralen and UVA, Serum Folate, Pregnant

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Seçil Vural

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Tel: +90 505 432 46 82 E-posta: secilsaral@gmail.com ORCID: orcid.org/0000-0001-6561-196X

Geliş Tarihi/Received: 25.02.2019 Kabul Tarihi/Accepted: 15.08.2019

©Telif Hakkı 2019 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



## Giriş

Güncel tıbbi uygulamalarda ultraviyole ışınlar bazı hastalıkların tedavisinde belirli dalga boyları belirli sürelerde uygulanarak kullanılmaktadır. Işık tedavileri düşük yan etki profili ve yüksek etkinlik nedeni ile sıklıkla tercih edilmektedir. Işık tedavilerinin en çok tercih edildiği hasta gruplarından bir tanesi de sistemik ilaçların teratojenite endişesiyle geri planda tutulduğu gebe hastalardır (1,2).

Gebelik öncesi dönemde ve gebelik sırasında serum folik asit düzeyleri fetüste nöral tüp defekti oluşumuna karşı koruyucu olduğundan son derece önemlidir. Bazı çalışmalarda dar bant ultraviyole B (DBUVB) ve psoralen-ultraviyole A (PUVA) tedavilerinin fotodegradasyon ve DNA yapım yıkım döngüsünü arttırarak bu tedavileri alan kişilerde serum folik asit düzeylerini düşürebileceğine dair ön bilgiler sunulmuştur (3-5). Bu durum özellikle gebe hastalar açısından önem taşımaktadır. Gebelikte folat eksikliğinin fetal nöral tüp defekti görülme sıklığını arttırdığı bilinmektedir (6). Gebe hastalarda güvenli olduğu düşünülerek sıklıkla tercih edilen DBUVB tedavileri folik asit düzeyinde anlamlı bir düşmeye sebep oluyorsa bebeklerdeki nöral tüp defekt riskini arttırıyor olabilir. Bununla birlikte folat eksikliğinin gebe olmayan hastalarda da klinik önemi bulunmaktadır. Folat eksikliği kolorektal kanser riskinde artışa neden olabilir (7). Folat eksikliğinde ortaya çıkan homosisteinemi depresyon, kardiyovasküler hastalıklar ve demansa zemin hazırlamaktadır (8).

Bu çalışmada DBUVB ve PUVA alan hastalarda serum folik asit düzeylerindeki değişimin incelenmesi amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

Kasım 2014-Mart 2016 tarihleri arasında fototerapi (DBUVB ve PUVA) başlanan hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Fototerapi UV 7002 K21PUVA +21 ve Narrowband UVB fototerapi sistemleri ile verildi. Dozlar deri tipine uygun olarak başlanıp, derinin reaksiyon durumuna göre doz arttırılıp maksimum PUVA için 5 J/cm<sup>2</sup>, DBUVB için 3 J/cm<sup>2</sup> olarak uygulandı. DBUVB tedavisi haftada iki, PUVA tedavisini ise haftada üç defa verildi. Fototerapi başlanmış olan hastaların bazal değerleri, 18. seans ve 36. seanstaki serum folat seviyeleri Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçüldü (referans değeri=3,1-19,2 ng/mL). Çalışmaya folik asit desteği, multivitamin kullananlar, metotreksat gibi folik asit düşürücü özelliği bulunan ilaç kullananlar ile eritrodermik hastalar dahil edilmedi. Hastaların hiç birisinde folik asitin daha kolay yıkıldığı talasemi hastalığı ya da taşıyıcılığı bulunmamaktaydı (9). Hastaların ek ilaç alıp almadığı, eritrodermisinin olup olmadığı, hangi nedenle fototerapi aldığı ve folat veya vitamin takviyesi kullanıp kullanmadığına ilişkin

veriler dosyalarından temin edildi. Fitzpatrick sınıflamasına göre hastalardan beş tanesinin deri tipi II, 36 tanesinin deri tipi III ve geri kalanların (25 hasta) deri tipi IV olarak belirlendi. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 ile ki-kare ve tekrarlanan ölçümler tek yönlü ANOVA testleri kullanılarak gerçekleştirildi. P değeri 0,05'in altında tespit edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Çalışma döneminde toplam 68 hastaya DBUVB ve PUVA tedavisi uygulandı. Üç hasta tedavi sırasında folik asit içeren vitamin replasmanı kullanmaları sebebiyle çalışma dışı bırakıldı. On dokuz hasta ise bazal, 18. ve 36. haftalarda folik asit değerlerine ulaşamadığından çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen toplam 46 hastanın 37'si DBUVB (%80), dokuzu ise PUVA (%20) tedavisi almıştı. Hastaların 29'u (%63) kadın 17'si (%37) erkekti. Hastalar arasında hamile olan bulunmamaktaydı. Fototerapi alan 17 hastada mikozis fungoides, bir hastada pitriyazis likenoides kronika, sekiz hastada pruritus, sekiz hastada psoriasis, 11 hastada vitiligo, bir hastada ise aktinik retiküloid tanıları mevcuttu. Demografik veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.

DBUVB tedavisi öncesi bakılan serum folat seviyeleri ortalama ( $\pm$  SD) 9,30 ( $\pm$ 3,22), 18. seans kontrolde gönderilen folat seviyesi ise ortalama 7,26 ( $\pm$ 4,82) olarak ölçüldü. Serum folat seviyelerinin 36. seanstaki seviyeleri ise ortalama 8,69 ( $\pm$ 3,6) olarak tespit edildi (Şekil 1). Her üç zaman aralığına ait folat değerlerindeki değişimler tekrarlanan ölçümler tek yönlü ANOVA analizi ile kıyaslandığında folik asit düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede değişmediği gözlemlendi (Wilks lambda=0,851, p=0,066). PUVA tedavisi alanlarda ise tedavi öncesi folat değerleri 9,16 ( $\pm$ 3,76), 18.seans sonrası 6,76 ( $\pm$ 4,89) ve 36. seans sonrası 9,41 ( $\pm$ 3,79), olarak ölçülmüştür. Tekrarlanan ölçümler arasındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Wilks lambda=0,629, p=0,188). Hastaların hiçbirinde ölçümlerde folik asit düzeyinde referans düzeylerin

Tablo 1: Demografik veriler

Kadın/Erkek oranı	0,58 (17/29)
Yaş (ortalama)	39,9 (13,08 SS)
Tedaviler	DBUVB 80,4% (37/46) PUVA 19,6% (9/46)
Endikasyon	MF 36,95% (17) PV 17,4% (8) PLK 2,17% (1) Pruritus 17,4% (8) Vitiligo 23,91% (11) Aktinik Retiküloid 2,17% (1)

SS: Standart sapma, DBUVB: Darbant Ultraviyole B, PUVA: Psoralen ve Ultraviyole A, MF: Mikozis fungoides, PV: Psoriasis vulgaris, PLK: Pitriyazis likenoides kronika

altına düşüş izlenmedi. PUVA ve DBUVB tedavisi alanlarda 0, 18, ve 36 seans sonrası ölçülen folat düzeylerinin ortalama ve standart sapmaları Tablo 2'de görülmektedir.

## Tartışma

Folat (vitamin B9) DNA sentezi ve hücre proliferasyonu sırasında tek karbonlu grupların transferini kolaylaştıran, vücut için gerekli bir besindir (10). Folat insan vücudunda üretilmediğinden gıdalarla alınması gerekmektedir. Doğada yapraklı sebzelerde 5-methyltetrahydrofolat (5-MTHF) formunda bulunur. Sentetik olarak folik asit formunda da vücuda alınabilir. Eritrosit folat seviyesi, folat eksikliğini tespit etmede güvenilir bir belirteç olarak kabul edilmektedir (11). Folat eksikliği, DNA sentezinin bozulmasına sebep olur.

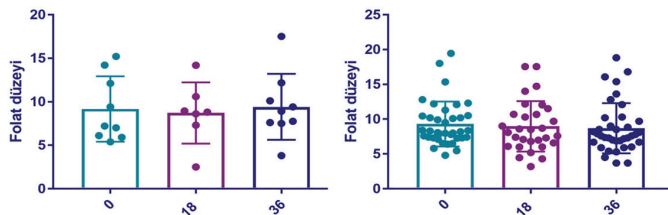
Folatın her iki formunun da ultraviyole maruziyeti sonrası fotodegrade olabildiği *in-vitro* çalışmalar ile gösterilmiştir (12-15). Bu çalışmalarda folatın ultraviyole A ile birlikte ultraviyole B ve C'yi de absorbe ettiği saptanmıştır. UV ile temasından 1 saat içerisinde folatın foto yıkımı başlamaktadır (13).

Literatürde *in-vivo* folatın foto-yıkımı ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır ve olan çalışmalarda hasta sayısı ve takip süresi kısıtlı, çalışma sonuçları ise çelişkilidir. Gambichler ve ark. (16), 16 sağlıklı gönüllüde UVA maruziyeti sonrası kan folat düzeylerini sıfır, üçüncü saat ve üçüncü haftada ölçmüş ancak kan düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı bir

fark saptamamıştır. El-Saie ve ark. (5) 30 psoriasis hastasında yaptıkları bir çalışmada yüksek doz dar bant UVB'nin kümülatif etki ile folik asit düzeyini anlamlı olarak azalttığını bildirilmiştir. Cicarma ve ark. (17) çalışmalarında, dar bant UVB tedavisinin düşük vitamin D düzeyinin artmasına faydası olduğu ve tedavi ile serum folat düzeyinde anlamlı bir farklılık olmadığı belirtilmiştir. Bu çalışmada Fitzpatrick deri tipi bildirilmemekle birlikte deri tipi I-II'nin yaygın olduğu Norveç'te 16 hasta dahil edilerek gerçekleştirilmiştir ve folik asit düzeyleri sıfır ve yedinci hafta arasında değerlendirilmiştir. Yine Norveç'te yapılan deri tipi II/III 12 psoriasis hastasının dahil edildiği başka bir çalışmada ise DBUVB'nin ise psoriasis hastalarının folik asit düzeyinde ılımlı bir düşüklüğe sebep olduğu bildirilmiştir (18). Rose ve ark. (19) psoriasis hastalarında 18 seans DBUVB sonrası folat düzeyini değerlendirdikleri çalışmada başlangıca göre folat düzeyinde UVB maruziyeti sonrası anlamlı bir fark saptamamışlardır. Bu çalışmada ise özellikle DBUVB kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla ( $p=0,66$ ) birlikte, 18. haftada folat düzeyinde ılımlı bir düşüş saptandı. Ancak hiçbir hastada folik asit düzeyleri referans düzeyin altına inmemiştir. Çalışmamızda hastaların büyük çoğunluğu deri tipi III ve IV olup, bu deri tiplerinin foto-protetif özelliği nedeniyle hastalarda folik asit eksikliği gelişmemiş olabilir. Park ve ark. (20) açık tenli kişilerde folik asitin foto yıkımının daha belirgin olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bizim verilerimiz de bu görüşü destekler niteliktedir.

DBUVB gebelerde ortaya çıkan çeşitli dermatozların tedavisinde kullanılan ve güvenilir olduğu düşünülen bir tedavi yöntemidir (21). Lapunzina (22) erken gebelik döneminde solaryum kullanan üç gebe hastanın bebeklerinde nöral tüp defekti geliştiğini bildirerek bu konuya dikkat çekmiştir. Çalışmamızda özellikle 18. haftada her iki grupta da folik asit düzeyinin düşme trendinde olduğunu göz ardı etmemek gerekir. Bu durum folat ihtiyacının arttığı bir hasta grubu olan gebelerde, gebe kalma ihtimali olan kişilerde ve gebeliğin bilinmediği erken haftalarda problem doğurabilir. Gebelerde ultraviyole ışık tedavilerine başlamadan folat düzeyi tespiti, tedavi sırasında folat desteği ve folat düzeyinin monitorizasyonu önerilir.

Çalışmamızda hasta sayısı literatürdeki çalışmalara kıyasla yüksektir ve folat düzeyleri ultraviyole maruziyetinin uzun süreli etkisi hakkında fikir sahibi olmak için (0,18 ve 36. hafta) üç aylık bir süreyi içine alacak şekilde değerlendirilmiştir. Bununla birlikte çalışmanın retrospektif dizaynı, hasta kohortunun tüm deri tiplerini ve gebe hastaları içermemesi eksiklikleri arasındadır. Bu eksiklerin giderildiği geniş hasta sayılı kontrollü bir çalışma ile özel hasta gruplarına yaklaşım ile ilgili daha net veriler elde etmemiz mümkün olacaktır.



**Şekil 1:** DBUVB (sağda) ve PUVA (solda) tedavileri sırasında 0, 18 ve 36. seanslar sonrası ölçülen serum folat seviyeleri arasında tekrarlayan ölçümler tek yönlü ANOVA testi ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla Wilks lambda=0,851,  $p=0,066$  ve Wilks lambda=0,629,  $p=0,188$ )

DBUVB: Dar bant ultraviyole B, PUVA: Psoralen ve ultraviyole A

**Tablo 2: PUVA ve DBUVB tedavileri ile serum folat düzeyindeki değişimler**

Tedavi	Seans	Ortalama	Standart sapma
PUVA (n=9)	0	9,1667 ng/mL	3,7652
	18	6,7689 ng/mL	4,8990
	36	9,4144 ng/mL	3,7933
DBUVB (n=37)	0	9,3019 ng/mL	3,2229
	18	7,2670 ng/mL	4,8229
	36	8,6932 ng/mL	3,6077

PUVA: Psoralen ve ultraviyole A, DBUVB: Dar bant ultraviyole B

## Sonuç

Bu çalışma sonucunda DBUVB ve PUVA tedavilerinin Fitzpatrick deri tipi genellikle III ve IV olan toplumumuzdaki hastalarda kan folik asit seviyeleri açısından güvenli olduğu gösterilmiştir.

### Etik

**Etik Kurul Onayı:** Retrospektif çalışma.

**Hasta Onayı:** Retrospektif çalışma.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunun dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

### Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: S.V., H.K.G., B.N.A., N.K.,  
Konsept: S.V., H.K.G., B.N.A., N.K., Dizayn: S.V., H.K.G., B.N.A.,  
N.K., Veri Toplama veya İşleme: S.V., H.K.G., B.N.A., N.K., Analiz  
veya Yorumlama: S.V., H.K.G., B.N.A., N.K., Literatür Arama: S.V.,  
H.K.G., B.N.A., N.K., Yazan: S.V.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Bangsgaard N, Rorbye C, Skov L. Treating Psoriasis During Pregnancy: Safety and Efficacy of Treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16:389-398.
2. Zhu JL, Hjollund NH, Andersen AM, et al. Occupational exposure to pesticides and pregnancy outcomes in gardeners and farmers: a study within the Danish National Birth Cohort. *J Occup Environ Med.* 2006;48:347-352.
3. Murase JE, Koo JY, Berger TG. Narrowband ultraviolet B phototherapy influences serum folate levels in patients with vitiligo. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2010;62:710-711.
4. Borradale D, Isenring E, Hacker E, et al. Exposure to solar ultraviolet radiation is associated with a decreased folate status in women of childbearing age. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology.* 2014;131:90-95.
5. El-Saie LT, Rabie AR, Kamel MI, et al. Effect of narrowband ultraviolet B phototherapy on serum folic acid levels in patients with psoriasis. *Lasers Med Sci.* 2011;26:481-485.
6. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992;327:1832-1835.
7. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr.* 2002;132:2350S-2355S.
8. Gisondi P, Fantuzzi F, Malerba M, et al. Folic acid in general medicine and dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2007;18:138-146.
9. Wiwanitkit V. Narrowband ultraviolet B phototherapy and serum folic acid level. *Lasers Med Sci.* 2012;27:685.
10. Lucock M. Folic acid: nutritional biochemistry, molecular biology, and role in disease processes. *Mol Genet Metab.* 2000;71:121-138.
11. <https://cot.food.gov.uk/sites/default/files/vitmin2003.pdf>. (Last Accessed: 06.08.2019)
12. Branda RF, Eaton JW. Skin color and nutrient photolysis: an evolutionary hypothesis. *Science.* 1978;201:625-626.
13. Off MK, Steindal AE, Porojnicu AC, et al. Ultraviolet photodegradation of folic acid. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology.* 2005;80:47-55.
14. Steindal AH, Juzeniene A, Johnsson A, et al. Photodegradation of 5-methyltetrahydrofolate: biophysical aspects. *Photochem Photobiol.* 2006;82:1651-1655.
15. Akhtar MJ, Khan MA, Ahmad I. Photodegradation of folic acid in aqueous solution. *J Pharm Biomed Anal.* 1999;19:269-275.
16. Gambichler T, Bader A, Sauermaun K, et al. Serum folate levels after UVA exposure: a two-group parallel randomised controlled trial. *BMC Dermatol.* 2001;1:8.
17. Cicarma E, Mork C, Porojnicu AC, et al. Influence of narrowband UVB phototherapy on vitamin D and folate status. *Experimental dermatology.* 2010;19:e67-72.
18. Juzeniene A, Stokke KT, Thune P, et al. Pilot study of folate status in healthy volunteers and in patients with psoriasis before and after UV exposure. *Journal of photochemistry and photobiology B, Biology.* 2010;101:111-116.
19. Rose RF, Batchelor RJ, Turner D, et al. Narrowband ultraviolet B phototherapy does not influence serum and red cell folate levels in patients with psoriasis. *J American Academy Dermatology.* 2009;61:259-262.
20. Park KK, Murase JE. Narrowband UV-B phototherapy during pregnancy and folic acid depletion. *Archives of dermatology.* 2012;148:132-133.
21. Béani JC, Jeanmougin M. [Narrow-band UVB therapy in psoriasis vulgaris: good practice guideline and recommendations of the French Society of Photodermatology]. *Annales de dermatologie et de venerologie.* 2010;137:21-31.
22. Lapunzina P. Ultraviolet light-related neural tube defects? *Am J Med Genet.* 1996;67:106.