



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RHO/RHO-KİNAZ GEN POLİMORFİZMLERİNİN
SİSTEMİK SKLEROZ HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yavuz PEHLİVAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT**

Nisan-2013

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**RHO/RHO-KİNAZ GEN POLİMORFİZMLERİNİN
SİSTEMİK SKLEROZ HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yavuz PEHLİVAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT**

Bu tez, Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Destek Birimi tarafından 16.12.2011/TF.12.16 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

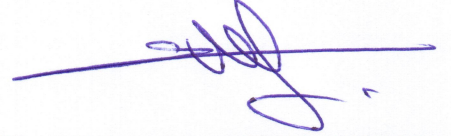
T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI

RHO/RHO KİNAZ GEN POLİMORFİZMLERİNİN SİSTEMİK SKLEROZ HASTALIĞI İLE
İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Yavuz PEHLİVAN

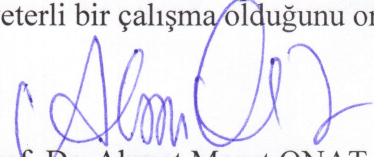
30.04.2013

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı



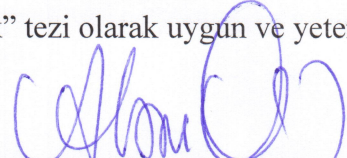
Prof. Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI
Tıp Fakültesi Dekanı

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



Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT
Anabilim Dalı Başkanı

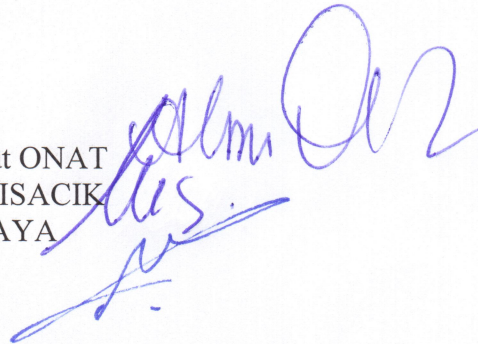
Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.



Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT
2. Doç. Dr. Bünyamin KISACIK
3. Doç. Dr. Mesut ÖZKAYA



I. ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, azim, deneyim, meslek sevgisi ile bana örnek olan, bilimsel desteğini esirgemeyen ve bundan sonrada esirgemeyeceğine inandığım değerli hocam, tez danışmanım İç Hastalıkları AD ve Romatoloji BD Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve deneyimlerini paylaşarak eğitimime katkı sağlayan değerli hocam Romatoloji BD Öğretim Üyesi sayın Doç. Dr. Bünyamin KISACIK'a, uyum içinde çalıştığım Romatoloji BD yan dal uzmanlık öğrencisi Uzm. Dr. Gezmiş KİMYON'a, klinik hemşirelerine ve diğer çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez aşamasında da her türlü maddi manevi desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşime ve oğullarım Ahmet Nazım ve Selim'e, beni bugünlere getiren saygıdeğer anne ve babama teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Yavuz PEHLİVAN

Gaziantep, 2013

II. İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I. ÖNSÖZ	I
II. İÇİNDEKİLER	II
III. ÖZET	III
IV. ABSTRACT	IV
V. KISALTMALAR	V
VI. TABLO LİSTESİ	VI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SİSTEMİK SKLEROZ (SKLERODERMA)	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	3
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Tanı Kriterleri	6
2.1.5. Sınıflandırma	7
2.1.6. Hastalık Aktivitesi	8
2.1.7. Klinik Bulgular	9
2.1.8. Prognoz	14
2.1.9. Tedavi	14
2.2. RHO/RHO-KİNAZ YOLAĞI	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Bireyler	20
3.2. Çalışma Protokolü	20
3.3. İstatistiksel Analiz	22
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7. KAYNAKLAR	52
8. EKLER	65

III. ÖZET

RHO/RHO-KINAZ GEN POLİMORFİZMLERİNİN SİSTEMİK SKLEROZ HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Yavuz PEHLİVAN

Yan Dal Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji BD

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT

Nisan-2013, 70 sayfa

Sistemik skleroz (SSk), patogeneğinde inflamasyon, vaskülopati ve fibrozisin olduğu hastalıktır. Rho/Rho-kinaz yolağının inflamasyon, vaskülopati ve fibrozisdeki rolü gösterilmiştir. Bu çalışmada, SSk hastalığında Rho/Rho-kinaz gen polimorfizmlerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya, SSk tanısı konmuş 284 kişi ve herhangi hastalığı olmayan benzer yaş ve cinsiyetteki 284 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Genomik DNA izolasyonu yapıldı ve BioMark HD dinamik array sistemi (Fluidigm, CA, ABD) ile polimorfizm analizleri yapıldı. Genotip dağılımı ve allel sıklıklarının farklılıkları gruplar arasında Ki-kare testi veya Fisher'in kesin Ki-kare testi ile haplotip analizi ise online program (SHEsis) kullanılarak yapıldı.

Rho-associated kinases 1 (ROCK1) genine ait çalışılan 4 polimorfizmden 3'ünde (rs112108028, rs111874856 ve rs35996865) anlamlı ilişki bulundu. *ROCK2* genine ait polimorfizmlerden 2'sinde (rs10178332 ve rs10929732) anlamlı ilişki bulundu. *RhoA* geni ile ilgili çalışılan 3 polimorfizmde (rs6784820, rs974495, rs2177268) ve *RhoC* geni ile ilgili 2 polimorfizmde (rs11102522, rs11538960) SSk ile anlamlı ilişki bulunurken, araştırılan *RhoB*, *RhoD* ve *RhoE* geni polimorfizmleri ile anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca, anlamlı ilişki bulunan polimorfizmler ile bazı klinik ve laboratuvar bulguları arasında anlamlı ilişkili bulundu.

Bu araştırma ile SSk hastalığının Rho/Rho-kinaz gen polimorfizmleri ile ilişkisi ilk defa araştırılmış, *ROCK1*, *ROCK2*, *RhoA* ve *RhoC* gen polimorfizmlerinin SSk hastalığı ile anlamlı ilişkisi ortaya konmuştur.

Anahtar Kelimeler: Sistemik Skleroz, Patogenez, Rho/Rho kinaz.

VI. ABSTRACT

INVESTIGATING THE ASSOCIATION BETWEEN RHO/RHO-KINASE GENE POLYMORPHISMS AND SYSTEMIC SCLEROSIS DISEASE

Dr. Yavuz PEHLİVAN

Residency Thesis, Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology

Supervisor: Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT

April-2013, 70 pages

Systemic sclerosis (SSc) is inflammatory diseases characterized by vasculopathy and fibrosis. The role of Rho/Rho-kinase pathway in the role of vasculopathy, fibrosis, and inflammation has been demonstrated. This study aimed to investigate the Rho/Rho-kinase gene polymorphisms in SSc.

A total of 284 SSc patients and 284 healthy controls with similar age and sex were included to this study. Following genomic DNA isolation, polymorphisms were analyzed by using the BioMark HD dynamic array system. For calculation of the significance of differences in genotype and allele frequencies, the chi-square test or Fisher's exact test was used, and haplotypes analysis was made by using online program.

Rho-associated kinases 1(ROCK1) gene 3 polymorphisms (rs112108028, rs111874856, and rs35996865) were found to be significantly associated with SSc. However, the *ROCK2* gene rs10178332 and rs10929732 polymorphisms were significantly associated with SSc. While 3 *RhoA* gene polymorphisms (rs6784820, rs974495, rs2177268), and 2 *RhoC* gene polymorphisms (rs111102522, rs11538960) were significantly associated with SSc, there were no marked associations with *RhoB*, *RhoD* and *RhoE* gene polymorphisms. Additionally, there were significant associations between some clinical and laboratory findings and polymorphisms showed marked associations.

This is the first study to investigate the association between Rho/Rho-kinase gene polymorphisms and SSc, and significant relationships of *ROCK1*, *ROCK2*, *RhoA* and *RhoC* gene polymorphisms with SSc have been revealed.

Keywords: Systemic Sclerosis, Patogenesis, Rho/Rho Kinase.

V. KISALTMALAR

ACE:	Anjiotensin konverting enzim
ACR:	American College of Rheumatology
ANA:	Anti-nükleer antikor
Anti RNP:	Anti-ribonükleer protein
BH:	Behçet Hastalığı
DLCO:	Akciğer karbonmonoksit diffüzyon testi
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ERK:	Extracellular signal-regulated kinases
ESM:	Ekstrasellüler matriks
ET-1:	Endotelin-1
FVC:	Fonksiyonel vital kapasite
HRCT:	High resolution computerized tomography
ICAM:	İntersellüler Adezyon Molekülü
IL:	İnterlökin
MAP:	Mitojen aktive eden protein
MMP:	Matriks metalloproteinaz
NOS:	Nitrik oksit sentatazlar
PDGF:	Platelet-derived growth factor
PHt:	Pulmoner Hipertansiyon
Rho:	Ras homolog gene family
ROCK:	Rho-associated kinases
Rf:	Raynaud Fenomeni
SSk:	Sistemik Skleroz
TGF:	Transforming growth factor
U-II:	Urotensin-II
VCAM:	Vasküler hücre adezyon molekülü
α-SMA:	α -smooth muscle actin

VI. TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1: ACR Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri	6
Tablo 2: Limitli ve Diffüz Sistemik Skleroz Arasındaki Klinik Farklılıklar	7
Tablo 3: Sistemik Sklerozun Sınıflandırılması	8
Tablo 4: Avrupa Skleroderma Çalışma Grubu Aktivite İndeksi	9
Tablo 5: Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik ve serolojik bulgularının hastalık tipine göre dağılımı	23
Tablo 6: Çalışmaya alınan hastaların organ tutulumları ve aktivite bulgularının hastalık tipine göre dağılımı	24
Tablo 7: <i>ROCK1</i> ve <i>ROCK2</i> geni polimorfizmlerinin hasta ve kontrol grubunda genotip ve allel dağılımı	26
Tablo 8: <i>RhoA</i> , <i>RhoB</i> , <i>RhoC</i> , <i>RhoD</i> , <i>RhoE</i> geni polimorfizmlerinin hasta ve kontrol grubunda genotip ve allel dağılımı	27
Tablo 9: <i>ROCK1</i> geni rs112108028 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları	29
Tablo 10: <i>ROCK1</i> geni rs111874856 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları	30
Tablo 11: <i>ROCK1</i> geni rs35996865 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları	32
Tablo 12: <i>ROCK2</i> geni rs10178332 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları	33
Tablo 13: <i>ROCK2</i> geni rs10929732 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları	34
Tablo 14: <i>RhoA</i> geni rs6784820 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları	36
Tablo 15: <i>RhoA</i> geni rs974495 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları	37
Tablo 16: <i>RhoA</i> geni rs2177268 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları	38
Tablo 17: <i>RhoC</i> geni rs11102522 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu	

deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları	40
Tablo 18: <i>RhoC</i> geni rs11538960 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları	41
Tablo 19: Skleroderma hastaları ve kontrol grubunda <i>ROCK1</i> geni polimorfizmlerinin haplotip dağılımı	42
Tablo 20: Skleroderma hastaları ve kontrol grubunda <i>ROCK2</i> geni polimorfizmlerinin haplotip dağılımı	42
Tablo 21: Skleroderma hastaları ve kontrol grubunda <i>RhoA</i> geni polimorfizmlerinin haplotip dağılımı	43
Tablo 22: Skleroderma hastaları ve kontrol grubunda <i>RhoC</i> geni polimorfizmlerinin haplotip dağılımı	43

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Skleroz (SSk), bağ dokusunun fibrozisi ile seyreden otoimmün kökenli kronik bir hastalıktır. Özellikle küçük damarlarda ön planda olan arteryal vaskülopati, artmış fibrozis ve otoimmüniteye eşlik eder. Otoimmün yönünün daha belirgin olduğu SSk'nın ortaya çıkmasında, henüz kesin olarak bilinmeyen çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığına inanılmaktadır (1).

Sistemik Sklerozun vaskülopati ve fibrozis patogenezinde endotelin-1 (ET-1)'in rolü iyi bilinmektedir. Kliniğimizde, yeni ET-1 olarak da bilinen ve proanjyogenik bir peptid olan Urotensin-II (U-II)'nin patogenezdeki rolünün araştırıldığı çalışma, U-II'nin SSk'nın vasküler patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Aynı hasta grubunda yapılan başka bir çalışmamızda ise U-II geninin SSk gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu ve bu genin cilt tutulumunun ciddiyeti ve akciğer tutulumu açısından bir gösterge olabileceği saptanmıştır (2,3). Urotensin-II (U-II), ET-1'den çok daha kuvvetli bir vazokonstriktör hormondur (4). Ayrıca U-II, tümör hücrelerinde büyümeyi uyarıcı faktör olarak görev almaktadır. U-II mitogenezisi ve arteryel düz kaslarda hipertrofiyi Rho/Rho-kinaz yolunu kullanarak yapmaktadır (5). Kliniğimizde yapılan çalışmaların sonuçlarından aldığımız cesaret ile oluşturduğumuz deneysel SSk hayvan modellerinde U-II reseptör antagonisti Palosuranın etkisini araştırdık. Yaptığımız cilt, akciğer ve pulmoner hipertansiyon modellerinde palosuran tedavisi ile gerek biyokimyasal ve patolojik gerekse hemodinamik parametrelerde anlamlı iyileşmeler saptadık (6-8). Bu sonuçlar ilerdeki klinik çalışmalar konusunda bizi daha da cesaretlendirdi.

SSk'da hem vazokonstriksiyonda hem de fibrozisde önemli bir molekül olan ET-1'in, hücre içi etkilerini Rho/Rho kinaz yolağını aktive ederek gösterdiği belirtilmiştir (9). Yapılan çalışmalarda, SSk'nın patogenezinde önemli bir mediyatör olabileceği ön görülen UT-II'nin oluşturduğu kardiyak monosit ve fibroblastlardaki artışı, Rho/Rho kinaz yolağı ile yaptığı gösterilmiştir (10,11). SSk hastalarının hemen hemen hepsinde görülen sekonder Raynaud fenomeninin (Rf) patogenezinde önemli mediyatör olan α 2c-adrenerjik reseptörleri, diğer endotelial hasarların patogenezinde de önemli rol oynamaktadır. Rho/Rho kinaz yolağının aktivasyonu α 2c-adrenerjik reseptörlerin, depolanmış olduğu golgi kompleksinden hücre membranına göçüne yol açmaktadır (12). Yapılan başka bir çalışmada, SSk hastalarının cildinden elde edilmiş fibroblast hücre kültürlerinde Rho yolağının Y27632 maddesi ile inhibisyonu neticesinde fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşmasını ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin yapımının önemli derecede azaldığı tespit edilmiştir (13). Yapılan bu çalışmaların sonuçları; SSk'nın patofizyolojik sürecindeki gerek vaskülopati gerekse fibroziste Rho/Rho kinaz yolağının önemli bir yolak olabileceğini düşündürmektedir.

Bu çalışma, SSk hastalığında Rho/Rho kinaz gen polimorfizmlerinin varlığını araştıran önemli ve ilk çalışmadır. Sistemik skleroz hastalığında Rho/Rho kinaz gen polimorfizmini araştırmak için planladığımız bu çalışma ile hastalık patofizyolojisi için belirleyici olabilecek yeni bir gösterge ortaya çıkabilir. Bu çalışmayla, Türk popülasyonunda Rho proteini (A, B, C, D, E) ve Rho-kinaz (ROCK1 ve ROCK2) gen polimorfizmleri ile SSk hastalığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymak mümkün olabilir. Ayrıca çalışma kapsamında Rho kinaz geninin polimorfizmleri için genotip dağılımlarını ve allel frekansını araştırmak ve bu polimorfizmler ile SSk hastalığı arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİSTEMİK SKLEROZ (SKLERODERMA)

Sistemik skleroz (SSk), klinik olarak bağ dokusu birikimine bağlı olarak başta ciltte olmak üzere, dolaşım, kas iskelet sistemi, gastrointestinal sistem, kalp, akciğer ve böbrekler gibi iç organlarda fibrozise bağlı değişikliklerle karakterize olan etyolojisi bilinmeyen kronik multisistemik bir hastalıktır (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

Sistemik skleroz, tüm coğrafi bölgelerde ve tüm ırklarda görülmektedir. Her yıl hastaneye başvuran 1.000.000 kişinin 20'si SSk tanısı almaktadır (14). Hastaların klinik özellikleri ile yapılan prevalans çalışmasında ise her 1.000.000 kişide 4-253 vaka arasında değişmektedir (15). Ülkemizde yapılan bir çalışmada prevalansı milyonda 110 olarak bildirilmiştir (16). Kadınlarda erkeklere oranla 8 kat fazla iken, görülme yaşı genellikle 30-50 yaş arasında değişmektedir. Ancak çocukluk çağında ve 80 yaşından sonra nadir de olsa rapor edilmiş vakalar bulunmaktadır (17).

2.1.2. Etiyoloji

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etyolojide yeri olduğu bilinmektedir.

a) Genetik Faktörler: Genetik faktörler hastalığın ortaya çıkışından tamamen sorumlu değildir, ancak genetik yatkınlık tetikleyici olabilir (1). Birinci derece yakınlarında SSk bulunan kişilerde, SSk ortaya çıkma olasılığı artmaktadır. Normal popülasyonda SSk ortaya çıkma riski %0.026 iken, birinci derece yakınlarında SSk bulunan bireylerde bu risk %2.6 olarak belirlenmiştir (18). İkizlerde, anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği sıklığı artmıştır (tek yumurta

ve çift yumurta ikizlerinde sırasıyla %90 ve %40), klinik ortaya çıkma oranı ise düşük (%4.7) olarak bildirilmiştir (19).

SSk'nın etyolojisinde genetik faktörlerin olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir. Sistemik skleroz hastalarında daha önce ilişki bulunan genetik polimorfizmler gösterilmiştir. Bunlar; Urotensin-II, Anjiotensin konverting enzim (ACE), Nitrik oksit sentataz (eNOS), B hücre yüzey proteini ve antijen reseptörü (CD19) ve PTPN22'dir (3,20-23).

b) Enfeksiyon Ajanları: Çeşitli bakteriyel ve/veya viral enfeksiyöz ajanların (helikobakter pilori, sitomegalovirüs [CMV], parvovirüs B19, Epstein-Barr virüsü [EBV] ve retrovirüsler) SSk etiyolojisinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (24). Ancak bu enfeksiyöz ajanlarla kesin bir ilişki gösterilememiştir.

c) Çevresel Faktörler: Silika tozları, vinil klorid, L-triptofan, meme silikon implantları ve organik çözücüler gibi birçok çevresel ajanın SSk'ya neden olabileceği belirtilmiştir. Silika tozlarına maruz kalan taş işçilerinde SSk sıklığının arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (25,26). Petrol kaynaklı toksik maddeler ve vinil klorid maruziyetinin SSk benzeri sendromlara yol açabileceği bildirilmektedir (27). L-triptofan maruziyeti toksik epidemik SSk benzeri hastalık olan eozinofil myalji sendromu meydana getirmektedir (28).

d) İlaçlar: Çeşitli ilaçların SSk benzeri tablo geliştirdiği bilinmektedir. Bleomisin hayvan deneylerinde deri ve akciğerde fibrozise yol açtığı gösterilmiştir. Bleomisinli kemoterapi alan bazı hastalarda Rf ile birlikte olan SSk vakalarının geliştiği görülmüştür (29). SSk benzeri hastalığa yol açabilecek potansiyel diğer ilaçlar; pentozasin, kokain ve taxan grubu kemoterapötik ilaçlardır (30).

e) Mikroşimerizm: SSk hastalarının kan ve derilerinde fetal orjinli immunolojik kök hücrelerin arttığı gösterilmiştir. Yine SSk'lı erkek çocuğu olan hastaların otopsi materyallerinin incelenmesinde en az bir organlarında erkek kökenli hücrelere rastlanılmıştır (31). Allojenik transplant yapılanlarda görülen graft-versus-host hastalığı ile SSk arasında histolojik, patojenik ve klinik benzerlikler olması, SSk etiyopatogenezinde mikrokimerizmin rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir (32).

2.1.3. Patogenez

Sistemik Sklerozun karmaşık patogenezini açıklayabilecek tek bir hipotez mevcut değildir. Genetik zemini uygun kişilerde çeşitli tetikleyici faktörlerin katkısı ile vaskülopati, immün aktivasyon, oksidatif stres ve devamında artmış fibroblastik aktivasyon ile SSk oluşmaktadır. Vaskülopati cilt fibrozisi gelişmeden önce başlamaktadır ve endotelial hücre aktivasyonu sonucu üretilen sitokinler ve adezyon molekülleri aracılığı ile inflamatuvar hücrelerin adezyonuna ve migrasyonuna neden olmaktadır. Ayrıca, tekrarlayan vazospazmlar ve ilerleyen evrelerde oluşan fibrointimal proliferasyon dokularda iskemi-hipoksiye neden olarak doku hasarına neden olmaktadır (33,34).

SSk'da immün aktivasyon tıpkı vaskülopatide olduğu gibi, cilt bulguları oluşmadan önce gösterilebilmektedir. Deri lezyonlarının histopatolojik incelenmesinde; T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve daha az oranda B lenfosit infiltrasyonları tespit edilmiştir. SSk'da IL-4, IL-17 IL-2 reseptör ve transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- β) gibi T lenfosit aracılı sitokinler ve aktivasyon belirteçlerinde artış tespit edilmiştir. Aktive olan T lenfositler, CD154/CD40 ligandı ile fibroblastlara bağlanıp doğrudan veya IL-4 ve TGF- β gibi profibrotik sitokinler aracılığı ile fibroblastik aktivasyona ve sonuçta ekstrasellüler matriksin (ESM) sentezinde artışa neden olur. IL-17, endotelial 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 (35-37). SSk'da, otoantikor ve hipergamaglobulinemi, B lenfositlerin patogenezindeki rolüne işaret etmektedir. B lenfositler, otoantikora ek olarak TGF- β üretimi ile de patojenik sürece katkıda bulunmaktadır (38).

SSk'da, inflamatuvar hücrelerden üretilen serbest oksijen radikalleri (SOR) doğrudan ESM yapı elemanlarının üretimini artırabildiği gibi, sitokinleri artırarak ve otoantikor üretimini indükleyerek immün aktivasyona katkıda bulunduğu da gösterilmiştir (39). Aktive fibroblastlar (miyofibroblastlar), ESM üretimi ile fibrotik sürecin en önemli parçasıdır. SSk'da fibroblastların aktivasyonunun, hipoksi, endotelial ve inflamatuvar hücrelerden üretilen sitokinler ve TGF- β gibi büyüme

faktörleri ile oluştuğu düşünülmektedir (40). Aktive fibroblastlar, ESM yapı taşlarının sentezinin yanında, IL-6, TGF- β 1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve kollajen doku büyüme faktörü (CTGF) gibi pro-fibrotik sitokin ve büyüme faktörlerini de üretirler. Böylece, fibroblastlar bir kez aktive olduktan sonra otokrin özellik kazanmakta ve aktivasyon için inflamatuvar hücre uyarımına gereksinimleri kalmamaktadır (35). ESM elamanlarının yapımı ve yıkımı dinamik bir denge halinde olup, bu dengenin yapım lehine bozulması fibroz ile sonuçlanmaktadır. ESM degradasyonu matriks metalloproteinaz (MMP)'lar ile sağlanmaktayken, doku MMP inhibitörleri (tissue inhibitor of metalloproteinase [TIMP]) bu dengeyi fibrogeniz lehine kaydırmaktadır. SSk'da MMP-1, 3 ve 13 düzeylerinin ve aktivitelerinin azaldığı, TIMP-1, 2 ve 3 üretiminin ise arttığı gösterilmiş ve MMP/TIMP dengesinin bozulduğu ileri sürülmüştür (39).

2.1.4. Tanı Kriterleri

Amerika Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından 1980 yılında tanıyı daha iyi ortaya koyabilmek için yapılan çok merkezli çalışmaların ardından tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu sınıflandırmada tanı için; majör kriter ile birlikte iki minör kriterin varlığı gerekmektedir (Tablo 1) (41).

Tablo 1: ACR Sistemik Skleroz Tanı Kriterleri

<p>Majör Kriter</p> <p>Parmaklarda ve metakarpofalangeal ya da metatarsofalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte simetrik kalınlaşma, sertleşme ve endurasyon bulunmasıdır. Bu değişiklikler ekstremitelerin tümünü, yüz, boyun ve gövdeyi etkileyebilir. (%91 duyarlılık ve %99'dan fazla özgüllük)*</p> <p>Minör Kriterler</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sklerodaktili 2. Parmaklarda 'pitting' skar ya da pulpa atrofisi 3. Her iki akciğer bazallerinde fibrozis
--

*Lokalize skleroderma veya psödoskleroderma hariç

2.1.5. Sınıflandırma

Sistemik Skleroz ilk kez 1988 yılında saptanabilen antisentromer ve antitopoizomeraz gibi sklerodermaya özgü antikolar ve doğal gidişine göre kabaca iki ana alt tipe ayrılmıştır. Bunlar diffüz ve limitlidir. Diffüz SSk hastalarının %97'sinde bir majör ve iki veya daha fazla minör kriter bulunurken, limitli skleroderma için bu kriterlerin sensitivitesi daha düşüktür (42). Limitli ve diffüz SSk arasındaki klinik farklılıklar Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 2: Limitli ve Diffüz Sistemik Skleroz Arasındaki Klinik Farklılıklar

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

Ancak SSk'un bu iki temel alt grubu dışında 3 alt grubu daha vardır ve böylece SSk toplam 5 alt grupta incelenir (Tablo 3).

Tablo 3: Sistemik Sklerozun Sınıflandırılması

<ul style="list-style-type: none"> • Diffüz skleroderma: Yüz, distal-proksimal ekstremiteler ayrıca gövdede cilt tutulumu vardır. • Limitli skleroderma: Cilt kalınlaşması dirsek ve diz altındadır, yüz ve boyun da tutulabilir. CREST sendromu da limitli sklerodermadır. • Sine skleroderma: Vasküler tutulum ve organ tutulumuna seroloji de eşlik eder, ama klinik olarak belirgin cilt tutulumu yoktur. • Çakışma sendromu (overlap): SSk'un tüm bulguları karşılanırken; SLE, RA veya inflamatuvar kas hastalıklarının özellikleri de eklenir. • Ayırdedilemeyen (undiferansiyel) kollajen doku hastalığı: Rf ile birlikte SSk'un klinik ve/veya laboratuvar özellikleri (sklerodermaya özgü antikörlerin varlığı, anormal tırnak yatağı kapilleroskopisi, parmak ödemi ve iskemik zedelenme) görülür.

2.1.6. Hastalık Aktivitesi

Sistemik sklerozun hastalık aktivitesini değerlendirmek için ideal bir klinik ölçüm ve/veya laboratuvar testi bulunmamaktadır. Hastalık aktivitesi/hastalığın şiddeti; organ hasarı veya organ/sistemlerde kalıcı fonksiyon kaybı ile karıştırılabilir (43).

Klinik takipte derinin aralıklı olarak değerlendirilmesi, hastalığın seyri ve evresini belirlemek açısından önemlidir. Bu amaçla kullanılan Modifiye Rodnan Skorlaması, deri palpasyonu ile deri kalınlaşmasını ölçen güvenilir, semikantitatif bir yöntemdir. Hastalığın erken dönemindeki deri tutulumunu, geç dönemindeki incelmış (atrofik), ileri derecede sertleşmiş deriden ayırt etmek oldukça önemlidir. Modifiye Rodnan deri skorlamasında; vücut 17 alana bölünür ve her alandaki derinin durumu değerlendirilerek 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 yapışmış) verilen puanlar hesaplanarak toplam skor elde edilir (Ek-1) (44).

Valentini öncülüğünde 2001'de Avrupa Skleroderma Çalışma Grubu tarafından aktivite değerlendirme çalışması yapılmıştır. Valentini aktivite değerlendirme indeksi olarak da bilinen ve 0-10 arasında puanlama yapılan bu skorlama, hastanın son 1 ay içerisindeki klinik değişimini değerlendirmeye çalışmakta, fakat hasta uzun süreden beri aktivite bulgusunu taşıyorsa bunu saptayamamaktadır (Tablo 4) (45).

Tablo 4: Avrupa Skleroderma Çalışma Grubu Aktivite İndeksi

Kriterler	Puan
Modifiye Rodnan deri skoru >14	1.0
Sklerodema	0.5
Son ayda deri değişikliği*	2.0
Digital nekroz	0.5
Son ayda vasküler değişiklik*	0.5
ESH>30 mm/1 saat	1.5
Akciğer difüzyon kapasitesi <%80	0.5
Kardiyopulmoner semptomlarda değişiklik*	2.0
Muayenede artrit	0.5
Serum kompleman düzeyinde azalma	1.0
Toplam hastalık aktivite indeksi skoru	10
* Hasta tarafından değerlendirilir.	

Medsger ve arkadaşları tarafından geniş bir popülasyonda her bir major organ tutulumunun değerlendirmeye alınması ile hazırlanan, hastalık şiddetini kantitatif olarak değerlendiren bir başka skorlamada, her bir patoloji 0-4 puanla değerlendirilmiş ve bunların toplamı ile yorumlama yapılmıştır. Bu indeks, hastalık şiddetini değerlendirme, takip ve klinik çalışmalar için daha uygun gibi görünmektedir (Ek-2) (46).

2.1.7. Klinik Bulgular

Sistemik Skleroz; cilt tutulumunun olmazsa olmaz bulgularından olduğu, kronik-katabolik bir süreçte iç organ problemlerinin cilt tutulumlarına farklı kombinasyonlarda eşlik ettiği geniş bir semptomlar tablosudur. Halsizlik, çabuk yorulma ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlar sık görülen bulgulardır. Hastalığın nadir görülmesi, nedeninin tam olarak bilinmemesi, etkili tedavinin

olmaması ve hastalığa bağlı kozmetik problemler hastaları psikolojik olarak etkileyen önemli faktörlerdir (47).

a) Cilt Bulguları: Başlangıçta hastalar özellikle sabah tutukluluğunun eşlik ettiği, parmaklarda şişliklerden yakınırırlar (ödematöz faz). Ön kol, bacaklar, ayak ve yüzde de ödem gelişebilir. Belli bir süre sonra ödematöz faz sona erer ve ciltte kalınlaşma ve sıkılaşıma (induratif faz) başlar. Limitli SSk formunda, cilt değişiklikleri, parmaklar, el ve yüzde sınırlanırken; diffüz formda distal kısımlardan başlayan cilt tutulumu değişken bir hızla ön kol, üst kol, uyluklar, göğüs ön-üst bölümü ve karın bölgesine yayılır.

Etkilenen cilt, parlak, gergin, kalınlaşmış ve cilt altı dokuya sıkıca yapışıkır. Bu dönemde dermis belirgin bir şekilde kalınlaşmış, epidermis ise incelmıştır. Bu durum cilt kırışıklıklarının kaybolmasına, kılların dökülmesine, derinin terleme ve yağlanmasında azalmaya yol açar. Yüz görünümü karakteristik olarak hareketsiz ve ifadesizdir. Dudaklar ince ve radial kırışıklıklarla çevrilidir ve ağız açıklığı azalmıştır (mikrostomia). Birkaç yıl sonra cilt yumuşama eğilimine girer (atrofik faz). Bu dönemde en dikkat çekici bulgu, parmak ve yüzde gelişen yaygın dilate kapiller luplar ve venüllerden oluşmuş telenjektazilerdir.

Cilt tutulumunun seyri, iki majör form arasında belirgin farklılık gösterir. Limitli formda cilt tutulumu organ tutulumu ile korelasyon göstermez ve yıllar sonra cilt kalınlaşması ya tamamen düzelir ya da minimal düzeyde kalır. Diffüz formda cilt kalınlaşması erken dönemde hızla artar ve 1-2 yılda en yüksek düzeye ulaşır, eklem kontraktürleri ve iç organ tutulumu ile pozitif korelasyon gösterir. Cilt kalınlaşmasının yaygınlığı, organ tutulumu ile ilişkisi nedeni ile prognozu değerlendirmede önemlidir (47).

b) Raynaud fenomeni: Rf, SSk hastalarının yaklaşık olarak %90'ında hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkar ve bu hastaların hemen hemen tümünde yıllar veya dekatlar sonra hastalığın limitli formu gelişir. Diffüz formda hastalığın başlangıç bulgularını; sıklıkla ellerde diffüz şişlik, ciltte kalınlaşma, artrit ve spesifik iç organ tutulumu oluşturmaktadır. Bu bulgular, Rf ile eş zamanlı olarak ya da Rf geliştikten sonra 1-2 yıl içinde ortaya çıkar. Nadiren

bazı hastalarda Rf hiç gelişmez (48).

Rf'li hastaların bir kısmında anatomik tıkanıklığın arteriyel lümende tam ya da tama yakın tıkanıklık oluşmasına yol açması sonucu parmak uçlarında yaralar açılır. Bu yaraların bir kısmı skar bırakarak iyileşebilirken, bazıları da nekroz oluşturarak otoamputasyonlarla sonuçlanabilir (49).

c) Kas-İskelet Sistemi: Elin küçük eklemlerinde, el bileklerinde, diz ve ayak bileklerinde yaygın artralji ve sabah tutukluğu erken dönem SSK'da tipik olarak görülen semptomlardır ve bazen erken romatoid artrit düşünülür. Klinik olarak sinovit sık görülmez de bazı hastalarda eroziv artropati gelişebilir (50).

Eklem hareketi sırasında hissedilen, özellikle avuç içi, dirsek, el bileği, parmak, diz ve ayak bileğinde tendon krepitasyonu palpe edilebilir, ağrılı ya da asemptomatik olabilir. Tendon krepitasyonu, sıklıkla hızlı ilerleyen cilt değişikliklerinin habercisidir. Özellikle parmak, el bileği, dirsek ve ayak bileklerinde yaygın olarak gelişen kontraktürler, diffüz formda hastalık başladıktan sonra yıllar içinde belirgin hale gelmektedir. En sık görülen kemik anormalliği distal falanks uçlarının kısmi rezorpsiyonudur ve nedeninin iskemi olduğu düşünülmektedir (51).

Olguların çoğunda eklem kontraktürü ya da kronik hastalığa bağlı kasların kullanılmaması sonucu kuvvetsizlik ve atrofi gelişmektedir. Hastaların yaklaşık %20'sinde primer myopati mevcuttur ve bu hastalar polimiyozit-skleroderma çakışma sendromu adı altında değerlendirilmektedir (52).

d) Gastrointestinal Sistem: Mikrostomi ve dudaklarda incelme sık görülür. Bazı hastalarda temporomandibular eklem tutulumu ağız açıklığını daha da azaltabilir. Muköz membran ve dil papillalarında gelişen atrofi tat duyusunda bozulmaya yol açabilir. Hastaların yaklaşık %30'unda, fibrozisten dolayı periodontal membranda kalınlaşma gözlenir. Ginigivitle birlikte lamina dura kaybı sıklıkla diş kaybına yol açar.

Sistemik sklerozda en sık tutulan organ özofagusdur. Hastalık süreci boyunca hastaların yaklaşık %80'inde özofagus disfonksiyonu gelişir. Normal

itici peristalsis kaybı, katı gıdaların özofagusta takılmasına yol açar. Alt özofajiyal sfinkterin tam kapanamaması sonucu gastroözofajiyal reflü ve peptik özofajit gelişebilir. Yıllar sonra yetersiz tedavi edilmiş peptik özofajite bağlı distal özofajiyal striktürler gelişebilir. Polimiyozit eşlik etsin etmesin, düz kaslardan çok çizgili kas disfonksiyonuna bağlı faringoözofajiyal disfaji gelişebilir (53,54).

Sistemik sklerozda gastrik atoni ve dilatasyon görülebilmekle birlikte ancak bu durum nadirdir. Gastrik asit sekresyonu bozulmaz, ancak hem hiperklorhidri hem de bazal ve/veya stimüle edilmiş gastrik asit çıkışında artış gözlenir. Hastaların bir kısmında ciddi şişkinlik, kramplar ve ishal atakları ile seyreden barsak yakınmaları ön planda görülür. Bu semptomlar ince barsağın belirgin hipomotilitesinden kaynaklanır ve fonksiyonel ileusla sonuçlanabilir. Tek başına ya da ishalle dönüşümlü olarak ortaya çıkan kabızlık, kolon tutulumunun belirtisi olabilir. SSk hastalarında anorektal kapasitede, motilitede, kompliansta ve sfinkter basıncında azalma bildirilmiştir. Kolonun muskularis tabakasında gelişen 'patchy atrofi', transvers ve inen kolonun antimezenterik kenarında sklerodermaya özgü geniş ağızlı divertikül gelişimine yol açar ancak genellikle sorun yaratmaz (55).

e) Akciğer: Akciğer tutulumu özellikle diffüz hastalıkta olmak üzere hastaların %70'inde görülür. Son yıllarda hastalığa bağlı en başta gelen ölüm nedenini oluşturmaktadır. En önemli semptom efor dispnesidir. Hastalığın tipine bakılmaksızın hastaların 2/3'ünden fazlasında pulmoner fonksiyon testlerinde bozulma mevcuttur. Zorlu vital kapasite (FVC) ve akciğer kompliansında azalma ile karakterli restriktif solunum defekti, interstisyel akciğer hastalığına eşlik eden en yaygın bulgudur. Azalan karbon monoksit diffüzyon (DLCO) kapasitesi ile karakterli bozulmuş gaz değişimi de restriktif akciğer hastalığında saptanan bulgulardandır (56). Hastaların çok az bir kısmında obstrüktif akciğer hastalığı bulguları vardır ve hastalıkla ilişkilendirilmemiştir (57).

Limitli hastalıkta fibrozis olmaksızın gelişen PHt, esas olarak 10-30 yıllık hastalığı takiben hastaların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkar. Klinik olarak hızla ilerleyen nefes darlığı, ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinde sertleşme ve sonuç olarak gelişen sağ kalp yetmezliği ile karakterlidir. Kalınlaşmış küçük

pulmoner damarlarda bozulan gaz değişimi ile uyumlu olarak DLCO kapasitesi ileri derecede azalmıştır (56). Ayrıca başta akciğer kanseri olmak üzere, kanser sıklığı SSk artmıştır (58).

f) Kalp: Kalp tutulumu, primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer kalp tutulumu; effüzyonlu ya da effüzyonsuz perikardit, sol ventriküler veya konjestif yetmezlik ya da ciddi supraventriküler veya ventriküler aritmiyi içerir. İstirahat, egzersiz ve soğukla ilişkili olarak miyokard perfüzyon defektleri ve sol ventrikül disfonksiyonu ortaya çıkabilir. Sekonder kalp tutulumunun nedenleri; pulmoner ve sistemik hipertansiyondur. Ciddi sistemik arteriyel hipertansiyon ise sıklıkla renal tutulumla ilişkili olup, akut miyokardiyal disfonksiyon gelişimi ile sonuçlanabilir (59).

g) Böbrek: Klinik olarak böbrek tutulumu, genellikle diffüz cilt tutulumu olan ve özellikle kısa zamanda hızlı ilerleyen cilt kalınlaşması gözlenen hastalarda ortaya çıkmaktadır. Klinik tabloyu; ani başlayan malign arteriyel hipertansiyon, hızla ilerleyen oligürik böbrek yetmezliği ve mikroanjiyopatik hemolitik anemi oluşturmaktadır. Birkaç gün ya da hafta içinde gelişen mikroskopik hematüri, hafif proteinüri, hızlı bir şekilde artan azotemi ve sonunda oligüri ve anüri gelişimi ile karakterlidir. Renal tutulum sonucu diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği gelişse de olguların çoğunda özellikle ACE inhibitörlerinin kullanımı ile birkaç ay içinde diyalize gereksinim kalmamaktadır (60).

ı) Karacięer: Limitli form sklerodermalı bazı kadın hastalarda, genellikle Sjögren sendromu ile birlikte primer biliyer siroz gelişir. Karacięerde nodüler dejeneratif hiperplazi de bildirilmiştir (61).

i) Diğer Klinik Problemler: Kuru göz ve ağızda kuruluk hissi de SSk' lı hastaların yaygın şikâyetleridir. Minor tükruk bezi biyopsilerinde genellikle fibrozis saptanır, Sjögren sendromunun tipik bulgusu olan lenfosit birikimi görülmez (62).

SSk hastalarının yaklaşık %50'sinde depresyon semptomları saptanmıştır (63). SSk'lı hastalarda seksüel disfonksiyon da sıklıkla görülmektedir. Bu organik olabileceği gibi organik olmayan fonksiyon bozukluğu da araştırılmalıdır. Normal insanlarla karşılaştırıldığında, SSk hastalarında gebe

kalmakta güçlük ve infertilite daha sık görülür. Spontan düşük, preterm veya düşük kilolu bebek oranı yüksektir. Gebeliğin hastalığın seyrini ağırlaştırıcı etkisi saptanmamıştır, fakat gebelik sırasında SSk'ya bağlı sindirim ve dolaşım sistemi tutulumu şiddetlenebilir (61).

2.1.8. Prognoz

Sistemik Sklerozda prognoz esas olarak iç organ tutulumu ile ilişkili bulunmuştur. SSk'lı hastalarda topluma göre mortalite artmıştır (64). Diffüz SSk'da 10 yıllık sağkalım yaklaşık %55 iken, bu oran limitli SSk'da %70'dir (65). Diffüz SSk'da en önemli ölüm nedenleri sklerodermaya bağlı böbrek, akciğer ve kalp hastalığı iken, limitli SSk'da pulmoner hipertansiyondur. Kötü prognoz bulguları; hastalık başlangıç yaşının ileri olması, siyah ırk, diffüz tip, tendon krepitasyonu, DLCO'nun %40'ın altında olması belirgin böbrek hastalığı olarak sıralanabilir (66,67).

2.1.9. Tedavi

Sistemik sklerozun küratif bir tedavisi yoktur. SSk için tedavi stratejisi belirlenirken; hastalığın başlangıç özellikleri, serolojik belirteçler ve tutulan organlar dikkate alınmalıdır. İlaç tedavilerinde iskemiye, fibrozisi ve otoimmüniteyi önleyici tedaviler amaçlanır.

a) Vasküler Patolojiye Yönelik Tedavi: Rf pozitif olan bütün hastalara sigara içimi yasaklanmalıdır ve beta blokerler gibi Rf'ni şiddetlendiren ilaçlar mümkünse kullanılmamalıdır. Özellikle ekstremitte distalleri olmak üzere tüm vücut uygun giysilerle ılık tutulmalıdır. İlaç tedavisi genellikle uzun süreli ve sık atakları olan, fonksiyonel bozukluk gelişmiş, şiddetli ağrı ve doku iskemisi olan hastalarda başlanır (68). Topikal vazodilatör olarak nitrogliserin kullanılabilir ancak bunlar kısa süreli kullanımda etkilidir ve sıklıkla başağrısına sebep olurlar. Oral vazodilatör olarak kalsiyum kanal blokerleri (yavaş salımlı nifedipin, nikardipin, felodipin, amlodipin), ACE inhibitörleri (Kaptopril, enalapril), 5-hidroksi triptamin (HT) antagonisti (Ketanserin), 5-HT 're-uptake' inhibitörü (Fluoksetin) kullanılabilir (69). Pulmoner hipertansiyonda kullanılan non selektif endotelin antogonisti olan bosentanın dijital iskemide faydalı olduğu ve dijital ülser insidansını azalttığı görülmüştür (70). Parenteral prostasiklin analoglarının

(karboprostasiklin, iloprost) çok şiddetli ve sık atak geçiren, parmaklarda ülserasyon veya gangren gelişen hastalarda faydalı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (71). Antibiyotikler gelişen dijital ülserlerin sekonder enfeksiyonlarında kullanılırlar.

b) İmmünomodülasyon: İmmün sistemin aktive olması SSk'da fibrotik ve vasküler lezyonların oluşmasında önemli bir stimulus olabilir ve bu sebeple en fazla hasar etkisi hastalığın erken döneminde oluşabilir. Siklofosfamidin tedavideki yeri hala tartışmalı olmakla birlikte sıklıkla kortikosteroidlerle kombine edilerek kullanılır. Siklosporinin tedavi potansiyeli nefrotoksisite nedeniyle sınırlıdır, yüksek dozlarda kullanıldığında bazı hastalarda hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir (72). Bununla birlikte siklosporinin SSk kontrolünde faydalı olduğunu gösteren veriler vardır ve deri sklerozu üzerine olumlu etkileri saptanmıştır (73). Metotreksat yaygın olarak kullanılmaktadır. Plasebo kontrollü bir çalışmada diffüz SSk'da erken dönemde metotreksat kullanılmasının deri sertleşmesini anlamlı şekilde azalttığı gözlenmiştir (74). SSk tedavisinde uzun süreli kortikosteroid tedavisinin yeri yoktur. Kortikosteroidler miyozit, alveolit, serozit, deri hastalığının erken dönemi olan ödematöz faz, artrit ve tenosinovit gibi inflamatuvar durumlarda kullanılmalıdır.

c) Antifibrotik ilaçlar: Sklerodermada fibrotik lezyonlar deri dışında iç organlarda da oluşabilir. Hastalığın tedavisinde antifibrotik tedaviye erken başlamak önemlidir ve immünsupresif ilaçlarla birlikte başlanması düşünülmelidir. Yaygın olarak kullanılan D-penisilamin tedavisinin akciğer, deri ve böbrek hastalığında fayda sağladığı gösterilmiştir (75). İnterferon- α , β ve γ in-vitro olarak kollajen sentezi ve dermal, sinovyal fibroblast proliferasyonunu inhibe ederler (76). Kolşisin, fibroblast hücrelerinin iskeletinde mikrotübül formasyonunu bozarak kollajen yapımını inhibe eder (77).

d) Sistemik Sklerozda Organlara Özgü Tedavi

İnterstisyel akciğer fibrozisi: SSk akciğer hastalığı tedavisinde kortikosteroidler yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak en iyi tedavi şeklinin siklofosfamid ile kombinasyonu olduğu ve solunum fonksiyonlarında düzelme

sağladığı gösterilmiştir (78). İmmünsüpressif tedaviye ilaveten plazmaferez eklenmesi ile akciğer fonksiyon testlerinde düzelme saptanmıştır (79).

Akciğer damar hastalığı: Pulmoner hipertansiyonda tedavi seçenekleri; endotelin reseptör antogonisiti olan bosentan, fosfodiesteraz-5 inhibitörü sildenafil ve çeşitli prostosiklin analogları (epoprostenol, treprostinil, ilioprost) kullanılmaktadır. Prostoglandin analogları inhalasyon, subkutan ve intravenöz olarak uygulanmaktadır (80).

Böbrek Hastalığı: Sklerodermada böbrek hastalığının karakterize tipik şekli, akut veya subakut akselere hipertansiyon, oligüri, üremi ve mikroanjyopatik hemolitik anemi bulgularıdır. Renal tutulumda kan basıncının kontrolü en önemli tedavidir. ACE inhibitörleri antihipertansif tedavide ilk seçenek olmalıdır. Eğer ACE inhibitörleri ile hipertansiyon kontrol altına alınmazsa kalsiyum kanal blokerleri eklenebilir. Yüksek doz kortikosteroid kullanan diffüz SSK'lı hastalarda renal kriz riskinin arttığı gözlenmiştir ve bu nedenle günlük 20mg'dan yüksek dozda prednizon uygulamasından kaçınılmalıdır (81).

Kalp Hastalığı: Sistemik sklerozda perikardit oluştuğunda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve kortikosterod tedavisi uygulanır, ancak perikardiyal sıvı fazla ise perikardiyosentez veya perikardiyotomi uygulanabilir. Miyokardit tedavisi için de kortikosteroid tedavisi uygulanır. SSK'da oluşan aritmilerde genellikle tedavi gerekmez ancak antiaritmik gereken vakalarda olabilmektedir (82).

Özofagus: Özofagus tutulumu nedeniyle meydana gelen dispepsinin esas sebepleri hipomotilite ve gastroözofagial reflüdür. Bu durum en iyi proton pompa inhibitörleri ve prokinetik ajanlarla tedavi edilebilir. Domperidon, Sisaprid ve metaklopramid etkili prokinetik ajanlardır (82).

Mide - İnce barsak: İntestinal motiliteyi sağlamak için uzun etkili somatostatin analogu olan oktreotid asetat, kolinerjik antagonist olan sisaprid ve motilin agonisti olan eritromisin kullanılmıştır. Malabsorbsiyon tedavisi sadece belirgin semptomları olan hastalarla sınırlandırılmalıdır, ampirik olarak

antibiyotik tedavisi de uygulanabilir (siprofloksasin, amoksisilin, metronidazol, oral vankomisin, trimetoprim) (82).

Kalın Barsak: Fekal inkontinans, miyenterik pleksusta nöral defekte bağılıdır ve sık görülür, ancak tedavisi zordur. Hipomotilite için diyet, sisaprid ve feçes volümünü arttırıcı ajanlar (ispaghula gibi) uygulanabilir. Kolondaki psödodivertiküller için cerrahi girişim gerekebilir. Psödoobstrüksiyon durumunda konservatif tedavi uygulanır (82).

Deri ve kalsinozis: Deri sklerozunun 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 (82).

Kalsinozis tedavisi için diltiazem kullanılmasının etkili olabileceği gözlenmiştir (83). Kalsinozis ayrıca enfekte olabilen ülserle lezyonlara yol açabilir, bu durumda uygun antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır ve lokal bakım yapılmalıdır.

Kas ve İskelet Sistemi: Artrit ve tendon krepitasyonu gibi daha çok diffüz SSK'nın erken evresinde görülen ağrı ve inflamasyonu kontrol etmek için sıklıkla analjezik ajanlar ve düşük doz kortikosteroid gerekir. Eklem kontraktürleri için aktif ve pasif hareketlerden oluşan fizik tedavi uygulanmalıdır. Hafif derecede miyopati oluşan hastalarda tedavi olarak kas güçlendirici egzersizler oluşan fizik tedavi uygulanır (82).

2.2. RHO/RHO-KİNAZ YOLAĞI

G proteini ile ilişkili reseptörleri aktive eden çeşitli agonistlere yanıt olarak Rho aktive olmaktadır. Rho, sitoplazmada bulunan guanozin difosfat/guanozin trifosfat (GDP/GTP)-bağlayıcı bir proteindir ve guanozin trifosfataz (GTPaz) aktivitesi içerir (84). Rho, başlıca aktin hücre iskeletinin organizasyonunun düzenlenmesinde, hücre göçü, hücre adezyonu ve sitokinez gibi çok çeşitli

hücresel olayın kontrolünde rol oynar. Rho ailesinin üyelerinin, aktinin yeniden şekillenmesinin, farklı yönlerinin düzenlenmesindeki rolü, ilk olarak fibroblast büyüme faktörü uyarısına yanıt çalışmaları ile açığa çıkarılmıştır (85,86). Rho proteinlerinin hücre iskeleti değişikliklerinin düzenlenmesindeki anahtar hedeflerinden birisi, Rho-kinaz (ROCK) olarak adlandırılan enzimdir. Hücreye Rho'yu aktive eden uyarılar geldiğinde veya Rho'nun aşırı ekspresyonu olduğunda ROCK sitoplazmadan membrana göç eder (87). Rho proteini GTP ile bağlandıktan sonra aktif hale gelir ve ROCK üzerindeki Rho bağlayan bölgeye bağlanarak enzimi aktive eder. Rho-kinaz bir serin/treonin protein kinazdır ve moleküler ağırlığı yaklaşık 160 kDa'dur (84). Rho-kinaz enziminin ROCK1 ve ROCK2 olmak üzere iki izoformu vardır (88,89). Her iki enzim tüm hücrelerde eksprese edilir. ROCK2 mRNA özellikle kas ve beyin hücrelerinde daha fazla eksprese edilmektedir. Başlıca sitoplazmada çözünür halde dağılmıştır fakat RhoA aktivasyonu üzerinden kısmen periferel membranlara transloke olur. ROCK2'nin çekirdekte lokalize olduğu da gösterilmiştir (90). Bu proteinler sitoplazmada dağılmış halde bulunur ve özellikle gelişmekte olan hücrelerde membran içerisinde lokalize olurlar (89,91). İnsan ROCK1 geni 18. kromozomda (18q11.1) ve ROCK2 geni 2. kromozomda (2p24) lokalizedir (92).

Rho ailesinin üyeleri (Rap, Ral ve RhoA, RhoB, Rac1 ve Cdc42'yi içeren Rho alt birimi), aktin hücre iskeletinin farklı konformasyonel formlarının düzenlenmesinde önemlidir (93,94). Rho ile etkileşen ve aktive olan Rho-kinaz, düz kas kasılması, hücre büyümesi, adezyonu, migrasyonu, motilitesi, gen ekspresyonu ve apoptozu de içeren farklı hücresel fonksiyonlara aracılık eder. Rho-kinaz, adducin, ezrin-radiksin-moesin (ERM) proteinlerini, LIM kinaz, miyozin hafif zincir fostataz (MLCP) ve Na/H değiştirici (exchanger) (NHE) 1'in serin-treonin fosforilasyonu ile hücre kontraksiyonunu düzenler (95).

Anjiyotensin II, vazokonstriksiyon, hücre proliferasyonu ve enflamasyonunun ilerlemesine neden olan sinyal kaskadlarının aktivasyonu vasıtasıyla vasküler yapının yeniden düzenlenmesine katılmaktadır. Aslında anjiyotensin II'nin Rho/Rho kinaz yolağını aktive ettiğini ve hücre iskeletini regüle ettiğini gösteren birçok veri doğrultusunda Rho, patolojik vasküler

yeniden düzenlenme ile bağlantılıdır (96). Yapılan çalışmalarda elde edilen bulgular Rho'nun kardiyak miyozitlerde anjiyotensin ilişkili ERK proteini aktivasyonunda yer aldığı fikrini vermektedir (97). Rho ve Rho kinaz vasküler çizgili kas hücrelerinde anjiyotensin II ile oluşan hipertrofik değişikliklerde c-fos kadar anahtar role sahiptir (98). Bunun dışında Rho gerilme ile aktive olmaktadır ve Rho/Rho kinaz yolağı gerilme-kaynaklı ERK aktivasyonu ve vasküler hiperplazi ile ilişkilidir (99).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, Rho'nun özellikle kardiyak non-adapdif fibrozisde rolü olduğunu açıklamaktadır. Bunu fibroblastların myeloid hücrelerden farklılaşmasında önemli bir kontrol mekanizmasında rol oynayarak yapabildiği gösterilmiştir. Rho-1'in delesyonu neticesinde monosit kemoatraktan protein-1 seviyesi ve fibrozisin oluşumunun azalması veya durması yapılan prelinik çalışmalarla gösterilmiştir (10). SSk'da patogenezinde önemli medyatör ve tedavi hedefi olan ET-1 potent, endojen vazoaktif bir peptid olup düz kas hücrelerinde kontraksiyon ve proliferasyon etkileri mevcuttur. ET-1 hücre düzeyinde reseptörüne bağlandığı zaman, vazokonstruksiyon kaskadının sinyalini çekmiş olur aynı zamanda RhoA'nın aktivasyonunda gerçekleşmiş olur, buda daha sonra proliferasyon ve fibrozis patogenezindeki ana rolü olan Rock kinazı uyarır (9). Yine tarafımızca yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi SSk'da patogenezinde önemli bir mediyatör olabileceği öngörülen UT-II'nin tıpkı ET-1 gibi reseptörüne bağlanınca Rho/Rho kinaz yolağının aktivasyonu ile proliferasyon ve fibrozise yol açtığı yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup, UT-II'nin devamlı infüzyonunun kardiyak dokuda monosit ve fibroblastlarda artışa yol açtığı ve buda dokularda kontraksiyon ve proliferasyona neden olduğu bulunmuştur (5). Vasokonstruksiyon ve fibrozisdeki rolü bilinen Rho/Rho kinaz yolağının skleroderma hastalarının cildinden elde edilmiş fibroblast hücre kültürlerinde etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, Rho yolağının inhibisyonu neticesinde fibrozisin ana hücresi olan ve fibroblastlardan meydana gelen miyofibroblastların oluşumunun azaldığı ve fibrozisin ana maddesi olan ESM proteinlerinin yapımının önemli derecede azaldığı tespit edilmiştir (13).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışmaya Gaziantep, Trakya, Sütçü İmam, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dallarından skleroderma tanısıyla takip edilen toplam 284 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak benzer özellikteki 284 sağlıklı kişi alındı.

Hastalar, Amerikan Romatizma Cemiyeti'nin önerdiği 'preliminer' skleroderma tanı kriterlerine uygun olarak çalışmaya alındı. Hastalar klinik özelliklerine göre "diffüz skleroderma", "limitli skleroderma", "sine skleroderma", "diğer sendromlarla çakışan skleroderma" olarak dört gruba ayrıldı. Herhangi bir başka kronik hastalığı olanlar (diyabet, hipertansiyon, miyokard infarktüsü öyküsü, anormal EKG bulguları, vb) ve sigara kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışma ile ilgili gerekli protokol hazırlanıp Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra (Onay tarihi ve numarası: 14.02.2012/74), Gaziantep Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) biriminden maddi destek alındı (Onay tarihi ve numarası: 16.12.2011 ve TF.12.16). Çalışmanın 12 ayda bitirilmesi planlanırken, bu sürenin 9 ayı gerekli materyallerin toplanması, kalan 3 ayı ise laboratuvar çalışmalarının bitirilmesi şeklinde planlandı. Çalışmaya alınan tüm bireylere Helsinki deklarasyonunda bildirilen insan üzerinde yapılan araştırmalardaki etik prensiplere uygun olarak çalışma hakkında bilgi verildi ve onayları alındı.

Hastalar kesitsel olarak önceden hazırlanmış protokole uygun olarak değerlendirildi ve elde edilen veriler "Sistemik Skleroz Veri Toplama Formu"na kaydedildi (Ek-1). Fizik muayeneleri, tetkikleri yapıldı ve kaydedildi. Hastalardan ve kontrol grubundan genetik parametreler için ETDA'lı tüpe antekubital

fossadan brakiyal venden 10 cc venöz kan alındı. Hastaların dosyalarından serolojik testler kayıt edildi. Bu testler “indirekt immünofloresan” yöntemiyle; antinükleer antikor (ANA), “ELISA” yöntemiyle; anti-sentromer ve anti-Scl-70, nefelometre yöntemiyle; romatoid faktör ölçülmüştü. ANA, 1/40 ve üzeri titrede “pozitif” kabul edilmişti. Rutin idrar tetkiki ve serum kreatinin değerleri dışında proteinüri var olan hastalarda ESBACH tetkiki ile böbrek tutulumunun varlığı değerlendirildi.

Kardiyovasküler sistem değerlendirmesi amacıyla; hastalara elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografik (EKO) tetkik yapıldı. PHT ön tanısı olan kişilerde sağ kalp kateterizasyonu ile bu tanı doğrulandı.

Solunum sisteminin değerlendirilmesinde; tüm hastalara akciğer grafisi çektilirdi. Akciğer tutulumundan şüphelenilen hastalara solunum fonksiyon testleri ve HRCT (High resolution computerized tomography) tetkiki yapıldı.

Deri tutulumu “Modifiye Rodnan Deri Skorlaması” ile değerlendirildi (Ek-2). Bu skorlama sistemine göre; deri, iki taraflı olarak el parmakları, el sırtı, ön kol, kol, ayak, bacak, uyluk, yüz, göğüs ve karın olmak üzere 17 bölgede incelendi. Bu değerlendirme yapılırken, normal deri “0”, hafif deri sertleşmesi “1”, deride iki parmak ucu arasında tutulamayacak kadar sertlik “2” ve deride cilt altı dokulara tamamen yapışıklık ise “3” olarak derecelendirildi (44).

Hastalık aktivitesi Valentini kriterlerine göre değerlendirildi (Ek-3). Toplam 3 ve üzeri puan alan hastalar aktif hastalık olarak değerlendirildi (45).

Hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla; Medsger ve arkadaşlarının skleroderma için geliştirdiği “Hastalık Şiddet İndeksi” kullanıldı (Ek-4) (46).

DNA izolasyonu

Periferik kandan lökosit izolasyonu yapılacak ve DNA izolasyon kiti kullanılarak DNA eldesi yapıldı. Elde edilen DNA UV spektrofotometre ile ölçülerek çalışmaya hazırlandı.

PCR ile Polimorfizmin Tespiti

Projede araştırılan ROCK-1 ile ilgili tek nükleotid polimorfizmlerinin referans SNP numaraları: rs112108028, rs1045144, rs111874856, rs35996865.

Projede araştırılan ROCK-2 ile ilgili tek nükleotid polimorfizmlerinin referans SNP numaraları: rs2230774 (Thr431Ser), rs2230774 (Thr431Asn), rs35768389 (Asp601Val), rs726843, rs2290156, rs965665, rs10178332, rs6755196, rs10929732.

Projede araştırılan RHOA ile ilgili tek nükleotid polimorfizmlerinin referans SNP numaraları: rs6784820, rs974495, rs2177268.

Projede araştırılan RHOB ile ilgili tek nükleotid polimorfizmlerinin referans SNP numaraları: rs62121967, rs62121968.

Projede araştırılan RHOC ile ilgili tek nükleotid polimorfizmlerinin referans SNP numaraları: rs11538960, rs11102522.

Projede araştırılan RHOD ile ilgili tek nükleotid polimorfizmlerinin referans SNP numaraları: rs2282502, rs34270545, rs61891303.

Projede araştırılan RHOE ile ilgili tek nükleotid polimorfizmlerinin referans SNP numaraları: rs76447184, rs75581868, rs13418763.

Her SNP bölgesi için taqman primer prop tasarımı yapıldı. Elde edilen DNA'lardan Biomark (Fludigm, USA) cihazı ile floresan PCR yöntemi kullanılarak erime eğrisi analizi yapıldı. Yine bu cihazda her bir SNP için genotipleme yapıldı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Hasta-kontrol grubu için istatistiksel analizler, GraphPad InStat yazılımı kullanılarak yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Genotip dağılımı ve allel sıklıkları gruplar arasında χ^2 veya Fisher Exact testi kullanılarak karşılaştırıldı. Haplotip analizi online software program kullanılarak yapıldı (SHEsis, <http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>). $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 174'i limitli (%61.3), 93'i diffüz (%32.7), 16'sı çakışma sendromu (% 5.6) ve 1'i de sine tipi (%0.4) SSk idi.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 47.10±12.9 yıl, kontrol grubunun ise 46.3±18.1 yıl idi. Hastaların semptom yaşı 8.76±6.49 yıl iken, tanı yaşı 5.09±5.63 yıl idi. Hastaların sosyodemografik ve bazı serolojik özelliklerinin hastalık tipine göre dağılımı Tablo 5'de görülmektedir. Çalışmaya alınan hastaların %93'ünün kadın olduğu, %10.8'inde RF, %92.2'sinde ANA, %29.8'inde Anti-Sentromer, %37.4'ünde Anti-Scl 70 pozitif olarak belirlendi.

Tablo 5: Çalışmaya alınan hastaların sosyodemografik ve serolojik bulgularının hastalık tipine göre dağılımı

		Hastalık Tipi								Toplam n %	
		Limitli n %		Diffüz n %		Çakışma n %		Sine n %			
Cinsiyet	Kadın	167	95.6	83	89.2	13	81.2	1	100	264	93
	Erkek	7	0.4	10	10.8	3	18.8	-	-	20	7
RF	Pozitif	18	11.4	7	8.2	3	18.7	-	-	28	10.8
	Negatif	139	88.6	78	91.8	13	81.3	1	100	231	89.2
ANA (ifa)	Pozitif	151	92	85	94.4	12	80	1	100	248	92.2
	Negatif	13	8	5	5.6	3	20	-	-	21	7.8
Anti-Sentromer	Pozitif	69	42.8	6	7	3	20	-	-	78	29.8
	Negatif	92	51.2	79	93	12	80	1	100	184	70.2
Anti-Scl 70	Pozitif	35	21.7	59	69.4	3	20	1	100	98	37.4
	Negatif	126	88.3	26	30.6	12	80	-	-	164	62.6
Toplam		171	61.3	93	32.7	16	5.6	1	0.4	284	100,0

Çalışmaya alınan hastaların organ tutulumları ve aktivite ölçütleri bulgularının hastalık tipine dağılımı Tablo 6'de görülmektedir. Hastaların %3.6'sında böbrek, %19.1'inde kalp, %53.1'inde akciğer, %15.5'inde Pht, %20.5'inde GİS ve %58.9'unda herhangi bir iç organ tutulumu mevcutken, %27'sinde parmak fleksiyon deformitesi, %47.8'inde dijital ülser skarı mevcut idi. Valentini aktivitesine göre hastaların % 39.3'ü aktif idi. Hastaların Rodnan deri skor ortalaması 14.58 ± 7.26 iken, hastalık aktivite şiddet indeksi ortalaması 5.56 ± 3.12 idi.

Tablo 6: Çalışmaya Alınan Hastaların Organ tutulumları ve Aktivite Bulgularının Hastalık Tipine Göre Dağılımı

		Hastalık Tipi								Toplam n %	
		Limitli n %		Diffüz n %		Çakışma n %		Sine n %			
Böbrek	Var	2	1.2	7	7.7	1	9	-	-	10	3.6
	Yok	166	98.8	85	92.3	10	91	1	100	267	96.4
Kalp	Var	32	19	21	23	-	-	-	-	53	19.1
	Yok	136	81	71	77	16	100	1	100	224	80.9
Akciğer	Var	64	38.1	77	83.6	6	37.5	-	-	147	53.1
	Yok	104	61.6	15	16.4	10	62.5	1	100	130	46.9
Pht	Var	24	14.2	19	20.6	-	-	-	-	43	15.5
	Yok	145	85.8	73	79.4	16	100	1	100	235	84.5
GİS	Var	24	14.2	32	34.7	1	6.6	-	-	57	20.5
	Yok	145	85.8	60	65.3	15	93.4	1	100	221	79.5
Parmak fleksiyon deformitesi	Var	34	20.1	37	40.2	4	25	-	-	75	27
	Yok	135	79.9	55	59.8	12	75	1	100	203	73
Dijital Ülser Skar	Var	69	40.8	59	64.1	5	31.2	-	-	133	47.8
	Yok	100	59.2	33	35.9	11	68.8	1	100	145	52.2
Herhangi bir organ tutulumu	Var	78	46.1	80	86.9	5	31.2	1	100	164	58.9
	Yok	91	53.9	12	13.1	11	68.8	-	-	114	41.1
Valantini Skor	Aktif	56	33.7	49	55	2	12.5	-	-	107	39.3
	İnaktif	110	66.3	40	45	14	87.5	1	100	165	60.7
Toplam		171	61.3	93	32.7	16	5.6	1	0.4	284	100.0

ROCK1 geni rs112108028 numaralı tek nükleotid değişiminde (SNP) G/A genotipinde, kontrol grubu ile SSk hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p=0.004$). *ROCK1* geni rs111874856 numaralı SNP'deki T allel ve T/T genotip dağılımında kontrol grubu ile SSc hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.001$, $p<0.001$). *ROCK1* geni rs35996865 numaralı SNP'deki değişimde C allel ($p=0.002$) ve C/C genotip ($p=0.03$) dağılımı kontrol grubu ile SSk hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir. *ROCK1* geni rs1045144, rs112130712, rs111312709 ve rs73963110 polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımlarında kontrol grubu ile SSk hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). *ROCK1* genindeki farklı SNP'lerin genotipik ve allel dağılımları Tablo 7'de gösterilmiştir.

ROCK2 geni rs10178332 numaralı SNP'deki değişimde G allel ($p=0.002$) ve G/G genotip ($p<0.001$) dağılımında kontrol grubu ile SSk hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir. *ROCK2* geni rs10929732 numaralı SNP'deki değişimde G allel ($p=0.017$) ve G/A genotip ($p=0.016$) dağılımında kontrol grubu ile SSk hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir. *ROCK2* geni rs2230774 (Thr431Ser), rs2230774 (Thr431Asn), rs35768389, rs34945852, rs726843, rs2290156, rs965665 ve rs6755196 polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımlarında kontrol grubu ile SSk hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). *ROCK2* genindeki farklı SNP'lerin genotipik ve allel dağılımları Tablo 7'de gösterilmiştir.

RhoA geni rs6784820 numaralı SNP'deki değişimde G allel ve G/G genotip dağılımında kontrol grubu ile SSk hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir (sırasıyla $p=0.02$, $p=0.004$). *RhoA* geni rs974495 numaralı SNP'deki değişimde T allel ve C/T genotip dağılımı kontrol grubu ile SSk hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir (sırasıyla $p=0.01$, $p=0.02$). *RhoA* geni rs2177268 SNP'deki değişimde T/A genotip sıklığı kontrol grubu ile SSk hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.001$). *RhoA* genindeki farklı SNP'lerin genotipik ve allel dağılımları Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 7: *ROCK1* ve *ROCK2* geni polimorfizmlerinin hasta ve kontrol grubunda genotip ve allel dağılımı.

Gen SNP	Genotip / Allel	Kontrol	n*	SSk	n*	P [†]
<i>ROCK1</i>	GG/GA/AA	9/275/0	284	25/242/0	267	0.0040
rs112108028	G/A	293/275		292/242		0.3324
<i>ROCK1</i>	AA/AG/GG	2/281/1	284	1/282/1	284	0.8457
rs1045144	A/G	285/283		284/284		0.9527
<i>ROCK1</i>	CC/CT/TT	284/0/0	284	95/0/187	282	<0.0001
rs111874856	C/T	568/0		190/374		<0.0001
<i>ROCK1</i>	AA/AC/CC	263/11/6	280	269/6/0	275	0.0236
rs35996865	A/C	537/23		544/6		0.0021
<i>ROCK2</i>	GG/GT/TT	83/133/67	283	74/145/65	284	0.5879
rs2230774 (Thr431Ser)	G/T	299/267		293/275		0.7194
<i>ROCK2</i>	GG/GC/CC	211/67/4	282	222/57/2	281	0.4167
rs2230774 (Thr431Asn)	G/C	489/75		501/61		0.2433
<i>ROCK2</i>	AA/AT/TT	280/0/3	283	278/0/3	281	1.0000
rs35768389 (Asp601Val)	A/T	560/6		556/6		1.0000
<i>ROCK2</i>	CC/CT/TT	92/132/60	284	85/144/50	279	0.4353
rs726843	C/T	316/252		314/244		0.8762
<i>ROCK2</i>	GG/GC/CC	152/116/15	283	140/116/25	281	0.2247
rs2290156	G/C	420/146		396/166		0.1808
<i>ROCK2</i>	CC/CG/GG	198/65/15	278	180/60/8	248	0.4768
rs965665	C/G	461/95		420/76		0.4900
<i>ROCK2</i>	TT/TG/GG	185/68/30	283	207/73/3	283	<0.0001
rs10178332	T/G	438/128		487/79		0.0002
<i>ROCK2</i>	CC/CT/TT	213/66/4	283	205/73/4	282	0.7773
rs6755196	C/T	492/74		483/81		0.5874
<i>ROCK2</i>	AA/AG/GG	257/7/0	264	227/0/0	227	0.0168
rs10929732	A/G	521/7		454/0		0.0172

Tablo 8: *RhoA*, *RhoB*, *RhoC*, *RhoD*, *RhoE* geni polimorfizmlerinin hasta ve kontrol grubunda genotip ve allel dağılımı.

Gen SNP	Genotip/ Allel	Kontrol	n*	SSk	n*	P⁺
<i>RhoA</i>	AA/AG/GG	114/141/28	283	102/124/55	281	0.0052
rs6784820	A/G	369/197		328/234		0.0215
<i>RhoA</i>	CC/CT/TT	127/130/26	283	157/107/18	282	0.0325
rs974495	C/T	384/182		421/143		0.0139
<i>RhoA</i>	TT/TA/AA	113/91/67	271	140/6/101	247	<0.0001
rs2177268	T/A	317/225		286/208		0.8966
<i>RhoB</i>	GG/GT/TT	274/4/0	278	245/0/0	245	0.1266
rs62121967	G/T	552/4		490/0		0.3191
<i>RhoB</i>	TT/TC/CC	283/1/0	284	283/0/0	283	1.0000
rs62121968	T/C	567/1		566/0		1.0000
<i>RhoC</i>	AA/AG/GG	147/90/17	254	183/78/4	265	0.0018
rs11102522	A/G	384/124		444/86		0.0092
<i>RhoC</i>	CC/CT/TT	259/8/14	281	257/0/0	257	<0.0001
rs11538960	C/T	526/36		514/0		<0.0001
<i>RhoD</i>	GG/GA/AA	103/130/49	282	95/144/44	283	0.5206
rs2282502	G/A	336/228		334/232		0.8947
<i>RhoD</i>	CC/CT/TT	279/4/0	283	277/5/0	282	0.7517
rs34270545	C/T	562/4		559/5		0.7526
<i>RhoD</i>	GG/GA/AA	278/5/0	283	282/2/0	284	0.2856
rs61891303	G/A	561/5		566/2		0.2869
<i>RhoE</i>	CC/CT/TT	283/1/0	284	284/0/0	284	1.0000
rs76447184	C/T	567/1		568/0		1.0000

RhoB geni rs62121967, rs62121968 polimorfizmlerinin allel ve genotip dağılımlarında kontrol grubu ile SSk hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). *RhoB* genindeki farklı SNP'lerin genotipik ve allel dağılımları Tablo 8'de gösterilmiştir.

RhoC geni rs11102522 numaralı SNP'deki değişimde G allel ve G/G genotip dağılımında kontrol grubu ile SSk hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir (sırasıyla $p=0.009$, $p=0.001$). *RhoC* geni rs11538960 numaralı SNP'de T alleli ve C/T, T/T genotipleri SSk grubunda rastlanmamıştır. Bu dağılımlar kontrol grubunda sırasıyla %6.4 ($p<0.0001$), %2.8 ($p=0.0075$) ve %5 ($p=0.0001$) oranlarında görülmüştür. *RhoC* genindeki farklı SNP'lerin genotipik ve allel dağılımları Tablo 8'de gösterilmiştir.

RhoD geni rs2282502, rs34270545 ve rs61891303 polimorfizmlerinin genotip ve allel dağılımında kontrol grubu ile SSk hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). *RhoD* genindeki farklı SNP'lerin genotipik ve allel dağılımları Tablo 8'de gösterilmiştir.

RhoE (*RND3*) geni rs76447184 polimorfizminin allel ve genotip dağılımında kontrol grubu ile SSk hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). *RhoE* genindeki SNP'nin genotipik ve allel dağılımı Tablo 8'de gösterilmiştir.

ROCK1 geni rs112108028 polimorfizminde, hastalık tipi, ANA, Anti-sentromer, Anti-Sc1-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu, digital ülser pozitifliği ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları Tablo 9'de gösterilmiştir. Buna göre G/A genotip dağılımı, limitli hastalık, ANA ve Anti-Sentromer pozitifliği, akciğer tutulumu, sistemik tutulumu, dijital ülseri, parmak fleksiyon kontraktürü ve aktif hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlemlenmiştir ($p<0.05$).

ROCK1 geni rs111874856 polimorfizminde hastalık tipi, ANA, anti-sentromer, anti-Sc1-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu, digital ülser pozitifliği ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9: *ROCK1* geni rs112108028 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları.

Genotip/ Allel	Kontrol (n=284) n (%)	H.T. 1 (n=85) n (%)	P	H.T. 2 (n=163) n (%)	P	ANA + (n=236) n (%)	P	Sent + (n=72) n (%)	P	Anti-Scl70 (n=92) n (%)	P
G/G	9 (3.2)	7 (8.2)		17 (10.4)		24 (10.2)		9 (12.5)		6 (6.5)	
G/A	275 (96.8)	78 (91.8)	0.0638	146 (89.6)	0.0027	212 (89.8)	0.0017	63 (87.5)	0.0036	86 (93.5)	0.2151
A/A	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
G	293 (51.6)	92 (54.1)		180 (55.2)		260 (55.1)		81 (56.25)		98 (53.3)	
A	275 (48.4)	78 (45.9)	0.6223	146 (44.8)	0.3285	212 (44.9)	0.2874	63 (43.75)	0.3639	86 (46.7)	0.756

Genotip / Allel	Kontrol (n=284) n (%)	A. T. (n=140) n (%)	P	S. T. (n=155) n (%)	P	P.F. D. (n=73) n (%)	P	D.S. (n=122) n (%)	P	V.A. (n=101) n (%)	P
G/G	9 (3.2)	16 (11.4)		17 (11.0)		7 (9.6)		10 (8.2)		9 (8.9)	
G/A	275 (96.8)	124 (88.6)	0.0015	138 (89.0)	0.0023	66 (90.4)	0.0268	112 (91.8)	0.0387	92 (91.1)	0.0270
A/A	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
G	293 (51.6)	156 (55.7)		172 (55.5)		80 (54.8)		132 (54.1)		110 (54.5)	
A	275 (48.4)	124 (44.3)	0.2892	138 (44.5)	0.3004	66 (45.2)	0.5487	112 (45.9)	0.5613	92 (45.5)	0.5355

H.T.: Hastalık tipi (1; Diffüz, 2; Limitli), ANA: antinükleer antikor, anti-Scl-70: antitopoizomeraz I antikor, A.T.: Akciğer tutulumu, S.T.: Sistemik tutulum, P.F.D.: Parmak fleksiyonu deformitesi, D.S.: digital skar varlığı, V.A.: Valentini aktiflik

Tablo 10: *ROCK1* geni rs111874856 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları.

Genotip / Allel	Kontrol (n=284) n (%)	H.T.1 (n=90) n (%)	P	H.T. 2 (n=170) n (%)	P	ANA + (n=248) n (%)	P	Sent + (n=77) n (%)	P	Anti-Scl70 (n=98) n (%)	P
C/C	284 (100.0)	12 (13.3)		70 (41.2)		73 (29.4)		8 (10.4)		29 (29.6)	
C/T	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
T/T	0 (0.0)	78 (86.7)	<0.0001	100 (58.8)	<0.0001	175 (70.6)	<0.0001	69 (89.6)	<0.0001	69 (70.4)	<0.0001
C	568 (100.0)	24 (13.3)		140 (41.2)		146 (29.4)		16 (10.4)		58 (29.6)	
T	0 (0.0)	156 (86.7)	<0.0001	200 (58.8)	<0.0001	350 (70.6)	<0.0001	138 (89.6)	<0.0001	138 (70.4)	<0.0001

Genotip / Allel	Kontrol (n=284) n (%)	A. T. (n=146) n (%)	P	S. T. (n=162) n (%)	P	P.F.D. (n=75) n (%)	P	D.S. (n=132) n (%)	P	V.A. (n=106) n (%)	P
C/C	284 (100.0)	54 (37.0)		57 (35.2)		20 (26.7)		32 (24.2)		35 (33.0)	
C/T	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
T/T	0 (0.0)	92 (63.0)	<0.0001	105 (64.8)	<0.0001	55 (73.3)	<0.0001	100 (75.8)	<0.0001	71 (67.0)	<0.0001
C	568 (100.0)	108 (37.0)		114 (35.2)		40 (26.7)		64 (24.2)		70 (33.0)	
T	0 (0.0)	184 (63.0)	<0.0001	210 (64.8)	<0.0001	110 (73.3)	<0.0001	200 (75.8)	<0.0001	142 (67.0)	<0.0001

H.T.: Hastalık tipi (1; Diffüz, 2; Limitli), ANA: antinuklear antikor, anti-Scl-70: antitopoizomeraz I antikoru, A.T.: Akciğer tutulumu, S.T.: Sistemik tutulum, P.F.D.: Parmak fleksiyonu deformitesi, D.S.: digital skar varlığı, V.A.: Valentini aktiflik

Tablo 10'a bakıldığında; T allel ve T/T genotip dağılımı, diffüz ve limitli hastalık, ANA, anti-sentromer ve anti-ScI-70 pozitifliği, akciğer tutulumu, sistemik tutulumu, dijital ülseri, parmak fleksiyon kontraktürü ve aktif hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$).

ROCK1 geni rs35996865 polimorfizminde, hastalık tipi, ANA, Anti-sentromer, Anti-ScI-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu, digital ülser pozitifliği ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları Tablo 11'de gösterilmiştir. Buna göre C allel dağılımında, limitli hastalık, ANA ve anti-sentromer pozitifliği, akciğer tutulumu, sistemik tutulumu, dijital ülseri, parmak fleksiyon kontraktürü ve aktif hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$). Ayrıca C/C genotip dağılımında ANA pozitif grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$).

ROCK1 geni rs10178332 polimorfizminde, hastalık tipi, ANA, anti-sentromer, anti-ScI-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu, digital ülser pozitifliği ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları Tablo 12'de gösterilmiştir. Buna göre G allel ve G/G genotip dağılımı, diffüz ve limitli hastalık, ANA, anti-sentromer ve anti-ScI-70 pozitifliği, akciğer tutulumu, sistemik tutulumu, dijital ülseri, parmak fleksiyon kontraktürü ve aktif hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$).

ROCK2 geni rs10929732 polimorfizminde, hastalık tipi, ANA, anti-sentromer, anti-ScI-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu, digital ülser pozitifliği ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları Tablo 13'de gösterilmiştir. Buna göre G allel ve G/A genotip dağılımı ANA pozitif grup ile kontrol grubu arasında anlamlı fark gözlenmiştir ($p=0.022$).

Tablo 11: *ROCK1* geni rs35996865 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları.

Genotip / Allel	Kontrol (n=280) n (%)	H.T.1 (n=89) n (%)	P	H.T. 2 (n=165) n (%)	P	ANA + (n=242) n (%)	P	Sent + (n=74) n (%)	P	Anti-Scl70 (n=94) n (%)	P
A/A	263 (93.93)	87 (97.8)		162 (98.2)		237 (97.9)		74 (100.0)		90 (95.7)	
A/C	11 (3.93)	2 (2.2)	0.7425	3 (1.8)	0.2680	5 (2.1)	0.3089	0 (0.0)	0.1296	4 (4.3)	1.0000
C/C	6 (2.14)	0 (0.0)	0.3425	0 (0.0)	0.0879	0 (0.0)	0.0322	0 (0.0)	0.3472	0 (0.0)	0.3434
A	537 (95.9)	176 (98.9)		327 (99.1)		479 (99.0)		148 (100.0)		184 (97.9)	
C	23 (4.1)	2 (1.1)	0.0582	3 (0.9)	0.0063	5 (1.0)	0.0019	0 (0.0)	0.0072	4 (2.1)	0.2622

Genotip / Allel	Kontrol (n=280) n (%)	A. T. (n=144) n (%)	P	S. T. (n=158) n (%)	P	P.F. (n=74) n (%)	P	D.P.P. (n=130) n (%)	P	V.A. (n=104) n (%)	P
A/A	263 (93.93)	140 (97.2)		154 (97.5)		73 (98.6)		127 (97.7)		103 (99.0)	
A/C	11 (3.93)	4 (2.8)	0.5928	4 (2.5)	0.5872	1 (1.4)	0.4730	3 (2.3)	0.5623	1 (1.0)	0.1920
C/C	6 (2.14)	0 (0.0)	0.0988	0 (0.0)	0.0907	0 (0.0)	0.3482	0 (0.0)	0.1830	0 (0.0)	0.1929
A	537 (95.9)	284 (98.6)		312 (98.7)		147 (99.3)		257 (98.8)		207 (99.5)	
C	23 (4.1)	4 (1.4)	0.0377	4 (1.3)	0.0235	1 (0.7)	0.0401	3 (1.2)	0.0301	1 (0.5)	0.0085

H.T.: Hastalık tipi (1; Diffüz, 2; Limitli), ANA: antinükleer antikor, anti-Scl-70: antitopoizomeraz I antikoru, A.T.: Akciğer tutulumu, S.T.: Sistemik tutulum, P.F.D.: Parmak fleksiyonu deformitesi, D.S.: digital skar varlığı, V.A.: Valentini aktiflik

Tablo 12: *ROCK2* geni rs10178332 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları.

Genotip / Allel	Kontrol (n=283) n (%)	H.T. 1 (n=91) n (%)	P	H.T.2 (n=170) n (%)	P	ANA + (n=249) n (%)	P	Sent + (n=77) n (%)	P	Anti-Scl70 (n=98) n (%)	P
T/T	185 (65.4)	70 (76.9)		125 (73.5)		180 (72.3)		58 (75.3)		76 (77.6)	
T/G	68 (24.0)	21 (23.1)	0.5684	43 (25.3)	0.8576	67 (26.9)	0.9502	18 (23.4)	0.6562	22 (22.4)	0.4739
G/G	30 (10.6)	0 (0.0)	0.0002	2 (1.2)	<0.0001	2 (0.8)	<0.0001	1 (1.3)	0.0051	0 (0.0)	<0.0001
T	438 (77.4)	161 (88.5)		293 (86.2)		427 (85.7)		134 (87.0)		174 (88.8)	
G	128 (22.6)	21 (11.5)	0.0009	47 (13.8)	0.0016	71 (14.3)	0.0007	20 (13.0)	0.0094	22 (11.2)	0.0004

Genotip / Allel	Kontrol (n=283) n (%)	A. T. (n=146) n (%)	P	S. T. (n=162) n (%)	P	P.F. (n=76) n (%)	P	D.P.P. (n=132) n (%)	P	V.A. (n=107) n (%)	P
T/T	185 (65.4)	114 (78.1)		124 (76.5)		58 (76.3)		104 (78.8)		84 (78.5)	
T/G	68 (24.0)	30 (20.5)	0.2218	35 (21.6)	0.3206	18 (23.7)	0.6562	27 (20.4)	0.2208	22 (20.6)	0.2768
G/G	30 (10.6)	2 (1.4)	0.0001	3 (1.9)	0.0002	0 (0.0)	0.0007	1 (0.8)	<0.0001	1 (0.9)	0.0005
T	438 (77.4)	258 (88.4)		283 (87.3)		134 (88.2)		235 (89.0)		190 (88.8)	
G	128 (22.6)	34 (11.6)	0.0001	41 (12.7)	0.0004	18 (11.8)	0.0030	29 (11.0)	0.0001	24 (11.2)	0.0002

H.T.: Hastalık tipi (1; Diffüz, 2; Limitli), ANA: antinuklear antikor, anti-Scl-70: antitopoizomeraz I antikoru, A.T.: Akciğer tutulumu, S.T.: Sistemik tutulum, P.F.D.: Parmak fleksiyonu deformitesi, D.S.: digital skar varlığı, V.A.: Valentini aktiflik

Tablo 13: *ROCK2* geni rs10929732 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları.

Genotip / Allel	Kontrol (n=264) n (%)	H.T.1 (n=74) n (%)	P	H.T. 2 (n=133) n (%)	P	ANA + (n=196) n (%)	P	Sent + (n=59) n (%)	P	Anti-Scl70 (n=81) n (%)	P
A/A	257 (97.3)	74 (100.0)		133 (100.0)		196 (100.0)		59 (100.0)		81 (100.0)	
A/G	7 (2.7)	0 (0.0)	0.3544	0 (0.0)	0.1007	0 (0.0)	0.0222	0 (0.0)	0.3574	0 (0.0)	0.2062
G/G	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
A	521 (98.7)	148 (100.0)		266 (100.0)		392 (100.0)		118 (100.0)		162 (100.0)	
G	7 (1.3)	0 (0.0)	0.3569	0 (0.0)	0.1022	0 (0.0)	0.0226	0 (0.0)	0.3603	0 (0.0)	0.2086
Genotip / Allel	Kontrol (n=264) n (%)	A. T. (n=118) n (%)	P	S. T. (n=130) n (%)	P	P.F. (n=56) n (%)	P	D.P.P. (n=107) n (%)	P	V.A. (n=87) n (%)	P
A/A	257 (97.3)	118 (100.0)		130 (100.0)		56 (100.0)		107 (100.0)		87 (100.0)	
A/G	7 (2.7)	0 (0.0)	0.1048	0 (0.0)	0.1010	0 (0.0)	0.6103	0 (0.0)	0.1997	0 (0.0)	0.2001
G/G	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)	
A	521 (98.7)	236 (100.0)		260 (100.0)		112 (100.0)		214 (100.0)		174 (100.0)	
G	7 (1.3)	0 (0.0)	0.1064	0 (0.0)	0.1025	0 (0.0)	0.6120	0 (0.0)	0.2018	0 (0.0)	0.2024

H.T.: Hastalık tipi (1; Diffüz, 2; Limitli), ANA: antinuklear antikor, anti-Scl-70: antitopoizomeraz I antikor, A.T.: Akciğer tutulumu, S.T.: Sistemik tutulum, P.F.D.: Parmak fleksiyonu deformitesi, D.S.: digital skar varlığı, V.A.: Valentini aktiflik

RhoA geni rs6784820 polimorfizminde, hastalık tipi, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu, digital ülser pozitifliği ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları Tablo 14'de gösterilmiştir. Buna göre G allel dağılımına göre sistemik hastalık, ANA ve anti-Scl-70 pozitifliği, akciğer ve sistemik tutulum olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlemlenmiştir ($p<0.05$). G/G genotip dağılımına göre diffüz ve limitli hastalık, ANA, anti-sentromer ve anti-Scl-70 pozitifliği, akciğer tutulumu, sistemik tutulumu, dijital ülseri ve parmak fleksiyon kontraktürü olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$).

RhoA geni rs974495 polimorfizminde, hastalık tipi, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu, digital ülser pozitifliği ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları Tablo 15'de gösterilmiştir. Buna göre T allel ve C/T genotip dağılımı diffüz hastalık, ANA pozitifliği, akciğer tutulumu, sistemik tutulum ve dijital ülser var olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$).

RhoA geni rs2177268 polimorfizminde, hastalık tipi, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu, digital ülser pozitifliği ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları Tablo 16'da gösterilmiştir. Buna göre T/A genotip dağılımı, diffüz ve limitli hastalık, ANA, anti-Sentromer ve anti-Scl-70 pozitifliği, akciğer tutulumu, sistemik tutulumu, dijital ülseri, parmak fleksiyon kontraktürü ve aktif hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.001$).

Tablo 14: *RhoA* geni rs6784820 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları.

Genotip / Allel	Kontrol (n=283) n (%)	H.T.1 (n=89) n (%)	P	H.T. 2 (n=170) n (%)	P	ANA + (n=247) n (%)	P	Sent + (n=77) n (%)	P	Anti-Scl70 (n=96) n (%)	P
A/A	114 (40.3)	25 (28.1)		65 (38.2)		89 (36.0)		30 (39.0)		28 (29.2)	
A/G	141 (49.8)	47 (52.8)	0.1681	72 (42.4)	0.6797	111 (45.0)	0.9650	29 (37.7)	0.4788	50 (52.1)	0.2129
G/G	28 (9.9)	17 (19.1)	0.0082	33 (19.4)	0.0220	47 (19.0)	0.0080	18 (23.3)	0.0187	18 (18.7)	0.0105
A	369 (65.2)	97 (54.5)		202 (59.4)		289 (58.5)		89 (57.8)		106 (55.2)	
G	197 (34.8)	81 (45.5)	0.0130	138 (40.6)	0.0940	205 (41.5)	0.0295	65 (42.2)	0.1100	86 (44.8)	0.0170

Genotip / Allel	Kontrol (n=283) n (%)	A. T. (n=145) n (%)	P	S. T. (n=161) n (%)	P	P.F. (n=76) n (%)	P	D.P.P. (n=133) n (%)	P	V.A. (n=106) n (%)	P
A/A	114 (40.3)	50 (34.5)		52 (32.3)		28 (36.8)		48 (36.1)		41 (38.7)	
A/G	141 (49.8)	65 (44.8)	0.9148	77 (47.8)	0.4763	32 (42.1)	0.8962	60 (45.1)	0.9635	50 (47.2)	0.9542
G/G	28 (9.9)	30 (20.7)	0.0062	32 (19.9)	0.0041	16 (21.1)	0.0272	25 (18.8)	0.0297	15 (14.1)	0.3386
A	369 (65.2)	165 (56.9)		181 (56.2)		88 (57.9)		156 (58.6)		132 (62.3)	
G	197 (34.8)	125 (43.1)	0.0216	141 (43.8)	0.0099	64 (42.1)	0.1173	110 (41.4)	0.0804	80 (37.7)	0.4991

H.T.: Hastalık tipi (1; Diffüz, 2; Limitli), ANA: antinükleer antikor, anti-Scl-70: antitopoizomeraz I antikoru, A.T.: Akciğer tutulumu, S.T.: Sistemik tutulum, P.F.D.: Parmak fleksiyonu deformitesi, D.S.: digital skar varlığı, V.A.: Valentini aktiflik

Tablo 15: *RhoA* geni rs974495 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları.

Genotip / Allel	Kontrol (n=283) n (%)	H.T.1 (n=90) n (%)	P	H.T.2 (n=171) n (%)	P	ANA + (n=248) n (%)	P	Sent + (n=78) n (%)	P	Anti-Scl70 (n=97) n (%)	P
C/C	127 (44.9)	55 (61.1)		88 (51.5)		139 (56.0)		43 (55.1)		53 (54.6)	
C/T	130 (45.9)	33 (36.7)	0.0457	68 (39.7)	0.2013	93 (37.5)	0.0253	26 (33.3)	0.0769	39 (40.2)	0.2195
T/T	26 (9.2)	2 (2.2)	0.0108	15 (8.8)	0.7286	16 (6.5)	0.0984	9 (11.6)	1.0000	5 (5.2)	0.1898
C	384 (67.8)	143 (79.4)		244 (71.3)		371 (74.8)		112 (71.8)		145 (74.7)	
T	182 (32.2)	37 (41.1)	0.0039	98 (28.7)	0.3018	125 (25.2)	0.0153	44 (28.2)	0.3984	49 (25.3)	0.0869

Genotip / Allel	Kontrol (n=283) n (%)	A. T. (n=146) n (%)	P	S. T. (n=162) n (%)	P	P.F. (n=76) n (%)	P	D.P.P. (n=133) n (%)	P	V.A. (n=106) n (%)	P
C/C	127 (44.9)	86 (58.9)		94 (58.0)		41 (53.9)		80 (60.2)		59 (55.7)	
C/T	130 (45.9)	51 (34.9)	0.0152	59 (36.4)	0.0239	32 (42.1)	0.3761	45 (33.8)	0.0100	39 (36.8)	0.0890
T/T	26 (9.2)	9 (6.1)	0.1327	9 (5.6)	0.0654	3 (4.0)	0.1449	8 (6.0)	0.1233	8 (7.5)	0.4199
C	384 (67.8)	223 (76.4)		247 (76.2)		114 (75.0)		205 (77.1)		157 (74.1)	
T	182 (32.2)	69 (23.6)	0.0117	77 (23.8)	0.0100	38 (25.0)	0.1096	61 (22.9)	0.0081	55 (25.9)	0.1121

H.T.: Hastalık tipi (1; Diffüz, 2; Limitli), ANA: antinuklear antikor, anti-Scl-70: antitopoizomeraz I antikoru, A.T.: Akciğer tutulumu, S.T.: Sistemik tutulum, P.F.D.: Parmak fleksiyonu deformitesi, D.S.: digital skar varlığı, V.A.: Valentini aktiflik

Tablo 16: *RhoA* geni rs2177268 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları.

Genotip / Allel	Kontrol (n=271) n (%)	H.T.1 (n=76) n (%)	P	H.T. 2 (n=150) n (%)	P	ANA + (n=216) n (%)	P	Sent + (n=68) n (%)	P	Anti-Scl70 (n=85) n (%)	P
T/T	113 (41.7)	46 (60.5)		83 (55.3)		124 (57.4)		37 (54.4)		47 (55.3)	
T/A	91 (33.6)	0 (0.0)	<0.0001	6 (4.0)	<0.0001	6 (2.8)	<0.0001	4 (5.9)	<0.0001	0 (0.0)	<0.0001
A/A	67 (24.7)	30 (39.5)	0.8428	61 (40.7)	0.4089	86 (39.8)	0.5169	27 (39.7)	0.5813	38 (44.7)	0.3039
T	317 (58.5)	92 (60.5)		172 (57.3)		254 (58.8)		78 (57.4)		94 (55.3)	
A	225 (41.5)	60 (39.5)	0.7201	128 (42.7)	0.8010	178 (41.2)	0.9746	58 (42.6)	0.8866	76 (44.7)	0.5181
Genotip / Allel	Kontrol (n=271) n (%)	A. T. (n=125) n (%)	P	S. T. (n=140) n (%)	P	P.F. (n=64) n (%)	P	D.P.P. (n=115) n (%)	P	V.A. (n=93) n (%)	P
T/T	113 (41.7)	71 (56.8)		82 (58.6)		45 (70.3)		67 (58.3)		57 (61.3)	
T/A	91 (33.6)	0 (0.0)	<0.0001	1 (0.7)	<0.0001	0 (0.0)	<0.0001	2 (1.7)	<0.0001	2 (2.2)	<0.0001
A/A	67 (24.7)	54 (43.2)	0.3521	57 (40.7)	0.5674	19 (29.7)	0.3517	46 (40.0)	0.6359	34 (36.5)	0.9820
T	317 (58.5)	142 (56.8)		165 (58.9)		90 (70.3)		136 (59.1)		116 (62.4)	
A	225 (41.5)	108 (43.2)	0.7117	115 (41.1)	0.9624	38 (29.7)	0.0181	94 (40.9)	0.9314	70 (37.6)	0.3992

H.T.: Hastalık tipi (1; Diffüz, 2; Limitli), ANA: antinükleer antikor, anti-Scl-70: antitopoizomeraz I antikor, A.T.: Akciğer tutulumu, S.T.: Sistemik tutulum, P.F.D.: Parmak fleksiyonu deformitesi, D.S.: digital skar varlığı, V.A.: Valentini aktiflik

RhoC geni rs11102522 polimorfizminde, hastalık tipi, ANA, anti-sentromer, anti-ScI-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu, digital ülser pozitifliği ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları Tablo 17’de gösterilmiştir. Buna göre, G allel dağılımı diffüz ve limitli hastalık, ANA ve anti-ScI-70 pozitifliği, akciğer tutulumu, sistemik tutulumu, parmak fleksiyon kontraktürü ve aktif hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$). G/G genotip dağılımı diffüz ve limitli hastalık, ANA pozitifliği, akciğer tutulumu, sistemik tutulumu, parmak fleksiyon kontraktürü ve aktif hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$). A/G genotip dağılımı anti-ScI-70 pozitifliği, hastalığı aktif olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$).

RhoC geni rs11538960 polimorfizminde, hastalık tipi, ANA, anti-sentromer, anti-ScI-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu, digital ülser pozitifliği ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları Tablo 18’de gösterilmiştir. Buna göre; T allel dağılımı diffüz ve limitli hastalık, ANA, anti-sentromer ve anti-ScI-70 pozitifliği, akciğer tutulumu, sistemik tutulumu, dijital ülseri, parmak fleksiyon kontraktürü ve aktif hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.01$). C/T genotip dağılımı limitli ve ANA pozitifliği olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$). T/T genotip dağılımı diffüz ve limitli hastalık, ANA ve anti-ScI-70 pozitifliği, akciğer tutulumu, sistemik tutulumu, dijital ülseri ve aktif hastalığı olan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmuştur ($p<0.01$).

Tablo 17: *RhoC* geni rs11102522 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları.

Genotip / Allel	Kontrol (n=254) n (%)	H.T. 1 (n=87) n (%)	P	H.T. 2 (n=156) n (%)	P	ANA + (n=233) n (%)	P	Sent + (n=69) n (%)	P	Anti-Scl70 (n=92) n (%)	P
A/A	147 (57.9)	64 (73.6)		107 (68.6)		162 (69.5)		44 (63.8)		67 (72.8)	
A/G	90 (35.4)	23 (26.4)	0.0719	46 (29.5)	0.1358	67 (28.8)	0.0585	24 (34.8)	0.7944	23 (25.0)	0.0478
G/G	17 (6.7)	0 (0.0)	0.0041	3 (1.9)	0.0178	4 (1.7)	0.0031	1 (1.4)	0.1303	2 (2.2)	0.0675
A	384 (75.6)	151 (86.8)		260 (83.3)		391 (83.9)		112 (81.2)		157 (85.3)	
G	124 (24.4)	23 (13.2)	0.0019	52 (16.7)	0.0113	75 (16.1)	0.0017	26 (18.8)	0.2076	27 (14.7)	0.0084

Genotip / Allel	Kontrol (n=254) n (%)	A. T. (n=141) n (%)	P	S. T. (n=155) n (%)	P	P.F. (n=74) n (%)	P	D.P.P. (n=125) n (%)	P	V.A. (n=102) n (%)	P
A/A	147 (57.9)	96 (68.1)		106 (68.4)		54 (73.0)		82 (65.6)		77 (75.5)	
A/G	90 (35.4)	42 (29.8)	0.1731	47 (30.3)	0.1748	20 (27.0)	0.1141	40 (32.0)	0.3938	24 (23.5)	0.0162
G/G	17 (6.7)	3 (2.1)	0.0315	2 (1.3)	0.0067	0 (0.0)	0.0083	3 (2.4)	0.0835	1 (1.0)	0.0089
A	384 (75.6)	234 (83.0)		259 (83.5)		128 (86.5)		204 (81.6)		178 (87.3)	
G	124 (24.4)	48 (17.0)	0.0203	51 (16.5)	0.0092	20 (13.5)	0.0046	46 (18.4)	0.0763	26 (12.7)	0.0008

H.T.: Hastalık tipi (1; Diffüz, 2; Limitli), ANA: antinükleer antikor, anti-Scl-70: antitopoizomeraz I antikoru, A.T.: Akciğer tutulumu, S.T.: Sistemik tutulum, P.F.D.: Parmak fleksiyonu deformitesi, D.S.: digital skar varlığı, V.A.: Valentini aktiflik

Tablo 18: *RhoC* geni rs11538960 polimorfizminde hastalık tipi 1 ve 2, ANA, anti-sentromer, anti-Scl-70, akciğer tutulum, sistemik tutulum, parmak fleksiyonu deformitesi, digital skar varlığı ve Valentini aktiflik görülen hastalar ile kontrol grubundaki allel ve genotip dağılımları.

Genotip / Allel	Kontrol (n=281) n (%)	H.T. 1 (n=81) n (%)	P	H.T. 2 (n=155) n (%)	P	ANA + (n=225) n (%)	P	Sent + (n=70) n (%)	P	Anti-Scl70 (n=88) n (%)	P
C/C	259 (92.2)	81 (100.0)		155 (100.0)		225 (100.0)		70 (100.0)		88 (100.0)	
C/T	8 (2.8)	0 (0.0)	0.2060	0 (0.0)	0.0292	0 (0.0)	0.0090	0 (0.0)	0.2132	0 (0.0)	0.2082
T/T	14 (5.0)	0 (0.0)	0.0461	0 (0.0)	0.0029	0 (0.0)	0.0002	0 (0.0)	0.0825	0 (0.0)	0.0260
C	526 (93.6)	162 (100.0)		310 (100.0)		450 (100.0)		140 (100.0)		176 (100.0)	
T	36 (6.4)	0 (0.0)	0.0001	0 (0.0)	<0.0001	0 (0.0)	<0.0001	0 (0.0)	0.0004	0 (0.0)	<0.0001

Genotip / Allel	Kontrol (n=281) n (%)	A. T. (n=133) n (%)	P	S. T. (n=146) n (%)	P	P.F. (n=66) n (%)	P	D.P.P. (n=120) n (%)	P	V.A. (n=96) n (%)	P
C/C	259 (92.2)	133 (100.0)		146 (100.0)		66 (100.0)		120 (100.0)		96 (100.0)	
C/T	8 (2.8)	0 (0.0)	0.0564	0 (0.0)	0.0549	0 (0.0)	0.3643	0 (0.0)	0.0623	0 (0.0)	0.1162
T/T	14 (5.0)	0 (0.0)	0.0064	0 (0.0)	0.0031	0 (0.0)	0.0808	0 (0.0)	0.0071	0 (0.0)	0.0252
C	526 (93.6)	266 (100.0)		292 (100.0)		132 (100.0)		240 (100.0)		192 (100.0)	
T	36 (6.4)	0 (0.0)	<0.0001	0 (0.0)	<0.0001	0 (0.0)	0.0007	0 (0.0)	<0.0001	0 (0.0)	<0.0001

H.T.: Hastalık tipi (1; Diffüz, 2; Limitli), ANA: antinükleer antikor, anti-Scl-70: antitopoizomeraz I antikoru, A.T.: Akciğer tutulumu, S.T.: Sistemik tutulum, P.F.D.: Parmak fleksiyonu deformitesi, D.S.: digital skar varlığı, V.A.: Valentini aktiflik

ROCK1 geninin rs112108028, rs111874856, rs35996865 polimorfizimlerinin haplotip analizi Tablo 19'da verilmiştir. Analiz sonucuna göre, 4 haplotipin (ACA, GCA, ATA ve GTA) SSk ile anlamlı olarak ilişkili olduğu ve bunlardan ikisinin ATA (%27.6) ve GTA (%36.2) sadece SSk grubunda bulunurken kontrol grubunda rastlanmadığı belirlenmiştir ($P < 0.0001$).

Tablo 19: Skleroderma hastaları ve kontrol grubunda *ROCK1* geni polimorfizimlerinin haplotip dağılımı.

Haplotipler			Kontrol	SSk	P
rs112108028	rs111874856	rs35996865	n (%)	n (%)	
A	C	A	260 (46.4)	88 (17.0)	<0.0001
G	C	A	277 (49.4)	93 (18.0)	<0.0001
A	T	A	0 (0.0)	142 (27.6)	<0.0001
G	T	A	0 (0.0)	186 (36.2)	<0.0001

ROCK2 geninin rs10178332, rs10929732 polimorfizimlerinin haplotip analizi Tablo 20'de verilmiştir. Buna göre hasta ile kontrol arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0.0094$). SSk hastalarında kontrol grubuna göre karşılaştırıldığında GA haplotipi anlamlı derecede düşük oranda iken, TA haplotipi anlamlı olarak yüksek oranda saptanmıştır ($p=0.0094$).

Tablo 20: Skleroderma hastaları ve kontrol grubunda *ROCK2* geni polimorfizimlerinin haplotip dağılımı.

Haplotipler		Kontrol	SSk	P
rs10178332	rs10929732	n (%)	n (%)	
G	A	115 (21.7)	70 (15.5)	0.0094
T	A	406 (76.9)	382 (84.5)	0.0094

RhoA geninin rs6784820, rs974495, rs2177268 polimorfizimlerinin haplotip analizi Tablo 21'de verilmiştir. Buna göre toplam 6 haplotipten ikisi (ATA ve GCA) anlamlı olarak SSk ile ilişkili olduğu bulunmuş, ATA haplotipi SSk hastalarında düşük ($p=0.0057$) iken GCA haplotipi yüksek ($p=0.0099$) oranda olduğu belirlenmiştir.

Tablo 21: Skleroderma hastaları ve kontrol grubunda *RhoA* geni polimorfizmlerinin haplotip dağılımı.

Haplotipler			Kontrol	SSk	<i>P</i>
rs6784820	rs974495	rs2177268	n (%)	n (%)	
A	C	A	39 (7.2)	51 (10.4)	0.0707
A	C	T	144 (26.5)	117 (24.0)	0.3562
A	T	A	149 (27.5)	98 (20.0)	0.0057
A	T	T	25 (4.6)	25 (5.0)	0.7415
G	C	A	37 (6.8)	56 (11.4)	0.0099
G	C	T	148 (27.3)	141 (28.9)	0.5588

RhoC geninin, rs11102522 ve rs11538960 polimorfizimlerinin haplotip analizi Tablo 22'de verilmiştir. Buna göre 3 haplotipin (AC, AT, GC) SSk ile anlamlı ilişkisi bulunmuş, bunlardan AT haplotipi SSk grubunda rastlanmazken kontrol grubunda saptanmıştır ($p<0.0001$). SSk grubunda AC haplotipi yüksek ($p<0.0001$) oranda bulunurken GC haplotipi düşük ($p=0.025$) oradadır.

Tablo 22: Skleroderma hastaları ve kontrol grubunda *RhoC* geni polimorfizmlerinin haplotip dağılımı.

Haplotipler		Kontrol	SSk	<i>P</i>
rs11102522	rs11538960	n (%)	n (%)	
A	C	358 (70.9)	400 (83.0)	<0.0001
A	T	25 (4.9)	0 (0.0)	<0.0001
G	C	113 (22.3)	82 (17.0)	0.0250

5. TARTIŞMA

Sistemik skleroz etyolojisi tam olarak bilinmeyen, küçük arterlerin intimal proliferasyonunu takiben gelişen mikrovasküler oklüzyon ve başta kollajen olmak üzere ekstrasellüler matriks komponentlerinin cilt ve birtakım iç organlarda depolanması ile karakterize bir hastalıktır (100). Organlarda biriken ekstrasellüler matriks, etkilenmiş dokuların fizyolojik yapılarını bozarak organ disfonksiyonuna yola açar. Sistemik skleroz hastalarında organ fibrozisi önemli mortalite ve morbitite nedenidir (101).

Patogeneizde meydana gelen, vasküler hasar ve fibroblast aktivitesi sonucu ekstrasellüler matriks birikimi sonucu oluşan organ fibrozisini neyin başlattığı ve nasıl ilerlediği tam olarak anlaşılamamıştır. Gerek hayvan modellerindeki in-vivo, gerekse hücre kültürlerindeki in-vitro çalışmalar ile patogenezin daha iyi anlaşılması hedeflenmektedir (42). Patogenezin anlaşılması etkili ve yeterli tedavi sağlanması için önemlidir. Rho/Rho-kinaz yolağının hücrelerde vasküler ve fibrotik patolojilerdeki rolü bilinmektedir. Bu doğrultuda çalışmamız, SSk hastalığında Rho/Rho-kinaz gen polimorfizmlerinin SSk hastalığı ve klinik özellikleri ile ilişkisini belirlemek amacıyla yapıldı.

Sistemik skleroz patogenezinde önemli yeri olan ET-1, insan vücudunda belirli miktarda bulunup başta endotel hücreleri olmak üzere epitel hücreleri, kemik iliği mast hücreleri, makrofajlar, polimorfnükleer lökositler, kardiyomiyositler ve fibroblastlar tarafından salınmaktadır (2). Sistemik skleroz hastaları ile yapılan çalışmalarda; potent bir vazokonstriktör olan ET-1 seviyesi yüksek bulunmuştur (102). Kliniğimizde yapılan çalışmada da; SSk'lı hastaların ET-1 düzeyi ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk ($p=0.006$). Hastalık tipi ve aktivitesi ile ET-1 düzeyi ortalamaları arasında ilişki bulunmazken ($p>0.05$); sadece kardiyovasküler tutulumu

olan hastaların ET-1 düzeyi ortalaması yüksek idi ($p=0.038$) (2). Çalışmalarda, SSk'da ET-1'in Rho/Rho kinaz yolağını kullanarak hem vaskülopati hem de fibroblastları uyararak fibrozise neden olduğu ifade edilmiştir (102). Özellikle ET-1'in, SSk hastalarındaki vasküler patolojiler üzerine rolünün anlaşılması ile günümüzde tedavide ET-1 reseptör antagonistleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu tedavi ile Rf'ye sekonder gelişen dijital ülserler ve PHt'nun mortalite ve morbiditesinde önemli gelişmeler sağlanmıştır. Ayrıca patogenezin önemli bir birleşeni olan fibrozis üzerine, özellikle akciğer fibrosizinde olumlu sonuçları gösterilmiştir (103-105).

Potent bir molekül olan U-II, ET-1'den 50 kat daha kuvvetli bir vazokonstriktör hormondur (106). Bu özelliğinin haricinde U-II özellikle tümör hücrelerinde büyümeyi uyarıcı faktör olarak görev almaktadır. U-II mitogenezi ve arteryel düz kaslarda hipertrofiyi Rho/Rho-kinaz yolağını kullanarak yaptığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (107). SSk patogenezdaki rolü iyi bilinen ET-1 ile benzer özellikleri nedeniyle U-II'nin aynı hasta grubunda ve ilk kez SSk hastalarındaki rolünü gösteren çalışmamızda da hastaların U-II düzeyi ortalamalarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk ($p=0.003$). Urotensin-II düzeyi ortalaması ile hastalık tipi, aktivitesi ve organ tutulumu varlığı arasında bir ilişki saptamadık ($p>0.05$). Ayrıca ET-1 ve UT-II düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon tespit ettik ($r=0.887$, $p<0.0001$) (2). Kliniğimizde yapılan, SSk hastalarında UT II'nin Thr21Met ve Ser89Asn SNP'lerinin allel ve genotip sıklığını araştıran çalışmada da, Thr21Met polimorfizminin allel ve genotip dağılımı SSk hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Ayrıca bu farklılık diffüz, limitli, sistemik, akciğer, parmak fleksiyon deformitesi, parmak ucunda skarı olan ve anti-sentromer, anti-Scl-70 pozitif olan hasta grubu ile kontrol arasında da mevcuttu. Bu polimorfizmin iki haplotipi (MS ve TS) SSk hastalığını gösterebilecek bir genetik gösterge olabileceği vurgulandı. Ancak bu farklılık Ser89Asn polimorfizminde gözlemlenmedi (3). Bu sonuçlardan aldığımız cesaretle; deneysel SSk hastalık modelleri (cilt, akciğer ve pulmoner hipertansiyon) oluşturup, bilinen UT-II antogonisti olan palosuranın etkinliğini araştırdığımız çalışmada, gerek biyokimyasal ve

patolojik gerekse hemodinamik parametrelerde anlamlı iyileşmeler saptadık (6-8).

Sistemik skleroz patogeneğinde önemi çok iyi bilinen ekstrasellüler matriks birikimi, aktive fibroblastlar tarafından düzenlenmektedir. Aktif fibroblastlar α -smooth muscle actin (α -SMA) ekspresyonu ile karakterizedir ve myofibroblastlara farklılaşırlar. Myofibroblastlar büyük miktarda ekstrasellüler matriks sentez ederler ve SSk'daki fibrotik süreçte merkezi rol oynarlar (108). Yapılan çalışmalar, fibroblastların aktivasyonunda bir takım sitokinlerin de (transforming growth factor β (TGF β) ve platelet-derived growth factor (PDGF)) rol oynadığını göstermektedir (109,110). Buna rağmen bu iki molekülün fibroblastları hücre içi nasıl aktive ettiği ve nasıl ekstrasellüler matriks üretimini stimüle ettiği anlaşılammıştır. Hücre çeperinde G proteini ile ilişkili reseptörlerin aktive olmasına yanıt olarak Rho aktive olmaktadır. Rho, başlıca aktin hücre iskeletinin organizasyonunun düzenlenmesinde, hücre göçü, hücre adezyonu ve sitokinez gibi çok çeşitli hücreyel olayın kontrolünde rol oynar. Bir Rho kinaz bloker olan Fasudil ile yapılan in-vivo çalışmada; iskemik reperfüzyon hasarını engellediği (111), kardiyak fibroblastlarda kollajen sentezini süprese ettiği (112) ve PHt'lu hastalarda pulmoner rezistansı azalttığı gösterilmiştir (113).

Sistemik sklerozda; en sık görülen bulgulardan biri olan Rf'nin vazomotor fonksiyon kaybı ve ciltteki termoregüler damarlarda anormallikler mevcuttur. Bununla birlikte endotelial hasar ve damarlarda birtakım yapısal anormallikler de görülmektedir. Rho/Rho kinaz yolağı damar düz kas hücreleri ve vasküler homeostazdaki rolü ile özellikle sekonder Rf için patogeneğinde rol alabileceği düşünülüp tedavi için hedef olarak görülmüştür. Fava ve arkadaşlarının SSk hastalığına sekonder Rf'li hastalarla yapmış olduğu çift kör randomize kontrollü çalışmada; bir gruba plasebo, diğer 2 gruba ise 40 ve 80 mg bir Rho kinaz inhibitörü olan fasudil verilmiştir. Çalışmada soğuğa maruziyet sonrası gelişen cilt ısısının, eski haline gelene kadar geçen zaman ve dijital kan akımları değerlendirilmiştir. Ancak tedavi grupları ile plasebo arasında ne cilt ısısında düzelme zamanında ne de kan akımındaki değişimde anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yazarlar tarafından çalışmada serum ilaç konsantrasyonunun ölçülmemesi eksiklik olarak değerlendirilmiştir ve ilacın tek doz uygulanması da

çalışmanın kısıtlılığı olarak gösterilmiştir. Çalışmanın sonunda ise farklı Rho kinaz inhibitörleri ile daha fazla vaka ile başka çalışmalar yapılması önerilmiştir (114).

Sistemik skleroz patogenezindeki fibrozis sürecindeki Rho/Rho kinaz yolağının rolünü araştıran Akhmetshina ve arkadaşlarının yapmış olduğu 11 SSk hastasının ve 5 sağlıklı bireyin cildinden alınan biyopsiden üretilen fibroblast kültür çalışmasında, bir ROCK inhibitörü olan Y27632 maddesi ile inkübe edilen fibroblastlar hem kontrol hem de SSk hastalarının fibroblastlarında ekstraselüller matriks protein ve bunu gösteren bazı ürünlerde azalma tespit edilmiştir. Ayrıca spesifik ROCK1 ve 2 enzimleri için RNA inhibitörü (siRNA) kullanılıp deney tekrarlanmış burada da ekstraselüller matriks protein ve bunun gösteren bazı ürünlerde azalma tespit edilmiştir. ROCK inhibitörü kullanılması ile dermal fibroblastların myofibroblastlara farklılaşmasını engellediği ve bir myofibroblast farklılaşması göstergesi olan α -SMA ekspresyonunda ve stres liflerinde azalma gösterilmiştir. Ayrıca bu araştırmada fibroblastların myofibroblastlara farklılaşmamasında ROCK yolağının en önemli yolak olduğu gösterilmiştir. Ayrıca ROCK blokajının, TGF- β 'nin indüklediği α -SMA ekspresyonu ve myofibroblastlara farklılaşmayı MAP kinaz ERK yolağını bloke ederek engellediği gösterilmiştir (13). Endotelin-1 ve anjiotensin II'nin sitümulasyonu ile aktive olmuş fibroblastlarda ERK yolağı önemli rol oynar. İnsan akciğer fibroblastlarında ET-1 tarafından indüklenen konnektif doku büyüme faktörünün ERK yolağıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (115).

Rho-kinaz ile ilgili polimorfizm çalışmaları az sayıdadır ve genellikle hipertansiyon ile ilgilidir. Seasholtz ve arkadaşları, ROCK2 Thr431Asn polimorfizmi ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Bu bölge ROCK dimerizasyonu ve Rho bağlanması ile ilişkili olduğu düşünülen kıvrılmış sarmal bölgedeki proteine ait amino asidi kodlamaktadır. Yapılan bu çalışmada, ROCK2 genindeki bu polimorfizmin kan basıncında sistemik rezistansla ilişkili değişikliklere neden olduğu gösterilmiştir (116). Ancak, Çin toplumunda yapılan bir çalışmada, ROCK2 Thr431Asn polimorfizminin hipertansiyonla ilişkili olmadığı kaydedilmiştir (117). Rankinen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada ROCK2 rs965665, rs10178332 ve rs6755196 polimorfizmleri düşük

hipertansiyon riski ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmada aynı zamanda rs965665, rs10178332 ve rs6755196'ın ROCK2'nin ekspresyonunda azalmaya neden olabilecek fonksiyonel bölge varyantlarını içeriyor olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca, ROCK2 genine ait çeşitli polimorfizmlerin (rs9808232, rs726843, rs5829297, rs4027164, rs1546597, rs978906 ve rs8966) Fin toplumunda preeklampsi ile ilişki göstermediği bulunmuştur (118). Çinli 1344 tane koroner arter hastalığı olan bireylerden oluşan populasyonda, bakılan ROCK2 geni polimorfizmlerinin allel ve genotip dağılımı kontrol grubunda farklı bulunmamıştır (119). Vazospastik anjinalı hastalarla yapılan başka bir çalışmada ROCK2 genine ait beş SNP'nin genotip dağılımı kontrol grubuna göre farklı bulunmazken, G-T-C-T-G haplotipi hastalık açısından düşük risk oluşturduğu saptanmıştır (120).

Diyabetik sıçanlarda yapılan bir çalışmada, retinal mikrovaskülaritede de Rho/ROCK aktivasyonunun olduğu gösterilmiştir (121). Ancak, Türk toplumunda ROCK2 rs1130757 (Arg83Lys) ve Thr431Asn polimorfizmlerinin diyabetik retinopati ile ilişkisinin olmadığı kaydedilmiştir (122).

Daha önce kliniğimizde yapılan Oğuz'un doktora tez çalışmasında, Behçet hastası (BH) ve 276 kişilik benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kontrol grubu ile yapmış olduğu doktora tezinde, *ROCK1* genine ait rs2271255, rs73963110, rs112130712, rs111874856, rs112108028 (Pro1164Leu) polimorfizmlerinin BH arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu polimorfizmlerin bazı bulgularla ilişkili olduğu saptanmıştır. *ROCK2* genine ait rs35768389 (Asp601Val) ve rs1515219 polimorfizmleri ile BH olan olgularla ve bazı organ tutulumları ile anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. *RhoA* geni rs6784820, rs974495, rs2177268, rs3448'in genotip ve allel dağılımlarının hasta grubu ve kontrol grubunda anlamlı farklılık gösterdiği ve bu farklılığın bazı organ tutulumları ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada aynı zamanda Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda *ROCK1*, *ROCK2* gen ekspresyonlarının düzeyleri de incelenmiş ve *ROCK2* gen ekspresyonunun Behçet hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu ortaya konmuştur. Bu sonuçlar doğrultusunda; endotel hasarında primer etkisi olan Rho/Rho kinaz yolağının BH'nin patojenezinde rolü olabileceği iddia edilmiştir (123).

Çalışmamızda, *ROCK1* genine ait 4, *ROCK2* genine ait 9, *RhoA* genine ait 3, *RhoB* genine ait 2, *RhoC* genine ait 2, *RhoD* genine ait 3, *RhoE* genine ait 1 polimorfizm bölgesinin SSk hastalığı ile ilişkisi araştırıldı. Bu genlere ait polimorfizmlerin genotip ve alel analizleri yapıldı. Bunun yanı sıra SSk hastalığı ile ilişkili olan polimorfizmlerin alel ve genotiplerinin klinik bulgulardaki dağılımı bulunarak kontrol grubundan farklı olup olmadığı araştırıldı.

ROCK1 geni rs112108028, rs111874856, rs35996865 SNP'lerinin, *ROCK2* geni rs10178332, rs10929732 SNP'lerinin, *RhoA* geni rs6784820, rs974495, rs2177268 SNP'lerinin, *RhoC* geni rs11102522, rs11538960 SNP'lerinin genotip ve allel dağılımlarının hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar olduğu belirlendi. Bu polimorfizmlerin bazı klinik ve laboratuvar bulguları ile de ilişkili olduğu saptandı. *ROCK1*, *ROCK2*, *RhoA*, *RhoC* genlerinin anlamlı olan bu polimorfizmlerinin haplotip analizlerinde de hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılıklar tespit edildi.

Yapmış olduğumuz çalışma, *RhoA*, *RhoB*, *RhoC*, *RhoD*, *RhoE* *ROCK1* ve *ROCK2* genindeki genetik polimorfizmlerin SSk'ya yatkınlığı bireysel olarak değiştirebileceğini gösteren ilk çalışmadır. Daha önce yapılan çalışmalarda da gösterildiği gibi SSk hastalığının patogenezinde rol oynayan ET-1, Anjiotensin II ve UT-II gibi peptidler hücre içi etkilerini, Rho/Rho kinaz yolağının kullanarak gerçekleştirmektedir. Bu, SSk hastalarının deri fibroblast hücre kültüründe yapılan çalışmada da Rho blokajı ile fibrozisin gerilediği gösterildi. Rho/Rho kinaz yolağının bir takım peptidler tarafından aktive edilmektedir ve bulunan gen polimorfizmlerinin bu yolağın devamlı aktif şekilde kalmasına neden olabileceği düşünülmektedir. Ancak bu polimorfizmlerin aktiviteye etkisi bilinmediği için bu konuda bir yorum yapılamamıştır. Sonraki çalışmalar, bu polimorfizmlerin, enzimin aktivitesine etkisini araştırmaya yönelik olmalıdır. Bu çalışmanın sonuçlarının aynı zamanda SSk hastalığı tedavisi için geliştirilecek olan potansiyel terapötik yaklaşımlara ışık tutacağını düşünmekteyiz. Ayrıca bu polimorfizmlerin bazı haplotipleri, SSk gelişme riskinin erken dönemde tespiti için belirteç olarak kullanılabilir. Bunun yanında, farklı etnik ve bağımsız gruplarda yeni çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. SONUÇLAR

Sistemik Sklerozlu hastalarında Rho/Rho-kinaz gen polimorfizmlerinin önemi ve bunun bazı klinik özellikler ile ilişkisini belirlemek amacıyla yaptığımız çalışmanın sonuçları aşağıdaki gibidir:

a) *ROCK1*, *ROCK2*, *RhoA* ve *RhoC*'deki bazı SNP'lerde allel ve genotip dağılımları hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermektedir.

b) Dağılımları farklı saptanan bu SNP'lerin hastaların hastalık tipi, antikor pozitifliği ve bazı organ tutulumlarıyla anlamlı ilişkileri vardır.

c) Dağılımları farklı saptanan bu SNP'lerin haplotip analizleri incelendiğinde özellikle *ROCK1* genindeki ACA haplotipi sağlıklı grupta %46.4 oranında, hasta grupta %17 oranında, GCA haplotipi sağlıklı grupta %49.4 oranında, hasta grupta %18 oranında saptanmıştır. ATA genotipi ise sağlıklı grupta hiç rastlanılmazken, hasta grupta %27.6 oranında, GTA genotipi ise sağlıklı grupta hiç rastlanılmazken, hasta grupta %36.2 oranında bulunmuştur.

6.2. ÖNERİLER

Daha önce yapılan çalışmalarda, SSk hastalarının patogenezindeki vaskülopati ve fibroze, ET-1, UT-II'in hücre düzeyindeki etkilerini Rho/Rho-kinaz yolağı aracılığıyla yaptığı gösterilmiştir.

Bu genlerin allel ve genotip dağılımları hastalık ve kontrol grubunda farklı olması, bu genin hastalığın patogenezinde rol oynayabileceğini gösterebilir.

Dağılımları farklı saptanan bu SNP'lerin hastaların hastalık tipi, antikor pozitifliği ve bazı organ tutulumlarıyla anlamlı ilişkilerinin olması, bu patolojilerin ortaya çıkmasında rol oynayabileceğini gösterebilir.

Özellikle ROCK1 genindeki ATA ve GTA haplotipleri hastalığın bulguları daha ortaya çıkmadan erken dönemde gösteren bir bulgu olabilir.

Bundan sonraki çalışmalar bu polimorfizmlerin, enzimin aktivitesine etkisini araştırmaya yönelik olmalıdır.

Aynı zamanda bu çalışmanın sonuçlarının, SSk hastalığının tedavisinde geliştirilecek potansiyel terapötik yaklaşımlara ışık tutacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Gilliland BC. Systemic sclerosis and related disorders. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). Harrison Principles of Internal Medicine (16th ed). New York, McGraw-Hill, 2005:1979-1990.
2. Pehlivan Y, Onat AM, Comez G, Babacan T. Urotensin-II in systemic sclerosis: a new peptide in pathogenesis. Clin Rheumatol. 2011;30:837-842.
3. Pehlivan Y, Gogebakan B, Oztuzcu S, Ozgen M, Cetin GY, Bayraktar R, et al. Association between Thr21Met and Ser89Asn polymorphisms of the urotensin II gene and systemic sclerosis. J Rheumatol. 2011;39:106-111.
4. Bern HA, Pearson D, Larson BA, Nishioka RS. Neurohormones from fish tails: the caudal neurosecretory system. I. Urophysiology and caudal neurosecretory system in fishes. Recent Prog Horm Res. 1985;41:533-552.
5. Sauzeau V, Le Mellionec E, Bertoglio J, Scalbert E, Pacaud P, Loirand G. Human urotensin-II induced contraction and arterial smooth muscle cell proliferation are mediated by RhoA and Rho-kinase. Circ Res. 2001;88:1102-1104.
6. Demir T, Turkbeyler I, Kaplan DS, Pehlivan Y, Orkmez M, Tutar E, et al. Effectiveness of palosuran in bleomycin-induced experimental scleroderma. Inflammation. 2013;36:75-79
7. Onat AM, Turkbeyler I, Pehlivan Y, Demir T, Kaplan DS, Taysi S, et al. The efficiency of a urotensin II antagonist in a experimental lung fibrosis model. Inflammation. 2011;35:1138-1143.
8. Onat AM, Pehlivan Y, Turkbeyler I, Demir T, Kaplan DS, Ceribas AS, et al. Urotensin inhibition with palosuran could be a promising alternative in pulmonary arterial hypertension. Inflammation. 2012;Oct 26.
9. Allahdadi KJ, Hannan JL, Tostes RC, Webb RC. Endothelin-1 induces contraction of female rat internal pudendal and clitoral arteries through ETA receptor and rho-kinase activation. J Sex Med. 2010;7:2096-2103.

- 10.** Haudek SB, Gupta D, Dewald O, Schwartz RJ, Wei L, Trial J, et al. Rho kinase-1 mediates cardiac fibrosis by regulating fibroblast precursor cell differentiation. *Cardiovascular Research*. 2009;83:511-518.
- 11.** Tran L, Kompa AR, Kemp W, Phrommintikul A, Wang BH, Krum H. Chronic urotensin-II infusion induces diastolic dysfunction and enhances collagen production in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;298:608-613.
- 12.** Sunderkotter C, Riemekasten G Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud's phenomenon related to systemic sclerosis *Rheumatology*. 2006;45:33-35.
- 13.** Akhmetshina A, Dees C, Pileckyte M, Szucs G, Spriewald BM, Zwerina J, et al. Rho-associated kinases are crucial for myofibroblast differentiation and production of extracellular matrix in scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2008;58:2553-2564.
- 14.** Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger TA. Incidence of systemic sclerosis: a twenty year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA, 1963-1982. *Arthritis Rheum*. 1997;40:441-445.
- 15.** 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.
- 16.** Cakır N, Pamuk ÖN, Derviş 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.
- 17.** Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22:751-764.
- 18.** Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three USA cohorts. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1359-1362.
- 19.** 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.

20. Bartoli F, Angotti C, Fatini C, Conforti ML, Guiducci S, Blagojevic J, et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and macrovascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46:772-775

21. Sinici I, Kalyoncu U, Karahan S, Kiraz S, Atalar E. Endothelial nitric oxide gene polymorphism and risk of systemic sclerosis: predisposition effect of T-786C promoter and protective effect of 27 bp repeats in Intron 4. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28:169-175.

22. Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol*. 2000;165:6635-6643.

23. Gourh P, Tan FK, Assassi S, Ahn S, McNearney TA, Fischbach M, et al. Association of the PTPN22 R620W polymorphism with anti-topoisomerase-I and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3945-3953.

24. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev*. 2008;8:36-40.

25. Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA Jr, Cammarata RJ. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners' pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med*. 1967;66:323-334.

26. Silman AJ, Jones S. What is the contribution of occupational environmental factors to the occurrence of scleroderma in men? *Ann Rheum Dis*. 1992;51:1322-1324.

27. Tabuenca JM. Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. *Lancet*. 1981;2:567-568.

28. Varga J, Heiman-Patterson TD, Emery DL, Griffin R, Lally EV, Uitto JJ, et al. Clinical spectrum of the systemic manifestations of the eosinophilia-myalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 1990;19:313-328.

29. Finch WR, Rodnan GP, Buckingham RB, Prince RK, Winkelstein A. Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol*. 1980;7:651-659.

30. De Angelis R, Bugatti L, Cerioni A, Del Medico P, Filosa G. Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clin Rheumatol.* 2003;22:49-52.

31. 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.

32. Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2005;17:86-90.

33. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:675-694.

34. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol.* 1992;166:255-263.

35. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;38:132-160.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. Koca SS, Ozgen M, Isik A. Sistemik skleroz etiyopatogenezi. *RAED Dergisi.* 2012;4:39-46.

40. Distler JH, Jünger A, Pileckyte M, Zwerina J, Michel BA, Gay RE, et al. Hypoxia-induced increase in the production of extracellular matrix proteins in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:4203-4215.

41. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr, Altman R, D'angelo W, Fries J, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980;23:581-590.

42. 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;15:202-205.

43. Clements P, Lachenbruch P, Furst D, Paulus H. The course of skin involvement in systemic sclerosis over three years in a trial of chlorambucil versus placebo. *Arthritis Rheum.* 1993;36:1575-1579.

44. 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.

45. 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 sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis.* 2001;60:592-598.

46. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol.* 1999;26:2159-2167.

47. 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.

48. 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.

49. Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59:393-408.

50. 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.

51. Medsger TA Jr. Progressive systemic sclerosis: skeletal muscle involvement. *Clin Rheum Dis*. 1979;5:103-113.

52. 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.

53. Davidson A, Russell C, Littlejohn GO. Assessment of esophageal abnormalities in progressive systemic sclerosis using radionuclide transit. *J Rheumatol*. 1985;12:472-477.

54. Yarze JC, Varga J, Stampfl D, Castell DO, Jimenez SA. Esophageal function in systemic sclerosis: a prospective evaluation of motility and acid reflux in 36 patients. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:870-876.

55. Whitehead ME, Taitelbaum G, Wigley FM, Schuster MM. Rectosigmoid motility and myoelectric activity in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology*. 1989;96:428-432.

56. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1992;35:765-770.

57. Bjerke RD, Tashkin DP, Clements PJ, Chopra SK, Gong H Jr, Bein M. Small airways in progressive systemic sclerosis (PSS). *Am J Med*. 1979;66:201-209.

58. Roumm AD, Medsger TA Jr. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum*. 1985;28:1336-1340.

59. 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

60. Steen VD. Renal involvement in systemic sclerosis. *Clin Dermatol.* 1994;12:253-258.

61. Weiner SR. Organ involvement: sexual function and pregnancy. In: Clements PJ, Furst DE (eds). *Systemic sclerosis.* Maryland, Williams&Wilkins, 1996:483-499.

62. Fox RI, Saito I. Criteria for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:391-407.

63. Roca RP, Wigley FM, White B. Depressive symptoms associated with scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1035-1940.

64. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1991;34:403-413.

65. Medsger TA, Steen VD. Classification, prognosis. In: Clements PJ, Furst DE (eds). *Systemic sclerosis.* Maryland, Williams&Wilkins, 1996:57-64.

66. Czirjak L, Nagy Z, Szegedi G. Systemic sclerosis in the elderly. *Clin Rheumatol.* 1992;11:483-485.

67. 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.

68. 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.

69. 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.

70. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004;50:3985-3993.

71. Vayssairat M. Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1999;26:2173-2178.

72. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, Black CM. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol.* 1994;33:90-92.

73. Appleboom T, Itzkowitch D. Cyclosporine is successful control of rapidly progressive scleroderma. *Am J Med.* 1987;82:866-867.

74. 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.

75. 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.

76. Skurkovich S, Skurkovich B, Bellanti JA. A unifying model of the immunoregulatory role of the interferon system: can interferon produce disease in humans? *Clin Immunol Immunopathol.* 1987;43:362-373.

77. Alarcon-Segovia D, Ramos-Niembro F, Ibanez de Kasep G, Alcocer J, Tamayo RP. Long-term evaluation of colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol.* 1979;6:705-712.

78. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Strange C. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 1993;20:838-844.

79. Akesson A, Wollheim FA, Thysell H, Gustafson T, Forsberg L, Pahlm O, et al. Visceral improvement following combined plasmapheresis and

immunosuppressive drug therapy in progressive systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 1988;17:313-323.

80. Bartram SA, Denton CP, du Bois RM, Black CM. Sustained improvement in scleroderma associated pulmonary hypertension following pulsed intravenous prostacyclin therapy. *Arthritis Rheum.* 1995;307(suppl):927.

81. Steen VD, Conte C, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroid use prior to scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 1994;37(suppl):360A.

82. Denton CP. Overview of the treatment and prognosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. 2012 [Cited 2012 February 12]. Available from: <http://www.uptodate.com/online>.

83. Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA, Moinuddin M, Ray MW, Wood GC, et al. Treatment of calsinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum.* 1995;38:1646-1654.

84. Fukata Y, Amano M, Kaibuchi K. Rho-Rho-kinase pathway in smooth muscle contraction and cytoskeletal reorganization of non-muscle cells. *Trends Pharmacol Sci.* 2001;22:32-39.

85. Katoh K, Kano Y, Amano M, Kaibuchi K, Fujiwara K. Stress fiber organization regulated by MLCK and Rho-kinase in cultured human fibroblasts. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;280:1669-1679.

86. Takai Y, Sasaki T, Matozaki T. Small GTP-binding proteins. *Physiol Rev.* 2001;81:153-208.

87. Sin WC, Chen XQ, Leung T, Lim L. RhoA-binding kinase alpha translocation is facilitated by the collapse of the vimentin intermediate filament network. *Mol Cell Biol.* 1998;18:6325-6339.

88. Nakagawa O, Fujisawa K, Ishizaki T, Saito Y, Nakao K, Narumiya S. ROCK-I and ROCK-II, two isoforms of Rho-associated coiled-coil forming protein serine/threonine kinase in mice. *FEBS Lett.* 1996;392:189-193.

89. Matsui T, Amano M, Yamamoto T, Chihara K, Nakafuku M, Ito M, et al. Rho-associated kinase, a novel serine/threonine kinase, as a putative target for small GTP binding protein Rho. *EMBO J.* 1996;15:2208-2216.

90. Tanaka T, Nishimura D, Wu RC, Amano M, Iso T, Kedes L, et al. Nuclear Rho kinase, ROCK2, targets p300 acetyltransferase. *J Biol Chem.* 2006;281:15320-15329.

91. Loirand G, Rolli-Derkinderen M, Pacaud P. RhoA and resistance artery remodeling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2005;288:1051-1056.

92. Shi Z, Chen ML, He QL, Zeng JH. Antisense RhoC gene suppresses proliferation and invasion capacity of human QBC939 cholangiocarcinoma cells. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2007;6:516-520.

93. Kaibuchi K, Kuroda S, Amano M. Regulation of the cytoskeleton and cell adhesion by the Rho family GTPases in mammalian cells. *Annu Rev Biochem.* 1999;68:459-486.

94. Vojtek AB, Der CJ. Increasing complexity of the Ras signaling pathway. *J Biol Chem.* 1998;273:19925-19928.

95. Noma K, Oyama N, Liao JK. Physiological role of ROCKs in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2006;290:661-668.

96. Jalil J, Lavandero S, Chiong M, Ocaranza MP. Rho/Rho kinase signal transduction pathway in cardiovascular disease and cardiovascular remodelling. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:951-961.

97. Aikawa R, Komuro I, Yamazaki T, Zou Y, Kudoh S, Zhu W, et al. Rho family small G proteins play critical roles in mechanical stress-induced hypertrophic responses in cardiac myocytes. *Circ Res.* 1999;84:458-466.

98. Yamakawa T, Tanaka S, Numaguchi K, Yamakawa Y, Motley ED, Ichihara S, et al. Involvement of Rho-kinase in angiotensin II-induced hypertrophy of rat vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* 2000;35:313-318.

99. Numaguchi K, Eguchi S, Yamakawa T, Motley ED, Inagami T. Mechanotransduction of rat aortic vascular smooth muscle cells requires RhoA and intact actin filaments. *Circ Res.* 1999;85:5-11.

100. Apraş Bilgen Ş. Sistemik Skleroz. In: Yasavul U (ed). Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı (1. baskı), Ankara, Prestij Basımevi, 2003:1557-1563.

101. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis.* 1998;57:682-686.

102. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum.* 1991;34:978-983.

103. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;348:896-904.

104. Nagai Y, Hasegawa M, Hattori T, Okada E, Tago O, Ishikawa O. Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2012;39(1):48-51.

105. Furuya Y, Kuwana M. Effect of Bosentan on systemic sclerosis-associated interstitial lung disease ineligible for cyclophosphamide therapy: a prospective open-label study. *J Rheumatol.* 2011;38:2186-2192.

106. Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin II: Receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. *Br J Pharmacol.* 2000;131:441-446.

107. Zhu YC, Zhu YZ, Moore PK. The role of urotensin II in cardiovascular and renal physiology and diseases. *Br J Pharmacol.* 2006;148:884-901.

108. Varga J, Bashey RI. Regulation of connective tissue synthesis in systemic sclerosis [review]. *Int Rev Immunol.* 1995;12:187-199.

109. White B. Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1996;22:695-708.

110. Gay S, Jones RE Jr, Huang GQ, Gay RE. Immunohistologic demonstration of platelet-derived growth factor (PDGF) and sis-oncogene expression in scleroderma. *J Invest Dermatol.* 1989;92:301-303.

111. Yada T, Shimokawa H, Hiramatsu O, Kajita T, Shigeto F, Tanaka E, et al. Beneficial effect of hydroxyfasudil, a specific Rho-kinase inhibitor, on ischemia/reperfusion injury in canine coronary microcirculation in vivo. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:599-607.

112. Zhou H, Zhang KX, Li YJ, Guo BY, Wang M. Fasudil hydrochloride hydrate, a Rho-kinase inhibitor, suppresses high glucose-induced proliferation and collagen synthesis in rat cardiac fibroblasts. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011;38:387-394.

113. Ishikura K, Yamada N, Ito M, Ota S, Nakamura M, Isaka N, et al. Beneficial acute effects of rho-kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ J.* 2006;70:174-178.

114. Fava A, Peter KW, Fredrick MW, Laura KH, Natalie RD, Sharon RG, Francesco B. Efficacy of Rho Kinase Inhibitor Fasudil in Secondary Raynaud's Phenomenon. *Arthritis Care & Research.* 2012;64:925-929.

115. Xu SW, Howat SL, Renzoni EA, Holmes A, Pearson JD, Dashwood MR, et al. Endothelin-1 induces expression of matrix-associated genes in lung fibroblasts through MEK/ERK. *J Biol Chem.* 2004;279:23098-23103.

116. Seasholtz TM, Wessel J, Rao F, Rana BK, Khandrika S, Kennedy BP, et al. Rho kinase polymorphism influences blood pressure and systemic vascular resistance in human twins: role of heredity. *Hypertension.* 2006;47(5):937-947.

117. Zhao Q, Wang L, Yang W, Chen S, Huang J, Fan Z, et al. Interactions among genetic variants from contractile pathway of vascular smooth muscle cell in essential hypertension susceptibility of Chinese Han population. *Pharmacogenet Genomics.* 2008;18(6):459-466.

118. Rankinen T, Church T, Rice T, Markward N, Blair SN, Bouchard C. A major haplotype block at the rho-associated kinase 2 locus is associated with a lower risk of hypertension in a recessive manner: the HYPGENE study. *Hypertens Res.* 2008;31(8):1651-1657.

119. Liu L, Cao Y, Cui G, Li Z, Sun J, Zhang L, et al. Association Analysis of Polymorphisms in ROCK2 with Cardiovascular Disease in a Chinese Population. *PLoS One.* 2013;8(1):e53905. doi: 10.1371.

120. Yoo SY, Kim J, Cheong S, Shin DH, Jang J, Lee C, et al. Rho-associated kinase 2 polymorphism in patients with vasospastic angina. *Korean Circ J.* 2012;42:406-413.

121. Arita R. Mechanism of diabetes-induced microvascular damage and therapeutic potential of ROCK inhibition. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 2011;115(11):985-997.

122. Demiryurek AT, Erbagci I, Oztuzcu S, Alasehirli B, Ozkara E, Seker M, et al. Lack of association between the Thr431Asn and Arg83Lys polymorphisms of the ROCK2 gene and diabetic retinopathy. *Curr Eye Res.* 2010;35(12):1128-1134.

123. Oğuz E: RhoA/rho-kinaz (ROCK) gen polimorfizmlerinin ve *Rock1* ve *Rock2* gen ekspresyonlarının behçet hastalığı ile ilişkisinin araştırılması. Doktora Tezi, Gaziantep Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Gaziantep 2012 (yayınlanmamış), s.100-120

8. EKLER

EK-1

SİSTEMİK SKLEROZ VERİ TOPLAMA FORMU

Adı Soyadı :	Tarih:	No:
Doğum Tarihi ve yeri:	Cinsiyeti	Medeni hali:
Adres:	Telefon:	Boy:
Kilo:		
İlk başvuru tarihi:		
İlk semptom tarihi ve ilk semptom:		

Sınıflandırma Kriterleri

Majör	Proksimal (metakarpofalangeal eklem) Skleroderma	()
Minör	Sklerodaktili	()
	Digital pitting skarlar veya parmak distal uçta yumuşak doku kaybı	()
	Bibaziller Pulmoner Fibrozis	()

Sınıflandırma

- () Diffüz SSk () Limited SSk
() Sine SSk () Diğer sendromlarla çakışan SSk

Sigara Öyküsü

- () İçmemiş () Halen İçiyor () Bırakmış
Kullanma süresi:Günlük miktar.....

Aile Öyküsü

Ailede romatolojik hastalık varlığı (Varsa adı):

Obstetrik Anamnez

Gebelik: Doğum: Abortus: Neonatal ölüm:.....

Malignite (Skleroderma sonrası)

Malign hastalık: () Var () Yok

Tipi / Tanı Tarihi:

ORGAN VE SİSTEM TUTULUMU

Genel Durum	Kilo kaybı >%5	()
Periferik Vasküler Sistem	Raynaud fenomeni	()
	Dijital ülser	()
	Dijital gangren	()
Deri	Telanjektazi	()
	Skleroderma	()
Kas-İskelet Sistemi	Sistemik sinovit (MKP, bilek, dirsek ve dizler)	()
	Fleksiyon kontraktürleri	()
	Tendon sürtünme sesi (el, el bileği, dirsek, omuz, diz, ayak bileği)	()
	Proksimal kas güçsüzlüğü	()
Böbrek	Skleroderma renal kriz	()
	Yeni tanı Hipertansiyon (>140/90)	()
Gastrointestinal Sistem	Disfaji	()
	Heartburn	()
	Gaz	()
	Kusma	()
	İshal	()
	Kabızlık	()
	Şişkinlik	()
Kardiyovasküler Sistem	Dispne (NYHA I-IV)	()
	Çarpıntı	()
	Göğüs ağrısı	()
	Baş dönmesi	()
	Senkop/presenkop	()
	Ödem	()
	Venöz konjesyon	()
	Kalp hızı >85/dk	()
	Blok	()
	Aritmi	()
Solunum Sistemi	FVC <%80	()
	DLCO <%80	()
	Akciğer fibrozu	()
	sPAB >30mmHg (Ekokardiyografi)	()

EK-2**Modifiye Rodnan Deri Skorlaması**

	Sağ	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
Göğüs		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

0=Tutulum yok, 1=Minimal kalınlaşma, 2=Orta derecede kalınlaşma, 3=İleri derecede kalınlaşma

TOPLAM SKOR:

Parmak Palmar Fleksiyon Mesafesi

Sağ: cm	Sol: cm
---------------	---------------

EK-3**Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi-VALENTİNİ Kriterleri**

	Skor	
Modifiye Rodnan Deri Skoru >14	1	Cilt kalınlaşmasının 17 anatomik bölgede 0 (normal) ve 3 (belirgin kalınlaşma) arasında değerlendirilmesi (0-51 arası puanlama)
Skleroderma	0.5	Dermal sızıntılar ve cilt kontur ve kıvrımlarının bozulması sonucu yumuşak doku kütlelerinde artış (özellikle parmaklarda)
Deri	2	Aşağıdaki soruya cevabın "daha kötü" olması durumunda: "Geçen bir ay içinde derinizin durumu nasıl değişti?" <input type="checkbox"/> Daha kötü <input type="checkbox"/> Aynı <input type="checkbox"/> Daha iyi
Dijital Nekroz	0.5	Küçük infarktlardan dijital gangrene kadar değişen aktif dijital ülser
Vasküler	0.5	Aşağıdaki soruya cevabın "daha kötü" olması durumunda: "Geçen bir ay içinde parmaklarınızın durumu nasıl değişti?" <input type="checkbox"/> Daha kötü <input type="checkbox"/> Aynı <input type="checkbox"/> Daha iyi
Artrit	0.5	Periferik eklemlerde simetrik şişlik ve hassasiyet
↓ DLCO	0.5	Tek nefes yöntemi ile ölçülen DLCO değerinin beklenenin %80'inden az olması
Kalp/Akciğer	2	Aşağıdaki soruya cevabın "daha kötü" olması durumunda: "Geçen bir ay içinde nefes darlığınız nasıl değişti?" <input type="checkbox"/> Daha kötü <input type="checkbox"/> Aynı <input type="checkbox"/> Daha iyi
ESH >30	1.5	Westergreen yöntemiyle
Hipokomplementemi	1	Herhangi bir yöntemle düşük C3 veya C4 saptanması

Aktif hastalık = skor ≥3**Toplam skor: /10**

EK-4

Sklerodermada Hastalık Şiddet İndeksi

	0 (normal)	1 (hafif)	2 (orta)	3 (şiddetli)	4 (son dönem)
Genel durum	Kilo kaybı <%5 Hematokrit >%37 Hemoglobin >12.3 g/dl	%5-9.9 %33-36.9 11.0-12.2 g/dl	%10-14.9 %29-32.9 9.7-10.9 g/dl	%15-19.9 %25-28.9 8.3-9.6 g/dl	>%20kg <%25 <8.3 g/dl
Periferik damar bulguları	Raynaud yok veya tedavi gerektirmeyen Raynaud fenomeni	Vazodilatatör tedavi gerektiren Raynaud Fenomeni	Parmak ucunda yara izi	Dijital ülser	Dijital gangren
Deri Skoru	TDS=0	TDS=1-14	TDS=15-29	TDS=30-39	TDS≥40
Eklemler/Tendon	Pu= 0-0.9 cm	Pu = 1-1.9 cm	Pu= 2-3.9 cm	Pu= 4-4.9 cm	Pu ≥5 cm
Kas zaafı	Proksimal Kas gücü: Normal	Hafif azalmış	Orta derecede azalmış	Ağır derecede azalmış	Harekete yardımcı araç kullanıyor
Sindirim sistemi	Normal özefagogram ve ince barsak pasaj grafisi	Distal özofagus hipoperistaltizmi veya Patolojik ince barsak grafisi	Antibiyotik gerektiren bakteriyel aşırı gelişim	Malabsorbsiyon veya Psödoobstrüksiyon atakları	Hiperalbuminemi ihtiyacı
Akciğer	DLCO ≥%80 FVC ≥%80 sPAP <35 mmHg Fibroz yok	%70-79 %70-79 35-49 mmHg Fibroz var Baziller raller	%50-69 %50-69 50-64 mmHg	<%50 <%50 ≥65 mmHg	Oksijen tedavisi
Kalp	EKG: Normal SVEF: ≥%50	İleti bozukluğu %45-49	Aritmi %40-44	Tedavi gerektiren aritmi <%30-49	Konjestif Kalp Yetersizliği <%30
Böbrek	SRK hikayesi yok ve kreatinin <1.3 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin <1.5mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin 1.5-2.4 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin 2.5-5 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin >5mg/dl veya diyaliz ihtiyacı

TDS: Toplam deri skoru, **Pu:** Fleksiyonda parmak ucu-aya mesafesi, **DLCO:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi,

FVC: Zorlu vital kapasite, **PH:** Pulmoner hipertansiyon, **SVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu,

SRK: Skleroderma renal kriz.