

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince geniş bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tecrübe ve bilgileri ile beni yönlendiren ayrıca tez konum olan **“Morfeada Fototerapi / Fotokemoterapi’nin Etkinliği”** isimli çalışmamda bana her türlü desteği veren hocalarım; Sayın Prof. Dr. Varol L. AKSUNGUR, Prof. Dr. Hamdi R. MEMİŞOĞLU, Prof. Dr. M. Alpaslan ACAR, Prof. Dr. Metin ÖZPOYRAZ, Prof. Dr. Soner UZUN, Prof. Dr. Mehmet KARAKAŞ ve Yrd. Doç. Dr. Suhan GÜNAŞTI’ya teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince bana her konuda yol gösteren, tecrübe, bilgi ve desteğini esirgemeyen tez hocam; Sayın Doç. Dr. Aydın YÜCEL’e her türlü bilgi ve deneyiminden yararlandığım, tez çalışmam süresince özveri ve desteğini esirgemeyen hocam; Sayın Prof. Dr. Yaşargül DENLİ’ye teşekkür ederim.

Ayrıca çalışmamızda yer alan histopatolojik incelemelerin gerçekleşmesini sağlayan Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi; Sayın Prof. Dr. İlhan TUNCER, Dr. Elif ÇALIŞ’a da teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım diğer araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve Anabilim Dalımız çalışanlarına, ayrıca sınırsız sevgi ve desteklerini her an yanımda hissettiğim eşim Ebru’ya ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
KISALTMA LİSTESİ	v
ÖZET-ANAHTAR KELİMELELER	vi
ABSTRACT-KEYWORDS	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Morfea	4
2.2. Sıklık	4
2.3. Etyoloji ve patogeneze	5
2.4. Klinik şekiller	5
2.4.1. Plak morfea	6
2.4.2. Guttat morfea	7
2.4.3. Pasinin ve Pierini'nin atrofoderması	7
2.4.4. Büllöz morfea	7
2.4.5. Nodüler morfea	8
2.4.6. Derin morfea	8
2.4.7. Subkutan morfea	8
2.4.8. Morfea profunda	8
2.4.9. Eozinofilik fasiit (Shulman sendromu)	9
2.4.10. Çocukluk çağıının fonksiyon bozukluğu yapan pansklerotik morfeası	9
2.4.11. Jeneralize morfea	9
2.4.12. Lineer morfea	10
2.4.12.1. Ekstremitelerin lineer morfeası	10
2.4.12.2. En coup de sabre tipi	10
2.5. Tanı	11
2.6. Ayırıcı tanı	11
2.7. Histopatoloji	12
2.8. Laboratuvar parametreleri	13
2.9. Diğer tanısal işlemler	14
2.10. Tedavi	14
2.11. Topikal tedavi	15
2.11.1. Topikal / intralezyonel kortikosteroid	15
2.11.2. Topikal kalsipotriol	16
2.11.3. Topikal kalsinörin inhibitörleri	16
2.11.4. İmikuimod	16
2.11.5. İntralezyonel IFN-λ	16
2.12. Sistemik tedavi	17

	Sayfa
	No
2.12.1. Methotrexate	17
2.12.2. Sistemik kortikosteroid	17
2.12.3. Oral kalsipotriol	17
2.12.4. Penisilin	17
2.12.5. D-penisilamin	18
2.12.6. Diğer tedaviler	18
2.12.7. Fototerapi	19
2.13. UVB Fototerapi	19
2.13.1. Düşük doz geniş band UVA tedavisi	19
2.13.2. UVA-1 Fototerapi	20
2.13.3. Banyo-PUVA fotokemoterapisi	21
2.13.4. PUVA krem fototerapisi	22
2.13.5. Sistemik PUVA	22
2.13.6. Fotodinamik tedavi	22
2.13.7. Ekstrekorporéal fotokemoterapi	22
2.14. Fizik tedavi	22
2.15. Cerrahi tedavi	23
3. GEREÇ ve YÖNTEM	24
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	54
7. KAYNAKLAR	55
8. ÖZET	56

TABLO LİSTESİ

		Sayfa No
Tablo 1	Klinik subtipi ve tutulumu esas alınarak morfea için önerilen tedavi şeması	15
Tablo 2	Morfealı olguların yaş, cinsiyet, klinik özelliklerine ve uygulanan tedavilerine göre dağılımı	28
Tablo 2a	Morfealı olguların yaş, cinsiyet, klinik özelliklerine ve uygulanan tedavilerine göre dağılımı - devamı	29
Tablo 3	Geniş Band UVA uygulanan hastaların başlangıç UVA doz (J/cm ²), son UVA doz (J/cm ²), total UVA doz (J/cm ²), toplam tedavi seansı ve idame tedavi seansına göre dağılımları	30
Tablo 4	Dar Band UVB uygulanan hastanın başlangıç UVB dozu(J/cm ²), son UVB doz (J/cm ²) total UVB doz (J/cm ²), toplam tedavi seansı ve idame tedavi seansına göre dağılımı	30
Tablo 5	Sistemik PUVA uygulanan hastanın başlangıç UVA doz (J/cm ²), son UVA doz (J/cm ²), total UVA doz (J/cm ²), toplam UVA seansı ve idame UVA seansına göre dağılımı	30
Tablo 6	Geniş Band UVA+Nemlendirici uygulanan hastaların başlangıç UVA doz (J/cm ²), son UVA doz (J/cm ²), total UVA doz (J/cm ²), toplam UVA seansı ve idame UVA seansına göre dağılımları	30
Tablo 7	Dar Band UVB+ Nemlendirici uygulanan hastaların başlangıç UVB doz (J/cm ²), son UVB doz (J/cm ²), total UVB doz (J/cm ²), toplam tedavi seansı ve idame tedavi seansına göre dağılımları	30
Tablo 8	Geniş Band UVB+Nemlendirici uygulanan hastanın başlangıç UVB doz (J/cm ²), son UVB doz (J/cm ²), total UVB doz (J/cm ²), toplam tedavi seansı ve idame tedavi seansına göre dağılımı	30
Tablo 9	Geniş Band UVB + Kalsipotriol uygulanan hastaların başlangıç UVB doz (J/cm ²), son UVB doz (J/cm ²), total UVB doz (J/cm ²), toplam UVB seansı ve idame UVB seansına göre dağılımları	31
Tablo 10	Geniş Band UVA + Kalsipotriol uygulanan hastaların başlangıç UVA doz (J/cm ²), son UVA doz (J/cm ²), total UVA doz (J/cm ²), toplam UVA seansı ve idame UVA seansına göre dağılımları	31
Tablo 11	Morfealı olguların uygulanan tedavilerden alınan klinik yanıtları, yan etkileri ve nüks yönünden dağılımı	32
Tablo 11a	Morfealı olguların uygulanan tedavilerden alınan klinik yanıtları, yan etkileri ve nüks yönünden dağılımı - devamı	33

ŞEKİL LİSTESİ

		Sayfa No
Şekil 1	Plak morfea	6
Şekil 2	Plak morfea	6
Şekil 3	Plak morfea	7
Şekil 4	Plak morfea	7
Şekil 5	Lineer morfea	10
Şekil 6	Lineer morfea	10
Şekil 7	Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme	34
Şekil 8	Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme	34
Şekil 9	Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme	34
Şekil 10	Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme	35
Şekil 11	Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme	35
Şekil 12	Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme	35
Şekil 13	Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme	36
Şekil 14	Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme	36
Şekil 15	Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme	36
Şekil 16	Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme	37
Şekil 17	Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgunun tedavi öncesi histopatolojik değişiklikler	37
Şekil 18	Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgunun tedavi sonrası histopatolojik değişiklikler	37
Şekil 19	Kalsipotriol + genişband UVB uygulanan olgudaki klinik iyileşme	38
Şekil 20	Kalsipotriol + genişband UVB uygulanan olgunun tedavi öncesi histopatolojik değişiklikler	38
Şekil 21	Kalsipotriol + genişband UVB uygulanan olgunun tedavi sonrası histopatolojik değişiklikler	38
Şekil 22	Sistemik PUVA uygulanan olgunun tedavi öncesi histopatolojik değişiklikler	39
Şekil 23	Sistemik PUVA uygulanan olgunun tedavi sonrası histopatolojik değişiklikler	39
Şekil 24	Darband UVB + nemlendirici uygulanan olgunun tedavi öncesi histopatolojik değişiklikler	40
Şekil 25	Darband UVB + nemlendirici uygulanan olgunun tedavi sonrası histopatolojik değişiklikler	40
Şekil 26	Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgunun tedavi öncesi histopatolojik değişiklikler	41
Şekil 27	Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgunun tedavi sonrası histopatolojik değişiklikler	41

KISALTMA LİSTESİ

UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
PUVA	: Psoralen ultraviyole A
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
DM	: Diabetes mellitus
ANA	: Antinükleer antikor
Anti DNA	: Antideoksiribonükleik asit
ESR	: Eritrosit sedimentasyon hızı
Anti SCL-70	: Anti topoizomeraz antikoru/1
IFN- α	: İnterferon alfa
IFN- γ	: İnterferon gama
TGF- β	: Tümör growth faktör beta
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
GİS	: Gastrointestinal sistem
MOP	: Metoksipsoralen
MPD	: Minimal fototoksik doz
MNH	: Mononükleer hücre
MR	: Manyetik rezonans
MHz	: Megahertz

ÖZET

Morfeada Fototerapi/Fotokemoterapinin Etkinliğinin Değerlendirilmesi

Amaç: Morfeada Fototerapi/Fotokemoterapinin etkinliğinin retrospektif olarak değerlendirilmesi

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğine Mayıs 2004 - Mart 2010 tarihleri arasında başvuran, kesin tanıları klinik ve histopatolojik olarak konulan 36 morfealı olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların verilerine bilgisayar kayıtlarından, dosyalarından ve Anabilim Dalımız fototerapi birimi kayıtlarından ulaşıldı. Morfealı olgular yaş, cinsiyet, klinik özellikleri ve uygulanan fototerapi/fotokemoterapi protokollerine göre; uygulanan tedavilerden alınan klinik yanıtlarına, yan etkilerine ve nükslerine göre; uygulanan tedavilerden alınan histopatolojik yanıtlarına göre değerlendirildi. Klinik iyileşme inspeksiyon ve palpasyonla değerlendirildi skleroz ve eritemin kaybolması gibi klinik iyileşme bulguları ve histopatolojik bulgular ışığında iyileşmesi saptanan hastalar idame tedavi protokolüne alındı.

Bulgular: 2 plak tip morfealı olguya geniş band UVA fototerapi, 1 plak tip morfealı olguya dar band UVB fototerapi, 1 lineer morfealı olguya sistemik PUVA, 2 morfealı (1'i plak, diğeri lineer) olguya geniş band UVA + nemlendirici, 2 plak tip morfealı olguya dar band UVB + nemlendirici, 1 plak tip morfealı olguya geniş band UVB + nemlendirici, 3 morfealı (2'si plak tip, 1'i lineer tip) olguya geniş band UVB + kalsipotriol, 24 morfealı (4'ü lineer tip, 20'si plak tip) olguya geniş band UVA + kalsipotriol tedavileri uygulanmıştı.

Sonuçlar: Fototerapi/fotokemoterapi ile erken morfealı olgularda daha etkili ve güvenilir sonuçlar gözlenmiştir. Sistemik PUVA'nın şiddetli formlarda ve ciddi deformite riski olanlarda dikkatli olgu seçimi ile uygulanması gerektiği, etkinliğinin prospektif ve daha geniş olgu serileri ile araştırılması gerektiği düşüncesindeyiz. Fototerapi protokollerine (Genişband UVB, Darband UVA gibi) kalsipotriol ilavesinin tedaviden istenilen yanıtta belirgin artış oluşturduğu kanaatindeyiz. Ancak morfeada fototerapi/fotokemoterapinin etkinliğinin belirlenebilmesi için daha çokolguda uygulananının ve karşılaştırılmalı prospektif çalışmaların yararlı olacağı düşüncesindeyiz.

Anahtar kelimeler: Morfea, Fototerapi, Fotokemoterapi

ABSTRACT

Evaluation the Effect of Phototherapy/Photochemotherapy in Morphea

Aim: Evaluation the effect of phototherapy/photochemotherapy in morphea retrospectively

Material and Method: 36 patients with morphea were retrospectively evaluated. These patients referred to Cukurova University Faculty of Medicine Dermatology Department between May 2004-March 2010 and definite diagnosis were made by clinically and by histopathologically. Their information were obtained from computer records, from their files and from the records of phototherapy unit of dermatology department. These patients were evaluated according to their age, sex, clinical properties, phototherapy/photochemotherapy protocols that were applied, the clinical response to the treatment, side effects, relapse, and the histopathologic response to the treatment. Clinical recovery was evaluated by inspection and by palpation. Patients who had clinical recovery signs such as disappearing of sclerosis and erythema and histopathologic recovery signs were taken into maintenance treatment protocol.

Findings: 2 patient with plaque type morphea were treated with broad band UVA phototherapy, 1 patient with plaque type morphea was treated with narrow band UVB phototherapy, 1 linear type morphea (in the extremities) was treated with systemic PUVA, 2 patient (1 patient plaque and another linear type) were treated with broad band UVA + emollient, 2 patient with plaque type morphea was treated with narrow band UVB + emollient, 1 patient with plaque type morphea was treated with broad band UVB + emollient, 3 patient (2 plaque type morphea, 1 linear type morphea) were treated with broad band UVB+ calcipotriol and. 24 (20 plaque type morphea and 4 linear type morphea) patients were treated with broad band UVA + calcipotriol.

Result: More effective and reliable results were obtained in early morphea patients treated with phototherapy/photochemotherapy. We suggest that systemic PUVA should be applied to the severe cases and to the carefully chosen patients who have severe deformity risk. We suggest that its effect must be investigated prospectively and with greater number of cases. We believe that adding calcipotriol to the phototherapy protocols (such as broad band UVB, broad band UVA) makes prominent increase in expected therapeutic response. We believe that in morphea in order to detect the efficacy of phototherapy/photochemotherapy, prospective comparative investigations with greater number of cases will be useful.

Key Word: Morphea, phototherapy, photochemotherapy.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Morfea, deri ve subkutan dokuda sklerozla seyreden bir grup hastalığı içerir. Ender görülen bir otoimmün hastalık olup öncelikle deriyi etkilemekte nadiren subtip ve lokalizasyonuna bağlı olarak komşu dokuları (yağ dokusu, fasya, kas ve kemik dokusu gibi) da etkileyebilmektedir. Seyrek görülen bir hastalıktır. Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Lokalizasyonu ve tutulumun derecesine göre klinik şekilleri tanımlanmıştır. Plak morfea en sık görülen tiptir.

Nedene yönelik bir tedavisi bulunmamaktadır. Lezyonların çoğu 3-5 yıl içinde spontan olarak gerileyebileceği için tedaviye yanıtın değerlendirilmesi güçtür. Uygulanacak tedaviler aktif inflamatuvar fazda etkilidir. Özellikle aktif lineer tipli morfealı çocuklarda kontraktürler ve ekstremitte deformiteleri gibi ciddi komplikasyonların gelişimini önlemek için en erken şekilde etkili sistemik tedaviye başlanmalıdır. Erişkinlerde ise tedavi, morfeanın klinik subtipine ve tutulumun paternine göre uygulanmalıdır.

Topikal tedavide nemlendiriciler, topikal antipruritik ajanlar hastalarda semptomatik rahatlama sağlar. Ayrıca, topikal / intralezyonel kortikosteroid, topikal kalsipotriol, topikal kalsinörin inhibitörleri, imikvimod, intralezyonel IFN kullanılır.

Sistemik tedavide methotrexate, sistemik kortikosteroid, oral kalsipotriol, penisilin, D-penisilamin ve siklosporin, klorokin, hidroksiklorokin, azotiyopürin, fenitoin, kolşisin, retinoid, plazmaferez, i.v. immünglobulinler, griseofulvin, mikofenolat mofetil, p.aminobenzoat, vitamin E, trinitilast kullanılır.

Fototerapi; Sklerotik deri hastalıklarında uygulanan en etkili tedavilerden biridir. Hem antiinflamatuvar hem de antifibrotik etkir. Dermal T hücrelerinin apoptozisine, Langerhans hücrelerinin azalmasına ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin değişmesine yol açmaktadır.

UVB Fototerapi, papiller dermise penetre olabilir. Daha az antiproliferatif etkisi nedeniyle UVB fototerapi sklerotik deri hastalıklarında “graft versus host hastalığı hariç” önerilmemektedir. Darband UVB fototerapinin düşük (20 j/cm^2) ve orta doz (50 j/cm^2) UVA1 fototerapi ile etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada; orta doz UVA1 > darband UVB = düşük doz UVA1 şeklinde bulunmuştur. UVA1’in daha etkili olması daha derin penertrasyonuna bağlanmıştır.

Düşük doz geniş band UVA fototerapi; Son yıllarda morfea tedavisinde UVA fototerapi, psoralenli veya psoralensiz yeni bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Birçok dermatoloji kliniği yüksek maliyeti nedeniyle UVA1 tedavisini uygulama şanslarına sahip değiller. Bu nedenle düşük doz geniş band UVA (320-400 nm) fototerapi’nin morfea tedavisindeki etkinliğini göstermek amacıyla yapılan bir çalışmada; düşük doz geniş band UVA ile (5, 10, 20 joule/cm², her seansda, haftada 3 kez, toplam 20 seans) tedaviyle başarılı sonuçların alındığı bildirilmiştir. Bu tedavi morfeanın erken lezyonlarında etkili bir seçenek olarak önerilmektedir.

UVA1 (340-400 nm) fototerapi, morfeada (yaygın morfea, pansklerotik morfea ve lineer morfea gibi) etkili bir tedavi seçeneğidir. Dermal kollajenaz aktivitesinin oluşumuna yol açması nedeniyle UVA1 fototerapi morfeanın alternatif bir tedavisidir.

Banyo-PUVA fotokemoterapi, yaygın morfea, lineer skleroderma gibi birçok morfea formu için banyo PUVA efektiftir ve tedavi seçenekleri arasındadır. Özellikle morfeanın erken inflamatuvar evresi için uygundur.

PUVA krem fototerapi, etkili sonuçlar bildirilmiştir. Lineer morfeanın “en coup de sabre” tipinin PUVA krem fotokemoterapi ve topikal kalsipotriol kombine uygulanımı ile belirgin iyileştiği bildirilmiştir.

Sistemik PUVA, pansklerotik morfea, jeneralize morfea gibi şiddetli olgularda sistemik oral PUVA uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak lezyonları iyileştirmek için uygulanan başlangıç dozu daha yüksek, kümülatif doz daha yüksek ve daha fazla tedavi seansına gereksinim duyulur.

Fotodinamik tedavi, lokalize sklerodermalı 5 olguda topikal fotodinamik tedavinin etkili olduğu bildirilmiştir.

Ekstrakorporeal fotokemoterapi, fotoforez, sklerozan deri hastalıklarında uygulanabilir diğeri bir seçenektir. Sistemik skleroz gibi jeneralize morfeada da uygulanımı ile belirgin yanıtların alınabileceğı bildirilmiştir.

Fizik tedavi ve cerrahi tedavi diğeri tedavi seçenekleridir.

Bu çalışmanın amacı, retrospektif olarak morfealı olgularda fototerapi/fotokemoterapinin etkinliğinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Morfea

Sinonimleri: Lokalize skleroderma, skleroderma sirkümskripta, sınırlı skleroderma.

Morfea, deri ve subkutan dokuda sklerozla seyreden bir grup hastalığı içerir.¹ Ender görülen bir otoimmün hastalık olup öncelikle deriyi etkilemekte nadiren deri subtip ve lokalizasyonuna bağlı olarak komşu dokuları (yağ dokusu, fasiya, kas ve kemik dokusu gibi) da etkileyebilmektedir.² Genellikle sınırlı, iyi seyirli olan ve spontan iyileşebilen bir hastalık olmasına rağmen nadiren de olsa morbiditeye de neden olabilmektedir.³ Genellikle ağır sistemik semptomlar ve reyno fenomeni ile birlikte değildir.

Küçük bir lezyon şeklinde olabileceği gibi fonksiyonel veya kozmetik deformitelere neden olan ve derin lezyonlar şeklinde de karşımıza çıkabilir.¹

Anahtar özellikleri

- 2-15 cm genişliğinde asemptomatik sklerotik plak
- Aktive lezyon leylak renginde bir kenara sahip iken, inaktif lezyon hiperpigmente hale gelir.
- Skleroz derin olarak yağ dokusunda ortaya çıktığında sakatlığa yol açar.
- İlişkili sistemik hastalık yoktur.
- Birkaç yıl ilerleme devam ettikten sonra regrese olur.⁴

2.2. Sıklık

Morfea seyrek görülen bir hastalıktır. Genç erişkinler (20-40 yaş) daha sık etkilenir. Hastaların yaklaşık %15'i 10 yaşın altındaki çocuklardır.⁵ Kadınlarda erkeklerden sık görülür ki oranı 2.6/1-6/1'dir.^{1,2,3} Siyah ırkta nadirdir.⁵ Konjenital bir durum bildirilmiştir.³ Lokalize ve jeneralize morfealı iki kız kardeş olgu bildirilmiştir.⁶

2.3. Etyoloji ve Patogenez

Morfeanın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. çevresel faktörler tetikleyici olabilir. Bunlar arasında; travma, infeksiyonlar (kızamık, suçiçeği, Epstein-Barr virus, Borrelia burgdorferi, hormonal faktörler: hamilelik, menarj, menapoz dönemleri), maligniteler (meme, karsinoid ve metastatik melanom) ve radyasyon tedavisi sayılabilir.^{1,3,5}

İnfeksiyöz ajanlardan Borrelia burgdorferinin neden olabileceği bildirilmekte (muhtemelen başlangıçta penisilin tedavisinin önerilmesinin nedeni de budur) ancak kesin kanıt bulunmamaktadır.^{1,2,3,5,7}

Patogenezinde, derideki skleroz oluşumunda: vasküler hasar, aktive T hücreleri, fibroblastlar tarafından üretilen artmış değişikliğe uğramış kollajen rol oynar.³

Morfeanın; vitiligo, SLE, DM (tip 1), Hashimoto tiroidi gibi otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermesi patogenezinde otoimmünitinin rolü olduğunu destekler.²

Genetik yatkınlığını olan hastalarda immünolojik faktörler tarafından tetiklenen inflamatuvar reaksiyon oluşur. Sonra konnektif doku metabolizmasının disregülasyonu oluşur ve sonuçta fibrotik reaksiyon gelişir.²

2.4. Klinik şekiller

Lokalizasyonu ve tutulumun derecesine göre klinik özellikleri tanımlanmıştır.^{2,3,4,5,6,7}

- Plak morfea
- Guttat morfea
- Eritematöz lokalize morfea (Pasini ve Pierini'nin atrofoderması)
- Bullöz morfea
- Jeneralize morfea
- Nodüler morfea
- Lineer morfea

- En coup de sabre
- Ekstremitelerin lineer morfeası
- Derin morfea
 - Subkutan morfea
 - Morfea profunda
 - Eosinofilik fasiit
- Progressif hemifasiyal atrofi
- Çocukların fonksiyon bozukluğu yapan pansklerotik morfeası

2.4.1. Plak morfea

En sık görülen tiptir. Morfealı olguların %50'sinden fazlasını oluşturur.¹ Klasik lezyon; sinsi başlayan, eritematöz, hafif ödemli ve yavaşça perifere doğru genişleyen plaklardan oluşur.^{3,7} Oval veya yuvarlak, 2-15 cm çaplı tek ya da çok sayıdaki bu plaklar genellikle asimetric dağılımlı ve sıklıkla gövde yerleşimlidir. Merkezi parlak fildişi renginde ya da beyazımsı renkte, kenarları “lila halkası” olarak bilinen viyolase renkli halo ile çevrili lezyonlar sert ve düzgün yüzeylidir. Lezyonun kenarındaki aktif lila rengi kenar kaybolduğunda lezyon yumuşamaya başlar ve çoğunlukla hiperpigmentasyon bazen atrofi bırakır^{1,2,3,4,5,7} (Şekil 1-4).



Şekil 1. Plak Morfea



Şekil 2. Plak Morfea



Şekil 3. Plak Morfea



Şekil 4. Plak Morfea

Lezyonlar genellikle asemptomatiktir. Fibrozisin lokalizasyonuna bağlı olarak plak üzerindeki kıllarda ve ter bezlerinde kayıp söz konusudur. Bu nedenle kuru deriye bağlı bazı hastalar kaşıntıdan yakınır. ^{1,4}

2.4.2. Guttat morfea

Lokalize sklerodermanın guttat tipinde; çok sayıda küçük (2-10 mm çapında), sarımsı-beyaz renkte, parlak yüzeyle sklerotik lezyonlar ince leylak renginde halka ile çevrilidir. Genellikle gövdede lokalizedirler. Guttat morfea lezyonlarının liken sklerozus et atrofikans ile birlikteliği sıktır. ^{1,3,6,8}

2.4.3. Pasinin ve Pierini'nin atrofoderması

Eritematöz lokalize morfea olarak da bilinir. ⁵ Pasini ve Pierini'nin atrofodermasını bazı klinisyenler plak tipi morfeanın yüzeysel varyantı olduğunu düşünürlerken, diğerleri ayrı bir antite olduğunu belirtmişlerdir. ^{1,4} %20 hastada beraberinde klasik morfea plakları gözlenebilir. ¹ Genellikle gövdede, ekstremiteler proksimalinde yerleşen lezyonları, mavi-kahverenginde ya da viyolase renkli deprese plaklarla karakterizedir. Lezyon sınırı keskin olup uçurum kenarı görünümünü verir. Endürasyon bulguları yoktur. Lezyonlar daha ziyade atrofiktir. ^{1,5,8}

2.4.4. Büllöz morfea

Özellikle deride sklerozun diffüz olduğu, hızla ilerleyen ödemle birlikte olduğu bazı hastalarda lenfatik sistemin obstrüksiyonundan dolayı gergin, subepidermal bül oluşumu gözlenebilir. Büller travma nedeniyle de oluşabilir. ^{1,4,7}

Plak morfeada, jeneralize morfeada, fonksiyon bozukluğuna yol açan morfeada, morfeanın profunda varyantında bül görülebilir.^{1,3,4,6}

Hastaların biyopsilerinin %77'sinde lenfatik dilatasyon bulgusu gözlenir.³ Buna eozinofillerden salınan majör basic proteininin yol açtığı bilinmektedir.^{3,6}

2.4.5. Nodüler morfea

Nadir görülen bir varyant olup, keloid benzeri nodüllerle karakterizedir. Eşlik eden klasik morfea lezyonlarının olması tanıyı kolaylaştırır.^{1,4,5}

2.4.6. Derin morfea

Sık değildir (%5<). Bu tipte fibrozis konnektif dokunun derin tabakalarına kadar ilerler (yağ dokusu, fasya, kas dokusu gibi). Lezyon tipik olarak ekstremiteler ağırlıklı ve simetrik dağılımlıdır. Derin morfea çocuklukta da başlayabilir; öncesinden inflamatuvar reaksiyon olmadan başlayabilir.²

Derin morfea;

- 1- Subkutan morfea
- 2- Morfea profunda
- 3- Eozinofilik fasit
- 4- Çocukluk ağının pansklerotik morfeası şeklindeyir.¹

2.4.7. Subkutan morfea

Öncelikli olarak pannikulus, subkutan doku tutulur. Ani başlangıçlı, sınırları belirsiz, sklerotik, alttaki dokuya yapışık simetrik lezyonlar görülür. İnflamasyon diğer morfea tiplerine göre daha yoğundur.^{1,6}

2.4.8. Morfea profunda

Bu formda, subkutan yağ dokusunun konnektif doku septalarını etkileyen ve alttaki kas, fasyayı etkileyen sklerozan inflamasyon mevcuttur.⁵ Diffüz ve derin bir skleroz vardır.¹ Deri üzerinde inflamatuvar değişiklikler gözlenmez. Tutulan deri sertleşmiş hissedilir. Derin dokularda tek veya birkaç sert plak görülür.⁴ Deri, derin dokulara bağlanır. Deprese yüzey ve engebeli yüzey (pseudo sellülit görünümü) gösterir.^{4,5}

2.4.9. Eozinofilik fasit (Shulman sendromu)

Çoğunlukla erişkinlerde ekstremitelerde simetrik, ağrılı ödem ve endüryasyonla başlar. Fibrozis hızla ilerleyerek ekstremitelerde tahta sertliğinde bir endüryasyon gelişir. Skleroz fasya seviyesinde olduğu için sklerodermadan farklı olarak deri yüzeyi normal hissedilir. Yüzeyel venler endüryasyon nedeniyle lineer depresyon şeklinde görülür. “Oluk belirtisi” veya “kuru nehir yatağı” olarak adlandırılan bu durum kaslar arasındaki demarkasyon hattını temsil eder. Eklem kontraktürleri sıktır. Hematolojik malignitelerle ve myeloproliferatif hastalıklarla birliktelik bildirilmiştir.¹ Laboratuvar bulgularından; hipergamaglobulinemi, periferik eozinofili, eritrosit sedimentasyon hızında artış, ara sıra trombositopeni, pansitopeni, hemolitik anemi bulunabilir.¹

2.4.10. Çocukluk çaının fonksiyon bozukluğu yapan pansklerotik morfeası

Nadir olup, genellikle 14 yaşından küçük çocuklarda görülür. Erişkinlerin jeneralize morfeasına benzeyen derin dermis, subkutan yağ dokusunun tutulumuna ek olarak kas, fasya, kemik, tutulumu da yapan ciddi sakatlayıcı morfea formudur.^{1,2} Kötü prognozudur. Genellikle gövde, yüz ve ekstremiteleri etkileyen diffüz skleroz mevcuttur. Artralji, acı veren, şiddetli multipl eklem kontraktürleri, osteoporoz değişiklikleri sıktır.^{1,3,4,5} Az sayıdaki hastada peridontal atrofi, ösefajial ve pulmoner değişiklikler eşlik edebilir.^{3,4,6} Bu çocuklar kendilerini besleyemezler. Malnütrisyon ve enfeksiyonlar gibi sıklıkla kronik hastalığın değişimlerine uğrarlar.⁵

2.4.11. Jeneralize morfea

Morfealı hastaların %13’ünü oluşturur.¹ Başlangıcı genellikle sinsidir. Plak tip morfea’ya benzeyen (ancak daha büyük çaplı) geniş alana yayılmış büyük lezyonlarla karakterizedir. Bazen plaklar hızla birleşerek tüm vücut yüzeyini kaplayabilir. Deri parlak, sıklıkla kahverengi ve serttir.^{1,3,4,6} Bazen büller, nodüler lezyonlar gelişebilir.⁶ Jeneralize morfea’da 3 veya daha fazla anatomik bölge etkilenmişse tanı konulur.² En sık etkilenen bölge gövde, kalçalar, lumbosakral bölgedir.² Kollar bacaklar, yüz, boyun, saçlı deri de tutulabilir.⁶ Yüz ifadesizdir, ağzın açılması sınırlanabilir.⁶ Ekstremitte kontraktürleri olabilir. Skleroz azalmış toraks hareketine bağlı solunum güçlüğüne neden olabilir.^{4,5,6}

- Nadiren sistemik tutulum olabilir.³ %9 oranında artralji olabilir.¹

- Sistemik sklerodermadan reyno fenomeninin eşlik etmeyişi ve akral tutulumun görülmeyişi ile klinik ayırt edilebilir.¹

2.4.12. Lineer morfea

Başlangıç yaşı, dağılımı, kliniği, serolojisine göre plak morfeadan farklıdır. Lineer morfeanın belirgin özelliği; çocukları ve adölesanları daha çok etkilemesi, yüksek ANA titreleri (%50'ye varan) elektromiyografik ve radyolojik değişiklikler göstermesidir.⁵ Bu tipin birbirinden oldukça ayrı iki varyantı mevcuttur.

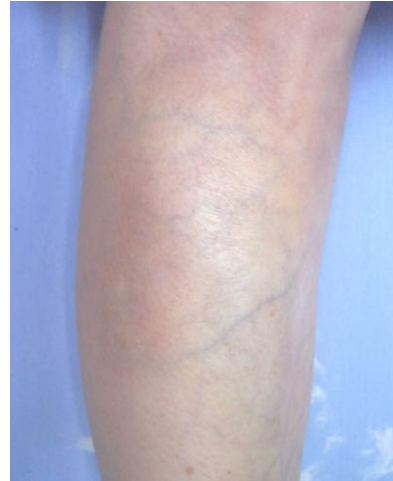
- Ekstremitelerin lineer morfeası
- En coup de sabre tipi

2.4.12.1. Ekstremitelerin lineer morfeası

Genellikle genç hastada bir ekstremitede (özellikle bacakta) aşağıya doğru uzanan sklerotik lineer band tipik özelliğidir. Skleroz genellikle eklem hareketlerini önler. Kontraktürlere neden olur. Bazen etkilenen alanın altındaki kas ve kemik dokusunda atrofi olaya eşlik edebilir⁵ (**Şekil 5,6**).



Şekil 5. Lineer morfea



Şekil 6. Lineer morfea

2.4.12.2. En coup de sabre tipi

Alopesiye neden olan, frontopariyetal bölgeden vertikal olarak paramedian şekilde kaşların ortasından lineer band şeklinde saçlı deriye uzanan lezyondan oluşur.

Bazen kemik hasarı görülebilir. Alttaki sinir sistemi sıklıkla etkilenmiştir.² Anormal nörolojik bulgular görülebilir.⁵ Progressif hemifasiyal atrofi (Parry-Romberg sendromu) ile ilişkilidir. Birlikteliği %40'tan fazladır.² Progressif hemifasiyal atrofi etkilenen subkutan doku, kas ve kemiğin primer atrofik transformasyonu ile karakterizedir. Deri fibrozisi nadirdir. Başlangıç genellikle çocukluk veya adölesan çağlarda kafa tutulumu ile başlar, sonra artarak çene kaslarını, kemik ve dili etkiler. Bu şiddetli fasiyal asimetriye yol açar.²

2.5. Tanı

Tanı, tek başına klinik görünümle konulabilir.^{1,6} Endüre sert plak ve bantların hemiatrofili ya da hemiatrofisiz olarak sinsice gelişmesi, diğer durumlarda pek olası değildir. Leylak rengi kenar varsa tanı daha da kolaydır.⁶ Ancak tanıda klinik görünümün yanı sıra hem klinikopatolojik korelasyon için hem de karışabilecek diğer durumların ekarte edilmesi için histopatolojik inceleme de gerekir.¹

2.6. Ayırıcı tanı

Lokalize sklerodermada ayırıcı tanıda çeşitlilik dikkate alınmalıdır. Özellikle hastalığın değişik evrelerinde farklı klinik görünümde çeşitli hastalıklar dışlanmalıdır.² Örneğin; sklerodermoid durumlar dışında sarkoidoz, fibrohistiyositik neoplaziler, lipodermatoskleroz gibi.¹

Klinik ayırıcı tanı

Sınırlı lokalize sklerodermada (morfea) erken inflamatuvar evre

Liken sklerozus

Eritema diskronikum migrans

Kutanöz mastositoz

Granüloma annulare

Radyasyon dermatiti

Mikozis fungoides

İlaç reaksiyonları

Hiperpigmentasyonun belirgin olduğu sınırlı lokalize skleroderma (morfea) da geç evre

Postinflamatuvar hiperpigmentasyon
Liken planus aktinikus
Kafeola lekeleri

Atrofinin belirgin olduğu sınırlı lokalize skleroderma (morfea) da geç evre

Akrodermatitis kronika atrofikans
Lipodistrofi
Liken sklerozus
Skar

Sklerozun belirgin olduğu sınırlı lokalize skleroderma (morfea) da geç evre

Nekrobiyozis lipoidika
Pretibial miks ödem

Jeneralize lokalize skleroderma

Sistemik skleroderma
Psödoskleroderma
Skleroderma adultorum (Buschke hastalığı)
Skleromiksödem
Sklerodermiform graft versus host hastalığı
Nefrojenik sistemik fibrozis

En coup de sabre tipi lineer lokalize skleroderma

Pannikülit
Progressif parsiyel lipodistrofi
Fokal dermal hipoplazi
Steroid atrofisi
Lupus eritematozus profunda

2.7. Histopatoloji

Erken inflamatuvar evrede (genişleyen lezyonun aktif viyolase kenarının görüldüğü evrede) yoğun kronik inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür.³ Bu interstisyel lenfoplazmositik infiltrat derin dermal kollajen lifler arasında dağılmıştır. Kollajen

bandlar kalın, hiposellüler ve ödemlidir. En çarpıcı değişiklikler retiküler dermisde görülür. Epidermis genellikle normaldir. Papiller dermis de etkilenmemiş görülür. İnfiltrat derin dermisde ekrin bezleri de kan damarlarını da çevreler.⁷ Bu inflamatuvar infiltrat subkutan yağ dokusuna kadar uzanır. Yağ hücreleri sayısı azalmıştır. Subkutan yağ dokusu yeni oluşan kollajenle yer değiştirir. Vasküler değişiklikler hafiftir (Endotelde şişme, damar duvarında ödem gibi).³

Geç sklerotik evrede (eski lezyonların merkezinde); dermal skleroz gözlenir.³ İnflamatuvar infiltrat tamamen kaybolur (subkutan dokuda birkaç alan hariç). Epidermis normaldir. Kollajen demetleri pakeler halinde, hiposellüler ve daha eozinofilik boyanır. Ekrin bezler atrofikdir. Birkaç tane yağ hücresi görülür ya da hiç gözlenmez. Subkutan yağ dokusu yeni oluşan kollajenle yer değiştirir. Kollajenler içinde birkaç kan damarı görülebilir. Sıklıkla dar lümenli ve fibrotik duvarlıdır.⁷

2.8. Laboratuvar parametreleri

Morfeanın tüm tiplerinde rutin laboratuvar testleri için kan örneği alınmalıdır (tam kan sayımı ve biyokimyası) ve otoantikor profili belirlenmelidir. Rutin ölçümler genellikle normaldir. Bazen eozinofili görülür.⁵ Hastalığın lineer tipine sahip çocuklarda rutin laboratuvar testlerinin yanı sıra romatoid faktör ve ANA bazen hastalık aktivitesiyle korele olabildiği için bakılmalıdır. Eozinofilik fasitli hastalarda tam kan sayımı ve sedimentasyon seviyesi bakılmalıdır (eozinofili, ESR artmıştır). Bütün subtiplerde borrelia serolojisi bakılabilir.²

- Antinükleer antikorlar (genellikle çocuk hastaların ekstremitelerini etkileyen lineer tipte, daha az sıklıkta jeneralize tipte ve sınırlı tipte yüksektir.²
- Nükleer antikorların gösterilmesi (sistemik skleroderma hariç, çocuklarda lineer tiplerde anti scl-70 veya antisentromer antikorları, antihiston antikorları saptanabilir.²
- Serum ANA (%46-80), ssDNA (%38-75) antikorları pozitif bulunmuştur.¹
- Çocuk morfealı olgularda anti-scl-70 (antitopoizomeraz I antikorları) (%2-3) oranında pozitif bulunmuştur.¹
- Romatoid faktör hastaların %25-40'ında pozitiflik gösterir. Yüksek titreleri hastalık şiddeti ile koreledir.¹ Çocuklarda lineer tiplerde genellikle yüksektir.²

- Çocuklarda görülen lineer tiplerde genellikle hipergamaglobulinemi (IgA, IgM, IgG) gözlenebilir.²

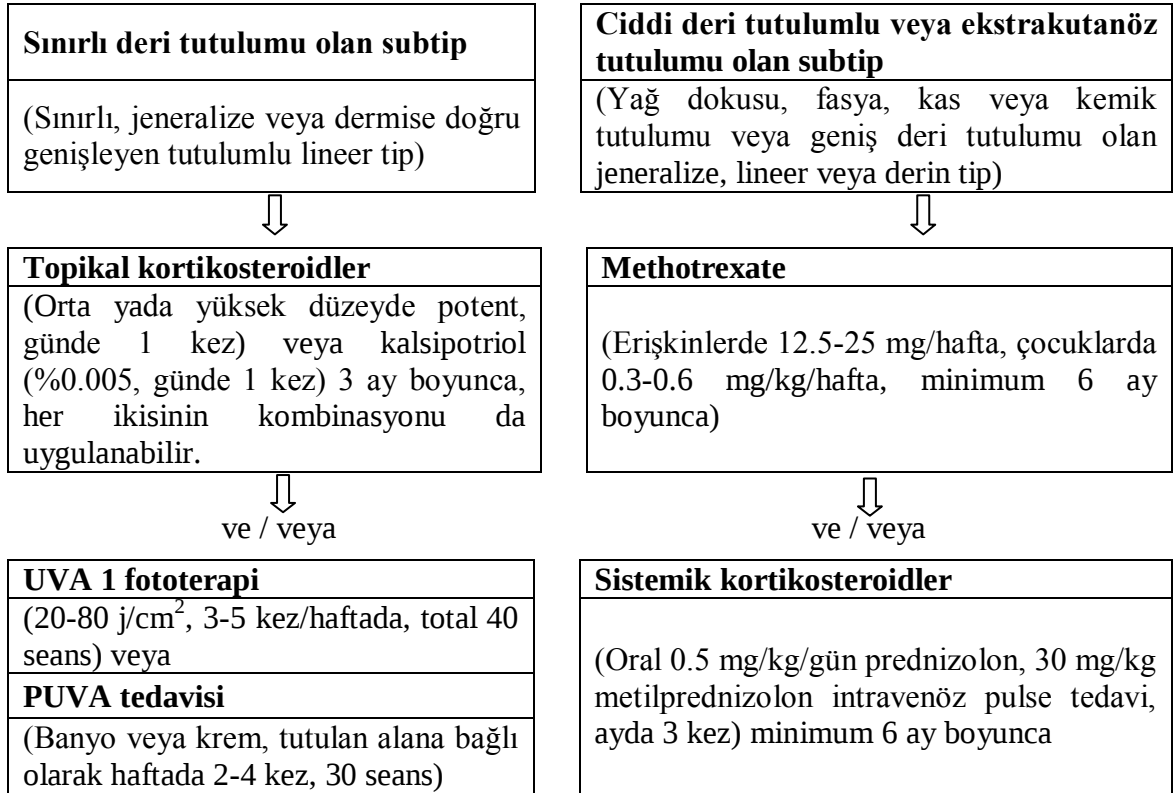
2.9. Diğer tanısal işlemler

Lineer lokalize sklerodermanın “en coup de sabre” tipinde ve progresif fasiyal hemiatrofide nörolojik semptomları olanlar ve santral sinir sistemi tutulumu beklenenler kranial MR çektirmelidir. Lokalize sklerodermalı hastalarda 20 MHz ultrasound hastalığın gidişatının değerlendirilmesinde güvenilir bir tekniktir. Elastometri, termografi ve lazer Doppler flowmetri hastalığın gidişatının değerlendirilmesinde ileri seçeneklerdir.^{1,2}

2.10. Tedavi

Lokalize sklerodermanın nedene yönelik bir tedavisi bulunmamaktadır.² Lezyonların çoğu 3-5 yıl içinde spontan olarak gerileyebileceği için tedaviye yanıtın değerlendirilmesi güçtür. Kullanılacak tedaviler aktif inflamatuvar fayda etkilidir.¹ Otorlerin düşüncesi aktif lineer tipli çocuklarda kontraktürler ve ekstremitte deformiteleri gibi ciddi komplikasyonların gelişimini önlemek için en erken şekilde etkili sistemik tedaviye başlanmalıdır.² Erişkinlerde ise tedavi; morfeanın klinik subtipine ve tutulumun paternine göre uygulanmalıdır (**Tablo 1**).²

Morfeanın kendisini sınırlayıcı bir hastalık olması, kullanılan tedavilerle ilgili plasebo kontrollü geniş serilerin olmayışı oral tedavilerin olası yan etkileri topikal tedavileri öncelikli hale getirmektedir. Oral ajanlar ve agresif tedaviler aktif, çok şiddetli seyreden ve deformite yapma potansiyeli olan morfea tiplerinde tercih edilmelidir.¹



Tablo 1. Klinik subtipi ve tutulumu esas alınarak morfea için önerilen tedavi şeması.²

2.11. Topikal Tedavi

Nemlendiriciler, topikal ve sistemik antipruritik ajanlar hastalarda semptomatik rahatlama sağlar.¹

2.11.1. Topikal / intralezyonel kortikosteroid

Topikal steroidler, özellikle morfeanın superfisyal subtiplerinin aktif fazında etkilidirler.² İnflamatuar fazda orta etkili - yüksek potent kortikosteroid krem veya merhem (genellikle 3 ay süreyle, günde bir kez) oldukça etkilidir. Oklüzyonla daha da etkilidir.⁵

Intralezyonel steroidlerin az sayıda lezyon varlığında, aktif kenara uygulanmasıyla progresyonun durduğu gösterilmiştir.^{1,2} En sık kullanılan ajan 10-40 mg triamsinolon asetonid'dir. Ya tek başına ya da 1:2, 1:4 lidokainle 5 mg/ml olacak şekilde ayda 1 kez, 3 ay süreyle uygulanabilir.^{1,2}

2.11.2. Topikal kalsipotriol

Vitamin D analoglarından topikal kalsipotriolün %0.005'lik merheminin, lokalize sklerodermanın özellikle yüzeysel plak tipinde daha uygun olduğu; tedavi süresinin genellikle minimum 3 ay olduğu; günde 2 kez uygulamayla başarılı sonuçlar alındığı; hatta oklüzyonla etkinin daha da arttığı bildirilmiştir.²

Kalsipotriolün sklerodermalı hastalar ve sağlıklı insanların derisinden elde edilen fibroblastlarda direkt etkisiyle fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini inhibe ettiği saptanmıştır.⁹

Kalsipotriol tek başına etkili olabildiği gibi kombine de uygulanabilir. Kalsipotriol merhem ile düşük doz UVA 1 fototerapinin çocukluk çağı morfea tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir.^{6,10}

2.11.3. Topikal kalsinörin inhibitörleri

Oklüzyonla %0.1'lik takrolimusun kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir. Tedaviden 3 ay sonra tüm olgularda eritemin solduğu, sklerozun azaldığı gözlenmiştir. Lokalize sklerodermada pimekrolimus uygulananı ile ilgili çalışmalar hala yetersizdir. Günlük pratik uygulamada etkinliği kanıtlanmamıştır.^{1,2}

2.11.4. İmikuimod

İmikuimod, IFN-a ve IFN γ 'nin üretimini indükleyerek fibroblastlardan kollajen üretimini ve TGF- β 'nın ekspresyonunu azaltarak antifibrotik etki gösteren immünmodülatör ajandır.^{1,2}

2.11.5. İntralezyonel IFN- γ

İntralezyonel IFN- γ 'nın lokalize sklerodermada etkinliğinin araştırıldığı çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada tedavide üstünlüğünün gözlenmediği bildirilmiştir.² Bu nedenle tedavide kullanımı önerilmemektedir.

2.12. Sistemik Tedavi

2.12.1. Methotrexate

Methotrexate (mtx), ciddi olgularda kullanılmalıdır.⁵ Jeneralize morfeada düşük doz mtx tek başına etkilidir.⁶ Ayrıca sistemik steroidlerle kombine uygulandığında, jeneralize morfeada ve çocukların şiddetli, aktif, deformite yaratan tiplerinde (aktif lineer lokalize skleroderma gibi) başarılı sonuçlar bildirilmiştir.^{1,2}

Doz, yaygın morfealı erişkin hastalarda haftalık 15-25 mg, çocuklarda 0.3-0.6 mg/kg'dir. Tek başına ya da pulse iv metilprednizolan ile birlikte uygulanabilir.^{1,2}

Bu kombinasyonla steroidin hızlı antiinflamatuvar etkisi, mtx'in antifibrotik etkisi birbirine eklenmekte, etki daha da artmaktadır.²

2.12.2. Sistemik kortikosteroid

Sistemik steroidler (oral veya intravenöz) tek başına ya da kombine tedavi şeklinde progressif jeneralize veya "en coup de sabre" gibi lineer lokalize sklerodermada yani morfeanın ciddi subtiplerinde 1-2 mg/kg/gün dozda erken inflamatuvar fazda yararlı olabilirler.^{1,2,6}

2.12.3. Oral kalsipotriol

Erişkinlerde ve çocuklarda morfeanın yaygın deformiteye neden olabilecek tiplerinde 3-7 ay, 0.50-0.75 mg dozda kullanıldığında etkili olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum metabolizmasına olan etkileri nedeniyle hastalar serum kalsiyum ve idrar kalsiyum, inorganik fosfat, kreatinin ve üre düzeyleri açısından yakın takip edilmelidir.² Ancak son yapılan bir çift plasebo kontrollü çalışmada plaseboya göre üstünlük gözlenmediği bildirilmiştir.^{2,6} Bu nedenle bazı otorler lokalize sklerodermada hastalara oral kalsipotriol önermemektedirler.²

2.12.4. Penisilin

Lokalize skleroderma, borrelial enfeksiyondan sonra oluşabileceği için tedavide penisilin (i.v. 14-21 gün), bazen seftriakson (i.v.) yıllardır kullanılmaktadır.²

Yüksek doz penisilin (penisilin G 10-20 iü/günde, 2-4 hafta süreli) aktif lezyonlarda verilebilir.⁵

Penisilin antiinflamatuvar özelliklerinin olmasına karşın, direkt antifibrotik etkisi henüz gösterilememiştir.^{1,2}

2.12.5. D-penisilamin

Yapılan çalışmalarda (küçük vaka serilerinde) D-penisilaminin (2-5 mg/kg/gün dozda) tek başına veya 20 mg/gün dozda pridoksinle beraber verildiğinde faydalı olabileceği bildirilmiştir.^{2,6} Ancak lokalize sklerodermada etkisinin şüpheli olması ve yan etkileri nedeniyle kullanımı tercih edilmemektedir.²

2.12.6. Diğer tedaviler

Siklosporin

Klorokin, hidroksiklorokin

Azotiyopürin

Fenitoin

Kolşisin

Retinoid

Plazmaferez

İ.v. immünglobulinler

Griseofulvin

Mikofenolat mofetil

P. aminobenzoat

Vitamin E

Trinilast'dır.

Morfeanın tedavisinde çok sayıda sistemik ajanın faydalı olabileceği bildirilmiştir.^{2,5,6} Ancak bu tedaviler hastayı dikkatli bir şekilde değerlendirdikten sonra ve her hastanın durumuna göre uygulanmalıdır.²

2.12.7. Fototerapi

- Ultraviyole (UV) tedavisi, sklerotik deri hastalıklarında uygulanan en etkili tedavilerden biridir.
- Sınırlı lokalize sklerodermada fototerapi ilk basamak tedavi seçeneklerinden biri olabilir.
- Derin yapılarda tutulumu olan olgularda (yağ dokusu, fasya, kas, kemik gibi) UV fototerapi uygun değildir.
- UV tedavisi, hem antiinflamatuvar hem de antifibrotik etkiye sahiptir.
- UV tedavisi, dermal T hücrelerinin apoptozisine, Langerhans hücrelerinin azalmasına ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin değişmesine yol açmaktadır.
- UVB'nin (in vitro), interstisyel kollajenaz (matrix metaloproteinaz) üretimini arttırdığı gözlenmiştir.
- Sağlıklı bir deri uzun dalga boylu UVA ışığına maruz kaldığında interstisyel kollajenaz üretimini indüklemektedir.
- Antifibrotik etki çeşitli matrix metaloproteinazların indüksiyonu sonucu gerçekleşmekte ve kollajen üretiminin inhibisyonuyla sonuçlanmaktadır.

2.13. UVB Fototerapi

UVB, papiller dermise penetre olabilir. UVA, uzun dalga boylu olup subkutan dokuya ulaşabilir. Daha az antiproliferatif etkisi nedeniyle UVB fototerapi sklerotik deri hastalıklarında “graft versus host hastalığı hariç” önerilmemektedir.¹⁰ Darband UVB fototerapinin; düşük (20 j/cm^2) ve orta doz (50 j/cm^2) UVA1 fototerapi ile etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada orta doz UVA 1> darband UVB = düşük doz UVA1 şeklinde bulunmuş. UVA1'in daha etkili olması daha derin penetrasyonuna bağlanmıştır.¹

2.13.1. Düşük doz geniş band UVA tedavisi

Son yıllarda morfea tedavisinde UVA fototerapi, psoralenli veya psoralensiz yeni bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Birçok dermatoloji kliniği yüksek maliyeti nedeniyle UVA1 tedavisinin uygulama şanslarına sahip değiller. Bu nedenle düşük doz UVA'nın morfea tedavisindeki etkinliğini göstermek amacıyla yapılan bir çalışmada; düşük doz geniş band UVA ile ($5, 10, 20 \text{ joule/cm}^2$, her seansta, haftada

(320-400 nm) 3 kez (toplam 20 seans) tedaviyle başarılı sonuçların alındığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonuçları, erken, endüre lezyonların tedavisinde (hiper-hipopigmentasyon oldukça iyi yanıtların alındığını; geç fibrotik, sklerotik, parlak beyaz plaklarda daha az cevabın alınabileceğini göstermiştir. Bu da UVA'nın skar ve atrofiyi geriye çeviremeyeceğini, tedavinin mümkün olduğu kadar erken başlanması gerektiğini göstermektedir. Bu tedavi morfeanın erken lezyonlarında etkili bir seçenek olarak önerilmektedir. UVA'nın lokalize sklerodermadaki etki mekanizması tam olarak bilinmiyor. Şimdilerde dermal fibroblastların deri sklerozunun patogenezinde anahtar rolü oynadığından dolayı (kollajen I, III'ün artmış miktarlarını sentezleyerek), sklerotik lezyonlarda dermal fibroblastlardan kollajenaz I'in ekspresyonunun azalması, bu hücrelerdeki kollajen sentezinin artışını izah eder. UVA, insan deri fibroblastlarındaki direkt uyarıya bağlı kollajenazın sentezine yol açarak etkir.¹¹ Yapılan diğer bir çalışmada, haftada 3 kez (20 j/cm² dozda, her seans toplamı 20 seans) tedaviyle iyileşme bildirilmiştir. İyileşme hem inspeksiyon, palpasyon hem de biyopsi H x E ve Mason trikrom boyaları ile komputere imaj analizörü kullanılarak değerlendirilmiştir. Komputere imaj analizörü kullanılarak ortalama kollajen konsantrasyonunda belirgin azalma bildirilmiştir. Yine erken lezyonlarda belirgin iyileşmenin sağlandığı bildirilmiştir.

UVA'nın avantajları güvenilirliğinin yanı sıra, tedaviye hızlı yanıtıdır. Aslında endüre lezyonların yumuşaması kendiliğinden ayları alabilir. Ancak UVA ile tedavide birkaç haftada oluşur. Hızlı cevap önemli çünkü daha sonra oluşabilecek komplikasyonları önler. Düşük doz geniş band UVA'nın lokalize sklerodermada etkili ve güvenilir bir tedavi olduğu bildirilmiştir.¹²

2.13.2. UVA-1 Fototerapi

UVA1 (340-400 nm) fototerapi, lokalize sklerodermada (yaygın morfea, pansklerotik morfea ve lineer morfea gibi) etkili bir tedavi seçeneğidir.^{13,14}

Uzun dalga boylu UVA'ya bağlı stimülasyon kültüre insan fibroblastlarında matrix-metaloproteinazların mRNA seviyelerinin spesifik sentezini artırır. UVA1 radyasyonu birkaç sitokin oluşumunu indükler ve IL-1, IL-6 gibi bu da kollajenaz

sentezini uyarır.¹⁰ Dermal kollajenaz aktivitesinin oluşumuna yol açması nedeniyle UVA 1 fototerapi lokalize sklerodermanın da alternatif bir tedavidir.¹⁰

Morfeada yüksek doz (130 j/cm²) UVA1 fototerapinin belirgin ölçüde deri kalınlığını ve sertliğini azaltıp, plakların elastikiyetini arttırdığı, yüksek doz UVA 1'in düşük doza oranla üstün olduğu bildirilmiştir.¹⁰

Buna karşın, düşük doz (10-20 j/cm²) UVA 1 fototerapinin etkili olduğu da (erken inflamatuvar, geç sklerotik evre lezyonlarında) bildirilmiştir.¹⁵ Hatta şiddetli pansklerotik morfealı bir olguda düşük doz UVA 1 fototerapi ile belirgin düzelme gözlenmiştir.¹³ Çocukluk çağı morfea tedavisinde kalsipotriol merhem ile düşük doz UVA 1 fototerapinin etkinliği bildirilmiştir.¹⁵ Orta doz (30-50 j/cm²) UVA 1 fototerapinin düşük dozdan etkili olabileceği bildirilmiştir.² Haftada 3-5 kez orta doz UVA 1 fototerapi (total 40 seans) tercih edilen yöntemdir.² Sonuç olarak bu 3 dozda morfea tedavisinde uygulanabilir.²

2.13.3. Banyo-PUVA fotokemoterapisi

8-MOP'un GIS yan etkilerinden dolayı Banyo PUVA sıkça lokalize sklerodermada uygulanmaktadır.

Lokalize sklerodermanın yaygın morfea, lineer skleroderma gibi birçok formu için banyo PUVA efektiftir ve tedavi seçenekleri arasındadır.^{1,5,6}

Banyo PUVA fotokemoterapi, özellikle lokalize sklerodermanın erken inflamatuvar evresi için uygundur.²

Son yıllarda lokal PUVA banyo fotokemoterapinin çocuklarda lokalize sklerodermayı belirgin iyileştirebileceği bildirilmiştir.¹⁰

Banyo PUVA tedavisi, 20 dakika boyunca 37°C sıcaklıktaki (total 150 litre) litrede 0.5 mgr 8-MOP içeren ısıya maruziyeti takiben 15 dakika içerisinde geniş band UVA uygulamasıdır. UVA başlangıç dozu MPD'un %30'u kadardır

Banyo PUVA tedavisi uygulanan (0.2-0.5 j/cm² UVA başlangıç dozuyla üç günde bir uygulama yapılarak, UVA dozu tedrici olarak tolere edilebilen (1.2-3.5 j/cm²) seviyesine yükselterek) lokalize sklerodermalı 17 olgunun 13'ünde yaklaşık 15 seansda belirgin veya tam iyileşme bildirilmiştir.^{1,2,10,12}

2.13.4. PUVA krem fototerapisi

Yapılan bir çalışmada PUVA krem fototerapinin etkili sonuçları bildirilmiştir.^{1,2,10} Lineer lokalize sklerodermanın “en coup de sabre” tipinin PUVA krem fotokemoterapisi ve topikal kalsipotriol kombine uygulananımı ile belirgin iyileştiği bildirilmiştir.¹⁰

2.13.5. Sistemik PUVA

Lokalize sklerodermada sistemik PUVA da yararlıdır.⁵ Pansklerotik morfea, jeneralize morfea gibi şiddetli olgularda sistemik oral PUVA uygulanabilir.^{10,12} Etkisi; kollajenaz oluşumunu indüklemesi, apoptosise yol açması, inflamasyonun immünodülasyonu etkileriyledir. Yine de karsinogenez, fotoyaşlanma riskine rağmen UVA fototerapinin sistemik skleroz, lokalize skleroderma gibi sklerotik bir grup hastalıkta uygulanabileceği risk/yarar oranının tolerabl olduğu gözlenmektedir.¹⁰ Yapılan çalışmalarda pozitif cevaplar bildirilmiştir. Ancak lezyonları iyileştirmek için uygulanan başlangıç dozu daha yüksek, kümülatif doz daha yüksek ve daha fazla tedavi seansına gereksinim duyulur.¹⁰

2.13.6. Fotodinamik tedavi

Lokalize sklerodermalı 5 olguda topikal fotodinamik tedavinin etkili olduğu bildirilmiştir.¹⁶

2.13.7. Ekstrekorporéal fotokemoterapi

Fotoforez; sklerozan deri hastalıklarında uygulanabilir diğer bir seçenektir. Sistemik skleroz gibi jeneralize morfeada da uygulananımı ile yanıtların alınabileceği bildirilmiştir.^{6,11,17}

2.14. Fizik tedavi

Fizik tedavi özellikle lineer lokalize skleroderma önemlidir. Akut inflamatuvar fazda uygulanmamalıdır. Fizik tedavi ekzersizleri, kuvvetlendirme ekzersizleri, hareket kısıtlılığı ve kontraktürlere neden olan lineer morfeada faydalıdır. Konnektif doku masajı, manuel lenfatik drenaj gibi fizik tedavi uygulamaları, sistemik tedavi sonrası veya sklerotik evrede uygulanan sistemik tedaviye ek olarak yapılabilir.^{1,2,5,6}

2.15. Cerrahi tedavi

Cerrahi, inaktif hastalığın uzamış periyodunda uygulanmalıdır. Kontraktürlerin, ekstremitelerdeki uzunluk farklarının ve deformitelerin düzeltilmesinde cerrahi tedavi uygulanabilir.^{1,2,6} Lineer lokalize skleroderma için uygulanabilir. Değişik plastik cerrahi teknikleri “en coup de sabre” li hastalarda yararlı olabilir, yine ossifikasyonlu olgularda uygulanabilir. Otolog yağ transplantasyonu gibi plastik cerrahi girişimleri, dolgu maddelerinin uygulanımı gibi kozmetik uygulamalar progressif fasiyal hemiatrofi veya lineer lokalize sklerodermanın “en coup de sabre” tipinde uygulanabilir.²

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniğine Mayıs 2004 - Mart 2010 tarihleri arasında başvuran, kesin tanıları klinik ve histopatolojik olarak konulan 36 morfealı olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olguların verilerine bilgisayar kayıtlarından, dosyalarından ve Anabilim Dalımız fototerapi birimi kayıtlarından ulaşıldı.

Morfealı olgular yaş, cinsiyet, klinik özellikleri ve uygulanan fototerapi/fotokemoterapi protokollerine göre; uygulanan tedavilerden alınan klinik yanıtlarına, yan etkilerine ve nükslerine göre; uygulanan tedavilerden alınan histopatolojik yanıtlarına göre değerlendirildi.

Tüm olgulardan rutin laboratuvar testleri için kan örneği alınmış; tam kan sayımı ve biyokimyası incelenmiştir. Serum ANA, Anti DNA değerlendirilmiş; özellikle lineer ekstremitte tutulumlu çocuk olgularda romatoid faktöre anti Scl 70, anti sentromer antikorlarına bakılmıştır. Hiçbir olguda Borella serolojisi araştırılmamıştır.

Her morfealı olgudan tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyopsi alınmış; histopatolojik değerlendirilmeleri yapılmıştır.

Her hasta için bir fototerapi/fotokemoterapi tedavi takip formu tutulmuş, hastalara fototerapi/fotokemoterapi ile ilgili bilgiler verilmiş ve fototerapi/fotokemoterapi uygulanacak hastalardan yazılı onam formları alınmıştır.

Klinik iyileşme inspeksiyon ve palpasyonla değerlendirilmiştir. Skleroz ve eritemin kaybolması gibi klinik iyileşme bulguları ve histopatolojik bulgular ışığında iyileşmesi saptanan hastalar idame tedavi protokolüne alınmışlardır.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan 36 morfealı olgunun yaşları (3 ± 77) arasında değişmekte olup ortalaması 40.44 idi (**Tablo 2, 2a**).

Çalışma kapsamına alınan 36 morfealı olgunun 33'ü (%91.6) kadın ve 3'ü (%8.4) erkek idi.

Çalışma kapsamına alınan 36 morfealı olgunun 29'u (%80.5) plak tipte morfea, 7'si (%19.5) lineer tipte morfea idi.

Lineer morfealı 7 olgunun 1'i en coup de sabreli, 6'sı ekstremitenin lineer morfeası idi. Lineer morfealı olguların 3'ü çocuk idi.

Çalışma kapsamına alınan 36 morfealı olgunun hastalıklarının süresi (3 ay $\pm$ 20 yıl) arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 2.5 yıl idi.

1 plak tip morfealı olguda vitiligo, 1 plak tip morfealı olguda alopesi areata gibi otoimmün hastalık birlikteliği mevcut idi.

2 plak tip morfealı olguda diyabetes mellitus, 2 plak tip morfealı olguda hiperlipidemi, 1 plak tip morfealı olguda hipertansiyon ve gastrit, 1 plak tip morfealı olguda hepatit B gibi sistemik hastalıklar mevcut idi.

Retrospektif incelenen 36 morfealı olguda rutin laboratuvar testleri için alınan kan örneklerinde tam kan sayımı, biyokimya ve otoantikör profili bakıldı. Rutin ölçümlerde anormallik saptanmadı.

Otoantikör profilinde ANA, Anti DNA tüm olgularda negatif idi. Çocuklarda lineer tiplerde romatoid faktör, anti-scl 70 ve antisentromer antikörleri negatif saptandı.

4 plak tip morfealı olguda liken sklerozis et atrofikans, 2 plak tip morfealı olguda liken planus, 1 plak tip morfealı hastada seboreik keratoz ve blue nevus saptandı.

Hiçbir olguda kendiliğinden iyileşme gözlenmemiştir. Morfealı olgulara fototerapi/ fotokemoterapi tedavileri öncesi topikal steroid, intralezyonel steroid, antimalaryaller, sistemik steroid gibi tedaviler uygulanmıştır.

Morfealı 36 olguya çeşitli fototerapi / fotokemoterapi protokolleri uygulanmıştır:

2(% 5.5) plak tip morfealı olguya geniş band UVA fototerapi, 1(% 2.7) plak tip morfealı olguya dar band UVB fototerapi, 1(2.7) lineer morfealı olguya sistemik PUVA, 2(%5.5) morfealı (1'i plak, diğeri lineer) olguya geniş band UVA+nemlendirici, 2(% 5.5) plak tip morfealı olguya dar band UVB + nemlendirici, 1(% 2.7) plak tip morfealı olguya geniş band UVB + nemlendirici, 3(% 8.3) morfealı (2'si plak tip, 1'i lineer tip) olguya geniş band UVB + kalsipotriol, 24(% 66.6) morfealı (4'ü lineer tip, 20'si plak tip) olguya geniş band UVA + kalsipotriol tedavileri uygulanmıştır (**Tablo 2, 2a**).

Geniş Band UVA uygulanan morfealı olguların total UVA dozu 16,25 (J/cm²), total tedavi seansı ortalaması 11 idi (**Tablo 3**).

Dar Band UVB uygulanan morfealı olgunun total UVB dozu 1.44 (J/cm²), total tedavi seansı 6 idi (**Tablo 4**).

Sistemik PUVA uygulanan morfealı olgunun total UVA dozu 86 (J/cm²), total tedavi seansı 52 idi (**Tablo 5**).

Geniş Band UVA + Nemlendirici uygulanan morfealı olguların total UVA dozu ortalaması 3.75 (J/cm²), total tedavi seansı ortalaması 8 idi (**Tablo 6**).

Dar Band UVB + Nemlendirici uygulanan morfealı olguların total UVB dozu ortalaması 96.37 (J/cm²), total tedavi seansı ortalaması 64 idi (**Tablo 7**).

Genişband UVB + nemlendirici uygulanan olgunun total UVB dozu 11.2 (J/cm²) total tedavi seansı 42 idi (**Tablo 8**).

Geniş Band UVB + Kalsipotriol uygulanan morfealı olguların total UVB dozu ortalaması 15.69 (J/cm²) total tedavi seansı ortalaması 57 idi (**Tablo 9**).

Geniş Band UVA + Kalsipotriol uygulanan morfealı olguların total UVA dozu ortalaması 125.97 (J/cm²) total tedavi seansı ortalaması 51 idi (**Tablo 10**).

Yan Etkiler

Geniş band UVA fototerapi + kalsipotriol tedavisi uygulanan bir olguda vitiligo gelişimi; Geniş band UVA fototerapi + kalsipotriol tedavisi uygulanan bir olguda kaşıntı; Geniş band UVA + kalsipotriol tedavisi uygulanan 3 olguda eritem oluşumu gözlenmişti (**Tablo 11**).

Geniş band UVA fototerapi + kalsipotriol uygulanan 2 olguda ve Geniş band UVB Fototerapi + kalsipotriol uygulanan 1 olguda olmak üzere toplam 3 olguda idrarda kalsiyum oksalat kristalleri görülmüştü. Bu olgular yaygın plak morfealı idiler. Kan kalsiyum düzeyleri normal sınırlarda idi (**Tablo 11, 11a**).

Fototerapi/fotokemoterapi uygulanan 36 olgudan sadece 3(%8.3) olguda ortalama 1 yıl sonra nüks gözlenmişti (**Tablo 11, 11a**).

Tablo 2. Morfealı olguların yaş, cinsiyet, klinik özelliklerine ve uygulanan tedavilerine göre dağılımı

Olgu no	Ad-Soyad	Yaş	Cins	Klinik Tip	Hastalık Süresi	Lezyonun Dağılımı	Uygulanan Tedavi
1	S.K.	59	K	Plak	3 Ay	Göğüsde	Geniş band UVA
2	A.T.	16	K	Plak	2 Yıl	Kol ve sağ dizde, sol kol flexor yüzde	Geniş band UVA
3	F.Ç.	42	K	Plak	10 Yıl	Sırtta	Dar band UVB
4	M.A.	23	K	Lineer	1.5 Yıl	Sol kolda	Sistemik PUVA
5	İ.A.	3	K	Plak	2 Yıl	Gövdede	Geniş band UVA+Nemlendirici
6	F.Ş.	19	E	Lineer	1 Yıl	Kolda	Geniş band UVA+Nemlendirici
7	N.M.	45	K	Plak	2 Yıl	Gövdede, uylukta	Dar band UVB+Nemlendirici
8	D.Ç.	77	K	Plak	2 Yıl	Gövdede, uylukta	Dar band UVB+Nemlendirici
9	F.T.	58	K	Plak	1 Yıl	Gövde, meme üzeri ve bacaklarda	Geniş band UVB+Nemlendirici
10	E.S.D.	14	K	Plak	6 Ay	Gövde, kol ve bacaklarda	Geniş band UVB+kalsipotriol
11	Ö.B.	46	K	Plak	1 Yıl	Gövdede	Geniş band UVB+kalsipotriol
12	E.S.	11	K	Lineer	1,5 Yıl	Uylukta	Geniş band UVB+kalsipotriol
13	O.D.	31	E	Lineer (en coup de sabre)	6 Ay	Alında	Geniş band UVA+kalsipotriol
14	D.Ç.	54	K	Plak	6 Ay	Gövdede	Geniş band UVA+kalsipotriol
15	Ş.B.	52	K	Plak	2 Yıl	Ensede ve sırtta	Geniş band UVA+kalsipotriol
16	S.K.	18	K	Plak	2,5 Yıl	Sağ lomber bölgede	Geniş band UVA+kalsipotriol
17	Z.Ö.	65	K	Plak	5 Ay	Gövdede	Geniş band UVA+kalsipotriol
18	G.K.	60	K	Plak	1 Yıl	Karın ve göğüste	Geniş band UVA+kalsipotriol
19	F.U.	67	K	Plak	1 Yıl	Karında	Geniş band UVA+kalsipotriol
20	Y.K.	60	K	Plak	3 Yıl	Gövdede	Geniş band UVA+kalsipotriol
21	A.Ç.	12	K	Plak	6 Ay	Sırtta	Geniş band UVA+kalsipotriol

Tablo 2a. Morfealı olguların yaşı, cinsiyet, klinik özelliklerine ve uygulanan tedavilerine göre dağılımı - devamı

Olgu no	Ad-Soyad	Yaş	Cins	Klinik Tip	Hastalık Süresi	Lezyonun Dağılımı	Uygulanan Tedavi
22	Ş.S.	32	K	Plak	1 Yıl		Geniş band UVA+kalsipotriol
23	M.S.	59	K	Plak	5 Yıl	Gövdede	Geniş band UVA+kalsipotriol
24	M.A.	24	K	Lineer	1 Yıl	Sol kolda	Geniş band UVA+kalsipotriol
25	H.Ç.	58	K	Plak	1 Yıl	Bacaklarda	Geniş band UVA+kalsipotriol
26	S.S.	44	K	Plak	3 Yıl	Gövdede	Geniş band UVA+kalsipotriol
27	Ö.A.	12	K	Lineer	1 Yıl	Sağ uyluk medialinde	Geniş band UVA+kalsipotriol
28	Ş.O.	51	K	Plak	1 Yıl	Her iki bacak ön yüzünde	Geniş band UVA+kalsipotriol
29	Ş.A.	74	E	Plak	2 Yıl	Aksilla, karında	Geniş band UVA+kalsipotriol
30	Ü.E.	45	K	Plak	2 Yıl	Kol, gövde ve bacaklarda	Geniş band UVA+kalsipotriol
31	C.D.	66	K	Plak	3 Yıl	Sağ el bileği, karın, meme ve kasıkta	Geniş band UVA+kalsipotriol
32	E.K.	12	K	Plak	2 Yıl	Sağ uylukta	Geniş band UVA+kalsipotriol
33	E.I.	50	K	Plak	2 Yıl	Uylukta	Geniş band UVA+kalsipotriol
34	S.Y.	26	K	Plak	20 Yıl	Sağ bacak ön yüzünde	Geniş band UVA+kalsipotriol
35	M.Z.	57	K	Plak	3 Yıl	Sağ memede	Geniş band UVA+kalsipotriol
36	P.Y.	14	K	Lineer	3 Yıl	Sağ ön kolda	Geniş band UVA+kalsipotriol

Tablo 3. Geniş Band UVA uygulanan hastaların başlangıç UVA dozu (J/cm²), son UVA dozu (J/cm²), total UVA dozu (J/cm²), toplam tedavi seansı ve idame tedavi seansına göre dağılımları

Olgu No	Ad-Soyad	Başlangıç UVA dozu (J/cm ²)	Son UVA dozu (J/cm ²)	Total UVA dozu (J/cm ²)	Toplam UVA seans sayısı	İdame UVA seansı
1	S.K.	0,25	0,25	0,50	2	-
2	A.T.	0,50	3	32	20	-

Tablo 4. Dar Band UVB uygulanan hastanın başlangıç UVB dozu(J/cm²), son UVB dozu, J/cm²) total UVB dozu (J/cm²), toplam tedavi seansı ve idame tedavi seansına göre dağılımı

Olgu No	Ad-Soyad	Başlangıç UVB dozu (J/cm ²)	Son UVB dozu (J/cm ²)	Total UVB dozu (J/cm ²)	Toplam UVB seans sayısı	İdame UVB seansı
3	F.Ç.	0,20	0,28	1,44	6	-

Tablo 5. Sistemik PUVA uygulanan hastanın başlangıç UVA dozu (J/cm²), son UVA dozu (J/cm²), total UVA dozu (J/cm²), toplam UVA seansı ve idame UVA seansına göre dağılımı

Olgu No	Ad-Soyad	Başlangıç UVA dozu (J/cm ²)	Son UVA dozu (J/cm ²)	Total UVA dozu (J/cm ²)	Toplam UVA seans sayısı	İdame UVA seansı
4	M.A.	0,5	2,5	86	52	-

Tablo 6. Geniş Band UVA+Nemlendirici uygulanan hastaların başlangıç UVA dozu (J/cm²), son UVA dozu (J/cm²), total UVA dozu (J/cm²), toplam UVA seansı ve idame UVA seansına göre dağılımları

Olgu No	Ad-Soyad	Başlangıç UVA dozu (J/cm ²)	Son UVA dozu (J/cm ²)	Total UVA dozu (J/cm ²)	Toplam UVA seans sayısı	İdame UVA seansı
5	İ.A.	0,25	0,75	4,5	9	-
6	F.Ş.	0,5	0,5	3	6	-

Tablo 7. Dar Band UVB+ Nemlendirici uygulanan hastaların başlangıç UVB dozu (J/cm²), son UVB dozu (J/cm²), total UVB dozu (J/cm²), toplam tedavi seansı ve idame tedavi seansına göre dağılımları

Olgu No	Ad-Soyad	Başlangıç UVB dozu (J/cm ²)	Son UVB dozu (J/cm ²)	Total UVB dozu (J/cm ²)	Toplam UVB seans sayısı	İdame UVB seansı
7	N.M.	0,20	2,50	170,16	95	31
8	D.Ç.	0,20	1,34	22,57	32	-

Tablo 8. Geniş Band UVB+Nemlendirici uygulanan hastanın başlangıç UVB dozu (J/cm²), son UVB dozu (J/cm²), total UVB dozu (J/cm²), toplam tedavi seansı ve idame tedavi seansına göre dağılımı

Olgu No	Ad-Soyad	Başlangıç UVB dozu (J/cm ²)	Son UVB dozu (J/cm ²)	Total UVB dozu (J/cm ²)	Toplam UVB seans sayısı	İdame UVB seansı
9	F.T.	0,05	0,30	11,2	42	37 seans

Tablo 9. Geniş Band UVB + Kalsipotriol uygulanan hastaların başlangıç UVB dozu (J/cm²), son UVB dozu (J/cm²), total UVB dozu (J/cm²), toplam UVB seansı ve idame UVB seansına göre dağılımları

Olgu No	Ad-Soyad	Başlangıç UVB dozu (J/cm ²)	Son UVB dozu (J/cm ²)	Total UVB dozu (J/cm ²)	Toplam UVB seans sayısı	İdame UVB seansı
10	E.S.D.	0,05	0,60	12,65	41	12
11	Ö.B.	0,05	0,30	15,65	78	35
12	E.S.	0,05	0,75	18,79	51	32

Tablo 10. Geniş Band UVA + Kalsipotriol uygulanan hastaların başlangıç UVA dozu (J/cm²), son UVA dozu (J/cm²), total UVA dozu (J/cm²), toplam UVA seansı ve idame UVA seansına göre dağılımları

Olgu no	Ad-Soyad	Başlangıç UVA dozu (J/cm ²)	Son UVA dozu (J/cm ²)	Total UVA dozu (J/cm ²)	Toplam UVA seans sayısı	İdame UVA seansı
13	O.D	0,25	0,25	0,75	3	Tedaviyi bıraktı
14	D.Ç.	0,5	6,5	169,5	68	-
15	Ş.B.	0,25	6,5	428,2	111	15 seans haftada bir
16	T.K.	0,25	2,5	40,25	29	-
17	Z.Ö.	0,25	2,25	61	52	26 seans haftada bir
18	G.K.	0,50	5,5	109	35	7 seans haftada bir
19	F.U.	0,25	5	148,5	58	85 seans haftada bir
20	Y.K.	0,25	4,5	139,25	58	35 seans haftada bir
21	A.Ç.	0,5	3,5	45,5	25	19 seans haftada bir
22	Ş.S.	0,25	1,5	38,75	33	-
23	M.S.	0,25	2,5	35,5	29	12 seans haftada bir
24	M.A.	0,25	4,75	36,5	29	45 seans haftada bir
25	P.Ç.	0,5	8,5	283,5	65	20 seans haftada bir
26	S.S.	0,5	5,5	446	101	11 seans haftada bir
27	I.A.	0,25	5	292,25	87	30 seans haftada bir
28	Ş.Ö.	2,5	5	120,75	32	33 seans haftada bir
29	Ş.A.	0,5	9,5	367	101	4 seans 15 günde bir
30	Ü.E.	0,5	4,5	43,7	34	16 seans 3 haftada bir
31	C.D.	0,5	3	29,5	18	-
32	E.K.	0,25	1,25	11,25	15	-
33	E.I.	0,25	9,5	987	162	-
34	S.Y.	0,25	0,75	13,5	19	-
35	M.Z.	2,5	3	149,75	45	82 seans haftada bir
36	P.Y.	0,25	2	26	26	14 seans haftada bir

Tablo 11. Morfealı olguların uygulanan tedavilerden alınan klinik yanıtları, yan etkileri ve nüks yönünden dağılımı

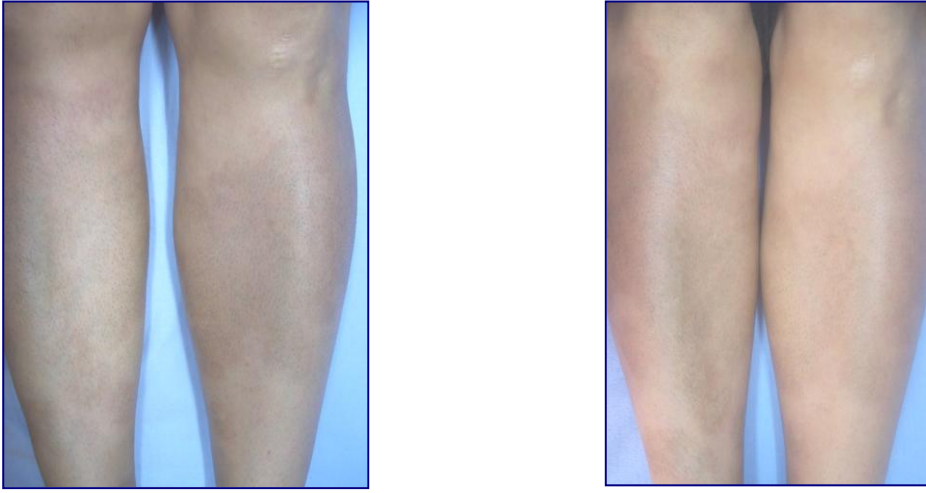
Olgu No	Ad-Soyad	Uygulanan Tedavi	Klinik Yanıt	Yan Etki	Nüks
1	S.K.	Geniş band UVA	İyi	Yok	Yok
2	A.T.	Geniş band UVA	İyi	Yok	Yok
3	F.Ç	Dar band UVB	Orta	Yok	Yok
4	M.A	Sistemik PUVA	Çok iyi	Yok	Yok
5	İ.A.	Geniş band UVA+Nemlendirici	Tedaviyi bıraktı	Yok	Yok
6	F.Ş.	Geniş band UVA+Nemlendirici	Tedaviyi bıraktı	Yok	Yok
7	N.M.	Dar band UVB+Nemlendirici	İyi	Yok	Yok
8	D.Ç.	Dar band UVB+Nemlendirici	İyi	Yok	Yok
9	F.T.	Geniş band UVB+Nemlendirici	İyi	Kaşıntı	Yok
10	E.S.D.	Geniş band UVB+kalsipotriol	Çok iyi	Yok	Yok
11	Ö.B.	Geniş band UVB+kalsipotriol	Çok iyi	Hiperkalsiüri	Yok
12	E.S.	Geniş band UVB+kalsipotriol	Çok iyi	Yok	Yok
13	O.D.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Tedaviyi bıraktı	Yok	Yok
14	D.Ç.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Yok	Yok
15	Ş.B.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Yok	Yok
16	S.K.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Yok	Var (2 yıl sonra)
17	Z.Ö.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Eritem	Yok
18	G.K.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Hiperkalsiüri	Yok
19	F.U.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Yanıtsız	Yok	Var (1 yıl sonra)
20	Y.K.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Yok	Yok
21	A.Ç.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Yok	Yok

Tablo 11a. Morfealı olguların uygulanan tedavilerden alınan klinik yanıtları, yan etkileri ve nüks yönünden dağılımı - devamı

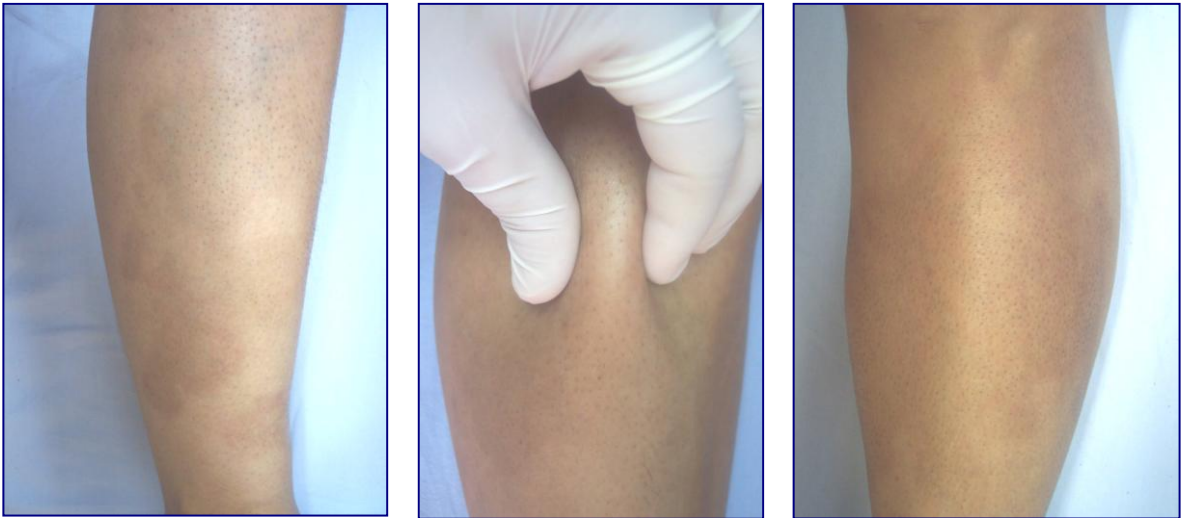
Olgu No	Ad-Soyad	Uygulanan Tedavi	Klinik Yanıt	Yan Etki	Nüks
22	Ş.S.	Geniş band UVA+kalsipotriol	İyi	Vitiligo gelişimi	Yok
23	M.S.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Yok	Var (1 yıl sonra)
24	M.A.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Kaşıntı	Yok
25	H.Ç.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Hiperkalsiüri	Yok
26	S.S.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Yok	Yok
27	Ö.A.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Yok	Yok
28	Ş.O.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Yok	Yok
29	Ş.A.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Eritem	Yok
30	Ü.E.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Eritem	Yok
31	C.D.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Yok	Yok
32	E.K.	Geniş band UVA+kalsipotriol	İyi	Yok	Yok
33	E.I.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Orta	Yok	Yok
34	S.Y.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Yok	Yok
35	M.Z.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Orta	Yok	Yok
36	P.Y.	Geniş band UVA+kalsipotriol	Çok iyi	Yok	Yok



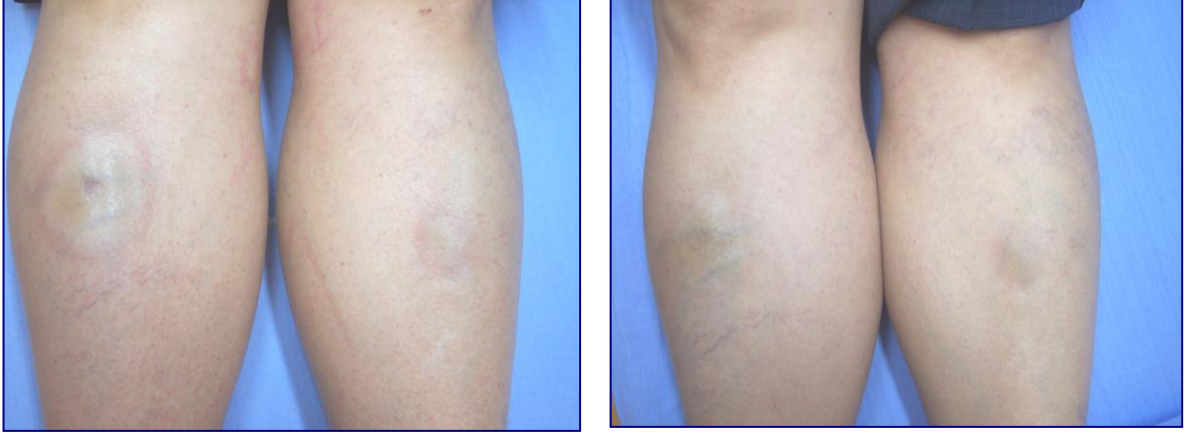
Şekil 7. Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme



Şekil 8. Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme



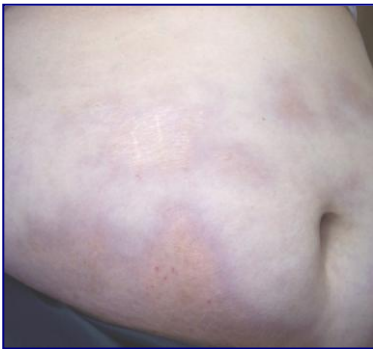
Şekil 9. Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme



Şekil 10. Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme



Şekil 11. Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme



Şekil 12. Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme



Şekil 13. Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme



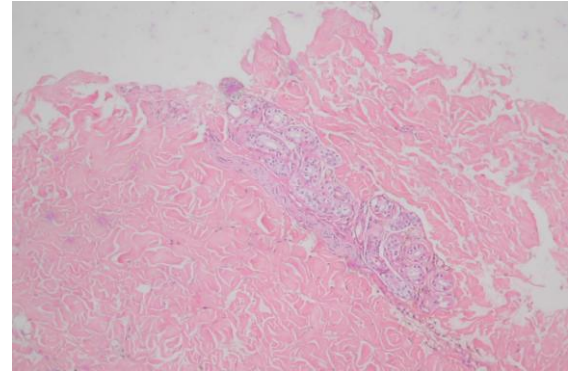
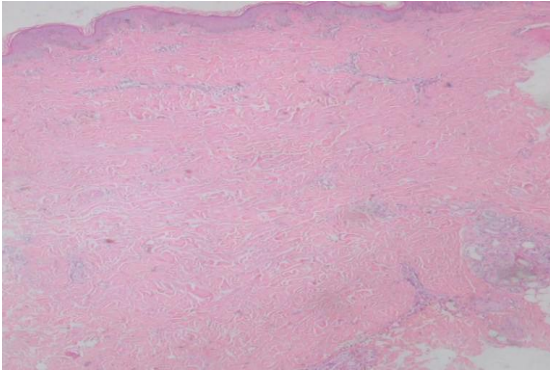
Şekil 14. Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme



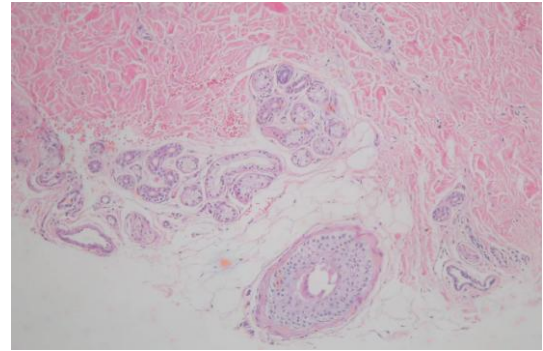
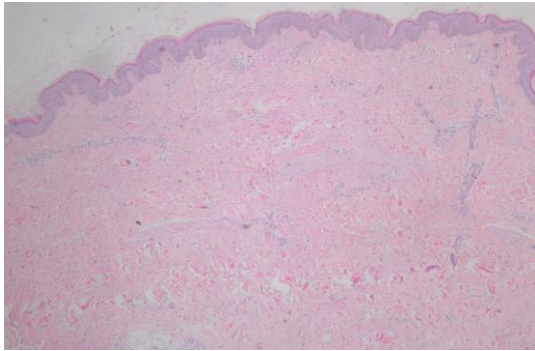
Şekil 15. Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme



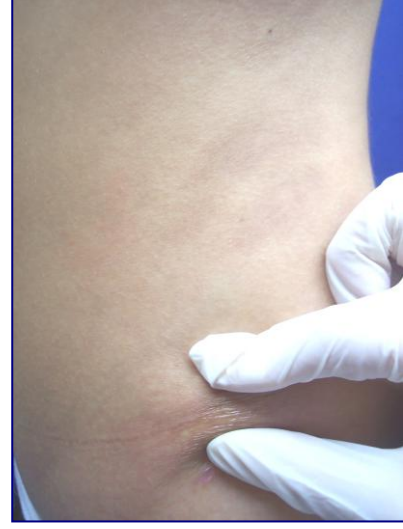
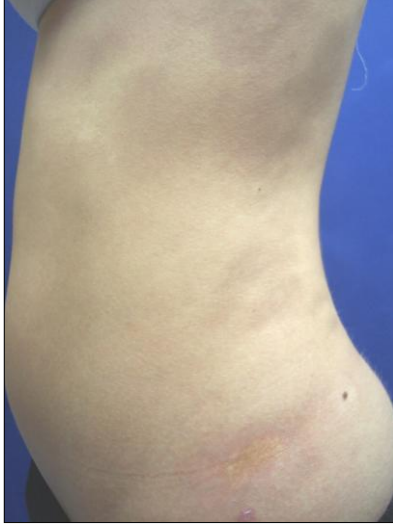
Şekil 16. Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgudaki klinik iyileşme



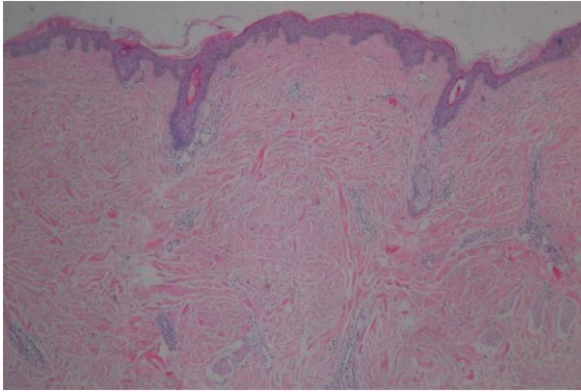
Şekil 17. Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgunun tedavi öncesi histopatolojik değişiklikler



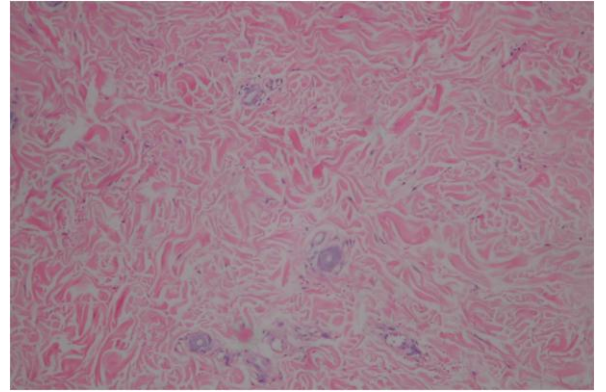
Şekil 18. Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgunun tedavi sonrası histopatolojik değişiklikler



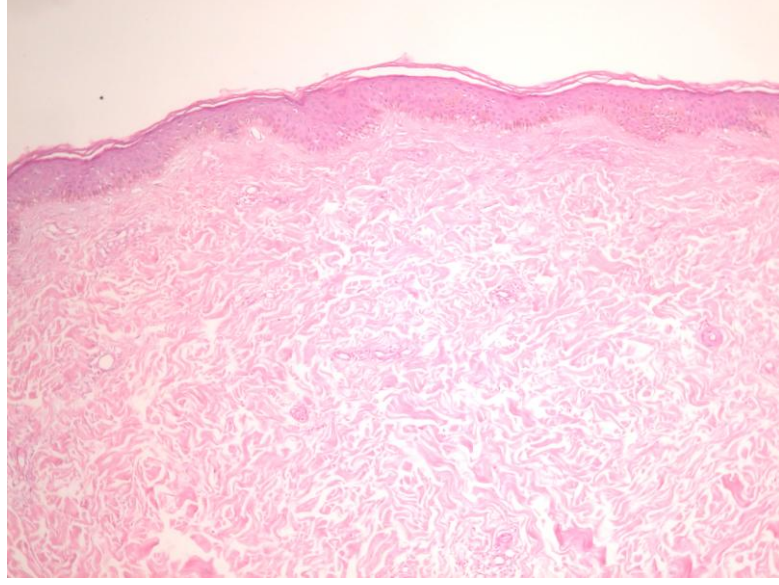
Şekil 19. Kalsipotriol + genişband UVB uygulanan olgudaki klinik iyileşme



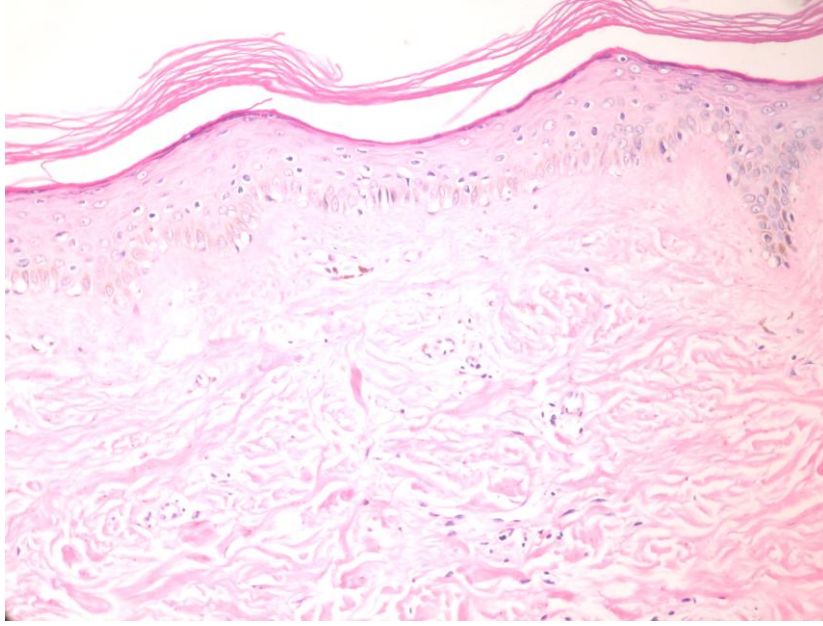
Şekil 20. Kalsipotriol + genişband UVB uygulanan olgunun tedavi öncesi histopatolojik değişiklikler



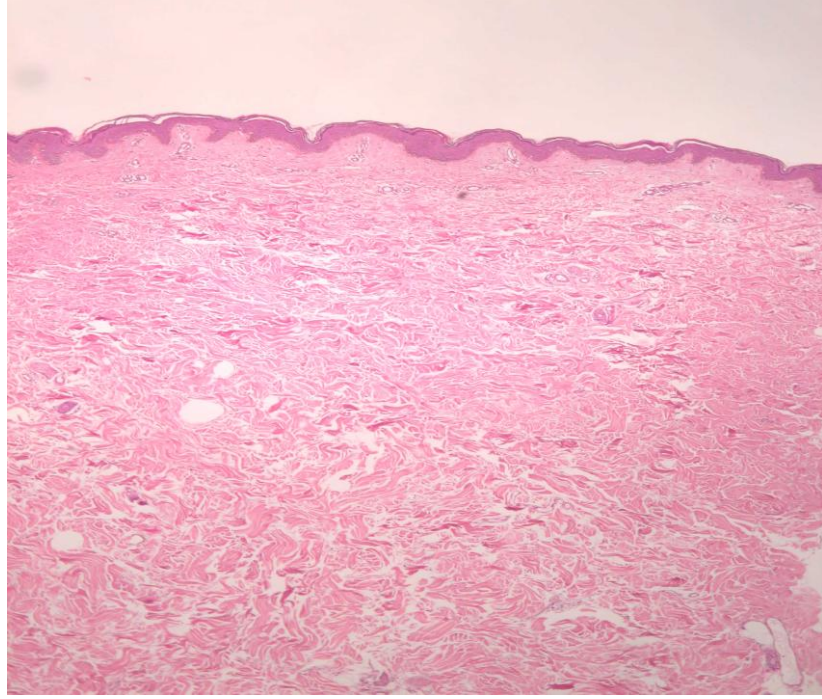
Şekil 21. Kalsipotriol + genişband UVB uygulanan olgunun tedavi sonrası histopatolojik değişiklikler



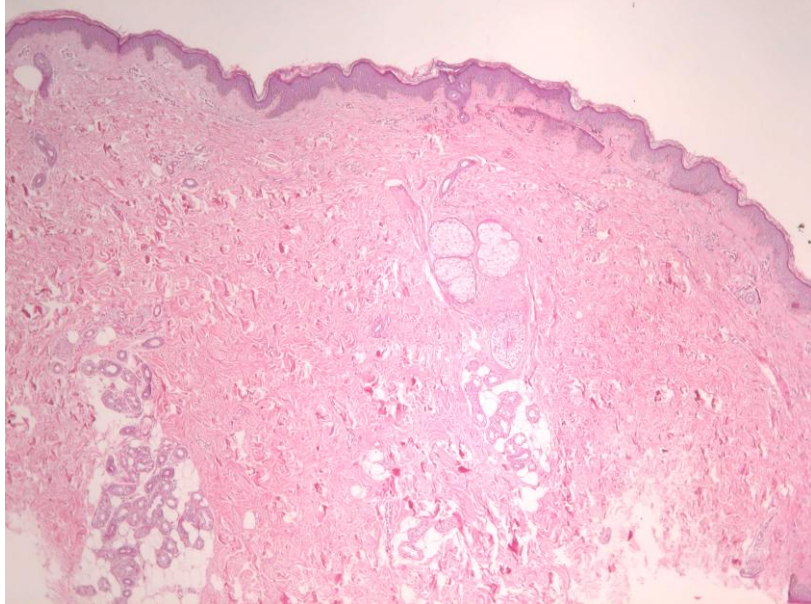
Şekil 22. Sistemik PUVA uygulanan olgunun tedavi öncesi histopatolojik değişiklikler



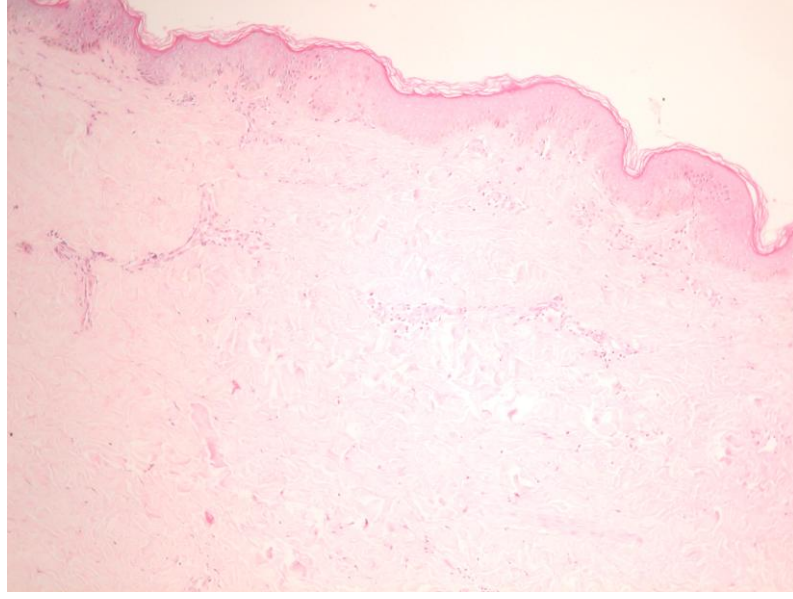
Şekil 23. Sistemik PUVA uygulanan olgunun tedavi sonrası histopatolojik değişiklikler



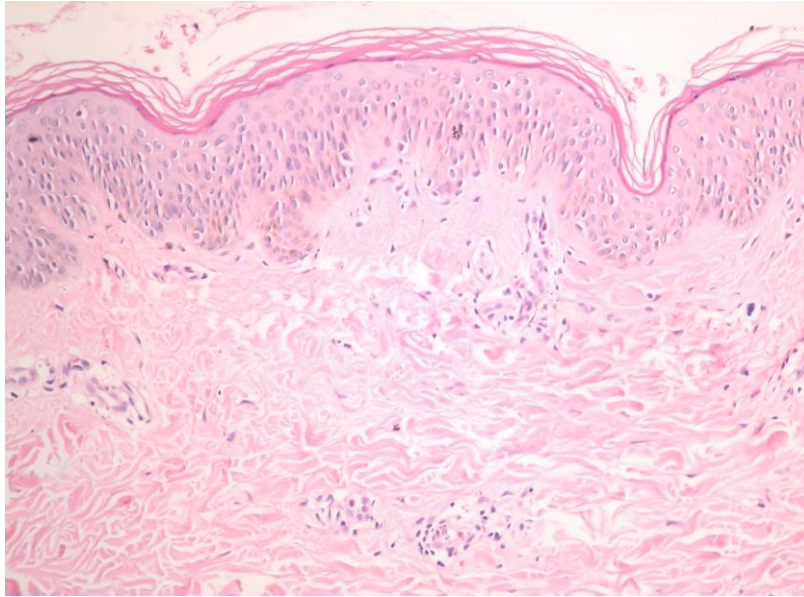
Şekil 24. Darband UVB + nemlendirici uygulanan olgunun tedavi öncesi histopatolojik değişiklikler



Şekil 25. Darband UVB + nemlendirici uygulanan olgunun tedavi sonrası histopatolojik değişiklikler



Şekil 26. Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgunun tedavi öncesi histopatolojik değişiklikler



Şekil 27. Kalsipotriol + genişband UVA uygulanan olgunun tedavi sonrası histopatolojik değişiklikler

5. TARTIŞMA

Morfea, deri ve subkutan dokuda sklerozla seyreden bir grup hastalığı içerir.¹ Ender görülen bir otoimmün hastalık olup öncelikle deriyi etkilemekte nadiren subtip ve lokalizasyonuna bağlı olarak komşu dokuları (yağ dokusu, fasya, kas ve kemik dokusu gibi) da etkileyebilmektedir.²

Seyrek görülen bir hastalıktır. Genç erişkinler (20-40 yaş) daha sık etkilenir.^{3,4} Kadınlarda erkeklerden sık görülür: oranı 2.6-6.1/1'dir.⁵

Çalışma kapsamında incelenen 36 morfealı olgunun yaşları (3±77) arasında değişmekte olup yaş ortalaması 40.44 idi. Erişkinlerde daha sık görülmektedir.

Morfea kadınlarda erkeklerden sık görülmektedir (oranı 2.6-6.1/1'dir).^{1,2,3,6}

Çalışma kapsamına alınan 36 morfealı olgunun 33'ü (%91.6) kadın ve 3'ü (%8.4) erkek idi. Kadınlarda daha sık (kadın/erkek oranı 11/1) görülmüştür.

Etyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Çevresel faktörler tetikleyici olabilir. Bunlar arasında; travma, infeksiyonlar (kızamık, suçiçeği, Epstein-Barr virus, Borrelia burgdorferi), hormonal faktörler (hamilelik, menarj, menapoz dönemleri), maligniteler (meme, karsinoid ve metastatik melanom) ve radyasyon tedavisi sayılabilir.^{1,3,5} Patogenezinde derideki skleroz oluşumunda; vasküler hasar, aktive T hücreleri, fibroblastlar tarafından üretilen artmış değişikliğe uğramış kollajen rol oynar.³

Lokalizasyonu ve tutulumun derecesine göre klinik şekilleri tanımlanmıştır.^{2,3,4,5,6,7}

Plak tip, en sık görülen tiptir. Plaklar genellikle asimetrik dağılımlı ve sıklıkla gövde yerleşimlidir. Merkezi parlak fildişi renginde ya da beyazımsı renkte, kenarları

“lila halkası” olarak bilinen viyolase renkli halo ile çevrili lezyonlar sert ve düzgün yüzeyledir.^{1,2,3,4,5,7}

Çalışma kapsamına alınan 36 morfealı olgunun 29’u (%80.5) plak tipte morfea 7’si (%19.5) lineer tipte morfealı idi. Retrospektif incelenen olguların en sık plak tip morfealı oldukları, bunda literatürle uyumlu oluşu gözlemlendi. Lineer morfeanın belirgin özelliği; çocukları, adölesanları daha çok etkilemesi, yüksek ANA titreleri (%50’ye varan), radyolojik değişiklikler göstermesidir.⁵ İki varyantı mevcuttur.

- Ekstremitelerin lineer morfeası
- En coup de sabre tipi

a- Ekstremitelerin lineer morfeası: Genellikle genç hastada, bir ekstremitede (özellikle bacakta) aşağıya doğru uzanan sklerotik lineer band tipik özelliğidir. Skleroz genellikle eklem hareketlerini önler. Kontraktürlere neden olur.⁵

b- En coup de sabre tipi: Frontoparietal bölgeden geçen vertikal olarak paramedian şekilde kaşların ortasından lineer band şeklinde saçlı deriye uzanan lezyondan oluşur.^{2,5} Progressif hemifasiyal atrofi (Parry-Romberg sendromu) ile birlikteliği %40’tan fazladır.²

Çalışma grubuna alınan olguların ikinci sıklıkta lineer morfealı olgular oluşu gözlemlendi. Lineer morfealı 7 olgunun 1’i en coup’de sabreli, 6’sı ekstremitenin lineer morfeası idi. Lineer morfealı olguların 3’ü çocuk idi. Bu bulgular lineer morfeanın özellikle çocukları ve adölesanları daha çok etkilediğini gösterilmiştir.

Çalışma kapsamına alınan 36 olgunun hastalıklarının süresi (3 ay±20 yıl) arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 2.5 yıl idi.

Morfeanın vitiligo, SLE, DM tip 1, Hashimoto tiroidi gibi otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermesi patogenezinde otoimmünitenin rolü olduğunu destekler.²

Çalışma kapsamında incelenen 1 plak tip morfealı olguda vitiligo, 1 plak tip morfealı olguda alopesi areata gibi otoimmün hastalık birlikteliğinin gözlenmesi etyopatogenezinde otoimmüniteyi destekler bulunmuştur.

Genetik yatkınlığı olan hastalarda immünolojik faktörler tarafından tetiklenen inflamatuvar reaksiyon oluşur. Sonra konnektif doku metabolizmasının disregülasyonu oluşur ve sonuçta fibrotik reaksiyon oluşur.²

Çalışma grubuna alınan olgulardan 2 plak morfealı olguda diyabetes mellitus, 2 plak morfealı olguda hiperlipidemi, 1 plak morfealı olguda hipertansiyon ve gastrit, 1 plak tip morfealı olguda hepatit B gibi sistemik hastalıklar mevcut idi.

Morfeanın (özellikle guttat morfeanın) liken sklerozis et atrofikans ile birlikteliği sıktır.^{1,3,6,8}

Retrospektif incelenen 36 olgunun 4'ünde liken sklerozis et atrofikans birlikteliği mevcut idi. Olgular plak morfealıydı. Ayrıca 2 plak morfea'lı olguda liken planus, 1 plak tip morfealı olguda seboreik keratoz ve blue nevüs gözlenmiştir.

Morfeanın tüm tiplerinde rutin laboratuvar testleri için kan örneği alınmalıdır (tam kan sayımı ve biyokimyası) ve otoantikor profili belirlenmelidir. Rutin ölçümler genellikle normaldir. Bazen eozinofili görülebilir.⁵

Retrospektif incelenen 36 morfealı olgunun rutin laboratuvar testleri için alınan kan örneklerinde tam kan sayımı ve biyokimyası normaldi.

Hastalığın lineer tipine sahip çocuklarda rutin laboratuvar testlerinin yanı sıra romatoid faktör ve ANA bazen hastalık aktivitesiyle korele olabildiği için bakılmalıdır.²

Antinükleer antikorlar (genellikle çocuk hastaların ekstremitelerini etkileyen lineer tipte, daha az sıklıkta jeneralize tipte ve sınırlı tipte yüksektir.²

Nükleer antikorların gösterilmesi (sistemik skleroderma hariç, çocuklarda lineer tiplerde anti scl-70 veya antisentromer antikorları, antihiston antikorları saptanabilir.²

Serum ANA (%46-80), ssDNA (%38-75) antikorları pozitif bulunmuştur.¹

Çocuk morfealı olgularda anti-scl-70 (antitopoizomeraz I antikorları) %2-3 oranında pozitif bulunmuştur.¹

Romatoid faktör hastaların %25-40'ında pozitiflik gösterir. Yüksek titreleri hastalık şiddeti ile koreledir.¹ Çocuklarda lineer tiplerde genellikle yüksektir.²

Otoantikorların değerlendirilmesinde; ANA, anti DNA, tüm olgularda negatif idi. Çocuklarda lineer tiplerinde Romatoid faktör, anti scl 70, antisentromer antikorları negatif saptandı. Bu da olguların çoğunluğunun erişkin yaşta olması; çocuk olguların sayısının az oluşu (7 olgu); sadece 3'ünün lineer tip morfealı oluşu; jeneralize morfealı olgu olmayışı ve yaygın plak morfealı olgu sayısının az oluşu ile izah edilebilir.

Lokale sklerodermanın nedene yönelik bir tedavisi bulunmamaktadır.² Lezyonların çoğu 3-5 yıl içinde spontan olarak gerileyebileceği için tedaviye yanıtın değerlendirilmesi güçtür.²

Her ne kadar morfeanın kendisini sınırlayıcı bir hastalık olabildiği bilinse de hiçbir olguda kendiliğinden iyileşme gözlenmemiştir.

Uygulanacak tedaviler aktif inflamatuvar fazda etkilidir.¹ Özellikle aktif lineer tipli morfealı çocuklarda kontraktürler ve ekstremitte deformiteleri gibi ciddi komplikasyonların gelişimini önlemek için en erken şekilde etkili sistemik tedaviye başlanmalıdır.^{1,2} Erişkinlerde ise tedavi; morfeanın klinik subtipine ve tutulumun paternine göre uygulanmalıdır.²

Morfeanın kendisini sınırlayıcı bir hastalık olması, kullanılan tedavilerle ilgili plasebo kontrollü geniş serilerin olmayışı oral tedavilerin olası yan etkileri topikal tedavilerin öncelikli hale getirmektedir. Oral ajanlar ve agresif tedaviler aktif, çok

şiddetli seyreden ve deformite yapma potansiyeli olan morfea tiplerinde tercih edilmelidir.¹

Topikal tedavide; nemlendiriciler, topikal antipruritik ajanlar hastalarda semptomatik rahatlama sağlar.¹ Ayrıca topikal/intralezyonel kortikosteroid, topikal kalsipotriol, topikal kalsinorin inhibitörleri, imiquimod, intralezyonel IFN- γ uygulanabilir.^{1,2,3,6,9,10}

Sistemik tedavide; methotrexate, sistemik kortikosteroid, oral kalsipotriol, penisilin, D-penisilamin ve diğer sistemik ilaçlar (siklosporin, klorokin, hidroksiklorokin, azotiyopürin, fenitoin, kolşisin, retinoid, plazmaferez, i.v. immünglobulinler, griseofulvin, mikofenolat mofetil, p, aminobenzoat, vitamin E ve trinitilast gibi) kullanılabilir.

Fototerapi

Ultraviyole (UV) tedavisi, sklerotik deri hastalıklarında uygulanan en etkili tedavilerden biridir.

Otörlere göre, sınırlı lokalize sklerodermada fototerapi ilk basamak tedavi seçeneklerinden biri olabilir.

Derin yapılarda tutulumu olan olgularda (yağ dokusu, fasiya, kas, kemik gibi) UV fototerapi uygun değildir.

UV tedavisi, hem antiinflamatuvar hem de antifibrotik etkiye sahiptir.

UV tedavisi, dermal T hücrelerinin apoptozisine, Langerhans hücrelerinin azalmasına ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin değişmesine yol açmaktadır.

UVB'nin (in vitro), interstisyel kollajenaz (matrix metaloproteinaz) üretimini arttırdığı gözlenmiştir.

Sağlıklı bir deri uzun dalga boylu UVA ışığına maruz kaldığında interstisyel kollajenaz üretimini indüklemektedir.

Antifibrotik etki çeşitli matrix metaloproteinazların indüksiyonu sonucu gerçekleşmekte ve kollajen üretiminin inhibisyonu ile sonuçlanmaktadır.^{2,3,6,7}

36 olguya çeşitli fototerapi/fotokemoterapi protokolleri uygulanmıştır.

Morfealı olgulara fototerapi/fotokemoterapi tedavileri öncesi, topikal steroid, intralezyonel steroid, antimalaryaller, sistemik steroid gibi tedaviler uygulanmıştı.

UVB, papiller dermise penetre olabilir. UVA, uzun dalga boylu olup subkutan dokuya ulaşabilir. Daha az antiproliferatif etkisi nedeniyle UVB fototerapi sklerotik deri hastalıklarında “graft versus host hastalığı hariç” önerimemektedir (BMC). Darband UVB fototerapinin; düşük (20 j/cm^2) ve orta doz (50 j/cm^2) UVA1 fototerapi ile etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada orta doz UVA 1 > darband UVB = düşük doz UVA1 şeklinde bulunmuş. UVA1’in daha etkili olması daha derin penetrasyonuna bağlanmıştır.¹

1 (%2.7) plak tip morfealı olguya darband UVB fototerapi uygulanmıştı. Darband UVB uygulanan morfealı olgunun total UVB dozu $1.44 \text{ (j/cm}^2\text{)}$, total tedavi seansı 6 idi. Tedavi sonrası orta derecede klinik iyileşme gözlendi.

Yanıtın azlığının nedeni: UVB fototerapinin sadece papiller dermise penetrasyonu dolayısıyla daha az antiproliferatif etkisi, total iyileştirici seans sayısının azlığı ve total iyileştirici dozun azlığı nedeni ileler. Etkinliğin daha çok olguda uygulanarak değerlendirilmesini önermekteyiz.

2 olguya (%5.5) darband UVB + nemlendirici uygulanmıştı.

Darband UVB + nemlendirici uygulanan morfealı olguların total UVB dozu ortalaması (96.37 J/cm^2) total tedavi seansı ortalaması 64 idi.

Tedavi sonrası 2 olguda da klinik yanıt “iyi” (sklerozda belirgin yumuşama ve hafif hiperpigmentasyonla iyileşme) olarak değerlendirildi.

Tedavi öncesi histopatolojik incelemede (Şekil 24) görülen bulguların özellikle perivasküler az sayıdaki mononükleer iltihabi hücre infiltrasyonunun tedavi sonrası

kaybolduğu; atrofik görülen deri eklerinin tedavi sonrası kollajendeki kısmen azalma ile belirginleştiği gözlemlendi (**Şekil 25**).

Tedaviye yanıtların sadece darband UVB fototerapi uygulanan olgudan alınan yanıtla göre daha belirgin oluşu; kombine olarak nemlendirici ilavesi, olguların yaygın plaklı oluşu nedeni ile total iyileştirici UVB dozu ve total iyileştirici seans sayısının daha fazla oluşu ile izah edilebilir. 1(%2.7) plak tip morfealı olguya genişband UVB + nemlendirici uygulanmıştı.

Olguda 11.2 j/cm² total UVB dozu ve 42 total iyileştirici seans ile klinik yanıtın “iyi” (sklerozun belirgin kayboluşu, eritemin soluşu, hiperpigmentasyonla iyileşme) gözlemlendi.

Alınan yanıtta belirginlik; olgunun yaygın plak morfealı olgu oluşu nedeniyle daha fazla seans sayısı uygulanışı ve nemlendirici kombinasyonu ile izah edilebilir.

3 olguya (%8.3) (2’si plak tip, 1’i lineer tip) genişband UVB + kalsipotriol uygulanmıştı.

Olguların 2’si çocuk yaşta olup 1’i lineer tip morfealı idi.

Olgulara kalsipotriol merhem; fototerapi uygulananımdan önceki akşam topikal olarak uygulanmıştı.

Tedavi sonrası değerlendirmede 3 olguda da 15.69 j/cm² total UVB dozu ve 57 seans total UVB ile klinik yanıtın “çok iyi” (sklerozda tamamen kaybolma, plak etrafındaki viyolase renkteki halkanın tamamen solması ve hiperpigmentasyon bırakarak iyileşme) yanıtlar alınmıştır (**Şekil 19**).

Plak tipte morfealı olgunun tedavi öncesi histopatolojik değerlendirilmesinde; dermisde kollajende artma, artmış kollajenin derin dermise doğru ilerleyişi, perivasküler lenfositik infiltrasyon görülmekte idi (**Şekil 20**). Tedavi sonrası; dermisde kollajende azalma ile birlikte, infiltrasyonun azalışı görülmekteydi (**Şekil 21**).

Bir lineer morfealı çocuk olguda tedavi sonrası sklerozdaki belirgin iyileşmenin yanı sıra ekstremitedeki hareket kısıtlılığının da tamamen düzeldiği gözlenmiştir.

Vitamin D analoglarından topikal kalsipotriolün %0.005'lik merheminin, lokalize sklerodermanın özellikle yüzeyel plak tipinde daha uygun olduğu; tedavi süresinin genellikle minimum 3 ay olduğu; günde 2 kez uygulamayla başarılı sonuçlar alındığı; hatta oklüzyonla etkinin daha da arttığı bildirilmiştir.²

Kalsipotriolün sklerodermalı hastalar ve sağlıklı insanların derisinden elde edilen fibroblastlarda direkt etkisiyle fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini inhibe ettiği saptanmıştır.⁹

Kalsipotriol tek başına etkili olabildiği gibi kombine de uygulanabilir.

UVB, papiller dermise sadece penetre olabilir. Daha az antiproliferatif etkisi nedeniyle UVB fototerapi tek başına etkili görülmektedir.¹⁰

Geniş band UVB fototerapi + kalsipotriol kombinasyon tedavisi ile “çok iyi” klinik yanıtların alınışı; başlı başına bir tedavi seçeneği olan kalsipotriolün, genişband UVB fototerapi ile kombine uygulanımının, etkinliği daha da arttırması ile izah edilebilir.

Lokalize sklerodermada sistemik PUVA'da yararlıdır.⁵ Pansklerotik morfea, jeneralize morfea gibi şiddetli olgularda sistemik oral PUVA uygulanabilir.^{10,12} Etkisi; kollajenaz oluşumunu indüklemesi, apoptozise yol açması, inflamasyonu immünodülasyonu etkileriyledir.

1(%2.7) lineer morfealı (ekstremitenin lineer morfeası) olguya sistemik PUVA uygulanmıştı.

Olguda 86 (j/cm²) total UVA dozu ve 52 seans PUVA ile klinik yanıtın “çok iyi” olduğu gözlemlendi. Olgunun lezyonunun histopatolojik değerlendirilmesinde; tedavi öncesi dermisdeki kollajendeki artımın, deri eklerindeki atrofinin, perivasküler

mononükleer hücre infiltrasyonunun gözlemlendiği (**Şekil 22**); tedavi sonrası epidermisde hiperkeratoz, bazal tabakada hidrofik dejenerasyon, pigment artışının yanı sıra dermisdeki yoğun kollajen birikiminin azaldığı gözlenmiştir (**Şekil 23**).

Bu bulgular ışığında sistemik PUVA'nın, morfeanın özellikle şiddetli formlarında (jeneralize, pansklerotik gibi) ve şiddetli lineer morfea gibi ciddi deformitelere yol açabilen formlarında uygulanımı ile etkili sonuçlar alınabileceği; ancak lezyonları iyileştirmek için gerekli kümülatif dozun daha yüksek, daha fazla tedavi seansına gereksinimin duyulması, sistemik PUVA'nın karsinogenez fotoyaşlanma riskleri vb yan etkileri nedeniyle olgu seçiminde seçici davranılmasının uygun olacağı düşüncesindeyiz. Sistemik PUVA'nın morfeadaki etkinliği daha çok olguda uygulanarak değerlendirilmelidir.

Son yıllarda morfea tedavisinde UVA fototerapi, psoralenli veya psoralensiz yeni bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. Birçok dermatoloji kliniği; yüksek maliyeti nedeniyle UVA1 tedavisinin uygulama şanslarına sahip değiller. Bu nedenle düşük doz UVA'nın morfea tedavisindeki etkinliğini göstermek amacıyla yapılan bir çalışmada; düşük doz geniş band UVA ile (5, 10, 20 joule/cm², her seansda, haftada (320-400 nm) 3 kez (toplam 20 seans) tedaviyle başarılı sonuçların alındığı bildirilmiştir. Çalışmanın sonuçları, erken, endüre lezyonların tedavisinde (hiper-hipopigmentasyon oldukça iyi yanıtların alındığını; geç fibrotik, sklerotik, parlak beyaz plaklarda daha az cevabın alınabileceğini göstermiştir. Bu da UVA'nın skar ve atrofiyi geriye çeviremeyeceğini, tedavinin mümkün olduğu kadar erken başlanmasının gerekli olduğunu göstermektedir. Bu tedavi morfeanın erken lezyonlarında etkili bir seçenek olarak önerilmektedir. UVA'nın lokalize sklerodermadaki etki mekanizması tam olarak bilinmiyor. Şimdilerde dermal fibroblastların deri sklerozunun patogenezinde anahtar rolü oynadığından dolayı (kollajen I, III'ün artmış miktarlarını sentezleyerek), sklerotik lezyonlarda dermal fibroblastlardan kollajenaz I'in ekspresyonunun azalması, bu hücrelerdeki kollajen sentezinin artışını izah eder. UVA, insan deri fibroblastlarındaki direkt uyarıya bağlı kollajenazın sentezine yol açarak etkir.¹¹ Yapılan diğer bir çalışmada, haftada 3 kez (20 j/cm² dozda, her seans toplamı 20 seans) tedaviyle iyileşme bildirilmiştir. İyileşme hem inspeksiyon, palpasyon hem de biyopsi HxE ve

Mason trikrom boya lar ı ile kom puterize imaj analizoru kullan ılarak de ğerlendirilmiştir. Kom puterize imaj analizörü kullan ılarak ortalama kollajen konsantrasyonunda belirgin azalma bildirilmiştir. Yine erken lezyonlarda belirgin iyileşmenin sa ğlandığı bildirilmiştir. UVA'nın avantajları g üvenirlili ğinin yanı sıra, tedaviye hızlı yanıt ıdır. Aslında endüre lezyonların yumuşamas ı kendili ğinden ayları alabilir. Ancak UVA ile tedavide birkaç haftada olu şur. Hızlı cevap önemli ç ünkü daha sonra olu şabilecek komplikasyonları önler. Düşük doz geniş band UVA'nın lokalize sklerodermada etkili ve g üvenilir bir tedavi oldu ğu bildirilmiştir.¹²

2(%5.5) plak tip morfealı olguya genişband UVA fototerapi uygulanm ıştı.

Geniş band UVA uygulanan 2 olguda da 16.25 (j/cm²) total UVA dozu ile 11 seans UVA ile klinik yanıt ın “iyi” oldu ğu gözlendi.

Çalışmamızda olgu sayımız az olsa da, erken evredeki bu 2 olguda uygulanan düşük doz UVA ve az tedavi seansı ile hızla klinik yanıtta “iyi” bulguların gözleni ři, düşük doz genişband UVA'nın etkili ve g üvenilir oldu ğunu göstermektedir. Ancak etkinli ğin de ğerlendirilmesi için daha çok olguda uygulanması gereklili ği düşüncesindeyiz.

2(%5.5) morfealı (1'i plak, di ğeri lineer) olguya genişband UVA+nemlendirici uygulanm ıştı. Olgular 3.75 (j/cm²) UVA dozu ile ve ortalama 8. seansta tedaviyi terk etmişlerdir.

Sonuç olarak; birçok dermatolojik klini ği yüksek maliyeti nedeniyle UVA1 tedavisini uygulama şanslarına sahip de ğiller. Bu nedenlerle düşük doz genişband UVA ile tedaviyi morfeanın erken lezyonlarında özellikle monoterapi şeklinde ya da kalsipotriol ile kombine olarak uygulanmasını önermekteyiz.

24 (%66.6) morfealı (4'ü lineer tip, 20'si plak tip) olguya haftada 3 kez genişband UVA+kalsipotriol uygulanm ıştı.

Genişband UVA+ kalsipotriol uygulanan olguların total UVA dozu ortalaması 125.97 (j/cm²) total tedavi seansı ortalaması 51 idi.

19 olguda “çok iyi” klinik yanıtlar alındı (**Şekil 7-16**).

Genişband UVA + kalsipotriol uygulanan 1 olgunun tedavi öncesi biyopsi örneğinin histopatolojik değerlendirilmesinde; dermisde yoğun kollajen, perivasküler MNH infiltrasyonu ve deri ekleri yoğun kollajenle sarılmış olarak gözlendi (**Şekil 17**). Tedavi sonrası değerlendirmede; kollajende azalma, perivasküler MNH infiltrasyonunda azalma, deri ekleri etrafında kollajenin azalışı, deri eklerinin hatta subkutan yağ hücreleri görülmekteydi (**Şekil 18**).

2 olguda da klinik yanıtlar iyi idi. Aynı tedavinin uygulandığı bir diğer olgunun histopatolojik incelemesinde; dermal kollajende artma, perivasküler MNH infiltrasyonu, deri eklerinde atrofi (**Şekil 26**), tedavi sonrası ise epidermisde hiperkeratoz, bazal tabakada hidropik dejenerasyon, pigment artışı, kollajende azalma gözlenmekte idi (**Şekil 27**).

2 olguda cevap orta derecede idi. 1 olgu tedaviyi bıraktı. 1 olguda ise yanıt alınamadı.

24 olgunun 19’unda klinik “çok iyi” klinik cevapların alınışı; tek başına genişband UVA’ya göre kalsipotriol ilavesi ile genişband UVB + kalsipotriol kombine tedavisi ile alınan yanıtlara benzer, daha hızlı, daha iyi yanıtın alınabileceğini göstermiştir. Hatta bu kombine tedavi ile lineer morfealı olgularda alınan olumlu klinik yanıtların yanı sıra bazı olgulardaki hareket kısıtlılığının da düzeldiği gözlenmiştir.

Yan etkiler yönünden değerlendirildiğinde;

Genişband UVA fototerapi + kalsipotriol tedavisi uygulanan bir olguda vitiligo gelişimi gözlendi.

Vitiligo gelişimi; muhtemelen vitiligonun morfea ile birlikte gözlenebilirliği nedeniyle UVA ile aşık hale gelmesi ile izah edilebilir.

Genişband UVA fototerapi + kalsipotriol uygulanan 1 olguda kaşıntı, 3 olguda eritem oluşumu gözlemlendi. Kontrol altına alınabilir yan etkilerdi.

Genişband UVA fototerapi + kalsipotriol uygulanan 2 olguda, genişband UVB fototerapi + kalsipotriol uygulanan 1 olguda olmak üzere toplam 3 olguda idrarda kalsiyum oksalat kristalleri görülmüştü. Bu olgular yaygın plak morfealı idiler. Kan kalsiyum düzeyleri normal sınırlarda idi. Kalsipotriol merhem uygulamasına son verildi. Tedavilerine sadece fototerapi olarak devam edildi.

İyileşmesi saptanan olgular idame tedavi protokolüne alınmış; takip edilen sürede sadece 3 olgudan ortalama 1 yıl sonra nüks gözlenmiştir.

Olgulardaki iyileşmeyi klinik (inspeksiyon ve palpasyon) ve histopatolojik bulgularla değerlendirmenin yanı sıra, diğer tanısal işlemlerin hastalığın seyrinin takibinde objektiviteyi arttırabileceğinden özellikle ultrasound gibi incelemelerin yapılmasının gerekli olacağı fikrindeyiz.

Sonuç olarak; fototerapi/fotokemoterapinin bizim olgularımızda da olduğu gibi özellikle erken morfea lezyonlarında uygulananın daha etkili ve güvenilir tedavi yöntemi olduğunu düşünmekteyiz.

Özellikle genişband UVA ya da genişband UVB fototerapiye kalsipotriol ilavesinin iyileştirmeyi daha da arttırdığını; ancak morfeada fototerapi/fotokemoterapinin etkinliğinin belirlenebilmesi için daha çok olguda uygulanımı; karşılaştırılmalı prospektif çalışmalarının yararlı olacağı fikrindeyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- 36 morfealı hastanın 33(%91.6)'ü kadın, 3(%8.4)'ü erkek idi.
- 2- Hastaların 6(%16.6)'sı çocuk (15 yaş ve altı) 30(%83.4)'u yetişkin hasta idi.
- 3- Değerlendirilen hastalarda en erken hastalık görülme yaşı 3, en geç görülme yaşı 77 idi. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 38.1 ve ortalama hastalık süresi 2.5 yıl idi.
- 4- Hastaların 29(%80.5)'unda plak tip, 7(%19.5)'sinde lineer tip morfea saptanmış olup bu bulgu literatür ile uyumlu idi.
- 5- Hastaların hiçbirinde otoantikor pozitifliği saptanmadı.
- 6- Hastaların 1(%2.7)'inde vitiligo, 1(%2.7)'inde alopesi areata gibi otoimmün hastalık birlikteliği mevcut idi.
- 7- 2(%5.5)'sinde plak tip morfealı olguda DM, 2(%5.5)'sinde hiperlipidemi, 1(%2.7)'inde hipertansiyon ve gastrit, 1(%2.7)'inde hepatit B gibi sistemik hastalık mevcut idi.
- 8- 4(%11.1) plak tip morfealı olguda liken sklerozis et atrofikans, 2(%5.5) plak tip morfealı olguda liken planus, 1(%2.7) plak tip morfealı hastada seboreik keratoz ve blue nevus saptandı.
- 9- Hiçbir olguda kendiliğinden iyileşme gözlenmemiştir.
- 10-36 olguya çeşitli fototerapi / fotokemoterapi protokolleri uygulanmıştı.
- 11-Literatürde bildirildiği gibi bizim olgularımızda da fototerapi / fotokemoterapi erken morfeada daha etkili ve güvenilir sonuç vermektedir.
- 12-Sistemik PUVA'nın şiddetli formlarda ve ciddi deformite riski olanlarda dikkatli olgu seçimi ile uygulanması gerektiği, etkinliğinin prospektif ve daha geniş olgu serileri ile araştırılması gerektiği düşüncesindeyiz.
- 13-Fototerapi protokollerine (genişband UVB, genişband UVA) kalsipotriol ilavesinin tedaviden istenilen yanıtta belirgin artış oluşturduğu kanaatindeyiz.

7. KAYNAKLAR

1. **Güngör E.** Sistemik ve lokalize skleroderma. *Dermatoloji'de* (Ed: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL). Nobel Tıp Kitapevleri **2009**; 1034-1057.
2. **Kreuter A, Krieg T, Worm M, Wenzel J, Gambichler T, Kuhn A, Aberer E, Scharffetter-Kochanek Hunzelmann N, et al.** Diagnosis and therapy of localized scleroderma *JDGG* **2009**; 6: 1-14.
3. **Mckee PH, Calonje E, Grantler SR.** Localize scleroderma. *Pathology of the skin with clinical correlations*. Third Edition. Mosby **2005**; 1: 815-821.
4. **Röcken M, Ghoreschi K.** Morphea and lichen sclerosus. In: *Dermatology* (Ed: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al). Second Edition Mosby **2008**; 2: 1469-1483.
5. **Krieg T.** Scleroderma. In: *Braun-Falco's Dermatology* (Ed: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M). Third Edition Springer **2009**; 701-704.
6. **Burows NP, Lovel CR.** Disorders of connective tissue. In: *Rook's Textbook of Dermatology* (Ed Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C) Seventh Edition Blackwell Science **2004**; 3: 56.70-56.82.
7. **Jaworsky C.** Connective tissue diseases. In: *Lever's Histopathology of the Skin* (Ed: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF). Ninth Edition, Lippincott Williams & Wilkins. **2005**; 310-316.
8. **James WD, Berger TG, Elston DM.** *Andrews's diseases of the skin clinical dermatology*. Tenth Edition. Saunders Company **2006**; 171-175.
9. **Boelsma E, Pavel S, Ponc M.** Effects of calcipotriol on fibroblasts derived from skin of scleroderma patients. *Dermatology* **1995**; 191: 226-233.
10. **Breuckmann F, Gambichler T, Altmeyer P, Kreuter A.** UVA / UVA 1 phototherapy and PUVA photochemotherapy in connective tissue diseases and related disorders: a research based review. *BMC Dermatology* **2004**; 4: 1-11.
11. **El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, Bosseila M, Nada H, et al.** Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis. A clinico-pathologic study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **2004**; 20: 148-156.
12. **El-Mofty M, Zaher H, Bosseila M, Yousef R, Saad B.** Low doses broad-band UVA in morphea using a new method for evaluation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **2000**; 16: 43-49.
13. **Dawe RS.** Topical review ultraviyole A1 phototherapy. *British Journal of Dermatology* **2003**; 148: 626-637.
14. **Mang R, Krutman J.** UVA1 phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **2005**; 21: 103-108.
15. **Gruss CJ, von Kobyletzki G, Bahrens-Williams SC, Lininger J, Reuther T, Kerscher M, Altmeyer P.** Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* **2001**; 17: 149-155.
16. **Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM.** Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta Derm Venereol* **2000**; 80: 26-27.
17. **Denli YG, Yücel A, Boğa H, Baba M, Karakaş M, Memişoğlu HR.** Fototerapi-Fotokemoterapi. *Galenos* **1999**; 34: 20-28.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı - Soyadı : Mustafa Mesut DEMİRCİ

Doğum Tarihi ve Yeri : 1981 - Bursa

Medeni Durumu : Bekar

Adres :

Telefon : 0 322 338 64 26

Fax : 0 322 338 66 56

E-mail : Mustafamesutdemirci@yahoo.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Yabancı Dil : İngilizce