T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

MORFEALI HASTALARDA SERUM PROGRANULİN, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6 VE IL-13 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selim KARTAL

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gamze SERARSLAN

HATAY-2022

T.C.

HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

MORFEALI HASTALARDA SERUM PROGRANULİN, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6 VE IL-13 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Selim KARTAL

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Gamze SERARSLAN

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

MORFEALI HASTALARDA SERUM PROGRANULİN, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6 VE IL-13 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Selim KARTAL

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının "Tıpta Uzmanlık" derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr.Asena Çiğdem DOĞRAMACI
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile "Tıpta Uzmanlık" tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. Gamze SERARSLAN
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. ……(İsim veimza)…….

2. ……(İsim veimza)…….

3. ……(İsim veimza)…….

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER iii
IV. TABLO LİSTESİ v
V. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ vi
VI. TEŞEKKÜR viii
VII. ÖZET ix
VIII. ABSTRACT x
1. GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Morfea (Lokalize Skleroderma) 3
2.1.1. Tanım 3
2.1.2. Tarihçe 3
2.1.3. Epidemiyoloji 3
2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez 4
2.1.5. Sınıflandırma 14
2.1.6. Klinik Özellikler 16
2.1.7. Tanı 24
2.1.8. Ayırıcı Tanı 247
2.1.9. Tedavi 28
2.1.10. Prognoz ve Takip 35
2.2 Progranulin 35
2.3 Tümör Nekroz Faktör Alfa 36
2.4 İnterlökin-2 36
2.5 İnterlökin-4 37
2.6 İnterlökin-13 37
2.7 İnterlökin-6 37
3. GEREÇ VE YÖNTEM 38
3.1. Çalışmaya Katılan Hastalar 38
3.2. Verilerin Toplanması 38
3.3. Kullanılan Cihazlar 39
3.4. ELISA Yöntemi ile Parametrelerin Ölçülmesi 39
3.4.1. İnterlökin-6 359

3.4.2. İnterlökin-13 369
3.4.3. İnterlökin-4 40
3.4.4. Progranulin 40
3.4.5. Tümör Nekroz Faktör Alfa 40
3.4.6. İnterlökin-2 40
3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi 41
4. BULGULAR 42
5. TARTIŞMA 46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER 52
7. KAYNAKLAR 53
8. EKLER 74
Ek-A Etik Kurul Onayı 74
Ek-B Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu 77
9. ÖZGEÇMİŞ 78

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Avrupa Pediatrik Romatoloji Derneği'nin güncel morfea sınıflandırması..15

Tablo 2. Morfeanın hastalık evresine ve tutulum derinliğine göre ayırıcı tanısı…...27

Tablo 3. Morfea alt tipine göre ayırıcı tanı……28

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri…….42

Tablo 5. Hasta ile kontrol grubunun PGRN, TNF-α, IL-13, IL-6, IL-4, IL-2 seviyelerinin karşılaştırılması ……43

Tablo 6. Hastalık alt tiplerine göre PGRN, TNF-α, IL-13, IL-6, IL-4, IL-2 seviyelerinin karşılaştırılması ……44

Tablo 7. Hastalık aktivitesi ile CRP, RF ve ESR ilişkisi ……..45

V. KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AHA : Anti-Histon Antikorları
ANA : Anti Nükleer Antikor
BCG : Bacillus Calmette-Guérin
BT : Bilgisayarlı Tomografi
CBC : Tam Kan Sayımı
CMV : Sitomegalovirüs
CRP : C Reaktif Protein
CTGF : Bağ Doku Büyüme Faktörü
Cu : Bakır
CXCL10 : C-X-C Motif Kemokin Ligand 10
DM : Diyabetes Mellitus
EBV : Epstein Barr Virus
ECDS : En Coup De Sabre
ESR : Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GVHD : Graft-Versus-Host Hastalığı
HLA : İnsan Lökosit Antijeni
HTLV-1 : İnsan T Hücreli Lenfoma/Lenfotropik Virüs Tip 1
ICAM-1 : Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
IFN : İnterferon
IGF : İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL : İnterlökin
IL-2 : İnterlökin-2
IL-4 : İnterlökin-4
IL-6 : İnterlökin-6
IL-13 : İnterlökin-13
LDH : Laktat Dehidrojenaz
LoSDI : Lokalize Skleroderma Hasar İndeksi
LoSCAT : Lokalize Skleroderma Kutanöz Değerlendirme Aracı
LSA : Liken Sklerozus Et Atrofikus
MFM : Mikofenolat Mofetil

MG : Myastenia Gravis

MiRNA : mikroRNA

MMP : Metalloproteinaz

MMP-1 : Matriks Metalloproteinaz-1

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme

MTX : Metotreksat

pDC : Plazmasitoid Dendritik Hücre

PDGF : Trombosit Derive Büyüme Faktörü

PGRN : Progranulin

PRS : Parry Romberg Sendromu

PUVA : Psoralen Ultraviyole A

RF : Romatoid Faktör

RSS : Modifiye Rodnan Deri Skoru

SHK : Skuamöz Hücreli Karsinom

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SsDNA : Tek Sarmallı DNA Antikoru

SSS : Santral Sinir Sistemi

TGF-β : Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta

Th : T-Helper

TNF-α : Tümör Nekroz Faktör-alfa

TNFR : Tümör Nekroz Faktör Reseptörü

UV : Ultraviyole

VAS : Görsel Analog Skala

VCAM-1 : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

Zn : Çinko

VI. TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bana her konuda destek olan, yol gösteren, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, bu süreçte her zaman hoşgörülü ve sabırlı olan çok değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Gamze SERARSLAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım, tez sürecimde ve uzmanlık eğitimim boyunca karşılaştığım her zorlukta bana yardımcı olan Uzm. Dr. Ebru OKYAY'a teşekkür ederim. Ayrıca Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda görev yapan ve çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen Dr. Öğretim üyesi Serdar DOĞAN'a ve tüm laboratuvar çalışanlarına teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanışı süresince büyük özveri gösteren, bu süreçte her zaman yanımda olan eşim, annem, babam ve ağabeylerime teşekkür ederim.

Dr. Selim KARTAL

HATAY 2022

VII. ÖZET

MORFEALI HASTALARDA SERUM PROGRANULİN, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6 VE IL-13 DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç: Morfealı hastalarda serum progranulin (PGRN), Tümör Nekroz Faktör (TNF)-*α,* İnterlökin (IL)-2, IL-4, IL-6 ve IL-13 düzeylerinin araştırılması ve bu parametrelerin düzeyleri ile hastalık alt tipi, süresi ve aktivitesi arasında ilişki olup olmadığının saptanması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmanın örneklemi, 01.10.2020–18.02.2022 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve morfea tanısı alan 34 hastadan oluştu. Hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip 34 sağlıklı gönüllü ise kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya dahil edilen hastaların ad, soyad, yaş, cinsiyet, hastalık süresi, morfea alt tipleri ve hastalık aktivite durumu hasta bilgi formuna kaydedildi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %79.4'ü (n=27) kadın, %20.6'sı (n=7) erkek, kontrol grubundaki bireylerin %79.4'ü (n=27) kadın, %20.6'sı (n=7) erkekti. Hastaların yaş ortalaması 48.88±12.37, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 49.21±12.29 idi (p=0,956). İnterlökin-2 hasta grubunda (1385.01±1700.29) kontrol grubuna göre (613.17±146.34) anlamlı olarak yüksek saptandı (p=0,004). Fakat IL-2 ile hastalık aktivitesi, alt tipleri ve süresi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p>0,05). Kontrol ve hasta grubu arasında PGRN, IL-4, IL-6, IL-13 ve TNF-α açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p>0,05). Hastalık aktivitesi, alt tipleri ve süresi ile PGRN, IL-4, IL-6, IL-13 ve TNF-α arasında ilişki saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: Bu çalışma morfealı hastalarda serum progranulin seviyesinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmada IL-2 hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Progranulin, IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 ve TNF-α ile hastalık aktivitesi, alt tipleri ve süresi arasında bir ilişki saptanmadı. IL-2 morfea için önemli bir biyobelirteç olabilir. PGRN, TNF-α ve yardımcı T hücreleri ile ilgili sitokinlerin morfea patogenezindeki rolünü anlamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Morfea, progranülin, tümör nekroz faktör-alfa, sitokin

VIII. ABSTRACT

INVESTIGATION OF SERUM PROGRANULIN, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6 AND IL-13 LEVELS IN PATIENTS WITH MORPHEA

Aim: It was aimed to investigate serum progranulin (PGRN), Tumor Necrosis Factor (TNF)-α, Interleukin (IL)-2, IL-4, IL-6, and IL-13 levels in patients with morphea and to determine whether there is a relationship between the levels of these parameters and disease subtype, duration and activity.

Methods: The study was carried out with a total of 34 patients, who were diagnosed with morphea and applied to the Hatay Mustafa Kemal University Hospital Dermatology outpatientclinic between 01.10.2021 and 18.02.2022. The control group consists of 34 healthy volunteers with similar characteristics to the patient group in terms of age and gender. The name, surname, age, gender, disease duration, morphea subtypes and disease activity status of the patients included in the study were recorded in the patient information form. Obtained data were evaluated statistically.

Results: It was determined, of the patients,79.4% (n=27) were female and 20.6% (n=7) were male, that 79.4% (n=27) of the individuals in the control group were female and 20.6% (n=7) were male. The mean age of the patients was 48.88±12.37, and the mean age of the individuals in the control group was 49.21±12.29 (p=0,956). Interleukin-2 was found to be significantly higher in the patient group (1385.01±1700.29) compared to the control group (613.17±146.34) (p=0.004). However, no significant correlation was found between IL-2 and disease activity, subtypes and duration (p>0.05). No significant difference was found between the control and patient groups in terms of PGRN, IL-4, IL-6, IL-13 and TNF-α (p>0.05). No statistically significant correlation was found between disease activity, subtypes and duration and PGRN, IL-4, IL-6, IL-13 and TNF-α (p>0,05).

Conclusion: This is the first study to investigate serum progranulin levels in patients with morphea. In the study, IL-2 was found to be significantly higher in the patient group than in the control group. There was no relationship between PGRN, IL-2, IL-4, IL-6, IL-13, TNF-α and the current activity status, subtypes and duration of the disease. IL-2 may be an important biomarker for morphea. Further research is needed on cytokines associated with PGRN, TNF-α and helper T cells in the pathogenesis of morphea.

Key words: Morphea, progranulin, tumor necrosis factor-alpha, cytokine

1. GİRİŞ

Morfea (lokalize skleroderma) etiyolojisi bilinmeyen, insidansı 100000 kişide yılda 0.3 ile 3 arasında değişen kronik bir bağ dokusu hastalığıdır (1). Etkilenen dokuda enflamasyon ve bu enflamasyon sonucu atrofi ve fibrozis meydana gelir (2). Hastalığın lineer, plak, derin, jeneralize ve büllöz morfea olmak üzere çeşitli türleri mevcuttur ve her birinin farklı klinik belirtileri ve bağ doku tutulumu seviyeleri vardır (1). Ayrıca hastalığın özellikle kas-iskelet sistemine ait olmak üzere deri dışı tutulum bulguları da olabilir. Deri dışı tutulumu olan hastalarda C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), romatoid faktör (RF) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (3).

Lökositlerden veya stromal hücrelerden salınan bir grup küçük protein olan sitokinler enflamatuar yanıtın başlamasında başlıca aracılardır. Bu sitokinler arasında yer alan Tümör nekroz faktör alfa (TNF-α) seviyesindeki artış romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve kontakt dermatit gibiçeşitli hastalıklarda enflamasyon ile ilişkilidir (4). Sistemik sklerozda olduğu gibi T-helper (Th) hücrelerinin (Th1,Th2, Th17) ve bu hücrelerle ilişkili sitokinlerin (İnterlökin (IL)-2, IL-4, IL-6, IL-13) morfealı hastaların serum ve dokularında saptanmasının bu hücre ve sitokin ailesinin varlığı ile desteklenen morfea patofizyolojisine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Th1, Th2 veTh17 hücre alt grupları arasındaki dengesizliğin, hastalığın erken evrelerinde (Th1 ve Th17 baskın) enflamasyona ve hastalığın daha sonraki aşamalarında (Th2 baskın) fibroza neden olduğu varsayılmaktadır (2).

Progranulin (PGRN) epitel hücre proliferasyonunda ve yara iyileşmesinin desteklenmesinde rol oynayan bir büyüme faktörüdür. Ayrıca PGRN, TNF reseptörlerine (TNFR) doğrudan bağlanıp TNF aracılı enflamatuar sinyal yolağına karşı koyarak enflamasyonu düzenlemede rol alır ve bu yönüyle enflamatuar artritte terapötik bir etkiye sahiptir (4). PGRN, anti-enflamatuar aktivitesini T-regulatuar hücre farklılaşmasının indüksiyonu ve IL-10 ekspresyonu ve makrofajlardan kemokin salınımının inhibisyonu dahil olmak üzere birçok yolla gösterir. Öte yandan PGRN

çeşitli proteinazlar tarafından parçalanabilir ve bu parçalanma sonucu oluşan bozulmuş PGRN parçaları proenflamatuar etkilidir ve bozulmamış PGRN'nin anti-enflamatuvar aktivitesini nötralize edebilir (4). PGRN'nin çok çeşitli hastalık süreçlerinde önemli bir molekül olduğu ortaya konulmuştur. Birçok kanser türünde prognostik değeri olan PGRN ayrıca nörodejeneratif hastalıklar ve SLE, sistemik skleroz, Sjogren sendromu gibi otoimmün hastalıklarla da ilişkilidir (4). Literatürde otoimmün bağ doku hastalıklarında prograülin otoantikorlarının araştırıldığı bir çalışma mevcuttur (5).

Bu çalışmada morfealı hastalarda serum PGRN seviyesinin saptanması ve serumda TNF-α ve Th hücreleri ile ilgili sitokinler ile ilişkisinin olup olmadığının belirlenmesi ayrıca elde edilen seviyelerin hastalığın şiddeti, süresi ve aktivitesi ile ilişkisinin olup olmadığının saptanması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Morfea (Lokalize Skleroderma)

2.1.1. Tanım

Lokalize skleroderma olarak da adlandırılan morfea, dermis ve subkutan dokunun enflamatuar hastalığıdır. Deride kalınlaşma, endürasyon ve atrofi ile seyreder (6). Lokalize skleroderma terimi de kullanılabilir ancak ‘morfea’ hastalığın diğer organ sistemlerinin yanı sıra akciğerleri, gastrointestinal sistemi ve böbrekleri yaygın olarak etkilediği bilinen sistemik skleroz ile karışmaması için tercih edilen terimdir (7).

2.1.2. Tarihçe

Skleroderma terimi, Yunanca "skleros" ve "derma" kelimelerinden türetilmiştir. Morfea ilk olarak 1854 yılında Thomas Addison tarafından detaylı olarak tanımlanırken deride kollajen artışı ve damar duvarlarının kalınlaşması dahil sklerodermanın histopatolojik bulguları ise 1924'te Matsui tarafından bildirilmiştir. Sistemik skleroz ve morfeanın farklı özellikleri 1930'da O'Leary ve Nomland tarafından gösterilmiştir (8,9).

2.1.3. Epidemiyoloji

Morfea nadir görülen bir deri hastalığıdır ve görülme oranı 100.000'de 0.4 ile 27 arasında değişmektedir (10,11). Yaygınlığı ise 18 yaş için milyonda 500; 80 yaş için ise milyonda 2200 olarak saptanmıştır (12). Hastaların %75-90’ında başlangıç yaşı 20-50 arasındadır (6). Çocuklarda ortalama hastalık başlangıç yaşı bir çalışmada 7,3-8,8 arasında (7) diğerinde ise 6-9 arasında saptanmıştır (13). Literatürde konjenital morfealı hastalar bildirilmiştir ancak son derece nadirdir (7,14). Juvenil sklerodermalı 750 hastanın incelendiği bir çalışmada bu olguların 6’sında doğumda lineer skleroderma ile uyumlu lezyonlar saptanmış ve bu hastalar konjenital morfea olarak kabul edilmiştir (15). Çocuklarda ve erişkinlerde morfea görülme oranı

benzerdir (1,16,17). Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülür (1,6,8–10,12,15,16,18–21). Lineer morfeada ise kadın erkek cinsiyetleri arasında fark saptanmamıştır (12). Beyaz ırkta görülme sıklığı daha fazladır (10,20). Pediatrik morfea da beyaz ırkta daha sık görülür (7).

2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez

Morfeanın etyopatogenezinde genetik yatkınlık, otoimmün disregülasyon ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (6,10,11,13,16,22). Çevresel faktörler arasında travma, friksiyon, bazı enfeksiyonlar (kızamık, suçiçeği, Epstein-Barr virüs, Borrelia Burgdorferi), menarş, gebelik, menopoz gibi hormonal durumlar, maligniteler (meme kanseri, karsinoid tümör, metastatik melanom), ilaçlar ve radyasyon tedavileri gösterilebilir (10,16,19,23–25).

2.1.4.1. Travma

Morfea da dahil olmak üzere birçok dermatolojik hastalıkta lezyonların travmatize deri bölgelerinde geliştiği bilinmektedir. Bu dağılımı tanımlamak için "izomorfik" ve izotopik terimleri kullanılır (26–29). Koebner'in izomorfik yanıtı, tekrarlayan travma bölgelerinde deri lezyonlarının oluşması olarak tanımlanmıştır (26,28). İzotopik yanıt ise önceden var olan bir hastalığın iyileştiği bölgelerde veya hasar görüp iyileşmiş diğer vücut bölgelerinde önceki hastalıkla ilişkili olmayan sekonder bir hastalığın gelişmesi olarak tanımlanmıştır (27,28). Travma sonrası morfeanın nasıl meydana geldiğini açıklayabilecek mekanizmalarla ilgili olarak travma sonrası gelişen damar hasarının ilgili dokuda hipoksiye neden olduğu ve ardından immün yanıtın aktive olduğu, bu hasarın doku hasarı ilişkli toll benzeri reseptör (TLR) ligandlarında artışa neden olabileceği bu artışın da doğal immüniteyi aktive ederek olağan dışı yara iyileşmesiyle sonuçlanan fibrojenik aktivite artışına neden olabileceği ileri sürülmüştür (29,30).

Yapılan bir çalışmada polikliniğe başvuran hastaların yaklaşık %16'sında travma ile ilişkili morfea geliştiği saptanmış ve bu hastaların %9.5'inde izomorfik yanıt ve %6.2'sinde izotopik yanıt olduğu bildirilmiştir (29). İzotopik yanıta örnek olarak iyileşmiş herpes zoster enfeksiyon bölgesine gelişen morfea lezyonları örnek gösterilebilir (31).

Geriye dönük olarak 886 hastanın incelendiği iki büyük çalışmada çocukların yaklaşık %13'ünde hastalık öncesinde mekanik travma meydana geldiği saptanmıştır (16). Morfeayı indüklediği düşünülen travmatik olaylar arasında cerrahi, penetran travma, enjeksiyon, radyasyon tedavisi, güneş yanığı ve böcek ısırıkları bulunur (15,20,29).

Literatürde aşı sonrası meydana geldiği bildirilen morfea vakaları mevcuttur (16). Bu aşılar arasında kızamık-kabakulak-kızamıkçık, difteri-tetanoz-boğmaca, BCG (bacillus Calmette-Guérin), hepatit B, influenza, pnömokok ve tetanoz yer almaktadır (32-37). Ancak aşıların kendisinden ziyade aşıya bağlı travmanın veya aşıların içerdiği koruyucuların morfeayı indüklediği düşünülmektedir (16). Literatürde vitamin K1, vitamin B12, interferon beta 1a, interferon beta 1b, penisilin, pentazosin, enfuvirtid, etanersept, mepivakain enjeksiyonları ve silikon implant operasyonları sonrası meydana geldiği bildirilen morfea olgu sunumları da mevcuttur (38-59).

2.1.4.2. İlaçlar

Birçok ilaç morfea benzeri lezyon gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (16,60). Lezyon gelişiminden sorumlu olduğuna inanılan tedavinin başlanmasından sonra morfea benzeri lezyonların meydana geliş süresi 1-36 ay arasındadır (16,61).

Literatürde vitamin B12, interferon beta 1a, interferon beta 1b, enfuvirtide, mepivakain, balicatib, paklitaksel, dosetaksel, nivolumab, odanacatip, minosiklin, ustekinumab, pembrolizumab, golimumab, adalimumab, etanercept, sofosbuvir ve ribavirin kombinasyonu, bleomisin, peplomisin, D-penisilamin, bromokriptin, L-5-hidroksitriptofan ve karbidopa kombinasyonu, ibuprofen ve valproik asit bulunmaktadır (45-48,52,54,55,61-88).

İlaca bağlı morfeanın patofizyolojisi belirsizliğini korumaktadır. Deneysel dermal fibrozun incelendiği bir fare modelinde bazı bulgulara ulaşılmıştır. Subkutan bleomisin enjeksiyonunun, endotelyal hücrelerde ve diğer hücrelerde hasara neden olan reaktif oksijen radikallerinin üretimini tetiklediği ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir. Bu ekspresyon artışı T hücrelerinde, monosit/makrofajlarda ve mast hücrelerinde bir uyarılmaya sebep olarak fibroblast aktivasyonu ile sonuçlanır. Aktive olan fibroblastlar, ilacın enjekte edildiği bölgede

ekstraselüler matriks elemanlarını üreterek fibrozise sebep olur. Ayrıca enjeksiyon yapılan deri bölgesinde monosit kemoatraktan protein-1, PDGF (trombosit deri ve büyüme faktörü), IL-4, IL-6 ve IL-13'ün ekspresyonunun aktivasyonu saptanmış ve fibrozisin profibrotik Transforme Edici Büyüme Faktörü beta(TGF-β) aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (89). Bleomisin ile indüklenen skleroderma benzeri lezyonu olan bir hastadan alınan dermal fibroblastlar kültürde üretilmiş; bu fibroblastların artan miktarlarda kollajen ve glikozaminoglikan sentezlediği görülmüştür (60). Nivolumab ve pembrolizumab, anti-programlanmış ölüm reseptörü 1 (PD-1) ve PD-1 ligand-1 arasındaki etkileşimi bloke ederek daha yüksek T hücre yanıtına neden olur. PD-1 inhibisyonunun lokalize TGF-β aktivasyonunu başlatarak deride profibrotik sürece yol açtığı öne sürülmüştür (65).

Ustekinumabın Th17 enflamasyon yolunda değişikliğe yol açması bu ilaçla tedavi sırasında morfea gelişmesini açıklamaya yardımcı olabilir. Th17 hücrelerinin ve Th17 ilişkili sitokinlerin morfeadaki kesin rolü henüz açıklığa kavuşturulmamıştır; bununla birlikte Th17 hücrelerinde meydana gelen değişiklikler epitelyal, endotelyal ve fibroblastik hücrelerin indüklenmesine yol açabilir (70).

Son yapılan hayvan çalışmalarında Th17 ve interlökin 17A (IL-17A) artışının fibroblast proliferasyonu ve sitokin üretiminde artışa yol açtığı; bu artışın da sistemik sklerozda enflamasyon ve akciğer fibrozuna katkı sağladığı gösterilmiştir. Morfeada IL-17A seviyesi artmasa da, morfea ve sistemik sklerozlu hastaların dermisinde IL-$17E^{+}$ hücrelerinin seviyesinin yükseldiği bulunmuştur (70). TNF-α blokajının Th1 yanıtını kısıtlayarak fibrozisin ilerleyen zamanlarında arttığı gösterilen Th2 ilişkili sitokin cevabını güçlendirebileceği ayrıca TGF-β üzerinden etki ettiği tahmin edilen mekanizmalar arasında yer almaktadır (2).

Balicatib osteoporoz tedavisinde kullanılan bir ajan olup, bu tedavi ajanının kollajenin parçalanmasında görev alan sistein proteaz enzim ailesinden Katepsin K enzimini inhibe ettiği bu sebeple dermiste ekstraselüler matriks proteinlerinin fazla birikimine neden olduğu saptanmıştır (62).

2.1.4.3. Enfeksiyonlar

Lyme hastalığının geç dönem deri bulgularından akrodermatitis kronika atrofikans ile morfea arasında klinik ve histopatolojik örtüşmelerin bulunması ve bazı morfea alt tiplerinde antibiyotik tedavisiyle gerileme görülmesi morfealı hastalarda Borrelia enfeksiyonu varlığını düşündürmüştür (16,90). Borrelia enfeksiyonunun morfea patogenezinde oynadığı rol kesin olarak gösterilememiştir. Borrelia burgdorferi'nin IL-1 sentezini arttırdığı gösterilmiştir. IL-1'in ise fibroblast proliferasyonunu arttırdığı; bu artışın da morfeada görülen kollajen ile ilgili değişikliklerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir (90,91). Morfealı hastalarda Borrelia enfeksiyonu pozitifliği saptanan 16 çalışmanın gözden geçirildiği bir derlemede, morfealı hastaların yaklaşık %51'inde Borrelia testinin pozitif olduğu bildirilmiştir. Kullanılan tanı testlerinin çok çeşitli olması (immünoperoksidaz, kültür, gümüş ile boyama, polimeraz zincir reaksiyonu ve odak değişkenli mikroskopi) ve aktif Borrelia enfeksiyonunu gösteren standart bir kriter olmaması nedeniyle bu verilerin yorumlanması zordur. Literatürde morfea ile Borrelia arasında hiçbir ilişki bulunamayan çok sayıda çalışma mevcuttur (16). Morfea tanılı hastalarda borellia burgdorferi enfeksiyonu serolojisini inceleyen bir derlemede de Borrelia enfeksiyonu ve morfea arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış ve güncel bilgilerle morfea rutin teşhisi için IgM ve IgG sınıfı anti-Borrelia antikorlarının tespitine gerek olmadığı vurgulanmıştır (92). Borellia enfeksiyonu morfea patogenezinde rol oynayabilir ancak nedensel ilişki kanıtlanmamıştır (6,16).

Epstein Barr Virus (EBV), insan T hücreli lenfoma/lenfotropik virüs tip 1 (HTLV-1), rubella, ve hepatit C virüs (HCV) ilişkili morfea vakaları bildirilmiştir (93–99). Ayrıca literatürde HCV eradikasyonu ile tedaviye dirençli deri lezyonları gerileyen bir morfea olgusu da mevcuttur (100). Sitomegalovirüs (CMV) de morfea etyolojisinde rol oynayabilir. CMV'nin endotel hücrelerini enfekte etme ve bu hücrelere zarar verme, makrofajların olay yerine toplanması, TGF-β ekspresyonunda artış ve antikor üreten B hücrelerinin indüklenmesi yoluyla bağışıklık sisteminde düzensizliğe yol açma yeteneğine sahip olduğu bilinmektedir. Bu değişiklikler morfea lezyonlarında da görülmektedir. Sistemik sklerozlu hastaların, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek CMV antikor seviyelerine sahip olduğu bulunmuştur (16).

2.1.4.4. Radyasyon

Radyasyona bağlı morfea nadiren görülür (101,102). Meme kanseri tedavisi için radyasyon alan kadınlar en yüksek riskli popülasyonu oluşturur. Radyasyon tedavisi sonrası morfea oranının her 500 hastada bir olduğu tahmin edilmektedir (16).Yapılan bir çalışmada meme kanseri sebebi ile radyoterapi gören hastalarda tedavi sonrası morfea sıklığı %0,2 olarak saptanmıştır (103). Radyoterapiye bağlı morfealı 61 hastanın incelendiği bir derlemede bu hastaların 52'sinin meme kanserinden dolayı radyoterapi aldığı belirtilmiştir (104). Vakaların çoğu radyoterapinin tamamlandığı yıl ve sonraki bir yıl içerisinde meydana gelmektedir. Bununla birlikte tedavi sonrası bir ay ile 32 yıl arası geniş bir sürede morfea meydana gelebilmektedir (16,105,106). Morfea çoğu zaman radyasyon portu bölgesinde görülür bununla birlikte vakaların %20-25'inde lezyonlar radyoterapi alanının dışına yayılır ve daha uzak vücut bölgelerinde görülebilir (16). Kümülatif radyoterapi dozu ile radyasyon kaynaklı morfea gelişim riski arasında bir ilişki saptanmamıştır (107). Radyasyona bağı morfea gelişiminde çoklu patogenez ön plandadır. Radyasyon fibroblast aktivasyonunu tetikleyebilir, travmaya sekonder izomorfik yanıta sebep olabilir, doku hasarı ortamında self-antijenlerin salınımına yol açabilir (16). Radyasyon, TGF-β aracılı fibrogenetik süreci indükleyen IL-4 ve IL-5'in salgılanmasına neden olabilir (10). TGF-β'nın uyarılması ekstraselüler matriks proteinlerinin üretiminde artışa yol açarken, matriks proteinlerinin (kollajen, fibronektin ve proteoglikan) yıkımını engeller. TGF-β'nın patolojik sekresyonunun yoğun fibrozise neden olarak radyasyona bağlı morfeanın patogenezinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (108). Radyasyon ile indüklenen morfea kronik radyodermatitten klinik ve histopatolojik inceleme ile ayrılabilir. Kronik radyodermatitte kseroz, skuam, hiperkeratoz, telenjiektazi görülür ve morfeada görülen lezyonu çevreleyen morumsu eritem görülmez (16).

Radyasyon sonrası fibrozis çoğu zaman subktan doku ve fasya tabakasını tutar ve belirgin enflamasyon izlenmez, radyasyon sonrası gelişen morfeada dermal fibrozis ve belirgin enflamasyon görülür (106).

2.1.4.5. Otoimmünite ve Genetik Yatkınlık

Pediatrik morfea gelişiminde genetik yatkınlık ve otoimmünitenin rol oynadığı varsayılmaktadır. Deri lezyonlarının Blaschkoid dağılımı, nedensel bir genin henüz

bulunamamasına rağmen morfea patogenezine katkıda bulunan somatik mutasyonların bulunma olasılığını arttırdığı kabul edilmiştir. Morfealı bireylerin %10-30'unda ailede otoimmün hastalık öyküsü saptanmıştır (7).

Morfea; insülin bağımlu diyabetes mellitus (DM), ülseratif kolit, graves, vitiligo, SLE, Hashimoto tiroiditi, alopesi areata, primer biliyer kolanjit, otoimmün hepatit, idyopatik trombositopenik purpura, enflamatuar artrit, miyastenia gravis gibi otoimmün hastalıklar ile birliktelik gösterebilmektedir (16,109-131).

Morfealı çocuk hastaların %5'inde erişkin hastaların %30'unda psöriazis de dahil olmak üzere eşlik eden bir otoimmün hastalık olduğu bildirilmiştir ve bu çocuklarda otoimmün hastalık prevalansı genel popülasyondan önemli ölçüde yüksektir. Bu durum, morfeanın patogenezinde otoimmünitenin de yer aldığını destekler niteliktedir (16).

Morfea hastalarının çoğunda otoantikor pozitifliği saptanır. Anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği %20-80 arasında değişmektedir (16). Bir başka incelemede; morfealı hastalarda homojen ANA, anti tek sarmallı DNA antikoru (ssDNA), anti-histon antikorları (AHA) ve RF pozitifliği ortaya konulmuştur (10,16). Antitopoizomeraz II alfa antikoru (anti-topo II-α) tüm morfea hastalarının %76'sında ve jeneralize morfea hastalarının %85'inde tespit edilmiştir. Bu antikor morfealı hastalarda diğer otoimmün bozuklukları olan hastalardan çok daha sık olarak saptanmıştır. SLE ve dermatomiyozit gibi diğer sistemik otoimmün hastalıklarda yüksek oranda saptanan B hücresi aktive edici faktör morfea hastalarında da yüksek bulunmuştur. Anti-U1RNP ve anti-U3RNP gibi anti-endotelyal hücre antikorları düşük seviyelerde bildirilmiştir (16). Yukarıda bahsi geçen antikorlara ek olarak hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanan diğer antikorlar anti-kardiyolipin antikorları, lupus antikoagülanı, anti-nükleozom antikorları, anti-fosfatidilserinprotrombin kompleks antikorları, Cu/Zn (bakır/çinko) süperoksit dismutaz antikorları, anti-agalaktozil immünglobulin G antikorları, matriks metalloproteinaz-1 (MMP-1) ve fibrillin-1 antikorlarıdır (132-138). Genel olarak otoantikor pozitifliği saptanan hastalarda, antikor kaynaklı sitotoksisite veya kompleman aktivasyonu morfeanın patogenezinde önemli olabilir (16).

Genetik yatkınlığın morfea etiyolojisinde rol oynadığı kabul edilir ve çalışmalar morfea tanılı hastanın akrabalarının diğer otoimmün hastalıklar için daha yüksek risk altında olduğunu göstermektedir (10). Yedi yüz elli çocuk hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların %12,1'inin birinci ve ikinci derece yakınlarında bir otoimmün hastalık olduğu gösterilmiştir (15). Bir diğer araştırmada ise hastaların birinci derece akrabalarında otoimmün hastalık mevcudiyet oranı %8,8, hastaların kendilerinde otoimmün hastalık mevcudiyet oranı ise %9,6 olarak bulunmuştur (20). Morfea ile ilişkili otoimmün hastalıkları araştıran birkaç çalışmada, genetik (insan lökosit antijeni(HLA)) duyarlılığa bağlı artan bir risk tanımlanmıştır (10,13). Morfea ile en güçlü genetik ilişki, HLA sınıf II aleli DRB1*04:04 ve sınıf I aleli HLA–B*37 ile bulunmuştur (7,10,13). Bununla birlikte DQB1*02:01 ve DRB1*03:01 allellerinin de morfea için risk potansiyeli taşıdığı bildirilmiştir (139).

Tartışmalı olmakla beraber morfea ve sistemik sklerozun normal popülasyondaki prevalanslarına oranla daha yüksek bir birliktelik göstermesi altta yatan ortak genetik mekanizmaların olabileceğini düşündürmektedir (7).

2.1.4.6. Moleküler Patogenez

Morfea, kollajen ve hücre dışı matriks elemanlarının birikiminde patolojik bir artış ile karakterizedir. Bu birikimin nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmemekle birlikte enfeksiyon, çevresel maruziyet veya belki de anti-endotelyal hücre antikorları yoluyla temelde vasküler hasar tarafından başlatıldığı düşünülmektedir. Histopatolojik incelemede ilgili deri örneğinde kapiller yoğunluğun azalması, mikrovasküler bazal laminanın duplikasyonu ve elektron mikroskobik incelemede mikrovasküler endotel hücrelerinin yıkımı ve erken evre morfea lezyonlarında perivasküler enflamasyon ve perivasküler fibroblast aktivitesinde artış görülmesi vasküler hasar teorisini destekler niteliktedir (16).

Endotel hasarı, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin ekspresyonunu artıran sitokinlerin serbestleşmesine yol açar. Bu adhezyon moleküllerinde artış; IL-4, IL-6 ve TGF-β gibi profibrotik sitokinleri üreten T hücrelerinde ayrıca eozinofiller, CD41 T hücreleri ve makrofajlarda aktivasyona neden olur. Bu durumda antijen sunan hücrelere otoantikorların oluşumuna yol açan kendi antijenlerini sunma fırsatı verilmiş olduğu

varsayılmaktadır. Bu antijen sunucu hücreler sayesinde otoantikor oluşumuyla sonuçlanacak olan *self-antijen* sunumu gerçekleşmiş olur (16). Bir başka çalışmada endotelin-1, vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF), VCAM-1 gibi endotel disfonksiyonu belirteçlerinin seviyesi hastalığın vazospastik, proliferatif ve adheziv gibi farklı fenotipleriyle ilişkili bulunmuştur (140). Bu bilgilerle birlikte bu profibrotik kaskat doku fibrozis sürecine katıldığı düşünülen kemokinleri de (CCL2, 5, 7, 17, 22 ve 27 ve CXCL8) içerir (16).

TGF-β'nin artışı kollajen, fibronektin ve proteoglikan üretimini arttırır, ayrıca proteaz üretimini azaltır ve proteaz inhibitörlerini arttırır. Kollajen üretiminin artması ve kollajen yıkımından sorumlu matriks metalloproteinazların (MMP) azalması sonucu kollajen üretimi ve kollajen yıkımı arasındaki bu dengesizlik, morfea ve sistemik sklerozda görülen fibrozisin temel taşıdır. Kollajen yıkımının inhibisyonuna kısmen anti-MMP antikorları aracılık edebilir. Morfea ve sistemik sklerozlu hastalar MMP1 kollajenaz aktivitesini inhibe edebilen otoantikorlara sahiptir. Anti-MMP1 antikorları sağlıklı kontrollerde, SLE ve dermatomiyozitli hastalarda görülmez ve bu nedenle skleroza özgü olabilir (16). Bir başka çalışmada ise morfea hastalarında TGF-β2 seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunurken TGF-β1 seviyesi de azalmış ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. Hastalarda serum TGF-β1 ve TGF-β2 seviyesinin azalması, bu sitokinlerin hastalığın patogenezi ile olası bir ilişkisini gösterdiği düşünülmektedir (141).

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) de morfea patogenezinde önemli olabilir. Morfealı hastalardan alınan deri örneği, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek IGF ekspresyonuna sahiptir. IGF reseptörü ise tüm bağ dokusunda eksprese edilir. IGF kollajen üretimini arttırır, fibroblastları aktive eder ve hücre dışı matriks birikimini arttırır. Ayrıca Pre-B hücre gelişimini, immünoglobulin üretimini ve T hücre genişlemesini etkileyerek immünolojik olarak da aktif role sahiptir (16).

2.1.4.7. Doğal ve Edinilmiş İmmün Cevap

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, patojenlerin hızlı algılanması ve ortadan kaldırılması için kritik öneme sahip mekanizmalar barındırır (142). Doğal immün cevap ile patojen yapıların algılanmasında TLR sinyalizasyonu kilit bir görev üstlenmektedir. Tip 1 interferonlar (IFN) doğal immün cevapta kilit rol oynayan

moleküllerdir ve TLR sinyalizasyonunda görev alırlar. Bu reseptörler içerisinde yer alan TLR-3'ün IL-6 ve C-X-C motif kemokin ligand 10 (CXCL10) gibi enflamatuvar profibrotik sitokin ve kemokinlerin sinyalizasyonunda görev alarak ve fibroblastların TGF-β'ye olan cevabını güçlendirerek etki gösterdiği saptanmıştır (143). Tip I IFN'ler morfeada fibrozis ve enflamasyonun gelişmesinde önemlidir ve aktive plazmasitoid dendritik hücreler (pDC) tarafından üretilirler (144). Bir çalışmada morfea tanılı hastaların lezyonlu ve lezyonsuz deri örneklerinin pDC ve tip 1 IFN açısından immünohistokimyasal yöntemlerle kıyaslandığı bir analizde IFN doku ekspresyon derecesi ile dermal enflamatuvar infiltrattaki pDC sayısı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (145).

Adaptif bağışıklık, hem *self* antijenler hem de *self* olmayan antijenler için doğal bağışıklık sistemine göre daha geniş ve daha ince ayarlanmış bir patojen algılama düzeneği sağlamak üzere gelişmiştir. Adaptif bağışıklık sistemi, antijen sunan hücreler ile patojene özgü antijenler arasında immünolojik efektör yolakları, immünolojik belleğin oluşturulması ve konakçı immün homeostazının düzenlenmesini kolaylaştıran T ve B lenfositleri arasında sıkı bir şekilde düzenlenmiş bir etkileşimi içerir (142). Bu sistemin en önemli yapısal elemanlarından biri olan CD4+ yardımcı T lenfositler Th1, Th2 ve Th17 olmak üzere 3 ana efektör hücreden meydana gelmektedir. Th1 hücreler IL-2 ve IL-12 ile uyarılıp IL-2, interferon gamma (IFN-γ) ve TNF-α sentezlerken; Th2 hücreler IL-4 ile aktive olup IL-4, IL-5, IL-10 ve IL-13 sentezler (2,146–148). IL-4 ve TGF-β perivasküler CD4+ T hücreleri tarafından üretilir. Bu sitokinler hücre farklılaşmasını Th2 fenotipine yönlendirir ve bu şekilde fibroblast fonksiyon kontrolü ve bu sayede de kollajen sentezi modifikasyonu, ayrıca eozinofillerin (morfeanın erken aşamalarında bulunabilir) lezyon bölgesine toplanması CD4+ T hücreleri tarafından sağlanmış olur (6). Th17 hücreleri ise IL17A-F, IL-21 ve IL-22 sentezi yaparken IL-1, IL-6, IL-2 ve TGF-β'nın Th17 hücre seleksiyonunda görev aldığı saptanmıştır (2).

Morfealı hastalarda birden fazla sitokin ve kemokinin aynı anda incelendiği bir çalışmada sağlıklı kontrol grubuna kıyasla morfea hastalarında TH1 (IFN-y) ve TH17 (IL-17a) baskınlığı gösterilmiştir (149). Diğer bir çalışmada morfealı çocukların, sağlıklı kontrollere göre yüksek bir Th1 immünofenotipine sahip olduğu ve bu hastalarda düzenleyici T-hücresi (Treg) aktivitesinin azaldığı bulunmuştur (7). Ayrıca Th1 ve Th17 hücre alt kümelerinin erken evrede baskın rol üstlendiği gösterilmiştir.

Sistemik sklerozda önemli rol üstlendiği saptanmış olan CD4+ Th hücrelerinin ve sitokinlerinin morfeadada patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Morfeanın erken evrelerinde IL-2, IL-2 reseptörü ve TNF-α seviyelerinde yükselmenin IL-4, IL-6 seviyeleri ve AHA ile ilintili olduğu bildirilmiştir (2,146–148). TGF-β fibroblastlar için güçlü bir kemoatraktan olup ekstraselüler matriks bozunmasında görev alan proteazların sentezini baskılayıp, proteaz inhibitörlerinin sentezini arttırmaktadır (2,16).

Morfea tanılı hastaların deri biyopsi örneklerinde TGF-β ekspresyonunun arttığı, immünohistokimyasal olarak da enflamatuvar bulguları olan deri örneklerinde TGF-β'nin mevcut olduğu ve serumda da yüksek saptandığı çalışmalar mevcuttur (150–154). Morfea lezyonlu deriden alınan örnekten üretilen fibroblastlarda TGF-beta 1 mRNA seviyeleri hafifçe yüksek bulunmuştur. Bu yükseklik, kollajen üretiminin güçlü bir aktivatörü olan TGF-β'nin hem sistemik skleroz hem de morfeada dermal fibroblastların ilk aktivasyonu sırasında bir rolü olduğunu düşündürebilir (155).

Morfeanın geç dönem fibrotik evresinde ve terminal dönemi olan hiperpigmente ve atrofik evresinde kollajen üretimini artıran ve MMP-1 aktivitesini baskılayan Th2 sitokinler olan IL-4 ve IL-13'ün arttığı belirtilmiştir (147,148).

2.1.4.8. Keratinositler

Sistemik sklerozda keratinositlerin fibroblast aktivasyonuna katkısının incelendiği bir araştırmada bu keratinositlerin, TGF-β'den bağımsız olarak fibroblast aktivasyonunu teşvik ettiği gösterilmiştir (156). Keratinositlerin fibronektin, tip 1 kollajen ve bağ doku büyüme faktörü (CTGF), gibi ekstraselüler matriks gen modülatörlerinin ekspresyonunu değiştirdiği bildirilmiştir (157). Morfealı hastaların dermal fibroblastlarında da CTGF mRNA'sı ve proteini gösterilmiştir (158,159). Kronik graft versus host hastalarının deri lezyonlarında TGFβ-1'in arttığı ve bu durumun da sklerodermatöz değişikliklere katkıda bulunduğu saptanmıştır (160).

2.1.4.9. Epigenetik

Epigenetik, DNA dizilimindeki farklılıklardan oluşmayan, bununla birlikte kalıtımsal olan gen ifadesi değişimlerini inceler (161). Epigenetik mekanizmaları, DNA metilasyonunu ve demetilasyonunu, histon değişimlerini ve mikroRNA

(miRNA) gibi kodlanmayan RNA'ları içerir. MikroRNA'lar, gen ekspresyonunu transkripsiyon sonrası düzenleyerek farklı biyolojik süreçlerde çok çeşitli kritik roller oynayan, küçük kodlayıcı olmayan RNA'lardır (162,163). Morfea'da tip 1 kollajenin aşırı ekspresyonunun mekanizmasının anlaşılmasına yönelik miRNA'ya odaklanılarak epigenetiğin araştırıldığı in vivo bir çalışmada, morfea deri dokusunda miR-196a seviyesinin belirgin şekilde azaldığını gösterilmiştir. miR-196a spesifik inhibitörünün kültürde üretilen insan dermal fibroblastlarına transfeksiyonu, in vitro tip 1 kollajen protein üretiminde yukarı-regülasyona yol açtığı saptanmıştır. Ayrıca, serum miR-196a seviyesinin morfea hastalarında önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur (164). Morfealı hastalarda miRNA-7, let 7a, 196a, 155, 483-5p'nin aşağı ya da yukarı regülasyonu olabilir. Ancak serum/deri mikroRNA seviyeleri ile klinik/laboratuvar bulguları arasında anlamlı bir ilişki bulanamamıştır (165). Jüvenil sistemik sklerozlu ve jüvenil morfealı hastaların periferik kan monunükleer hücrelerindeki DNA metilasyon kalıplarının incelendiği bir çalışmada daha önce yetişkin hastalarda gösterilen tip I interferonun epigenetik paterni görülmemiş, jüvenil sistemik sklerozda daha enflamatuar bir epigenotip saptanmış ve bu epigenetik paternin juvenil morfeaya göre daha belirgin olduğu düşünülmüştür (166).

2.1.5. Sınıflandırma

Morfeada oldukça farklı klinik bulgular görüldüğünden kabul görmüş ortak bir sınıflandırma mevcut değildir. Mevcut sınıflandırmalar tedavi ve prognoz için yol göstericidir. Morfea alt tiplerinin sınıflandırılması hastalığın klinik fenotipine göre yapılmaktadır (16).

Morfea sınıflandırılmasında dönüm noktası olarak kabul edilen sınıflandırma 1995 yılında önerilmiştir. Bu çalışmada morfeanın plak (*morphea en plaque,* guttat morfea, Pasini ve Pierini atrofoderması, keloidal morfea ve liken sklerozus et atrofikus (LSA)), jeneralize (2'den fazla vücut bölgesini içeren), büllöz, lineer (ekstremite yerleşimi, *en coup de sabre* (ECDS) ve progresif fasiyal hemiatrofi (PHA)) ve derin (morfea profunda/subkutan morfea, eozinofilik fasiit ve pansklerotik morfea) olmak üzere beş alt tipe ayrılması önerilmiştir (16). Bu sınıflandırma sistemi iki nedenden dolayı tartışmalıdır. İlk olarak sınıflamadaki bazı hastalıkların (atrofoderma, LSA ve eozinofilik fasiit) morfea spektrumunda olup olmadığı tartışmalıdır. İkinci sebep ise

%15 hastada görülen birden fazla klinik morfea varyantının bir arada olduğu ("mikst" varyant olarak adlandırılan) klinikle başvuran hastalar için bir sınıflandırma şeması içermemesidir. Bu nedenle, farklı sınıflandırma şemaları önerilmiştir. Avrupa Pediatrik Romatoloji Derneği 2004 yılında juvenil morfea için bir sınıflama önermiştir. Bu sınıflama klinik olarak en uygulanabilir sınıflandırma olup, önceki sınıflamadaki alt tiplere ait bazı minör değişiklikler içerir ve bu sınıflandırmada 'mikst morfea' bulunurken; LSA, eozinofilik fasit ve Pasini ve Pierini'nin atrofoderması ise bulunmamaktadır. Bu sınıflama sınırlı (yüzeyel ve derin), lineer (gövde/ekstremite ve baş tutulumu), jeneralize, pansklerotik ve mikst olmak üzere beş morfea varyantını içermektedir. Ayrıca bu sınıflama yetişkinler için de kullanılabilmektedir (6,10,13,16). Bu sınıflamada yer alan alt tipler ve klinik karakteristikleri Tablo 1'de gösterilmiştir (6).

Tablo 1. Avrupa Pediatrik Romatoloji Derneği'nin güncel morfea sınıflandırması (6).

Alt Tip	**Biçim**	**Klinik Özellikler**
Sınırlı Morfea	Yüzeyel	Epidermis ve dermise sınırlı yuvarlak veya oval tek veya multipl lezyon
	Derin	SK doku, fasya veya kasları etkileyen yuvarlak veya oval, tek veya multipl lezyonlar
Lineer Morfea	Gövde/Ekstremiteler	Dermisi ve SK doku veya derin dokuları etkileyen lineer lezyonlar
	Baş	Baştaki lineer lezyonlar; *en coup de sabre* veya PHA
Jeneralize Morfea		2 veya daha fazla anatomik bölgede 4 veya daha fazla plak
Çocukluk çağının pansklerotik morfeası		Vücut yüzey alanının çoğunu kaplayan deri, SK doku, kas veya kemik tutulumu. İç organ tutulumu yoktur.
Mikst Morfea		Alt tiplerin kombinasyonu

SK: Subkutan, *PHA:* Progresif hemifasiyal atrofi

2.1.6. Klinik Özellikler

Morfea pleomorfik bir kliniğe sahiptir. Ne yazık ki, tanı koymada gecikme oldukça sıktır. Hastaların çoğuna hastalık başlangıcından 6 ay sonra teşhis konur (7).

Morfeanın erken lezyonları (enflamatuar veya aktif faz) vücudun herhangi bir bölgesini etkileyebilen asemptomatik veya hafif kaşıntı ve hassasiyet olabilen keskin sınırlı, sentrifugal yayılan eritemli ödemli lezyonlar olarak ortaya çıkar. Lezyonlar ilerledikçe karakteristik morumsu bir sınırla çevrili, merkezi daha parlak ve beyaz olan değişik boyut ve kalınlıkta sklerotik lezyonlara dönüşürler. Lezyonlar nihayetinde deri ve subkutan dokunun atrofisi ile post-enflamatuar hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon ile sonuçlanır (6,10,11,16). Ancak her zaman bu şekilde olmayabilir. Aynı hastada farklı lezyonlar değişken seyir gösterebilir. Bazı lezyonlar sklerotik evreyi atlar ve doğrudan hiperpigmentasyon ve atrofiye ilerler, bu muhtemelen morfeanın atrofoderma varyantlarını açıklar (7).

Çoğu hastada lezyonlar kendi kendini sınırlar ve birkaç yıl içinde düzelir, ancak bazı hastalarda yeni lezyonlar gelişebilir (6,10,11,16). Pediatrik başlangıçlı morfeada hastalık süresi 5,4-13,0 yıl arasında değişir ve remisyon-relapslarla seyreder (7). Ayrıca hastalık çocuklarda eklem kontraktürleri, uzuv büyüme bozuklukları gibi komplikasyonlarla daha ciddi seyredebilir ve çocukluk çağının pansklerotik morfeası ile sonuçlanabilir. Aşırı kollajen birikimi lezyon bölgesinde kıl foliküllerinin ve deri eklerinin kaybına yol açarak kılsız ve anhidrotik plaklara sebep olur (6,10,11,16).

2.1.6.1. Alt Tipler

2.1.6.1.1. Sınırlı Morfea

Morfea en plaque olarak da bilinen sınırlı morfea en sık görülen alt tiptir (10,16). Yüzeyel ve derin (morfea profunda/ subkutan morfea) olmak üzere ikiye ayrılır (7,10). Çoğunlukla gövde ve göğüste oval veya yuvarlak 1-30 cm arası olabilen sınırlı tek veya çok sayıda lezyon şeklinde ortaya çıkar. Birkaç milimetre boyutunda olan lezyonlar guttat morfea olarak adlandırılabilir. Plaklar köbnerize edilmişçesine sıklıkla basınç bölgelerinde yerleşirler. Kadınlarda kalça, bel çevresi ve sütyen çizgisi çevresi bu yerleşimlere örnektir. Memeler kadınlarda yaygın olarak etkilenir ve meme uçları korunmuştur. Yüzeyel varyant daha yaygın görülür, enflamasyon epidermis ve

dermise lokalizedir ve hafif seyretme eğilimindedir. Derin varyantta ise, enflamasyon subkutan dokuya yayılarak fasya ve kas ve kemik tutulumuna bunun sonucunda da skar oluşumuna neden olur. Derin varyant eklem kontraktürleri gibi komplikasyonlara neden olabilir. Tedavi edilmediği takdirde her bir plak 3-5 yıllık bir süre içinde yavaşça geriler. Birçok hasta, uzun süreli remisyon dönemine girer, bununla birlikte morfealı hastalarda yaşam boyunca yeni lezyon gelişebilir (6,7,10,13,16).

2.1.6.1.2. Jeneralize Morfea

Jeneralize morfea en az 2 anatomik bölgeye yayılan 3 cm'den büyük 4 veya daha fazla sayıda birleşme eğiliminde plak bulunan ve el ve yüzün korunduğu klinik durumu tanımlayan şiddetli bir morfea formudur (6,7,10,16). Morfealı hastaların %7-9'unda görülür ve lezyonların hızla yayılıp genişlemesiyle karakterizedir (6,16). En fazla tutulan vücut alanları gövde, gluteal ve lumbosakral bölgedir (167). Bazı hastalarda bül ve nodül eşlik edebilir (168). Çocuklarda görülme oranı %6.5, erişkinlerde ise %24 olarak saptanmıştır (17,169). Kadınlarda daha sık görülür. Lezyonlar genellikle dermişe sınırlıdır ve subkutan doku tutulumu nadirdir ancak daha derin yerleşimli olabilir ve eklemde hareket kısıtlılığına neden olabilir. Ekstrakutanöz bulgular genellikle eşlik etmez (6,10,16). Jeneralize morfeada ANA başta olmak üzere antikor testleri pozitifliği ayrıca miyalji, artralji ve yorgunluk gibi semptomlar daha sık görülür (16). Psöriasis, vitiligo, alopesi areata, SLE, Sjögren, RA gibi otoimmün hastalık birlikteliği morfea alt tipleri arasında en sık jeneralize morfeada görülür. Sistemik skleroz ile ayırıcı tanıya girer ancak tırnak dibi kapiller anomalileri, reynaud fenomeni ve sklerodaktili morfeada görülmez (7,16).

2.1.6.1.3. Lineer Morfea

Lineer morfea, genellikle baş, boyun, ekstremitelerde ve göğüste ortaya çıkan bant benzeri lezyonların varlığı ile karakterizedir. Temel klinik görünümü bir adet bant benzeri lezyon olsa da çok sayıda lezyon görülebilir ve %5-25 hastada lezyonlar bilateral yerleşir. Blaschko çizgileri ile lineer morfea lezyonlarının dağılımının ilişkili olması nedeniyle genetik mozaisizmin lineer morfea gelişimine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Çocuk ve adolesan çağda en sık görülen morfea alt tipidir ve hastaların %40-70'inde hastalık bu dönemde başlar. Skleroz dermiştedir ve sıklıkla uzun süreli bir seyir gösterir. Lezyonlarda adneksiyal yapılarda kayıp, kseroz ve pruritus görülür.

Hastaların yaklaşık yarısında eşlik eden sınırlı morfea lezyonları da mevcuttur. Bu durum çocuklarda yaygın olarak görülürken erişkinlerde nadirdir. Çocuklarda daha derin dokulara yayılıp kas zayıflığı, eklem kontraktürleri ve ekstremite deformiteleri gibi komplikasyonlara neden olabilir. %30 hastada migren, baş ağrısı, nöbet, hemipleji, görme alanı defekti veya üveit gibi nörolojik ve oftalmolojik ekstrakutanöz tutulumlar görülebilir. Lineer morfea ECDS, Parry Romberg sendromu (PRS) ve ekstremite yerleşimli lineer lezyon olmak üzere üç varyanttan oluşur. Her üç varyantta da altta yatan doku atrofiktir (6,7,10,16).

En Coup De Sabre çoğunlukla çocuklarda ve kadın cinsiyette görülür. Lezyonlar alın ve/veya frontal saçlı deride paramedyan yerleşimlidir ve alopesi eşlik edebilir. Lezyonlar eritematöz veya mor renkli lineer sertleşmiş hafif atrofik plak olarak ortaya çıkar; ardından hipopigmente veya depigmente sklerotik bir hal alır ve kılıç ile kesilmiş izlenimi verir. Lineer atrofi ve dermal skleroz, subkutan dokuyu, bazen kasları ve kemikleri de etkiler. Genellikle kaş seviyesinde başlar ve saçlı deriye ilerler. Saçlı derinin etkilenmesi kalıcı saç dökülmesine yol açabilir. Hastalık oftalmolojik (göz kapaklarının deformasyonu, üveit, episklerit) ve nörolojik (konvülsiyonlar, migren, trigeminal nevralji, vasküler malformasyonlar) semptomlarla kendini gösterebilir. Bazı vakalarda nörolojik semptomlar deri lezyonlarının ortaya çıkmasından önce görülebilir (7,16,170).

Parry Romberg sendromu, tipik olarak yaşamın ilk iki dekadında başlayan, yüzün yumuşak ve sert dokularının ilerleyici atrofisi ile karakterize, etiyolojisi belirsiz, nadir görülen bir lineer morfea çeşididir. Kadın cinsiyette daha sık görülür. Sıklıkla nörolojik, oftalmolojik ve diğer sistem tutulumları ile ilişkili sekonder komplikasyonlara neden olur ve yavaş seyirlidir. Deformitenin şiddeti hastalığın başlangıç yaşına göre değişir. Hastalığın erken yaşta başladığı kişilerde daha şiddetli şekil bozuklukları meydana gelmesi olasıdır. Dil, diş ve diş etlerinde de atrofi görülebilir (171). PRS ve ECDS tek bir hastalığın farklı spektrumu olduğunu düşündürebilecek benzer klinik ve histopatolojik özelliklere sahiptir (172). Bunun yanında PRS'de dermal skleroz olmaksızın hemifasyal atrofi görülür. ECDS ise hemifasyal atrofi ile birlikte olabilir veya olmayabilir (13). PRS'li hastalarda subkutan doku, yağ doku, kas doku ve kemik-kıkırdak dokularını kapsayan, ECDS'ye göre daha geniş bölgelerde tutulum olduğu buna karşın tutulan bölgedeki derinin bir dereceye

kadar daha az etkilendiği, öncesinde enflamasyon, endürasyon ya da deride atrofi varlığının görülmediği bildirilmiştir (173,174). Bu sebeple PRS hastalarında estetik ve fonksiyonel problemlerle birlikte ciddi komplikasyonlara sebep olabilecek sistemik tutulum görülebilir. ECDS ise fonksiyon kaybına yol açabilmekle beraber yalnızca kozmetik problem yaratacak şekilde kalabilir. Mukozal tutulum ve oftalmolojik bozukluklar PRS'de ECDS'den daha sıktır (172).

2.1.6.1.4. Pansklerotik Morfea

Pansklerotik morfea alt tipler arasında en fazla kısıtlılığa sebep olan çok nadir görülen bir morfea alt tipidir. Kadınlarda daha sık görülür. Kemiğe kadar uzanan tutuluma sebep olur ve kas atrofisi, eklem kontraktürleri, iyileşmeyen ülserler gibi önemli morbiditeler ile sonuçlanır. Özellikle kronik yaraları olan pansklerotik hastalar skuamöz hücreli karsinom (SHK) açısından yüksek risk altındadır (7,13,16). Bir çalışmada pansklerotik morfealı hastalarda yıllık SHKgelişim oranı %6.7 olarak bildirilmiştir. SHK'nın ayrıca kronik yaralardan etkilenmeyen bölgelerde de oluşabileceği bildirilmiştir (13,16). Pansklerotik morfeada sistemik sklerozun aksine parmak uçları korunmuştur (13).

2.1.6.1.5. Mikst Morfea

Mikst morfea, birden fazla morfea alt tipinin aynı anda bulunmasını tanımlamak için kullanılan bir terimdir (7,10). Morfealı hastaların %15'inde mevcuttur (16). Çocuklarda en sık sınırlı ve lineer morfea birlikteliği görülür (13).

2.1.6.2. Diğer Klinik Varyantlar

2.1.6.2.1. Büllöz Morfea

Büllöz morfea patogenezi tam olarak bilinmeyen nadir görülen bir morfea çeşididir ve bül gelişimini açıklamak için farklı hipotezler öne sürülmüştür. Sklerotik dermal sürece bağlı lenfatik obstrüksiyon ve sekonder lenfanjiektaziler en olası patogenetik mekanizma olarak kabul edilir ve büllerin genellikle bacaklarda görülmesi bu hipotezi destekler (175,176). Diğer bir çalışmada hastaların %77'sinde lenfatik dilatasyon olduğu ve eozinofil kaynaklı majör basic protein birikimi gösterilmiştir (176).

2.1.6.2.2. Nodüler/Keloidal Morfea

Çoğunlukla genç ve orta yaşlı kadınları etkileyen çok nadir görülen bir morfea çeşididir. Boyutları 2 mm ile 4-5 cm arasında değişebilen sert, kabarık, palpasyonla hassas olmayan lezyonlar genellikle spontan olarak ortaya çıkar ve gövde ile üst ekstremiteleri tutma eğilimindedir. Lineer yerleşim de görülebilir. Nodüler lezyonların histolojik bulgularında büyük ölçüde değişkenlik olmasına rağmen bazı yazarlar tarafından "nodüler skleroderma" ve "keloidal skleroderma" terimleri birbirinin yerine kullanılmaktadır. Buna karşılık, diğer yazarlar kutanöz bulguların klinik olarak değişebileceğini, ancak bulguların hepsinin hem morfea/skleroderma hem de keloidin histopatolojik modelini paylaştığını vurgulamaktadır (177). Klasik morfea lezyonlarının da eşlik etmesi klinisyene nodüler morfea tanısını koymada yardımcı olur (19,178).

2.1.6.2.3. Liken Sklerozus et Atrofikus

Liken sklerozus et atrofikus beyaz veya soluk mor renkli atrofik plaklar ile karakterizedir. Sıklıkla anogenital bölgeyi etkiler ancak vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilir. Sınırlı ve jeneralize morfea ile ilişkili olabilir (6).

2.1.6.2.4. Guttat Morfea

Morfeanın nadir görülen bir alt tipidir. Parlak yüzeyli sarımsı veya beyazımsı renkte genişlemiş foliküler açıklıklara sahip çok sayıda küçük sklerotik lezyonlar ile karakterizedir. Tipik morfea lezyonlarının aksine palpasyonla sert değildirler. Ağırlıklı olarak gövdede bulunurlar. Erken enflamatuar lezyonlar basit eritematöz makül olarak ortaya çıkabilir. Klinik ve histopatolojik olarak guttat morfeanın ekstragenital liken sklerozustan ayırt edilmesi zor olabilir (6,169).

2.1.6.2.5. Pasini ve Pierini'nin Atrofoderması

Sıklıkla çocukluk çağında ortaya çıkan bu hastalığın klinik bulguları, gövde veya ekstremitelerde yerleşmiş simetrik, tek veya multipl, keskin sınırlı, hiperpigmente, endüre olmayan yamalardır (169). Pasini ve Pierini'nin atrofoderması morfeadan ayrı bir hastalık olarak değerlendirilebileceği gibi, morfeanın yüzeyel bir varyantı olarak da kabul edilebilir (19,178).

2.1.6.2.6. Eozinofilik Fasiit

Eozinofilik fasiit'in başlangıcı akut veya subakut pitting tarzı ağrılı ödem, eritem ve endürasyon gelişimi ile karakterizedir. Hastalık ilerledikçe, derin skleroz gelişmeye başlar ve ödem kademeli olarak bir portakal kabuğu görünümüne evrilir. Ekstremiteler el-ayak tutulumu olmaksızın simetrik olarak etkilenir. Deride perivasküler alanların nispeten korunması sebebiyle yüzeyel venlerin seyrine uyacak biçimde "oluk belirtisi" olarak isimlendirilen çizgisel oluklar izlenir (179). Yaygın hastalıkta boyun ve gövde tutulumu bildirilmektedir. Deri tutulumuna kilo kaybı, kas ağrısı ve asteni gibi genel semptomlar eşlik edebilir (6,180). Eklem kontraktürleri sık görülür. Miyeloproliferatif hastalıklar ve hematolojik malignitelerle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (19). Çocukluk çağında nadirdir. Periferik eozinofili, artmış ESR, hipergamaglobülinemi ve nadir olarak anemi ve trombositopeni eşlik edebilmektedir (6,179).

2.1.6.3. Ekstrakutanöz Tutulum

Morfeada ekstrakutanöz bulguların %46-74 oranında görüldüğü bildirilmiştir (7). Morfea lezyonları genellikle deri ve subkutan dokuya sınırlıdır. Ekstrakutanöz tutulumların çoğu oküler, kas-iskelet ve santral sinir sistemiyle ilgilidir. Jüvenil morfealı hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %22.4'ünde ekstrakutanöz bulgular saptanmıştır. Bu bulgular kas-iskelet (%47.2), nörolojik (%17.1), vasküler (%9.3), oküler (%8.3), gastrointestinal (%6.2) solunum (%2,6), kardiyak ve renal tutulumları içermektedir. Aynı çalışmada semptom olarak en sık artralji saptanmış ve hasta çocukların %10'unda görülmüştür. (6,10,11,13). Bu tutulumlar kas-iskelet sistemi (enflamatuar artrit), nörolojik (periferik nöropati, serebrovasküler malformasyonlar, nöro-görüntüleme anormallikleri), oftalmik (episklerit, ön üveit, glokom ve kseroftalmi) ve diş yapısı bozuklukları gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Sistemik sklerozun aksine pulmoner, kardiyak ve renal problemler nadirdir (7). Ekstrakutanöz tutulumların prognozu genel olarak iyidir (13).

2.1.6.3.1. Kas İskelet Sistemi

Kas-iskelet sistemi belirtileri, hastalık deriyle sınırlı kalmayıp, aynı zamanda fasya, kas ve hatta eklemler ve kemik gibi altta yatan yapıları da etkilediğinde ortaya çıkabilir (181). Kas-iskelet sistemi tutulumu genellikle ekstremiteleri etkileyen lineer skleroderma ile ilişkilidir ve artralji, artrit, eklem kontraktürü, ekstremite atrofisi,

ekstremite asimetrileri ve yürüme anormalliklerini içerir (13). Özellikle eklem rahatsızlıkları, pediatrik morfeada en sık görülen ekstrakutanöz bulgudur ve hastaların %38 kadarını etkiler. Enflamatuar artrit en sık jeneralize morfea alt tipinde görülür (7). Semptomlar genel olarak eklemlerde sertlik, şişlik, ağrı ve kontraktür şeklindedir. Morfealı hastalarda jeneralize sinovit de bildirilmiştir. En sık lezyon yerinin altında yer alan eklemlerin tutulumu görülmesine rağmen sakroileit gibi lezyon yerleşim yeriyle ilgili olmayan alanlar da etkilenebilir. Bu nedenle derin tutulumu olan ve lineer veya jeneralize morfea mevcut olan hastalar kas-iskelet sistemi tutulumu açısından kapsamlı bir klinik muayeneden geçmelidir (11,181).

2.1.6.3.2. Nörolojik Sistem

Morfeada nörolojik tutulum olduğunda baş ağrısı, migren, nöbet, periferik nöropati, vasküler malformasyonlar, merkezi sinir sistemi vasküliti, fokal nörolojik defisit ve hareket bozuklukları olabilir (16,181). Nörolojik belirtiler en sık ECDS ve PRS'li hastalarda bildirilmiştir (7,16). ECDS'li hastalarda yukarıdakilere ek olarak, trigeminal nevralji, davranış değişiklikleri, öğrenme güçlüğü gibi nörolojik anormallikler de olabilir (13). Bu belirtilerin gelişmesi lezyonlar başın anterior (posteriorile karşılaştırıldığında) ve superior (inferior ile karşılaştırıldığında) kısmında yer aldığında daha olasıdır. Bu hastaların yaklaşık %42'sinde nörolojik anormallikler meydana gelir, en sık nöbet ve migren tipi baş ağrısı görülür. ECDS/PRS'li hastaların %10 kadarında kraniyal sinir tutulumu ve piramidal belirtiler de gözlenmiştir (7).

Genellikle deri bulguları santral sinir sistemi (SSS) tutulumundan önce görülmekle birlikte nörolojik semptomlar, vakaların yaklaşık %16'sında deri lezyonlarının ortaya çıkmasından önce meydana gelir veya hastalığın seyri sırasında herhangi bir zamanda gelişebilir ve bu semptomlarda uzun remisyon dönemlerini takiben reaktivasyon gözlenebilir (7).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile, ECDS ve PRS'li bireylerin %19-25'inde anormallikler saptanır. Bu bulguların %90'ı etkilenen deriyle aynı tarafta meydana gelir. En sık görülen MRG bulguları subkortikal beyaz cevher ve korpus kallozumdaki T2 hiperintensiteleri, fokal atrofi, kistler ve kalsifikasyonlardır (7,16). Anormal görüntüleme bulguları olan hastaların yaklaşık yarısı asemptomatiktir. Görüntüleme yöntemlerinde saptanan anormallikler ile

kutanöz hastalık aktivitesi veya nörolojik semptomlar ilişkili görünmemektedir (7). Ayrıca güncel literatür bilgileri, kutanöz morfeanın şiddetinin sinir sistemi tutulumunun şiddeti ile ilişkili olmayabileceğini düşündürmektedir (181).

2.1.6.3.3. Oküler Sistem

Morfeanın oftalmolojik tutulumu nadirdir ve genellikle başı tutan lineer morfea ile ilişkilidir (181). Bir derlemede morfealı çocukların %3.2'sinde belirgin oküler tutulum olduğunu bildirilmiştir. Sadece ECDS olan çocuklar analiz edildiğinde ise bu oran daha yüksek bulunmuştur (%14,2) (16). Etkilenen bölgelerde; enoftalmi, ön üveit, optik sinir bozuklukları, kornea veya retina değişiklikleri, oküler motor ve pupiller kas disfonksiyonu dahil olmak üzere çok çeşitli oküler ve nöro-oftalmolojik belirtiler görülebilir (7,13,181). Oküler tutulumu olan hastalarda, oküler tutulumu olmayanlara göre ekstrakutanöz anormalliklerin eşlik etme olasılığı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Oküler tutulum ile merkezi sinir sistemi tutulumu arasında pozitif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (16).

2.1.6.3.4. Mukokutanöz Tutulum

Morfeada genital lezyonlar ağırlıklı olarak postmenopozal kadınlarda görülür ve yüzeyel morfea ve eşlik eden ekstragenital liken skleroz lezyonları ile ilişkilidir. Oral bölge tutulumu esas olarak baş bölgesini tutan lineer morfea olgularında görülür. Bu tutulumlar diş anormallikleri, ağız yapılarının kaybı, doku sklerozundan kaynaklanan fonksiyonel bozulmalar (ağız açıklığının azalması vb.) ve temporomandibular eklem ağrısı ile birlikte artrit ve mekanik disfonksiyon şeklinde görülebilir (181). Morfealı 735 erişkin ve çocuk hastada mukokutanöz tutulumun araştırıldığı bir çalışmada 18 hastada (%2,4) oral lezyon saptanmış ve bu hastaların %94,4'ünün lineer morfealı hastalar olduğu bildirilmiştir (lineer morfealı hastaların %4,6'sında oral lezyonlar saptanmıştır). Yirmi yedi hastada ise (%3,7) genital lezyon saptanmış ve bu hastaların %85'inin jeneralize morfealı hastalar olduğu bildirilmiştir (182).

2.1.6.3.5. Raynaud Fenomeni ve Vasküler Sistem

Morfea'da bildirilen en sık görülen vasküler tutulum Raynaud fenomenidir. Nadiren derin ven trombozu ve vaskülit de gelişebilir (13). Bir çalışmada morfea tanılı çocukların %2'sinde Raynaud fenomeni saptanmıştır (16). Bu fenomen bir başka

çalışmada ise 113 erişkin hastanın 8'inde (%7), 126 çocuk hastanın ise %2'sinde saptanmıştır. Raynaud fenomeni saptanan 8 erişkin hastanın 4'ünde sitemik hastalığa ilerleme riski taşıyan bir alt kümeyi tanımlayan anti-sentromer antikorları tespit edilmiştir (183).

2.1.6.3.6. Gastrointestinal Sistem

Morfealı hastalarda gastroözofageal reflü görülebilmektedir (13,16). Morfea tanılı 31 erişkin hastanın incelendiği bir araştırmada hastalarının %7'sinde hafif şiddette özefageal yakınmalar saptanmış ancak hastaların hiçbirinde özofagus basıncında veya 24 saalik pH monitörizasyonunda anormallik saptanmamıştır (184). Bir başka bir çalışmada ise morfealı 14 çocuk hasta incelenmiş, hastaların yaklaşık %50'sinde özofajit, özofageal motor problemleri ve 24 saatlik pH monitörizayon anormallikleri görülmüştür (185).

2.1.6.3.7. Kardiyak, Pulmoner ve Renal Sistem

Pulmoner, kardiyak veya renal tutulum morfealı çocukların %1'den azında saptanmıştır. Renal tutulumu olan çocuklarda nefrotik sendrom, ipsilateral renal arter stenozu ve immünoglobulin M nefropatisi bildirilmiştir. Kardiyovasküler tutulumu değerlendiren prospektif bir çalışmada morfealı çocukların normal kontrollere kıyasla istirahatte ve aktivite esnasında daha yüksek kalp hızlarına sahip oldukları bulunmuştur (16). Pansklerotik morfea restriktif akciğer hastalığı, bronkopnömoni ve kardiyomiyopati ile ilişkili olabilir (13). Morfea tanılı çocuk hastaların incelendiği bir araştırmada hastaların %0,7'sinde inatçı öksürük, orta dereceli dispne, ve pulmoner yetmezlik gibi bulgular saptanmıştır. Bununla birlikte bazı hastalarda solunum fonksiyon testlerinde (SFT) respiratuvar hacim kapasitesinde hafif azalma bildirilmiştir (186).

2.1.7. Tanı

Morfea tanısı iyi bir anamnez ve dikkatli bir fizik muayene ile temelde klinik olarak konulur. Lezyonların değişimi açısından hastaların sorgulanması, lezyonların önceki fotoğraflarla karşılaştırılması alt tipin tayini açısından önem taşır (6).

2.1.7.1. Laboratuvar Testleri

Morfea tanı, aktivite ve prognoz takibinde spesifik test yoktur ve laboratuvar testleri gerekli görülmemektedir. Tam kan sayımı (CBC) ve ESR çoğu hastada normal sınırlardadır ancak hastalığın erken dönemlerinde eozinofili görülebilir (6,10,11). Bununla birlikte çocuklarda morfeanın araştırıldığı bir çalışmada eozinofili, yüksek ESR ve CRP, hipergamaglobulinemi genellikle jeneralize, derin ve pansklerotik morfea ile birlikte görülen aktivite belirteçleri olabildiğinden CBC, karaciğer fonksiyon testleri, kreatinin, tam idrar tetkiki, ESR ve CRP tetkiklerinin yapılmasının gerekli olabileceği bildirilmiştir. Yeni lezyonu olan hastalarda kreatinin kinaz ve aldolaz yüksekliği görülebilir (13). Miyozit şüphesi varsa (derin tutulumlu lezyonlar, kas ağrısı, gerginlik ve/veya etkilenen bölgelerde güçsüzlük), aldolaz, kreatinin kinaz, laktat dehidrojenaz (LDH), ESR ve CRP seviyeleri kontrol edilmelidir (11).

Morfea'ya özgü antikor yoktur ancak hastaların yaklaşık üçte ikisinde en az bir otoantikor pozitifliği saptanır (7,10). Bildirilen pozitiflikler ise oldukça geniş bir aralıktadır: ANA (%34-73), AHA (%12-%47), anti-topo II-α antikoru (%76), RF (%16-60) ve anti-ssDNA (%3,8- %59) (7).

ANA, anti-çift iplikli DNA ve AHA pozitifliği olan hastaların çoğu lineer veya jeneralize morfealı hastalardır (6). Jeneralize morfealı hastalarda ANA pozitifliği ve artralji, miyalji, yorgunluk gibi belirtiler daha fazla görülür (16). ANApozitifliği ve Raynaud fenomeni olan hastalar sistemik skleroz açısından araştırılmalıdır (10). Her alt tipten çocuk hastanın bulunduğu bir başka çalışmada ise relaps olan olgularda daha yüksek oranda (%60'a karşı %24) ANA pozitifliği saptanmıştır (7). Morfealı 464 hastadan oluşan bir çalışmada RF ekstrakutanöz tutulumu olan hastalarda sadece deri tutulumu olan hastalara göre (%24,3'e karşı %13,2) ve artriti olanlarda eklem tutulumu olmayan hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda pozitif saptanmıştır (7). AHA ve anti-ssDNA antikorları, lineer morfeada artan hastalık şiddeti ile ilişkilidir (7,13). Ancak bu antikorlar lineer morfea dışında hastalık aktivitesi ve şiddetiyle tam olarak ilişkilendirilememiştir (7). Anti-topoizomeraz ve anti-sentromer gibi diğer antikorlar çocuklarda nadiren pozitif olarak saptanır (13).

Morfeanın değerlendirilmesinde laboratuvar testlerinin rolünü belirlemek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır ve morfealı çocukların rutin olarak serolojik incelemeye ihtiyaç duyup duymadığı tartışmalıdır (7).

2.1.7.2. Histopatolojik İnceleme

Morfea tanısı genellikle klinik özelliklere dayanır. Deri biyopsileri, şüpheli vakalarda tanı koymaya yardımcı olur (13). Tanıyı doğrulamak amacıyla alınacak biyopsi örneği subkutan yağ dokusunu içermelidir (10,13). Daha derin deri lezyonlarında, histopatoloji için uygun bir doku örneği almak için insizyonel biyopsi gerekebilir (10).

Morfea histopatolojisi hastalığın evresi ve lezyonların derinliği olmak üzere 2 faktöre bağlıdır (6). Histolojik bulgular genel olarak erken enflamatuar evre ve geç sklerotik evre olarak ikiye ayrılır (169). Erken enflamatuar aşamada histopatolojik inceleme retiküler dermiste kalınlaşmış kollajen demetleri ve bu demetler etrafında subkutan yağ septalarına kadar uzanan perivasküler ve periadneksiyal lenfosit baskın infiltrat ile nadiren mast hücreleri, eozinofiller, plazma hücreleri ve endotel ödemi ile karakterizedir. Epidermis etkilenmemiş veya ince ve atrofik olabilir. İleri evrelerde ise enflamatuar infiltrat azalır veya kaybolur, epidermis incelir, deri ekleri kaybolur (ekrin bezlerinin atrofisi), vasküler yapılar sayıca azalır ve damar lümenleri daralır. Ayrıca dermoepidermal bileşke düzleşir ve subkutan yağ dokunun hastalıktan etkilenmesi ile birlikte kollajen demetleri kalınlaşıp dermoepidermal bileşkeye paralel ve paketlenmiş bir görünüm alır ve eozinofilik infiltrat mevcuttur (6,7,11,13,16,169).

Derin morfea subkutan dokuyu etkiler ve fasyaya kadar uzanan yaygın skleroz ve hiyalinizasyona sebep olur (6). Subkutan yağ doku kollajen birikimi nedeniyle sıkışmış bir görüntü verir (16). Daha ileri aşamalarda subkutan yağ dokunun yerini kollajen demetleri alabilir ve dermis mikroskobik bakıda daha yüksekteymiş gibi görünebilir (13,169). Liken sklerozus benzeri değişikliklere karşılık gelen özellikler, foliküler tıkaçlı hiperkeratoz, epidermal atrofi, dermal-epidermal bileşkede vakuoler dejenerasyon ve papiller dermiste kollajenin ödem ve homojenizasyonunu içerir (7). Derin morfea "alttan ağır" bir skleroz paterni gösterirken, yüzeyel lezyonlar (epidermis ve dermisi içeren) ve üzerinde liken sklerozu olanlar "üstten ağır" bir skleroz paterni gösterebilir (11).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Morfea lezyonlarının morfolojisi, hastalığın evresine bağlı olarak değişebileceğinden morfea lezyonunun ayırıcı tanısında çeşitli olasılıkları göz önünde bulundurmak önemlidir (11,13). Morfeanın hastalık evresine ve tutulum derinliğine göre ayırıcı tanısı Tablo 2'de gösterilmiştir (11). Morfea alt tipine göre ayırıcı tanı ise Tablo 3'te gösterilmiştir (13).

Tablo 2. Morfeanın hastalık evresine ve tutulum derinliğine göre ayırıcı tanısı (11).

	Dermal Tutulum	**Derin Tutulum**
Erken Evre Enflamatuar/Sklerotik	Eken dönem Liken Sklerozus Eken dönem Mikozis Fungoides Staz Dermatiti Radyasyon Dermatiti Vasküler malformasyonlar(çocuklarda) Nekrobiozis Lipoidika	Lipodermatoskleroz (akut enflamatuar faz) Erken dönem eozinofilik fasiit
Orta Evre Sklerotik-Predominant	Sistemik Skleroz (Skleroderma) Enjeksiyon bölgesinde skleroz Nefrojenik Sistemik Fibrozis Kimyasal madde ilişkili sklerozan durumlar (bleomisin,taksan grubu ilaç kullanımı) Keloid *Carcinoma en cuirasse* veya diğer kutanöz metastazlar	Kronik dönem lipodermatoskleroz Kronik graft versus host hastalığı Geç dönem eozinofilik fasit Porfiria Kutanea Tarda Dermatofibrosarkoma protuberans
Geç Evre	Geç dönem Mikozis Fungoides Geç dönem Liken Sklerozus Akrodermatitis kronika atrofikans Vitiligo Geç Dönem Liken Planopilaris	Geç dönem lupus eritematozus profundus Trigeminal motor denervasyonu (çiğneme kasları atrofisi) Lipodistrofi İntramüsküler veya intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu Travmatik yağ atrofisi

Tablo 3. Morfea alt tipine göre ayırıcı tanı (13).

Hiperpigmente Yamalar
Fiks ilaç erüpsiyonu
Maküler liken planus
Post enflamatuar hiperpigmentasyon
Hipopigmente Yamalar/Guttat Lezyonlar
Vitiligo
Liken sklerozus
Eritematöz Yamalar
Edinilmiş porto şarabı lekesi
Lineer Lezyonlar
Moulin'in lineer atrofoderması
Akrodermatitis kronika atrofikans (Lyme hastalığı)
Lineer meloreostoz
Plak Morfea
Kronik graft versus host hastalığı

2.1.9. Tedavi

Morfea tedavisinde altın standart olarak kabul edilen bir tedavi yöntemi olmadığı için klinisyen tedavi kararı vermekte zorlanabilir (6). Tedavide temel amaç hastalığın aktivitesini durdurmak, yeni lezyon çıkışını önlemek, lezyon görünümünü iyileştirip şekil bozukluğu gelişmesini önlemek, eklem kontraktürlerinin önlemek ve hareket kısıtlılığının önüne geçmektir (7,13). Tedavi belirlenirken hastalık alt tipi, hastalık aktivitesi, lezyonların yerleşim bölgesi ve yaygınlığı, lezyon boyutu, tutulum derinliği, ekstrakutanöz tutulum olup olmadığı, tedavi seçeneklerinin uygulanabilirliği (ör: fototerapi), tedavilerin maliyeti ve kar-zarar oranı göz önünde bulundurmalıdır (6,10,13). Atrofi ve depigmentasyon tamamen düzelmese bile hastalık aktivitesini yitirene kadar tedaviye devam edilmesi önerilir (6).

2.1.9.1. Topikal Tedavi

Aktif morfea, hastalık alt tipine ve deri tutulumunun derecesine bağlı olarak topikal veya sistemik immünomodülatör ajanlarla tedavi edilebilir. Topikal

anti-enflamatuar ajanlar, eklem veya kozmetik olarak hassas bir alan tutulumunu içermeyen yüzeyel, sınırlı morfea vakalarında yeterli olabilir (7,10).

Topikal kortikosteroidler, hiçbir zaman randomize kontrollü deneylerle değerlendirilmemiş olsalar da, sınırlı morfea lezyonları için en sık reçete edilen topikal tedavi ajanlarıdır (11). Bu ajanlar yüzeyel morfea için birinci basamak tedavidir ve tedavi süresi 3-4 haftadır (10). Lezyonlarda iyileşmenin 6-12 haftada olacağını bildiren yayınlar da mevcuttur (13). Pediatrik hastalarda yüksek potensli topikal kortikosteroidler klinik uygulamada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte literatürde bunların kullanımına ilişkin kanıtlar yetersizdir. Sınırlı morfea tedavisi için kalsipotriol ile kombinasyon halinde betametazon dipropionatın etkinliğini ve tolere edilebilirliğini bildiren altı hastadan oluşan yalnızca tek bir kontrolsüz vaka serisi vardır (7). Kortikosteroide bağlı atrofiyi önlemek için sürekli kullanımdan kaçınılmalıdır (13).

Topikal %0.1takrolimus, yüzeyel sınırlı morfea için kortikosteroidlere alternatif bir tedavi seçeneği olabilir ve aktif morfea lezyonun tedavisinde etkili bulunmuştur (10,187). Topikal takrolimus, kalsipotriol/kalsipotrien ve imikimodun etkinliği bazı çalışmalarda gösterilmiştir ve steroidlerin yan etkilerinden korunmak için kullanılabilirler. On yetişkin hasta üzerinde yapılan çift kör, nemlendirici kontrollü bir çalışmada, 12 hafta boyunca topikal %0.1 takrolimus merhem ile tedavi edilen aktif morfealı hastalarda klinik olarak anlamlı iyileşme gösterilmiş ve tedavinin erken enflamatuar lezyonlarda geç sklerotik lezyonlara göre daha etkili olduğu bulunmuştur (13).

Kalsipotrien/kalsipotriol gibi topikal D vitamini analoglarının tek başına veya steroidlerle kombinasyon halinde morfea tedavisinde etkili olduğu ileriye dönük açık etiketli çalışmalarda gösterilmiştir (13). Kalsipotrien Th2 grubu sitokinleri ve TGF-β ile indüklenen periostin ekspresyonunun inhibisyonu yoluyla etki etmektedir (13). Aktif morfeası olan 12 yetişkin ve pediatrik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, kalsipotrien %0.005 merhem ile tedaviden sonra istatistiksel olarak anlamlı klinik iyileşme gösterilmiştir (7).

İmikimodun γ-interferon dahil olmak üzere çeşitli sitokinlerin salınımını indükleyerek etki ettiği ve bunun da kollajen ve glikozaminoglikan fibroblast üretimini

inhibe ettiği düşünülmektedir (13). Topikal %5 imikimod kremle tedavi edilen plak morfealı dokuz pediatrik hasta ile yapılan bir çalışmada, dokuz ay sonra klinik skorlarda ve dermal kalınlıkta istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir (7,13). İmikimod özellikle endüre lezyonlarda etkilidir (6).

Topikal tedavi, hastalığın yaygın olduğu durumlarda (jeneralize morfea veya multipl lezyonları olan lineer morfea) ve yeni lezyon çıkışını engellemediğinden hızla yeni lezyonlar gelişen hastalarda uygun olmayabilir (11).

2.1.9.2. İntralezyonel Tedavi

Küçük çaplı, aktif/sklerotik, semptomatik lezyonlar veya daha derin tutulumlu lezyonlar intralezyonel kortikosteroid tedavisinden fayda görebilir (11). İntralezyonel kortikosteroidler genellikle lineer ve ECDS alt tipleri mevcut hastalarda kullanılır ve lezyonun aktif sınırına enjekte edilir (13). Triamsinolon asetonid 10-40 mg saf veya lidokain ile seyreltilmiş (1:2 – 1:4) olarak en yaygın kullanılan tedavi ajanıdır ancak literatürde sıklıkla uygulanan bu tedavi ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (188).

İntralezyonel interferon-gama'nın morfea tedavisinde etkili olmadığı gösterilmiştir (6,187). Subkutan immünglobulinin, derin morfealı hastalarda haftada iki kez 1,6 mg'lik bir dozda lezyonlu deri bölgesine enjekte edildiğinde etkili olduğu, klinik ve histopatolojik iyileşme sağladığı gösterilmiştir (13). Bazı morfea hastalarının tedavisinde etkili olduğu bildirilen diğer bir prosedür morfea kaynaklı mikrostomiyi tedavi etmek amacıyla yapılan intralezyonel hiyalüronidaz enjeksiyonlarıdır (181).

2.1.9.3. Fototerapi

Ultraviyole (UV) fototerapi, morfea tedavisinde etkinliği çok sayıda çalışmada gösterilmiş olan ve tedavide sıklıkla kullanılan yöntemlerden biridir. Fototerapi, ağırlıklı olarak dermal tutulumlu aktif lezyonların tedavisinde kullanılır. UV fototerapi, lezyon çıkışı devam eden aktif jeneralize morfealı hastalar ve topikal tedaviye yanıt vermeyen izole lezyonları olan hastalar için idealdir (11). Fototerapinin nispeten düşük yan etki profili sistemik immünsüpresan ajanlara göre bir avantaj sağlar ve bu nedenle uygun hastalarda tercih edilme sebebidir (181).

Dar bant UVB (312 nm), geniş bant UVA (320-400 nm) ve UVA1 (340-400 nm) fototerapilerinin morfea tedavisindeki rolü araştırılmıştır ve tüm hasta gruplarında modifiye dış görünüş skorunda istatistiksel olarak anlamlı iyileşme saptanmıştır (11,187). Tedavi öncesi ve sonrası biyopsi örnekleri 36 hasta için incelenmiş ve sadece dar bant UVB grubu hastalarda deri kalınlığında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu gösterilmiştir (187).

Daha yaygın ve daha derin tutulumu olan hastalarda birinci basamak tedavi, ultraviyole A1 (UVA1) fototerapisidir (10). UVA1 mevcut değilse, diğer seçenekler arasında geniş bant UVA, dar bant UVB ve PUVA (psoralen ve uzun dalga boylu ultraviyole A) bulunur. Düşük dalga boylu ultraviyole A (UVA), ultraviyole B'den (UVB) daha fazla doku penetrasyonuna sahiptir ve güneş yanığı riski daha düşüktür (10). UVA1yüksek (90-130 J/cm2), orta (50-70 J/cm2) ve düşük (20 J/cm2) olmak üzere farklı dozlarda uygulanabilir. Hastalık aktivitesinin 10-20 seanstan sonra azalması beklenir; bununla birlikte, nüks riskini en aza indirmek için önerilen toplam tedavi 30-50 seanstır (11). Dar bant UVB'nin düşük doz UVA1'e benzer etkinliğe sahip olduğu ve özellikle nispeten yüzeysel dermal plakları olanlarda yararlı olabileceği yapılan çalışmada gösterilmiştir (11,187). Morfea için dar bant UVB protokolleri, psoriasis için kullanılanlara benzemektedir (11).

2.1.9.4. Sistemik Tedavi

Sistemik tedavi orta-şiddetli hastalık, geniş vücut yüzey alanı tutulumu, fonksiyon bozukluğu ve kozmetik sorunlara sebep olabilecek olan lezyonlarla (yüz lezyonları) karakterize derin tutulumlu sınırlı morfea, lineer morfea, jeneralize morfea ve pansklerotik morfea için endikedir (7,181). Geri dönüşü olmayan sekelleri önlemek için erken başlangıçlı ve agresif tedavi önem arz edebilmektedir (7).

2.1.9.4.1. Metotreksat ve Sistemik Steroid

Morfea tedavisinde sistemik olarak kullanılan tedavi ajanları arasında en fazla araştırma metotreksat (MTX) ve kortikosteroid kombinasyonu üzerine yapılmıştır (181).

Metotreksat, morfea tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Th1, Th2 ve Th17 hücreleri ile ilişkili sitokinler, hem sistemik hem de lokalize skleroderma

patogenezinde rol oynar. Metotreksat IL-1, IL-2, IL-4 ve IL-6 seviyelerinde azalmaya ve bunun sonucunda da sklerozda iyileşmeye katkıda bulunur (13).

Metotreksatın etkinliği, geniş hasta kohortlarının retrospektif incelemeleriyle araştırılmış ve MTX tedavisinin ilk kürden sonra (ortalama süre 23-46 hafta arasında) %80-100 arasında etkili olduğu bildirilmiştir. Sözü edilen çalışmalarda tedavinin kesilmesinden 1-2 yıl sonra reaktivasyon gözlenen hastaların sıklığının %30-70 arasında değişmekte olduğu saptanmıştır. MTX tedavisinin dozu ve süresi için belirlenmiş bir kılavuz yoktur. Morfealı yetişkinlerden ve çocuklardan oluşan bir kohortta MTX tedavisinin ortalama süresi 21 ay olarak saptanmıştır (11).

Metotreksatın etkili bir kümülatif doza ulaşması 2-3 ay sürebileceğinden; hastalık hızla ilerliyorsa veya semptomatikse, sistemik kortikosteroidlerin genellikle tedavinin indüksiyon aşamasında eklenmesi gerekebilmektedir. Kortikosteroidler oral olarak (3 ay boyunca 0,5-1 mg/kg/gün) veya intravenöz pulse metilprednizolon (3 ay boyunca her ay 3 gün 30 mg/kg/gün) uygulanabilir ve 3-4 ay boyunca doz azaltılarak kesilecek şekilde kullanılabilir (11). Oral kortikosteroidlerin tek başına 0,5-1 mg/kg dozlarında kullanımına ilişkin erken dönem açık etiketli bir çalışmada, steroid tedavisinin hastalığın erken enflamatuar fazında etkili olduğunu gösterilmiştir (13).

2.1.9.4.2. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolat mofetil (MFM) MTX'i tolere edemeyen veya MTX'e karşı kontrendikasyonu olan veya MTX tedavisine yanıt vermeyen hastalarda MTX'e alternatif olarak kullanılabilen sistemik bir immünsüpresif ajandır (10,11,13). Şiddetli ve tedaviye dirençli hastalığı olan 10 hastanın retrospektif incelemesinde, eşzamanlı MTX alan veya geçmişte MTX ile tedavi edilen hastaların tedavisine ortalama 3.5 ay süreyle günde iki kez 600-1200 mg/m^2/gün MFM eklenmesiyle subjektif klinik iyileşme görülmüş ve termografik ölçümlerde 10 hastanın 9'unda olumlu bir yanıt alınmıştır. Ayrıca 9.4 yıllık takip süresince sürekli remisyon saptanmış ve tedaviye dirençli morfeada mikofenolat mofetilin etkili olduğu bulunmuştur (7,13,187).

2.1.9.4.3. Hidroksiklorokin

Yaşları 4 ile 77 arasında değişen 84 hasta üzerinde yapılan retrospektif bir çalışmada hidroksiklorokin tedavisi alan morfea tanılı hastaların %93'ünde tam ya da

kısmi yanıt gözlenmiş ve hidroksiklorokinin morfea tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (13).

2.1.9.4.4. Siklosporin

Şiddetli morfealı hastalarda siklosporin kullanımı retrospektif analizlerde etkili bulunmuştur. Çocuk ve erişkinlerden oluşan 12 hasta 1.2-3 mg/kg siklosporin ile ortalama 18.6 ay tedavi edilmiş ve bu hastaların 5'inde tam remisyon gözlenmiştir (13).

2.1.9.4.5. Oral Kalsitriol

Morfea tedavisinde kalsitriolün etkinliğinin değerlendirildiği bir çalışmada hastalara 6 ay boyunca 0.75 mcg/gün kalsitriol ve ardından hastaların bir kısmına 3 ay süreyle 1.25 mcg/gün kalsitriol diğer hastalara ise dokuz ay boyunca plasebo verilmiş. Yapılan incelemelerde plasebo grubunun tedavi grubuna göre deri skorlarında daha fazla iyileşme göstermiş olduğu saptanmış ve oral kalsitriolün morfea tedavisi için etkili bulunmadığı bildirilmiştir (187).

2.1.9.4.6. D-Penisilamin

D-penisilamin vaka serilerinde günde 2-5 mg/kg dozlarında etkili bir tedavi olarak bildirilmekle birlikte olumsuz yan etki profili nedeniyle nadiren kullanılır (187).

2.1.9.5. Biyolojik Tedaviler

Biyolojik tedavilerin kullanımına ilişkin kanıtlar vaka raporlarına dayanmaktadır. Çoğu durumda ajanlar, tedaviye dirençli şiddetli morfea vakalarında kullanılmıştır (13).

Tosilizumab, pansklerotik morfea tedavisinde etkili olduğu bildirilen bir anti IL-6 reseptör monoklonal antikorudur. IL-6 seviyelerinin morfeada yükseldiği bulunmuştur. Tosilizumab pansklerotik morfea tedavisi için metotreksat kullanan hastaların tedavisine eklenmiştir. Bosentanın, pansklerotik morfeanın inatçı kutanöz ülserlerinin tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. Ruksolitinib, pansklerotik morfea tedavisinde denenmiştir ve minimal yanıt alınmıştır. Bir yetişkinde jeneralize morfeayı tedavi etmek için kullanılan Everolimus (mTOR inhibitörü) ile umut verici sonuçlar

gözlenmiştir. İnfliksimab tedavisinin 14 yaşındaki bir kız çocuğunda inatçı morfeada etkili olduğu bildirilmiştir (13).

2.1.9.6. Lazer

Morfea tedavisinde lazer kullanımı ile ilgili yakın zamanlı yapılan sistematik bir derlemede pulsed dye lazer (PDL) ile ilgili 8, fraksiyonel lazerlerle (CO_2 ve Er:YAG) ilgili 6, excimer lazerle ilgili 4 ve alexandrite veya Nd:YAG lazerle ilgili 2 adet olmak üzere toplam 20 çalışma incelenmiştir. Bu makalede gözden geçirilen mevcut literatüre dayanarak ve belirli lazer cihazlarının etki modunu dikkate alarak; aktif, kısa süreli, enflamatuar lezyonlar (eritematöz plaklar) için excimer lazer, aktif, kısa süreli ancak sklerozun eşlik ettiği lezyonlar için excimer lazer veya PDL, öte yandan hiperpigmente ve atrofik lezyonlar ve inaktif sklerotik lezyonlar için PDL, alexandrite, Nd:YAG veya fraksiyonel lazer kullanımı önerilebilir (189).

2.1.9.7. Cerrahi Tedavi

Lineer sklerodermalı hastalar ortopedik komplikasyonlara yatkındır. Bir çalışmada, çocukların %51'inde ortopedik komplikasyonlar saptanmış ve bu komplikasyonların %88'ini eklem kontraktürlerinin oluşturduğu gözlenmiştir. Bu durum ortopedik cerrahların hastalığın tedavisine erken dönemde dahil edilmesi gerektiğini göstermekte olduğu düşünülmektedir. Hareketliliği iyileştirmek için eşzamanlı fizyoterapi (akut enflamatuar evre hariç), kas güçlendirme ve geliştirme egzersizleri, masaj ve manuel lenfatik drenaj da önerilmiştir (13). ECDS hastalarında hastalık inaktif haldeyken otolog yağ grefti gibi rekonstrüktif tedaviler düşünülebilir (10,13).

2.1.9.8. Psikolojik Tedavi

Morfea yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalıktır. Bir çalışmada, kadın cinsiyetinin ve ekstrakutanöz tutulum sayısının çocuklarda yaşam kalitesini etkilediğini gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, tıbbi yönetimin fiziksel ve zihinsel sağlığı iyileştiren destekleyici önlemlerle desteklendiğinde hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkisini azalttığı gösterilmiştir (13).

2.1.10. Prognoz ve Takip

Morfea, iyi huylu izole lezyonlardan kötü prognoza sahip olabilen derin morfea formlarına kadar çok çeşitli fenotipleri kapsar (10). Hastalıkgenel olarak 3-5 yıl içinde inaktif duruma gelir ancak özellikle çocukluk çağı başlangıçlı ve yetersiz tedavi edilmiş hastaların 30'unda nüks olabilmektedir (6). Bazı morfea varyantlarında subkutan doku, kas ve kemik tutulumu olabilmektedir ve bu da fonksiyonel kısıtlamalara ve kozmetik problemlere neden olabilir. Lineer morfealı çocuklarda ve derin tutulumu olan hastalarda eklem kontraktürleri ve ekstremite asimetrileri gibi sekeller kalabilmektedir (6,10).

Pediyatrik hastalarda hastalık nüksü için potansiyel belirteçler, hastalığın daha ileri yaşlarda başlamış olması, ANA pozitifliğinin mevcut olması ve ekstrakutanöz bulguların olmamasıdır. Mevcut uzun vadeli takip verileri ile hastaların önemli bir bölümünün birden fazla tedavi ihtiyacı olduğu göz önüne alındığında, morfealı pediatrik hastaların uzun vadeli izlenmesinin önemini vurgulamak yerinde olacaktır (7).

2.2. Progranulin

İnsanlarda GRN geni tarafından kodlanan PGRN, hücre döngüsü ilerlemesine ve hücre hareketliliğine aracılık eder ve salgılanan bir glikoprotein olarak hücre büyümesi, migrasyonu, transformasyonu, hücre döngüsü, sitotoksik ilaç direnci, enflamasyon regülasyonu, yara iyileşmesi ve tümör oluşumuna kadar çok sayıda süreçte yer alan pleiotropik bir büyüme faktörüdür (190,191). Sinyal peptidler aracılığıyla selüler orijinli salgılanan PRGN, granulin epitelin prekürsör, PC hücre büyüme faktörü, akrogranin, GP88 proepitelin olarak da bilinir (192,193). Yapısal olarak incelendiğinde, 4 onaylanmış ve 1 varsayılan, N-bağlı glikosilasyon bölgesi ile yüksek oranda glikozillenmiş (glikozillenmemiş ~65 kDa) 593 amino asitten oluşan 88 kilodalton (kDa) kütlesinde bir proteindir. Kısa bağlayıcı bölgelerle bağlanan yedi tam ve bir yarı korunmuş granülin alanından oluşur. Granülin alanlarının genel yapısı benzersizdir; her bir tam alan, 2 (granül G) veya 4 (diğer granülinler) çift sistein motifi ve 4 tek sistein motifi ile yaklaşık 55 kalıntıdan oluşur (190).

Progranulin, anti-enflamatuar aktivitesini Treg farklılaşmasının indüksiyonu ve IL-10 ekspresyonu ve makrofajlardan kemokin salınımının inhibisyonu dahil olmak

üzere birçok yolla gösterir. Öte yandan PGRN çeşitli proteinazlar tarafından parçalanabilir ve bu parçalanma sonucu oluşan bozulmuş PGRN fragmanları proenflamatuar etkilidir ve bozulmamış PGRN'nin anti-enflamatuar aktivitesini nötralize edebilir (4). PGRN aşırı ekspresyonu ise, IL-8, IL-6,IL-10, TNF-α gibi birçok enflamatuar sitokinin salgılanmasını indükleyebilir. Aynı zamanda tümör proliferasyonu, mide kanseri, meme kanseri, rahim ağzı kanseri, kolorektal kanser, nörodejenerasyon, nöroenflamasyon, aterosklerotik plak, hepatokarsinom, akut böbrek hasarı, amyotrofik lateral skleroz, alzheimer, parkinson, SLE, sistemik skleroz, sjogren sendromu, insülin direnci ve DM gibi birçok hastalığın oluşumu ve gelişimiyle ilgili olabilir (4,191).

Özetle, PGRN hasar onarımı ve tümör gelişiminde çok kritik bir rol oynar, klinik teşhis ve tedavi için bir hedef olarak araştırmalar için yeni bir alan sağlar (191).

2.3. Tümör Nekroz Faktör Alfa

Tümör nekroz faktör alfa, aktive monositler tarafından sentezlenen ve doku fibrozisinde değişken rol oynayan, proinflamatuar ve immün düzenleyici bir sitokindir (2). Thornton ve ark. daha düşük TNF-α seviyelerinin fibroblast sentezini uyardığını daha yüksek seviyelerin ise fibroblast sentezinde inhibitör etki gösterdiğini bildirmişlerdir (194). İn vivo çalışmalar ile yüksek serum TNF-α düzeylerinin pulmoner fibrozis varlığı ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu gösterilmiştir (195). TNF-α seviyesindeki artış romatoid artrit, SLE ve kontakt dermatit gibi çeşitli hastalıklarda enflamasyon ile ilişkilidir (4). TNF-α inhibisyonunun ise Th1 yanıtını kısıtlayarak fibrozisin ilerleyen zamanlarında arttığı gösterilen Th2 ilişkili sitokin cevabını güçlendirebileceği ayrıca TGF-β üzerinden etki ederek sklerotik süreci tetikleyebileceği düşünülmektedir (2).

2.4. İnterlökin-2

İnterlökin-2, T hücrelerinin mitojenik olarak veya bir antijen tarafından uyarılmasına yanıt olarak salgılandığı ve aktive B ve T hücrelerinin proliferasyonunu ve olgunlaşmasını desteklediği bilinmektedir (2). Sistemik sklerozda yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrol grubuna kıyasla serumda IL-2 değerlerinin yükseldiği ve bu yüksekliğin hızlı seyreden hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir (196,197). Sistemik sklerozda önemli rol üstlendiği saptanmış olan CD4+ Th hücrelerinin ve

sitokinlerinin morfeada da patogeneze katkıda bulunduğu düşünülmektedir (2,146-148).

2.5. İnterlökin-4

İnterlökin-4, CD4+ ve CD8+ Th2 hücrelerinin, mast hücrelerinin ve bazofilik nötrofillerin uyarılmasına yanıt olarak üretilen bir glikoproteindir (198). Deri fibrozisi fibroblast proliferasyonu ve hücre dışı matriks sentezi ile karakterizedir (199). IL-4'ün fibrozis oluşumunda görev alan TGF-β seviyelerini düzenlediği ve fibroblast proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir (200). IL-4 ayrıca kollajen, fibronektin ve proteoglikan sentezini artırarak ve kollajenaz sentezini inhibe ederek hücre dışı matriks üretimini destekler ve böylece doku fibrozisine katkıda bulunmuş olur (201-204).

2.6. İnterlökin-13

İnterlökin-13, pro-fibrotik bir sitokindir ve IL-4 ile büyük bir fonksiyonel örtüşme gösterir. IL-13, IL-4 ile ortak bir reseptör olan IL-4Ra1'i paylaşır ve fibroblast proliferasyonu, kolajen üretiminde artış ve kollajenaz sentezinin inhibisyonu yoluyla pro-fibrotik etki gösterir. Aktive Th2 hücreleri tarafından üretilir ve IL-4 gibi özellikle Th1 ile ilişkili pro-inflamatuar sitokinlerin üretimini inhibe eder (2). IL-4 ve IL-13, pulmoner fibroz, siroz, miyokardiyal fibroz, progresif böbrek hastalığı, kutanöz skar ve sistemik skleroz gibi fibroproliferatif hastalıkların patogenezinde rol oynar (199).

2.7. İnterlökin-6

İnterlökin-6, inflamatuar ve immün yanıtta yaygın olarak görev alan bir sitokindir ve T hücreleri, B hücreleri, monositler ve fibroblastlar dahil olmak üzere birçok hücre tipi tarafından üretilir. IL-6'nın B hücrelerinin proliferasyonunu ve olgunlaşmasını desteklediği ve fibroblast aktivitesini düzenlediği bilinmektedir. IL-6 kollajen üretiminin uyarılması ve kollajenazların sentezinin inhibisyonu yoluyla fibrozis gelişimini de destekler. Son çalışmalarda, Th17 hücrelerinin farklılaşması için IL-6'nın gerekli olduğu, bunun da proinflamatuar ve fibrotik yollardaki rolü gösterilmiştir (2). IL-6'nın trans-sinyallenmesi ile STAT3 fosforilasyonunun azaldığı ve fibrobast birikiminin önlenerek renal fibrozisin azaltıldığı gösterilmiştir (205).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Morfealı hastalarda serum PGRN, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6 ve IL-13 düzeylerinin araştırıldığı bu prospektif çalışma, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 01.10.2020 tarih ve 07 sayılı izni ile gerçekleştirilmiştir (Ek-A).

3.1. Çalışmaya Katılan Hastalar

Çalışmaya 18.10.2020–18.02.2022 tarihleri arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ve morfea tanısı alan 18 yaş üzerindeki hastalar dahil edildi. Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklere sahip sağlıklı gönüllüler kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya katılan tüm bireylere çalışma hakkında bilgi verilerek bilgilendirilmiş gönüllü olur formu okutuldu (Ek-B). Çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler imzaları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Daha önceden tanı konulmuş herhangi bir otoimmün sistemik hastalık veya malignite öyküsü olanlar, 18 yaşın altında olanlar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Verilerin Toplanması

Çalışmaya dahil edilen hastaların ad, soyad, yaş, cinsiyet, hastalık süresi, morfea alt tipleri ve hastalığın mevcut aktivite durumu hasta bilgi formuna kaydedildi. Hastalık süresi belirlenirken ilk lezyonun çıkış tarihi esas alındı. Hastalık süresi iki yıl ve altında olanlar erken dönem morfea iki yıl üzeri olanlar geç dönem morfea olarak sınıflandırıldı.

Hastalık aktivitesi (aktif/inaktif) değerlendirilirken; eritemli lezyon varlığı veya son bir ay içerisinde yeni lezyon çıkışı veya son bir ay içerisinde var olan lezyonlarda genişleme aktif hastalığın göstergeleri olarak kabul edildi. İnaktif hastalık ise lezyonlarda üç aydan uzun bir süre değişiklik olmaması olarak tanımlandı (206).

Hastalık alt tiplerinin belirlenmesinde Avrupa Pediatrik Romatoloji Derneği'nin güncel morfea sınıflandırması kullanıldı (6).

Çalışmaya katılan tüm kişilerden jelli sarı kapaklı biyokimya tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance) 5 ml kan örneği alındı. Alınan kanlar 20 dk bekletildikten sonra 1500 x g'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi ve süpernatanları ayrılıp porsiyonlanarak analizler için çalışma gününe kadar –80 derecede saklandı.

3.3. Kullanılan Cihazlar

Numunelerin saklanması için derin dondurucu (New Brunswick Scientific U570), Soğutmalı Santrifüj (Thermo Scientific SL 16 R, UK) ve numunelerin porsiyonlanması için kalibre edilmiş pipet (Thermo Scientific, FINNIPIPETTE F2 Finland) kullanıldı. C reaktif protein ve Romatoid Faktör nefelometrik yöntemle BNII Siemens cihazında çalışıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı VISION-CC cihazında çalışıldı.

3.4. ELISA Yöntemi ile Parametrelerin Ölçülmesi

ELISA yöntemiyle ölçülen parametreler için Thermo Fisher Scientific Multiscan Go (Finland) cihazı kullanıldı.

3.4.1. İnterlökin-6

İnterlökin-6 tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (BT LAB IL-6 ELİSA Kit, Cat. No: E0090Hu) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/L olarak ifade edildi. Analiz aralığı 2-600 ng/L ve hassasiyet 1,03 ng/L'dir. Presizyon, intra-assay CV<% 8 ve inter-assay için CV< % 10'dur.

3.4.2. İnterlökin -13

İnterlökin -13 tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (BT LAB IL-13 ELİSA Kit, Cat. No: E0098Hu) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/L olarak ifade edildi. Analiz aralığı 0,5-100

ng/L ve hassasiyet 0,2 ng/L'dir. Presizyon, intra-assay CV<% 8 ve inter-assay için CV< % 10'dur.

3.4.3. İnterlökin - 4

İnterlökin - 4 tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (BT LAB IL-4 ELİSA Kit, Cat. No: E0092Hu) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/L olarak ifade edildi. Analiz aralığı 5-1000 ng/L ve hassasiyet 2,53 ng/L'dir. Presizyon, intra-assay CV<% 8 ve inter-assay için CV< % 10'dur.

3.4.4. Progranulin

Progranulin tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (BT LAB Progranulin ELİSA Kit, Cat. No: E1755Hu) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 10-700 ng/mL ve hassasiyet 5,12 ng/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV<% 8 ve inter-assay için CV< % 10'dur.

3.4.5. Tümör Nekroz Faktör-Alfa

Tümör Nekroz Faktör-Alfa tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (BT LAB TNF- alfa ELİSA Kit, Cat. No: E0082Hu) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/L olarak ifade edildi. Analiz aralığı 3-900 ng/L ve hassasiyet 1,52 ng/L'dir. Presizyon, intra-assay CV<% 8 ve inter-assay için CV< % 10'dur.

3.4.6. İnterlökin -2

İnterlökin-2 tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (BT LAB IL-2 ELİSA Kit, Cat. No: E0094Hu) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/L olarak ifade edildi. Analiz aralığı 5-2000

ng/L ve hassasiyet 2,51 ng/L'dir. Presizyon, intra-assay CV<% 8 ve inter-assay için CV< % 10'dur.

3.5. Verilerin İstatistiksel Analizi

Demografik bilgilerin ve tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde Ortalama±Standart Sapma, sayı (n) ve yüzde (%) değerleri kullanıldı. Çalışmada yer alan yaş, PGRN, TNF-α, IL-13, IL-6, IL-4, IL-2 gibi sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu grafiksel olarak ve Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin tamamının normal dağılıma uymadıkları belirlendi. Hasta-Kontrol gruplamasına göre PGRN, TNF-α, IL-13, IL-6, IL-4, IL-2 değerlerinin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta bireylerde hastalık alt tiplerine göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis non-parametrik varyans analizine başvuruldu. Hastalık aktivitesi gruplamasına göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare (χ^2) test istatistiği verildi. İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 34 morfea hastası ve kontrol grubunu oluşturan 34 sağlıklı gönüllü olmak üzere toplam 68 kişi dahil edildi. Hastaların %79.4'ü (n=27) kadın, %20.6'sı (n=7) erkekti. Kontrol grubunda yer alan bireylerin %79.4'ü (n=27) kadın, %20.6'sı (n=7) erkekti. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0.617). Hastaların yaş ortalaması 48.88±12.37, kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması 49.21±12.29 olarak saptandı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0.956). Hastalık süresi ortalama 42.85±32.17 ay (1-120 ay) olarak tespit edildi.

Hastaların %44.2'sinde (n=15) jeneralize, %38.2'sinde (n=13) sınırlı, %8.8'inde (n=3) lineer, %8.8'inde (n=3) mikst morfea mevcuttu. Bir hastada diyabet, bir hastada epilepsi ve bir hastada prolaktinoma eşlik etmekteydi. Ekstrakutanöz tutulum saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n (%)
Cinsiyet	
Kadın	27 (79.4)
Erkek	7 (20.6)
Yaş (yıl),Ort±SS	48.88±12.37
Hastalık Süresi (ay) Ort±SS	42.85±32.17
≤ 2 yıl	14 (41.1)
> 2 yıl	20 (58.9)
Hastalık Alt Tip	
Jeneralize	15 (44.2)
Lineer	3 (8.8)
Mikst	3 (8.8)
Sınırlı	13 (38.2)
Hastalık Aktivitesi	
Aktif	12 (35.3)
İnaktif	22 (64.7)
Eşlik Eden Hastalık	
Hipofizer Mikroadenom(Prolaktinoma)	1 (2.9)
Epilepsi	1 (2.9)
Diyabet	1 (2.9)

Hasta grubunun serum IL-2 seviyesi ortalama 1385.01±1700.29 ng/L idi. Kontrol grubunun serum IL-2 seviyesi ortalama 613.17±146.34 ng/L idi. Serum IL-2 seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı (z=2.866, p=0.004) (Tablo 5). Hasta ve kontrol grubunun serum PGRN, TNF-α, IL-13, IL-6, IL-4 ve IL-2 seviyelerinin istatistiksel analizi Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hasta ile kontrol grubunun PGRN, TNF-α, IL-13, IL-6, IL-4, IL-2 seviyelerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=34)	**Hasta (n=34)**	**Test İstatistiği**	
	Ort±SS	**Ort±SS**	**z**	**p***
Progranulin (ng/mL)	141.38±40.14	201.88±182.95	z=0.172	0.864
TNF-α (ng/L)	194.94±50.58	290.08±236.25	z=0.602	0.547
IL-13(ng/L)	31.46±13.76	37.59±28.64	z=0.356	0.722
IL-6(ng/L)	130.26±40.06	255.01±313.09	z=0.811	0.417
IL-4(ng/L)	291.24±73.25	438.09±438.55	z=1.235	0.217
IL-2(ng/L)	613.17±146.34	1385.01±1700.29	z=2.866	**0.004**

**Mann Whitney U Test İstatistiği*

Hastalık alt tipleri ve PGRN, TNF-α, IL-13, IL-6, IL-4, IL-2 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p=0.277, p=0.228, p=0.804, p=0.115, p=0.224, p=0.240) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastalık alt tiplerine göre PGRN, TNF-α, IL-13, IL-6, IL-4, IL-2 seviyelerinin karşılaştırılması.

	Jeneralize (n=15)	**Lineer (n=3)**	**Mikst (n=3)**	**Sınırlı (Plak) (n=13)**	**Test İstatistiği**	
	Ort±SS	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**Ort±SS**	**$\chi 2$**	**p****
Progranulin (ng/mL)	251.00±238.63	113.35±23.02	325.40±312.28	152.86±82.01	$\chi 2$=5.102	0.277
TNF-α (ng/L)	344.77±304.69	155.21±24.23	429.56±335.77	245.41±144.58	$\chi 2$=5.632	0.228
IL-13(ng/L)	41.20±35.59	22.92±3.84	49.57±34.75	35.85±23.79	$\chi 2$=1.628	0.804
IL-6(ng/L)	319.39±406.27	99.17±18.73	334.04±275.22	215.81±234.29	$\chi 2$=7.425	0.115
IL-4(ng/L)	548.32±585.49	209.49±51.53	528.15±338.71	366.60±282.56	$\chi 2$=5.688	0.224
IL-2(ng/L)	1763.98±2352.44	592.48±5.72	1704.23±1225.48	1129.46±955.08	$\chi 2$=5.501	0.240

***Kruskal Wallis Test İstatistiği*

Erken dönem ve geç dönem morfealı hastalar arasında PGRN, TNF-α, IL-13, IL-6, IL-4, IL-2 seviyeleri ve CRP, ESR yüksekliği ve RF pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0.769, p=0.545, p=0.522, p=0.641, p=0.274, p=0.849, p=0.966, p=0.794, p=0.396).

Lezyon sayısı ile PGRN, TNF-α, IL-13, IL-6, IL-4, IL-2 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (p=0.188, p=0.728, p=0.671, p=0.175, p=0.625).

Aktif hastalığı olan bireylerin %91.7'sinde (n=11) CRP'nin negatif, %8.3'ünde (n=1) pozitif, inaktif hastalığa sahip bireylerin ise %50.0'sinde (n=11) negatif, %50.0'sinde (n=11) ise pozitif olduğu belirlendi. Aktif ve inaktif hastalığı olan gruplar arasında CRP yüksekliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi (p=0.024). Ancak RF ve ESR dağılımı açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (p=0.647, p=0.529) (Tablo 7). Ayrıca hastalık aktivitesi ile PGRN, TNF-α, IL-13, IL-6, IL-4, IL-2 seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0.683, p=0.582, p=0.929, p=0.845, p=0.736, p=0.683).

Tablo 7. Hastalık aktivitesi ile CRP, RF ve ESR ilişkisi

		Aktif (n=12)	**İnaktif (n=22)**	**P******
		n (%)	**n (%)**	
CRP	Negatif	11 (91.7)	11 (50.0)	**0.024[ch]**
	Pozitif	1 (8.3)	11 (50.0)	
RF	Negatif	12 (100.0)	21 (95.5)	0.647[ch]
	Pozitif	0 (0.0)	1 (4.5)	
ESR	Negatif	12 (100.0)	20 (90.9)	0.529[ch]
	Pozitif	0 (0.0)	2 (9.1)	

****Ch:Ki kare Testi*

5. TARTIŞMA

Morfea, her yaştaki bireyi etkileyebilen, yaşam kalitesini ve fiziksel işlevi bozan, derinin ve deri altı bağ dokusunun otoimmün bir hastalığıdır. Morfea, enflamasyon ve fibrozis ile birlikte tekrarlayan ve iyileşen aktivite periyotları ve atrofiye neden olan hasar ile karakterizedir (181). Morfeada kontrolsüz hastalık aktivitesi kalıcı deformiteye ve fonksiyonel bozulmaya yol açabilir ve bu nedenle hasarı en aza indirmek için erken tanı ve tedavi zorunludur. Morfeanın patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Çalışmalarda genetik yatkınlık, travmatik veya çevresel faktörler ve vasküler düzensizlik gibi faktörlerle birlikte, bağışıklık sistemi düzensizlikleri ve fibrotik yolakları içeren çok faktörlü bir etiyoloji bildirilmektedir (149,181). Morfeada hastalık aktivitesini tanımlayan biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla hastalık aktivitesini belirlemede, biyobelirteçlerin rolü üzerine olan çalışmalarda sitokin seviyelerine odaklanılmıştır (149,207,208).

Fibrozisle karakterize olan morfeanın klinik özellikleri iyi tanımlanmış olsa da epidemiyolojisi ile ilgili veriler sınırlıdır. Morfea ile ilgili yapılan epidemiyolojik çalışmalarda morfeanın kadınlarda erkeklere göre 2,4 - 4,2 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15,20,22). Çalışmamızda morfea tanısı alan kadın sayısı erkeklere kıyasla yaklaşık 3,5 kat daha fazladır. Bu oran literatürde bildirilen oranlar ile benzerlik göstermektedir.

Morfea genellikle 40-50 yaş arasında ortaya çıkmaktadır (16,17). Morfea tanısı alan 101 hasta ile yapılan bir çalışmada hastaların yaş aralığı 20-83 yıl olup ortalama yaş 56,8 ± 14,8 yıl olarak bulunmuştur (209). İki yüz otuz dört erişkin hastanın değerlendirildiği bir diğer çalışmada hastalığın ortalama başlangıç yaşı 44,8 yıl olarak bulunmuştur (210). Yıldırım'ın morfealı hastalar ile yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 45,25±8,87 olarak bildirilmiştir (211). Çalışmamızda hasta grubun ortalama yaşı 48.88±12.37 yıl olup bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Morfeanın alt tiplerine göre dağılımına bakıldığında erişkin hastalarda sınırlı morfeanın en sık görülen alt tip olduğu belirtilmekle birlikte, bildirilen sıklık oranları değişkenlik göstermektedir. Yapılan çalışmalarda %35-%65 oranı ile en sık sınırlı morfeanın görüldüğü, sonrasında ise %24-%32 oranı ile jeneralize morfeanın ve %7-%34 oranı ile lineer morfeanın görüldüğü bildirilmiştir (16,17,183,211,212). Çalışmamızda hastaların %52,9'u jeneralize, %38,2'si sınırlı ve %8,8'i lineer morfea alt tipinde idi.

Progranulin, embriyonik gelişim, yara iyileşmesi, tümör oluşumu, nörodejenerasyon ve benzeri birçok fizyolojik ve patolojik süreçte yer alan pleiotropik bir büyüme faktörüdür (4). PGRN, fizyolojik koşullar altında deride perivasküler mononükleer infiltratta eksprese edilir, ancak yaralanmadan sonra ekspresyonu dermal fibroblastlarda ve endotel hücrelerinde yüksek oranda indüklenir (213). He ve arkadaşları, PGRN'nin doğrudan dermal fibroblastlar üzerine etki edebileceğini ve yara iyileşmesi sırasında fibroblastların proliferasyonunu ve migrasyonunu destekleyebileceğini bildirmişlerdir (214). PGRN'nin kolorektal kanser ve epitelyal yumurtalık kanserinde, kanserle ilişkili fibroblastları aktive edebildiği bildirilmiştir (215,216). Ayrıca PGRN'nin TNF reseptörlerine bağlanarak fibrozisi düzenlemek için güçlü bir sitokin olan TNF-α'yı antagonize ettiği de bilinmektedir (217,218). Bu veriler, PGRN'nin morfeada dermal fibrozisin gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Literatürde özellikle sistemik skleroderma gibi otoimmun deri hastalıklarının patogenezinde PGRN'nin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur (5,219). Fakat morfeada PGRN'nin araştırıldığı çalışma sayısı oldukça azdır (5,220).

Sistemik sklerozda olduğu gibi Th hücrelerinin ve bu hücrelerle ilişkili sitokinlerin morfealı hastaların serum ve dokularında saptanmasının bu hücre ve sitokinlerin morfea patofizyolojisine katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (2). Yang ve arkadaşları PGRN'nin sistemik skleroderma patogenezindeki rolünü araştırmak için hem insanlarla hem de deneysel modelli bir çalışma yapmışlardır. Çalışmanın sonucunda sistemik skleroderma hastalarının serumunda ve skleroderma fare modelinin deri lezyonlarında PGRN ekspresyonunun arttığı bildirilmiştir. PGRN'nin sistemik sklerodermada aşırı ekspresyonu, TGF-β reseptör I'in artışıyoluyla TGF-β/Smad3 sinyalini uyarır. Ayrıca PGRN geninin baskılandığı farelerde yapılan

deneyde hem dermal fibrozisin zayıflaması hem de lezyon miyofibroblast farklılaşmasının iyileşmesi gösterilmiştir. Bu sonuçlar, PGRN'nin hem insan hem de fare modellerinde sistemik skleroderma patogenezinde rol oynadığını göstermektedir (219). Miyagawa ve arkadaşları morfealı hastaların deri lezyonlarında PGRN ve TNF-α ekspresyon seviyelerini araştırmışlar ve PGRN ve TNF-α seviyelerinin, sağlıklı kontrol derisine kıyasla yükseldiği saptamışlardır (220). Çalışmamız, morfealı hastalarda serumda PGRN seviyesini değerlendiren ilk çalışmadır. PGRN seviyesi hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulunmakla birlikte aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Morfea patogenezinde insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), Th1 ve Th2 hücreleri ile ilişkili IL-4, IL-6, TGF-β1, TGF-β2 gibi sitokinler rol oynamaktadır (16, 142). Altta yatan genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin varlığında ortaya çıkan vasküler hasarı takiben adezyon moleküllerinin ekspresyonlarında artış sonucu enflamatuar hücreler lezyon bölgesine göç eder. Toplanan enflamatuar hücreler TGF-β gibi sitokinlerin üretilmesini tetikler. Hastalığın erken aktif fazında Th1 ilişkili sitokinler olan IL-2, TNF-α ve IL-6 aracılı enflamasyon ile fibrozis başlar. Enflamasyonun devamı Th17 ilişkili IL-1, IL-17, IL-22 ve TGF-β üretimi ile olmaktadır. Özellikle Th1, Th2 ve Th17 hücreleri ile ilişkili sitokinler, hem sistemik skleroderma hem de morfea patogenezinde rol oynar (2,13). Uziel ve arkadaşları morfea tanısı alan 17 hasta ile yaptıkları çalışmada serum IL-2 reseptör seviyelerinin aktif ve inaktif hastalık arasında farklı olup olmadığını araştırmış ve ortalama IL-2 reseptör seviyesini aktif hastalığı olanlarda, aktif hastalığı olmayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek saptamışlardır (221). Ihn ve arkadaşlarının morfealı 48 hasta, sistemik sklerodermalı 20 hasta ve 20 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada IL-2 seviyeleri araştırılmıştır. Morfealı hastaların serumunda IL-2 saptanırken, sağlıklı kontrollerde saptanmadığı ve IL-2 seviyesinin jeneralize morfealı hastalarda lineer morfealı hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek saptandığı bildirilmiştir (148). Çalışmamızda da benzer olarak hasta grubunun IL-2 seviyesinin (1385.01±1700.29) kontrol grubuna (613.17±146.34) kıyasla daha yüksek olduğu ve bu yüksekliğin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi. Ancak aktif hastalığı olan ve olmayan hasta grupları ve morfea alt tipleri arasında IL-2 seviyesi açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Sonuçlarımız Ihn ve ark.'nın çalışması ile uyumlu, ancak Uziel ve

ark.'dan farklıdır. Bu farklılık hem çalışma yönteminin farklılığından, hem de çalışmaya dahil edilen hasta grubunun hastalık yaygınlığı, ekstrakutanöz tutulum gibi klinik açıdan homojen olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Morfeada kollajen ve diğer hücre dışı matriks bileşenlerinin aşırı çoğalmasından ve birikmesinden dolayı derinin sertleşmesi, hastalığın son ve en belirgin aşamasıdır. Morfea modelinin oluşturulduğu farelerde yapılan in vitro deneylerde dermal skleroz bölgesinde IL-4'ün ekspresyonunun aktivasyonu saptanmış, ayrıca IL-4'ün TGF-β seviyesini düzenlediği ve TGF-β'nin aşağı regülasyonunun deney hayvanlarında kutanöz fibrozu önlediği gösterilmiştir (89,199). Ihn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada morfealı hastalardan alınan serumda IL-4 saptanırken, sağlıklı kontrollerde saptanmadığı bildirilmiştir (148). Çalışmamızda ise kontrol ve hasta grubu arasında IL-4 açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Zhu ve arkadaşları morfealı hastalarda lezyonlu deride IL-6 seviyesini ve IL-6'nın epidermal değişiklikler ile ilişkisini incelemişlerdir. Çalışmanın sonucunda lezyon bölgesinde IL-6 seviyesinin arttığı, keratinosit kaynaklı anormal IL-6 ekspresyonunun epidermisin kalınlaşması ve kuruluğu ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (222). Bir başka çalışmada morfealı hastalardan alınan serumda IL-6 seviyelerinin saptandığı, ancak sağlıklı kontrollerde saptanmadığı bildirilmiştir (148). Çalışmamızda ise kontrol ve hasta grubu arasında IL-6 açısından anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

İnflamatuar ve otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli rolü olan sitokinlerden biri de TNF-α'dır. Çalışmalar, bu sitokinin bağ dokusu hastalıklarının patogenezindeki önemli bir rolü olduğunu işaret etmektedir (223-225). Nylec ve arkadaşlarının yaptıkları randomize kontrollü çalışmada morfealı hastaların serumunda TNF-α reseptör tip 1 seviyelerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda morfealı hastaların serumundaki TNF-α reseptör tip 1 konsantrasyonu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır (226). Hasegawa ve arkadaşlarının morfea tanılı 45 hasta ve 20 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada TNF-α düzeylerini ve bu düzeylerin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırılmış ve hastaların serum TNF-α düzeyleri, sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca yüksek TNF-α seviyelerinin, lineer lezyonların sayısı ve

kas tutulumu ile önemli ölçüde korele olduğu bildirilmiştir (147). Çalışmamızda ise kontrol ve hasta grubu arasında TNF-α açısından anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir. Bu durum lineer morfealı hasta sayısının azlığı ve ekstrakutanöz tutulum olmamasıyla ilişkili olabilir.

Yapılan bir çalışmada morfealı hastalarda IL-13 düzeyleri ve bu düzeylerin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırılmıştır. Hastaların serum IL-13 düzeyleri sağlıklı kontrollere kıyasla önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır. Ayrıca yüksek IL-13 seviyelerinin de plak lezyon sayısı ve toplam lezyon sayısı ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir (147). Çalışmamızda kontrol ve hasta grubu arasında IL-13 seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilemedi. Ayrıca IL-13 seviyesi ile plak lezyon sayısı ve toplam lezyon sayısı arasında da ilişki saptanmadı.

Morfeada Th1, Th2 ve Th17 hücre alt grupları arasındaki dengesizliğin, hastalığın erken evrelerinde (Th1 ve Th17 baskın) enflamasyona ve hastalığın daha sonraki aşamalarında (Th2 baskın) fibroza neden olduğu varsayılmaktadır (2). Bildiğimiz kadarıyla morfeada hastalık süresi ile PGRN'nin araştırıldığı çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastalık süresi ile PGRN, TNF-α, IL-13, IL-6, IL-4, IL-2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi.

Yapılan çalışmalarda morfea hastalarının %3-16'sında RF'nin pozitif olduğu bildirilmiştir(3). Çalışmanın yapıldığı en büyük kohortu, hastalığı çocuk yaşta başlayan bireyler oluşturmaktadır ($n = 464$). Bu kohortta, çalışmaya katılanların %16'sında RF pozitifliği saptandığı ve bu pozitifliğin artrit ve kas-iskelet sistemi belirtileriyle pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (17). Bu sonuç, RF'nin pozitif olduğu hastalarda eklemlerin klinik olarak daha fazla takip edilmesi gerektiğini göstermektedir (227-229). Zulian ve arkadaşlarının 168 morfealı hastada yaptıkları geniş ölçekli çalışmada ANA ve RF prevalansının ekstrakutanöz tutulumu olan hastalarda, sadece deri tutulumu olan hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (186). Çalışmamızda RF pozitifliği açısından hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Morfea varyantlarından biri olan eozinofilik fasiit'de eozinofili, hipergammaglobulinemi, ESR yüksekliği ve nadiren trombositopeni ve anemi gözlenebilmektedir (6,179). Pediatrik morfealı hasta grubunda yapılan bir çalışmada ESR, CRP, beyaz küre yüksekliği gibi enflamatuvar

parametrelerde değişim saptanmamıştır (17). Ancak derin morfeası olan ve ekstrakütanöz tutulumu olan bazı hastalarda bu parametrelerde yükseklik bildirilmiştir (227). Bizim çalışmamızda hastalık aktivitesi ile CRP seviyeleri arasında ilişki saptanmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Morfealı hastaların serumlarında IL-2, IL-4, IL-6, IL-13 ve TNF-α gibi çok sayıda potansiyel biyobelirtecin varlığından bahsedilmiş olsa da geniş ölçekli çalışma sayısı çok azdır. Literatürden edindiğimiz bilgiler dâhilinde daha önce morfea ile serum PGRN, TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6 ve IL-13 düzeylerinin bir arada değerlendirildiği bir çalışmanın mevcut olmaması nedeniyle bu çalışma bu konudaki ilk çalışmadır.
2. Bu çalışma morfealı hastalarda insan serumunda PGRN ölçümü yapılan ilk çalışmadır. Çalışmamızda hasta grubunun PGRN seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
3. Bu çalışmada IL-2 hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı. IL-2 morfea patogenezinde yer alan sitokinlerden biridir ve IL-2'nin morfeada bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.
4. PGRN'nin morfea patogenezindeki rolünü belirleyebilmek için prospektif tasarımda ve geniş hasta kohortunda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Morfea ile progranulin ve diğer biyobelirteçler arasındaki ilişkinin gösterilmesi hastalık patogenezinin anlaşılmasına, hastalığa yatkınlık oluşturan durumların belirlenmesine ve kişisel tedavi modalitelerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Careta MF, Romiti R. Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. An Bras Dermatol. 2015;90(1):62-73.

2. Kurzinski K, Torok KS. Cytokine profiles in localized scleroderma and relationship to clinical features. Cytokine. 2011;55(2):157-64.

3. Khatri S, Torok KS, Mirizio E, Liu C, Astakhova K. Autoantibodies in Morphea: An Update. Front Immunol. 2019;10:1487.

4. Jian J, Li G, Hettinghouse A, Liu C. Progranulin: A key player in autoimmune diseases. Cytokine. 2018;101:48-55.

5. Klemm P, Assmann G, Preuss K, Fadle N, Regitz E, Martin T, vd. Progranulin autoantibodies in systemic sclerosis and autoimmune connective tissue disorders: A preliminary study. Immun Inflamm Dis. 2019;7(4):271-5.

6. Rodríguez-Salgado P, García-Romero MT. Morphea: a practical review of its diagnosis, classification and treatment. GMM. 2020;155(5):3731.

7. Sink JR, Chiu YE. Pediatric morphea state-of-the-art literature review: Reframing morphea as a systemic disease. Pediatr Dermatol. 2021;38(5):1020-31.

8. Bolognia JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatoloji. Second edition. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2012:1469-84.

9. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. Üçüncü Baskı ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008:1021-92 .

10. Penmetsa GK, Sapra A. Morphea [Internet]. StatPearls [Internet]. StatPearls https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559010/

11. Florez-Pollack S, Kunzler E, Jacobe HT. Morphea: Current concepts. Clinics in Dermatology. 2018;36(4):475-86.

12. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. J Rheumatol. 1997;24(1):73-80.

13. George R, George A, Kumar TS. Update on Management of Morphea (Localized Scleroderma) in Children. Indian Dermatol Online J. 2020;11(2):135-45.

14. Mansour M, Liy Wong C, Zulian F, Li S, Morishita K, Yeh EA, vd. Natural history and extracutaneous involvement of congenital morphea: Multicenter retrospective cohort study and literature review. Pediatr Dermatol. 2018;35(6):761-8.

15. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG, vd. Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. Rheumatology. 2006;45(5):614-20.

16. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. J Am Acad Dermatol. 2011;64(2):217-28; quiz 229-30.

17. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. Archives of dermatology. 2009;145(5):545-50.

18. Robertson LP, Davies MG, Hickling P. Generalized morphoea in a patient with Felty's syndrome. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2000;14(3):191-2.

19. 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.

20. Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. Journal of the American Academy of Dermatology. 2008;59(3):385-96.

21. Arif T, Adil M, Amin SS, Tahseen M, Dorjay K, Mohtashim M, vd. Clinico-epidemiological Study of Morphea from a Tertiary Care Hospital. Curr Rheumatol Rev. 2018;14(3):251-4.

22. Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK, Behl PN, Choudhary M, Bajaj P. Localized scleroderma/morphea. International journal of dermatology. 2002;41(8):467-75.

23. Mckee HP. Pathology of the skin with clinical correlations. Elsevier Mosby. 2005;12:1599-601.

24. Wolff H. Diseases of hair. Braun-Falco's Dermatology. Ed. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, Braun-Falco O. Italy. Springer; 2009.

25. Pham AK, Srivastava B, Deng A. Pregnancy-associated morphea: a case report and literature review. Dermatol Online J. 2017;23(1):13030/qt5qv9f9h3.

26. Boyd AS, Neldner KH. The isomorphic response of Koebner. International journal of dermatology. 1990;29(6):401-10.

27. Wolf R, Brenner S, Ruocco V, Filioli FG. Isotopic response. International journal of dermatology. 1995;34(5):341-8.

28. Wolf R, Wolf D, Ruocco V, Ruocco E. The role of skin trauma (isotopic and isomorphic) in the distribution of morphea. J Am Acad Dermatol. 2015;72(3):560-1.

29. Grabell D, Hsieh C, Andrew R, Martires K, Kim A, Vasquez R, vd. The role of skin trauma in the distribution of morphea lesions: a cross-sectional survey of the Morphea in Adults and Children cohort IV. Journal of the American Academy of Dermatology. 2014;71(3):493-8.

30. Noh TW, Park SH, Kang YS, Lee UH, Park HS, Jang SJ. Morphea developing at the site of healed herpes zoster. Annals of Dermatology. 2011;23(2):242-5.

31. Torrelo A, Suárez J, Colmenero I, Azorín D, Perera A, Zambrano A. Deep Morphea after Vaccination in Two Young Children. Pediatr Dermatol. 2006;23(5):484-7.

32. Matsumoto M, Yamamoto T. Pediatric generalized morphea that developed at a BCG vaccination site. Actas dermo-sifiliograficas. 2014;106(2):150-2.

33. Schmutz JL, Posth M, Granel F, Trechot P, Barbaud A. Localized scleroderma after hepatitis B vaccination. Presse medicale 2000;29(19):1046.

34. López SR, García YH, Díez SG, Allende BV. Morphea and extragenital lichen sclerosus et atrophicus after influenza vaccination. Actas dermo-sifiliograficas. 2018;109(1):86-8.

35. Viladomiu E, Valls A, Zabaleta B, Moreno A, Pérez N. Deep morphea in a child after pneumococcal vaccination. Indian journal of dermatology, venereology and leprology. 2014;80(3):259.

36. Drago F, Rampini P, Lugani C, Rebora A. Generalized morphoea after antitetanus vaccination. Clinical and experimental dermatology. 1998;23(3):142.

37. Lembo S, Megna M, Balato A, Balato N. "Cowboy's belt with revolver" scleroderma caused by vitamin K1 injections. G Ital Dermatol Venereol. 2012;147(2):203-5.

38. Wilkins K, DeKoven J, Assaad D. Cutaneous reactions associated with vitamin K1. Journal of cutaneous medicine and surgery. 2000;4(3):163-7.

39. Alonso-Llamazares J, Ahmed I. Vitamin K1-induced localized scleroderma (morphea) with linear deposition of IgA in the basement membrane zone. J Am Acad Dermatol. 1998;38(2 Pt 2):322-4.

40. Bourrat E, Moraillon I, Vignon-Pennamen MD, Fraitag S, Cavelier-Balloy B, Cordoliani F, vd. [Scleroderma-like patch on the thigh in infants after vitamin K injection at birth: six observations]. Ann Dermatol Venereol. 1996;123(10):634-8.

41. Pang BK, Munro V, Kossard S. Pseudoscleroderma secondary to phytomenadione (vitamin K1) injections: Texier's disease. Australas J Dermatol. 1996;37(1):44-7.

42. Morell A, Betlloch I, Sevila A, Bañuls J, Botella R. Morphea-like reaction from vitamin K1. Int J Dermatol. 1995;34(3):201-2.

43. Guidetti MS, Vincenzi C, Papi M, Tosti A. Sclerodermatous skin reaction after vitamin K1 injections. Contact Dermatitis. 1994;31(1):45-6.

44. Pujol RM, Puig L, Moreno A, Pérez M, de Moragas JM. Pseudoscleroderma secondary to phytonadione (vitamin K1) injections. Cutis. 1989;43(4):365-8.

45. Ho J, Rothchild YH, Sengelmann R. Vitamin B12-associated localized scleroderma and its treatment. Dermatol Surg 2004;30(9):1252-5.

46. Peterson E, Steuer A, Franco L, Nolan MA, Lo Sicco K, Franks AG. Morphoea induced by treatment with interferon beta-1a. Br J Dermatol. 2020;182(1):244-6.

47. Bezalel SA, Strober BE, Ferenczi K. Interferon beta-1a–induced morphea. JAAD case reports. 2015;1(1):15.

48. Ozlu E, Karadag AS, Akdeniz N, Uzuncakmak TK, Zemheri E, Ozkanli S. Morphea secondary to interferon beta1b injection: a case and review of the literature. Dermatol Online J. 2019;25(4):13030/qt41v3p52s.

49. Tosti A, Manuzzi P, Bardazzi F. Isomorphic phenomenon in morphea. Dermatology. 1988;177(3):192-192.

50. Bellman B, Berman B. Localized indurated brown plaques on arms and right buttock. Pentazocine-induced morphea. Arch Dermatol. 1996;132(11):1366-7, 1368-9.

51. Wanchu A, Misra R. Limited cutaneous scleroderma induced by pentazocine abuse. J Assoc Physicians India. 1995;43(2):145.

52. Wallace BJ, Tan KB, Pett SL, Cooper DA, Kossard S, Whitfeld MJ. Enfuvirtide injection site reactions: a clinical and histopathological appraisal. Australas J Dermatol. 2011;52(1):19-26.

53. Chimenti MS, Teoli M, Di Stefani A, Giunta A, Esposito M, Perricone R. Resolution with rituximab of localized scleroderma occurring during etanercept treatment in a patient with rheumatoid arthritis. Eur J Dermatol. 2013;23(2):273-4.

54. Stewart FA, Gavino ACP, Elewski BE. New side effect of TNF-alpha inhibitors: morphea. Skinmed. 2013;11(1):59-60.

55. Ueda T, Niiyama S, Amoh Y, Katsuoka K. Linear scleroderma after contusion and injection of mepivacaine hydrochloride. Dermatology online journal. 2010;16(5).

56. Moretti A, Bianchi F, Abbate IV, Gherardi G, Bonavita M, Passoni E, vd. Localized morphea after breast implant for breast cancer: A case report. Tumori. 2018;104(6):NP25-8.

57. Granel B, Serratrice J, Gaudy C, Weiller-Merli C, Bonerandi JJ, Lepidi H, vd. Localized morphea after silicone-gel-filled breast implant. Dermatology. 2001;202(2):143-4.

58. Di Lorenzo G, Mansueto P, Melluso M, Sangiorgi GB, Cigna D, Candore G, vd. Morphea after silicone gel breast implantation for cosmetic reasons in an HLA-B8, DR3-positive woman. Int Arch Allergy Immunol. 1997;112(1):93-5.

59. Lazar AP, Lazar P. Localized morphea after silicone gel breast implantation: more evidence for a cause-and-effect relationship. Arch Dermatol. 1991;127(2):263.

60. Saracino AM, Denton CP, Orteu CH. The molecular pathogenesis of morphoea: from genetics to future treatment targets. British Journal of Dermatology. 2017;177(1):34-46.

61. Peroni A, Zini A, Braga V, Colato C, Adami S, Girolomoni G. Drug-induced morphea: Report of a case induced by balicatib and review of the literature. Journal of the American Academy of Dermatology. 2008;59(1):125-9.

62. Rünger TM, Adami S, Benhamou CL, Czerwiński E, Farrerons J, Kendler DL, vd. Morphea-like skin reactions in patients treated with the cathepsin K inhibitor balicatib. J Am Acad Dermatol. 2012;66(3):e89-96.

63. Bouchard SM, Mohr MR, Pariser RJ. Taxane-induced morphea in a patient with CREST syndrome. Dermatol Reports. 2010;2(1):e9.

64. Battafarano DF, Zimmerman GC, Older SA, Keeling JH, Burris HA. Docetaxel (Taxotere) associated scleroderma-like changes of the lower extremities. A report of three cases. Cancer. 1995;76(1):110-5.

65. Acar A, Oraloglu G, Yaman B, Karaarslan I. Nivolumab-induced plaque morphea in a malign melanoma patient. J Cosmet Dermatol. 2021;20(8):2645-7.

66. Dal Bello G, Rosina P, Colato C, Girolomoni G. Nivolumab induced morphea. G Ital Dermatol Venereol. 2020;155(5):701-2.

67. Saag KG, de Villiers TJ, Alexandersen P, Jacobe H, Kovarik C, Werth VP, vd. Morphea-like skin lesions reported in the phase 3 Long-Term Odanacatib Fracture Trial (LOFT) in postmenopausal women with osteoporosis. J Am Acad Dermatol. 2021;84(4):1113-9.

68. Pettit C, Mosser-Goldfarb J. A Case of Minocycline-induced Linear Morphea Reactivation. J Clin Aesthet Dermatol. 2021;14(2):44-5.

69. Makihara-Inukai M, Takeichi T, Ogawa-Momohara M, Muro Y, Akiyama M. Morphea in a Crohn's disease patient undergoing ustekinumab treatment. Eur J Dermatol. 2021;31(1):96-7.

70. Steuer AB, Peterson E, Lo Sicco K, Franks AG. Morphea in a patient undergoing treatment with ustekinumab. JAAD Case Rep. 2019;5(7):590-2.

71. Cheng MW, Hisaw LD, Bernet L. Generalized morphea in the setting of pembrolizumab. Int J Dermatol. 2019;58(6):736-8.

72. Herrscher H, Tomasic G, Castro Gordon A. Generalised morphea induced by pembrolizumab. Eur J Cancer. 2019;116:178-81.

73. Torrente-Segarra V, Campo P, Heredia S, Heras-Mulero C, Bonet M. Linear localized morphea associated with golimumab in a patient with spondyloarthritis. Reumatol Clin (Engl Ed). 2020;16(4):303-5.

74. Ramírez J, Hernández MV, Galve J, Cañete JD, Sanmartí R. Morphea associated with the use of adalimumab: a case report and review of the literature. Mod Rheumatol. 2012;22(4):602-4.

75. Mattozzi C, Richetta AG, Cantisani C, Giancristoforo S, D'Epiro S, Gonzalez Serva A, vd. Morphea, an unusual side effect of anti-TNF-alpha treatment. Eur J Dermatol. 2010;20(3):400-1.

76. Waki Y, Kamiya K, Maekawa T, Komine M, Murata S, Ohtsuki M. Localized scleroderma occurring after treatment of chronic hepatitis C with sofosbuvir and ribavirin. J Dermatol. 2019;46(1):e34-5.

77. Bork K, Korting GW. Symptomatic scleroderma caused by bleomycin. Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete. 1983;34(1):10-2.

78. Cohen IS, Mosher MB, O'Keefe EJ, Klaus SN, De Conti RC. Cutaneous toxicity of bleomycin therapy. Archives of dermatology. 1973;107(4):553-5.

79. Kim KH, Yoon TJ, Oh CW, Ko GH, Kim TH. A case of bleomycin-induced scleroderma. Journal of Korean medical science. 1996;11(5):454-6.

80. Asano Y, Ihn H, Shikada J, Kadono T, Kikuchi K, Tamaki K. A case of peplomycin-induced scleroderma. The British journal of dermatology. 2004;150(6):1213-4.

81. Bernstein RM, Hall MA, Gostelow BE. Morphea-like reaction to D-penicillamine therapy. Annals of the rheumatic diseases. 1981;40(1):42-4.

82. Dourmishev LA, Stomonjakova SR, Dourmishev AL. D-penicillamine induced polymyositis and morphea in a woman with Hashimoto thyroiditis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2002;16(5):538-9.

83. Liddle BJ. Development of morphoea in rheumatoid arthritis treated with penicillamine. Annals of the rheumatic diseases. 1989;48(11):963.

84. Leshin B, Piette WW, Caplan RM. Morphea after bromocriptine therapy. Int J Dermatol. 1989;28(3):177-9.

85. Joly P, Lampert A, Thomine E, Lauret P. Development of pseudobullous morphea and scleroderma-like illness during therapy with L-5-hydroxytryptophan and carbidopa. J Am Acad Dermatol. 1991;25(2 Pt 1):332-3.

86. Lampert A, Joly P, Thomine E, Ortoli JC, Lauret P. [Scleroderma-like syndrome with bullous morphea during treatment with 5-hydroxytryptophan, carbidopa and flunitrazepam]. Ann Dermatol Venereol. 1992;119(3):209-11.

87. Kraigher O, Brenner S, Tur E. Anti-double-stranded DNA-positive unilateral generalized morphea in an adult, possibly exacerbated by ibuprofen. Arch Dermatol. 2009;145(7):844-6.

88. Ferzli GT, El-Tal A el-Kader, Kibbi AG, Mikati MA. Localized morphea: a rare adverse effect of valproic acid. Pediatr Neurol. 2003;29(3):253-5.

89. Avouac J. Mouse model of experimental dermal fibrosis: the bleomycin-induced dermal fibrosis. İçinde: Arthritis Research. Springer; 2014. s. 91-8.

90. Trevisan G, Rees DH, Stinco G. Borrelia burgdorferi and localized scleroderma. Clinics in dermatology. 1994;12(3):475-9.

91. Habicht GS, Beck G, Benach JL, Coleman JL, Leichtling KD. Lyme disease spirochetes induce human and murine interleukin 1 production. The Journal of Immunology. 1985;134(5):3147-54.

92. Malewska-Woźniak A, Ja\lowska M, Lodyga M, Osmola-Mańkowska A, Adamski Z. Serological Evidence of Borrelia burgdorferi in Patients with Morphea from West-Central Poland: An Original Paper and Review of Literature. Vector-Borne and Zoonotic Diseases. 2021;21(9):653-8.

93. Longo F, Saletta S, Lepore L, Pennesi M. Localized scleroderma after infection with Epstein-Barr virus. Clin Exp Rheumatol. 1993;11(6):681-3.

94. Oiso N, Fukai K, Hosomi N, Ishii M. Guttate morphoea in human T-cell lymphoma/lymphotrophic virus type-1 (HTLV-1) infection. Clin Exp Dermatol. 2003;28(4):380-2.

95. Espaol T, Pascual C, Huguet P, Caragol I, Hernandez M, Bertran JM. Circumscribed scleroderma in congenital rubella syndrome with hypogammaglobulinemia. Allergy. 1998;53(10):1005-6.

96. Telakis E, Nikolaou A. Localized scleroderma (morphea) in a patient with chronic hepatitis C. European journal of gastroenterology & hepatology. 2009;21(4):396.

97. Mihas AA, Abou-Assi SG, Heuman DM. Cutae morphea associated with chronic hepatitis C. Journal of hepatology. 2003;39(3):458-9.

98. Badri T, El Euch D, Maamouri N, Tekaya B. Generalized cutaneous morphea in a patient with post-hepatitis C cirrhosis. Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica, et Adriatica. 2007;16(1):40-1.

99. de Oliveira FL, de Barros Silveira LKC, Rambaldi MLC, Barbosa FC. Localized scleroderma associated with chronic hepatitis C. Case reports in dermatological medicine. 2012;2012.

100. Guerra Romero AR, Pérez Figueras M, Alonso López S. Successful evolution of morphea after hepatitis C virus eradication with direct-acting antiviral agent treatment. Rev Esp Enferm Dig. 2019;111(12):973.

101. Gambichler T, Scheel CH, Boms S. Radiation-induced morphea - a rare, but not to be dismissed, adverse effect of radiotherapy. Dermatol Ther. 2021;34(5):e15041.

102. Perna D, Margheim A, Schadt CR. Radiation-induced morphea and dystrophic calcinosis cutis of the breast. Int J Dermatol. 2021;60(9):e373-5.

103. Bleasel NR, Stapleton KM, Commens C, Ahern VA. Radiation-induced localized scleroderma in breast cancer patients. Australasian journal of dermatology. 1999;40(2):99-102.

104. Spalek M, Jonska-Gmyrek J, Ga\lecki J. Radiation-induced morphea–a literature review. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2015;29(2):197-202.

105. Colver GB, Rodger A, Mortimer PS, Savin JA, Neill SM, Hunter JAA. Post-irradiation morphoea. British Journal of Dermatology. 1989;120(6):831-5.

106. Schaffer JV, Carroll C, Dvoretsky I, Huether MJ, Girardi M. Postirradiation morphea of the breast presentation of two cases and review of the literature. Dermatology. 2000;200(1):67-71.

107. Alhathlool A, Hein R, Andres C, Ring J, Eberlein B. Post-irradiation morphea: case report and review of the literature. Journal of dermatological case reports. 2012;6(3):73.

108. Herrmann T, Günther C, Csere P. Localized morphea–a rare but significant secondary complication following breast cancer radiotherapy. Strahlentherapie und Onkologie. 2009;185(9):603-7.

109. Bonilla-Abadía F, Muñoz-Buitrón E, Ochoa CD, Carrascal E, Cañas CA. A rare association of localized scleroderma type morphea, vitiligo, autoimmune hypothyroidism, pneumonitis, autoimmune thrombocytopenic purpura and central nervous system vasculitis. Case report. BMC research notes. 2012;5(1):1-5.

110. Brenner W, Diem E, Gschnait F. Coincidence of vitiligo, alopecia areata, onychodystrophy, localized scleroderma and lichen planus. Dermatology. 1979;159(4):356-60.

111. Chapagain P, Agrawal S. Co-occurrence of progressive hemifacial atrophy due to morphea with homolateral segmental vitiligo: A case report. Clin Case Rep. 2021;9(7):e04458.

112. Dervis E, Acbay O, Barut G, Karaoglu A, Ersoy L. Association of vitiligo, morphea, and Hashimoto's thyroiditis. International journal of dermatology. 2004;43(3):236-7.

113. Kim HJ, Shin D, Oh SH. A Case of Segmental Vitiligo with Generalized Morphea Stabilized by Antimalarial Medication. Ann Dermatol. 2016;28(2):249-50.

114. Lee JS, Park HS, Cho S, Yoon HS. Concurrence of Circumscribed Morphea and Segmental Vitiligo: A Case Report. Ann Dermatol. 2018;30(6):708-11.

115. Magri F, Miraglia E, Soda G, Giustini S. Concomitant Segmental Vitiligo and Segmental Morphea in an 8-year-old boy. Indian J Dermatol. 2021;66(3):318-9.

116. Yorulmaz A, Kilic S, Artuz F, Kahraman E. Concomitant appearance of morphea and vitiligo in a patient with autoimmune thyroiditis. Postepy Dermatol Alergol. 2016;33(4):314-6.

117. Soylu S, Gül Ü, Gönül M, Kilic A, Çakmak SK, Demiriz M. An Uncommon Presentation of the Co-Existence of Morphea and Vitiligo in a Patient with Chronic Hepatitis B Virus Infection. American journal of clinical dermatology. 2009;10(5):336-8.

118. Ubaldo HDC, Castro CCS de. Coexistence of segmental vitiligo, scleroderma en coup de sabre and cleft lip on the same hemiface: association with mosaicism? Anais brasileiros de dermatologia. 2019;94:248-50.

119. Majeed M, Al-Mayouf SM, Al-Sabban E, Bahabri S. Coexistent linear scleroderma and juvenile systemic lupus erythematosus. Pediatric dermatology. 2000;17(6):456-9.

120. Bernardez C, Prieto-Torres L, Macias E, Ramirez-Bellver JL, Haro-Ramos R, Diaz-Recuero JL, vd. Concurrent presentation of cutaneous lesions of deep linear morphoea and discoid lupus erythematosus. Lupus. 2016;25(2):204-8.

121. Pascucci A, Lynch PJ, Fazel N. Lupus erythematosus and localized scleroderma coexistent at the same sites: a rare presentation of overlap syndrome of connective-tissue diseases. Cutis. 2016;97(5):359-63.

122. Gonzalez-Lopez MA, Drake M, Gonzalez-Vela MC, Armesto S, Llaca HF, Val-Bernal JF. Generalized morphea and primary biliary cirrhosis coexisting in a male patient. The Journal of dermatology. 2006;33(10):709-13.

123. Iga N, Otsuka A, Iwata M, Ueda Y, Kabashima K. Generalized morphea with preceding severe pain and coexistent early primary biliary cirrhosis. European Journal of Dermatology. 2015;25(4):365-6.

124. Reed JR, De Luca N, McIntyre AS, Wilkinson JD. Localized morphoea, xanthomatosis and primary biliary cirrhosis. British Journal of Dermatology. 2000;143(3):652-3.

125. Bali G, Szilvási A, Inotai D, Varga Á, Sárdy M, Kárpáti S, vd. Comorbidity of localized scleroderma and primary biliary cholangitis. J Dtsch Dermatol Ges. 2018;16(11):1323-7.

126. Resorlu H, Kılıc S, Isık S, Gokmen F. Successful infliximab therapy in a patient with comorbid spondyloarthritis, primary biliary cirrhosis and generalized morphea. Acta Clin Belg. 2017;72(5):365-8.

127. Traboulsi D, Kaminska EA, Barr SG, Hunter C, Mydlarski PR. Morphea associated with primary biliary cirrhosis and Waldenstrom macroglobulinemia: Response to rituximab. JAAD Case Rep. 2018;4(8):784-7.

128. Khalifa M, Hachfi W, Sriha B, Bahri F, Letaief A. Autoimmune hepatitis and morphea: a rare association. Gastroenterologie clinique et biologique. 2006;30(6-7):917-8.

129. Neucks SH, Moore TL, Lichtenstein JR, Baldassare AR, Weiss TD, Zuckner J. Localized scleroderma and idiopathic thrombocytopenia. The Journal of rheumatology. 1980;7(5):741-4.

130. Kunzler E, Florez-Pollack S, Teske N, O'Brien J, Prasad S, Jacobe H. Linear morphea: Clinical characteristics, disease course, and treatment of the Morphea in Adults and Children cohort. Journal of the American Academy of Dermatology. 2019;80(6):1664-1670.e1.

131. Kim HS, Chun YS, Hann SK, Park WH. A case of linear scleroderma and myasthenia gravis. The Journal of dermatology. 2000;27(1):31-4.

132. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Antiphospholipid antibody in localised scleroderma. Annals of the rheumatic diseases. 2003;62(8):771-4.

133. Sato S, Kodera M, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K. Antinucleosome antibody is a major autoantibody in localized scleroderma. British Journal of Dermatology. 2004;151(6):1182-8.

134. Hasegawa M, Fujimoto M, Hayakawa I, Matsushita T, Nishijima C, Yamazaki M, vd. Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with localized scleroderma. Clinical and experimental rheumatology. 2006;24(1):19.

135. Nagai M, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Novel autoantibody to Cu/Zn superoxide dismutase in patients with localized scleroderma. Journal of investigative dermatology. 2004;122(3):594-601.

136. Mimra Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Yazawa N, vd. Anti-agalactosyl immunoglobulin G antibodies in localized scleroderma. International journal of dermatology. 2005;44(10):817-20.

137. Tomimura S, Ogawa F, Iwata Y, Komura K, Hara T, Muroi E, vd. Autoantibodies against matrix metalloproteinase-1 in patients with localized scleroderma. Journal of dermatological science. 2008;52(1):47-54.

138. Tan FK, Arnett FC, Antohi S, Saito S, Mirarchi A, Spiera H, vd. Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin-1, in patients with scleroderma and other connective tissue diseases. The Journal of Immunology. 1999;163(2):1066-72.

139. Jacobe H, Ahn C, Arnett FC, Reveille JD. Major histocompatibility complex class I and class II alleles may confer susceptibility to or protection against morphea: findings from the Morphea in Adults and Children cohort. Arthritis & Rheumatology. 2014;66(11):3170-7.

140. Al-Omary Obadeh M, Bondar S. Endothelial Dysfunction and Pathogenetic Phenotypes of Localized Scleroderma. Georgian Med News. 2021;(319):102-8.

141. Budzyńska-Włodarczyk J, Michalska-Jakubus MM, Kowal M, Krasowska D. Evaluation of serum concentrations of the selected cytokines in patients with localized scleroderma. Postepy Dermatol Alergol. 2016;33(1):47-51.

142. Bonilla FA, Oettgen HC. Adaptive immunity. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S33-40.

143. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. Nature Reviews Rheumatology. 2012;8(1):42-54.

144. Osmola-Mańkowska A, Teresiak-Miko\lajczak E, Dańczak-Pazdrowska A, Kowalczyk M, Żaba R, Adamski Z. The role of dendritic cells and regulatory T cells in the pathogenesis of morphea. Central-European journal of immunology. 2015;40(1):103.

145. Ghoreishi M, Vera Kellet C, Dutz JP. Type 1 IFN-induced protein MxA and plasmacytoid dendritic cells in lesions of morphea. Experimental dermatology. 2012;21(6):417-9.

146. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Clinical significance of serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with localized scleroderma. British Journal of Dermatology. 1996;134(5):843-7.

147. Hasegawa M, Sato S, Nagaoka T, Fujimoto M, Takehara K. Serum levels of tumor necrosis factor and interleukin-13 are elevated in patients with localized scleroderma. Dermatology. 2003;207(2):141-7.

148. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Demonstration of interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-6 in sera from patients with localized scleroderma. Archives of dermatological research. 1995;287(2):193-7.

149. Torok KS, Kurzinski K, Kelsey C, Yabes J, Magee K, Vallejo AN, vd. Peripheral blood cytokine and chemokine profiles in juvenile localized scleroderma: T-helper cell-associated cytokine profiles. İçinde: Seminars in arthritis and rheumatism. Elsevier; 2015. s. 284-93.

150. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Laxer RM, Yeung RS. Increased serum levels of TGFβ1 in children with localized scleroderma. Pediatric Rheumatology. 2007;5(1):1-5.

151. Kubo M, Ihn H, Yamane K, Tamaki K. Upregulated expression of transforming growth factor-beta receptors in dermal fibroblasts of skin sections from patients with systemic sclerosis. The Journal of rheumatology. 2002;29(12):2558-64.

152. Kawakami T, Soma Y, Mizoguchi M, Saito R. Immunohistochemical analysis of transforming growth factor-β3 expression in acquired reactive perforating collagenosis. British Journal of Dermatology. 2001;144(1):197-8.

153. Querfeld C, Eckes B, Huerkamp C, Krieg T, Sollberg S. Expression of TGF-β1,-β2 and-β3 in localized and systemic scleroderma. Journal of dermatological science. 1999;21(1):13-22.

154. Higley H, Persichitte K, Chu S, Waegell W, Vancheeswaran R, Black C. Immunocytochemical localization and serologic detection of transforming growth factor β1. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 1994;37(2):278-88.

155. Vuorio T, Kähäri VM, Black C, Vuorio E. Expression of osteonectin, decorin, and transforming growth factor-beta 1 genes in fibroblasts cultured from patients with systemic sclerosis and morphea. The Journal of rheumatology. 1991;18(2):247-51.

156. McCoy SS, Reed TJ, Berthier CC, Tsou PS, Liu J, Gudjonsson JE, vd. Scleroderma keratinocytes promote fibroblast activation independent of transforming growth factor beta. Rheumatology. 2017;56(11):1970-81.

157. Ghaffari A, Kilani RT, Ghahary A. Keratinocyte-conditioned media regulate collagen expression in dermal fibroblasts. Journal of Investigative Dermatology. 2009;129(2):340-7.

158. Yamamoto T, Sawada Y, Katayama I, Nishioka K. Nodular scleroderma: increased expression of connective tissue growth factor. Dermatology. 2005;211(3):218-23.

159. Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K, Sato S, Ihn H, Fujimoto M, vd. Connective tissue growth factor gene expression in tissue sections from localized scleroderma, keloid, and other fibrotic skin disorders. Journal of Investigative Dermatology. 1996;106(4):729-33.

160. Saito A, Ichimura Y, Kubota N, Tanaka R, Nakamura Y, Fujisawa Y, vd. IFN-γ–Stimulated Apoptotic Keratinocytes Promote Sclerodermatous Changes in Chronic Graft-Versus-Host Disease. Journal of Investigative Dermatology. 2021;141(6):1473-81.

161. Makino K, Jinnin M, Hirano A, Yamane K, Eto M, Kusano T, vd. The downregulation of microRNA let-7a contributes to the excessive expression of type I collagen in systemic and localized scleroderma. The Journal of Immunology. 2013;190(8):3905-15.

162. Wang JK, Wang Z, Li G. MicroRNA-125 in immunity and cancer. Cancer Lett. 2019;454:134-45.

163. Piletič K, Kunej T. MicroRNA epigenetic signatures in human disease. Arch Toxicol. 2016;90(10):2405-19.

164. Makino T, Jinnin M, Etoh M, Yamane K, Kajihara I, Makino K, vd. Down-regulation of microRNA-196a in the sera and involved skin of localized scleroderma patients. European Journal of Dermatology. 2014;24(4):470-6.

165. Wolska-Gawron K, Bartosińska J, Krasowska D. MicroRNA in localized scleroderma: a review of literature. Archives of dermatological research. 2020;312(5):317-24.

166. Coit P, Schollaert KL, Mirizio EM, Torok KS, Sawalha AH. DNA methylation patterns in juvenile systemic sclerosis and localized scleroderma. Clinical Immunology. 2021;228:108756.

167. Kreuter A, Krieg T, Worm M, Wenzel J, Gambichler T, Kuhn A, vd. Diagnosis and therapy of localized scleroderma. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2009;7:S1-12.

168. Burrows NP, Lovell CR. Disorders of connective tissue. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors Rook's textbook of dermatology. 2004;8:45-1.

169. Kreuter A. Localized scleroderma. Dermatologic therapy. 2012;25(2):135-47.

170. Ulc E, Rudnicka L, Waśkiel-Burnat A, Warszawik-Hendzel O, Niemczyk A, Olszewska M. Therapeutic and Reconstructive Management Options in Scleroderma (Morphea) en Coup de Sabre in Children and Adults. A Systematic Literature Review. J Clin Med. 2021;10(19):4517.

171. Arif T, Fatima R, Sami M. Parry-Romberg syndrome: a mini review. Acta Dermatovenerologica Alpina, Pannonica et Adriatica. 2020;29(4):193-200.

172. Khamaganova I. Progressive hemifacial atrophy and linear scleroderma en coup de sabre: a spectrum of the same disease? Frontiers in medicine. 2018;4:258.

173. Duymaz A, Karabekmez FE, Keskin M, Tosun Z. Parry-Romberg syndrome: facial atrophy and its relationship with other regions of the body. Annals of plastic surgery. 2009;63(4):457-61.

174. Orozco-Covarrubias L, Guzman-Meza A, Ridaura-Sanz C, Carrasco Daza D, Sosa-De-Martinez C, Ruiz-Maldonado R. Scleroderma 'en coup de sabre'and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them? Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2002;16(4):361-6.

175. Venturi M, Pinna AL, Pilloni L, Atzori L, Ferreli C, Rongioletti F. Bullous morphoea: a retrospective study. Clin Exp Dermatol. 2017;42(5):532-5.

176. Daoud MS, Su WP, Leiferman KM, Perniciaro C. Bullous morphea: clinical, pathologic, and immunopathologic evaluation of thirteen cases. J Am Acad Dermatol. 1994;30(6):937-43.

177. Kauer F, Simon JC, Sticherling M. Nodular morphea. Dermatology. 2009;218(1):63-6.

178. R\Hocken M, Ghoreschi K. Morphea and lichen sclerosus. Bolognia JL, et al Dermatology. 2008;1469-76.

179. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. Clinics in dermatology. 2006;24(5):374-92.

180. Mertens JS, Seyger M, Thurlings RM, Radstake TR, de Jong EM. Morphea and eosinophilic fasciitis: an update. American journal of clinical dermatology. 2017;18(4):491-512.

181. Abbas L, Joseph A, Kunzler E, Jacobe HT. Morphea: progress to date and the road ahead. Annals of translational medicine. 2021;9(5).

182. Prasad S, Black SM, Zhu JL, Sharma S, Jacobe H. Morphea patients with mucocutaneous involvement: A cross-sectional study from the Morphea in Adults and Children (MAC) cohort. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021;85(1):114-20.

183. Marzano AV, Menni S, Parodi A, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P, vd. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. European Journal of Dermatology. 2003;13(2):171-6.

184. Arif T, Masood Q, Singh J, Hassan I. Assessment of esophageal involvement in systemic sclerosis and morphea (localized scleroderma) by clinical, endoscopic, manometric and pH metric features: a prospective comparative hospital based study. BMC gastroenterology. 2015;15(1):1-9.

185. Guariso G, Conte S, Galeazzi F, Vettorato MG, Martini G, Zulian F. Esophageal involvement in juvenile localized scleroderma: a pilot study. Clinical and experimental rheumatology. 2007;25(5):786.

186. Zulian F, Vallongo C, Woo P, Russo R, Ruperto N, Harper J, vd. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. Arthritis & Rheumatism. 2005;52(9):2873-81.

187. Fett N, Werth VP. Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. Journal of the American Academy of Dermatology. 2011;64(2):231-42.

188. Kreuter A, Krieg T, Worm M, Wenzel J, Moinzadeh P, Kuhn A, vd. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 2016;14(2):199-216.

189. Szczepanik-Ku\lak P, Michalska-Jakubus M, Krasowska D. Laser Therapy for the Treatment of Morphea: A Systematic Review of Literature. Journal of clinical medicine. 2021;10(15):3409.

190. Paushter DH, Du H, Feng T, Hu F. The lysosomal function of progranulin, a guardian against neurodegeneration. Acta neuropathologica. 2018;136(1):1-17.

191. Liu C, Li J, Shi W, Zhang L, Liu S, Lian Y, vd. Progranulin regulates inflammation and tumor. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents). 2020;19(2):88-102.

192. Plowman GD, Green JM, Neubauer MG, Buckley SD, McDonald VL, Todaro GJ, vd. The epithelin precursor encodes two proteins with opposing activities on epithelial cell growth. Journal of Biological Chemistry. 1992;267(18):13073-8.

193. Shoyab M, McDonald VL, Byles C, Todaro GJ, Plowman GD. Epithelins 1 and 2: isolation and characterization of two cysteine-rich growth-modulating proteins. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1990;87(20):7912-6.

194. Thornton SC, Por SB, Walsh BJ, Penny R, Breit SN. Interaction of immune and connective tissue cells: I. The effect of lymphokines and monokines on fibroblast growth. J Leukoc Biol. 1990;47(4):312–320.

195. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels in patients with systemic sclerosis: association with pulmonary fibrosis. J Rheumatol. 1997;24(4):663–665.

196. Kahaleh MB, LeRoy EC. Interleukin-2 in scleroderma: correlation of serum level with extent of skin involvement and disease duration. Ann Intern Med. 1989;110(6):446–450.

197. Lis A, Brzezinska-Wcislo L. Interleukin-2 and interleukin-6 in serum as markers of disease progression in systemic sclerosis. Pol Merkuriusz Lek. 2001;11(63):206–209.

198. Salmon-Ehr V, Serpier H, Nawrocki B, Gillery P, Clavel C, Kalis B, et al. Expression of interleukin-4 in scleroderma skin specimens and scleroderma fibroblast cultures. Potential role in fibrosis. Arch Dermatol. 1996;132(7):802–806.

199. Nguyen JK, Austin E, Huang A, Mamalis A, Jagdeo J. The IL-4/IL-13 Axis in Skin Fibrosis and Scarring: Mechanistic Concepts and Therapeutic Targets. Arch Dermatol Res. 2020;312(2): 81–92.

200. Kodera T, McGaha TL, Phelps R, Paul WE, Bona CA. Disrupting the IL-4 gene rescues mice homozygous for the tight-skin mutation from embryonic death and diminishes TGF-beta production by fibroblasts. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99(6):3800–3805.

201. Fertin C, Nicolas JF, Gillery P, Kalis B, Banchereau J, Maquart FX. Interleukin-4 stimulates collagen synthesis by normal and scleroderma fibroblasts in dermal equivalents. Cell Mol Biol. 1991;37(8):823–829.

202. Peyron E. Interleukin-4 structure, function and clinical aspects. Eur J Dermatol. 1994;4:181–188.

203. Wegrowski Y, Paltot V, Gillery P, Kalis B, Randoux A, Maquart FX. Stimulation of sulphated glycosaminoglycan and decorin production in adult dermal fibroblasts by recombinant human interleukin-4. Biochem J. 1995;307(Pt 3):673–678.

204. Shingu M, Miyauchi S, Nagai Y, Yasutake C, Horie K. The role of IL-4 and IL-6 in IL-1-dependent cartilage matrix degradation. Br J Rheumatol. 1995;34(2):101–106.

205. Chen W, Hui H, Cao W, Wang T, Chen W, Yu H et al. Blocking interleukin-6 trans-signaling protects against renal fibrosis by suppressing STAT3 activation. Theranostics. 2019;9(14):3980-3991.

206. Arkachaisri T, Vilaiyuk S, Li S, O'Neil KM, Pope E, Higgins GC, et al. The localized scleroderma skin severity index and physician global assessment of disease activity: a work in progress toward development of localized scleroderma outcome measures. J Rheumatol. 2009;36:2819–2829.

207. O'Brien, J. C., Rainwater, Y. B., Malviya, N., Cyrus, N., Auer-Hackenberg, L., Hynan, L. S., ... & Jacobe, H. T. (2017). Transcriptional and cytokine profiles identify CXCL9 as a biomarker of disease activity in morphea. Journal of Investigative Dermatology, 137(8), 1663-1670.

208. Mertens, J. S., de Jong, E. M. G. J., Pandit, A., Seyger, M. M. B., Hoppenreijs, E. P. A. H., Thurlings, R. M., ... & Radstake, T. R. D. (2018). Regarding" Transcriptional and Cytokine Profiles Identify CXCL9 as a Biomarker of Disease Activity in Morphea". The Journal of investigative dermatology, 138(5), 1212-1215.

209. Bali, G., Kárpáti, S., Sárdy, M., Brodszky, V., Hidvégi, B., & Rencz, F. (2018). Association between quality of life and clinical characteristics in patients with morphea. Quality of Life Research, 27(10), 2525-2532.

210. Condie, D., Grabell, D., & Jacobe, H. (2014). Comparison of outcomes in adults with pediatric-onset morphea and those with adult-onset morphea: a cross-sectional study from the morphea in adults and children cohort. Arthritis & Rheumatology, 66(12), 3496-3504.

211. Koç Yıldırım S. (2017). Lokalize Sklerodermalı Hastalarda Serum Vitamin D Düzeylerinin ve Vitamin D Reseptör Gen Polimorfizminin Araştırılması.

212. Kreuter, A., Wischnewski, J., Terras, S., Altmeyer, P., Stücker, M., & Gambichler, T. (2012). Coexistence of lichen sclerosus and morphea: a retrospective analysis of 472 patients with localized scleroderma from a German tertiary referral center. Journal of the American Academy of Dermatology, 67(6), 1157-1162.

213. Ichimura, Y., Asano, Y., Akamata, K., Noda, S., Taniguchi, T., Takahashi, T., ... & Kadono, T. (2015). Progranulin overproduction due to Fli-1 deficiency contributes to the resistance of dermal fibroblasts to tumor necrosis factor in systemic sclerosis. Arthritis & rheumatology, 67(12), 3245-3255.

214. He, Z., Ong, C. H., Halper, J., & Bateman, A. (2003). Progranulin is a mediator of the wound response. Nature medicine, 9(2), 225-229.

215. Wang, L., Yang, D., Tian, J., Gao, A., Shen, Y., Ren, X., Dong, T. (2017). Tumor necrosis factor receptor 2/AKT and ERK signaling pathways contribute to the switch from fibroblasts to CAFs by progranulin in microenvironment of colorectal cancer. Oncotarget, 8(16), 26323.

216. Dong, T., Yang, D., Li, R., Zhang, L., Zhao, H., Shen, Y., ... & Wang, L. (2016). PGRN promotes migration and invasion of epithelial ovarian cancer cells through an epithelial mesenchymal transition program and the activation of cancer associated fibroblasts. Experimental and molecular pathology, 100(1), 17-25.

217. Tang, W., Lu, Y., Tian, Q. Y., Zhang, Y., Guo, F. J., Liu, G. Y., ... & Liu, C. J. (2011). The growth factor progranulin binds to TNF receptors and is therapeutic against inflammatory arthritis in mice. Science, 332(6028), 478-484.

218. Zhao, Y. P., Liu, B., Tian, Q. Y., Wei, J. L., Richbourgh, B., & Liu, C. J. (2015). Progranulin protects against osteoarthritis through interacting with TNF-α and β-Catenin signalling. Annals of the rheumatic diseases, 74(12), 2244-2253.

219. Yang, T., Zhang, X., Chen, A., Xiao, Y., Sun, S., Yan, J., ... & Huang, K. (2019). Progranulin Promotes Bleomycin-Induced Skin Sclerosis by Enhancing Transforming Growth Factor–β/Smad3 Signaling through Up-Regulation of Transforming Growth Factor–β Type I Receptor. The American Journal of Pathology, 189(8), 1582-1593.

220. Miyagawa, T., Ichimura, Y., Nakamura, K., Hirabayashi, M., Yamashita, T., Saigusa, R., ... & Asano, Y. (2018). Progranulin overproduction due to constitutively activated c-Abl/PKC-δ/Fli1 pathway contributes to the resistance of dermal fibroblasts to the anti-fibrotic effect of tumor necrosis factor-α in localized scleroderma. Journal of dermatological science, 92(2), 207-214.

221. Uziel, Y., Krafchik, B. R., Feldman, B., Silverman, E. D., Rubin, L. A., & Laxer, R. M. (1994). Serum levels of soluble interleukin-2 receptor. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 37(6), 898-901.

222. Zhu, X., Jiang, L., Zhong, Q., Kong, X., Zhang, R., Zhu, L., ... & Xia, J. (2022). Abnormal expression of interleukin-6 is associated with epidermal alternations in localized scleroderma. Clinical Rheumatology, 1-9.

223. Lis-Swiety A, Gola J, Mazurek U, et al. Measuring mRNA level expression of tumor necrosis factor alpha and its receptors related genes in patients with systemic sclerosis. J Dermatol Sci. 2010;59:145–7.

224. Brzeziñska-Błaszczyk E, Pietrzak A, Misiak-Tłoczek AH. Tumor necrosis factor (TNF) is a potent rat mast cell chemoattractant. J Interferon Cytokine Res. 2007;27:911–9.

225. Pehlivan Y, Onat A, Ceylan N, et al. Serum leptin, resistin and TNF-alpha levels in patients with systemic sclerosis: the role of adipokines in scleroderma. Int J Rheum Dis. 2012;15:374–9.

226. Zbiciak-Nylec, M., Wcisło-Dziadecka, D., & Brzeziñska-Wcisło, L. (2020). Factors affecting the concentration of soluble tumour necrosis factor-α receptor type I in the blood serum of patients with localized scleroderma. Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii, 37(4), 524.

227. Zulian F, Vallongo C, Patrizi A, Belloni-Fortina A, Cutrone M, Alessio M, et al. A long-term follow-up study of methotrexate in juvenile localized scleroderma (morphea). J Am Acad Dermatol. (2012) 67:1151–6.

228. Knobler, R., Moinzadeh, P., Hunzelmann, N., Kreuter, A., Cozzio, A., Mouthon, L., ... & Krieg, T. (2017). European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 31(9), 1401-1424.

229. Mimura, Y., Ihn, H., Jinnin, M., Asano, Y., Yamane, K., & Tamaki, K. (2005). Rheumatoid factor isotypes in localized scleroderma. Clinical and Experimental Dermatology: Experimental dermatology, 30(4), 405-408.

8. EKLER

Ek-A Etik Kurul Onayı

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Morfealı hatalarda serum programulin, TNF-a, IL-2, IL-4, IL-6 ve IL-13 düzeylerinin araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	**2020/113**

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	01/10/2020-121	1	Türkçe ✓ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe ✓ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU		1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
		☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ		
	Karar No: 07	**Tarih: 01/10/2020**
	KARAR 07- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr.Gamze SERARSLAN'ın (Arş.Gör.Dr.Selim KARTAL'ın uzmanlık tezi "Morfealı hatalarda serum programulin, TNF-a, IL-2, IL-4, IL-6 ve IL-13 düzeylerinin araştırılması " isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) çalışmanın maddi olarak desteklendiğine dair alınan belgelerin Kurulumuza ulaştıktan sonra Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**PROF.DR.NAZAN SAVAŞ**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		
Prof.Dr..Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐	K ✓	E ☐	H ✓	E ✓
Prof.Dr.Aydıner KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E ✓
Prof.Dr.Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi					
Doç.Dr.Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi					
Doç.Dr.Erhan YENGİL	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi					

[redacted]

[redacted]

[redacted]

sayfada imzasının olması gerekmektedir

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Morfealı hatalarda serum programulin, TNF-a, IL-2, IL-4, IL-6 ve IL-13 düzeylerinin araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/113

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN	P FAKÜLTESİ KLİNİK
	AÇIK ADRESİ	AY
	TELEFON	
	FAKS	
	E-POSTA	

[redacted]

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/ ARAŞTIRMACININ UNVANI/ADI/SOYADI	.Dr.Selim KARTAL'ın Uzmanlık Tezi)
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	HMKÜ Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi
	DESTEKLEYİCİ	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☐

ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLAR ARASI ☐

[redacted]

[redacted]

imzasının olması gerekmektedir

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Morfealı hatalarda serum programulin, TNF-a, IL-2, IL-4, IL-6 ve IL-13 düzeylerinin araştırılması
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	**2020/113**

Av.Nefise Yeşil YILDIZ	Hukuk	MKÜ Hukuk Müşavirliği	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E☐
Gül Ayşe GÜLPINAR	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı Hacılar İlköğretim Okulu	E ☐	K ✓	E ☐	H ✓	E✓
İbrahim PARA	Bilgisayar	Esnaf	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E✓
Hakan BORAZAN	Öğretmen	Milli Eğitim Bakanlığı İslahiye Yeşilyurt İlköğretim Okulu	E ✓	K ☐	E☐	H✓	E✓
Dr. Öğr. Üyesi Müge ÖZSAN YILMAZ	İç Hastalıkları	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐	K ✓	E ☐	H ✓	E✓
Doç. Dr. Mehmet Hanifi KOKAÇYA	Ruh Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E✓
Dr.Öğr.Üyesi Uğur KOÇAK	Adli Tıp	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ✓	H ☐	E☐
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim KAHRAMAN	Biyofizik	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ✓	H ☐	E☐
Dr.Öğr. Üyesi Umut BAKKALOĞLU	Fizyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ✓	K ☐	E ☐	H ✓	E✓

*:Toplantıda Bulunma

[redacted]

[redacted]

...fada imzasının olması gerekmektedir.

Ek-B Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ ETİK KURULU
Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu
(Hasta)

Araştırmanın Konusu : Morfealı hastalarda serum progranulin, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-4 ve IL-13 düzeylerinin araştırılması
Araştırmanın Amacı : Morfealı hastalarda serum progranülin düzeyinin araştırılması
Araştırmaya Katılma Süresi : Örnek alım süresince
Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Gönüllü Sayısı: 40±10 hasta, 40±10 sağlıklı gönüllü

Sayın Gönüllü;

'Morfealı hastalarda serum progranulin, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-4 ve IL-13 düzeylerinin araştırılması' başlıklı münferit bilimsel araştırma projemize örnek sağlamak amacıyla sizden rutin alınacak kan örneği (hemogram, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, kreatin kinaz, romatoid faktör) dışında rızanızla bir tüp daha kan örneği alınarak progranulin, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-4,IL-13 değerlerine bakılacaktır. Örnek uzman doktor veya hemşire tarafından alınacaktır. Kan alma sırasında kan alınan bölgede hafif bir kızarıklık, yanma, ağrı olabilmektedir. Beklenmeyen bir etki görüldüğünde uzman hekim tarafından müdahale edilecektir.

Ayrıca Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Araştırma Hastanesi'ndeki kayıtlarınızdan; yaş, cinsiyet gibi demografik verilerinize, poliklinik/servis vizitleri sırasında rutin olarak bakılmakta olan rutin biyokimya (glikoz, üre, kreatinin, ALT, AST, total bilirübin, direkt bilirübin, lipid paneli, albümin, total protein) ve hemogram düzeylerine bakılacaktır.

Çalışmaya gönüllü olmanız durumunda size herhangi bir ücret ödenmeyecek veya sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir.

Çalışmaya katılmak istememeniz durumunda veya çalışmanın herhangi bir aşamasında çalışmadan çıkmak istemeniz durumunda tedavinizde bir değişiklik olmayacaktır.

Sağlayacağınız katkı için teşekkür eder, acil şifalar dilerim.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
Bilgi Verebilecek Kişi:	İmza
VELİ, VASİ VEYA VEKİL (18 yaşından küçük olanlar için)	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
Yakınlığı:	İmza:
ARAŞTIRMACI	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
	İmza
GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKININ BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ:	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
	İmza

TANIK:

9. ÖZGEÇMİŞ

[redacted] tarihinde [redacted] doğdum. İlk ve ortaokul öğrenimimi Şükrü Kanatlı İlkokulu'nda, lise öğrenimimi Selim Nevzat Şahin Anadolu Lisesi'nde tamamladım. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 2017 yılında mezun oldum. 2018 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı sonrası Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'na yerleşmeye hak kazandım. 30 Mayıs 2018 tarihinde araştırma görevlisi doktor olarak başladığım görevime halen Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda devam etmekteyim.