

**T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SİSTEMİK SKLEROZUN KLİNİK VE LABORATUAR
BULGULARIYLA PENTRAX N 3, DÜZENLEYİCİ SİTOKİNLER VE
C1Q ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Remzi ÇEVİK
Doktora tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ**

**Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar (İmmünoloji) A.D.
Diyarbakır, 2016**

**T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**SİSTEMİK SKLEROZUN KLİNİK VE LABORATUAR
BULGULARIYLA PENTRAX N 3, DÜZENLEYİCİ SİTOKİNLER VE
C1Q ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Remzi ÇEVİK
Doktora tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ**

**Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıklar (İmmünoloji) A.D.
Diyarbakır, 2016**

Proje no: TIP.15.001

T.C

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

“Sistemik Sklerozun Klinik ve Laboratuvar Bulgularıyla Pentraxin 3, Düzenleyici Sitokinler ve C1q Arasındaki İlişki” başlıklı Doktora Tezi 21.04.2016 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek başarılı bulunmuştur.

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mehmet Orhan AYYILDIZ

Tezi Teslim Eden : Prof. Dr. Remzi ÇEVİK

Jüri Üyesinin	Ünvanı	Adı Soyadı	Üniversitesi
Başkan :	Prof. Dr.	Mehmet Orhan AYYILDIZ	Dicle Üniversitesi
Üye :	Prof. Dr.	Ali Kemal Kadiroğlu	Dicle Üniversitesi
Üye :	Prof. Dr.	Kemal Nas	Sakarya Üniversitesi
Üye :	Prof. Dr.	Muhsin Kaya	Dicle Üniversitesi
Üye :	Doç. Dr.	Tuba Tuncel	Kâtip Çelebi Üniversitesi

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

21/04/2016

Prof. Dr. ALİ CEYLAN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TE EKKÜR

mmünoloji doktora e itimim süresince her a amada desteklerini gördü üm, bilgi ve tecrübelerinden faydalandı m meslekta m ve de erli Hocam Prof. Dr. Orhan AYYILDIZ'a çok te ekkür ederim.

mmünoloji derslerinde beraber çalı tı m, seminer ve konu anlatımından faydalandı m Prof.Dr. Kemal NAS'a, Doç. Dr. A. Kür at C NGÜ'ye ve Dr. Bilal ELBEY'e te ekkür ederim.

Tezimin verilerinin analizinde yardımlarını esirgemeyen Dicle Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ö retim üyesi Yrd.Doç. Dr. Aysun Ekinci'ye, tez zleme Komitesinde yer alan ve çalı malarım süresince yardımlarını esirgemeyen Hocalarım Prof. Dr. M.Emin YILMAZ'a ve Prof. Dr. Alpaslan TUZCU'ya ve TIP.15.001 nolu projeyi destekledikleri için DÜBAP'a te ekkür ederim.

Ya amımın her evresinde oldu u gibi doktora dönemimde de sabırlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili e ime, bugünlere gelmemde her zaman maddi ve manevi desteklerini gördü üm anneme, babama ve karde lerime sonsuz te ekkürler ederim.

Dr. Remzi ÇEV K

Ç İNDEK İLER	SayfaNo
3.1.Ön sayfalar	
3.1.1.Kapak	
3.1.2. ç Kapak	
3.1.3.Onay Sayfası.....	1
3.1.4.Te ekkür Sayfası	11
3.1.5. çindekiler Dizini	111
3.1.6. ekiller Dizini	1V
3.1.7.Tablolar Dizini	V
3.1.8.Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	VI
3.2.Özet Sayfaları	
3.2.1.Türkçe Özet	VIII
3.2.2. İngilizce Özet.....	IX
3.3.Tez metni	
3.3.1.Giri ve Amaç	1
3.3.2.Genel Bilgiler.....	2
3.3.3.Gereç ve Yöntem	32
3.3.4.Bulgular.....	35
3.3.5.Tartı ma.....	42
3.3.6.Sonuç ve Öneriler.....	47
3.4. Kaynaklar	49
3.5.EK: ntihal Raporu.....	64
3.5. Özgeçmi	70

EKLER DİZİNİ

ekil 1. SSk'da patogenetik sürecin aamaları

ekil 2. Kısa ve uzun pentraksinlerin yapısal organizasyonları



TABLolar D Z N

Tablo 1. Sklerodermaya Özgü Otoantikolar ve Bu Otoantikoların SS Alt Grupları ve Klinik Bulgular ile İlişkileri

Tablo 2. ACR/EULAR tarafından oluşturulan SSk sınıflama kriterleri

Tablo 3. SSk'un Sınıflandırılması

Tablo-4. Limitli ve Diffüz deri tutulumlu SSk arasındaki farklar

Tablo 5. Modifiye Rodnan Deri Skorlaması

Tablo 6. Avrupa Skleroderma Çalışma Grubu Aktivite İndeksi (Valentini)

Tablo 7. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

Tablo 8. SSk hastalarında klinik bulguların görülme sıklığı

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

Tablo 10. SSk tüm hasta grubunun ve alt tiplerinin hastalık süreleri, serolojik ve hastalık tutulum şiddetine ilişkin bulguları

Tablo 11. SSk hastalarının ve kontrol grubunun plazma PTX3, serum sitokin ve C1q konsantrasyonları

Tablo 12. SSk hastalık alt tiplerinin plazma PTX3, serum sitokin ve C1q konsantrasyonları

Tablo 13. İmmünsupresif kullanımına göre SSk hastalarının ve kontrol grubunun plazma PTX3, serum sitokin ve C1q konsantrasyonları

Tablo 14. SSk hastalarında klinik ve laboratuvar bulgularıyla PTX3, sitokinler ve C1q konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar

Tablo 15. SSk hastalarında PTX3, sitokinler ve C1q arasındaki korelasyonlar

S İMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACA : Anti-sentromer antikor

ACE : Anjiotensin dönüştürücü enzim

ACR : Amerikan Romatoloji Birliği (*American College of Rheumatology*)

ANA : Anti-nükleer antikor

Anti Scl-70 : Anti-topoizomeraaz I

CREST : Kalsinozis, Raynaud Fenomeni, Özefagial dismotilite, Sklerodaktili, Telenjiektazi

CRP : C-reaktif protein

CTGF: Kollajen doku büyüme faktörü

dkSSk : Yaygın kutanöz sistemik skleroz

DLCO : Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi

EULAR: Avrupa Romatoloji Derneği (*European League Against Rheumatism*)

ESM: Ekstrasellüler matriks

FVC : Zorlu vital kapasite

G S: Gastrointestinal sistem

HLA: Human leukocyte antigen

IL: İnterleukin

CAM: Hücrelerarası adezyon molekülü

AH: İnterstisyel akciğer hastalığı

INF: İnterferon

KDH: konnektif doku hastalığı

KKB: Kalsiyum kanal blokeri

MKF: Metakarpofalangeal eklem

MMF : Mikofenolat mofetil

MMP: Matriks metalloproteinaz

mRSS: Modified Rodnan Skin Score (Modifiye Rodnan Deri Skoru)

NK : Natural killer

NO: nitrik oksit

PAB: Pulmoner arter basıncı

PAH : Pulmoner arteriyel hipertansiyonu

PDGF : Platelet derived growth factor

P F: Proksimal interfalangeal eklem

PM/Scl: polimiyozit/skleroderma

PTX: Pentraksin

RF: Raynaud Fenomeni

RNA:Ribonükleik asit

RNP:Ribonükleoprotein

SFT: Solunum fonksiyon testleri

skSSk:Sınırlı kütanöz sistemik skleroz

SSk : Sistemik skleroz

TGF:Transforme edici büyüme faktörü

TCR: T hücre reseptörü

Th: T hepler (Yardımcı T hücresi)

TIMPs: Metalloproteinazların doku inhibitörü (tissue inhibitor of metalloproteinases)

TNF:Tümör nekroz faktör

VCAM : Damar hücre adezyon molekülü

YRBT:Yüksek rezülasyonlu bilgisayarlı tomografi

ÖZET

Sistemik skleroz (SSk) ; ciltte ve iç organlarda kollajen ve diğer hücre dışı matriks aırısı sentezlenmesinin neden olduğu fibrozis ve vasküler endotelial hasarlanmayla birlikte mikrovasküler damar tıkanıklığı ile karakterize, etyolojisi tam olarak bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır. Pentraksin 3 (PTX3) endotelial disfonksiyonun erken evrelerinde salgılanan ve vasküler inflamatuvar durumu yansıtabilen bir markır olarak kabul edilmektedir. Bu çalışmada SSk hastalarında plazma PTX3, serum sitokin ve kompleman C1q düzeyleriyle klinik ve laboratuvar bulgularının ili kisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya SSk tanısı almış 59 hasta ile inflamatuvar romatizmal hastalığı olmayan 28 birey alındı. Hasta ve kontrollerin standart demografik verileri kaydedildi. SSk hastalarının klinik bulguları, hastalık aktiviteleri, fonksiyonel skorları ve solunum fonksiyon testleri de erlendirildi. Hasta ve kontrol grubunun standart laboratuvar bulgularıyla beraber her iki grubun plazma PTX3 ve serum TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10, INF- γ , TGF- β ve kompleman C1q konsantrasyonları ölçüldü.

Çalışmaya alınan 59 SSk hastasının 54'ü bayan, 5'i erkek; 28 kontrol grubunun 23'ü bayan, 5'i erkek olup yaş ortalamaları sırasıyla $49,47 \pm 12,74$ ve $43,07 \pm 13,71$ idi. Hasta grubunda PTX3, IL-1 β ve IL-4 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. Sınırlı ve diffüz cilt tutulumlu her iki SSk alt grubu arasında PTX3, sitokin ve C1q düzeylerinde fark bulunmadı. Sınırlı kütanöz SSk hasta grubunda plazma PTX3 ve serum IL-1 β konsantrasyonları kontrol grubundan anlamlı düştü. PTX3 düzeylerinde immüsupressif ilaç kullanan grupta, TNF- α ve IL-1 β düzeyleri ise immüsupressif kullanmayan grupta kontrol grubuna göre düşük bulundu. PTX3 ile C1q arasında ve TGF- β hariç tüm sitokinler arasında anlamlı pozitif ili ki bulundu. C1q ile PAB arasında ve TGF- β hariç tüm sitokinler arasında anlamlı pozitif ili ki bulundu.

Sonuç olarak, PTX3'ün SSk hastalarında, özellikle sınırlı kütanöz ve immüsupressif ilaç kullanan gruplarda azalmış olması hastalığın patogeneğinde ve tedavinin etkinliğinin de erlendirilmesinde kullanılabileceğini düşündürmektedir. C1q ile PTX3 ve PAB arasında ili ki saptanması her iki parametrenin PAH gelişmesindeki olası rollerine ışık tutmaktadır. Bu ilikilerin daha iyi anlaşılması, önlenmesine yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesine imkan sağlayabilir. Bunun için daha ileri çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Sistemik skleroz, pentraksin 3, Sitokinler, kompleman C1q

The association of pentraxin 3, regulatory cytokines and C1q with clinical and laboratory findings of systemic sclerosis

ABSTRACT

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune rheumatic disease with unknown etiology that characterized fibrosis and vascular endothelial damage with obliteration of the microvasculature caused from exaggerated synthesis of collagen and extracellular matrix deposition in skin and internal organs. Pentraxin 3 (PTX3) accepted as a vascular inflammatory marker which secreted in early stage of endothelial dysfunction. In this study, we aimed to investigate plasma PTX3, serum cytokines and complement C1q levels and their relations with clinical and laboratory findings of SSc.

Fifty nine patients diagnosed SSc and 28 subjects without inflammatory rheumatic disease recruited to the study. Standart demographic data of the patients and controls registred. Clinical findings, disease activity, functional score, pulmonary function tests of the SSc patients assessed. Standart laboratory findings with plasma PTX3, and serum TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-10, INF- γ , TGF- β and complement C1q measured in both groups.

Ages of fifty nine with SSc (54 female and 5 male) and 28 control subjects (23 female and 5 male) were $49,47\pm 12,74$ and $43,07\pm 13,71$ respectively. PTX3, IL-1 β and IL-4 levels found decreased in SSc patients. There were no differentiations between limited and diffuse cutaneous SSc subgroups in terms of PTX3, cytkines and C1q levels. Plasma PTX3 and serum IL-1 β concentrations found decreased only limited cutaneous SSc subgroup comparing controls. According to the immunosuppressive drugs use; PTX3 levels found decreased in using group and TNF- α ve IL-1 β levels found decreased in not using group comparing controls. Significant positive association found between PTX3 and C1q and all cytokines except TGF- β . C1q also found associated with pulmonary arthey pressure and all cytokines except TGF- β .

In conclusion, PTX3 suggested to be used in the pathogenesis and assessment of disease treatment efficacy of SSc, because of found decreased in SSc patients especially in limited cutaneous and immunosuppressive drugs using subgroups. Associations between C1q, and PTX3 and pulmonary arthey pressure highlighted possible roles of both parameters in development of pulmonary hypertension. It is possible to develop preventive treatment strategies with better understanding of these associations. Advanced studies should be carried out for clarifying this condition.

Key words: Systemic sclerosis, pentraxin 3, cytokines, complement C1q

3.3.1. G R VE AMAÇ

Sistemik skleroz (SSk) ; ciltte ve iç organlarda kollajen ve diğer hücre dışı matriks proteinlerinin aşırı sentezlenmesinin neden olduğu fibrozis ve vasküler endotelial hasarlanmayla birlikte mikrovasküler damar tıkanıklığı ile karakterize, etyolojisi tam olarak bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır. SSk'un etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, uygun genetik bir zeminde çevresel faktörlerin tetiklediği bir hastalık olarak kabul edilmektedir(1).

Vasküler tutulum, vasküler zedelenme ile başlayıp kronik süreçte farklı klinik tablolarla karşımıza çıkan SSk'un en önemli patolojik tabloları arasında yer almaktadır. Bu patolojik sürecin hastalığın farklı evrelerinde nasıl seyrettiğinin bilinmesi hedefe yönelik tedavilerin uygulanması açısından yol gösterici olabilir.

Pentraksin 3 (PTX3) endotelial disfonksiyonun erken evrelerinde salgılanan ve vasküler inflamatuvar durumu yansıtabilen bir marker olarak kabul edilmektedir. PTX3'ün salgılanmasının stimülasyon ve inhibisyonu konusunda çelişkiler mevcuttur. IL-1 ve TNF- α 'nın PTX3'ün salgılanmasını uyardığı bilinirken; SSk'da bu sitokinlerin inhibe edilmesinin fibroblastlardan PTX3 ekspresyonunu modifiye edememesi, farklı yolların PTX3 stimülasyonunda rol oynayabileceğinden ünlülmektedir. IL-4'ün PTX3 üretimini etkilemediğinden bildirilmesine karşılık, sklerodermada fibroblastlardan ekspresyonunu inhibe ettiğinden ünlülmektedir.

Sistemik sklerozun alt tipleri olan diffüz ve sınırlı cilt tutulumlarında da farklı klinik ve patolojik özellikler mevcuttur. Diffüz cilt tutulumlu formunda fibrotik komplikasyonlar, sınırlı cilt tutulumlu formunda ise vasküler komplikasyonlar tabloya hakimdir. SSk'un alt tiplerindeki patogenetik farklılığın anlaşılması açısından PTX3 ve ilişkili sitokinlerin katkısı olabilir. SSk'daki vasküler trombozda C1q ile PTX3 arasındaki etkileşim bildiğimiz kadarıyla henüz çözülmamıştır. Bunun anlaşılması vasküler tıkanıklık sonucu SSk'da ortaya çıkan parmak ucu ülserleri ve diğer vasküler patolojilerin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Bu çalışmada amacımız, SSk'lu hastalarda PTX3, düzenleyici sitokinler ve C1q düzeylerini belirlemek ve bunların klinik ve laboratuvar bulgularıyla arasındaki ilişkiyi incelemektir.

3.3.2. GENEL B LG LER

3.3.2. Sistemik Skleroz (Skleroderma)

Sistemik skleroz; sebebi bilinmeyen, endotel hasarı, T-hücre aktivasyonu, otoantikor oluşumu, sitokin, kemokin de i iklikleri ve ekstrasellüler matriks sentezi ile karakterize; cilt, özofagus, intestinal sistem, akci er, kalp, böbrek, kas ve eklem gibi pek çok organda fibrozis, vaskülopati ve inflamatuvar de i iklikler ile karakterize, kronik, multisistemik bir hastalıktır. Daha önceden cilt sertleşmesi anlamına gelen ‘Skleroderma’ olarak tanımlanan hastalığa, daha sonra iç organ tutulumunun olması nedeniyle ‘Sistemik Skleroz’ adı verilmiştir.

İlk kez 1754’te Curzio tarafından tanımlanmış, ‘Progresif Sistemik Skleroz’ terimi ise ilk olarak 1945 yılında Goetz tarafından kullanılmıştır (2).

3.3.2.1. Epidemiyoloji

Sistemik sklerozun sıklığı çalışmanın yapıldığı ülkeye göre değişimle birlikte, tüm bölgelerde ve ırklarda görülmektedir. Hastalığın insidansı 18-20/1.000.000; prevalansı ise, 4-253/1.000.000 arasında değişmektedir (3,4). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise prevalansı milyonda 110 olarak bildirilmiştir (5).

Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Kadın-erkek oranı 3-5/1 ile 14/1 arasında değişmektedir. Ortalama kadınlarda 7-8 kat daha fazla görülmektedir. Kadınlarda 15-40 yaşları (sıklıkla 30-50 yaşları) arasında görülmekte ve menapoz sonrası sıklığı azalmaktadır. Afrika kökenli Amerikalılarda daha sık, daha kötü seyirli ve yaygın hastalık ekinde erken yaşta görülse de dünya üzerinde bütün ırkları etkileyebilmektedir (3,6,7).

Hastalık mevsim, co rafa ve sosyoekonomik durum gibi faktörlerden ba ımsız olarak ortaya çıkabilmektedir. Hastalarda görülen otoantikor ekspresyonu da güçlü bir genetik komponente sahiptir. Anti-sentromer antikorlar beyaz kadınlarda daha sık görülürken, anti-topoizomeraz (Scl-70) antikorları siyah ve beyazlar arasında benzer sıklıkta bulunmuştur (8).

3.3.2.2. Etiyoloji

Sistemik sklerozun etiyojisi tam olarak bilinmemekle beraber, hastalığın uygun bir genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle geliştiği düşünülmektedir.

a)Genetik faktörler

Sistemik skleroz geli me riski normal popülasyonda % 0.026 iken, birinci derece yakınlarında SSk bulunan bireylerde bu risk % 1,6 dır (9). Tek yumurta ikizlerinde (%4.2) ve çift yumurta ikizlerde (%5.9) konkordans benzer olmasına rağmen, sklerodermaya özgün antikor uyumluluğu monozigotik ikizlerde (%90), dizigotik ikizlere (%60) göre daha yüksektir (10).

Human leukocyte antigen (HLA) ile ilgili yapılan çalışmalarda Afrika kökenli Amerikalı olgularda HLA DRB1*1602, DQA1*0501, DQB1*0301 daha sıklıkla saptanırken, beyaz ırk SSk'lu hastalarda HLA DRB1*1101, DRB1*1104, DQA1*1501, DQB1*0301, DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201 daha fazla bulunmaktadır. Antisentromer antikor (ACA) varlığı HLA-DQB1*05 ile, anti Scl-70 antikor varlığı ise HLA-DQB1*0301 ile ilişkilili bulunmuştur. Gen polimorfizmleri ile SSk ilişkisi üzerinde de çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bu çalışmalarda PTPN22 geni, tip I kollajen, ekstrasellüler matriks (ESM) proteinleri (fibronektin, fibrillin), T hücre reseptörü gama zincirini kodlayan gen (TCR- γ), tümör nekroz faktör (TNF)- α , IL-1, IL-4 reseptör, IL-8, SCS reseptör 2, stromelizin, asidik ve sisteinden zengin sekrete edilen protein(SPARC), Transforme edici büyüme faktörü (TGF- β), glutatyon-S-transferaz, nitrik oksid sentetaz, endotelin-1 ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) gen polimorfizmi, metalloproteinazların doku inhibitörü (tissue inhibitor of metalloproteinases-TIMPs)-I, CTLA-4, sitokrom p-450, matriks metalloproteinaz (MMP)-3 ve IL-10 ile ilgili kromozomlarda genetik polimorfizmler ile hastalık ilişkisi araştırılmıştır. Bununla birlikte tam olarak bu ilişkinin ortaya konabilmesi için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır (11-20).

b)Çevresel faktörler

Sistemik skleroz ve skleroderma benzeri hastalıklar ile bazı çevresel etkenler arasında bir ilişki olduğu üzerinde durulan konulardan biridir. Aynı coğrafyada yaşayan bazı toplum ve bireylerde SSk veya benzeri hastalıklar bildirilmiştir. İspanya'da "Toksik Ya Sendromu" ve Amerika'da diyet desteği amaçlı kullanılan "Triptofan"a bağlı "Eozinofili-Miyalji Sendromu" çevresel maruziyete bağlı gelişen skleroderma benzeri hastalıklara örnek olarak

gösterilebilir(12).

Silika tozları, polivinil klorid, pestisitler, saç boyaları, endüstriyel boyalar, trikloroetilen, meme silikon implantları ve organik çözücüler SSk ile ilişkilendirilmiştir. Silika tozlarına maruz kalan erkeklerde SSk sıklığı daha fazla gözlenmiştir. Silikon do al (innate) ve kazanımlı (adaptif) immün hücreleri de uyarak interlökin (IL)-1 ve TNF- salınımına ve fibrohiyalin sentezinde artışa yol açar. İlaçlardan bleomisin, pentazosin, paklitaksel, zayıflama ilaçları (fenfluramin vb), gadolinium, mazindol, dietilpropion ve kokain gibi ajanlar SSk ve benzeri tablolara yol açabilmektedirler. Yine radyoterapi de SSk gelişimine ve SSk'lı hastalarda fibrozisin artmasına neden olabilir(11,12,21-23). Birçok çevresel ve mesleki faktörün SSk ile ilişkileri gösterilmesine karşılık, bu risk faktörlerinin birçok hastada bulunmaması, hastalık etiopatogenezinden tek başlarına sorumlu tutulamayacaklarını, başka faktörlerin varlığında katkı sağlayabileceklerini düşündürmektedir.

c)Enfeksiyon ajanları

Çeşitli bakteri ve virüslerin (helikobakter pilori, sitomegalovirüs, parvovirus B19, epstein bar virus ve retroviruslar) SSk etiolojisinde rol alabileceği bildirilmiştir (24). Enfeksiyöz nedenlerin sistemik sklerozisi nasıl tetiklediği henüz netlik kazanmamıştır. Fakat sorumlu mekanizmaların SSk'da self-reaktif otoantikorların (anti-topoizomeraz, anti-sentromer, anti-fibrillin-1, anti-RNA polimeraz I-III, anti-endotelin gibi) saptanması, hücresel immün sistemdeki değişiklikleri (periferik kanda CD4+ T-helper ve TCR+ lenfosit sayısında artma CD8 hücrelerde azalma) ve bunların neticesinde mikrovasküler hasar ve fibroblastlarca artırılmış kollajen üretimi olduğu ve bunların oluşumunda enfeksiyon ajanlarının etkileri olduğu tahmin edilmektedir(11,12).

SSk hastalarında sitomegalovirüs antikorlarının artmış olduğu ve bu virusun SSk vaskülopatisine benzer vasküler lezyonlara, fibrotik ve immunolojik değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (25-27). Retrovirusların rolünün SSk hastalarındaki Scl 70 antikorunun hedefi olan topoizomeraz I antijeni ile retroviral bir protein arasındaki dizi benzerliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Retroviral protein antikorları SSk'lı hastalarının serum örneklerinde de

saptanmı tır (28).

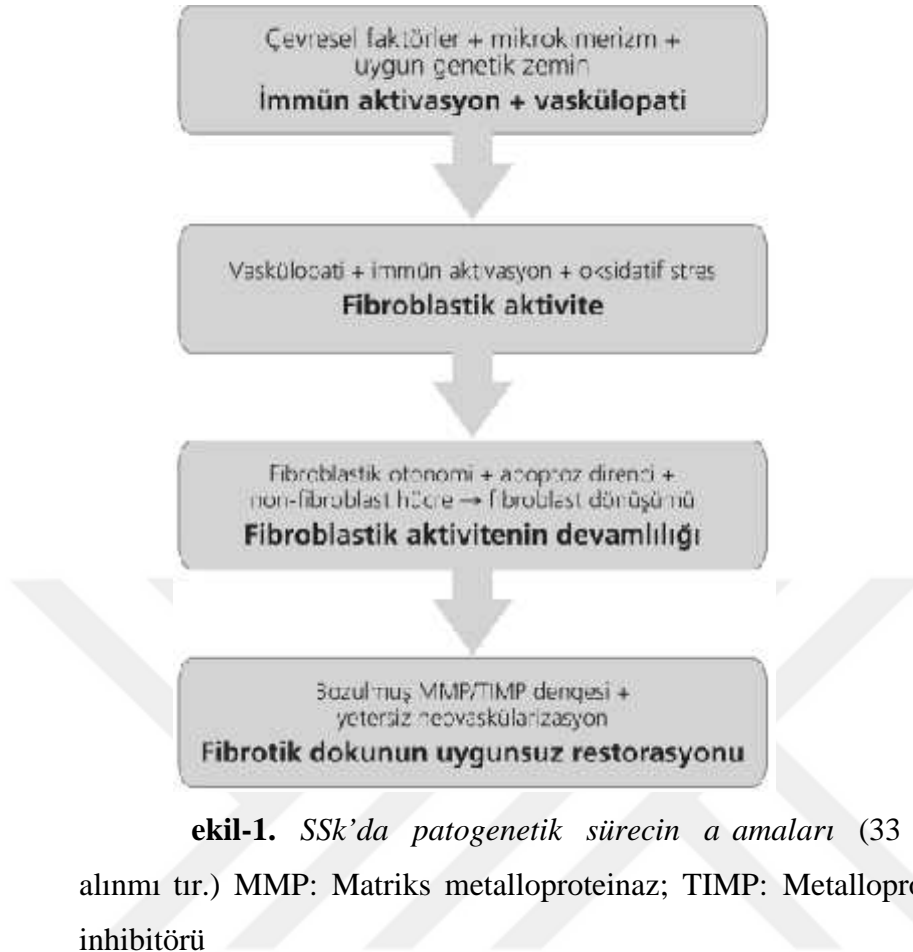
d)Mikrokimerizm

Mikrokimerizm; bir bireye ait az miktarda DNA yada hücrenin başka bir bireydeki varlığını ifade etmektedir. Mikrokimerizmin en sık ve doğal kaynağı gebeliktir. SSk hastalarının kanında ve deri lezyonlarında, fetal orjinli mikrokimerik hücrelerin artmış olduğu gözlenmiştir (29). SSk'lu erkek çocuğu olan hastaların otopsi materyallerinin incelenmesinde de en az bir organlarında erkek kökenli hücrelere rastlanılmıştır (30). Doku içine karışmış olan bu fetal hücrelerin, çevresel faktörlerin etkisiyle aktive olup, çocuk ya da annede bir çit graft versus host reaksiyonuna yol açtıkları ve SSk klinik özelliklerini baltadı iddia edilmiştir (11). Allojenik transplant yapılanlarda görülen graft-versus-host hastalığı ile SSk arasında histolojik, patojenik ve klinik benzerlikler olması da bu iddiayı desteklemiştir(30).

Ancak, sağlıklı bireylerde de mikrokimerik hücrelerin saptanabilmesi, bazı hastalarda mikrokimerik hücrelerin olmayışı, hastalığın balağıcından önce hiç gebeliği olmayan kadın hastaların varlığı ve erkeklerde de hastalığın görülmesi, mikrokimerizmin SSk etiopatogenezindeki rolünü tartışılmalıdır (22,30,31).

3.3.2.3.Patogenez

Sistemik skleroz patogenetik gelişim sürecinin; bilinmeyen bir nedenle endotelde hasar ve immün sistemde aktivasyonunla balağadı; daha sonra endotel, trombosit ve immün hücreler tarafından fibroblastların uyarılması ile de dokularda kollajen birikimi ve fibrozis olarak hastalık tablosunun oturduğudu ünlülmektedir. Bu patogenetik sürecin bir kısır döngü olarak ilerlediği kabul edilmektedir. SSk patogenezinden sorumlu ana unsurlar; mikrovaskülopati, immün sistem aktivasyonu, oksidatif stres ve fibrozistir (32). Uygun genetik zeminde çitli kimyasallar, enfeksiyonlar ve mikrokimerizm gibi etiyolojik faktörlerin herhangi biri veya birden fazlası patojenik sürecin basamaklarından vaskülopati, immün aktivasyon ve oksidatif stresten herhangi birini veya birden fazlasını tetikleyebilmektedir (ekil-1) (31).



ekil-1. SSk'da patogenetik sürecin a amaları (33 nolu kaynaktan alınmıştır.) MMP: Matriks metalloproteinaz; TIMP: Metalloproteinazların doku inhibitörü

a) Vasküler ve endotelial değişiklikler

Sistemik sklerozda vasküler ve endotelial hücre değişikliklerinin, hem immün aktivasyon döneminde ve hem de ve fibrosiz gelişim sürecinde hastalığın patogenezinin temel dinamikleri arasında yer aldığı düşünülmektedir. Raynaud Fenomeni (RF) ve kapilleroskopik anormallikler, SSk tablosu gelişmeden önce prelinik dönemde ortaya çıkabilmektedir. RF ile birlikte telenjiyektazi, dijital ülserler, pulmoner hipertansiyon ve renal kriz SSk'da vaskülopatinin klinik kanıtlarıdır. Erken dönemde özellikle damar çevresinde mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Mikrovasküler alanda görülen diğer bulgular endotel hücrelerinde apoptoz, intima proliferasyonu, media tabakasında incelme ve trombus oluşumudur (32). Endotel hücre aktivasyonu sonucu üretilen sitokinler, endotelde adezyon molekül ekspresyonuna ve geçirgenlik artışı ile inflamatuvar hücrelerin damar duvarına göçüne neden olur. Epizodik vazospazmlar ve hastalık ilerledikçe ortaya çıkan fibrointimal proliferasyon dokularında hipoksi-iskemiye neden olarak doku hasarını arttırmaktadırlar (33,34).

Damar tonusunu düzenleyen vasküler ve endotelial hücrede ipliklerinin SSk patogeneziinde önemli rolü aldı ı dü ünülmektedir. Yeniden düzenlenmi endotelinler, nitrik oksit (NO) ve inflamatuvar etkileri olan süperoksit anyonlarının sklerodermadaki de i mi damar tonusunun en önemli mediatörleri oldu u dü ünülmektedir (35,36). Endotelin endotel hücrelerinde sentezlenen bilinen en potent vazokonstriktör olup fibrojenik etkileri de oldu undan hastalı ın patogeneziinde oldukça önemli role sahiptir(32,37). NO ise normal kan damarlarında endotelin 1'in vazokonstriktif etkisini dengeler. Dola ımdaki oranlarında meydana gelen de i ipliklerin SSk patogeneziinde rol oynadı ı dü ünülmektedir. SSk hastalarının kanlarında anti endotelial hücre antikorlarının arttı ı ve bunların endotel hücrelerinin apoptozuna neden oldu u bildirilmi tir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor-PDGF) de endotel hücrelerinden aktive komplement salınımına neden olur. Erken ve geç dönem SSk hastalarının tutulan cilt damarlarında immunohistokimyasal olarak membran atak kompleksinin (C5a-C5aR) arttı ı gösterilmi tir (38,39).

b) mmün sistem de i iplikleri

Sistemik sklerozda immün sistem aktivasyonu cilt bulguları olu madan önce gösterilebilmektedir. Hem hücre sel hem de humoral immün sistemde aktivasyonu vardır. Erken dönem deri lezyonlarında; T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve daha az oranda B lenfosit infiltrasyonu saptanmı tir. Derideki mononükleer hücreler ba lıca CD4+ T hücreler ve makrofajlardan olu urken; akci erlerde ise CD8+ T hücre hakimiyeti mevcuttur(40,41). SSk'daki CD4+ T hücreler; T hepler (Th)2 karakterde sitokin profiline sahip olup IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-23 gibi sitokinler salgırlar. SSk'da sitokin düzeyinde meydana gelen de i imler hastalı ın patogenezi ve aktivitesi ile ili kilendirilmektedir. Aktive olan T lenfositler, CD154/CD40 ligandı ile fibroblastlara ba lanıp do rudan veya IL-4 ve TGF- gibi profibrotik sitokinler aracılı ı ile fibroblastik aktivasyona ve sonuçta ESM sentezinde artı a neden olur. TGF- ; fibronektin, kollajen, proteoglikan sentezini uyarırken; MMP sentezini baskılar (42). Aktive fibroblastlar PDGF, IL-6, TGF- ve kollajen doku büyüme faktörü (CTGF) gibi pro-fibrotik sitokin ve büyüme faktörlerini de üreterek aktivasyon için inflamatuvar hücre

uyarımına gereksinim duymayan otokrin bir kısır döngü olurlar (43,44). ESM yapım ve yıkımı arasında dinamik bir denge olup, bu dengenin yapım lehine bozulması fibroze neden olur. Matriks metalloproteinazlar, ESM'yi yıkarken; metalloproteinazların doku inhibitörü (tissue inhibitor of metalloproteinases-TIMPs) ESM yıkımını azaltmaktadır. SSk'da MMP-1, 3, 13 düzeylerinin ve aktivitelerinin azaldı, TIMP-1, 2, 3 üretiminin ise arttı ve dengenin fibrozis lehine bozuldu ve ilerletildi (45,46).

Son yıllarda saptanan ve gittikçe önem kazanan üçüncü bir yardımcı efektör T hücresi olarak kabul edilen Th17 hücresinden salınan IL-17'nin SSk'da doku ve periferik kanda yükselmiş olduğu ve fibroblast aktivasyonuna, makrofajlardan TNF- α ve IL-1 salınımına yol açtığı gösterilmiştir. IL-17 aynı zamanda, endotel hücrelerden intersellüler hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin üretimini artırıp, inflamatuvar hücrelerin bölgeye göçüne katkıda bulunur (42,47,48). IL-4 üreten Th2 hücrelerin aktivasyonu fibrozisi indükler, interferon- γ üreten Th1 aktivasyonu ise inhibe etmektedir. Fakat bazı yayınlarda Th2 hücrelerin dermal fibroblastlarda tip 1 kollajen sentezini azalttığını ve INF gama pozitif T hücrelerinin SSk olguların periferlerinde arttığını göstermiştir. Bu da Th1 ve Th2 hücrelerin her ikisinin de SSk patogeneziinde birlikte rol aldığını göstermektedir(49,50). Otoantikorlar ve hipergamaglobulinemi, B lenfositlerin patogeneziindeki rolüne işaret etmektedir. Aktive B lenfositleri IL-4 ve IL-10 salgılayarak Th2 uyarısı ile veya TGF- β ve IL-6 üretimi ile fibroblastları direkt olarak uyararak fibrozisi artırabilir. Bununla birlikte B hücrelerinin bazı otoantikorları sentezlemeleri ve deride birikmeleri için, T lenfositlerine ihtiyaç vardır (12,49,51). SSk'lu hastalarda antinükleer antikor (ANA) %95 oranında pozitif olarak saptanmaktadır. ANA boyanma paternlerinden nükleolar boyanma daha spesifiktir (52). Bu antinükleolar antikorlar genelde komplemanı aktive edemezler (53). Bunun yanında SSk hastalarında alt tipleri ve klinik bulgularla ilişkili gösterebilen farklı otoantikorlardan bir veya daha fazlası bulunur. Bunlar; anti Scl-70 (anti-topoizomeraz-1), antisentromer antikor (ACA), anti-fibrilların, anti-RNA polimeraz I,II ve III, anti-PM-Scl'dir (54-56). Anti-topoizomeraz antikorlar

diffüz kutanöz SSk(dkSSk)'lu hastalarda daha yaygındır(%30-40). Bu antikorların varlığı, hızlı deri kalınlaşması, pulmoner fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı (IAH), ve renal kriz gibi hızlı, agresif hastalıklarla ilişkilidir. Anti-sentromer antikorlar ise, sınırlı kutanöz SSk(skSSk)'lu hastaların %40'ında görülürken, dkSSk'lu hastaların ise % 2-5 kadarında saptanabilmektedir. Bu antikorlar ise, ciddi dijital iskemi, deri ve mukozalarda telenjektaziler, ciltte kalsinozis ve pulmoner arteriyel hipertansiyonu (PAH) ile ilişkilili bulunmuştur. Scl-70 ve anti-sentromer antikorların birlikte bulunmaları olan hastalardır (11,57-8). Anti-RNA polimeraz I/III (özellikle); ciddi deri tutulumu, yüksek renal kriz gelişme riski, düşük IAH olasılığı ile ilişkilidir. Anti-PM-Scl; inflamatuvar kas hastalığı, dermatomyozit benzeri deri değişiklikleri, pulmoner hastalık, kalsinozis ve iyi prognozla ilişkilidir (12). SSk'da hastalığa özgü otoantikorlar ve hastalık fenotipleri arasındaki ilişki Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sklerodermaya özgü otoantikorlar ve bu otoantikorların SSk alt grupları ve klinik bulgular ile ilişkileri

Hedef antijenler	SS alt grupları	Klinik bulgular ile ilişkileri
Topoizomeraz-I	dkSSk	IAH, kalp tutulumu, renal kriz
Sentromer proteinleri	skSSk	Dijital iskemi, kalsinozis, izole PAH
U3-RNP (fibrilların)	dkSSk	PAH, IAH, renal kriz, miyozit
Th/T0	skSSk	IAH, PAH
PM/Scl	skSSk	Kalsinozis, miyozit
U1-RNP	MCTD	PAH
RNA polimeraz III	dkSSk	Yaygın cilt tutulumu, renal kriz

RNP; ribonükleoprotein, PM/Scl; polimiyozit/skleroderma, RNA; ribonükleik asit ,dkSS; yaygın cilt tutulumlu sistemik skleroz, skSS; sınırlı cilt tutulumlu sistemik skleroz, MCTD; mikst bağ dokusu hastalığı, IAH; interstisyel akciğer hastalığı, PAH; pulmoner arteriyel hipertansiyon.

c)Oksidatif stres

Serbest radikallerin tetiklediği oksidatif stres lipid peroksidasyonuna neden olmakta ve sonucunda doku hasarı olmaktadır bu olayın SSk patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir. Süperoksit anyonları endoteliumdan salınmakta, NO'yu nötröle ve dolayısıyla düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL) okside

ederek endotele zarar verebilirler. SSK hastalarında LDL primer raynaud ve diğer romatolojik hastalıklara göre daha kolay okside olmaktadır (659,60). SSK hastalarının idrar ve serumunda salkılı bireylere göre daha fazla saptanan oksidatif serbest radikal isoprostan; pulmoner fibrozis, renal vasküler yetmezlik ve immunolojik anormalliklerle ilişkili bulunmuştur (61,62). Sistemik sklerozda, vaskülopati ve ESM ekspansiyonu (fibroz), doku iskemisi-hipoksisine yol açar. Bunun yanında, immün aktivasyon ile inflamatuvar hücrelerden üretilen serbest oksijen radikalleri ve sitokinler de oksidatif strese katkı sağlar (63). Oksidatif stres doğrudan ESM yapımını arttırabildiği gibi, sitokinleri artırarak ve otoantikor üretimini indükleyerek immün aktivasyonu da artırabilir(31,64-5)

d)Fibrosiz

Aktive fibroblastlar (miyofibroblastlar) ile ESM üretimi fibrotik sürecin en önemli parçasıdır. Fibroblastlar bir kere aktive olduktan sonra PDGF, IL-6, TGF- β ve CTGF gibi pro-fibrotik sitokin ve büyüme faktörlerini de üretirler ve aktivasyon için inflamatuvar hücre uyarımına gereksinim duymayan fibrotik sürecin ilerlemesine neden olan otokrin bir kısır döngü oluştururlar (42,43). ESM yapım ve yıkımı arasında dinamik bir denge olup, bu dengenin yapım lehine bozulması fibroze neden olur. Matris metalloproteinazlar, ESM'yi yıkarken; TIMPs ESM yıkımını azaltmaktadır. Sklerodermada MMP-1, 3, 13 düzeylerinin ve aktivitelerinin azaldığı, TIMP-1, 2, 3 üretiminin ise arttığı dengenin fibrozis lehine bozulduğu ileri sürülmüştür (31,46).

3.3.2.4.Klinik bulgular

Sistemik sklerozda, temel olarak fibrozis ve vasküler tutulumun hakim olduğu bir klinik semptomatoloji söz konusudur. Her iki klinik tutulumdan birinin diğer baskınlığı genellikle hastalığın alt tablolarına göre belirginlik gösterir. En belirgin diğer özelliklerini ciltte gösterirken; vasküler yapı, kas-iskelet sistemi, akciğer, gastrointestinal sistem, kalp ve böbrek gibi organların tutulmasına göre klinik tablo şekillenir. Halsizlik, çabuk yorulma ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar sık görülen bulgulardır.

3.3.2.4.1.Cilt bulguları

Sistemik sklerozun en belirgin ve yaygın klinik tablosu ciltte ortaya çıkar.

Ancak nadiren (%5'in altında) cilt tutulumu olmadan tipik iç organ tutulumu ve laboratuvar bulgularıyla ortaya çıkan vakalar da vardır (sine skleroderma veya sklerodermasız skleroderma). Cilt bulgularının ortaya çıkışı 3 fazda gerçekleşir. Başlangıçta hastalar özellikle sabah sertliği ve ikin parmaklardan yakınırılar (*Ödematöz faz*). El ve parmaklarda yumuşak, “puffy” ödem, kıvrım çizgilerinin kaybı, kaıntının (proinflatuvar sitokin; histamin, bradikinin salınımına bağlı) etkisi dönemdir. Ciltte ter ve yağ üretimi azalmış olup cilt kurudur. Ön kol, bacaklar, ayak ve yüzde de ödem gelişebilir. Birkaç ay sonra ödematöz faz sona erer ve ciltte kalınlaşma ve endurasyon başlar (*nduratif faz*). Etkilenen cilt parlak, gergin, kalınlaşmış ve cilt altı dokuya sıkıca yapışmıştır. Bu dönemde dermis belirgin bir şekilde kalınlaşmış, epidermis ise incelmıştır. Bu durum cilt kırıklıklarının kaybolmasına, kılların dökülmesine, derinin terleme ve yağlanmasında azalmaya yol açar. Hastaların donuk ifadesiz bir yüz görünümü vardır. Ağız etrafında radial kırıklıklar gelişir. Ağız bakımını bozacak miktarda bir ağız açıklığı azalması mevcuttur (mikrostomia). Birkaç yıl sonra cilt yumuşak ama esiliğine girer. Bu yüzeysel dermiste frajilite ve laksiteye neden olur (*Atrofik faz*). Bu dönemde parmak ve yüzde gelişen yaygın dilate kapiller luplar ve venüllerden oluşmuş telenjektaziler görülmeye başlar(12,21,22).

Cilt tutulumunun yaygınlığı ve seyri açısından iki majör SSk formu arasında belirgin farklılık vardır. SSk'da deri kalınlaşması çoğu vakalarda parmaklarda ve ellerde başlar. Limitli kutanöz formda, cilt de iklilikleri parmaklar, el, ekstremiteler distal ve yüzle sınırlı kalırken; diffüz kutanöz formda ise, cilt tutulumu en distal kısımlardan başlayarak ön kol, uyluklar, göğüs ön-üst bölümü ve karın bölgesine yayılır. Limitli formda deri de ikliliklerinin ilerleme hızı oldukça yavaş olup cilt tutulumu organ tutulumu ile korele değildir. Diffüz formda ise cilt kalınlaşması erken dönemde hızla artar ve 1-2 yılda en yüksek düzeye ulaşır. Bu yayılım hızı eklem kontraktürleri ve iç organ tutulumu ile ilişkilidir. Maksimal cilt kalınlaşması geliştikten sonra, ciltte yavaş fakat farkedilir bir düzelme olur. Cilt kalınlaşmasına kalıcı hiperpigmente ve vitiligo benzeri depigmente alanlar; “tuz-biber” görünümü etkiler (12,66).

Cilt tutulumunun yaygınlık ve sertleşmesine göre evrelemesi; “Modified

Rodnan Skin Score (mRSS)’ ile hesaplanmaktadır. mRSS’ye göre; cilt palpasyonla 0-3 arası puanlanmaktadır: 0: normal cilt kalınlı ı, 1: hafif cilt kalınlı ı, 2: orta derecede cilt kalınlı ı, 3: iddetli cilt kalınlı ı (derinin katlanmasını imkansız kılacak kadar). 17 vücut bölgesinde, tek tek bu puanlama yapıp hesaplanır. Bu vücut bölgeleri; yüz, gö üs ön duvarı, abdominal bölge ve vücudun sol-sa yarısında: parmaklar, el sırtı, ön kol, kol, kalçalar, bacaklar, ayak sırtlarından olu ur. Toplam skor 0-51 arası de i ebilmektedir (12,67-8).

3.3.2.4.2.Raynaud fenomeni (RF)

Raynaud fenomeni, SSk’lu hastaların %95’ten fazlasında görülen en tipik bulgularından biridir. So uk ve stres gibi tetikleyici bir faktör sonrası, parmaklarda görülen 3 fazlı renk de i imi; beyazla ma, morarma, kızarma ekinde tariflenen bu tablo, hastalı ın limitli deri tutulumlu formunda genellikle ilk bulgu olarak ortaya çıkar ve bu hastaların hemen hepsinde yıllar veya on yıllar sonra hastalık tablosu geli ir. Diffüz deri tutulumlu formunda ise hastalı ın ba langıç bulgularını; sıklıkla ellerde diffüz i lik, ciltte kalınlı ma, artrit ve spesifik iç organ tutulumu olu turmaktadır. Bu bulgular RF ile e zamanlı veya RF geli tikten 1-2 yıl sonra sonra görülür. Nadiren bir grup hastada RF hiç geli mez (69).

So uk ya da emosyonel strese kar ı normal vazokonstriktör yanıt, anatomik tıkanıklı ın varlı ında arteriyel lümende tam ya da tama yakın tıkanıklık olu masına yol açarak parmak uçlarında pitting skar bırakarak iyile en, küçük iskemik nekroz ya da ülserasyonlara neden olur. Bazen bu vasküler iskemi parmakların distalinde gangrenle sonuçlanabilir.

3.3.2.4.3.Kas-iskelet sistemi

El küçük eklemlerinde, el bileklerinde, diz ve ayak bileklerinde ödem, artralji ve sabah tutuklu u, myalji erken dönem SSk’da tipik olarak görülen semptomlardır. En sık parmak eklemlerinde kontraktür geli mekle birlikte dirsek, el ve ayak bile inde de olu abilir. Periartriküler fibrozisin ilk bulgusu bazen palpasyonla hissedilen veya duyulan sürtünme sesi olabilir. Tendon sürtünme sesi genelde diffüz SSk’lı hastalarda duyulur ve varlı ı kötü prognoz göstergesidir. Klinik olarak sinovit sık görülme de bazı olgularda eroziv

artropati geli ebilir (22,70).

Tendinöz ya da periartiküler fibrozis ve kısalmadan kaynaklanan fleksiyon kontraktürleri özellikle parmak, el bilek, dirsek ve ayak bileklerinde yaygındır ve diffüz formda hastalık başladıktan birkaç ay sonra belirgin hale gelir. Eklem kontraktürü ya da kronik hastalığa bağlı olarak kaslarda kullanılmama atrofisi ve kuvvetsizlik geli ir. Distal falanks uçlarında görülen kısmi rezorbsiyonunun nedeninin ise iskemi olduğu düşünülmektedir (71).

Hastaların yaklaşık %20'sinde primer myopati mevcuttur ve bu hastalar polimiyozit-skleroderma çakı ma sendromu adı altında değerlendirilmektedir Kalsinozis sınırlı formda %40 görülür. Parmaklar, preolekranon, olekranon, prepatellar bursa, alt ekstremitte ön kompartmanında sık bulunur (21,22,72).

3.3.2.4.4. Gastrointestinal sistem

Hastaların %80-90'ında gastrointestinal sistem (G S) tutulur. Orofarinksten rektuma kadar her yer tutulabilir. İnervasyon bozukluğu, düz kas atrofisi ve submukozada fibrozis semptomlarına neden olur. G S tutulumu limitli ve diffüz SSK'da e it oranda görülür (35,73).

Mikrostomi ve dudaklarda incelmeye; muköz membran ve dil papillalarında gelişen atrofi nedeniyle tat duyusunda bozulma; fibrozisten dolayı periodontal membranda kalınlaşma ve gingivitis ile lamina dura kaybı nedeniyle di kayı sıklıkla ortaya çıkabilen bulgulardır (21)

Hastalık süreci boyunca hastaların yaklaşık %80-90'ında özefagus disfonksiyonu gelişir. Özefagus tutulumunda hasar özefagusun distal 2/3'de belirgindir (74). Peristaltizm kaybı, katı gıdaların özefagusta takılmasına disfaji ve odinofaji gibi bulgulara yol açar. Alt özefagiyal sfinkterin tam kapanamaması sonucu gastroözefagiyal reflü ve peptik özefajit gelişebilir. Kronik özefagiyal reflü sonucunda eroziv gastrit, baret özefagusu, alt özefagus striktürü gelişebilir. Polimiyozit e lik etsin etmesin, düz kaslardan çok çizgili kas disfonksiyonuna bağlı faringoözofajiyal disfaji gelişebilir(21,22,75).

SSK'da mide sindirim sisteminin diğer bölgelerine göre nadiren tutulur. Gastrik atoni ve dilatasyon; gastrik boşalma gecikmesine bağlı kusma ve kilo kaybı görülebilir. Gastrik anastomozektazi ve telenjektazilere bağlı üst

gastrointestinal sistem kanamalar geli ir. Gastrik asit sekresyonu bozulmaz, ancak hem hiperklorhidri hem de bazal ve/veya stimüle edilmi gastrik asit ıkı ında artı gözlenir (11,21,72).

nce barsak tutulumu nadirdir. Ciddi i kinlik, abdominal kramplar ve ishal atakları, malabsorbsiyon görülebilir. shalin nedeni ince barsak hipomotilitesi ve bakteri ço almasına ba lı malabsorbsiyondur. Kolon tutulumu nadiren semptomatiktir. Konstipasyon, kolon tutulumunun belirtisi olabilir. SSk'lu hastalarda anorektal kapasitede, motilitede, komplansta ve sfinkter basıncında azalma bildirilmi tir. Yine mukozal telenjektazilerden kanama, intestinal psödoobstrüksiyon, pnömatosis kistoides intestinalis, malabsorsiyon, rektal prolapsus ve inkontinans görülebilir (12,22,76).

Karaci er, SSk'da nadiren etkilenir. Hepatomegali ve anormal karaci er fonksiyon testleri görülebilir. Primer Biliyer Siroz özellikle sınırlı kütanöz SSk'a e lik eden en sık görülen karaci er hastalı ıdır (77). SSk'da saptanan transaminaz yüksekli i, hepatik tutulumdan ziyade, inflamatuvar kas hastalı ı ile ili kilidir(78).

3.3.2.4.5.Akci er

Gastrointestinal sistemden sonra en sık tutulan organ akci erler olup hastalı a ba lı morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Hastaların %70-80'inde etkilenmekte ve PAH ve/veya interstisyel akci er hastalı ı olmak üzere iki tip temel tutulum tablosu ile kar ımıza çıkmaktadır (21,35). Pek çok hastada da bu iki süreç beraber bulunmaktadır. En sık görülen pulmoner tutulum tipi interstisyel pulmoner fibrozis, ikinci sıklıkta PAH görülür. Sınırlı tip SSk'da genellikle izole PAH'a ön planda rastlanırken, diffüz tip SSk'da ise pulmoner fibrozis daha sık izlenmektedir (79). Di er tutulum tipleri ise plevral hastalık, bron ektazi, organize pnömoni, interstisyel pnömoni, pnömotoraks, aspirasyon pnömonisi, obstrüktif akci er hastalı ı, endobron ial telenjektaziler, alveoler hemoraji ve akci er kanseridir (12,22).

Akci er tutulumu genellikle hastalı ın ilk be yılında ortaya çıkar ve sıklıkla AH eklindedir. Daha çok diffüz kütanöz tipte görülür. Prevelansı, %16-100 arasında de i mektedir (80-82). stiraht dispnesi ve öksürü e neden

olur. Fizik muayene de oskültasyonda kuru raller i itilir. Akci er fonksiyon testlerinde restriktif tip akci er hastalı ı bulgularına rastlanır. Hastalı ın erken dönemlerinde fibroblast proliferasyonu, artmı kollajen yapımı, alveol duvarlarında mononükleer ve nötrofil a ırlıklı hücrelerce infiltrasyonu ile interstisiyel ödem ve kalınlaşma görülür. Daha sonra interstisiyal ve peribroniyal fibrozise ba lı alveolar duvarların progresif olarak incilmesi ve rüptürü sonucu çok sayıda küçük kistler ortaya çıkarak interstisiyel pulmoner fibrosis tablosu yerle ir (11,83). Antitopoizomeraz-I antikoru pozitif olan diffüz SSK'lı hastalarda AH daha sık görülür. Pulmoner fibrozis, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT), solunum fonksiyon testleri (SFT) ve karbonmonoksit diffüzyon kapasitesinde (DLCO) bozulma ile de erlendirilir. YRBT'de buzlu cam ve bal bete i görünümü; FVC ve/veya DLCO'da azalma saptanabilecek bulgular arasındadır

SSK'de görülen PAH, hayatı tehdit eden önemli bir komplikasyon olup daha çok sınırlı kütanöz tipte görülür. Hipoksiye sekonder geli en hipoksik pulmoner vasokonstriksiyona veya fibrozise sekonder vasküler dola ımın kompresyonu, vasküler yatak kaybı ve perivasküler fibrozise ba lı geli ir. Hastalarda efor dispnesi, sa kalp yetmezli i bulguları, anjina pektoris, halsizlik, çarpıntı, öksürük veya hemoptizi ikayetleri görülür. PAH, önemli bir sol kalp hastalı ı, akci er hastalı ı veya kronik tromboemboli olmaksızın kardiyak kateterizasyonda ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı(PAB)nın istirahat halinde >25 mmHg veya efor sırasında >30 mmHg oldu u durumları tanımlamaktadır. PAH tanısında altın standart "sa kalp kateterizasyonu"dur. Bununla birlikte ekokardiografi (EKO) ile pulmoner arter basıncı indirekt olarak ölçülmekte ve özellikle PAH tanısında noninvazif ve kolay ula ılabilir bir yöntem olarak daha çok tercih edilmektedir. Transtorasik EKO'da sistolik PAB'ın 40 mmHg üzeri olması PAH olarak kabul edilmektedir (12). SSK'de endotelde hasar olu maktadır. Bunun sonucunda vasodilatör ve vasokonstriktörler arasındaki dengenin vasokonstriktörler yönünde bozulması sonucu da PAH geli ir. Otopsi çalı malarıyla sıklıkla küçük ve orta boy arterlerin etkilendi i gösterilmi tir (11,84). Özellikle sınırlı SSK'u bulunan hastalarda PAH'ı dü ündürecek bulgular: sklerodermanın ileri ya ta ba laması, DLCO'nun hızla kötüleşmesi

ACA ve anti-RNP antikorlarının pozitif olmasıdır (87).

Her iki pulmoner tutulum ekinde de en sık rastlanan semptomlar progresif dispne, egzersiz kapasitesinde azalma ve yorgunluktur. Kuru öksürük, gö üs a rısı, senkop ve hemoptizi de akci er tutulumuna ba lı görülen di er semptomlar arasındadır (86).

3.3.2.4.6.Kalp

Sistemik sklerozda kardiyak tutulum önemli ve kötü prognostik bir faktör olup primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir. Kalbin primer olarak tutulumunda; perikard, miyokard, kalp kapakları, koroner damarlar, ileti sistemi direkt olarak vasküler, fibrotik ve inflamatuvar de i iklikler nedeniyle etkilenmiştir. perikardiyal effüzyon ve tamponad, perikardit, sol ventriküler veya konjestif yetmezlik, atrial veya ventriküler aritmi gibi bulgular mevcuttur. Sekonder tutulumda ise, pulmoner ve sistemik hipertansiyon nedeniyle etkilenme sözkonusudur. Ciddi sistemik arteriyel hipertansiyon sıklıkla renal tutulumla ili kili olup, akut miyokardiyal disfonksiyon geli imi ile sonuçlanabilir. Fizik muayene bulguları ventriküler gallop, sinus ta ikardisi, konjestif kalp yetmezli i bulguları ve perikardiyal sürtünme sesidir(21,22,87)

3.3.2.4.7.Böbrek

ki tip renal tutulum olabilir. Bunlar progresif olmayan ılımlı böbrek hastalığı ve renal krizdir. Hastaların yaklaşık %50'sinden ço unda hafif proteinüri, serum kreatinin konsantrasyonunda artışı ve hipertansiyon gibi böbrek tutulumuna ait klinik bulgular saptanır (88). Daha az görülen ama hayatı tehdit eden tablo renal krizdir. Diffüz cilt tutulumu, hızla ilerleyen cilt kalınlaşması ve RNA polimeraz III antikorlu renal kriz riskini artırır. Ani ba layan malign arteriyel hipertansiyon, progresif böbrek yetmezli i, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve hiperreninemiden oluşan tabloya''Skleroderma renal kriz''sendromu denilir. Birkaç gün ya da hafta içinde geli en mikroskopik hematüri, hafif proteinüri, hızlı bir ekinde artan azotemi ve sonunda oligüri ve anüri geli ir. Trombositopeni de görülebilir. drar sedimentinde orta derecede protein ve eritrosit vardır (72). Renal tutulum sonucu diyaliz gerektiren böbrek yetmezli i geli se de olguların ço unda özellikle ACE inhibitörlerinin kullanımı ile birkaç ay içinde diyalize gereksinim kalmamaktadır (89).

3.3.2.4.8. Karaci er

SSk'da karaci er tutulumu nadirdir. Hepatomegali ve anormal karaci er fonksiyon testleri görülebilecek bulgulardır. Limitli formulu bazı kadın hastalarda, genellikle Sjögren sendromu ile birlikte primer biliyer siroz geli ir. Bu hastalarda yüksek serum alkalin fosfataz aktivitesi ile birlikte ka ntı ve sarılık gözlenir. Pankreas tutulumuda nadir olup malabsorbsiyona katkıda bulunur. Karaci erde nodüler dejeneratif hiperplazi de bildirilmi tir (11,22,90).

3.3.2.4.9. Di er klinik problemler

Kuru göz ve a ızda kuruluk hissi SSk'lu hastalarda yaygın ikayetlerdendir. Minor tükruk bezi biyopsilerinde fibrozis saptanmasına kar ın Sjögren sendromunun tipik bulgusu olan lenfosit infiltrasyonu görülmez (91). SSk hastalarının yakla ık %50'sinde depresyon semptomları saptanmı tir (92). Karpal tünel sendromu, trigeminal nevralji gibi tuzak nöropatiler görülebilir (72). SSk'lı hastalarda seksüel disfonksiyon da sıklıkla görülmektedir. Bu organik olabilece i gibi organik olmayan fonksiyon bozuklu u da ara tırılmalıdır. Erkek hastalarda penil vasküler fonksiyon bozuklu una ba lı impotans sıktır. Ciddi tutulumlarda amenore, kalmakta güçlük ve infertilite normal insanlara göre daha sık görülür. Gebeliklerde intrauterin geli me gerili i ve dü ük do um a ırlıklarına rastlanır. Gebelik SSk'u kötüle tirmez fakat gebelik sırasında SSk'ya ba lı sindirim ve dola ım sistemi bulguları iddetlenebilir (21,22,93,94).

3.3.2.5. Laboratuvar

ANA SSk'lu hastalarında %95 oranında pozitif olarak saptanmaktadır. SSk'a daha spesifik ve klinik tabloyla ili ki gösteren otoantikoklar anti Scl -70, ACA, anti-RNA polimeraz I-III, anti U3 RNP (antifibrilların) ve anti-PM-Scl'dir(Tablo-1). Eritrosit sedimentasyon hızı(ESR)'nda ve C-reaktif protein (CRP) düzeyinde artı olabilir. Kronik hastalık anemisi geli ebilir. Di er testler; böbrek fonksiyon testi ve kas enzim düzeyi gibi hem hastalık seyrinde etkilenebilen organlara ve hem de birlikte olabilen hastalıklara yöneliktir(95).

3.3.2.6. Tanı

Sistemik skleroz tanısı di er hastalıklardan ayırt edici olan klinik ve laboratuvar bulgularının saptanması temeline dayanır. Karakteristik deri bulguları

tek başına tanı koydurabilmektedir (proksimal skleroderma). Daha önce tanı American College of Rheumatology (ACR)'ın 1980 yılında geliştirdiği sınıflandırma kriterleri kullanılmaktaydı. Bunun yerine 2013 yılında ACR-EULAR (European League Against Rheumatism) komitesi yeni SSK sınıflama kriterlerini (96) yayınladılar. Eski kriterleri de içeren yeni kriterler, bulguların skorlanması temeline dayanmaktadır.

3.3.2.6.1 Tanı kriterleri

Yeni SSK sınıflama kriterleri 8 kriterden oluşmaktadır ve sensitivitesi %91, spesifitesi %92 olarak bildirilmiştir (Tablo 2). Bu kriterlere göre bir hastaya SSK diyebilmek için her iki elin parmaklarında metakarpofalangeal eklemlerin proksimaline uzanan deri kalınlaşması olması yeterlidir (proksimal skleroderma). Tek başına bu bulgu ile hastanın aldığı 1-9 puan ile tanı koyabilmek için SSK'un diğer klinik ve laboratuvar bulgularına gerek duyulmaz. Hastada saptanan bulgulara puanlar verilir; 9 ve üzerinde puan alan olgular SSK olarak sınıflandırılır.

3.3.2.6.2 Sınıflandırma

Skleroderma grubu hastalıklar 2 temel gruba ayrılır. Sadece deri tutulumunun olduğu tip lokalize formunu oluştururken; deri ve sistemik bulguların olduğu tip ise SSK formunu oluşturur. SSK'un sınıflandırılması Tablo-3'te gösterilmiştir (97).

Sistemik sklerozun diffüz ve limitli kütanöz tutulumla seyreden alt tipleri en sık görülen tablolardır. Diffüz kütanöz form klinik daha hızlı ilerleyen ve daha çok fibrotik komplikasyonlarla seyrederken; sınırlı kütanöz form ise daha yavaş ilerleyen ve daha çok vasküler komplikasyonlarla karakterizedir (Tablo-4).

3.3.2.7. Tedavi

Sistemik sklerozun küratif bir tedavisi yoktur. Tedavide amaç, gelişebilecek organ tutulumları ve fonksiyon bozukluklarının engellenmesi, mümkünse geri döndürülmesi ve/veya ilerlemesinin önlenmesiyle hastanın yaşam süresinin ve kalitenin artırılmasıdır. SSK için tedavi planlanmadan önce; hastanın bağımsız özellikleri, serolojik belirteçler ve tutulan organlar dikkate alınmalıdır. SSK tedavisi, tutulan organ sistemlerine ve klinik bulguların ağırlığına göre düzenlenmelidir.

Tablo 2. ACR/EULAR tarafından oluşturulan SSK sınıflama kriterleri(96) *

Klinik ve laboratuvar bulgular	Alt maddeler	Skor
Her iki elin parmaklarında MKF eklemlerin proksimaline uzanan deri kalınlama masası (yeterli kriter)	-	9
Parmaklarda deri kalınlama masası (yalnızca yüksek olan skor hesaba katılır)	<i>Parmaklarda i lik</i>	2
	<i>Sklerodaktili</i> (MKF eklemlerin distalinde ve P F eklemlerin proksimalinde)	4
Parmak ucu lezyonları (yalnızca yüksek olan skor hesaba katılır)	<i>Dijital ülserler</i>	2
	<i>Parmak ucunda çukurcuklar biçiminde skarlar</i>	3
Telanjektazi	-	2
Tırnak kıvrımı kapiller de i iklikleri	-	2
Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve/veya interstisyel akci er hastalığı (en yüksek skor 2)	<i>Pulmoner arteriyel hipertansiyon</i>	2
	<i>nterstisyel akci er hastalığı</i>	2
Raynaud fenomeni	-	3
SSK spesifik otoantikolar (en yüksek skor 3)	<i>Anti-sentromer antikor</i>	3
	<i>Anti-topoizomerez 1 antikor</i>	3
	<i>Anti-RNA polimeraz 3 antikor</i>	3

*Bu kriterler SSK çalışmalarına dahil edilmesi planlanan hastalarda kullanılabilir. Bu kriterler, parmaklarda deri kalınlama masası gözlenmeyen ve "skleroderma benzeri hastalığı" olan hastalarda geçerli değildir. Toplam skor her bölümdeki en yüksek skorların toplanması ile elde edilir. Sistemik skleroz kalsifikasyonu için toplam skor 9 olmalı (Sensitivite %91, Spesifite %92). MKF: metakarpofalangial eklem, P F: proksimal interfalangial eklem

Tablo 3. SSK'un Sınıflandırılması

Alt tip	Özellik
<i>Diffüz kutanöz SSK</i>	Deri kalınlama masası yüz, ekstremitelerin proksimal ve distaline ek olarak gövdede de mevcuttur
<i>Limitli kutanöz SSK</i>	Deri kalınlama masası ekstremitelerin distali, yüz ve boyunla sınırlıdır.
<i>Sine skleroderma</i>	Deri de i ikli i olmadan karakteristik iç organ de i ikleri ve buna ek olarak vasküler ve serolojik özelliklerin olmasıdır.
<i>Çakı ma sendromu (overlap)</i>	Hastada SSK özellikleri ile birlikte sistemik lupus eritematosus, romatoid artrit veya inflamatuvar kas hastalığı gibi bir hastalığın da olmasıdır
<i>Ayırdedilemeyen (undiferansiyel) ba dokusu hastalığı</i>	RF ile birlikte SSK'un klinik ve/veya laboratuvar özellikleri (sklerodermaya özgü antikorların varlığı, anormal tırnak yatağı kapilleroskopisi, parmak ödemi ve iskemik zedelenme) olmasıdır.

Tablo-4. Limitli ve Diffüz deri tutulumlu SSk arasındaki farklar

Sınırlı kütanöz SSk	Diffüz kütanöz SSk
<ul style="list-style-type: none"> • Raynaud erken ba lar. • Pafi ödem, geçici veya kalıcıdır. • Hafif artralji ve halsizlik. Tendon krepitasyonu yoktur. • Cilt kalınlı ması geç olur, ellerde ve yüzde sınırlıdır. • Telenjektaziler ve kalsinozis sıktır. Erken dönemde olur. • Ciddi pulmoner hipertansiyon olur. • Özefagus tutulumu olur. • Parmak uçlarında iskemi • Antisentromer antikor 	<ul style="list-style-type: none"> • Raynaud yeni veya geç ba lar. • Eller ve ayaklar ödemlidir. • Halsizlik akut ba lar. Ciddi artralji ve tendon krepitasyonu mevcuttur • Cilt kalınlı ması erkendir, yukarıya ekstremitelere ve gövdeye do ru ilerler. • Telenjektaziler ve kalsinozis ileri dönemde olur. • Ciddi pulmoner fibrozis olur. • Özefagus tutulumu, bazı intestinal sorunlar görülür. • Proksimal interfalangeal eklem dorsumlarında ve parmak uçlarında iskemi • Kardiyomyopati ve aritmiler • Renal kriz • Anti-Scl-70 • Anti-RNA-polymerase III

a)Vasküler Tutulumu Yönelik Tedavi

Raynaud fenomeni olan hastaların so uk, stres ve sigara kullanımından kaçınmaları, sıcak tutan giysiler giymeleri ve gerekmedikçe vazospastik ilaç kullanmamaları gerekmektedir. İlaç tedavisi genellikle uzun süreli ve sık atakları olan, fonksiyonel bozukluk geli mi , iddetli a rı ve doku iskemisi olan hastalarda ba lanır (98). RF tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri (KKB -yava salınlı nifedipin, nikardipin, felodipin, amlodipin), anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri (Kaptopril, enalapril), 5-hidroksi triptamin (HT) antagonisti (Ketanserin), 5-HT 're-uptake' inhibitörü (Fluoksetin) kullanılabilir. KKB, bu amaçla en sık kullanılan vazodilatatörlerdir. Çarpıntı , hipotansiyon vb. yan etkileri bulunmaktadır. Yakınmaların kontrol altına alınamadı ı veya kontrendikasyonlar nedeniyle bu ilaçların kullanılmadı ı durumlarda - reseptör blokerleri, 5-fosfodiesteraz inhibitörleri, topikal nitrogliserin veya iv

prostaglandin analogları (karboprostasiklin, iloprost) kullanılabilir. Pulmoner hipertansiyonda kullanılan non selektif endotelin antagonistleri olan bosentan ve digoksin de faydalıdır ve dijital ülser insidansını azaltmıştır. Parmak ucu ülser gelişiminin önlenmesinde vazodilatör ajanların yanı sıra aspirin veya dipiridamol yararlı olabilir. Ülser gelişiminde lokal bakım ve infeksiyon eklenmesi antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Bunun yanı sıra iloprost ülserin iyileşmesine yardımcı olabilir (99-101).

b) İmmünomodülasyon

İmmün sistem aktivasyonunun SSK'da fibrotik ve vasküler klinik tablonun oluşmasında önemli bir faktör olduğu, özellikle hastalığın erken dönemlerinde en fazla hasarın ortaya çıktığı ve bu nedenle immün sistemi hedefleyen tedavilerin hastalığın önemli komplikasyonlarında günümüzde yaygın olarak kullanılmaya başlandığı bilinmektedir. Siklofosfamidin tedavideki yeri hala tartışmalıdır. Siklofosfamidin birlikte sıklıkla kortikosteroidlerle kombine edilerek kullanılır. Siklosporinin tedavi potansiyeli nefrotoksisite nedeniyle sınırlıdır. Metotreksat sık kullanılmaktadır. Plasebo kontrollü bir çalışmada diffüz SSK'da erken dönemde metotreksat kullanımının deri sertleşmesini anlamlı şekilde azalttığı gözlenmiştir, ancak DLCO üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır (102). SSK tedavisinde uzun süreli, yüksek doz kortikosteroid tedavisinin yeri yoktur. Kortikosteroidler miyozit, alveolit, serozit, deri hastalığının erken dönemi olan ödematöz faz, artrit ve tenosinovit gibi inflamatuvar durumlarda kullanılmalıdır (21,35).

c) Antifibrotik ilaçlar

Sistemik sklerozda fibrotik lezyonlar deri ile birlikte iç organlarda da ortaya çıkabilmektedir. Hastalığın tedavisinde antifibrotik tedavi önemli bir yeri olmaktadır. Antifibrotik tedavide klasik ilaçlarla birlikte immünsupresifler kullanılmakta ve bunlara erken başlamanın "fırsat penceresi" olarak ifade edilen evrede küratif olabileceği bildirilmektedir. Daha önceleri yaygın olarak kullanılan D-penisilamin tedavisinin akciğer, deri ve böbrek hastalığında faydası gösterilmiştir (103) olmasına karşılık bugün pek kullanılmamaktadır. Eskiden beri kullanılan kolisin, fibroblast hücrelerinin iskeletinde mikrotübül formasyonunu bozarak kollajen yapımını inhibe ederken;

interferon- , ve in-vitro olarak kollajen sentezi ve dermal, sinovyal fibroblast proliferasyonunu inhibe ederler (21). Son yıllarda antifibrotiklerle ilgili olarak hastalığı modifiye edici etki de ifade edilmeye başlandı ve bu kapsamda hem sentetik ve hem de biyolojik ilaçların hastalığın fibrotik komplikasyonlarına yönelik etkileriyle ilgili çalışmalar artmaya başlamıştır.

d) Sistemik Sklerozda Organlara Özgü Tedavi

3.3.2.7.1.Cilt tutulumu ve kalsinozis tedavisi

Deri sklerozunun şiddeti ve yaygınlığı hastalığın başlangıcı ve süresi ile ilişkili olarak farklılık gösterir. Erken evrelerde kaşıntı meydana gelebilir, ancak etkili bir tedavisi yoktur. Hastalık stabil döneme girince kaşıntı şikayeti de genellikle geriler. Deri özellikle lanolin gibi kremlerle yağlanmalıdır ve su ile teması azaltılmalıdır. Özellikle yüzdeki telanjiektaziler kozmetik problemlere sebep olabilir, özel solüsyonlarla üzerleri kaplanarak gizlenebilir veya özellikle çok büyük olanlar laser ile tedavi edilebilir (104).

Metotreksat ile yapılmış çalışmalarda deri tutulumu üzerinde anlamlı iyileşme sağlandı ve EULAR tarafından erken diffüz kütanöz SSK'un deri tutulumunun tedavisinde önerilmektedir (100). Mikofenolat mofetil, siklofosfamid, rituximab ve kemik iliği transplantasyonu; deri tutulumu üzerine etkinlikleri gösterilen tedavilerdir. Özellikle mikofenolat mofetil, etkinliği ile birlikte yan etkilerinin daha az olmasıyla daha ön plana çıkmaktadır. Bununla birlikte bu konuda uluslararası konsensus oluşturulması için daha fazla çalışmanın yapılması gerekmektedir.

Kalsinozis tedavisinde warfarin, minosiklin, alüminyum hidroksit, aspirin, kolsisin, probenesid, bifosfonatlar ve diltiazem etkinlikleri araştırılmıştır. Kalsinozis tedavisi için diltiazem kullanılmasının etkili olabileceği gözlenmiştir (105). Ayrıca, yüzeysel ve küçük kalsinozlarda karbondioksit lazer tedavisi, büyük kalsinozlarda ise cerrahi işlemler uygulanabilmektedir. Kalsinozis ayrıca enfekte olabilen ülser lezyonlara yol açabilir, bu durumda uygun antibiyotik tedavisi ve lokal bakım yapılmalıdır(21,22)

3.3.2.7.2.Gastrointestinal sistem tutulumunda tedavi

Özefagus: Özefagus tutulumu nedeniyle meydana gelen dispepsinin esas sebepleri hipomotilite ve gastroözofagial reflüdür. Bu yakınmaları olan hastalarda,

karyola ba kısmının yükseltilmesi ve uygun diyet yaklaşımları (sık ve az miktarlarda yemek vb.) gibi yaşam ekli de i iklikleri, proton pompa inhibitörleri ve prokinetik ajanlar kullanılabilir (Domperidon, sisaprid ve metaklopramid etkili prokinetik ajanlardır (102,104).

Mide, ince-barsak: Hipomotilite tedavisinde uzun etkili somatostatin analogu olan oktreotid asetat, kolinerjik antagonist olan sisaprid ve motilin agonisti olan eritromisin kullanılmı tır. Malabsorpsiyon semptomları varsa ve bu durum bakteriyel ço alma ile ili kilendirilirse, kinolonlar veya amoksisilin-klavulanik asit gibi geni spektrumlu antibiyotikler kullanılabilir (100).

Kahın barsak: Fekal inkontinans miyenterik pleksusta nöral defekte ba lı olarak sık görülen ancak tedavisi zor bir tablodur. ntestinal motiliteyi arttırmak için diyet, sisaprid ve feçes volümünü arttırıcı ajanlar (ispaghula gibi) uygulanabilir. Kolondaki psödodivertiküller için cerrahi giri im gerekebilir. Kronik intestinal psödoobstrüksiyon durumunda konservatif tedavi uygulanır. Nazogastrik aspirasyon ve parenteral sıvı tedavisi ile destek sa lanır (104).

3.3.2.7.3.Kas ve iskelet sistemi tedavisi:

Artrit ve tendon krepitasyonu gibi a rı ve inflamasyonla karakterize durumların tedavisinde analjezik ajanlar ve dü ük doz kortikosteroid kullanılır. Eklem kontraktürleri geli ti inde aktif ve pasif germe egzersizleri; yüzeysel ve derin ısıtıcılar uygulanmalıdır. Miyopati olu an hastalarda ise kas güçlendirici egzersizleri ilave edilmelidir(104).

3.3.2.7.4.Kalp tutulumunda tedavi:

Sistemik skleroza ba lı kalp hastalı nda tedavi genellikle destek amacıyla uygulanır. Perikardit tedavisinde non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve kortikosterod tedavisi kullanılırken, perikardiyal sıvı fazlalı nda perikardiyosentez veya perikardiyotomi uygulanabilir. Miyokardit tedavisinde de kortikosteroid tedavisi kullanılır. SSk'da olu an aritmilerde ise genellikle tedavi gerekmez (104).

3.3.2.7.5.Böbrek tutulumunda tedavi :

Sklerodermada böbrek hastalı nın tipik ekli, akut veya subakut akselere hipertansiyon, oligüri, üremi ve mikroanjiopatik hemolitik anemi bulgularıdır.

Malign hipertansiyon ve hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği bulguları ile seyreden renal kriz, SSK'un en önemli komplikasyonlarından biridir. Yüksek cilt skoru ve kortikosteroid kullanımı renal kriz gelişimi açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir. Günlük 20 mg'dan yüksek dozda prednizon uygulamasından kaçınılmalıdır (106). Renal kriz tedavisinde ACE inhibitörleri ilk seçilecek ilaçlardır. Kaptopril ve enalapril gibi ilaçlar, sağ kalım oranlarını önemli derecede artırmıştır (107). Acil bir tedavi gerektiren ve daha önceleri önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan renal kriz bugün ACE inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle önemli bir sorun olmaktan çıkmıştır.

3.3.2.7.6. İnterstisyel akciğer fibrozisi tedavisi

İnterstisyel pulmoner fibrozis tedavisinde immünsupresif ajanlar (steroid, siklofosfamid, azatioprin, D-penisilamin, mikofenolat mofetil ve rituximab), hematopoetik kök hücre transplantasyonu ve akciğer transplantasyonu uygulanan yöntemlerdir (108). EULAR, aktif AH saptanan hastalarda, siklofosfamidin oral 1-2 mg/kg/gün veya iv 600 mg/m²/ay dozlarında uygulanmasını, hastalık aktivitesi kontrol altına alındıktan sonra ise idame tedavisi olarak 2.5 mg/kg/gün dozunda azatioprin kullanımını önermiştir. SSK hastalarında 4 haftada bir pulse intravenöz metilprednizolon ve siklofosfamid verilmesinin Modifiye Rodnan ve YRBT skorunda iyileşme, DLCO ve akciğer hacimlerinde ise ilk 12 ay stabilite sağladığı bildirilmiştir (109). B lenfosit depleksiyonu yapan rituximab, AH olan SSK hastalarında fibrozisin ilerlemesini durdurduğunu, olmayanlarda ise gelişmesini önlediği bildirilmiştir. Kök hücre transplantasyonunun da erken evrede önemli ölüm ve ciddi advers olay görülmesine karşı, geç evrede daha fazla sağ kalım ve akciğer fibrozisi üzerinde anlamlı iyileşme sağladığı gösterilmiştir (110).

3.3.2.7.7. Pulmoner hipertansiyon tedavisi

Pulmoner arter hipertansiyonu tedavisinde prostasiklin analogları (epoprostenol, ilioprost, treprostinil, beraprost), endotelin reseptör antagonistleri (bosentan, ambrisentan, sitaksentan), fosfodiesteraz inhibitörleri (sildenafil, tadalafil) Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) onayı almış ilaçlardır. PAH'a ikincil son dönem sağ kalp yetmezliği geliştiğinde ve kombine tedavilere karşın hastanın yakınmaları kontrol altına alınamadığında atrioseptostomi, kalp-

akci er veya sadece akci er transplantasyonu uygun seçeneklerdir (100).

3.3.2.8. Hastalık aktivitesi

Sistemik sklerozda hastalık aktivitesini de erlendirmek için ideal bir klinik ölçüm veya laboratuvar testi mevcut de ildir. Klinik takipte vasküler tutulum, fibrotik tablonun yağınli mın ve iddetinin de erlendirilmesi ve bunların izlenmesi için çe itli parametreler ve ölçekler kullanılmaktadır. Pulmoner fibrozis; YRBT, FVC ve DLCO ile deri tutulumu ise Modifiye Rodnan Skorlaması(MRS) ile de erlendirilir. Derinin aralıklı olarak de erlendirilmesi hastalı n seyri ve evresini belirlemek açısından önemlidir. Bu amaçla kullanılan MRS, deri palpasyonu ile deri kalınlı masını ölçen güvenilir bir semikantitatif yöntemdir (Tablo 5). Hastalı n erken dönemindeki deri tutulumu ile geç dönemdeki incelmi (atrofik), ileri derecede sertle mi deriyi ayırt etmek önemlidir. Derinin palpasyon ile de erlendirilmesi deri ve di er organların inflamasyon düzeyini göstermeyebilir. MRS ile vücut 17 alana bölünür ve her alana 0-3 arası (0; normal deri, 1; hafif derecede deri tutulumu, 2; deri iki parmak ucu arasında tutulamayacak kadar sert, 3; deri cilt altı dokulara tamamen yapı mı) verilen puanlar hesaplanarak toplam skor elde edilir (111).

Avrupa Skleroderma Çalı ma Grubu tarafından 2001 yılında aktivite de erlendirmesi için kriterler geli tirmi tir. Valentini aktivite de erlendirme indeksi olarak da bilinen bu ölçe in en büyük eksikli i; CRP, akci erin YRBT'si, tendon krepitasyonları, parmak ülserleri gibi pek çok önemli bulgunun de erlendirmeye katılmamı olması ve 1 aydan daha uzun süre var olan bulguları de erlendirmemesidir. 0-10 arasında yapılan bu skorlama, hastanın son 1 ay içesisindeki klinik de i imini de erlendirmeye çalı maktadır (Tablo 6) (112)

3.3.2.9.Prognoz

SSk'da prognoz iç organ tutulumu ve hastalı n alt tipiyle ile ili ki göstermektedir. On yıllık sa kalım difüz SSk'da yakla ık %55 iken, limitli SSk'da %70'dir (113). Diffüz SSk'da en önemli ölüm nedenleri SSk'a ba lı böbrek, akci er ve kalp hastalı ı iken; limitli SSK'da en önemli ölüm nedeni PAH'dur. Kötü prognoz göstergeleri; hastalı n geç ya ta ba laması, siyah ırk, diffüz tip, tendon krepitasyonu, DLCO'nun %40'ın altında olması ve belirgin böbrek hastalı ıdır (114,115).

Tablo 5. Modifiye Rodnan Deri Skorlaması

	Sa	Sol
Parmak	0 1 2 3	0 1 2 3
El	0 1 2 3	0 1 2 3
Kol	0 1 2 3	0 1 2 3
Önkol	0 1 2 3	0 1 2 3
Yüz	0 1 2 3	
Gö üs	0 1 2 3	
Karın	0 1 2 3	
Ayak	0 1 2 3	0 1 2 3
Baldır	0 1 2 3	0 1 2 3
Bacak	0 1 2 3	0 1 2 3

Tablo 6. Avrupa Skleroderma Çalışma Grubu Aktivite İndeksi (Valentini)

Kriterler	Puan
Modifiye Rodnan deri skoru >14	1.0
Sklerodema	0.5
Son ayda deri de i ikli i*	2.0
Digital nekroz	0.5
Son ayda vasküler de i iklik*	0.5
ESH>30 mm/1 saat	1.5
Akci er difüzyon kapasitesi <%80	0.5
Kardiyopulmoner semptomlarda de i iklik*	2.0
Muayenede artrit	0.5
Serum kompleman düzeyinde azalma	1.0
Toplam hastalık aktivite indeks skoru	10

* Hasta tarafından değerlendirilir.

3.3.2.10. Ayırıcı tanı

Erken dönemde tablo oturmadan önce SSk hastalarının ayırıcı tanısında sistemik lupus eritematozus ve dermatomyozit düşünülmalıdır. Klinik

tablo oturdu unda ise jeneralize morfea ve pseudosklerodermadan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Sklerodermadaki atrofik lezyonlar akrodermatitis kronika atrofikans ile karı abilir. SSk ile karı abilen di er hastalıklar daha çok deri bulgularındaki benzerlik nedeniyle ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Bunlar arasında “Eozinofilik fasit”; derin fasyanın inflamasyonu ve kalınlama ile karakterize olup ekstremiteler ve gövde de progresif sertleşme mevcuttur. Tanı epidermisten kasa kadar uzanan biyopsi ile konur. “Eozinofili myalji” sendromunda; triptofan alımını takiben SSk’ye benzer cilt bulguları görülür. Eozinofili, periferik nöropati, myalji ile karakterizedir. “Nefrojenik fibrosing dermopati” kronik diyaliz programında olan veya yeni dönemde böbrek nakli yapılmı son dönem böbrek yetmezlikli hastalarda görülen ve yeni tanımlanan fibrozisle karakterize bir durumdur (85,95).

Sitokinler TNF- , IL-1 , IL-4, IL-10, INF- , TGF- , Kompleman C1q ve Pentraxin 3 Hakkında Genel Bilgiler

Sitokinler

Sitokinler, immün hücreler arasında iletişimi sağlayarak hücrel ve humoral immün yanıtları düzenlenmekle görevli protein ve glikoprotein yapısındaki maddelerdir. immün sistem hücrelerinin büyüme, gelişme, farklılaşma, aktivasyon kazanma ve inflamatuvar yanıtın yönlendirilmesinde etkin rolleri vardır.

TNF- : Temel hücrel kaynağı aktive mononükleer fagositler ve mast hücreleridir. Temel fizyolojik işlevi nötrofilleri ve makrofajları aktive ederek inflamasyon alanına toplamaktır. Bunun için vasküler endotelial hücrelerinin adezyon molekülleri ekspresyon etmesine ve bağıncıta nötrofil, daha sonra monosit ve lenfositlerin endotele yapışmasına ve kemokinlerin de etkisiyle lökositlerin inflamasyon alanına göçüne neden olurlar. *TNF-* bunun yanında mononükleer fagositlerden *IL-1* salınımını da uyarır. Otoimmün yanıtlarda da *TNF-* ’nın gelişen inflamasyon tablosuna katılımı sözkonusudur. *IL-1* ile birlikte ateş neden olurlar(endojenik pirojenik etki). *TNF-* intravasküler tromboz oluşmasını indükleyen etkileri vardır: Koagülasyonun güçlü bir uyarıcı olan doku faktörünün endotelden ekspresyonuna ve endotelinin normal antikoagulan

etkilerinin kaybolmasına neden olurken, koagülasyonu inhibe eden trombosülinin ekspresyonunu da inhibe ederek vasküler tıkaçlar oluşmasına yol açar(116)

IL-1 : IL-1'in temel hücresel kaynağı makrofajlar, endotel hücreleri, dendritik hücreler, nötrofiller ile T ve B lenfositleridir. IL-1, benzer biyolojik etkinliklere sahip ve aralarında % 25 benzerlik bulunan ve genlerine sahiptir. IL-1 , daha çok üretilmiş hücrede kalır ve hücrenin diğer bir hücre ile teması sırasında etkisini gösterir. IL-1 ise eriyebilir bir aracı protein olarak etki göstermektedir. IL-1'in başlıca hematolojik etkisi nötrofil ve trombositlerin sayısını; T ve B lenfositleri ile doğal öldürücü (NK) hücrelerinin ise etkinliğini arttırmaktır. Bunun yanında fibroblastların çoğalmasını sağlayarak kollajen üretimini artırır. Endotel hücrelerinin lökosit adezyonunu kolaylaştırarak yüzey moleküllerini ekspresyon etmelerini sağlar(116-7).

IL-4: Yardımcı T lenfositleri, mast hücreleri ve NK hücrelerde üretilir. Mast hücreleri ve bazofilleri aktive ederek immünoglobülin E (IgE) sentezini artırırken, makrofaj aracılı olayları ise baskılar. IgE üretimi için anahtar faktör olarak bilinmektedir. IL-4, makrofajların etkinliğini sağlayan IFN- ile antagonistik etki göstererek, IL-1 ile TNF üretimini azaltmaktadır (15). IL-4, IL-10 ve TGF- ile sinerjik olarak nitrik oksit (NO) üretimini de bloke ederek toxoplasma, schistosoma ve leishmania gibi hücre içi parazitlerin yok edilmesini azaltır (118). IL-4'ün lenfosit ve monositlerin endotel hücrelere yapışmasına neden olduğu, sitotoksik T lenfositlerin etkinliğini artırdığı da bildirilmektedir (116-7,119).

IL-10: Yardımcı T lenfositler, B lenfositler, mast hücreleri, eozinofiller, monositler, makrofajlar ve keratinositler tarafından üretilmektedir. Direkt olarak T ve B lenfositler ile mast hücrelerinin fonksiyonu ve gelişmelerini etkiler. B lenfositlerin plazma hücrelerine dönüşmesini sağlayarak, immünoglobülin yapımına neden olurken, antijenle uyarılan Th1 lenfositlerini çoğaltmasını ve T lenfositlerde IFN- yapımını azaltmaktadır. Bunun yanında aktive makrofajlardan salınan IL-12 ve TNF üretimini de inhibe eder. Sonuç olarak, hücre aracılı immün yanıt baskılanırken, humoral immün yanıt ise aktive olmaktadır (116-7,120-1).

INF- : Ba lıca CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri ile NK hücreleri tarafından sentezlenirler. Makrofajların fagosite etti i mikroorganizmaların öldürülmesi T ve NK hücrelerinin sentezledi i INF- ile aktive edilir. Makrofajlardan zengin inflamatuvar yanıtı aktive ederken, IgE ba ımlı eozinofillerden zengin reaksiyonları inhibe eder. Antijen sunucu hücre (APC) üzerindeki MHC sınıf I ve II ile kostimülatör moleküllerin ekspresyonunu artırır. Bununla birlikte TNF'lerin endotel üzerindeki etkilerini arttırarak T lenfositlerinin endotele yapı ıp damar dı ına çıkmasına ve inflamasyon bölgesine ulaşmasını aktive eder. INF- , indirek etkiyle mononükleer hücrelerin IL-12 üretmesini uyararak CD4⁺ hücreleri Th1 yönüne kaydırıp Th2 gelişimini baskılar (116,120).

TGF- : T lenfositleri ve mononükleer fagositlerden sekrete edilirler. T hücrelerinin proliferasyonunu ve makrofajların aktivasyonunu inhibe eder. Polimorfonükleer lökositler ve endotel hücrelerini de etkileyerek proinflamatuvar sitokinlerin etkilerini tersine çevirerek inflamatuvar yanıtı baskılar. *TGF-* kollajen, matriks metalloproteinaz ve integrinlerin sentezini arttırarak postinflamatuvar tamiri lerine katkı sa lar(116,120).

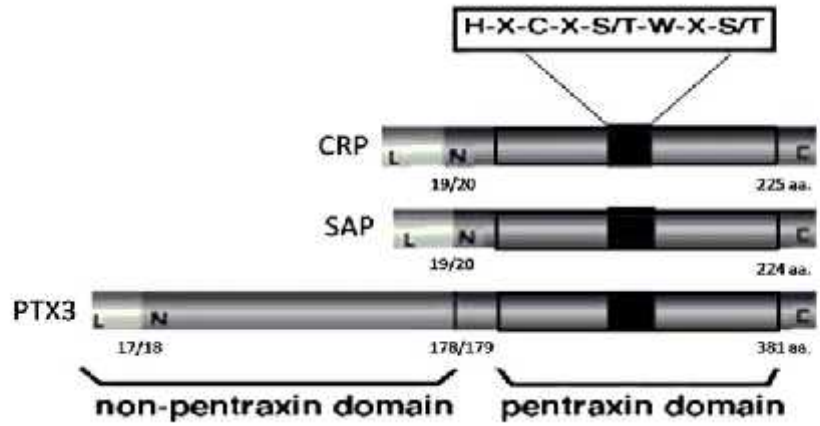
Kompleman C1q

Klasik kompleman aktivasyon yolunun ilk komponentidir. C1q kalsiyum iyonları ile birbirine ba lanan C1r ve C1s ile birlikte kompleman C1'in 3 subunitinden biridir. C1q; antijenle kompleks yapan immünglobulini tanır ve Fc parçasına ba lanır. C1q antikora ba lanmayı izleyen süreçte, serin proteazlar olan C1r ve C1s'lerin ardı ık ba lanmasına ve aktivasyonuna imkansız olan yapısal de i ikliklere u rar. C1qrs kompleksi C4 ve C2 için enzimatik aktiviteye sahiptir (121-2).

Pentraxin 3

Pentraksinler inflamatuvar cevapta rol oynayan multimerik yapıdaki akut faz proteinleridir. Kısa ve uzun pentraksinler olmak üzere iki alt gruba ayrılırlar. CRP ve serum amiloid P kısa pentraksin grubunda yer alırken, pentraksin 3 (PTX-3) uzun pentraksinlerin prototipidir (ekil 2)(123). PTX3, ba lıca mononükleer fagositer hücreler ve kemik ili i kökenli dendritik hücreler tarafından üretilirler. Bununla birlikte vasküler endotel hücreleri, adipositler,

fibroblastlar, düz kas hücreleri, synovial hücreler ve kondrositler ile renal ve alveoler epitel hücrelerinden de salgılanabilmektedirler. (123-6).



ekil 2. Kısa ve uzun pentraksinlerin yapısal organizasyonları. ekilde CRP, serum amiloid protein (SAP) ve PTX3 arasındaki homoloji karşılaştırılmaktadır (123 nolu kaynaktan alınmıştır).

PTX-3, CRP'ye benzer olarak bir akut faz reaktanıdır. CRP karaciğerden salınarak, lokal inflamasyona sistemik yanıtı gösterirken, PTX3 direkt hasarlı doku tarafından salınmakta ve vasküler yapının inflamatuvar durumunu yansıtmaktadır. Serum düzeyi inflamasyonun başlamasından hemen sonra yükselmekte ve ortalama 7.5 saat sonra en yüksek değere ulaşmaktadır. Ortalama 3-5 gün içinde normal düzeye dönmektedir. Normal plazma düzeyi 1.5 ng/mL'nin altındadır (123,125).

IL-6 ile uyarılan kısa pentraksinlere karşı; PTX3 yapımı lipopolisakkaritler, IL-1 ve TNF- α ve toll like reseptör ailesinin diğer agonistleri ile uyarılmaktadır. Dendritik hücrelerden PTX3 salınımında IL-10 (stimülatör) ve INF- γ (inhibitör) karşıt etkiye sahiptirler. Mononükleer fagositler, dendritik hücreler ve fibroblastlardaki IL-10 ve PTX3 ekspresyonu, doku tamiri ve yeniden yapılanmada ana düzenleyici olarak rol oynamaktadır. IL-10 B hücrelerinin farklılaşması ile humoral immünitinin doğal (PTX3) ve adaptif (antikor) kollarında rol alırken; IL-4 PTX3 stimülasyonunu etkilememekle birlikte skleroderma fibroblastlarında yapısal ekspresyonunu inhibe etmektedir (123,125,127).

PTX-3, kompleman aracılı immun cevap regülasyonunda ve klasik kompleman yolunun aktivasyonu, bazı bakteri, mantar ve virüslerin

opsonizasyonunda rol oynamaktadır. Bununla birlikte anjiogenez ve neovaskularizasyonda, hipoksik iskemik olaylarda nöron hasarının engellenmesinde ve doku faktörü salınımını artırarak koagülasyonun başlatılmasında da önemli rolleri vardır (123,125).

Pentraksin ailesinin yeni kefedilen bir üyesi olan PTX3, romatizmal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, küçük damarları tutan vaskülitler, kadın infertilitesi, preeklampsi, akut myokard enfarktüsü, ateroskleroz, enfeksiyöz hastalıklar (sepsis, menenjit vb.), hipoksik iskemik beyin hasarı, obezite gibi farklı hastalıkların takip ve tedavisinin yönlendirilmesinde kullanılabilirliği bildirilmektedir. Sistemik otoimmün hastalığın alevlenmesi sırasında PTX3 üretim ve salgılanmasında bir etkilenmenin gösterilmesi, otoimmün olayların gelişiminde PTX3'ün önemini ortaya koymaktadır. Bazı vasküler inflamatuvar hastalıklarda PTX3'ün apoptotik hücrelerin ortadan kaldırılmasını kolaylaştırmak yerine, inhibe ettiği ve böylece bölgesel otoimmün reaksiyonlara neden olduğu gösterilmiştir (123,125,128).

Normal deride PTX3 bulunmamasına karşılık, ciddi deri psöriasisi olan hastaların biopsilerinde endotelial hücrelerde PTX3 ekspresyonunda ve yüksek plazma düzeyleri hastalığın aktivitesi ve ciddiyeti ile ilişkili göstermektedir. İlimli psöriasisde ise, PTX3 sadece makrofajlarda sentezlenmekte olup ve endotelial hasardaki rolü henüz bilinmemektedir(123,129).

Sistemik sklerozda fibroblastlar yapısal olarak yüksek düzeyde PTX3 ekspresyonunu göstermektedir. Bu ekspresyon anti-TNF antikoru ve/veya IL-1 reseptör antagonistlerinden etkilenmemektedir. Bununla birlikte PTX3 sentezi fibroblast kültürlerinde IFN-gama ve TGF-beta tarafından baskılanmaktadır (130). Vasküler disfonksiyonun SSK'un en erken patogenetik olayı olduğu; immün komplekslere C1q bağlanması da SSK'da tromboz olayını başlatmaktadır (127,131). Bununla birlikte bu olaylarla PTX3'ün ilişkisi bilindiği kadarıyla henüz çalışılmamıştır(123). PTX3'ün özellikle vasküler etkilenmenin olduğu otoimmün inflamatuvar hastalıkların patofizyolojisindeki rolünün anlaşılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

3.3.3. MATERYAL VE METOD

3.3.3.1.Hasta Grubu

Dicle Üniversitesi ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon(FTR) Anabilim Dalı Romatoloji polikliniklerine başvuran ve ACR/EULAR tarafından oluşturulan sınıflama kriterleri(96)'ne göre SSk tanısı alan ve takip edilen 59 hasta ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran ve inflamatuvar romatolojik hastalık saptanmamış olan 28 kişi bu çalışmaya dahil edildi.

3.3.3.2.Hasta Alım ve Dışlanma Kriterleri

30. 12. 2014 ile 19.02.2016 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dallarında romatoloji polikliniklerinde SSk tanısıyla izlenen 59 hasta (5 erkek, 54 kadın) çalışmaya alındı.

Kontrol grubu olarak yukarıda belirtilen tarihler arası Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi FTR Anabilim Dalı polikliniğine başvuran ve inflamatuvar romatizmal hastalığı olmayan 28 (5 erkek, 23 kadın) birey alındı.

Aslında kriterlerden herhangi birinin varlığında hasta veya kontrol grubu çalışmaya alınmadı. Bunlar; onam vermemesi, koroner arter hastalığı hikayesi, diyabetes mellitus, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, aort anevrizması, kronik böbrek/karaciğer/tiroid hastalığı, kardiyak aritmi, SSk dışında inflamatuvar romatizmal hastalık veya kollajen doku hastalık, enfeksiyon, malignensi, ciddi psikiyatrik hastalık ve gebelik varlığı idi.

3.3.3.3.Çalışma Protokolü

Çalışma ile ilgili gerekli protokol hazırlanarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Onay tarihi: 26.12.2014, No:29). Çalışmaya alınan tüm bireylere etik prensiplere uygun olarak çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onamları alındı.

Hastalardan ve kontrol grubunun rutin hemogram, biyokimyasal parametreler, akut faz reaktanları, PTX3 ve sitokin düzeyleri için antekubital fossadan brakial veneden venöz kan alındı. Tam kan ve sitokinler için EDTA içeren tüp; seroloji, biyokimyasal tetkikler ve PTX3 için düz tüp kullanıldı. Rutin biyokimyasal incelemelerle birlikte "indirekt immüno Floresan" yöntemiyle; ANA,

anti scl-70 ve ACA düzeyleri ölçüldü.

Çalı maya katılan tüm olguların sitokin, C1q ve PTX3 için alınan kanları 5000 devirde 10 dakika kadar santrifüj edildi. Elde edilen plazma ve serumlar ependorflara alınarak çalı ma gününe kadar -80°C’de saklandı. Sitokin, C1q ve PTX3 düzeyleri EL SA (Enzyme Linked Immunoassay) yöntemiyle hazır kit kullanılarak ölçüldü. Shanghai LZ biotech Co., Ltd, Shanghai China kiti kullanıldı.

Hastalara oda havasında dik oturur pozisyonda burun kısıkaçı kullanılarak Zan 500 USB Body marka solunum fonksiyon testi cihazında solunum fonksiyon testlerine bakıldı.

3.3.3.4.Genel De erlendirme ve Ölçümler

Hastaların anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Ya , cinsiyet, menapoz durumu, kilo, boy, sigara ve alkol içme durumu ve ko-morbid hastalık varlığına ilişkin veriler elde edildi. Hastalık aktivitesinin de erlendirilmesinde Valentini hastalık aktivite indeksi (112) ve deri tutulumunun de erlendirilmesinde MRS kullanıldı. Hastaların immünsupressif ilaç kullanımları; steroid (7.5 mg/ gün prednizolon e de er dozun üstü), siklofosamid, azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil, ritüksimab gibi ilaçların en az birisini veya birden fazlasını kullanıp kullanmamaya göre karar verildi.

Fonksiyonel durumun de erlendirilmesinde Sağlık De erlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire-HAQ) kullanıldı. HAQ skalası hastanın kendi bulgularını de erlendirdi i bir ankettir. Daha çok artritli hastalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir. SSK hastaları için de geçerlili i gösterilmiştir ve kullanılmaktadır(132-3). Giyinme, yemek yeme, do rulma, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve günlük aktiviteleri alt başlıklarını içermektedir. Her soru 0 (hiç zorluk çekilmeden) ile 3 (hiç yapamama) arasında skorlanır.

3.3.3.5. istatistiksel Analiz

Veriler bilgisayar ortamına aktarılarak ‘‘SPSS 18.0 for Windows’’ programı yardımıyla istatistiksel analizler yapıldı. Veriler, sürekli de ikenler için ortalama (mean) \pm SD, kategorik de ikenler yüzde olarak gösterildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Kolmogorov-Smirnov testi ile de erlendirildi. Normal dağılım gösteren ve ortalamaları alınabilen verilerde

gruplar arası karılaştırmalar için 2'li grup için independent student-t testi, 3'lü grup için Oneway Anova testi ve post hoc analizde Tukey testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan gruplar arası karılaştırmalar için 2'li gruplar için Mann Whitney U testi kullanıldı. kategorik verilerin karılaştırmasında Chi-Square testi; parametreler arasındaki ilişkileri belirlemede Pearson korelasyon testi kullanıldı. Anlamlılık seviyesi $p < 0.05$ olarak alındı.



3.3.4.BULGULAR

Bu çalı ma ACR-EULAR kriterlerine göre kesin tanı almı 59 SSk hastası ile 28 kontrol grubu üzerinde yürütüldü. Hasta ve kontrol gruplarının sosyodemografik özellikleri Tablo 7’de gösterilmiştir. 59 SSk hastasının 54’ü bayan, 5’i erkek idi. 28 kontrol grubunun 23’ü bayan, 5’i erkek idi. SSk hastaları ile kontrol grubunun ya ortalamaları sırası ile 49,47 ve 43,07 idi.

Tablo 7. Çalı maya alınan hasta ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri

	Hasta grup n=59	Kontrol grup n=28	P de eri
Ya (yıl Ort±SD)	49,47±12,73	43,07±13,71	0,035
BM	26,29±6,19	26,37±4,97	0,949
Cinsiyet			
Erkek	5	5	0,281
Kadın	54	23	
Medeni hali			
Evli	46	20	0,746
Bekar	7	5	
Dul	6	3	
Menapoz durumu			
Premenapoz	15	19	0,000
postmenapoz	39	4	
Sigara			
çmiyor	42	19	0,774
Uzun süre önce bırakmış	5	2	
çiyor	12	7	
E itim			
Okuryazar değil	12	9	0,173
Okuryazar	11	8	
İlkokul mezunu	24	5	
Lise mezunu	8	6	
Üniversite	4	0	

BM : Vücut kitle indeksi (body mass indeks)

Sistemik skleroz hastalarında saptanan klinik bulguların görülme oranları Tablo 8’de sunulmuştur. Hastalarda en fazla sırasıyla RF, sklerodaktili ve dispne saptandı.

Tablo 8. SSk hastalarında klinik bulguların görülme sıklı 1

	Tüm hasta grubu(n=59)
Raynaud fenomeni n(%)	58 (98,3)
Dijital ülser n(%)	15 (25,42)
Dijital skar n(%)	11 (18,64)
Aktif hastalık n(%)	14 (23,72)
Telenjektazi n(%)	12 (20,33)
Atrofi n(%)	24 (40,67)
Sinovit n(%)	5 (8,47)
Dispne n(%)	31(52,54)
Kilo kaybı n(%)	12 (20,34)
Sklerodaktili n(%)	35 (59,32)
Disfaji n(%)	25 (42,37)
Dispepsi n(%)	24 (40,67)
Çarpıntı n(%)	15 (25,42)
Fleksiyon kontraktürü n(%)	21 (35,59)
Kalsinozis n(%)	2 (3,40)

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları Tablo 9’da gösterilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında ESR ve CRP düzeyleri açısından anlamlı fark bulundu($p<0,01$).

Tüm SSk hasta grubunun ve hastalığın sınırlı ve yaygın cilt tutulumlu alt tiplerinin hastalık süreleri, serolojik ve hastalık tutulumunun iddetini gösteren bulguları Tablo 10’da sunulmuştur. Tüm hasta grubunun ve alt grupların şikayet

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

	Hasta grup n=59	Kontrol grup n=28	P
WBC (10 ³ /micL)	8,16±2,79	8,65±2,06	0,41
ESR (mm/sa)	22,17±15,92	13,11±8,62	0,007
CRP (mg/dl)	3,51±5,10	0,46±0,40	0,003
Hemoglobin (mg/dl)	12,71±1,57	13,03±1,56	0,397
Hematokrit (%)	38,77±4,30	40,14±3,96	0,167
Trombosit (10 ³ /micL)	273,45±65,37	291,22±106,47	0,354
ALP (IU/L)	76,26±28,02	74,50±31,11	0,842
AST (IU/L)	22,00±16,19	19,69±5,88	0,483
ALT (IU/L)	19,05±16,15	21,57±13,86	0,492

süresi ortalaması yaklaşık olarak 8 yıl iken; tanı süresi ortalaması 5 yıl civarındaydı. Tüm grupta ve her iki alt grupta en fazla otoantikör olarak ANA pozitifliği mevcuttu. Diffüz cilt tutulumlu SSk hastalarında mRSS ve fonksiyonel skorlar skSSk hastalarından anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Tüm SSk hastaları ve kontrol grubunun PTX3, sitokin ve C1q düzeyleri Tablo 11'de karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda PTX3, IL-1 ve IL-4 düzeyleri anlamlı olarak düşük bulundu. TNF- α düzeylerindeki düşüklük ise anlamlılık sınırındaydı. Diğer sitokin ve C1q seviyeleri açısından anlamlı fark bulunmadı. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş farkı olmadundan ve plazma PTX3 seviyeleri daha ileri yaşta artarken; serum sitokin ve C1q düzeyleri yaştan etkilenmediğinden (134-6) hastalar 2 gruba bölünüp yaş farkı olan ve olmayan gruplar olarak PTX3 konsantrasyonları kontrol grubu ile karşılaştırıldı. İnanılmaz anlamlı düşüklük hem yaş farkı olan grupta ve hem de yaş grubu olmayan grupta sebat etti.

Sistemik sklerozun dkSSk ve skSSk alt tiplerinin PTX3, sitokin ve C1q düzeyleri birbiriyle ve kontrol grubuyla karşılaştırılması Tablo 12'de gösterilmiştir. Her iki alt grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Sınırlı kütanöz SSk hasta grubunda plazma pentraxin 3 ve serum IL-1 konsantrasyonları kontrol

Tablo 10. SSk tüm hasta grubunun ve alt tiplerinin hastalık süreleri, serolojik ve hastalık tutulum iddetine ili kin bulguları

	skSSk grubu n=50	dkSSk grubu n=9	Tüm hasta grubu n=59
ikayet süresi(yıl) ort±SS	7,94±7,16	8,39±5,75	8,01± 6,92
Tanı süresi(yıl) ort±SS	4,96±7,17	5,61±4,89	5,06±6,84
ANA pozitifli i n(%)	41 (82)	7(77,77)	48 (81,35)
Anti scl-70 ab pozitifli i n(%)	12 (24)	3 (33,33)	15(25,42)
Antisentromer ab pozitifli i n(%)	19 (38)	0	19(32,2)
mRSS (ort±SS)	11,24±6,05	31,44±10,52**	14,32±9,99
PAB (mmHg) ort±SS	26,34±8,21	29,86±11,68	26,88±8,77
FCV(%) ort±SS	85,05±19,07	77,00±13,06	83,37±18,04
Hastalık aktivite skoru (ort±SS)	1,93±1,36	2,39±1,24	2.00±1,35
Fonksiyonel skor (ort±SS)	8,04±8,30	15,00±9,64*	9,10±8,80

ANA: antinükleer antikor, ab: antikor, mRSS: Modified Rodnan Skin Score, PAB: puloner arter basıncı, FVC: zorlu vital kapasite, ort: ortalama, SS:standart sapma. *p<0,05, **p<0,001.

Tablo 11. SSk hastalarının ve kontrol grubunun plazma PTX3, serum sitokin ve C1q konsantrasyonları

	SSk (n=59) Ort± SS	Kontrol (n=28) Ort± SS	P
PTX3 (ng/ml)	5,08±0,97	5,77±1,13	0,004
TNF- (ng/L)	315,833±136,24	374,29±110,20	0,051
IL-1 (pg/L)	1638,03±644,80	2000,70±491,71	0,010
IL-4 (ng/L)	324,30±209,38	427,52±188,38	0,030
IL-10 (pg/ml)	334,65±110,42	333,03±61,87	0,943
TGF- (ng/L)	1459,79±771,92	1431,05±825,28	0,900
IFN- (pg/ml)	565,77±253,11	623,58±193,58	0,288
C1q (µg/ml)	15,88±11,20	18,51±9,97	0,293

grubuyla anlamlı fark bulunurken; dkSSk hastalarının di er serum sitokin ve C1q de erleriyle dkSSk hastalarının tüm plazma PTX3, serum sitokin ve C1q de erleri kontrol grubundan farklı bulunmadı.

Tablo 12. SSk hastalık alt tiplerinin plazma PTX3, serum sitokin ve C1q konsantrasyonları

	skSSk(n=50) Ort± SS	dkSSk (n=9) Ort± SS	Kontrol (n=28) Ort± SS
PTX3 (ng/ml)	5,08±0,94^a	5,06±1,21	5,77±1,13
TNF- (ng/L)	307,52±127,29	362,01±180,27	374,29±110,20
IL-1 (pg/L)	1655,40±652,68^a	1541,53±626,71	2000,70±491,71
IL-4 (ng/L)	324,62±206,32	322,52±238,61	427,52±188,38
IL-10 (pg/ml)	341,03±116,31	299,24±62,32	333,03±61,87
TGF- (ng/L)	1375,17±766,08	2165,02±407,38	1431,05±825,28
IFN- (pg/ml)	574,21±261,92	518,88±203,39	623,58±193,58
C1q (µg/ml)	16,72±11,79	11,25±5,53	18,51±9,97

^a: p<0,05(skSSk/kontrol arasında)

Hastalar immüsupressif ilaç kullanımına göre de sınıflandırıldılar. immüsupressif ilaç kullanan ve kullanmayan grupların kendi aralarında ve kontrol grubuyla karşılaştırılması Tablo 13’de gösterilmiştir. Her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. PTX3 düzeylerinde immüsupressif ilaç kullanan grupta kontrol grubuna göre anlamlı düşüklük mevcutken, immüsupressif kullanmayan grupta anlamlı fark bulunmadı. Bunun yanında immüsupressif kullanmayan grupta TNF- ve IL-1 düzeyleri anlamlı düşüken, aynı düşüklük immüsupressif ilaç kullanan grupta bulunmadı. Diğer parametrelerde her iki grupta da kontrol grubuna göre anlamlı fark yoktu.

Sistemik skleroz hasta grubunda hastalığın klinik parametreleri ile PTX3, sitokinler ve C1q bulguları arasındaki korelasyonlar Tablo 14’te gösterilmiştir. PTX3 ile hastalığın klinik aktivite bulguları, akut faz reaktanları, yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bununla beraber; TNF- ile şikayet süresi ve CRP düzeyleri arasında negatif ilişki bulundu. IL-1 ile şikayet süresi

Tablo 13. mmüsupressif kullanımına göre SSk hastalarının ve kontrol grubunun plazma PTX3, serum sitokin ve C1q konsantrasyonları

	mmüsupressif ilaç kullanan grup(n=31) Ort± SS	mmüsupressif ilaç kullanmayan grup(n=28) Ort± SS dkSSk	Kontrol (n=28) Ort± SS
PTX3(ng/ml)	4,99±1,08^a	5,18±0,84	5,77±1,13
TNF- (ng/L)	342,54±144,31	286,26±122,51^a	374,29±110,20
IL-1 (pg/L)	1693,33±639,50	1576,80±656,75^a	2000,70±491,71
IL-4 (ng/L)	330,99±220,19	317,12±200,93	427,52±188,38
IL-10(pg/ml)	349,74±135,25	317,94±72,92	333,03±61,87
TGF- (ng/L)	1637,43±738,59	1282,16±789,99	1431,05±825,28
IFN- (pg/ml)	550,42±214,13	582,77±293,45	623,58±193,58
C1q (µg/ml)	13,81±8,43	18,18±13,43	18,51±9,97

^a:p<0,05(kontrol grubuyla anlamlı fark)

Tablo 14. SSk hastalarında klinik ve laboratuvar bulgularıyla PTX3, sitokinler ve C1q konsantrasyonları arasındaki korelasyonlar

		Ya	ikayet Süresi	ESR	CRP	Fonk skor	Valentin i skoru	mRSS	FVC	PAB
PTX-3	r	0,117	-0,068	0,084	-0,001	-0,033	-0,131	0,035	0,320	0,043
	p	0,376	0,608	0,537	0,994	0,805	0,324	0,793	0,127	0,777
TNF-	r	-0,162	-0,317*	-0,161	-0,312*	0,120	0,208	0,176	0,125	0,209
	p	0,221	0,014	0,230	0,039	0,367	0,114	0,184	0,559	0,168
IL-1	r	0,044	-0,377**	-0,148	-0,115	0,243	0,156	0,013	0,101	0,
	p	0,738	0,003	0,273	0,456	0,063	0,237	0,923	0,640	0,143
IL-4	r	0,075	-0,179	0,121	-0,003	0,047	0,214	0,049	0,232	0,494**
	p	0,577	0,178	0,375	0,985	0,728	0,107	0,712	0,275	0,001
IL-10	r	0,113	-0,141	-0,107	0,007	0,073	-0,050	0,017	0,215	0,071
	p	0,394	0,288	0,426	0,963	0,583	0,706	0,900	0,314	0,645
TGF-	r	-0,167	0,175	0,066	0,049	0,161	0,374	0,366	-0,040	0,478*
	p	0,396	0,373	0,740	0,837	0,413	0,050	0,056	0,896	0,025
IFN-	r	0,152	-0,147	0,138	-0,116	0,019	0,023	-0,107	0,134	0,313*
	p	0,250	0,266	0,305	0,454	0,889	0,861	0,421	0,532	0,037
C1q	r	0,341**	-0,007	0,291*	0,249	0,004	0,043	-0,194	0,152	0,292
	p	0,008	0,957	0,028	0,103	0,973	0,748	0,141	0,479	0,052

ESR: Eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C-reaktif protein, Fonk: fonksiyonel, FVC: zorlu vital kapasite,

PAB:pulmoner arter basıncı, *:p<0,05 **: p<0,01

arasında da negatif ili ki mevcuttu. PAB ile serum IL-4, TGF- β , IFN- γ ve C1q (sınırdaki) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı. TGF- β ile hastalık aktivite skoru arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu. C1q ile ya ve ESR arasında da anlamlı ili ki bulundu.

Sistemik skleroz hastalarında grup içi PTX 3, sitokinler ve C1q arasındaki korelasyonlar Tablo 15’te gösterilmiştir. PTX 3 ile TGF- β hariç tüm parametreler arasında pozitif korelasyon saptandı. IL-10 ile TNF- α , IL-4 ve TGF- β arasında; yine TGF- β ile IFN- γ ve C1q arasında anlamlı ili ki bulunmadı. Diğer tüm parametreler arasında anlamlı ili ki mevcuttu.

Tablo 15. SSk hastalarında PTX3, sitokinler ve C1q arasındaki korelasyonlar

IL-1	r	0,522**						
	p	0,000						
TNF- α	r	0,531**	0,760**					
	p	0,000	0,000					
IL-4	r	0,647**	0,732**	0,790**				
	p	0,000	0,000	0,000				
IL-10	r	0,257*	0,360**	0,214	0,122			
	p	0,050	0,005	0,103	0,360			
TGF- β	r	0,254	0,399*	0,726**	0,879**	-0,219		
	p	0,192	0,036	0,000	0,000	0,262		
IFN- γ	r	0,495**	0,708**	0,726**	0,726**	0,321*	0,370	
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,013	0,052	
C1q	r	0,473**	0,631**	0,484**	0,612**	0,321*	0,250	0,777**
	p	0,000	0,000	0,000	0,000	0,013	0,199	0,000
		PTX-3	IL-1	TNF- α	IL-4	IL-10	TGF- β	IFN- γ

*:p<0,05 **: p<0,001

3.3.5.TARTI MA

Sistemik skleroz; uygun bir genetik zeminde çe itli çevresel faktörlerin de katkısıyla immün hücreler ve damarsal yapıda patolojilerle ba layan; mikrovasküler tıkanmalar, ekstrasellüler matriks sentezi deposiyonu ile progressif deri ve organ fibrozisine neden olan otoimmün bir hastalıktır. mmün aktivasyon ve vaskülopati SSk'un patogenezinde temel basama ı olu turmaktadır. Hastalı ın patogenezinde hala aç ı kavu turulamam ı konular bulunmaktadır. Özellikle son zamanlarda PTX-3'ün hastalı ın patogenezindeki rolü ilgi çekmektedir. Bu rolün ili kili oldu u sitokinlerle birlikte anlaşılması hastalı ın progressif karakterinin önlenmesine yönelik stratejilere katkı sa layacaktır.

Pentraksin 3; romatizmal hastalıklar, otoimmün hastalıklar, küçük damarları tutan vaskülitler, kadın infertilitesi, preeklampsi, akut myokard enfarktüsü, ateroskleroz, enfeksiyöz hastalıklar (sepsis, menenjit vb.), hipoksik iskemik beyin hasarı, obezite gibi farklı hastalıkların takip ve tedavisinin yönlendirilmesinde kullanılabilece i bildirilmektedir. Bazı vasküler inflamatuvar hastalıklarda PTX3'ün apapitotik hücrelerin ortadan kaldırılmasını kolayla tırmak yerine, inhibe etti i ve böylece bölgesel otoimmün reaksiyonlara neden oldu u gösterilmi tir (123,125,128).

Sistemik sklerozda fibroblastların yapısal olarak yüksek düzeyde PTX3 ekspresse ettikleri gösterilmi tir(137). Fakat bu ekspersyonun stimülatör ve inhibitörleri konusunda SSk'un klasik immünpatolojisine göre çeli kili sonuçlar bildirilmi tir. SSk'da serumda IL-4 ve TGF-beta artıp özellikle fibrozisin patogenezinde önemli ve kritik rol oynarken(138); bu sitokinler PTX3'ün fibroblastlarından ekspresyonunu inhibe etmektedir. Buna kar ılıklı TNF- ve IL-1 normalde PTX3 sentezini arttırırken, fibroblastlardan PTX3 ekspresyonu anti-TNF antikorları ve/veya IL-1 reseptör antagonistlerinden etkilenmemektedir (123,127,130).

Bizim çalı mamızda SSk'lu hastalarda PTX3 ve ili kisi oldu u bildirilen sitokinlerin ve C1q'nun etkilenip etkilenmedi i; bunun hastalı ın klinik ve laboratuvar bulgularıyla ili kisinin olup olmad ının de erlendirmesi amaçlandı. Bu çalı mada SSk hastalarında kontrol grubuyla kar ıla tırd ımızda; PTX3,

IL-1 ve IL-4 düzeylerini dü ük bulduk. TNF- düzeyi de sınırda dü üktü. Sistemik sklerozu skSSk ve dkSSk alt tiplerine göre ayırıp ka ıla tırdı ımızda her iki alt grup arasında PTX3 ve sitokin düzeyleri farklı bulunmadı. Bununla beraber, skSSk hasta grubunda PTX3 ve serum IL-1 düzeyleri kontrol grubuyla anlamlı fark bulunurken; dkSSk grubunda kontrol grubuyla anlamlı fark bulunmadı. Shirai ve ark. da (139) PTX3 düzeylerini sa lıklı kontrollere göre yüksek bulmalarına kar ılıklı, sınırlı ve diffüz SSk alt tipleri arasında fark bulamamı lardır. SSk hastalarında serum IL-1 , IL-4, IL-10 ve TNF- düzeyleri ile plazma PTX3 düzeyleri artmaktadır (138). Bizim hastalarımızda ise, SSk hastalarımızın ço unlu u tedavi almakta oldu undan, kullanılan ilaçların etkisiyle ilgili sitokinlerin ve PTX3 düzeylerinin dü mü olması olasıdır. PTX3 ve ilgili sitokinlerin genetik ekspresyon düzeylerinin ara tırılmasının çalı mamızın kapsamında olmaması bu durumu de erlendirmeyi zorla tırmaktadır. Çalı mamızın ço unlu unu skSSk hastalarının olu turması ve PTX3 ile birlikte sitokin etkilenmesinin daha çok bu grupta olması, vasküler komplikasyonların ön planda oldu u sınırlı cilt tutulumlu SSk alt tipinin patogenezinde PTX3'ün muhtemel rolüne i aret etmektedir.

Hastalar immünsupressif ilaç kullanımına göre de sınıflandırıldıklarında her iki grup arasında PTX3, sitokin ve C1q seviyelerinde anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubuyla kar ıla tırıldı ında ise PTX3 düzeylerinde immünsupressif ilaç kullanan grupta, TNF- ve IL-1 düzeyleri ise immünsupressif kullanmayan grupta kontrol grubuna göre anlamlı farklı bulundu. PTX3 düzeylerinin immünsupressif ilaç kullanmayan grupta kontrol grubuyla farklı olmaması sadece immünsupressif kullanan grupta dü ük bulunması; immünsupressif ilaçların aktif hastalardaki muhtemel etkisini dü ündürmektedir. PTX3'ün CRP'den farklı olarak vasküler etkilenmenin oldu u otoimmün hastalıklarda tedaviye cevap konusunda prognostik de eri olan veri sa ladı ı ve bu nedenle sadece karaci erden üretilen pentraxin olan CRP'den daha de erli oldu u bildirilmi tir(123). Bizim çalı mamızda PTX3 düzeylerindeki bu dü üklü ün hastalı ın tedavisinin izleminde de erli olabilece i, bu nedenle daha ileri çalı maların gerekli oldu unu dü ünüyoruz. Bunun için tedavi naif hastaların alındı ı prospektif çalı malar yapılmalıdır.

Pentraxin 3'ün PAH'ın tanısında yeni bir biyomarkır oldu u bildirilmi tir. Tamura ve ark. (140) 50 PAH'lı hastayı [27 idyopatik, 17 konnektif doku hastalı ı (KDH)'na ba lı ve 6 konjenital kalp hastalı na ba lı PAH] ve 100 sa lıklı ve 34 PAH'sız KDH'lı kontrollerle kar ıla tırdıkları çalı malarında; serum PTX3 konsantrasyonlarını hem tüm PAH grubunda sa lıklı kontrollere göre ve hem de PAH'lı KDH grubunda PAH'sız KDH grubuna göre anlamlı yüksek bulmu lardır. PTX3'ü PAH için sensitivitesini %74 ve spesifitesini %84 bularak bunun PAH'ın saptanmasında potansiyel biyomarkırlar CRP ve B-tip natriüretik peptid (BNP)'ye göre daha üstün ve daha yararlı oldu unu bildirmi lerdir. Biz çalı mamızda PTX3 ile PAB arasında anlamlı ili ki bulamadık. PAB'ı indirekt olarak ekokardiografi ile de erlendirdi imiz çalı mamızda ortalama PAB de erimiz PAH de erinin altında ve sadece 5 hastanın PAB'mı PAH olarak de erlendirilen 40 mmHg ve üzerinde bulduk. Ayrıca hastaların ço u her iki parametreyi de etkileyebilecek ilaç almakta olduklarından PTX3 ile PAB arasında ili ki bulamamı olabilece imizi dü ünüyoruz. Ayrıca çalı mamızın bir limitasyonu olarak PAB'ı tam olarak ölçen sa kalp kateterizasyonu yapmamı olmamız da bunu net olarak de erlendirmemize engel olmu olabilir. PTX3 ile hastalı n di er bulguları mRSS, Valentini skoru, FVC ve akut faz reaktanları arasında da ili ki bulunmadı. PTX3'ün daha çok vasküler tutulumla ili kili olması nedeniyle deri ve akci er fibrozunun göstergeleriyle ili kili bulunmamı olabilece ini dü ünüyoruz.

Bununla beraber IL-4, IFN- ve TGF- seviyeleri ile PAB arasında; yine TGF- ile hastalık aktivite skoru arasında pozitif bir korelasyon bulundu. Ayrıca IL-4 ve TGF- arasında da ileri derecede pozitif ili ki bulundu. IL-4 SSk'da özellikle TGF-beta ve kollajen yapımını uyararak fibrotik proliferasyonda önemli rol oyanayan bir sitokindir(138). TGF-beta ise, SSk'da fibroblast proliferasyon, differensiyasyon, migrasyon ve adezyonunda kritik rol role sahip olup kollajen ve ekstrasellüler matriks sentezini de regüle eder (141). Bu 2 sitokin arasında ve bu 2 sitokin ile PAB arasında pozitif ili ki bulunması; hem IL-4 ve TGF- 'nın SSk'daki fibrozis geli im sürecindeki önemli rolünü desteklemekte ve hem de PAB üzerine olan muhtemel sekonder etkisine i aret etmektedir. Yine TGF- ile hastalık aktivite skoru arasında da pozitif korelasyon bulunması, potent

fibrotik aktiviteye sahip olan son zamanlarda terapötik hedef olarak SSk tedavisinde üzerinde en fazla çalışılmakta olan bu sitokin (142) hastalının yaygınlığı ve progresyonuna olan muhtemel etkisini doğrulamaktadır.

Vasküler disfonksiyon SSk'un en erken patogenetik olayıdır. Endotel hücre zedelenmesi ve üretilen sitokinler sonucu trombosit agregasyonu, fibrin depozisyonu ve intravasküler tromboz olmaktadır. Oluşan immün komplekslere C1q bağlanması SSk'da tromboz olayını başlatır (127,131). Biz mevcut çalışmada PTX3 ile C1q arasında ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon saptadık. PTX3 ile C1q arasındaki bağlanma ve etkileşim, ya klasik kompleman kaskadını C3 ve C4 depozisyonu ile aktive eder veya ileri kili yerlere yararlı olarak bağlanarak inhibe eder(143). Sıvı fazında PTX3, solubl C1q'ı bağlayarak tecrit eder, C1q aracılı klasik kompleman aktivasyonunu ve apoptotik hücrelerin fagositozunu azaltır(144). Bu da proinflatuar bir etki oluşturarak self antijenlere karşı bir otoimmün yanıtı başlatabilir. Bu nedenlerle PTX3 ile C1q arasındaki etkileşimin yönünün SSk patogeneğinde önemli bir rolü olabilir. Bu hem hastalığı indükleyen, otoimmün süreci başlatan bir faktör olarak; hem de SSk'un önemli komplikasyonlarından vasküler tutulum ve tıkanmaların ortaya çıkmasında oynadığı rol açısından araştırmaya değerdir. Bunun için daha ileri çalışmalarla ihtiyaç vardır.

PTX3 yapımı IL-1, IL-10 ve TNF- α tarafından uyarılmaktadır (123,125). Biz de çalışmamızda bu sitokinlerle PTX3 arasında ileri derecede pozitif ilişki bulduk. Bunun yanında PTX3 ile TGF- β arasında ilişki saptayamadık. PTX3 ile TGF- β ilişkisinde çelişkili durumlar mevcuttur. Fibroblast kültürlerinde PTX3 sekresyonu TGF- β ve IFN- γ tarafında inhibe edilirken, PTX3 makrofajlardan immünesupresif sitokinler TGF- β ve IL-10 sekrete etmektedir(145-6). Bu karşıt gibi görünen etkiler, PTX3'ün enfeksiyon ve otoimmünite arasındaki ince dengeyi sürdürmede anahtar molekül özelliği kazandırmaktadır (123).

Mevcut çalışmada serum C1q seviyeleri ile PAB arasında pozitif bir ilişki bulundu. SSk'un özellikle sınırlı kütanöz tipinin en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olan pulmoner arter hipertansiyonunun patogenezinin tam olarak anlaşılması; gelişip yerleştikten sonra tedavisi zor olan ve ortalama yaşam

beklenti süresini önemli oranda azaltan bu tablonun önlenmesi ve tedavisine katkı sağlayabilecektir. Yapılan çalışmalar PAH gelişim sürecinde de immünitenin vasküler hastalığın sonucu olmaktan çok nedeni olduğunu göstermektedir(147). Perivasküler immün hücrelerin birikiminden çok çeşitli sitokinler (IL-1 ve , IL-2,4,6,8,10,12, IFN- ve TNF-) ve kemokinler anormal derecede artmıştır. Bu sitokinler PAH'ın patogeneğinde önemli rol oynamakta ve bir kısmı PAH hastalarında kötü klinik durumla ilişkili göstermektedir(148). Bizim çalışmamızda C1q hem PTX3, IL-1 , IL-4, IL-10, IFN- ve TNF- ile ileri derecede ve hem de PAB ile anlamlılık sınırında pozitif ilişkili bulunmuştur. C1q'nun PTX3 ve sitokin salgılanması ile birlikte patogeneze katılması ile vasküler disfonksiyonun progresyonu, daralması ve tıkanması sonucunda PAH'a kadar giden bir tablonun ortaya çıkmasına katkı sağlaması muhtemeldir. PAH hastalarında C3 depozisyonunun gösterilmesi ve deneysel modellerde kompleman depleksiyonunun koruyucu etki göstermesi, PAH patobiyolojisinde kompleman aracılı vasküler yaralanmayı düşündürmektedir (148-9). C1q klasik kompleman aktivasyonunun ilk komponenti olması ve yüksek affinite ile PTX3'e bağlanması (150), PAH patogeneğinde 2'li rolüne işaret etmektedir. Bizim çalışmamızdaki C1q ile PAB arasında anlamlılık sınırında bulunan ve PTX3 ile ileri derecede saptanan ilişki bu muhtemel etkisini desteklemektedir. Bunun daha açık olarak ortaya çıkarılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. SSK hastalarımızın çoğunluğunu tedavi almakta olduğundan, kullanılan ilaçların etkisiyle sitokinlerin ve PTX3 düzeylerinin düşmesi olma olasılığı, genetik ekspresyon düzeyinde bunları değerlendirilmemesi olmamız çalışmamızın bazı kısıtlılıklarıydı. Bir diğer limitasyonu ise, PAB'ı indirekt olarak ekokardiografi ile ölçmemiz; tam olarak ölçen sağ kalp kateterizasyonu yapmamız olmamızıdır.

3.3.6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışmada SSK hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; plazma PTX3, serum IL-1 ve IL-4 düzeylerini düşük bulduk. TNF- α düzeyi de sınırda yüksekti. Alt grup analizinde sistemik sklerozu skSSk ve dkSSk alt tiplerine göre ayırıp karşılaştırıldığında her iki alt grup arasında PTX3, sitokin ve C1q düzeyleri farklı bulunmadı. Bununla beraber, skSSk hasta grubunda PTX3 ve serum IL-1 düzeyleri kontrol grubuyla anlamlı fark bulunurken; dkSSk grubunda kontrol grubuyla anlamlı fark bulunmadı. Hastaların çoğunun ilaç kullanıyor olmaları, skSSk hastalarının çoğunun uyuşturucu kullanması, PTX3 ile birlikte sitokin etkilenmesinin daha çok bu grupta olması, vasküler komplikasyonların ön planda olduğu sınırlı cilt tutulumlu SSK alt tipinin patogenezinde PTX3'ün muhtemel rolüne işaret etmektedir.

2. Hastalar immünyosüpresif ilaç kullanımına göre de sınıflandırıldıklarında her iki grup arasında PTX3, sitokin ve C1q seviyelerinde anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında ise PTX3 düzeylerinde immünyosüpresif ilaç kullanan grupta, TNF- α ve IL-1 düzeyleri ise immünyosüpresif kullanmayan grupta anlamlı farklı bulundu. PTX3 düzeylerinin immünyosüpresif ilaç kullanmayan grupta kontrol grubuyla farklı olmaması sadece immünyosüpresif kullanan grupta düşük bulunması; immünyosüpresif ilaçların aktif hastalardaki muhtemel etkisini düşündürmektedir. Bu nedenle bizim çalışmamızda PTX3 düzeylerindeki bu düşüklerin hastalığın tedavisinin izleminde de etkili olabileceği, bunun için tedavi naif hastaların alındığı prospektif çalışmaların gerekli olduğu kanaatindeyiz.

3. Çalışmamızda IL-4, IFN- γ ve TGF- β seviyeleri ile PAB arasında; yine TGF- β ile hastalık aktivite skoru arasında pozitif bir korelasyon bulundu. Bu sonuçlar, IL-4 ve TGF- β 'nin hem SSK'un fibrozis gelişim sürecindeki önemli rolünü desteklemekte ve hem de PAB üzerine olan muhtemel sekonder etkisine işaret etmektedir. Yine TGF- β ile hastalık aktivite skoru arasında da pozitif korelasyon bulunması, bu sitokinin hastalığın yaygınlığı ve progresyonuna olan muhtemel etkisini doğrulamaktadır.

4. PTX3 ile C1q ve sitokinler(IL-1, IL-4, IL-10, IFN- γ ve TNF- α) arasında ileri derecede anlamlı pozitif korelasyon saptadık.

5. Çalı mamızda C1q hem PTX3, IL-1 , IL-4, IL-10, IFN- ve TNF- ile ileri derecede ve hem de PAB ile anlamlılık sınırında pozitif ili kili bulunmu tur. C1q klasik kompleman aktivasyonunun ilk komponenti olması, aynı zamanda yüksek affinite ile PTX3'e ba lanması, PAH patogenezindeki 2'li rolüne i aret etmektedir. Bizim alı mamızdaki C1q ile PAB arasında anlamlılık sınırında bulunan ve PTX3 ile ileri derecede saptanan ili ki bu muhtemel etkisini desteklemektedir. Bunun daha açık olarak ortaya çıkarılması için daha ileri çalı malara ihtiyaç vardır.



3.4.KAYNAKLAR

1. Black, CM. The aetiopathogenesis of systemic sclerosis: Thick skin-thin hypotheses. The Parkes Weber Lecture. *J R Coll Physicians Lond* 1995; 29:119-30.
2. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observation in systemic sclerosis (Scleroderma). *Am J Med.* 1969;46:428-440
3. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, et al. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania: A twenty-year study of hospital diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 441-445
4. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum.* 1998;41:778-799.
5. Cakır N, Pamuk ÖN, Dervi E, Imeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int.* 2012;32:895-908.
6. Chen K, See A and Shumack S. Epidemiology and pathogenesis of scleroderma *Australasian Journal of Dermatology* 2003; 44:1-9
7. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, et al. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum* 1989;32:998-1006.
8. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:239-254.
9. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001;44:1359-1362.
10. Feghali-Bostwick C, Medsger TA Jr, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies.

- Arthritis Rheum. 2003;48:1956-1963.
11. Demir C. Sistemik sklerozlu hastalarda interlökin-17 ve interlökin-23 seviyeleri ile hastalık aktivitesi, sistemik organ tutulumu ili kisi. Uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2011.
 12. ahin A. Sistemik sklerozlu hastalarda lenfosit mikrok()imerizmi. Yan dal uzmanlık tezi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2011.
 13. Reveille JD, Owerbach D, Goldstein R, et al. Association of polar amino acids at position 26 of the HLA-DQB1 first domain with the antientromere autoantibody response in systemic sclerosis (scleroderma). J Clin Invest 1992; 89: 1208-1213.
 14. Tan FK, Wang N, Kuwana M, et al. Association of fibrillin-1 single-nucleotide polymorphism haplotypes with systemic sclerosis in Choctaw and Japanese populations. Arthritis Rheum 2001; 44: 893-901.
 15. Kratz LE, Broughman JA, Pincus T, et al. Association of scleroderma with a T cell antigen receptor gene restriction fragment length polymorphism. Arthritis Rheum 1990; 33: 569-573.
 16. Marasini B, Casari S, Zeni S, et al. Stromelysin promoter polymorphism is associated with systemic sclerosis. Rheumatology 2001; 40: 475-476.
 17. Hudson LL, Silver RM, Pandey JP. Ethnic differences in cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 genotype associations with systemic sclerosis. J Rheumatol 2004; 31: 85-87.
 18. Reveille JD, Durban E, MacLeod-St Clair MJ, et al. Association of amino acid sequences in the HLA-DQB1 first domain with antitopoisomerase autoantibody response in scleroderma (progressive systemic sclerosis). J Clin Invest 1992;90: 973-80.
 19. Gourh P, Tan FK, Assassi S, Ahn S, McNearney TA, Fischbach M, et al. Association of the PTPN22 R620W polymorphism with antitopoisomerase- I and antientromere antibody-positive systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2006;54:3945-3953
 20. Allanore Y, Wipff J, Kahan A, Boileau C. Genetic basis for

- systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2007;74:577-583
21. Pehlivan Y. Rho/Rho-kinaz gen polimorfizmlerinin sistemik skleroz hastalığı ile ilişkisinin araştırılması. Yan dal uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013.
 22. Buluttekin Dağ. Sistemik sklerozda kardiyak fonksiyonların ekokardiyografik bulguları ile serum ADMA düzeyleri arasındaki ilişki. Uzmanlık tezi, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2011.
 23. Sanchez-Guerrero J, Schur PH, Sergent JS, Liang MH: Silicone breast implants and rheumatic disease: Clinical, immunologic, and epidemiologic studies. *Arthritis Rheum* 37:158, 1994
 24. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev* 2008;8:36-40.
 25. Sakkas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2005;38:113-116.
 26. Pandey JP, LeRoy EC. Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis Rheum* 36 1998;41:10-15.
 27. Hamamdžić D, Harley RA, Hazen-Martin D, LeRoy EC. MCMV induces neointima in IFN-gammaR^{-/-} mice: intimal cell apoptosis and persistent proliferation of myofibroblasts. *BMC Musculoskeletal Disord* 2001;2:3.
 28. Maul GG, Jimenez SA, Riggs E, Ziemnicka-Kotula D. Determination of an epitope of the diffuse systemic sclerosis marker antigen DNA topoisomerase I: sequence similarity with retroviral p30gag protein suggests a possible cause or autoimmunity in systemic sclerosis, *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86:8492-8496.
 29. Artlett CM, Cox LA, Jimenez SA. Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1062-1067.

30. Jimenez S A, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:86-90.
31. Koca SS, Özgen M, I ık A. Sistemik skleroz etiyopatogenezi. *RAED Dergisi* 2012;4(2):39-46.
32. Denton CP, Black CM. Scleroderma – clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 271-290
33. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis - an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvasc Res* 2010;80:534-9.
34. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:675-94.
35. Aslan Y. Sistemik skleroz tanısı olan hastalarda tedavi ile total oksidan, antioksidan düzeylerindeki de i im ile klinik ve laboratuvar verileri arasındaki ili ki. Uzmanlık tezi, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2010.
36. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med.* 1995;333:356-362.
37. Yamane, K, Miyauchi, T, Suzuki, N, Yuhara T, Akama T, Suzuki H, et al. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with SSc. *J Rheumatol.* 1992;19:1566-1571.
38. Worda M, Sgonc R, Dietrich H, Niederegger H, Sundick RS, Gershwin ME, Wick G. In vivo analysis of the apoptosis-inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorionallantoic membrane assay. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2605.
39. Sprott H, Muller-Ladner U, Distler O, Gay RE, Barnum SR, Landhaler M, Scholmerich J, Lang B. Gay S. Detection of activated complement complex C5b-9 and complement receptor C5a in skin biopsies of patients with systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2000; 27:402.
40. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA, Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 645-653.
41. White B, Yurovsky W. Oligoclonal expansion of V delta 1+

- gamma/delta T cells in systemic sclerosis patients. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 756: 382-391.
42. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38(2): 132-160.
 43. Sakas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2005; 38: 113-116.
 44. Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 152-157
 45. Young-Min SA, Beeton C, Laughton R, et al. Serum TIMP-1, TIMP-2, and MMP-1 in patients with systemic sclerosis, primary Raynaud's phenomenon, and in normal controls. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 846-851.
 46. Toubi E, Kessel A, Grushko G, et al. The association of serum matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor levels with scleroderma disease severity. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 221-224.
 47. Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD. Mechanisms of Disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:679-685.
 48. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum*. 2004;50:1918-1927.
 49. Chizzolini C. T cells, B cells, and polarized immune response in the pathogenesis of fibrosis and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 707-712.
 50. Artlett CM. Immunology of systemic sclerosis. *Front Biosci* 2005;10:1707-19.
 51. Grassegger A, Pohla-Gubo G, Frauscher M, Hintner H. Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): clues for

- clinical evaluation, prognosis and pathogenesis. *Wien Med Wochenschr.* 2008;158:19-28.
52. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, et al. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis: anticentromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 617-625.
 53. Munves EF, Schur PH: Antibodies to Sm and RNP: Prognosticators of disease involvement. *Arthritis Rheum* 26:848, 1983
 54. Reveille JD, Solomon DH. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines: Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;49:399-412.
 55. Tan FK, Arnett FC, Antohi S. Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin-1, in patients with scleroderma and other connective tissue diseases. *J Immunol* 1999; 163:1066-72.
 56. Bunn CC, Black CM. Systemic sclerosis: an autoantibody mosaic. *Clin Exp Immunol* 1999; 117:207-8.
 57. Steen VD, Ziegler GL, Rodnan GP, et al: Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1984; 27:125-131.
 58. Smith EA, Kahaleh B. Sistemik skleroz: etyoloji ve patogenezi. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (Eds), *Romatoloji (Arasıl T. Çeviri ed.)*, 4. baskı Ankara, Rotatıp Kitabevi, 2011, sf: 1387-1401.
 59. Bruckdorfer KR, Hilary JB, Bunce T, Vancheeswaran R, Black CM. Increased susceptibility to oxidation of low-density lipoproteins isolated from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1995; 38:1060.
 60. Blake DR, Winyard P, Scott DGI. Endothelial cell cytotoxicity in inflammatory vascular diseases-the possible role of oxidised lipoproteins. *Ann Rheum Dis.* 1985;44:176-182.

61. Ogawa F, Shimizu K, Muroi E, Hara T, Hsegawa M, Takehara K, Sato S. Serum levels of 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, are elevated in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:815
62. Stein MC, Tanner SB, Awad JA, Roberts LJ, Morrow JD. Evidence of free radical-mediated injury (isoprostane overproduction) in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:1146-1150.
63. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Pomponio G, Santillo M, Avvedimento EV. Oxidative stress and the pathogenesis of scleroderma: the Murrell's hypothesis revisited. *Semin Immunopathol* 2008;30:329-37.
64. Distler JH, Jünger A, Pilecky M, et al. Hypoxia-induced increase in the production of extracellular matrix proteins in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007;56:4203-15.
65. Peng SL, Fatenejad S, Craft J. Scleroderma: a disease related to damaged proteins? *Nat Med* 1997;3:276-8.
66. Medsger TA Jr. Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects. In: Koopman WJ, Mc Carty DJ (eds). *Arthritis and Allied Conditions* (13th ed). William and Wilkins, 1993:1433-1464.
67. Rodnan G, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1979;22:130-140.
68. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter- and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:1281-1285.
69. Seibold Jr. Connective tissue diseases characterized by fibrosis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds). *Textbook of Rheumatology* (5th ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1997:1133-1162.
70. Brandt KD, Krey PR. Chalky joint effusion: the results of massive synovial deposition of calcium apatite in progressive

- systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1977;20:792-796.
71. Clements PJ, Furst DE, Campion DS, Bohan A, Haris R, Levy J, et al. Muscle disease in progressive systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic considerations. *Arthritis Rheum.* 1978;21:62-71.
 72. Gary S. Firestein, MD, Ralph C. Budd, MD, Edward D. Harris, Jr., MD, Iain B. McInnes, Shaun Ruddy, MD and John S. Sergent, MD - Kelley's Textbook of rheumatology, 2008; pp 1279-1308
 73. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008; 48: 36-39.
 74. Montesi A, Pesaresi A, Cavalli ML, Ripa G, Candela M, Gabrielli A. Oral pharyngeal and esophageal function in scleroderma. *Dysphagia* 1991; 6(4): 219-23.
 75. Sjögren RW:Gastrointestinal motility disorders in scleroderma.*Arthritis Rheum* 1994; 37:1265-82.
 76. Whitehead ME, Taitelbaum G, Wigley FM, Schuster MM. Rectosigmoid motility and myoelectric activity in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology.* 1989;96:428-432.
 77. Reynolds TB, Denison EK, Frankl HD. Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangiectasia. New syndrome. *Am J Med* 1971; 50(3) : 302-12.
 78. Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet* 2006;367:1683-1691.
 79. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Bocelli-Tyndall C, Matucci-Cerinic M. Clinical Risk Assessment of Organ Manifestations in Systemic Sclerosis: A Report from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) Group Data Base. *Ann Rheum. Dis* 2007 Jun; 66(6): 754-63
 80. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J* 2001;18:69-80.
 81. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic

- sclerosis with diffuse Scleroderma. *Arth Rheum* 2000; 43: 2437-44.
82. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenetic fibrosing alveolitis. *Am. J. Respir. Crit Care Med* 1994; 149: 1583-90.
 83. Hayman LD, Hunt RE. Pulmonary fibrosis in generalized scleroderma. *Dis Chest* 1952; 21: 691-704.
 84. Norton WL, Nardo JM. Vascular Disease in Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Ann Intern Med* 1970; 73(2): 317-324
 85. Varol Ö . Romatoid artrit, skleroderma ve ankilozan spondilitli hastalarda d vitamin düzeyinin hastalık aktivasyonu ile ili kisi. Uzmanlık tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013.
 86. Racz H, Mehta S. Dyspnea Due to Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Scleroderma: Room for Improvement in Diagnosis and Management. *J Rheumatol* 2006; 33: 1723-5
 87. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Nitenberg A, et al. Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 1986;314:1397-1402
 88. Shapiro AP, Medsger TA Jr. Renal involvement in systemic sclerosis. In: Schrier R, Gottschalk C. *Diseases of Kidney*. Boston 1988: p2272.
 89. Steen VD. Renal involvement in systemic sclerosis. *Clin Dermatol*. 1994;12:253-258.
 90. Weiner SR. Organ involvement: sexual function and pregnancy. In: Clements PJ, Furst DE. *Systemic sclerosis*. Maryland, Williams&Wilkins, 1996:483-499.
 91. Fox RI, Saito I. Criteria for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994;20:391-407.
 92. Roca RP, Wigley FM, White B. Depressive symptoms associated with scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1035-1940
 93. Nowlin NS, Brick JE, Weaver DJ, et al: Impotence in scleroderma. *Ann Intern Med* 104:794, 1986

94. Weiner SR. Organ involvement: sexual function and pregnancy. In: Clements PJ, Furst DE (eds). Systemic sclerosis. Maryland, Williams&Wilkins, 1996:483-499.
95. Koç S, Uzun S. Skleroderma. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2014;7(3):33-43.
96. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson S, Baron M, Tyndall A, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an ACR-EULAR Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65(11):2737-47.
97. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15:202-207.
98. Black CM, Halkier-Sørensen L, Belch JJ, Ullman S, Madhok R, Smit AJ, et al. Oral iloprost in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicentre, placebo-controlled, dose-comparison study. *Br J Rheumatol*. 1998;37:952-960.
99. Seibold JR, Jageneau AH. Treatment of Raynaud's phenomenon with ketanserin, selective antagonist of the serotonin₂ (5-HT₂) receptor. *Arthritis Rheum*. 1984;27:139-146.
100. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-628.
101. Czirják L. Practical approach to the therapy of systemic sclerosis. *Z Rheumatol* 2004;63:451-456.
102. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Elman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1351-1358.
103. Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP. D-penicillamine

- therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med.* 1982;97:652-659.
104. Denton CP. Overview of the treatment and prognosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults, 2012. Available from: <http://www.uptodate.com/online>.
 105. Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA, Moinuddin M, Ray MW, Wood GC, et al. Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1646-1654.
 106. Steen VD, Conte C, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroid use prior to scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 1994;37:360A.
 107. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315-333.
 108. Paul M Hassoun. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2011; 40 (1 Pt 2): e3-e17
 109. Griffiths B, Miles S, Moss H, Robertson R, Veale D, Emery P. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: A pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed. *J Rheumatol* 2002; 29:2371-8. 79
 110. van Laar JM., Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(24):2490-2498.
 111. Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1995;22:1281-1285.
 112. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic scleroderma. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes.

- Ann Rheum Dis. 2001;60:592-598.
113. Medsger TA, Steen VD. Classification, prognosis. In: Clements PJ, Furst DE (eds). Systemic sclerosis. Maryland, Williams&Wilkins, 1996:57-64.
 114. Czirjak L, Nagy Z, Szegedi G. Systemic sclerosis in the elderly. Clin Rheumatol. 1992;11:483-485.
 115. Peters-Golden M, Wise RA, Schneider P, Hochberg M, Stevens MB, Wigley F. Clinical and demographic predictors of loss of pulmonary function in systemic sclerosis. Medicine (Baltimore). 1984;63:221-231.
 116. Sebik F, Gülbahar O. İmmün sistemin tanıtımı. Editör: Erol Ç, Turgay M, Ç Hastalıkları İmmünoloji ve Romatoloji. 1. baskı, Ankara, MN Medikal&Nobel, 2008,1-60.
 117. Önder F, Keskin E. İnterlökinlerin biyolojik etkileri. Yüzyüncü Yıl Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Dergisi, 2006;9(1):127-138.
 118. Oswald IP, Grazzini RT, Sher A, James SL: IL-10 synergies with IL-4 and transforming growth factor-beta to inhibit macrophage cytotoxic activity. J Immunol 1992;148: 3578-3585.
 119. Akyol G, Engil, Z, Baysal B: İnterlökinler. S Ü Tıp Fak Derg 1994;10: 117-123,
 120. Delves PT, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Roitt's Essential Immunology. 12th edition, Chichester, West Sussex, Wiley Blackwell, 2011,226-262.
 121. Doan T, Melvold R, Viselli S, Waltenbaugh C. Harvey RA, Lippincott Görsel Anlatımlı Çalı ma Kitapları: İmmünoloji, Deniz G, Erten G, Camcio luY. 2. baskı, İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri, 2014, 59-78.
 122. Delves PT, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. Roitt's Essential Immunology. 12th edition, Chichester, West Sussex, Wiley Blackwell, 2011,35-52.
 123. Ortega-Hernandez OD, Bassi N, Shoenfeld Y, Anaya JM. The long pentraxin 3 and its role in autoimmunity.Semin Arthritis Rheum.

- 2009;39(1):38-54.
124. Gök M. Ailesel akdeniz ate i hastalarında ataklı ve ataksız dönemde pentraksin-3 seviyelerinin de erlendirilmesi. Uzmanlık tezi. Genelkurmay Ba kanlı ı Gülhane Askeri Tıp Akademisi Haydarpa a E itim Hastanesi, 2014.
 125. Mantovani A, Garlanda C, Doni A, Bottazzi B. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* 2008;28:1-13.
 126. Daigo K, Mantovani A, Bottazzi B. The yin-yang of long pentraxin PTX3 in inflammation and immunity. *Immunol Lett.* 2014 Sep;161(1):38-43.
 127. Szucs G, Timar O, Szekanecz Z, Der H, Kerekes G, Szamosi S, et al. Endothelial dysfunction precedes atherosclerosis in systemic sclerosis, relevance for prevention of vascular complications. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:759-62.
 128. Ça lar M. Henöch schönlein purpuralı hastalarda pentraksin 3 serum düzeyleri ve gen ekspresyonunun belirlenmesi. Uzmanlık tezi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2013.
 129. Bevelacqua V, Libra M, Mazzarino MC, Gangemi P, NicotraG, Curatolo S, et al. Long pentraxin 3: a marker of inflammation in untreated psoriatic patients. *Int J Mol Med* 2006;18:415-23.
 130. Luchetti MM, Sambo P, Majlingová P, Svegliati Baroni S, PeriG, Paroncini P, et al. Scleroderma fibroblasts constitutively express the long pentraxin PTX3. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S66-72.
 131. Enzenauer RJ, Collier DH, Lopez LR. Anticardiolipin antibodies in scleroderma. *J Clin Rheumatol* 2006;12:324-6.
 132. Poole JL, Steen VD. The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 1991;4:27-31.
 133. Merkel PA, Herlyn K, Martin RW, Anderson JJ, Mayes MD, Bell P, et al. Measuring disease activity and functional status in patients with scleroderma and Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum*

- 2002; 46: 2410–2420
134. Yamasaki K, Kurimura M, Kasai T, Sagara M, Kodama T, Inoue K. Determination of physiological plasma PTX3 levels in healthy populations. *Clin Chem Lab Med*. 2009;47(4):471-7
 135. Biancotto A, Wank A, Perl S, et al. Baseline levels and temporal stability of 27 multiplexed serum cytokine concentrations in healthy subjects. *PLoS One*. 2013;8(12):e76091.
 136. Contreras CE , Orozco A , Sánchez P , Ortega G , and Bianco NE. Physiological aspects of circulating immune complexes in the normal population. *Clin Exp Immunol*. 1982 Jun; 48(3): 693–699.
 137. Luchetti MM, Sambo P, Majlingová P, et al. Scleroderma fibroblasts constitutively express the long pentraxin PTX3. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl. 33): S66-S72.
 138. Raja J and Denton CP. Cytokines in the immunopathology of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 2015; 37:543 – 557.
 139. Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, et al. Elevated levels of pentraxin 3 in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatology* 2015; 67:498-507.
 140. Tamura Y, Ono T, Kuwana M, et al. Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary artery hypertension. *PLoS One*. 2012 7;(9):e45834.
 141. Eckes B, Moinzadeh P, Sengle G, Hunzelmann N, Krieg T. Molecular and cellular basis of scleroderma. *J Mol Med (Berl)* 2014; 92(9):913-24.
 142. Rice LM, Padilla CM, McLaughlin SR, et al. Fresolimumab treatment decreases biomarkers and improves clinical symptoms in systemic sclerosis patients. *J Clin Invest*. 2015 ;125(7):2795-807
 143. Nauta AJ, Bottazzi B, Mantovani A, Salvatori G, Kishore U, Schwaeble WJ, Gingras AR, Tzima S, Vivanco F, Egido J, Tijssma O, Hack EC, Daha MR, Roos A: Biochemical and functional characterization of the interaction between pentraxin 3 and C1q. *Eur J Immunol* 2003;33: 465–473.
 144. Baruah P, Dumitriu IE, Peri G, Russo V, Mantovani A,

- Manfredi AA, Rovere-Querini P: The tissue pentraxin PTX3 limits C1q-mediated complement activation and phagocytosis of apoptotic cells by dendritic cells. *J Leukoc Biol* 2006; 80:87–95.
145. Aoki CA, Borchers AT, Li M, Flavell RA, Bowlus CL, Ansari AA, et al. Transforming growth factor beta (TGF-beta) and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2005;4:450-9.
146. Xu W, Roos A, Schlagwein N, Woltman AM, Daha MR, van Kooten C. IL-10 producing macrophages preferentially clear early apoptotic cells. *Blood* 2006;107:4930-7.
147. Tamosiuniene R, Tian W, Dhillon G, et al. Regulatory T cells limit vascular endothelial injury and prevent pulmonary hypertension. *Circ Res.* 2011;109:867–879.
148. Rabinovitch M, Guignabert C, Humbert M, Nicolls MR. Inflammation and immunity in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res.* 2014 Jun 20;115(1):165-75.
149. Bauer EM, Zheng H, Comhair S, Erzurum S, Billiar TR, Bauer PM. Complement C3 deficiency attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension in mice. *PLoS One.* 2011;6:e28578.
150. Doni A, Michela M, Bottazzi B, et al. Regulation of PTX3, a key component of humoral innate immunity in human dendritic cells: stimulation by IL-10 and inhibition by IFN- γ . *J Leukoc Biol* 2006; 79: 797–80

Ek:İntihal Raporu

"Sistemik sklerozun klinik ve laboratuvar bulgularıyla pentraxin 3, düzenleyici sitokinler ve C1q arasındaki ilişki"

% **19**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **17**

İNTERNET
KAYNAKLARI

% **7**

YAYINLAR

% **1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	tip.fusabil.org İnternet Kaynağı	%3
2	dergi.omu.edu.tr İnternet Kaynağı	%3
3	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
4	www.solucan.web.tr İnternet Kaynağı	%2
5	kutuphane.pamukkale.edu.tr İnternet Kaynağı	%2
6	firatromatoloji.com İnternet Kaynağı	%1
7	www.saglikbilgisi.tv İnternet Kaynağı	%1
8	Submitted to Pamukkale Üniversitesi Öğrenci Ödevi	%1
9	www.raeddergisi.org İnternet Kaynağı	<%1

10	old.tkd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
11	kutup.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
12	www.turkiyeklinikleri.com İnternet Kaynağı	<% 1
13	www.zl120.org İnternet Kaynağı	<% 1
14	KAYA, Ümran, SAYGI, Evrim Karadağ, ÜSTÜN, Işıl and AKYÜZ, Gülseren. "D vitamini tedavisinin etkinliği falangeal radyografik absorpsiyometri ile izlenebilir mi?", Marmara Üniversitesi, 2009. Yayın	<% 1
15	dspace.trakya.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
16	ÖZTÜRK, Perihan, ARAL, Murat, KURUTAŞ, Ergül Belge, KİREÇÇİ, Ekrem and ÇELİK, Mustafa. "Atopik Dermatitli Çocuklarda Serum Il-8, Tnf- α ve Il-6 Seviyeleri", Galenos Yayıncılık, 2012. Yayın	<% 1
17	Sarıyıldız, Mustafa Akif; Batmaz, İbrahim; Budulgan, Mahmut; Bozkurt, Mehtap; Yazmalar, Levent; Okçu, Mehmet and Ulu,	<% 1

Mehmet Ali. "Sistemik sklerozlu hastalarda depresif semptomlar: Klinik değişkenler, fonksiyonel durum ve yaşam kalitesi ile ilişkisi", Dicle Medical Journal / Dicle Tip Dergisi, 2013.

Yayın

18

ERDEM, Said Sami, KANAT, Fikret and ÜNLÜ, Ali. "Akut atak, stabil KOAH ve kor pulmonale hastalarında ADMA, arjinin ve NO düzeylerinin belirlenmesi", TUBITAK, 2010.

Yayın

<% 1

19

Kosger, Ferdi, Memet Bilgili, Muge Genek, Bahadır Yıldız, Nurhan Saracoglu, and Altan Essizoglu. "The relationship between severity of psoriasis disease and depression, anxiety and quality of life in patients with psoriasis", Journal of Mood Disorders, 2014.

Yayın

<% 1

20

career.mu-sofia.bg

İnternet Kaynağı

<% 1

21

HÜRAL, Refika, ÖZDEMİR, Aydan, Ongun, TURHAN, Sibel, TURGAY, Murat, ÖZDÖL, Çağdaş, DİNÇER, İrem and EROL, Çetin. "Sklerodermalı olgularda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ekokardiyografik doku doppler ve miyokard performans indeksi ile değerlendirilmesi", MEBAS Medikal Basın, 2009.

Yayın

<% 1

22	ahag2014.org İnternet Kaynağı	<% 1
23	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
24	Martínez-Bonilla, G. E., J. F. Muñoz-Valle, V. Delgado-Rizo, B. T. Martín-Márquez, S. L. Ruiz-Quezada, C. R. Best-Aguilera, L. Herrera-Zárate, and M. Vázquez-Del Mercado. "Placental cytokine expression and NF-κB activity in women with rheumatic diseases", Scandinavian Journal of Rheumatology, 2006. Yayın	<% 1
25	ÖZGEN, Metin and KOCA, Süleyman Serdar. "Sklerodermanın etiopatogenezi ve güncel tedavisi", Fırat Üniversitesi, 2010. Yayın	<% 1
26	www.jimmunol.org İnternet Kaynağı	<% 1
27	Özkul, Özgür. "Uterin leiomyomlu kadınlarda klinik ve laboratuvar özellikler", Dicle Medical Journal / Dicle Tip Dergisi/13002945, 20090601 Yayın	<% 1
28	Submitted to Ondokuz Mayıs Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
29	DURMUŞ, Bekir. "Ankilozan Spondilitli	<% 1

Hastalarda Yaş ve Cinsiyete göre Düzeltilmiş Göğüs Ekspansiyonunun Klinik Pratikte Kullanımı", Turkish Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Türkiye Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Dergisi/13020234, 20110901

Yayın

30

TÜRKBAY, Tümer, ÖZCAN, Celale, DORUK, Ali and SEKMEN, Kamile. "Ergenlerde kimlik bocalaması üzerine cinsiyetin etkisi", Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Derneği, 2005.

Yayın

<% 1

31

KAYIKÇIOĞLU, Meral and KÜLTÜRSAY, Hakan. "Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisine güncel yaklaşım ve Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nin deneyimi", Türk Kardiyoloji Derneği, 2009.

Yayın

<% 1

32

istanbulsaglik.gov.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

33

Bijl, Marc, Esther Reefman, Pieter C. Limburg, and Cees G. M. Kallenberg. "Inflammatory clearance of apoptotic cells after UVB challenge", Autoimmunity, 2007.

Yayın

<% 1

34

www1.tbl.org.tr

İnternet Kaynağı

<% 1

35

ÖZSOY, Saliha and EŞEL, Ertuğrul. "Alkol yoksunluğunda hipotalamik-hipofizer-gonadal eksen hormonları ve saldırganlık ile ilişkisi", Özel Bağımlılık Sağlık Hiz. Ltd. Şti., 2007.

Yayın

<% 1

36

Demirbek, Bülent and Yurt, Erdal. "Mikrokimerizm Psikiyatri Araştırmalarında Kendine Yer Bulabilir mi?", Current Approaches in Psychiatry / Psikiyatride Guncel Yaklasimler, 2011.

Yayın

<% 1

ALINTILARI ÇIKART

KAPAT

EŞLEŞMELERİ ÇIKAR KAPAT

BIBLIYOGRAFYAYI
ÇIKART

KAPAT

3.5. ÖZGEÇM

Prof. Dr. Remzi ÇEV K

04.10.1969 do umlu.

İlkokul : 1980 Mardin 21 Kasım İlkokulu

Lise : 1986 Mardin Lisesi

Üniversite : 1993 yılında Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum.

Uzmanlık E itimi : 1994-1998 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD'da tamamladım.

Uzman Doktor : 1998-2000 yılı arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD'da uzman doktor olarak çalıştım.

Yrd.Doç.Dr. : 2000-2005 Dicle Üniversitesi Tıp fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD'da Yard.Doç.Dr. olarak çalıştım.

Doç.Dr. : 2005 yılında doçent oldum. 2005-2010 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD'da Doç. Dr. Olarak çalıştım.

Prof. Dr. : 2010 yılında profesör oldum. 2010 yılından beri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD'da profesör olarak çalışmaktayım.

2011 yılında İç Hastalıkları İmmünoloji Anabilim Dalında doktora programına başladım.