

Morfea Tedavisinde Yeni Bir Seçenek: Topikal Kalsipotriol

A NEW ALTERNATIVE FOR THE TREATMENT OF MORPHEA: TOPICAL CALCIPOTRIOL

A. Tülin GÜLEÇ*, Deniz SEÇKİN**, N. Çağla TARHAN***,
Banu BİLEZİKÇİ****, Evren SARIFAKIOĞLU*****

* Yrd.Doç.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
** Doç.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD,
*** Öğr.Gör.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji AD,
**** Yrd.Doç.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji AD,
***** Arş.Gör.Dr., Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD, ANKARA

Özet

Lokalize skleroderma (morfea) deride sklerozise yol açan, etiyojisi iyi bilinmeyen bir hastalıktır. Morfea genellikle klinik seyri iyi olan ve spontan iyileşebilen bir hastalık olmasına rağmen, bazen belirgin morbiditeye de neden olabilmektedir. Hastalığın etkin bir tedavisi yoktur; bugüne kadar çeşitli ilaçlar denenmiş ve değişik sonuçlar elde edilmiştir. Son zamanlarda oral kalsitriol ve topikal kalsipotriolün morfealı hastaların tedavisinde etkili olabildiği bildirilmektedir. Bu çalışmada morfea tedavisinde %0.005'lik kalsipotriol merhem etkinlik ve güvenilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Klinik ve histopatolojik olarak morfea tanısı alan 5 hastaya 3 ay süre ile geceleri oklüzyon şeklinde olmak üzere günde 2 kez kalsipotriol merhem uygulanmıştır. Topikal kalsipotriolün etkinliği tedavi öncesinde ve her ayın sonunda klinik skorlama ve ultrasonografik deri kalınlığının ölçümü ile değerlendirilmiştir. Ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonunda histopatolojik inceleme de yapılmıştır. Tedavi boyunca kalsiyum metabolizması ile ilişkili parametreler laboratuvar tetkikleriyle izlenmiştir. Üç aylık tedavinin sonunda 3 hastanın lezyonlarında belirgin düzelme gözlenmiş, bir hastanın lezyonlarında hiç değişiklik olmazken, diğer hastada yeni morfea plaklarının da ortaya çıkmasıyla hızlı bir ilerleme olmuştur. Hastaların birinde yan etki olarak oklüzyon yapılan bölgede kaşıntılı, eritemli papüller ortaya çıkmıştır. Bu ön çalışmamızın sonuçları, topikal kalsipotriolün morfealı hastaların bazılarında etkili olabildiğini göstermektedir. Ancak topikal kalsipotriolün morfea tedavisindeki yerini tam olarak belirleyebilmek için çok sayıda hastayı kapsayan, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Morfea, Kalsitriol, İlaç tedavisi

T Klin Dermatoloji 2002, 12:24-29

Summary

Localized scleroderma (morphea) is a disorder of unknown etiology resulting in sclerosis of the skin. Although morphea usually has a favorable prognosis and remits spontaneously, it may also cause significant morbidity. There is no effective treatment for the disease; various treatments have been tried and different results have been documented. Recently, oral calcitriol and topical calcipotriol have been reported to be effective in the treatment of patients with morphea. In this study, we aimed to investigate the efficacy and safety of calcipotriol ointment (0.005%) in the treatment of morphea. Calcipotriol ointment was applied to 5 patients with a clinical and histopathologic diagnosis of morphea, twice daily, with occlusion at night for 3 months. Efficacy of topical calcipotriol was assessed at baseline and at the end of every month by clinical scoring and determination of skin thickness by ultrasound. Histopathologic analysis was also performed at baseline and at the end of the therapy. Parameters of calcium metabolism were monitored during the study. At the end of the 3-month trial, remarkable improvement was observed in the lesions of 3 patients, one of them had no significant change in her lesions, while the other had a rapid progression of the disease with new appearing morphea plaques. Pruritic erythematous papules were observed at the occlusion site as a side effect in one patient. The results of this preliminary study indicate that topical calcipotriol may be effective in some of the patients with morphea. Double-blind, placebo-controlled trials including large number of cases are needed to verify the therapeutic value of topical calcipotriol in the treatment of morphea.

Key Words: Morphea, Calcitriol, Drug therapy

T Klin J Dermatol 2002, 12:24-29

Morfea dermiste kollajenin aşırı miktarda depolanması sonucu ortaya çıkan, klinikte eritem, indürasyon, telenjiektazi ve pigmentasyon değişikliği ile karakterize, patofizyolojisi çok iyi bilinmeyen bir hastalıktır. Bugün için kabul görmüş etkin bir tedavisi yok-

tur (1,2). Hastalığın jeneralize formlarının tedavisinde oral penisilin (3), penisilamin (4), siklosporin A (5), PUVA (6), PUVA banyosuyla yapılan fotokemoterapi (7), UV-A₁ fototerapi (8,9) ve sistemik kortikosteroidler (10) uygulanmakta ve değişik sonuçlar elde edilmektedir. Morfeanın lokalize formlarının

Tablo 1. Topikal kalsipotriol tedavisi alan hastaların klinik özellikleri

Hasta no	Yaş/cins	Morfeanın tipi	Morfeanın süresi	Tutulan vücut alanı	Önceki tedavi
1	23/ K	yuvarlak plak	19 yıl	<%9	topikal KS
2	31/ K	lineer morfea	15 yıl	<%9	topikal KS
3	51/ K	lineer morfea	2 ay	<%9	topikal KS
4	28/ K	yuvarlak plak	1 ay	<%9	—
5	20/ K	yuvarlak plak	18 ay	<%9	—

KS: kortikosteroid

tedavisinde ise en sık topikal kortikosteroidler kullanılmakta, ancak deride atrofi ve telenjektazi gibi yan etkilere neden olabilmektedir (11).

Son yıllarda kalsiyum (Ca) homeostazını düzenleyen ana hormonlardan biri olan vitamin D'nin aralarında dermal ve epidermal hücreler, lenfositler ve monositlerin de bulunduğu pek çok hücrede yüksek affiniteli reseptörleri saptanmıştır. Böylece vitamin D'nin önceden bilinmeyen bazı etkileri de ortaya çıkmıştır. Epidermal farklılaşmayı stimüle ederken, epidermal proliferasyonu inhibe etme özelliğinin saptanmasıyla birlikte bu hormon son 10 yıl içinde psöriazis vulgaris tedavisinde başarıyla kullanılmaya başlanmıştır (12). Vitamin D ve sentetik analoglarının sistemik sklerozis ve morfeanın yaygın formlarında etkinliği de daha önce yapılan az sayıda çalışmada bildirilmiştir (1,13-15). Oral kalsitriol, sistemik sklerozis ve jeneralize morfea tedavisinde tercih edilirken, daha emniyetli olması nedeniyle topikal kalsipotriol lokalize morfeanın tedavisinde uygun bir seçenek olarak düşünülmüştür.

Bu çalışmada morfea tedavisinde topikal kalsipotriol (%0.005) merheminin etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmamızda klinik (Şekil 1) ve histopatolojik olarak morfea tanısı alan, yaşları 20 ile 51 arasında değişen (ort. 30.4) beş kadın hasta, 3 ay süreyle kalsipotriol (%0.005) merhem uygulanmıştır. Her hastada hastalığın süresi, aktivitesi, lokalizasyonu, morfeanın tipi (yuvarlak plak, lineer morfea, subkutan morfea), vücut yüzeyinde kapladığı alan (< veya > %9), daha önce uygulanan tedaviler ve süreleri kayıt edilmiştir.



Şekil 1. Sol bacak proksimali fleksör yüzde hiperpigmente, telenjektatik, indüre morfea plağı (1 no.lu hasta, tedavi öncesi).

Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Hastalığın aktif evresinde olan 5 hastadan üçünün daha önce topikal kortikosteroid tedavisi uyguladığı ancak tedaviden fayda görmediği öğrenilmiştir. Bu hastaların çalışma öncesinde en az 1 ay süreyle kortikosteroid içeren kremler kullanmamış olmasına dikkat edilmiştir. Kalsipotriol merhem lezyonlu bölgelere geceleri oklüzyon şeklinde olmak üzere, günde 2 kez ince bir tabaka halinde uygulanmış ve haftalık maksimum dozu 100 gr olarak belirlenmiştir. Tedavinin etkinliği, tedavi öncesi ve tedavinin 1, 2 ve 3. aylarında klinik skorlama, ultrasonografik olarak deri kalınlığının ölçülmesi, ayrıca tedavi öncesi ve sonrasında histopatolojik inceleme ile değerlendirilmiştir. Klinik değerlendirmede hastalığın en şiddetli olduğu lezyon referans bölge olarak seçilmiştir. Bu lezyondaki pigmentasyon değişikliği, eritem, indürasyon ve telenjektatik değişiklikler; 0 (değişiklik yok), 1 (hafif), 2 (orta) ve 3 (şiddetli) olarak skorlandırılmıştır. Klinik skorlama tedavi boyunca her ay ve tedavi sonunda yapılmıştır. Referans

Tablo 2. Topikal kalsipotriol tedavisi öncesi ve sonrasına ait klinik ve ultrasonografik parametreler

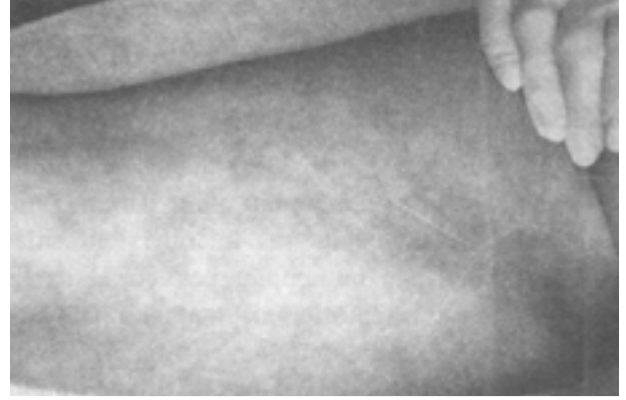
Hasta no	indürasyon	Klinik skorlama (önce/sonra)		telenjektazi	toplam skor	Deri kalınlığı(mm)	
		dispigmentasyon	eritem			(önce/sonra)	
1	1/0	3/1	1/0	2/1	7/2	3.7/1.5	
2	2/1	3/2	0/0	0/0	5/3	1.6/1.7	
3	1/3	2/3	0/3	0/0	3/9	3.3/3.5	
4	2/1	2/0	0/0	0/0	4/1	1.7/1.2	
5	2/0	1/0	0/0	0/0	3/0	3.3/2.7	

lezyonun ve simetrik yerleşimli normal derinin kalınlığı tedavi öncesi ve tedavi boyunca her ay olmak üzere toplam 4 kez, B-modunda, 7.5 MHz probe ile ultrasonografik olarak ölçülmüştür. Tedavi sonrasındaki biyopsi örneği, tedavi öncesine ait biyopsi alanının hemen yanındaki lezyonlu bölgeden alınmıştır.

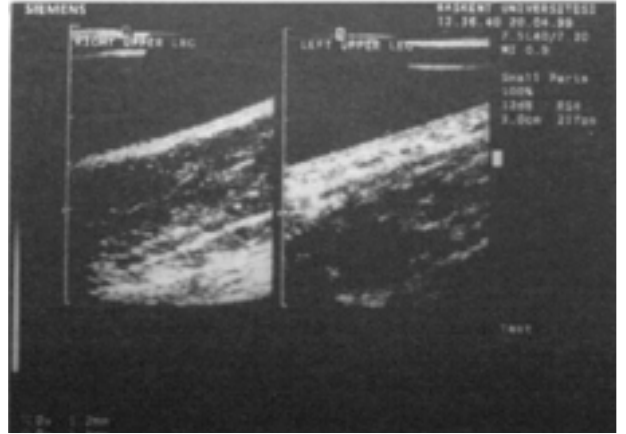
Borrelia burgdorferi yönünden serolojik tetkik (ELISA) yapılan hastaların tümünde antikorlar (Ig M, Ig G) negatif olarak bulunmuştur. Yan etkiler açısından Ca metabolizmasıyla ilgili olarak, tedavi öncesinde, tedavinin 1, 2 ve 3. aylarında serum iyonize Ca, fosfor, parathormon, BUN ve kreatinin düzeyleri ölçülmüş ve 24 saatlik idrarda kreatinin, Ca ve fosfor atılımı izlenmiştir. Tedavi öncesi ve her kontrolde hastaların fotoğrafları çekilmiş ve kendilerinden tedavi boyunca karşılaştıkları yan etkileri kayıt etmeleri istenmiştir.

Bulgular

Üç aylık kalsipotriol merhem uygulaması sonrasında 3 hastanın lezyonlarında belirgin gerileme saptanmıştır (Tablo 2, Şekil 2). Bir hastanın kliniğinde değişiklik olmazken, diğer hastanın lezyonlarında indürasyon ve pigmentasyon artışı gözlenmiş ve farklı lokalizasyonlarda yeni plaklar ortaya çıkmıştır. Ultrasonografik olarak deri kalınlıklarında klinik görünüm ile uyumlu şekilde değişiklikler saptanmıştır (Tablo 2, Şekil 3 ve 4). Özellikle lineer morfea tanısı olan 2 ve 3 no.lu hastalarda ultrasonografik olarak da deri kalınlığında artma olması dikkati çekmiştir. Tedavi öncesindeki histopatolojik incelemelerde tüm örneklerde üst dermiste kollajen demetlerinde kalınlaşma ve homojenizasyon izlenirken, alt dermiste perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenmiştir (Şekil 5). Klinik düzelleme saptanan 1, 4

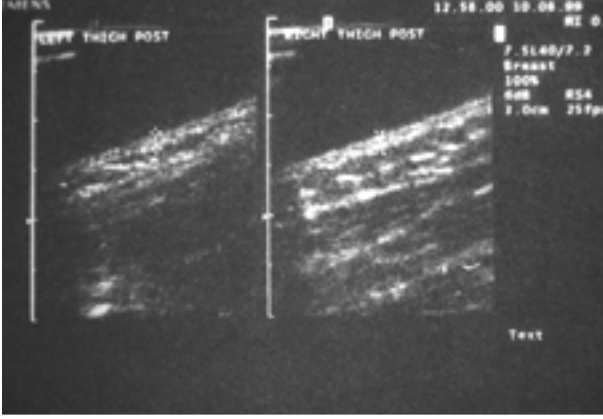


Şekil 2. Sklerotik plağın pigmentasyon, indürasyon ve telenjektatik görünümünde gerileme (1 no.lu hasta, tedavi sonrası).



Şekil 3. Morfea plağının ultrasonografi (B modu) ile değerlendirilmesi. Deri kalınlığı 3.7 mm (1 no.lu hasta, tedavi öncesi).

ve 5 no'lu hastaların lezyonlarının tedavi sonrası yapılan histopatolojik değerlendirmesinde papiller ve retiküler dermisin normale döndüğü görülmüştür (Şekil 6). Diğer 2 hastanın doku örneklerinde, tedavi öncesine göre herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Kalsiyum metabolizması ile ilgili laboratuvar tetkiklerinde; aylık kontrol ve tedavi sonu



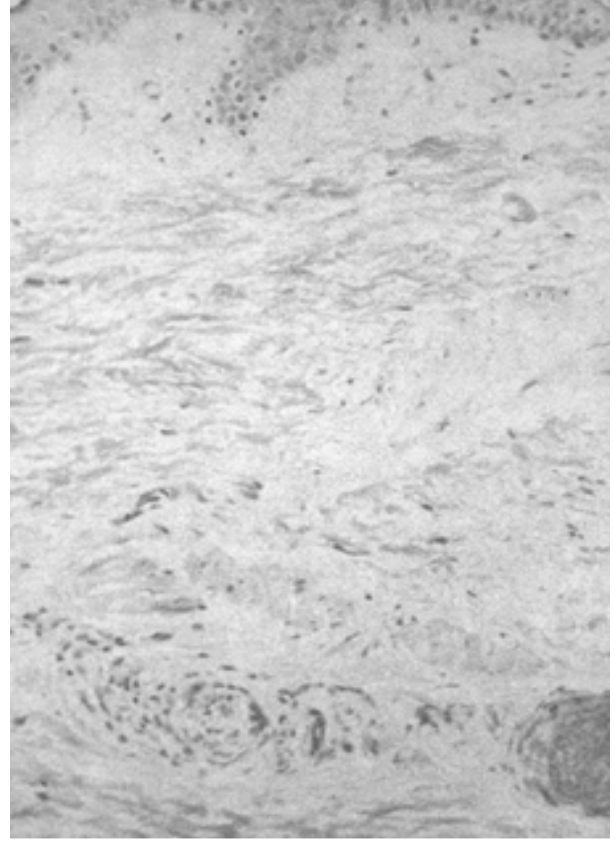
Şekil 4. Morfea plağının ultrasonografi (B modu) ile değerlendirilmesi. Deri kalınlığı 1.5 mm (1 no.lu hasta, tedavi sonrası).

değerlerinde herhangi bir değişiklik olmamıştır. Tedaviden fayda gören 1 no'lu hastada tedavinin 1. ayında bacağındaki morfea lezyonlarının üzerinde kaşıntılı, eritemli papüller ortaya çıkmıştır. İrritan kontakt dermatit tanısı konan hastanın oklüzyon tedavisine 2 hafta ara verilmesiyle bu lezyonlar gerilemiş ve tedavi süresince tekrarlamamıştır. Diğer 4 hastada ise herhangi bir yan etki saptanmamıştır.

Tartışma

Lokalize skleroderma klinik seyri genellikle iyi olan ve spontan iyileşebilen bir hastalık olmasına rağmen, bazen deri ve subkutan dokuda yıllarca sürebilen şiddetli sklerozise de neden olabilmektedir. Sklerozise ikincil olarak morfea plağının yerleşim yerine göre eklem hareketlerinde kısıtlılık, kas atrofisi ve etkilenen ekstremitelerde gelişme geriliği görülebilmektedir (7). Hastalığın tedavisinde çeşitli ilaçlar denenmesine rağmen etkin bir tedavi yöntemi henüz bulunamamıştır (1,7).

İnsanlarda esas olarak epidermisteki keratinositlerde sentezlenen vitamin D'nin başlıca fonksiyonu Ca homeostazını düzenlemektir. Başlangıçta inaktif halde olan vitamin D, karaciğerde ve böbrekte hidroksilasyona uğradıktan sonra aktif metaboliti olan kalsitriole ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) dönüşür (12,16). Son yıllarda klasik hedef dokular olan kemik, barsak ve böbrek dışında bir çok dokuda vitamin D reseptörlerinin bulunduğu gösterilmiştir. Deride keratinositler, fibroblastlar, Langerhans hücreleri ve melanositler üzerinde bu reseptörler



Şekil 5. Papiller dermiste kollajen demetlerinde kalınlaşma ve homojenizasyon, retiküler dermiste perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu (HE,X20)(1no.lu hasta, tedavi öncesi).

yer almaktadır (12). Monositler ve aktive olmuş T ve B lenfositler üzerinde de yüksek affiniteli vitamin D reseptörlerinin saptanması bu hormonun güçlü bir immün düzenleyici ajan olduğunu düşündürmektedir (16).

Morfeanın etiyopatogenezinde esas olarak immün sistemde meydana gelen bozuklukların rol oynadığı düşünülmektedir (1,13,14,17). Morfealı hastaların derisinde ve kanında aktive T lenfositlerinin sayısında artış olduğu saptanmıştır. Buna bağlı olarak lenfosit aktivasyonunu gösteren serum İnterlökin-1 (IL-1), IL-2, IL-4, IL-6 ve çözünür IL-2 reseptör düzeylerinin arttığı görülmüştür (17). Bu değişikliklerin sistemik ve lokalize sklerodermada dokuda fazla miktarda kollajen depolanmasına neden olduğu düşünülmektedir. Kollajen depolanmasının fibroblastlarda kollajenaz yapımının azalmasına bağlı olduğunu düşündüren araştırmalar varsa da (18,19), yapılan birçok çalışmada bu du-



Şekil 6. Kollajen demetlerinin kalınlığında azalma ve perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonunda azalma (HE,X50) (1no.lu hasta, tedavi sonrası).

rumun esas olarak tip I ve tip III kollajen sentezinin artması sonucu ortaya çıktığı gösterilmiştir (20,21). Bu çalışmalarda sklerodermadaki fibroblastların in vitro olarak normalden daha fazla kollajen sentezlediği saptanmıştır (21). Bu olaydan da aktive T hücrelerinden salgılanan sitokinler sorumlu tutulmuştur. Interlökin-1 ve IL-4 fibroblast aktivitesini arttırarak kollajen sentezini stimüle ederken, IL-6 da matriks metalloproteinaz enzimini indükleyerek bu senteze katkıda bulunmaktadır (17). Aktive T lenfositler üzerinde reseptörleri saptanan kalsitriol, T lenfositlerin erken G1 fazından geç G1 fazına geçmesini inhibe ederek T hücrelerinin erken aktivasyon evresini bloke etmektedir. Sonuçta aktive T hücrelerinden salgılanan sitokinlerin de kan düzeyinde azalma olmaktadır (16). Ayrıca, kalsitriolün sklerodermalı hastalar ve sağlıklı insanların derisinden elde edilen fibroblastlarda direkt etkiyle fibroblast proliferasyonunu ve kollajen sentezini inhibe ettiği de saptanmıştır (22).

Vitamin D'nin yeni ortaya çıkarılan etkilerinden klinikte yararlanabilmek için bu hormonu suprafizyolojik kan düzeyi oluşturacak dozlarda kullanmak gerekmektedir. Bu durumda hiperkalsemi ve hiperkalsüri görülebilmektedir. Vitamin D'nin farklı dokulara olan selektivitesini artırıp, Ca metabolizması ile ilişkili yan etkilerini azaltmak amacıyla sentetik analogları geliştirilmeye başlanmıştır (12). Kalsipotriol, kalsitriolün topikal uygulanan sentetik analogudur; terminal bir

siklopropil halkasına ve 25-hidroksil grubu yerine 24-hidroksil grubuna sahiptir. In vitro olarak aynı reseptörlere bağlanıp benzer etki göstermelerine rağmen, kalsipotriol in vivo olarak Ca emilimi ve mobilizasyonu üzerine kalsitriolden 100-200 kez daha az etki etmektedir. Bu olay kalsipotriolün inaktif metabolitlerine dönüşerek hızla metabolize edilmesine ve topikal kullanımına bağlanmaktadır (1). Kalsipotriol merhem plak tip psöriazis tedavisinde başarıyla kullanılmakta (23,24) ve son yıllarda dermatolojide farklı hastalıkların tedavisinde de denenmektedir (25,26).

Morfea tedavisinde oral kalsitriol ile yapılan ve başarılı sonuçlar bildirilen çalışmalar varsa da, ilk kez 1998 yılında Cunningham ve arkadaşları morfea ve lineer skleroderma tedavisinde topikal kalsipotriolün etkinliği ve güvenilirliğini değerlendirmek amacıyla 12 hasta üzerinde bir çalışma yapmışlardır. Hastaların lezyonları klinik skorlama ve fotoğraflama yöntemi ile izlenmiş ve araştırma sonunda hastaların hepsinin kliniğinde belirgin düzelme olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sırasında, klinik ve laboratuvar olarak belirgin bir yan etki gözlenmemiştir (1).

Çalışmamızda, kalsipotriol merhem geceleri oklüzyon şeklinde olmak üzere günde 2 kez uygulanmıştır. Böylece ilacın % 2.6-12 arasında değişen perkütan emilimi (27) yaklaşık olarak %50 oranında artırılmıştır (28). Kalsipotriol merhem etkinliğini değerlendirmek için lezyonlar klinik olarak skorlandırılmıştır. Ancak daha objektif bir değerlendirme yapabilmek amacı ile Cunningham ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak ultrasonografik olarak deri kalınlığı ölçülmüş ve tedavi sonunda tekrar biyopsi alınarak histopatolojik düzelmenin varlığı da araştırılmıştır. Cunningham ve arkadaşları çalışmalarında morfealı hastalarının hepsinde topikal kalsipotriolün etkili olduğunu saptamışlardır (1). Bizim çalışmamızda ise 5 hastadan üçünün lezyonlarında gerileme gözlenmiş, bir hastanın lezyonlarında düzelme olmazken, diğer hastanın kliniğinde ilerleme olduğu saptanmıştır. Ultrasonografi ve histopatolojik inceleme sonunda klinik skorlama ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Lineer morfeanın tedaviye cevabının iyi olmadığı, plak tip morfeanın kalsipotriole daha iyi cevap

verdiği görülmüştür. Hastalarda gece oklüzyon tedavisi yapılmasına rağmen kalsipotriol merhem Ca metabolizması üzerine olumsuz bir etkisi saptanmamıştır. Ancak bu yan etkinin gözlenmemesi, tüm olgularda tedavi edilen vücut yüzey alanının %9'un altında olması ile de ilişkili olabilir. Bir ön araştırma niteliğindeki bu çalışmada topikal kalsipotriolün, henüz etkin bir tedavi yöntemi geliştirilmemiş morfeanın tedavisinde, görece etkin, yan etkisi sınırlı bir seçenek olabileceği izlenimi edinilmiştir. Ancak topikal kalsipotriolün morfea tedavisindeki yerini kesin olarak belirleyebilmek için çok sayıda hasta üzerinde yapılacak çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalara gerek vardır.

KAYNAKLAR

- Cunningham BB, Landells IDR, Langman C, Sailer DE, Paller AS. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 211-5.
- Yazıcı H, Tüzün Y. Bağ dokusu hastalıkları. In: Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O eds. *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel tıp kitabevleri, 1994: 415-34.
- Mohrenschlager M, Jung C, Ring J, Abeck D. Effect of penicillin G on corium thickness in linear morphea of childhood: An analysis using ultrasound technique. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 314-6.
- Falanga V, Medsger TA. D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1990; 126: 609-12.
- Peter RU, Ruzicka T, Eckert F. Low-dose cyclosporine A in the treatment of disabling morphea. *Arch Dermatol* 1991; 127: 1420-1.
- Morison WL. Psoralen UVA therapy for linear and generalized morphea. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 657-9.
- Kerscher M, Meurer M, Sander C, Volkenandt M, Lechmann P, Plewig G, et al. PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1996; 132: 1280-2.
- Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S, et al. High-dose UVA₁ radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 938-44.
- Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, Reuther T, Kobyletzki G, Freitag M. Low-dose UVA₁ phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 21-6.
- Joly P, Bamverger N, Crickx B, Belaich S. Treatment of severe forms of localized scleroderma with oral corticosteroids: follow-up study on 17 patients. *Arch Dermatol* 1994; 130: 663-4.
- Stevanović DV. Corticosteroid-induced atrophy of the skin with telangiectasia. *Br J Dermatol* 1972; 87: 548.
- Bikle DD. Vitamin D: A calciotropic hormone regulating calcium-induced keratinocyte differentiation. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: S42-S52.
- Hulshof MM, Pavel S, Breedveld FC, Dijkmans BAC, Vermeer BJ. Oral calcitriol as a new therapeutic modality for generalized morphea. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1290-3.
- Hulshof MM, Bavinck JNB, Bergman W, Masclee AAM, Heickendorff L, Breedveld FC, et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 1017-23.
- Humbert PG, Dupond JL, Apache P, Laurent R, Rochefort A, Drobacheff C, et al. Treatment of scleroderma with oral 1,25-dihydroxyvitamin D₃: evaluation of skin involvement using non-invasive techniques. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993; 73: 449-51.
- Bagot M, Charue D, Leses MC, Pamphile R, Revuz J. Immunosuppressive effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ and its analogue calcipotriol on epidermal cells. *Br J Dermatol* 1994; 130: 424-31.
- Tu JH, Eisen AZ. Scleroderma. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI et al. eds. *Dermatology in General Medicine*. 5th ed. New York: McGraw-Hill Publ, 1999: 2023-33.
- Takeda K, Hatamochi A, Ueki H, Nakata M, Oishi Z. Decreased collagenase expression in cultured systemic sclerosis fibroblasts. *J Invest Dermatol* 1994; 103: 359-63.
- Brady AH. Collagenase in scleroderma. *J Clin Invest* 1975; 56: 1175-80.
- Rodnan GP, Lipinski I, Luksick J. Skin collagen content in progressive systemic sclerosis (scleroderma) and localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1979; 22: 130-40.
- LeRoy EC. Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro. *J Clin Invest* 1979; 54: 880-9.
- Boelsma E, Pavel S, Ponc M. Effects of calcitriol on fibroblasts derived from skin of scleroderma patients. *Dermatology* 1995; 191: 226-33.
- Kurumlu Z, Taştan B, Gür AR, Aras N. Psöriazis vulgariste kalsipotriolün tedavideki yeri. XV. Ulusal Dermatoloji Kongresi bildiri kitabı. İzmir, 1996: 260-2.
- Ramsay CA. Management of psoriasis with calcipotriol used as monotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: S53-S54.
- Thiers BH. The use of topical calcipotriene/calcipotriol in conditions other than plaque-type psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: S69-S71.
- Güleç AT, Seçkin D. Confluent and reticulated papillomatosis. Treatment with topical calcipotriol. *Br J Dermatol* 1999; 141: 1150-1.
- Bourke JF, Iqbal SJ, Hutchinson PE. Vitamin D analogues in psoriasis: effects on systemic calcium homeostasis. *Br J Dermatol* 1996; 135: 347-54.
- Bourke JF, Berth-Jones J, Hutchinson PE. Occlusion enhances the efficacy of topical calcipotriol in the treatment of psoriasis vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1993; 18: 504-6.

Geliş Tarihi: 21.06.2001

Yazışma Adresi: Dr. A. Tülin GÜLEÇ
Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Dermatoloji AD, ANKARA