



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

MORFEA (LOKALİZE SKLERODERMA) HASTALARINDA TEDAVİYE
YANIT: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Dr. Işıl TİLKİ GÜNAY

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2013



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

MORFEA (LOKALİZE SKLERODERMA) HASTALARINDA TEDAVİYE
YANIT: RETROSPEKTİF ÇALIŞMA

Dr. Işıl TİLKİ GÜNAY

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Hayriye SARICAOĞLU

BURSA - 2013

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce özet.....	iv
Giriş.....	1
Etyoloji ve İmmunpatogenez.....	1
Klinik bulgular.....	2
Laboratuar parametreleri.....	7
Histopatoloji.....	8
Tanı–Ayırıcı Tanı.....	9
Tedavi.....	13
Gereç ve Yöntem.....	18
Bulgular.....	20
Tartışma ve Sonuç.....	23
Kaynaklar.....	28
Teşekkür.....	34
Özgeçmiş.....	35

ÖZET

Morfea dermis ve subkutan dokunun klinik olarak belirgin, skar benzeri sklerozu ile sonlanan enflamatuvar bir hastalıdır. Tedavisinde topikal ve sistemik tedaviler, fototerapi; özellikle ultraviyole A1 (UVA1) tedavisi uygulanmaktadır. Morfealı hastalarda ultrasonografi hastalığın seyri ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ucuz, noninvaziv ve uygulaması kolay bir yöntem olması nedeniyle pek çok invaziv yöntemden üstünlük sağlamaktadır.

Bu çalışmada; morfea tedavisinde UVA1 fototerapisi uygulanan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında yapılan ultrasonografi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Morfealı 13 hastaya UVA1+kolşisin, 10 hastaya yalnızca UVA1 fototerapisi uygulanmıştı. UVA1 haftada 2 gün $10\text{J}/\text{cm}^2$, kolşisin 1.5 mg/gün olarak 6 ay süre ile uygulanmıştı. Hastalara tedavi başlangıcında, tedavinin 2. ve 6. ayında aynı morfeik alanlara deri ultrasonografisi yapılmıştı.

UVA-1 ile, UVA1 + kolşisin birlikte kullanılan hastaların tedavi öncesi, tedavinin 2. ve 6. aylarındaki ultrasonografi sonuçları değerlendirildiğinde iki grup arasında deri kalınlığındaki azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Hastaların tedavi öncesi deri ultrasonografi sonuçları ile, tedavinin 2. ve 6. aylarındaki ultrasonografi sonuçları karşılaştırıldığında her iki grupta da deri kalınlığındaki istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı ($p<0.05$). Çalışmamızdaki düşük doz UVA1 fototerapisi sonrasında deri ultrasonografi sonuçları değerlendirildiğinde orta ve yüksek dozlarda UVA1 verilen hastalarda deri kalınlığındaki azalmanın daha fazla olduğunu görüldü. Morfeada tedaviye orta dozda başlanılıp, hastanın tolere edebileceği yüksek dozlara çıkılmasının daha uygun olacağı kanısına varıldı.

Gelişen teknoloji ile birlikte invaziv yöntemlere göre avantajları nedeniyle dermatolojik ultrasonografi daha yaygın kullanılacaktır.

Anahtar kelimeler: Morfea, fototerapi, deri ultrasonografisi

SUMMARY

Response To Treatment In Patients With Morphea (Localized Scleroderma): Retrospectively Study

Morphea (Localized scleroderma; LS) is an clinically noticeable inflamatur disease of dermis and subcutaneous tissue and leads to scar like sclerosis. As well as in the treatment of topical and systemic therapy, phototherapy; especially ultraviolet A1 (UVA1) treatment is applied. In patients with morphea ultrasonography is of many advantages compared with many invasive methods due to cheap, non invazive methods in the evaluation of the course of disease and reponse to therapy. In this study; the results of ultrasonography done before and after therapy to patients to whom UVA1 phototherapy is applied in the treatment of morphea were evaluated retrospectively. UVA1+colchicine was applied to 13 patient with morphea and only UVA1 was applied to 10 patients. UVA1 was applied 10 J/cm² two days in a week and colchicine was applied 1.5 mg/day for six months. Skin ultrasonography was done to the same morpheic areas in the beginning of treatment, treatment 2. and 6. months.

Before the treatment of patients to whom UVA1 and UVA1+colchicine were used when ultrasonography results in the 2. and 6. months of treatment were evaluated, no statistically significant difference was present in the reduction in skin thickness between two groups ($p>0.05$). In order to compare the results of two treatments when the results of skin ultrasonography before treatment and those of the 2. and 6. months of treatment were compared, it was determined that statistically significant decrease was present in skin thickness in both groups ($p<0.05$). In our study when skin ultrasound results of patients with morphea were evaluated, after low dosage UVA1 phototherapy, it was seen that there were more decreases in skin thickness of patients to whom moderate and high dosage UVA1 was

administered. We are of the opinion that, moderate dosage therapy should be administered in morphea and then high dosage should be administered if the patients can tolerate.

Dermatologic ultrasonography can be commonly used due to its advantages over in invasive methods together with developing technology.

Key words: Morphea, phototherapy, skin ultrasonography

GİRİŞ

Morfea (Lokalize skleroderma; LS) dermis ve subkutan dokunun klinik olarak belirgin, skar benzeri sklerozu ile sonlanan enflamatuvar bir hastalıdır. Morfea asimetrik, yamasal ya da çizgisel bir dağılım gösterir (1,2). Hastaların %10'unda, skar oluşumu şekil bozukluğu yanısıra belirgin kontraktürlere veya büyüme geriliğine neden olur ve bireyi yaşam boyu engeller (3).

Morfea seyrek görülen bir hastalıktır. Toplumda; morfea 1/5 000 sıklıkta görülürken, skleroderma ise 20/1 000 000 sıklıkta görülür. Genç erişkinlerde ise (20-40 yaş) daha sık görülür. Hastaların yaklaşık %15'i 10 yaşın altındaki çocuklardır (4). Kadınlarda erkeklerden 2.6 kat daha sıktır. Lineer skleroderma özellikle birinci ve ikinci dekattaki hastalarda daha sıktır (5).

Etyoloji ve İmmunpatogenez

Morfeanın etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Çevresel faktörler tetikleyici olabilir. Bunlar arasında; travma, enfeksiyonlar (*kızamık, suçiçeği, Ebstein- Barr virus, Borrelia burgdorferi*), hormonal faktörler (*hamilelik, menarj, menapoz dönemleri*), maligniteler (*meme, karsinoid ve metastatik melanom*) ve radyasyon tedavisi sayılabilir. Enfeksiyöz ajanlardan *Borrelia burgdorferi*'nin neden olabileceği bildirilmekte ancak kesin kanıt bulunmamaktadır (4-8).

Morfeanın; vitiligo, sistemik lupus eritematozus, diyabetes mellitus (tip 1), Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarla beraber görülmesi, bazı otoantikörlerle birliktelik göstermesi patogeneizde otoimmünitenin rolü olduğunu desteklemektedir (9,10).

Derideki sklerozun birbiriyle yakından ilişkili üç ana komponenti olduğu düşünülmektedir. Bunlar; damar hasarı, aktive T hücreleri ve fibroblastların bağ doku üretiminde değişikliktir (11). Vasküler endotel

hücresinin hasarı en erken olay olup, bunu adhezyon molekülleri ve kemotaktik sitokinlerin ekspresyonu izler. CD4+ T hücreleri, monosit ve makrofajlar ile eozinofiller endoteli geçerek retiküler dermisi infiltre ederler. Endotelyal ve inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri fibroblast proliferasyonuna ve artmış ekstrasellüler matriks depolanmasına yol açar. Yapılan çalışmalarda dolaşan interlökinler (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-13), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) , solubl sitokin reseptörleri (sIL-2R, sIL-6R), adhezyon molekülleri (vasküler hücre adhezyon molekülü 1 ve E-selektin) ve manganez superoksit dismutaz seviyelerinin morfealı hastaların dolaşımında arttığı ve kutanöz lezyonların sayısı ile korele olduğu bildirilmiştir. Fibroblastların aktifleşmesinden ve aşırı kollajen üretiminden major sorumlu olan Transforming growth faktör beta (TGF- β) ve TGF reseptörlerinin de lezyonlu deride arttığı gösterilmiştir. Fibrozis gelişiminden sorumlu diğer faktörler endotelin 1 ve metalloproteinaz-1 doku inhibitörüdür (12-14).

Klinik bulgular

Peterson ve ark. (13) tarafından morfeanın lokalizasyonu ve tutulumun derecesine göre farklı klinik özellikleri tanımlanmıştır (Tablo-1).

Tablo-1: Morfea klinik sınıflandırması (13).

Plak morfea	Lineer morfea
Plak morfea	En coup de sabre
Guttat morfea	Progressif hemifasiyal atrofi
Pasini ve Pierini'nin atrofoderması	Ekstremitelerin lineer morfeası
Nodüler veya keloid morfea	Derin morfea
Jeneralize morfea	Subkutan morfea
Büllöz morfea	Morfea profunda
	Eozinofilik fasit
	Çocukların fonksiyon bozukluğu yapan pansklerotik morfeası

Plak morfea

En sık görülen tiptir. Morfealı olguların %50'sinden fazlasını oluşturur (5). Plak morfeada lezyonlar sıklıkla gövdeye yerleşir. Klasik lezyon sinsi başlangıçlı, hafif kabarık, eritemli veya viyole, bazen ödematöz, daha sonra merkezden çevreye yayılan bir plaktır. Genellikle asemptomatiktir ve bu nedenle hasta tarafından fark edilmeden sürer. İlerleyen lezyonun orta kısmı sklerotik hal alarak, skar benzeri dokuya dönüşmeye başlar. Sklerozun derinliğine bağlı olarak deride giderek endurasyon gelişir. Ortasında parlak beyaz bir renk, çevresinde viyole veya leylak halka oluşur. Postinflamatuar hiperpigmentasyon sıklıkla beyaz skleroz üzerinde gelişir. Kıllar ve ter bezleri gibi deri ekleri sıklıkla kaybolur. Bazı hastalar kaşıntıdan yakınır, fakat bu sıklıkla gerçek morfea belirtilerinden çok ksrodermanın sonucudur. Leylak halka kaybolurken lezyonun ilerleyişi de duraklar (1,4-8).

Guttat morfea

Genellikle gövdenin üst kısmında ve ensede çok sayıda küçük (2-10 mm çapında), sarımsı-beyaz renkte, parlak yüzeyli, sklerotik lezyonlar ince leylak renginde halka ile çevrilidir. Morfea lezyonlarında hissedilen sertlik guttat morfeada yoktur. Guttat morfea lezyonlarının liken sklerozus ile birlikteliği sıktır (5,7,15,16).

Pasini ve Pierini'nin atrofoderması

Eritematöz lokalize morfea olarak da bilinir. Pasini ve Pierini'nin atrofodermasını bazı klinisyenler plak tipi morfeanın yüzeysel varyantı olduğunu düşünürlerken, diğerleri ayrı bir antite olduğunu belirtmişlerdir. Hastaların %20'sinde beraberinde klasik morfea plakları gözlenebilir. Genellikle gövdede, ekstremitte proksimalinde yerleşen lezyonlar, mavi-kahverenginde ya da viyolase renkli deprese plaklarla karakterizedir. Endürasyon bulguları yoktur. Lezyonlar daha ziyade atrofiktir (4,5,16).

Nodüler morfea

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

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. Bazen büller, nodüler lezyonlar gelişebilir (1,5,7,15). Jeneralize morfea'da üç veya daha fazla anatomik bölge etkilenmişse tanı konulur. En sık etkilenen bölge gövde, kalçalar, lumbosakral bölgedir. Ayrıca kollar bacaklar, yüz, boyun, saçlı deri de tutulabilir. Yüz ifadesizdir, ağzın açılması sınırlanabilir. Ekstremitte kontraktürleri olabilir. Skleroz azalmış toraks hareketine bağlı solunum güçlüğüne neden olabilir (6,15). Nadiren sistemik tutulum ve %9 oranında artralji olabilir. Sistemik sklerodermadan Raynaud fenomeninin eşlik etmeyişi ve akral tutulumun görülmeyişi ile klinik olarak ayırt edilebilir (5,7).

Büllöz morfea

Özellikle deride sklerozun diffüz olması yanında bazı hastalarda, hızla ilerleyen ödemle birlikte, lenfatik sıvının obstrüksiyonundan dolayı gergin, subepidermal bül oluşumu gözlenebilir. Büller travma nedeniyle de oluşabilir. Plak morfeada, jeneralize morfeada, fonksiyon bozukluğuna yol açan morfeada, morfeanın profunda varyantında da bül görülebilir (1,5,8). Hastaların biyopsilerinin %77'sinde lenfatik dilatasyon bulgusu gözlenir (3). Buna eozinofillerden salınan majör basık proteininin yol açtığı bilinmektedir (7,15).

Lineer morfea

Başlangıç yaşı, dağılımı, kliniği, serolojisine göre plak morfeadan farklıdır. Lineer morfeanın belirgin özelliği; çocuklar ve adölesanlarda daha çok görülmesi, yüksek antinükleer antikor (ANA) titreleri (%50'ye varan) elektromiyografik ve radyolojik değişiklikler göstermesidir. Bu tipin birbirinden farklı üç varyantı mevcuttur.

- En coup de sabre
- Progressif hemifasiyal atrofi (Parry Romberg Sendromu)
- Ekstremitelerin lineer morfeası

En coup de sabre

Alopesiye neden olan, frontopariyetal bölgeden vertikal olarak paramedian şekilde kaşların ortasından lineer band şeklinde saçlı deriye uzanan lezyondan oluşur (17). Bazen kemik hasarı görülebilir. Alttaki sinir sistemi sıklıkla etkilenmiştir (6). Anormal nörolojik bulgular görülebilir (4). Progressif hemifasiyal atrofi (Parry-Romberg sendromu) ile ilişkilidir. Birlikteliği %40'tan fazladır (6).

Progressif hemifasiyal atrofi

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 yüz asimetrisine yol açar (6).

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 edebilir (4).

Derin morfea

Sık değildir (<%5). Bu tipte fibrozis konnektif dokunun derin tabakalarına kadar ilerler (yağ dokusu, fasya, kas dokusu gibi). Lezyon tipik olarak ekstremitede ağırlıklı ve simetrik dağılımlıdır. Derin morfea çocuklukta da başlayabilir; öncesinden inflamatuvar reaksiyon olmadan başlayabilir (6).

Derin morfea;

- 1- Subkutan morfea
- 2- Morfea profunda
- 3- Eozinofilik fasiit
- 4- Çocukluk çağının pansklerotik morfeası şeklindedir (13).

1-Subkutan morfea

Öncelikli olarak subkutan doku tutulur. Ani başlangıçlı, sınırları belirsiz, sklerotik, alttaki dokuya yapışık simetrik lezyonlar görülür. Enflamasyon diğer morfea tiplerine göre daha yoğundur (5,15)

2-Morfea profunda

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

3-Eozinofilik fasiit (Shulman sendromu)

Çoğunlukla erişikilerde ekstremitelerde simetrik, ağırlı ödem ve endürasyonla başlar. Fibrozis hızla ilerleyerek ekstremitelerde tahta sertliğinde bir endürasyon gelişir. Skleroz fasya seviyesinde olduğu için sklerodermadan farklı olarak deri yüzeyi normal hissedilir. Yüzeyel venler endürasyon 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. Laboratuvar bulgularından; hipergamaglobulinemi, periferik eozinofili, eritrosit sedimentasyon hızında artış, ara sıra trombositopeni, pansitopeni, hemolitik anemi bulunabilir (5).

4-Çocukluk çağının fonksiyon bozukluğu yapan pansklerotik morfeası

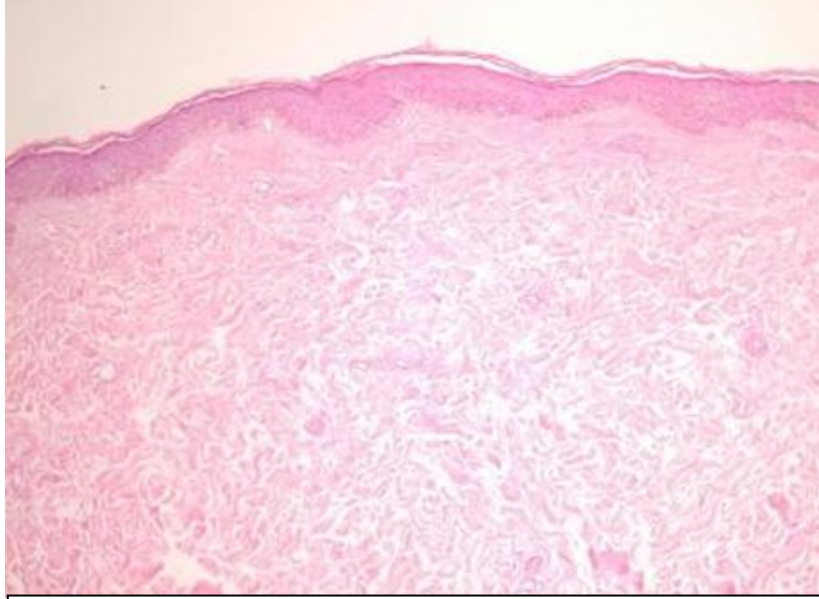
Nadir olup, genellikle 14 yaşından küçük çocuklarda görülür. Erişkinlerin jeneralize morfeasına benzeyen derin dermis, subkutan yağ dokusunun tutulumuna ek olarak kas, fasya, kemik tutulumu da yapan ciddi sakatlayıcı morfea formudur (5,6). Kötü prognozludur. Genellikle gövde, yüz ve ekstremiteleri etkileyen diffüz skleroz mevcuttur. Artralji, acı veren, şiddetli multipl eklem kontraktürleri, osteoporoz sıktır (1,4,5,7). Az sayıdaki hastada peridontal atrofi, ösefagal ve pulmoner değişiklikler eşlik edebilir. Bu çocuklar kendilerini besleyemezler. Malnütrisyon ve enfeksiyonlar sık görülür (1,7,15).

Laboratuvar parametreleri

Morfeanın tüm tiplerinde rutin laboratuvar testleri için kan örneği alınmalıdır (tam kan sayımı ve biyokimyası) ve otoantikör profili belirlenmelidir. Rutin ölçümler genellikle normaldir. Bazen eozinofili görülür. Hastalığın lineer tipine sahip çocuklarda rutin laboratuvar testlerinin yanı sıra romatoid faktör ve ANA bazen hastalık aktivitesiyle korele olabilir. Bütün subtiplerde borrelia serolojisi bakılabilir (4,6). Antinükleer antikörler genellikle çocuk hastaların ekstremitelerini etkileyen lineer tipte, daha az sıklıkta jeneralize tipte ve sınırlı tipte yüksektir. Çocuklarda lineer tiplerde anti scl-70 veya antisentromer antikörleri, antihiston antikörleri saptanabilir. Romatoid faktör hastaların %25-40'ında pozitiflik gösterir. Yüksek titreleri hastalık şiddeti ile koreledir. Çocuklarda lineer tiplerde yüksektir, ayrıca hipergamaglobulinemi de (IgA, IgM, IgG) gözlenebilir (5,6)

Histopatoloji

Erken enflamatuvar evrede yoğun kronik enflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Bu interstisyel lenfoplazmositik infiltrat derin dermal kollajen lifler arasında dağılmıştır. Kollajen bandlar kalın, hiposellüler ve ödemlidir. En çarpıcı değişiklikler retiküler dermiste görülür. Epidermis genellikle normaldir. Papiller dermis de etkilenmemiş görülür. İnfiltrat derin dermiste ektrin bezleri de kan damarlarını da çevreler. Bu enflamatuvar infiltrat subkutan yağ dokusuna kadar uzanır. Yağ hücreleri sayısı azalmıştır. Subkutan yağ dokusu yeni oluşan kollajenle yer değiştirir. Vasküler değişiklikler hafiftir. Geç sklerotik evrede; dermal skleroz gözlenir. Enflamatuvar infiltrat tamamen kaybolur . Epidermis normaldir. Kollajen demetleri pakeler halinde, hiposellüler ve daha eozinofilik boyanır. Ektrin bezler atrofiktir. Birkaç tane yağ hücresi görülür ya da hiç gözlenmez. Subkutan yağ dokusu yeni oluşan kollajenle yer değiştirir. Kollajenler sıklıkla dar lümenli ve fibrotik duvarlıdır, içinde birkaç kan damarı görülebilir (7,8,31) (Şekil 1).



Şekil 1: Epidermiste atrofi, dermiste kollajen liflerde kalın sklerotik görünüm, ekrin glandlarda yukarı itilme (HE x40).

Tanı–Ayırıcı Tanı

Morfeada tanı, tek başına klinik görünümle konulabilir. Ancak tanıda klinik görünümün yanı sıra hem klinikopatolojik korelasyon için hem de karışabilecek diğer durumların ayırt edilmesi için histopatolojik inceleme de gerekir (5,15).

Lokalize sklerodermada ayırıcı tanıda çeşitlilik dikkate alınmalıdır. Özellikle hastalığın değişik evrelerinde farklı klinik görünümde çeşitli hastalıklar dışlanmalıdır (Tablo 2).

Lineer lokalize sklerodermanın “en coup de sabre” tipinde ve progresif fasiyal hemiatrofide nörolojik semptomları olanlar ve santral sinir sistemi tutulumu beklenenlere kranial MR çektirilmelidir.

Lokalize sklerodermalı hastalarda ultrasonografi hastalığın seyrinin değerlendirilmesinde güvenilir bir tekniktir. Elastometri, termografi ve lazer Doppler flowmetri gibi ileri teknikler de hastalığın seyrinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (5,6). Ultrasonografi morfealı hastalarda tedaviye cevabın değerlendirilmesinde ucuz, noninvaziv ve

uygulaması kolay bir yöntem olması nedeniyle pek çok invaziv yöntemden üstünlük sağlamaktadır.

Tablo-2: Morfeada ayırıcı tanı

Morfea erken inflamatuvar evre
Liken sklerozus
Eritema diskronikum migrans
Kutanöz mastositöz
Granüloma annulare
Radyasyon dermatiti
Mikozis fungoides
İlaç reaksiyonları
Sklerozun belirgin olduğu morfeada geç evre
Nekrobiyozis lipoidika
Pretibial miks ödem
Hiperpigmentasyonun belirgin olduğu morfeada geç evre
Postinflamatuvar hiperpigmentasyon
Liken planus aktinikus
Kafeola lekeleri
Jeneralize morfea
Sistemik skleroderma
Psödoskleroderma
Skleroderma adultorum (Buschke hastalığı)
Skleromiksödem
Sklerodermiform graft versus host hastalığı
Nefrojenik sistemik fibrozis
Atrofinin belirgin olduğu morfeada geç evre
Akrodermatitis kronika atrofikans
Lipodistrofi
Liken sklerozus
Skar

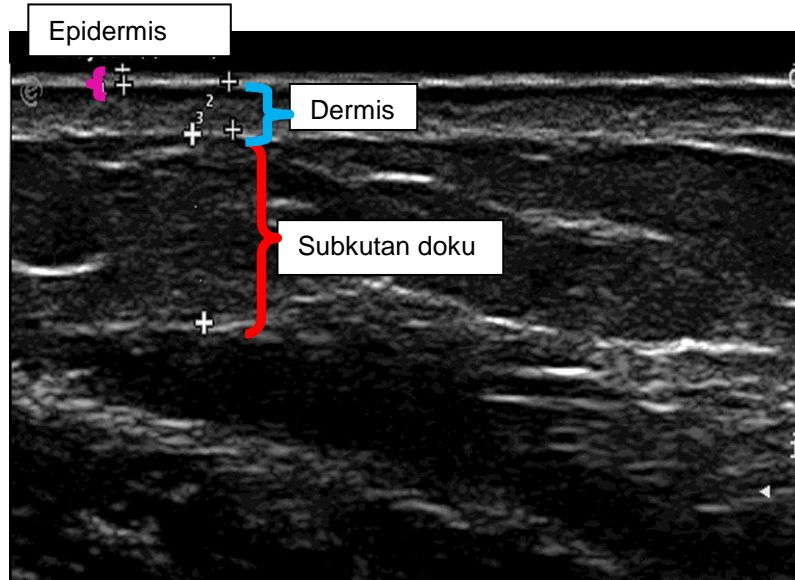
Ultrasonografi

Ultrasonografinin (US) temeli, dokuların sesleri farklı derecelerde yansıtma özelliğine dayanır. Tanısal radyolojide inceleme alanına gönderilen ses dalgalarının, dokulardan yansıyan ekolar, görüntü monitörüne üç değişik biçimde yansıtılmaktadır; “A (amplitüd) mode” : dokulardan yansıyan ses amplitüdüde şeklinde grafik olarak monitöre aktarılmaktadır. “B (brightness)

mode” : incelenen dokuların yoğunlukları doğrultusunda parlaklık olarak monitöre yansıtılması tekniğidir. Günümüzde tanısal radyolojide kullanılan B-mode'dur. “M (motion) mode” ; ekokardiyografi adı altında kardiyak fonksiyonların izlenmesinde kullanılmaktadır (18-20). Dermatolojide deri kalınlığı ölçümleri, her türlü deri tümörü ile skleroderma, morfea, psoriasis gibi pek çok deri hastalığının US ile incelemesi mümkündür (18,20,21).

Normal derinin US ile incelenmesi

Deri in-vivo incelendiğinde üç katmandan oluşmaktadır; epidermis (0.006-0.6mm), dermis (1-4mm), subkutan doku (5-20mm). Özellikle papiller dermis, ekojen özelliğe sahip olup, aralarda kıl foliküllerinin oluşturduğu hipoekoik alanlar görülür. Subkutan doku zemini hipoekoik olup, aralarda hiperekojen dallanmalar gösterir. Yağ lobüllerini ayıran bu dallanmalar konnektif dokunun oluşturduğu septalardır. Biraz daha derine inildiğinde ise kas dokusu yüzeyini çizgi şeklinde örten hipoekoik yüzeyel fasya göze çarpar (22-24) (Şekil 2) .

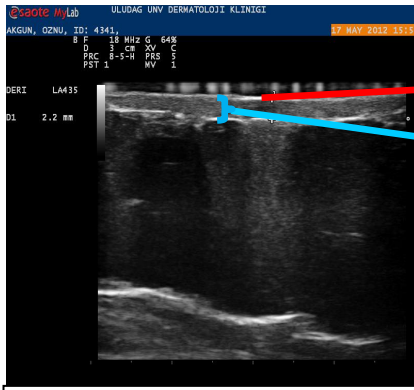


Şekil 2: Normal derinin ultrasonografik görüntüsü

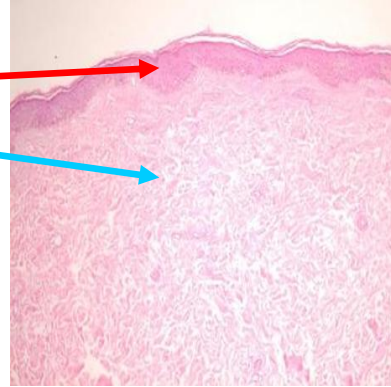
Ses dalgalarının epidermis ve dermisten yansıması, derinin gerginliği ve elastikiyetine göre değişir. Deri kalınlığı vücudun çeşitli yerlerinde farklıdır. US görüntülemesinin en önemli belirleyicilerinin kollajen lifler (kollajen içeriği,

tipi, yerleşimi), keratin ve dermal su içeriği gibi doku karakterlerinin olduğu bildirilmiştir (18,22,24). Dermisin ultrasonografik incelemesi yaşa bağlı değişiklikler göstermektedir. Yenidoğan döneminde hipoekoik iken, erişkin yaşa kadar yavaş yavaş ekojenite artışı saptanır. Ancak yaş ilerledikçe fotoyaşlanmanın etkisiyle dermis hipoekoik bir görünüm alır (22).

Morfea ise sebebi tam olarak belli olmayan bir konnektif doku hastalığıdır. Bu hastalarda US ile dermis, subkutan doku rahatlıkla incelenmiş ve deri kalınlığı ölçülmüştür (22-27). US ile inceleme yapıldığında aktif fazda; subkutan dokuda hiperekojenite ile birlikte, dermiste kalınlaşma görülür (Şekil 3). Lezyonların atrofi aşamasında; dermis ve subkutan dokuda incelmeye ve hipoekojenite saptanır (28). Morfea hastalarında US ile deri kalınlığı ölçümleri yapılarak, hastalığın seyri ve tedaviye yanıt değerlendirilebilmektedir (29,30).



Şekil 3: Dermiste kalınlaşma, subkutan dokuda hiperekojenite



Kırmızı ok: Epidermis

Mavi ok: Dermis

Tedavi

Lokalize sklerodermanın nedene yönelik bir tedavisi bulunmamaktadır. Lezyonların çoğu 3-5 yıl içinde spontan olarak gerileyebileceği için tedaviye yanıtın değerlendirilmesi güçtür. Kullanılacak tedaviler aktif enflamatuvar fazda etkilidir. Aktif lineer tipli 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. 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 (5,6).

Topikal Tedaviler

Nemlendiriciler, topikal ve sistemik antipruritik ajanlar hastalarda semptomatik rahatlama sağlar (5). Morfea tedavisinde topikal kortikosteroidlerin etkisi tartışmalıdır. Çok güçlü topikal kortikosteroidler yüzeysel aktif lezyonlarda enflamasyonu azaltarak yararlı olabilir (1). Bunun yanında intralezyonel steroidlerin az sayıda lezyon varlığında, aktif kenara uygulanmasıyla progresyonun durduğu gösterilmiştir (6).

Vitamin D analoglarından topikal kalsipotriol tedavisi ile lokalize sklerodermanın özellikle yüzeysel plak tipinde başarılı sonuçlar alınmıştır. Oklüzyonla tedavi etkinliğinin daha da arttığı gösterilmiştir . Kalsipotriolün sklerodermalı hastalar ve sağlıklı insanların derisinden elde edilen fibroblastlara doğrudan etkisiyle fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini inhibe ettiği saptanmıştır (32).

Morfea tedavisinde topikal kalsinörin inhibitörlerinden %0.1'lik takrolimus kullanımının etkili olduğu bildirilmiştir. Tedaviden 3 ay sonra tüm olgularda eritemin solduğu, sklerozun azaldığı gözlenmiştir. Lokalize sklerodermada pimekrolimus uygulaması ile ilgili çalışmalar ise hala yetersizdir. Günlük pratik uygulamada etkinliği henüz kanıtlanmamıştır (33).

İmikuimod ise, interferon- α ve interferon- γ 'nin üretimini indükleyerek fibroblastlardan kollajen üretimini ve TGF- β 'nin ekspresyonunu azaltarak etki eden immünmodülatör ajandır (6).

Fototerapi

Ultraviyole (UV) tedavisi, sklerotik deri hastalıklarında uygulanan en etkili tedavilerden biridir. Sınırlı lokalize sklerodermada fototerapi birinci basamak tedavi seçeneklerinden biri olabilir. Derin yapılarda tutulumu olan olgularda ise UV fototerapi uygun değildir. UV tedavisi, hem antienflamatuvar hem de antifibrotik etkiye sahiptir. Dermal T hücrelerinin apoptozisine, Langerhans hücrelerinin azalmasına ve çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin değişmesine yol açmaktadır.

UVB tedavisi

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 (17).

Düşük doz geniş band UVA tedavisi

Son yıllarda morfea tedavisinde UVA fototerapi, psoralenli veya psoralensiz yeni bir tedavi seçeneği olarak önerilmektedir. UVA ile erken, endüre lezyonların tedavisinde iyi, geç fibrotik, sklerotik, parlak beyaz plaklarda daha az yanıt alınır. UVA skar ve atrofiyi geriye çeviremediği için tedaviye mümkün olduğu kadar erken başlanmalıdır. UVA'nın lokalize sklerodermadaki etki mekanizması tam olarak bilinmemekte. UVA, insan deri fibroblastlarındaki doğrudan uyarıya bağlı kollajenazın sentezine yol açarak etki gösterir. UVA'nın avantajları güvenirliliğinin yanı sıra, tedaviye hızlı yanıtıdır. Aslında endüre lezyonların yumuşaması uzun sürebilir. Ancak UVA ile tedavide birkaç haftada oluşur. Hızlı cevap önemlidir; çünkü daha sonra oluşabilecek komplikasyonları önler (34).

UVA-1 tedavisi

UVA1 (340-400 nm) fototerapisi, lokalize sklerodermada etkili bir tedavi seçeneğidir (35,36).

UVA1'in epidermis ve dermiste hücrel hedefleri keratinositler, langerhans hücreleri, T lenfositler, fibroblastlar, mast hücreleri ve dermal endotelial hücrelerdir.

UVA-1 fototerapisinin morfea patogenezinin olan etkileri birçok araştırma ile gösterilmiştir. Morfea hastalarında kollajenaz 1 mRNA ekspresyonunu arttırarak, morfealı deride kollajenaz aktivitesini artırır (37). Böylece olgunlaşmış kollajen 1 ve 3 seviyeleri azalarak sklerotik deride yumuşama sağlanır (38). Ayrıca morfea patogenezinde önemli rol oynayan sitokinleri de (IL-6, IL-8, insan beta defensinleri) azaltır (37). Son zamanlarda nöron spesik enolaz (NSE) seviyesinin sistemik sklerozlu hastalarda arttığı gösterilmiştir. Akrosklerotik lezyonları olan sistemik sklerozlu hastalarda dermal NSE seviyesinin UVA fototerapi ile azaldığı gösterilmiştir. Sklerotik deride NSE seviyesinin azalmasına paralel olarak yumuşama olduğu gözlenmiştir (39). Morfea hastalarında lezyonlu deride CD34+ dentritik hücrelerin sayısında azalma vardır. UVA-1 fototerapi sonrası bu hücrelerin sayısında artış olduğu saptanmıştır (40).

Banyo-PUVA tedavisi

8-MOP'un GİS yan etkilerinden dolayı Banyo PUVA sıkça lokalize sklerodermada uygulanmaktadır. Lokalize sklerodermanın yaygın morfea, lineer skleroderma gibi birçok formu için banyo PUVA etkilidir ve tedavi seçenekleri arasındadır (4,5). Banyo PUVA fotokemoterapi, özellikle lokalize sklerodermanın erken enflamatuvar evresi için uygundur (6). Son yıllarda lokal PUVA banyo fotokemoterapinin çocuklarda lokalize sklerodermayı belirgin iyileştirebileceği bildirilmiştir (17).

Sistemik PUVA

Lokalize sklerodermada sistemik PUVA da yararlıdır. Pansklerotik morfea, jeneralize morfea gibi şiddetli olgularda sistemik oral PUVA uygulanabilir. Etkisi; kollajenaz oluşumunu indüklemesi, apoptozise yol açması, enflamasyonun immunmodülasyonu yoluyla (4,17,31).

Ekstrakorporeal fotokemoterapi

Fotoforez; sklerozan deri hastalıklarında uygulanabilir diğer bir tedavi seçeneğidir. Sistemik skleroz gibi jeneralize morfeada da uygulanımı ile yanıtların alınabileceği bildirilmiştir (15,34,41,42).

Sistemik Tedavi

Sistemik steroidler, progressif jeneralize veya “en coup de sabre” gibi lineer lokalize sklerodermada yani morfeanın ciddi subtiplerinde 1-2 mg/kg/gün dozda erken enflamatuvar fazda yararlı olabilirler (5,6,15).

Metotreksat, ciddi olgularda kullanılmalıdır. Jeneralize morfeada düşük doz metotreksat 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 (4-6).

Oral kalsipotriol, erişkinlerde ve çocuklarda morfeanın yaygın deformiteye neden olabilecek tiplerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kalsiyum metabolizmasına olan etkileri nedeniyle hastalar serum ve idrar kalsiyum, inorganik fosfat, kreatinin ve üre düzeyleri açısından yakın takip edilmelidir (6,43).

Lokalize skleroderma, borrelia enfeksiyonundan sonra oluşabileceği için tedavide penisilin, bazen seftriakson yıllardır kullanılmaktadır. Penisilin antienflamatuvar özelliklerinin olmasına karşın, direkt antifibrotik etkisi henüz gösterilememiştir (5,6).

Siklosporin, klorokin, hidrosiklorokin, azotiyopürin, fenitoin, kolşisin, retinoid, plazmaferez, IVIG, griseofulvin, mikofenolat mofetil, Para aminobenzoat, vitamin E, trinilast; morfea tedavisinde kullanılan diğer ajanlardır. Bu tedavilerle ilgili geniş çaplı çalışmalar yoktur. Genellikle olgu bildirimleri şeklinde çalışmalar vardır (44-47).

Ayrıca hareket kısıtlılığı ve kontraktürlere neden olan lineer morfeada fizik tedavi egzersizleri, kuvvetlendirme egzersizleri faydalıdır (5,6,15). Lineer lokalize sklerodermada kontraktürlerin, ekstremitte uzunluk farklarının ve deformitelerin düzeltilmesinde cerrahi tedavi uygulanabilir. Otolog yağ transplantasyonu gibi plastik cerrahi girişimleri, dolgu maddelerinin

uygulanması gibi kozmetik uygulamalar progressif fasiyal hemiatrofi veya lineer lokalize sklerodermanın “en coup de sabre” tipinde uygulanabilir (6,15).

Biz bu çalışmamızda; tüm bu tedavi seçenekleri arasından morfea tedavisinde etkinliği bilinen fototerapi ve kolşisinin etkisini göstermeyi hedefledik. Bölümümüzde morfea tanısı ile takip edilen ve tedavisinde fototerapi ve fototerapi ile birlikte kolşisin kullanılan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında yapılan ultrasonografi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda; Aralık 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında klinik ve histopatolojik olarak morfea tanısı alan yada daha öncesinde morfea tanısı konulup, bu tarihler arasında kontrole gelen ve fototerapi başlanan, tedavisini tamamlamış hasta dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların bilgilerine arşiv ve fotoğraf kayıtlarından ulaşıldı.

Bölümümüzde morfealı hastalara tanı, klinik belirtiler ve histopatolojik değerlendirme ile konulmaktadır. Her morfea tanılı hastaya tedavi başlangıcında sistemik tutulum açısından (ANA–ANA profil) ve tetikleyici faktörler açısından (Lyme IgM) tetkikleri yapılmaktadır. Hastalığın şiddetine göre topikal tedaviler, fototerapi veya sistemik tedaviler düzenlenir.

Fototerapi biriminde UVA1, topikal PUVA, sistemik PUVA tedavileri uygulanmaktadır. Hastalara fototerapi ile ilgili bilgiler verilerek hastalardan yazılı onamları alınmakta, her hasta için fototerapi tedavi takip formu doldurulmaktadır.

UVA1 tedavisi (Waldman UV 7001 cihazı) hastaların tolere edebileceği optimal doz (10 J/cm^2) ile, haftada iki gün olarak başlanmaktadır (Şekil 4).



Şekil 4: Waldman UV 7001 cihazı

Morfea hastalarına tedavi yanıtını değerlendirebilmek için, tedavi başlangıcında, tedavinin ikinci ve altıncı aylarında deri ultrasonografisi (MyLab5 18 MHz, Firenze - İtalya) yapılmıştı.

Deri ultrasonografisi hastalara yatar pozisyonda yapılmaktadır. Hastanın ultrasonografi yapılan bölgesi her ölçümde fotoğraflanmakta (UÜTF dermatoloji fotoğraf arşivi), bir sonraki ölçüm zamanında, fotoğraflarla karşılaştırma yapılarak ultrasonografi yapılacak bölge belirlenmektedir. Morfeik bölgede yapılan ultrasonografide üç farklı ölçüm yapılmakta, bunların ortalaması deri kalınlığı olarak kabul edilip, kayıt edilir.

Biz çalışmamızda; Aralık 2011 ile Aralık 2012 tarihleri arasında bölümümüzde morfea tanısı ile takip edilen ve UVA1 fototerapisi uygulanan hastaların demografik ve klinik özelliklerini, tetikleyici faktörler ve sistemik tutulum açısından yapılan tetkiklerini, lezyonlu derinin tedavi öncesi, tedavinin 2. ve 6. ayındaki ultrasonografi sonuçlarını değerlendirdik.

Çalışma öncesinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (etik kurul karar no: 2013-7/11).

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 20.0 istatistik paket programında yapıldı. İstatistiksel analizlerde tüm kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uymayanlar nonparametrik testlerden Mann-Whitney U (MWU) ve Wilcoxon testi ile analiz edildi. Değerlendirmeler sonucunda $p < 0,05$ olanlar anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 23 kişilik hasta grubu 22 kadın (%95,65), bir erkek (%4,35)'den oluşuyordu. Olguların yaşları 12-69 yıl arasında değişmekte olup, ortalama 45 yıl idi. Hastaların tamamı klinik ve histopatolojik olarak morfea tanısı almıştı. Hastaların 21 tanesi (%91,30) plak tipte morfea, ikisi (%8,69) lineer tipte morfea idi. Lineer morfealı hastaların tümü ekstremitenin lineer morfeası idi. Lineer morfealı hastaların biri çocuk idi (13 yaş). Hastaların hastalık süresi 2 ay-18 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 45 ay idi.

Retrospektif incelenen 23 morfealı hastada rutin laboratuvar testleri için alınan kan örneklerinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, Lyme IgM ve ANA-ANA profili bakılmıştı. Tam kan sayım, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde anormallik saptanmamış, bir hastada Lyme IgM(+) olarak saptanmıştı. ANA 11 hastada negatif, dört hastada 1/100 EP(+), dört hastada 1/320 EP(+), üç hastada 1/1000 EP(+), bir hastada 1/3200 EP(+) olarak saptanmıştı. ANA profili tüm olgularda negatif idi.

Fototerapi öncesinde, morfealı olgulardan 9'una topikal steroid, 6'sına topikal kalsipotriol, 4'üne topikal steroid ve topikal kalsipotriol kombinasyonu, 1 tanesine sistemik steroid, 1 tanesine topikal ve sistemik steroid kombinasyonu, 2 tanesine de sistemik steroid ve topikal kalsipotriol kombinasyon tedavisi verilmişti. Bu tedaviler ile hastaların morfeik plaklarında iyileşme gözlenmemişti (Tablo-3).

Morfealı 13 hastaya UVA1 + kolşisin, 10 hastaya yalnızca UVA1 fototerapisi uygulanmıştı. UVA1 fototerapisi haftada 2 gün $10\text{J}/\text{cm}^2$, kolşisin 1.5 mg/gün olarak 6 ay süre ile uygulanmıştı.

Tablo-3: Olguların demografik ve klinik özellikleri.

Ad Soyad	Yaş	Cinsiyet	Süre	Tip	ANA	Lyme IgM	Önceki Tedaviler-Süre	Verilen Tedavi
AD	49	Kadın	7 ay	Plak	negatif	negatif	TS- 3 ay	UVA1
HO	50	Kadın	72 ay	Plak	1/320 EP(+)	negatif	TS, TK- 24 ay	UVA1
CY	48	Kadın	120 ay	Plak	1/1000 EP(+)	negatif	TS, TK- 40 ay	UVA1
MÖ	67	Kadın	12 ay	Plak	1/100 EP(+)	negatif	TK- 5 ay	UVA1
KÖ	56	Kadın	180 ay	Plak	1/320 EP(+)	negatif	TS, TK- 80 ay	UVA1
YD	35	Kadın	36 ay	Plak	negatif	negatif	TK- 24 ay	UVA1
AT	15	Kadın	7 ay	Plak	1/3200 EP(+)	negatif	TS, SS- 2 ay	UVA1
AT	42	Kadın	2 ay	Plak	negatif	negatif	TS- 1ay	UVA1
EÇ	12	Erkek	36 ay	Plak	negatif	negatif	TS- 12 ay	UVA1
DB	31	Kadın	12 ay	Plak	negatif	pozitif	TS, TK- 5 ay	UVA1
ÖA	35	Kadın	12 ay	Plak	1/320 EP(+)	negatif	SS- 3 ay	UVA1+kolşisin
EA	69	Kadın	48 ay	Plak	negatif	negatif	TS- 24 ay	UVA1+kolşisin
FK	57	Kadın	96 ay	Plak	1/1000 EP(+)	negatif	TS- 12 ay	UVA1+kolşisin
MG	59	Kadın	5 ay	Plak	1/100 EP(+)	negatif	TK- 2 ay	UVA1+kolşisin
ZK	56	Kadın	2 ay	Plak	1/320 EP(+)	negatif	TK- 1 ay	UVA1+kolşisin
ERK	13	Kadın	84 ay	Lineer	negatif	negatif	TK, SS- 4 ay	UVA1+kolşisin
MŞ	45	Kadın	24 ay	Plak	negatif	negatif	TS- 12 ay	UVA1+kolşisin
HD	47	Kadın	216 ay	Lineer	1/100 EP(+)	negatif	TK, SS- 5 ay	UVA1+kolşisin
NA	51	Kadın	12 ay	Plak	negatif	negatif	TS- 3 ay	UVA1+kolşisin
NA	55	Kadın	6 ay	Plak	1/100 EP(+)	negatif	TS 2 ay	UVA1+kolşisin
ZK	65	Kadın	18 ay	Plak	negatif	negatif	TK 5 ay	UVA1+kolşisin
FÇ	54	Kadın	24 ay	Plak	1/1000 EP(+)	negatif	TS- 12 ay	UVA1+kolşisin
ÜK	24	Kadın	24 ay	Plak	negatif	negatif	TK- 7 ay	UVA1+kolşisin

ANA: Antinükleer antikor, **EP:** End point, **Lyme IgM:**Lyme Immunglobulin M, **UVA1:** Ultraviyole A1, **TS:** Topikal steroid,**TK:** Topikal kalsipotriol, **SS:** Sistemik Steroid

Hastalara tedavi başlangıcında, tedavinin 2. ve 6. ayında aynı morfeik alanlara deri ultrasonografisi yapılmıştı.

Hastaların ultrasonografi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildiğinde sadece UVA-1 fototerapisi ile, UVA1 + kolşisin birlikte kullanılan hastaların tedavi öncesi, tedavinin 2. ve 6. aylarındaki ultrasonografi sonuçları değerlendirildiğinde iki grup arasında deri kalınlığındaki azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$).

Hastaların tedavi öncesi deri ultrasonografi sonuçları ile, tedavinin 2. ve 6. aylarındaki ultrasonografi sonuçları karşılaştırıldığında her iki grupta da deri kalınlığındaki istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo 4-5) (Şekil 5-6).

Tablo-4: UVA1 (n:10) tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin 2. ve 6. ayındaki deri ultrasonografi sonuçları.

Tedavi Öncesi mm	Tedavinin 2. Ayı mm	Tedavinin 6. Ayı mm
2.10	1.80	1.20
2.20	2.30	2.10
1.60	1.30	1.00
1.80	1.60	1.40
2.20	1.80	1.70
2.30	1.50	1.30
2.20	1.70	1.70
1.10	0.72	0.58
2.40	2.20	2.00
0.76	0.84	0.76
2.15±0.55	1.65±0.51	1.35±0.50

Tedavi öncesi – Tedavinin 2. Ayı: $p:0.012$

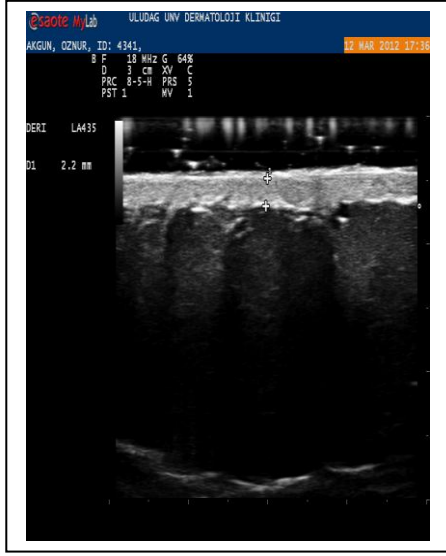
Tedavi öncesi – Tedavinin 6. Ayı: $p:0.008$

Tablo-5: UVA1+kolşisin (n:13) tedavisi alan hastaların tedavi öncesi, tedavinin 2. ve 6. ayındaki deri ultrasonografi sonuçları.

Tedavi Öncesi mm	Tedavinin 2. Ayı mm	Tedavinin 6. Ayı mm
2.50	2.30	1.80
2.10	2.00	1.80
1.30	1.10	1.00
2.60	2.30	2.00
1.20	1.10	0.83
3.70	3.00	2.50
1.50	1.40	1.40
2.00	1.90	1.80
2.00	2.20	1.70
2.30	2.20	2.00
1.20	0.77	1.00
1.30	1.20	1.00
3.00	2.80	2.40
2.00±0.76	2.00±0.69	1.80±0.54

Tedavi öncesi – Tedavinin 2. Ayı: $p:0.009$

Tedavi öncesi – Tedavinin 6. Ayı: $p:0.001$



Şekil 5: UVA1 fototerapisi öncesi yapılan USG



Şekil 6: 48 seans UVA1 fototerapisi sonrası yapılan USG

TARTIŞMA VE SONUÇ

Morfea dermis ve subkutan dokunun klinik olarak belirgin, skar benzeri sklerozu ile sonlanan enflamatuvar bir hastalıdır. Morfea asimetrik, yamasal ya da çizgisel bir dağılım gösterir (1).

Tedavide az sayıda lezyonlarda; nemlendiriciler, topikal ve sistemik antipruritik ajanlar, topikal ve intralezyonel kortikosteroidler, topikal kalsipotriol, topikal takrolimus, yaygın lezyonlarda; fototerapi, oral kalsitriol, metotreksat, glukokortikoidler, non steroid antienflamatuvar ilaçlar, kolşisin kullanılabilir. Tedavide az sayıda lezyonlarda; nemlendiriciler, topikal ve sistemik antipruritik ajanlar, topikal ve intralezyonel kortikosteroidler, topikal kalsipotriol, topikal takrolimus, yaygın lezyonlarda; fototerapi, oral kalsitriol, metotreksat, glukokortikoidler, non steroid antienflamatuvar ilaçlar, kolşisin kullanılabilir.

Literatürde kolşisin tedavisi ile ilgili geniş çaplı çalışmalara rastlamadık. Genellikle morfea ve skleroderma tedavisinde olgu bildirimleri şeklinde çalışmalar vardır. Kolşisin, hücre motilitesi, hücre polaritesi ve mitoz gibi mikrotübül fonksiyonlarını düzenleyen "tubulin" isimli proteini bağlayarak mikrotübül polimerizasyonunu bloke eder, antimitotik etkisi vardır. Lökosit ve monosit kemotaksisini inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterir. Kollajenaz enzim indüksiyonu yoluyla kollajen sentezini inhibe eder (48,49). Bu çalışmalardan yola çıkarak kolşisin tedavideki etkinliğini göstermeyi hedefledik.

Fototerapi, özellikle UVA1 tedavisi lokalize sklerodermalı hastalarda etkili bir tedavi seçeneğidir. Morfeada farklı dozlarda yapılan çalışmalar mevcuttur. Tedavide UVA1'in yüksek (70-130 J/cm²), orta (40-70 J/cm²) ve düşük (10-30 J/cm²) dozlarda deri kalınlığı ve sertliğini azaltıp, plakların elastikiyetini arttırdığı gösterilmiştir (6,17,35,41). UVA1 tek başına kullanılabilir gibi kalsipotriol ile birlikte kullanıldığında etkisinin arttığı da bildirilmiştir (50).

UVA-1 lambaları 340–400 nm dalga boylarında ışık yayarlar (51). Daha uzun dalga boyu sebebiyle UVA1 daha derine penetre olabilmektedir (52,53). Antienflamatuvar ve immunosupresif etkilerinden ve yan etkisi düşük olduğundan dolayı çeşitli dermatolojik hastalıkların tedavisinde başarılı olarak kullanılmaktadır. Morfea hastalarında kollajenaz 1 mRNA ekspresyonunu

arttırarak, morfealı deride kollajenaz aktivitesini artırır (37). Böylece olgunlaşmış kollajen 1 ve 3 seviyeleri azalarak sklerotik deride yumuşama sağlanır (38). Ayrıca morfea patogeneğinde önemli rol oynayan sitokinleri de (IL-6, IL-8, insan beta defensinleri) azaltır (37).

UVA1 radyasyonu apoptozisin uyarılmasında rol oynayan protoonkojenler (bcl-2) ve tümör supresör genler (p53) arasındaki dengenin onkojenler yönünde bozulmasına neden olur. UVA-1 tedavisinin en önemli kronik yan etkisi deri kanseridir. UVA-1; uzun dalga boylarında ışık yaydığından bazal hücreli kanser ve skuamöz hücreli kanserden çok melanom ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (54).

Çalışmamızda morfea tanısıyla fototerapi uygulanmış olan 23 hastanın 10 tanesine UVA1 tedavisi, 13 tanesine de UVA1 + kolşisin verilmiş olduğu görüldü. Hasta dosya takiplerinde; bu iki hasta grubunun tedavi öncesi ile tedavinin 2. ve 6. aylarındaki deri ultrasonografi sonuçları istatistiksel olarak karşılaştırıldığında her iki grupta da deri kalınlığında ultrasonografide azalma olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 4-5).

Literatüre baktığımızda, morfea tanısı alan hastalarda düşük ve orta doz UVA-1 fototerapisinin tedavi yanıtları değerlendirildiğinde, klinikte anlamlı fark olmadığı ancak, yüksek frekanslı ultrasonografi ile deri kalınlığı ölçüldüğünde orta doz UVA-1 fototerapisinin daha etkili olduğu gösterilmiştir (55). Orta doz UVA-1 tedavisi dar bant UVB fototerapisi ile karşılaştırıldığında ise, orta doz UVA-1 fototerapisinin dar bant UVB fototerapisinden daha etkili olduğu tespit edilmiştir (56).

Gruss ve ark. (41) tarafından yapılan üç vakalık bir çalışmada hastalara 20 J/cm^2 30 seans UVA1 fototerapisi verilmiş, hastaların tamamında klinik ve histopatolojik olarak iyileşme izlenmiştir.

Martina ve ark. (57) tarafından 20 hastaya, 20 J/cm^2 30 seans UVA1 fototerapisi uygulanmış, deri kalınlıkları 20 MHz ultrasonografi ile ölçülmüş ve deri kalınlığında %80 azalma saptanmıştır.

Saltor ve ark. (55) tarafından 16 morfea hastası ile yapılan bir çalışmada, bir gruba 20 J/cm^2 , diğer gruba 70 J/cm^2 UVA1 fototerapisi uygulanmış, yapılan ultrasonografi sonuçları karşılaştırıldığında, yüksek doz

UVA1 fototerapisi alan grupta deri kalınlığında azalma daha fazla olarak saptanmıştır.

Andres ve ark. (58) tarafından 30 hastaya 20 J/cm² toplam 35 seans UVA1 fototerapisi uygulanmış, yapılan deri ultrasonografisi sonuçlarında deri kalınlığında %77 azalma saptanmıştır.

Su ve ark. (59) tarafından 35 hastaya ortalama 30-35 seans 30 J/cm² UVA1 fototerapisi uygulanmış deri ultrasonografisi ile morfeik plaklarda inceleme saptanmıştır .

Biz çalışmamızda 10 J/cm² ortalama 48 seans UVA1 tedavisi verilen hastaya yapılan 18 MHz ultrasonografi ile morfeik plaklarda %23.35 oranında inceleme olduğunu saptadık (Tablo-6).

Tablo-6: Çalışmamızın sonuçlarının literatür verileri ile karşılaştırılması

	Hasta sayısı	Doz	Seans	Sonuç
Martina ve ark. (57)	20	20 J/cm ²	36	Morfeik plaklarda %80 inceleme
Saltor ve ark. (55)	16	20-70 J/cm ²	30	70 J/cm ² tedavi alanlarda morfeik plaklarda inceleme daha fazla
Andres ve ark. (58)	30	20 J/cm ²	35	Morfeik plaklarda %77 inceleme
Su ve ark. (59)	35	30 J/cm ²	30-45	Morfeik plaklarda inceleme
Bizim çalışmamız	23	10 J/cm ²	48	%23.35 azalma

Çalışmamızdaki morfea hastalarının, düşük doz UVA1 fototerapisi sonrasındaki deri ultrasonografi sonuçları literatür verileri ile karşılaştırıldığında, orta ve yüksek dozlarda UVA1 fototerapisi verilen hastalarda deri kalınlığındaki azalmanın daha fazla olduğunu gördük.

Biz bölümümüzde morfea hastalarının, UVA1 tedavisinin yüksek dozlarda yaydığı ısıyı tolere edememesi ve literatürde düşük UVA1 dozlarının da tedavide etkili olduğunun gösterilmesi nedeniyle düşük dozda uyguladık.

Fakat sonuçlarımızı literatür verileri ile karşılaştırdığımızda, morfeada tedaviye orta dozda başlanılıp, hastanın tolere edebileceği yüksek dozlara çıkılmasının daha uygun olacağı kanısına vardık.

Çalışmamızdaki hasta verileri kıyaslandığında, ultrasonografik olarak saptanan deri kalınlığındaki azalmalar her iki grup arasında istatistiksel olarak fark göstermiyordu. Bu sonuçlar bize, morfeada tedavisinde kolşisinin ek bir fayda sağlamadığını düşündürdü. Ancak, çalışmamızdaki hasta sayısı üzerinden kesin bir değerlendirme yapmak mümkün görünmemektedir. İki tedavinin sonuçlarının karşılaştırılabileceği, çok sayıda hasta içeren kontrollü, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Morfea hastalarında tedaviye yanıtın klinik olarak değerlendirilmesi; hasta ve hekimin gözlemine bağlı olması nedeniyle objektif olmayabilir. Klinik yanıtın histopatolojik olarak değerlendirilmesi ise deri biyopsisi yapılması gerektiğinde; hem hasta uyumunu azalır, hem de maliyetin artmasına sebep olur.

Ultrasonografi ise özellikle deri kalınlaşması ile giden skleroderma, morfea gibi bağ dokusu hastalıklarında, tedaviye cevabın değerlendirilmesinde son derece kullanışlı, invaziv olmayan, ucuz bir yöntemdir. Günümüzde ultrasonografi kullanımının artan eğitim ve deneyim ile dermatoloji alanında daha sık ve yaygın kullanılabileceğini düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Röcken M, Ghoreschi K. Morphea and Lichen Sclerosus In: Bologna JL, Jorizzo J, Rapini RP (eds). Dermatology. 2nd edition. Mosby; 2008. 1469-83.
2. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2006;18: 606-13.
3. Mayes MD. Classification and epidemiology of scleroderma. Semin Cutan Med Surg 1998; 17: 22-6.
4. Krieg T. Scleroderma In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M (eds). Braun-Falco's Dermatology. 3rd edition. Springer; 2009. 701-4.
5. Güngör E. Sistemik ve lokalize skleroderma. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (edt). Dermatoloji. 3. Baskı. İstanbul: Nobel; 2008. 1034-57.
6. Kreuter A, Krieg T, Worm M, et al. Diagnosis and therapy of localized scleroderma. J Dtsch Dermatol Ges 2009; 6: 1-14.
7. Luzar B, Calonje E. Idiopathic connective tissue disorders. In: Calonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH (eds). McKee's Pathology of the skin with clinical correlations. 4th edition. Elsevier; 2012. 743-49.
8. Jaworsky C. Connective tissue diseases. In: Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF (eds). Lever's Histopathology of the Skin. 9th edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 310-16.
9. Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK, et al. Localized scleroderma/morphea. Int J Dermatol 2002; 41: 67-75.
10. Majeed M, Al-Mayouf SM, Al-Sabban E, Bahabri S. Coexistent linear scleroderma and juvenile systemic lupus erythematosus. Ped Dermatol 2000; 17: 456-59.
11. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. Trends Immunol 2005; 26: 587-95.
12. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. Clin Dermatol 2006; 24: 374-92.
13. Peterson LS, Nelson AM, Su WPD. Classification of morphea (localized scleroderma). Mayo Clin Proc 1995; 70: 1068-76.
14. Sorokin R. Management of the patient with rheumatic diseases going to surgery. Medical Clin North Am 1993; 77: 453-64.
15. Burows NP, Lovel CR. Disorders of connective tissue. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). Rook's Textbook of Dermatology. 7th Edition Blackwell Science; 2004. 3: 56.70-56.82.
16. James WD, Berger TG, Elston DM (eds). Andrews's diseases of the skin clinical dermatology. 10th Edition. Saunders Company; 2006.
17. 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.

18. Rallan D, Harland CC. Ultrasound in dermatology basic principles and applications. *Clin Exp Dermatol* 2003; 28: 632-8.
19. Oyar O. Radyolojide Temel Fizik Kavramlar. 1. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi; 1998.
20. Aspres N, Egerton IB, Lim AC, Shumack SP. Imaging the skin. *Australas J Dermatol* 2003; 44: 19-27.
21. Raju BI, Srinivasan MA. Statistics of envelope of high frequency ultrasonic backscatter from human skin in vivo. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2002; 49: 871-82.
22. Cammarota T, Pinto F, Magliaro A, Sarno A. Current uses of diagnostic high frequency US in dermatology. *Eur J Radiol* 1998; 27: 215-23.
23. Fornage BD, Mc Gavran MH, Duvic M, Waldron CA. Imaging of the skin with 20-MHz US. *Radiology* 1993; 189: 69-76.
24. Harland CC, Bamber JC, Gusterson BA, Mortimer PS. High frequency, high resolution B- scan ultrasound in the assesement of skin tumors. *Br J Dermatol* 1993; 128: 525-32.
25. Raju B, Srinivasan MA. High frequency ultrasonic attenuation and backscatter coefficients of in vivo normal human dermis and subcutaneous fat. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1543-56.
26. Scheja A, Akesson A. Comparison of high frequency (20 MHz) ultrasound and palpation for the assessment of skin involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 283-8.
27. Hesselstrand R, Westergren TG, Scheja A, Wildt M, Akesson A. The association between changes in skin echogenicity and fibroblast production of biglycan and versican in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 301-8.
28. Wortman X, Carreno L, Morales C. Inflammatory diseases of the skin. In: Wortman X, Jemec G (eds). *Dermatologic Ultrasound with Clinical and Histologic Correlations*. 1st edition. Springer wer lac: 2013. 73-117
29. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, et al. Combined treatment with calcipotiol ointment and low dose ultraviolet phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 241-5.
30. Mhrenschlager M, Jung C, Ring J, Abeck D. Effect of penicilin G on corium thickness in linear morphea of childhood: an analysis using ultrasound technique. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 314-6.
31. 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: 43-9.
32. Cunningham BB, Landells ID, Langman C, et al. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 211-15.
33. Cantisani C, Miraglia E, Richetta AG, Mattozzi C, Calvieri S. Generalized morphea successfully treated with tacrolimus 0.1% ointment. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: 14-5.

34. El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, 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: 148-56.
35. Dawe RS. Topical review ultraviolet A1 phototherapy. *British Journal of Dermatology* 2003; 148: 626-37.
36. Mang R, Krutman J. UVA1 phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2005; 21: 103-8.
37. Stege H, Berneburg M, Humke S, et al. Highdose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 938-44.
38. Mempel M, Schmidt T, Boeck K, et al. Changes in collagen I and collagen III metabolism in patients with generalized atopic eczema undergoing medium-dose ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 473-80.
39. Breuckmann F, Appelhans C, Bastian A, et al. UVA1-induced decrease in dermal neuron-specific enolase (NSE) in acrosclerosis. *Arch Dermatol Res* 2004; 296: 182-84.
40. Camacho NR, Sánchez JE, Martín RF, González JR, Sánchez JL. Medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma and its effect in CD34-positive dendritic cells. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 697-99.
41. Gruss CJ, von Kobyletzki G, Bahrens-Williams SC, et al. Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001; 17: 149-55.
42. Denli YG, Yücel A, Boğa H, Baba M, Karakaş M, Memişoğlu HR. Fototerapi-Fotokemoterapi. *Galenos* 1999; 34: 20-8.
43. Zwischenberger BA, Jacobe HT. A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2011; 65: 925-41.
44. Hunzelmann N, et al. Management of localized scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 34-40.
45. Dutz J. Treatment options for localized scleroderma. *Skin Therapy Lett* 2000; 5: 3-5.
46. Noh JW, Kim J, Kim JW. Localized scleroderma: a clinical study at a single center in Korea. *Int J Rheum Dis* 2013, 16(4): 437-41.
47. Segovia D, Niembro F, Kasep G, et al. Long-term evaluation of colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol* 1979; 6: 705-12
48. Panda D, Daijo JE, Jordan MA, Wilson L. Kinetic stabilization of microtubule Dynamics at steady state in vitro by substoichiometric concentrations of tubulin-colchicine complex. *Biochemistry* 1995; 34: 9921-29.
49. Bauer EA, Valle KJ. Colchicine-induced modulation of collagenase in human skin fibroblasts cultures. I. Stimulation of enzyme synthesis in normal cells. *J Invest Dermatol* 1982; 79: 398-402.

50. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, et al. Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001;18(3):241-5.
51. Oğuz O, Özdemir M. UVA1 Fototerapisi. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (edt). *Dermatoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel; 2008. 2255–57.
52. Morison WL: Phototherapy and photochemotherapy: an update. *Semin Cutan Med Surg* 1999; 18: 297-306.
53. Morita A, Kobayashi K, Isomura I, et al: Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 670-4.
54. Dawe RS. Ultraviolet A1 phototherapy. *Br J Dermatol* 2003; 148: 626-37.
55. Sator PG, Radakovic S, Schulmeister K, Hönigsmann H, Tanew A. Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 786–91.
56. Kreuter A, Hyun J, Stücker M, et al. A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 440–47.
57. Martina K, Matthias V, Claus G, et al. Low-dose UVA1 phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 21-6.
58. Andres C, Kollmar A, Mempel, Hein R, Ring J, Eberlein B. Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study. *British Journal of Dermatology* 2010; 162: 445–47
59. Su Ö, Onsun N, Kapran H, et al. Effectiveness of medium-dose ultraviolet A1 phototherapy in localized scleroderma. *International Journal of Dermatology* 2011; 50: 1006–13.

TEŞEKKÜR

Dermatoloji uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde, tezimin oluşmasında büyük emeği olan hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hayriye Sarıcaoğlu'na; bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım hocam Sayın Prof. Dr. Emel Bülbül Başkan'a; mesleki eğitimimde büyük katkıları olan ve desteğini esirgemeyen hocam Sayın Prof. Dr. Şükran Tunalı'ya; bilgi ve tecrübelerini daima paylaşan hocam Sayın Doç. Dr. Kenan Aydoğan'a; birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Dermatoloji Anabilim Dalı çalışanlarına; tezimin istatistiksel hesaplamalarında yardımcı olan Uludağ Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı'ndan Dr. Güven Özkaya'ya teşekkür ederim.

Ayrıca beni bugünlere getiren ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen anneme ve babama; hayat arkadaşım, varlığımın yegane anlamı eşim Tufan'ıma ve bana hep anlayış gösteren biricik kızım Asya'ma teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

11.06.1981'de Bursa'da doğdum. İlkokulu Bursa'da Emek İlkokulu'nda; orta öğrenimimi Akıncıtürk İhsan Dikmen İlköğretim Okulu'nda; lise öğrenimimi Bursa Kız Lisesi'nde tamamladım. 1999 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandım. 2005 yılında tıp fakültesinden mezun oldum. Aralık 2008'de Uludağ Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimine başladım. Halen aynı bölümde eğitimime devam etmekteyim. Evlim. Bir çocuk annesiyim.