

**T.C GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA SERUM
DEFENSİN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. TUĞÇE EMİROĞLU

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. ABDURRAHMAN TUFAN

ANKARA

HAZİRAN 2016

**T.C GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İÇ
HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA SERUM
DEFENSİN DÜZEYLERİNİN BELİRLENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. TUĞÇE EMİROĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. ABDURRAHMAN TUFAN**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE-01/2015-41 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ANKARA
HAZİRAN 2016**

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TEŞEKKÜR.....	iv
KISALTMALAR.....	v
TABLolar LİSTESİ.....	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 SKLERODERMA.....	2
2.1.1 Epidemiyoloji	3
2.1.2 Etyoloji	3
2.1.3 Patogenez	4
a) Vasküler ve Endotelyal Değişiklikler	4
b) İmmun sistem aktivasyonu	6
c) Fibrozis	7
2.1.4 Tanı kriterleri.....	7
2.1.5 Sistemik Skleroz alt tipleri	9
2.1.5.1 Sınırlı Cilt Tutulumlu Skleroderma (LcSSc)	9
2.1.5.2 Diffüz Cilt Tutulumlu Skleroderma (DcSCc).....	10
2.1.5.3 Sistemik Skleroz Sine Skleroderma	10
2.1.5.4 Çakışma Sendromları	10
2.1.6. Sistemik Skleroz Klinik Belirti ve Bulguları	10
2.1.6.1 Cilt Bulguları	10
2.1.6.2 GIS Tutulumu	12
2.1.6.3 Kas- İskelet Sistemi Tutulumu.....	13
2.1.6.4 Kardiyak Tutulum	13
2.1.6.5 Pulmoner Tutulum	14

2.1.6.6 Pulmoner Arteryal Hipertansiyon	14
2.1.6.7 Renal Tutulum.....	15
2.1.7. Tedavi.....	15
ANTİMİKROBİYAL PEPTİDLER	17
2.2	17
2.2.1 Antimikrobiyal Peptidlerin Sentezi	18
Antimikrobiyal Peptidlerin Sınıflandırılması	18
2.2.2	18
2.2.2.1 Defensin	18
2.2.2.2 Cathecidilin	21
Antimikrobiyal Aktivite Mekanizmaları.....	22
2.2.3	22
2.2.4 İmmünomodulator Özellikleri.....	23
AMP'lerin diğer görev ve aktiviteleri	25
2.2.4	25
Surfaktan Protein- A.....	25
2.3	25
3. MATERYAL VE METOD.....	26
3.1 Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri	26
3.2 Kullanılan gereç ve yöntem.....	27
3.2.1 Klinik veriler	27
3.2.2 Laboratuvar verileri.....	27
3.2.3 Kan örneklerinin eldesi, serum defensin ve human surfaktan protein D düzeylelerinin çalışılması	28
3.3 İstatistiksel yöntemler.....	28
4.BULGULAR	29
4.1 Demografik ve Klinik Özellikler	29
4.2 Laboratuvar Bulguları.....	30
4.3 Skleroderma ve AMP'ler	31
4.4 Tedavi Özellikleri.....	32
5. TARTIŞMA	33

5.1 Demografik Özellikler.....	33
5.2 AMP ve Akciğer Hastalıkları	34
5.3 AMP ve İnflamatuar Hastalıklar	35
5.4 AMP ve Sistemik Skleroz	36
6. REFERANSLAR.....	37
7.ÖZGEÇMİŞ.....	43

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin oluşumu ve tamamlanmasında bana yol gösteren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Musa Bali'ye, Romatoloji Bilim Dalı öğretim üyesi sayın tez danışmanım Doç. Dr Abdurrahman Tufan'a, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Dr. Hatice Paşaoğlu ve Öğr.Gör.Dr. Özge Tuğçe Paşaoğlu'na, Romatoloji Bilim Dalından Uzm. Dr. Hamit Küçük ve Uzm Dr. Özkan Varan'a asistanlık hayatım boyunca bana destek olan Arş Gör. Dr. Suna Bürkük'e ve beraber çalıştığım tüm Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı araştırma görevli arkadaşlarıma ve bana her konuda destek veren aileme teşekkür ederim.

KISALTMALAR

- ACR:** American College of Rheumatology
- ANA:** Anti-nükleer antikor
- AMP:** Antimikrobiyal peptidler
- Anti RNP:** Anti-ribonükleer protein
- CMV:** Sitomegalovirus
- DLCO:** Akciğer karbonmonoksit difüzyon testi
- EBV:** Ebstein Bar virüs
- EKG:** Elektrokardiyografi
- EKO:** Ekokardiyografi
- FEV 1:** Fonksiyonel Ekspiratuar Volüm
- FVC:** Fonksiyonel vital kapasite
- hBD -1.2.3:** Human Beta defensin 1.2.3
- hCAP18:** Human cationic anti-microbial peptide-18
- HRCT:** High resolution computerized tomography
- HLA:** Human Lökosit Antijeni
- HNP:** Human Nötrofil Peptid
- ICAM:** İntersellüler Adezyon kuvvet Molekülü
- Rf:** Raynaud Fenomeni
- PAH:** Pulmoner Arteryel Hipertansiyon
- PDGF:** Platelet kökenli büyüme faktörü
- SFT:** Solunum Fonksiyon Testi
- SSk:** Sistemik Skleroz

SNP: Single Nüklotid Polimorfizm

SP-A: Surfaktan protein A

SP-D: Surfaktan proteinD

TGF: Transforming growth faktör

TLC: Total akciğer kapasitesi

TNF: Tümör nekrozis faktör

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Sklerodermaya özgü otoantikorlar

Tablo 2. 1980 ACR tanı kriterleri

Tablo 3. ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterleri

Tablo 4. İnsan antimikrobiyal peptidlerinin kemotaktik etkileri ve efektör hücreleri.

Tablo 5. Cinsiyet ve yaş ortalamaları

Tablo 6. Hastalık Özellikleri

Tablo 7. Organ Tutulumları

Tablo 8. Akciğer Tutulum Özellikleri

Tablo 9. Hastaların çalışmaya alındıkları sırada laboratuvar bulguları

Tablo 10. Hasta ve kontrollerin serum antimikrobiyal peptid düzeylerinin karşılaştırması.

Tablo 11. Hastaların örneklem sırasında aldıkları tedaviler

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Modifiye Rodnan Skorlama Sistemi

Şekil 2. Defensin Peptid Molekül Yapısı

ÖZET

Skleroderma, akciğer, böbrek, gastrointestinal sistem, kalp gibi iç organların ve derinin fibrozu ile karakterize etiyolojisi bilinmeyen bir bağ dokusu hastalığıdır. Hastalığın patogeneğinde; vaskülopati (özellikle küçük damarları tutan), hücrel ve hümoral immunité (inflamasyon) , visseral ve vasküler fibrozis üç önemli kardinal tutulumdur. Heterojen klinik tutulum ile seyreden bir hastalıktır.

Antimikrobiyal peptidler (AMP) yakın zamanda ortaya çıkarılmış tüm ökaryot canlılarda bulunan yüzlerce çeşit peptid yapıda molekülden oluşmaktadır. İnsan antimikrobiyal peptidleri patojen mikroorganizmalara karşı primer immunitéde önemli moleküllerdir. İnsanda defensin, cathelicidin (LL37) ve histatin olmak üzere 3 ana grup antimikrobiyal peptidler bulunur. AMP'ler bakteri, virüs, mantar ve bazı parazitlerden korunmada rol alırlar. Vücutta patojen mikroorganizmalarla en çok karşılaşılın yerler olan solunum, gastrointestinal ve genitoüriner epitelde ve ciltte bulunurlar. Bunun yanında makrofaj ve nötrofillerin granüllerinde de bulunur ve fagosite edilmiş patojenlerin non-oksidatif eliminasyonuna yardım ederler. AMP'ler kemotaksis, opsonizasyon, sitokin aktivasyonu ve antijen nötralizasyonu gibi immunmodulator özelliklere sahiptir.

Şimdiye kadar yapılan kısıtlı sayıda çalışma antimikrobiyal peptidler ile immunolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Sistemik lupus eritematozuslu hastaların serumlarında alfa defensin ve beta-2 defensin düzeyleri yüksek bulunmuş ve hastalık aktivitesi markerleri ile bu moleküller arasındaki ilişki gösterilmiştir. Antimikrobiyal peptidlerin hastalık üzerine etkisi idiyopatik

pulmoner fibrozis, diffüz panbronşiolit, pulmoner alveolar proteinozis, psöriyazis gibi hastalıklarda gösterilmiştir.

Sklerodermalı hastalarda AMP düzeyleri ile hastalık ilişkisini yansıtan literatürde çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada sklerodermalı hastalarda antimikrobiyal peptidler olan defensinler ile hastalık aktivitesi arasındaki olası ilişkinin belirlenmesini amaçlanmıştır. Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji bölümünde 2015-2016 yılları içinde yeni tanı ve takipli skleroderma hastaları üzerinde yapıldı. Çalışmayı kabul eden sklerodermalı hastaların rutin vizitler sırasında demografik verileri, klinik özellikleri, tutulum yerlerine ait veriler standart formlara işlendi. Hastalardan Alfa defensin, Beta-1 ve Beta-2 defensin düzeyleri ve serum sürfaktan protein-A düzeyi bakıldı. Kontrol grubu olarak herhangi bir inflamatuvar veya romatolojik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet eşlenik sağlıklı bireyler alınarak kan örnekleri toplandı ve alfa defensin, beta-1 ve beta-2 defensin düzeyleri ve serum sürfaktan protein-A düzeyi bakıldı.

Çalışmaya toplam 42 hasta 38 gönüllü alındı. Hastaların ortalama yaşı 42 idi. Hastaların 40'ı kadın, 2'si erkekti. Kontrol grubunun yaş ortalaması 38 olarak hesaplandı. Kontrol grubunun 32'si kadın, 6 'sı erkekti. Skleroderma hastalarında defensin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sürfaktan Protein- A kontrol grubunda hastalara göre daha yüksek saptandı. İki grup arasında farklılık yoktu. AMP'ler ile Rodnan skoru, PAB, FVC, FEV1, DLCO, sedimantasyon ve CRP ile yapılan korelasyon analizinde istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı. Alfa defensin ve CRP arasında

ters ilişkili bulunmuştur. Sedimantasyon arttıkça beta 1-defensin düzeylerinde artış saptanmaktadır. Beta1-defensin ve beta2-defensin arasında yüksek düzeyde korelasyon saptanmıştır.

Serum antimikrobiyal peptidleri, çevresel faktörlerden etkilenmeye açık olan birçok inflamatuvar hastalığın patogenezinde rol aldığı gösterilen moleküllerdir. Bu moleküllerin sistemik skleroz seyrine ve patogenezinin katkısının olup olmadığının anlaşılması için daha fazla hastayı içeren ve ayrıntılı moleküler testleri kapsayan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz, Antimikrobiyal peptidler, Defensin

ABSTRACT

Skleroderma is an autoimmune disease characterized by fibrosis of skin and lung as well as involvement of kidney, gastrointestinal system and heart. Etiology and exact mechanism of disease is poorly understood. In the pathogenesis of the disease; vasculopathy (especially small vessels), cellular and humoral immunity (inflammation), visseral and vascular fibrosis are three main mechanisms. Scleroderma has a heterogeneous clinical picture and progression profile in affected individuals.

Antimicrobial peptides (AMP) are composed of hundreds of peptid molecules that is present in all eukaryotic cells which are discovered recently. Human antimicrobial peptides are important molecules in innate immune system acting directly against pathogenic microorganisms. There are three main groups of antimicrobial peptides in humans; defensins, cathelicidin (LL37) and histatins. AMPs have protective roles against bacteria, viruses, fungi and certain parasites. AMPs are profoundly expressed in body tissues that direct contact with microorganisms and exogenous harmful agents such as respiratory gastrointestinal and genitourinary epithelium and skin. They also exist in macrophages and neutrophil granules to contribute non-oxidative elimination of phagocytized pathogens. AMPs have immunomodulatory features such as chemotaxis, opsonization, cytokin activation and antigene neutralization.

A small number of studies have examined the role of AMPs on autoimmune diseases.. It has been demonstrated that the amount of alfa- and beta-2 defensin serum levels are increased in systemic lupus erythematosus

patients. Likewise, the association between AMPs and other diseases such as idiopathic pulmonary fibrosis, diffuse panbronchiolitis, pulmonary alveolar proteinosis and psoriasis has been reported..

No study investigated the role of AMPs on scleroderma patients. Hence, we aimed to investigate AMP serum levels and their possible association in these patients.

The study is conducted in Gazi university hospital, rheumatology outpatient clinic between 2015 and 2016. Scleroderma patients were either newly diagnosed or on follow up visits for their disease. The demographic data, clinical features and involvements were recorded on standardized forms during routine visits. Age- and sex- matched healthy individuals without an inflammatory disease constituted the control group. Serum samples of subjects were studied for alpha defensin, beta-1, beta-2 defensins and serum surfactant protein-A. There were 42 patients (40 female, mean age 42 years) and 38 healthy subjects (32 female, mean age 38 years) in the study. Defensin levels of patients were higher than control subjects but it has not reached statistical significance. Serum surfactant protein A levels were higher in healthy subjects. There was no correlation between serum AMP levels and Rodnan score, PAB, FVC, FEV1, DLCO, sedimentation and CRP. There was a negative relationship between alpha defensin and CRP and a positive correlation between ESR and beta-1 defensin.

Serum antimicrobial peptides are affected by many environmental stimuli and have roles in many inflammatory disorders. To better elaborate contribution

of these molecules on the pathogenesis of scleroderma further studies with detailed molecular tests are need.

Keywords : Systemic Sclerosis, Antimicrobial peptides , Defensin

1. GİRİŞ

Skleroderma (sistemik skleroz; SSc), kronik multisistemik otoimmün bir hastalıktır. Deri ve iç organların yaygın fibrozisi ile karakterizedir. Heterojen klinik belirtileri vardır [1]. Hastalığın patogenezi net olarak bilinmemektedir. Sklerodermanın patogenezinde üç önemli mekanizma; otoimmünite, vasküler yataktaki küçük kan damarlarındaki fonksiyonel ve yapısal anormallikler, deri ve iç organlardaki fibrozis rol oynar [2].

Antimikrobiyal peptidler (AMP) yakın zamanda ortaya çıkarılmış tüm ökaryot canlılarda bulunan yüzlerce çeşit peptid yapıda molekülden oluşmaktadır. İnsan antimikrobiyal peptidleri (antimikrobiyal peptidler) patojen mikroorganizmalara karşı primer immünyetede önemli moleküllerdir. İnsanda defensin, cathelicidin (LL37) ve histatin olmak üzere 3 ana grup antimikrobiyal peptid bulunur [3]. Antimikrobiyal peptidler özellikle mikroorganizmalarla sürekli temasta olan mukozal epitelyal hücrelerde ve nötrofillerde sentezlenirler. Alfa-defensinler primer olarak nötrofillerde bulunurken, beta-defensinler ve LL37 daha çok epitelyal yüzeylerde sentezlenir ve salgılanır [4]. Bu hücrelerden hem bazal düzeyde salınırlarken hem de lipopolisakkaritler, IL-17, IL-22 ve TNF alfa gibi sitokinlerle indüklenme özelliği gösterirler [5]. Antimikrobiyal peptidler direk antimikrobiyal etki yanında immun sistemin efektör hücreleri olan nötrofil ve lenfosit kemotaksisinde de önemli roller üstlenir ve inflamasyonun başlatılmasına aracılık ederler [4]. Bunun yanında antimikrobiyal peptidler intraselüler mikroorganizmaların temizlenmesinde ve kanserli hücrelerle savaşta rol üstlenirler [6, 7]. Şimdiye kadar yapılan kısıtlı sayıda çalışma antimikrobiyal

peptidler ile immunolojik hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Sistemik lupus eritematozuslu hastaların serumlarında alfa defensin ve beta-2 defensin düzeyleri yüksek bulunmuş ve hastalık aktivitesi markerleri ile bu moleküller arasındaki ilişki gösterilmiştir [8, 9]. Antimikrobiyal peptidlerin hastalık üzerine etkisi idiyopatik pulmoner fibrozis, diffüz panbronşiolit, pulmoner alveolar proteinozis, psöriyazis gibi hastalıklarda gösterilmiştir.

Sklerodermalı hastalarda AMP düzeyleri ile hastalık ilişkisini araştıran literatürde bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada sklerodermalı hastalarda antimikrobiyal peptidler olan defensinler ile hastalık aktivitesi arasındaki olası ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 SKLERODERMA

Sistemik sklerozis (SSc, skleroderma) karmaşık patogenez ve klinik bulgulara sahip bir bağ doku hastalığıdır. Klinik ve patolojik olarak hastalığın erken evresinde belirgin inflamatuvar bulgular görülürken, sonrasında fibrozise bağlı ilerleyici viseral organ disfonksiyonu ve vasküler yataklarda fonksiyonel ve yapısal değişiklikler gelişir. Hastalığın patogenezinde vaskülopati (özellikle küçük damarları tutan), hücrel ve humoral immunité (inflamasyon), viseral ve vasküler fibrozis üç önemli kardinal yolaktır [10, 11].

2.1.1 Epidemiyoloji

Skleroderma 30- 50 yaşlarında ve kadınlarda daha sık görülür. İnsidansı Amerika Birleşik Devletlerinde yılda milyonda 9 ile 19 arasında değişmektedir. Prevalansı ise Amerika'da milyonda 28-253, İngiltere'de milyonda 120' dir[2].

2.1.2 Etyoloji

Hastalığın etyolojisi bilinmemekle birlikte birçok genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Yapılan birçok çalışmada silika ve organik solvent maruziyetinin etkisi gösterilmiştir[12].

Diğer suçlanan faktörler özellikle virüsleri (parvovirus B 19, EBV, CMV) içeren enfeksiyöz ajanlardır. CMV antikoru bazı sklerodermalı hastalarda yüksek bulunmuştur. CMV enfeksiyonlu kemirgenlerde SSc vaskülopatisi benzeri vaskülopati bulguları görülmüştür. Ancak sklerodermalı hastaların dokularında CMV mRNA'ları gösterilememiştir [2].

Birinci derece akrabalar arasında SSc görülme sıklığı artmıştır. SSc genom taramasında aydınlatıcı tek nükleotid polimorfizmleri (SNP) tanımlanmıştır. Bunlardan başka otoantikor pozitifliği veya hastalıkla ilişkili bazı HLA allelleri bazı etnik gruplarda tanımlanmıştır [2].

2.1.3 Patogenez

Sklerodermanın patogenezi kompleks özellikler gösterir. Uygun genetik alt yapıda çeşitli tetikleyicilerle vaskülopati, otoimmunité ve artmış fibroblastik aktivite ile karakterizedir. Son yapılan çalışmalar vaskülopatinin çok erken safhada olduğunu göstermektedir. Endotel hücre aktivasyonu ve apoptozis T hücre, B hücre ve makrofajlarda aktivasyona neden olur ve inflamasyonu tetikler. Endotelyal hücre aktivasyonu sonucu üretilen sitokinler ve adezyon molekülleri 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 [13, 14].

a) Vasküler ve Endotelyal Değişiklikler

Damar tonusunu düzenleyen vasküler ve endotelyal değişikliklerin skleroderma patogenezinde önemli rol aldığı düşünülmektedir. Endotelin, nitrik oksit, endotel kaynaklı vazokonstrüktör faktörler, nöral, hümorale ve inflamatuvar mediatörler, hipoksi, fiziksel stres patogenezinde önemli yere sahiptir.

Raynaud fenomeni, dijital ülser ve tırnak yatağı kapillerlerindeki değişikliklere yol açan vasküler disfonksiyon ve anormallikler sistemik sklerozun en erken ve anahtar belirtileridir [15]. Vasküler hasar endotel hasarı ile başlar. Endotelial hücreler arasında büyük kanallar, endotelyal hücre sitoplazmasının vakuolizasyonu ve membrana bağlı depo veziküllerinin kaybı endotelyal

hücrelerde görülen en erken değişikliklerdir [14, 16]. Endotelyal hasar sonucu inflamatuvar hücrelerin adezyonu ve migrasyonu meydana gelir, fibrointimal proliferasyon ve epizodik vazospazmlar gelişir [17]. Bu olaylar zincirine trombositlerden salınan tromboksan A2, PDGF (platelet kökenli büyüme faktörü) ve TGF- β (transforme edici büyüme faktörü-beta) gibi sitokinler vazokonstriksiyon yaparak, fibroblast aktivasyonuna ve myofibroblast diferansiasyonuna katkıda bulunarak rol oynarlar. Normalde küçük kan damarlarının duvarlarında bulunan ve kas benzeri hücre olan perisitlerin, erken evre SSc'lu hastaların lezyonlu derisinden yapılan incelemelerinde belirgin hiperplazi gösterdiği ve yüzeylerinde CD90 ile PDGF reseptörleri olduğu saptanmıştır [18].

Sistemik sklerozlu hastalarda olan kapiller kaybı küçük damarların anjiogenez sürecinde bir defekt olduğunun başlıca göstergesidir. Vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) yeni damar yapılarının stabilizasyonuna endotelyal hücrelerin migrasyonuna ve proliferasyonuna, vazodilasyona neden olur [19]. Sistemik sklerozda VEGF ve reseptörlerinin (VEGFR1, VEGFR2) düzeyi yüksektir ve anjiogeneze neden olur. PDGF, plasental growth faktör (PGF), fibroblast growth faktör (FGF) gibi profibrotik faktörler ve ET-1, adezyon molekülleri ve kemokinler gibi proanjiogenetik mediatörler sistemik sklerozlu hastalarda yüksek bulunmuştur. Angiostatin, platelet faktör 4 (CXCL 4), trombospondin-1 (TSP-1) ve IL-4 gibi anti-anjiogenik faktör seviyeleri ise düşük bulunmuştur [20].

b) İmmun sistem aktivasyonu

İmmun sistem aktivasyonu vaskülopatide olduğu gibi deri fibrozu olmadan önce ortaya çıkmaktadır [14, 21]. Sistemik sklerozlu hastaların etkilenen dokularının histopatolojik incelemelerinde T lenfositler, B lenfositler, makrofajlar, mast hücre, natural killer hücrelerin infiltrasyonlarına rastlanmıştır [21, 22].

Dokularda CD4 + T hücre artışı söz konusudur. T lenfositlerden salınan IL-4, TGF- β ve IL-17 gibi sitokinlerde ve aktivasyon belirteci olan IL-2 reseptör ekspresyonunda artma gösterilmiştir. Aktive olan T lenfositler CD154/CD40 ligandı ile fibroblastlara bağlanarak ya da IL-4 ve TGF- β gibi profibrotik sitokinler aracılığıyla fibroblastik aktivasyona neden olmaktadır. [21, 22]

SSc'de, B hücreleri de aktive olmaktadır. Hipergamaglobulinemi, otoantikörlerin varlığı ve periferik kanda B hücre iletim sistemi molekülü CD-19 un aşırı ekspresyonu B hücre aktivasyonunu göstermektedir [23]. Hastalığa özgü otoantikörler tanısal belirteç olmanın yanında, otoantikör tipinin hastalığın klinik fenotip farklılığının belirlenmesinde de rolü vardır. Tablo 1' de sklerodermaya özgü otoantikörler gösterilmiştir. B hücrelerinden salgılanan IL-6 ve IL-10 direk ve Th2 hücrelerini indükleyerek kollajen yapımını arttıran sitokinlerin salınımını artırır. B hücrelerinin kendisi de TGF- β salgılayarak direk fibrozise katkıda bulunmaktadır [24].

Tablo 1: Sklerodermaya özgü otoantikolar

Otoantikor	Skleroz tipi	Otoantikor	Skleroz tipi
Anti-Scl-70 (topoizomeraz 1)	Diffüz	Anti-PM/Scl	Diffüz
Anti- sentromer	Lokalize	Anti-RNA polimeraz III	Diffüz
Anti- U3-RNP	Diffüz	Anti-Th/T0	Lokalize

c) Fibrozis

Aktive olmuş fibroblastlar, firotik sürecin anahtar rolünü üstlenirler. Sistemik sklerozda fibroblastların aktivasyonundan hipoksi, endotelial hücreler (endotelin-1 ile) ve inflamatuvar hücreler sorumlu tutulmaktadır. İnflamatuvar hücreler doğrudan ve sitokin ve TGF- β gibi büyüme faktörlerin üretimi ile dolaylı olarak fibrozise katkıda bulunurlar [25].

Aktive fibroblastlar (miyofibroblastlar), ESM yapıtaşlarının sentezi yanında, IL-6, TGF- β , PDGF ve CTGF gibi profibrotik sitokin ve büyüme faktörlerini üretirler. Böylece aktive olduktan sonra otokrin özellik kazanmakta ve aktivasyon için inflamatuvar hücre uyarımına gereksinimleri kalmamaktadır [26].

2.1.4 Tanı kriterleri

Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) ilk kez 1980 yılında skleroderma hastaları için tanı kriterleri oluşturmuştur. Tablo 2’de tanı kriterleri verilmiştir. Bu sınıflandırmada tanı için bir majör kriter ya da 2 minör kriterin olması gerekmektedir [27].

Tablo. 2 1980 ACR tanı kriterleri (Masi AT ve ark. Arthritis Rheum 1980;23:581-90)

Majör Kriter
Parmaklarda ve metakarpofalangeal ya da metatarsofalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte simetrik kalınlaşma, sertleşme ve indurasyon bulunması. Bu değişiklikler ekstremitelerin tümünü, yüz -boyun ve gövdeyi etkileyebilir.
Minör kriterler
Sklerodaktili Dijital ‘pitting’ skar ya da pulpa atrofisi Bibaziller pulmoner fibrozis
❖ Bir major kriter veya iki ya da daha fazla minör kriterin varlığı 97% duyarlılık, 98% özgüllükle tanı konmasını sağlar.

1980 ACR klasifikasyon kriterleri özellikle erken dönem hastalıkla limitli sistemik skleroz tanısında yetersiz kalması yönünden pek çok eleştiri almıştır. Otoantikorlar ve tırnak yatağı kapillerinde olan değişiklikler tanıda önemli bir yere sahiptir. Buna rağmen sınıflandırma kriterleri içinde yer almamaları eleştirilere neden olmuştur. Bu amaçla ACR/EULAR 2013 yılında yeni sınıflandırma kriterleri yayınlamıştır [28]. Bu kriterler tablo 3’de verilmiştir.

Tablo 3. ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterleri

Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması (yeterli kriter)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (yanlızca yüksek olanı skorlayın)	Şiş (puffy) parmaklar	2
	Sklerodaktili	4
Parmak ucu lezyonları (yanlızca yüksek olanı skorlayın)	Parmak ucu ülserleri	2
	Pitting skar	3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
PAH ve/veya İnterstisyel Akciğer Hastalığı (maksimum skor 2)	PAH	2
	İnterstisyel Akciğer Hastalığı	2
Raynaud fenomeni		3
Sistemik skleroz ilişkili otoantikolarlar (maksimum skor 3)	Anti-sentromer Ak	3
	Anti-Scl 70 Ak	
	Anti-RNA polimeraz III Ak	
Çalışmalara alınacak hastalarda kullanılmalıdır. Parmakları içermeyen deri kalınlaşması olan hastalarda veya skleroderma benzeri hastalık varlığı ile kliniğin daha iyi açıklandığı durumlarda kullanılması uygun değildir. Sistemik skleroz klasifikasyonu için toplam skor ≥ 9 olmalı (Sensitivite %91, Spesifite %92)		
ACR: American College of Rheumatology, EULAR: European League Against Rheumatism, PAH : pulmoner arteriyel hipertansiyon		

2.1. 5 Sistemik Skleroz alt tipleri

2.1.5.1 Sınırlı Cilt Tutulumlu Skleroderma (LcSSc)

Bu alt tipte cilt tutulumu sadece yüz, boyun ve ekstremitelerin distaline sınırlıdır. Raynaud fenomeni cilt bulguları çıkmadan çok öncesinde başlamıştır. Özafagus tutulumu ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) diffüz tutulumu göre daha sıktır. Vakaların çoğunda anti-sentromer antikör pozitifdir. CREST

sendromu (kalsinozis kutis, Raynaud fenomeni, özefajial dismotilite, sklerodaktili ve telanjiektazi) bu gruba dâhildir [29].

2.1.5.2 Diffüz Cilt Tutulumlu Skleroderma (DcSCc)

Bu alt grupta eller, yüz ve ayaklardan başka gövde derisinde de tutulum vardır. Distalden başlayarak proksimale doğru yayılım gösterir. Akut başlangıçlı tutulum vardır. İç organ tutulumuna sıklıkla rastlanır. Anti-SCL70 sıklıkla pozitifdir [29].

2.1.5.3 Sistemik Skleroz Sine Skleroderma

Bu alt grup skleroderma cilt bulguları olmaksızın iç organ tutulumu ile seyreder. Tırnak yatağı kapiller bulguları ve otoantikör pozitifliği tanı için yardımcıdır.

2.1.5.4 Çakışma Sendromları

Sistemik skleroz bulguları yanında SLE, RA veya inflamatuvar kas hastalıkları özellikleri olmasıdır.

2.1.6. Sistemik Skleroz Klinik Belirti ve Bulguları

2.1.6.1 Cilt Bulguları

Ciltte fibrozise bağlı sertleşme ve kalınlaşma hastalığın temel cilt bulgusudur. Lokalize formda cilt değişiklikleri eller, ön kol, yüz ve boyun ile sınırlıyken yaygın formda gövdeyi ve ekstremitelerin distal kısımlarını tutar. Raynaud fenomeni sınırlı tutulumda genellikle cilt bulgularından önce başlar.

Bazı olgularda parmaklarda puffy ödem ve kızarıklık olabilir. Dijital iskemiye bağlı pitting skar ve ülserasyonlar görülebilir [2].

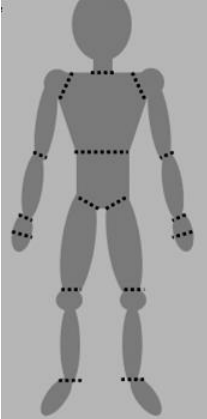
Yaygın formda cilt bulguları daha şiddetli ve hızlı seyreder. İlk bulgu 12-18 ayda yaygın kaşıntıyla birlikte olan yumuşak doku ödemidir. Daha sonra deri kalınlaşmasını dermal fibrozis ve sklerozis takip eder. Tutulum proksimalden başlayarak distale doğru yayılıp gövdeyi tutabilir [2].

Sklerozu göstermek amacıyla skrolama sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en sık kullanılan skrolama sistemi Modifiye Rodnan Skrolama Sistemidir (MRSS). 17 cilt bölgesine tutulum şiddetine göre 0 ile 3 puan (0 normal, 1 hafif, 2 orta, 3 ciddi sklerotik ve kalın) arasında puan verilerek maksimum 51 puan verilir. Şekil 1’de 17 cilt bölgesi gösterilmektedir.

Şekil 1. Modifiye Rodnan Skrolama Sistemi

Modifiye Rodnan Cilt Skoru 0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=ağır

	0	1	2	3
Yüz				
Toraks				
Sağ Üst kol				
Sağ ön kol				
Sağ El				
Sağ Parmaklar				
Sağ Uyluk				
Sağ Bacak				
Sağ Ayak				



	0	1	2	3
Abdomen				
Sağ Üst kol				
Sağ ön kol				
Sağ El				
Sağ Parmaklar				
Sağ Uyluk				
Sağ Bacak				
Sağ Ayak				

Telanjiyektazi yüzeysel damarların genişlemesiyle oluşur. Lokalize ve yaygın sklerodermmanın ikisinde de oluşabilir. Lokalize sklerodermada daha sıktır. Özellikle CREST sendromunda çok yaygın görülür. Tırnak yatağı kapiller anormalliklerine sklerodermada çok sık rastlanır. Sklerodermada gözlenen

kapilleroskopi bulguları; düzensiz genişlemiş kapillerler (>20µm), dev kapillerler (>50 µm), neovaskülarizasyon ve tırnak dibi mikrovasküler ağdaki yapısal bozukluklardır [30].

Raynaud fenomeni soğuğa bağlı vazospazm sonucu el parmaklarında ve vücudun uç bölgelerinde görülen solukluk/soğukluk, siyanoz ve daha sonra kızarıklık ile karakterize durumdur. Sistemik skleroz hastalarının %90'ında gözlenir. Lokalize skleroderma hastalarında tanıdan yıllar önce gözlenen ilk bulgu olabilir. Uzamış vazospazm ve dijital arter tıkanıklıkları sonucu dijital ülserler ve otoamputasyon gözlenebilir.[31]

2.1.6.2 GIS Tutulumu

GIS tutulumu lokalize ve yaygın sklerodermanın her ikisinde de yaygın bir şekilde görülür. Orofarinksten rektuma kadar tüm gastrointestinal sistemde tutulum gözlenebilir. Düz kas tutulumu temel patolojiyi oluşturur. Ağız boşluğunda mikrostomi, dudak derisinde incelme ve atrofi, Sjögren gelişimine sekonder olarak ağız kuruluğu olabilir. Ösefagus distal tutulumu tipiktir. Ösefagus alt uçtaki kas tulumuna bağlı alt ösefagus sfinkteri yetersizliği, disfaji, reflü ösefagit, pirozis, regürjitasyon, boğaz ağrısı, larenjit, dişlerde erozyon, ses kısıklığı görülebilir. Teşhis için manometri, pH monitorizasyonu ve motilite testi kullanılabilir. Gastropareziye bağlı olarak ciddi kramplar ve şişkinlik, gastrik boşalma zamanında azalma gözlenir. Gastrik antral vasküler ektazi hastalığın mikroanjiopatik tutulumunun göstergesidir. İnce barsak hipomotilitesine sekonder ishal atakları görülebilir. Tek başına yâda ishal birlikte olan kabızlık kolon

tutulunun göstergesidir. Kolonun muskularis tabakasında gelişen “patchy atrofi”, transvers ve inen kolonun anti-mezenterik kenarında hastalığa özgü geniş ağızlı divertikül gelişimine yol açar ancak genellikle sorun yaratmaz [32].

2.1.6.3 Kas- İskelet Sistemi Tutulumu

Parmaklarda şişme, artralji, myalji ve yorgunluk sklerodermanın erken bulgularındandır. Artralji, immobilité ve kontraktür periartikuler yapılar ve tendonların fibrozisi sonucu ortaya çıkar. Sıklıkla el eklemleri tutulurken bunun yanında el bileği, dirsek ve ayak bileği de tutulabilir. Tendon krepitasyonu özellikle diffüz sklerodermada sık görülür. El, el bileği, diz ve ayak bileği eklemlerinde sık görülür [33]. Artrit sıklıkla poliartrikuler tutulum şeklindedir ancak oligoartikuler ve monoartikuler tutulumda olabilir. Distal interfalengial eklemler genellikle tutulmaz. Romatoid artrite benzer erozif tutulum olabilir. Bu vakalarda overlap sendromlarla skleroderma ilişkili artropatiyi ayırmak güç olabilir. Tendon krepitasyonu olması birçok çalışmada hastalığın agresif gideceğini ve iç organ tutulumunun olacağını göstergesi olarak kabul edilir. Myopati sıklıkla bulunur, ilerleyici değildir ve kreatin kinaz yüksekliği ile seyreder [34-36].

2.1.6.4 Kardiyak Tutulum

Yama tarzda myokardiyal fibrozis sklerodermanın tipik kardiyak tutulum şeklidir [37]. Myokard ve ileti sistemi fibrozisten etkilenir. Myokard tutulumu sistolik ve daha sıklıkla diyastolik kalp yetmezliğine neden olabilir. Doppler ekokardiyografi ile teşhis edilebilir [38]. Perikarditte sık rastlanan bir bulgudur. İletim sistemi fibrozisine bağlı supraventriküler ve ventriküler aritmiler de

hastalığın seyrinde gözlenebilir. İnflamatuvar myopatisi olanlarda myokardit ve buna bağlı aritmilerde gözlenebilir [39].

2.1.6.5 Pulmoner Tutulum

Pulmoner tutulum özellikle diffuz skleroderma olmak üzere hastaların yaklaşık %70'inde saptanmaktadır. En önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Alveolit, interstisyel akciğer hastalığı ve geç dönemde pulmoner hipertansiyon gelişebilir. Efor dispnesi en sık görülen semptomdur, kuru öksürük ve hipoksemi hastalık seyrinde gelişebilir. En sık görülen patolojik bulgu nonspesifik interstisyel pnömonidir. Tanı için direk grafi, solunum fonksiyon testi ve altın standart olarak HRCT kullanılır. Solunum fonksiyon testinde FVC, TLC ve DLCO düşüklüğü ile giden restriktif tipte solunum yetmezliği paterni görülür. DLCO düşüklüğü erken dönemde saptanır. HRCT' de kalınlaşan interlobular septa, subplevral kistler, bal peteği görünümü tipik interstisyel görünümlerdir [40-42].

2.1.6.6 Pulmoner Arteryal Hipertansiyon

Mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir tutulumdur. Lokalize formda daha sık görülmesine rağmen her iki formda da gözlenebilir. Vasküler rezistansa bağlı olan PAH erken dönemde, akciğer tutulumuna sekonder PAH geç dönemde gözlenir. Erken tanı ve tedavi önemlidir. En sık semptom efor dispnesidir. Asemptomatik hastalar dâhil herkes doppler ekokardiyografi ile yılda bir taranmalıdır. PAH şüphesi olduğunda pulmoner arter kateterizasyonu DLCO/akciğer volüm oranlarının takibi önerilir [43-45].

2.1.6.7 Renal Tutulum

Otopsi çalışmalarında diffüz sklerodermalı hastaların yaklaşık %60-80'inde renal hasar saptanmıştır [46, 47]. Mikroalbüminüri, plazma kreatinin konsantrasyonunun hafif yüksekliği ve/veya hipertansiyon hastaların yaklaşık %5'inde saptanır ancak bunların birçoğu son dönem böbrek yetmezliğine ilerlemez [48-50]. Skleroderma renal kriz ise ani başlayan malign arteryel hipertansiyon, hızla ilerleyen oligürik böbrek yetmezliği ve mikroanjiopatik hemolitik anemiden oluşur. Hızlı gelişen mikroskopik hematüri, hafif proteinüri, hızlı bir şekilde artan azotemi ve sonunda oligüri ve anüri gelişimi ile karakterizedir. Renal tutulum sonucu diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği gelişse de olguların çoğunda özellikle ACE inhibitörlerinin kullanımı ile birkaç ay içinde diyalize gereksinim kalmamaktadır [51].

2.1.7. Tedavi

Skleroderma organ tutulumuna göre tedavi edilmektedir. Bu nedenle tedavi öncesi organ tutulumu açısından hastalar gözden geçirilmelidir. Tedavinin bir basamağını bozuk immün sistem aktivasyonuna yönelik immünsüpresif tedaviler (metotreksat, siklosporin, siklofosfamid, azatiopürin, mikofenolat mofetil, rituksimab) ve olog kök hücre nakli oluşturmaktadır. Bir diğer basamağını fibrinogenez ve vaskülopatiye yönelik tedaviler oluşturmaktadır. Patogenez hedefli tedaviler dışında semptomatik tedaviler de uygulanır [52, 53].

Raynaud fenomeni olan hastalarda ilk basamak tedavi kalsiyum kanal blokerleridir. Vasküler progresyonu azaltmada uzun zamandır önerilen tedavidir.

Renal korumanın yanında sistemik etkileriyle sol ventrikül disfonksiyonunda azalma ve myokardiyal perfüzyonda iyileşme sağlarlar [54, 55]. Dijital ülserli vakalarda vaskülopati patogenezindeki üç temel yolu hedeflemek gerekir; endotelin, prostasiklin ve nitrik oksit. Bu amaçla kullanılan endotelin reseptör antagonisti Bosentan'ın etkinliğini gösteren iki randomize kontrollü çalışma vardır. Bu çalışmalarda plaseboya göre yeni dijital ülser gelişimi 16 haftada %48, 24 haftada %30 oranında azaltmıştır [56, 57]. Prostrasiklin analoglarında olan Iloprostun da SSc'a sekonder dijital ülser tedavisinde yarar sağladığı gösterilmiştir [58]. Nitrik oksit yoluyla ilgili kullanılan fosfodiesteraz -5 inhibitörlerinin de yarar sağladığı gösterilmiştir. Ancak bu konuyla ilgili çalışmalar devam etmektedir [58].

Skleroderma renal kriz sklerodermanın majör komplikasyonlarından. Anti- RNA polimeraz III pozitif hasta grubu renal kriz için yüksek risklidir [59]. ACE inhibitörleri renal kriz tedavisinde ilk basamak tedavidir. Yüksek riskli hastalarda renal hasarı azaltmak için kullanılmaktadır [58]. Son çalışmalar kalsiyum kanal blokörlerinin renal kriz gelişimini önleyici etkisi olduğunu göstermiştir [60].

PAH tanı ve tedavi rehberleri yeni güncellenmiştir. Yeni bilgiler ışığında kombine tedavi daha umut vaat edici gözükmektedir. Tedavinin temelini patogeneizde rol oynayan 3 ana yol oluşturmaktadır (endotelin, prostasiklin ve nitrik oksit yolakları) [61].

Pulmoner fibrozis sklerodermada majör ölüm nedenlerindedir. Tedavi etkileri ve klinik sonuçlarıyla ilgili veriler olmamasına rağmen interstisyel akciğer

hastalığında EUSTAR siklofosamid gibi immunsupresif tedavileri önermektedir [62].

Gastrointestinal tutulumda reflüyü azaltmaya yönelik yaşam tarzı değişikliği, H2 reseptör agonistleri ve proton pompa inhibitörleri, motilite bozukluğunda prokinetik ajanlar kullanılmaktadır.

Kardiyak tutulum da perikardit ve myokardit tedavisinde nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar ve kortikosteroidler kullanılmaktadır

Organ tutulumu olmayan erken diffüz sklerodermada cilt tutulumu için metotreksat tedavisi önerilmektedir [62]. Yapılan gözlemsel çalışmalarda Mikofenolat mofetilin pulmoner fibrozisli hastalarda 5 yıllık sağkalımı arttırdığı gözlemlenmiştir [63]

2.2 ANTİMİKROBİYAL PEPTİDLER

Antimikrobiyal peptidler (AMP) doğal bağışıklığın önemli parçalarından olan katyonik peptidlerdir [64]. 12-50 aminoasit içeren küçük peptidlerdir [65]. AMP'ler polar pozitif yüklü aminoasitlerden oluşan bir hidrofilik kısım ve non-polar nötral aminoasit yan zincirlerini içeren bir hidrofobik kısımdan oluşmaktadır. Tüm canlılarda yüzlerce değişik peptidden oluşmaktadırlar. Şimdiye kadar 1500 den fazla AMP tanımlanmıştır [66].

AMP'ler bakteri, virüs, mantar ve bazı parazitlerden korunmada rol alırlar. Vücutta patojen mikroorganizmalarla en çok karşılaşılan yerler olan solunum, gastrointestinal ve genitoüriner epitelde ve ciltte bulunurlar. Bunun yanında makrofaj ve nötrofillerin granüllerinde de bulunur ve fagosite edilmiş patojenlerin non-oksidatif eliminasyonuna yardım ederler.

2.2.1 Antimikrobiyal Peptidlerin Sentezi

AMP'ler her peptid için bir gen bölgesinden kodlanırlar. Pre-pro-peptid olarak sentezlenirler. Bu pre-pro-peptitler endoplazmik retikulumu hedef alan bir N-terminal sinyal dizisi, bir prosegment ve antimikrobik aktivite gösteren kısım olan bir C-terminal katyonik peptit olmak üzere üç kısımdan oluşurlar. Pro-peptitler hücre içindeki süreçte veya hücre dışına salgılandıktan sonra parçalanırlar. Antimikrobiyal peptitler ya pro-peptit ya da olgun C-terminal peptit şeklinde depolanırlar [67].

2.2.2 Antimikrobiyal Peptidlerin Sınıflandırılması

AMP'ler aminoasit dizilimi, içeriği, büyüklüğü, disülfid bağları ve 3 boyutlu yapısına göre sınıflandırılmaktadırlar. İnsanlarda defensinler, cathelicidin ve histatinler olmak üzere üç grup AMP tanımlanmıştır.

2.2.2.1 Defensin

Defensinler moleküler ağırlıkları 3,5-4,5 kDa arasında değişen katyonik peptidlerdir. Molekül içerisinde 6 adet sistein rezidüsü bulunup, bunlar arasında 3 adet disülfid bağı oluşmaktadır. Bu disülfid köprülerinin yerlerine göre defensinler α , β , θ defensinler olarak sınıflandırılmaktadır [68]. α ve β defensinleri kodlayan gen bölgesi 8 kromozomun p23 bölgesine lokalizedir. θ defensinleri kodlayan gen insanda bulunmakla beraber eksprese edilmemektedir [69]. Defensinlerin molekül yapısı şekil 2'de gösterilmiştir.



Nature Reviews | Immunology

Şekil 2. Defensin Peptid Molekül Yapısı

Alfa defensinler 29-35 aminoasit içeren peptidlerdir. Alfa defensinlerde disülfid bağları karakteristik olarak sistein 1-6, 2-4 ve 3-5 arasında yerleşmiştir. İnsanlarda şimdiye kadar 6 farklı alfa defensin tanımlanmıştır. Bunlardan 1. 2. 3. ve 4. tipler nötrofillerde sentezlendiğinden human nötrofil peptid (HNP 1-4)

olarak adlandırılır. İnsan alfa defensinleri nötrofillerdeki azurofilik granüllerde depolanır. Diğer iki α -defensin, ince barsakların paneth hücrelerinde ve kadın ürogenital kanalın epitel hücrelerinde bulunur [68, 70]. Alfa defensinlerden en potent olanı HNP-1'dir. HNP 1, 2 ve 3 azurofilik granüllerde bol miktarda bulunurken HNP 4 daha az miktarda bulunmaktadır [69]. Alfa defensinlerin fagosite edilmiş patojenleri ortadan kaldırılmada görevli oldukları düşünülmektedir.

β - defensinler 36-42 aminoasit içeren peptidlerdir. β -defensinlerde üç disülfid köprüsü 1-5, 2-4, 3-6 sisteinler arasındadır. İnsanlarda şimdiye kadar 1'den 6'ya kadar numaralandırılmış 6 adet β -defensin belirlenmiştir [68]. hBD-1 solunum ve üriner sistem epiteli tarafından salgılanmaktadır. Bunun yanında oral mukoza, parotisler, pankreas, keratinositler, ürogenital sistem ve ter bezlerinden de salgılanmaktadır. hBD-2 cilt, üriner, gastrointestinal ve respiratuar epitel tarafından sentezlenir. hBD-2 geninin transkripsiyonu TNF- α , IL-1 β , lipopolisakkaritler, mantarlar ve gram negatif-pozitif bakteriler tarafından indüklenmektedir. Bu nedenle sentez ve salınımı inflamatuvar durumlarda artmaktadır. hBD-2 gram negatifler ve mantarlar üzerine bakterisidal etki yaparken, gram pozitifler üzerine bakteriostatik etki yapmaktadır.[4]. hDB-3 en katyonik defensindir. Keratinositlerde, tonsillerde, tükürük ve servikal epitelde yoğun bulunurken, daha az miktarda epitelyal yüzeylerde bulunmaktadır. Diğer beta defensinlerin aksine kalp ve iskelet kası, lökositler gibi nonepitelyal dokulardan da sentezlenmektedirler. Sentezleri bakteriler ve TNF- α ile indüklenmektedir. Diğer beta defensinler gibi gram negatiflere etkilidir. Bunun

yanında çoklu dirençli *S.aureus* ve vankomisin dirençli enterokoklarda dâhil birçok gram pozitif bakteriye mikrobisidaldir. Bu yolla hBD1 ve hBD2 deki gram pozitif etkisizlik açığını kapatmaktadır [4]. hBD4 testis, epididimis, mide antrumu ve uterusunda bulunur. hBD 5 ve 6 ise epididimiste sentezlenmektedir [68, 69].

2.2.2.2 Cathelicidin

3. Kromozomda yerleşim gösteren tek bir gen tarafından (*CAMP* geni) kodlanır. Cathelicidin bu genden pre-pro-peptid yapıda 180 aminoasitlik inaktif öncül molekül olarak sentezlenir. Sentezlenen bu peptide, human cationic antimicrobial peptide-18 (hCAP18) denilmektedir [68]. hCAP-18, prekürsör peptidi, nötrofillerde bulunan proteazların etkisi ile proteolize uğrayarak aktif peptid olan C-terminal “LL37” ve N-terminal “cathelin” kısımlarına ayrılır. LL37 oldukça potent antimikrobiyal aktivite gösterir. Cathelin kısmının fonksiyonu halen bilinmemektedir [71]. Cathelicidinler myeloid prekürsörlerde, nötrofillerde, alveolar makrofajlarda, epitelyal hücrelerde ve keratinositlerde saptanmıştır [72].

2.2.2.3 Histatinler

Histatinler, histidin aminoasidinden zengin küçük katyonik 3-4 kilodalton büyüklüğünde peptidlerdir. Tükürük bezlerinde sentezlenirler. Bu peptidler oral hijyenin ve floranın devamında önemlidirler. Histatin grubunda birkaç peptid olup bunlardan en önemlileri HS1, HS3 ve HS5’ dir. Histatinlerin yapısında 7 histidin ucu olup lineer yapıdadırlar. Ağız sıvılarında amfipatik alfa heliksler oluştururlar. HS5, HS3’ün işlenmesi ile elde edilir ve en güçlü olan peptittir. HS5 mikrobisidal olması yanında periodontal hastalıklara yol açan konak ve bakteriyel enzimleri

inhibe eder. Konak hücrelerden salınan patolojik sitokinlerin yapımını baskırlar [69].

2.2.3 Antimikrobiyal Aktivite Mekanizmaları

AMP'ler bakteriler, virüsler, mantarlar ve bazı parazitler olmak üzere birçok mikroorganizma üzerine geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite gösterir. Antimikrobiyal peptitler etkilerini, mikroorganizmaların membranı ile etkileşerek göstermektedirler. AMP'lerin pozitif yüklü ve hidrofobik olması bu maddelerin bakteri membranıyla etkileşime girmeleri için büyük önem taşımaktadırlar. Gram negatif bakterilerin dış membranında bulunan lipopolisakkarit (LPS) tabakası ve gram pozitif bakterilerde bulunan ve asidik bir polisakkarit olan lipoteikoik asit, peptitlerin bağlanabilmesi için gerekli olan negatif yükü sağlarlar. Ayrıca bakterilerin fosfolipit yapısındaki iç membranının da negatif yüklü oluşu antimikrobik etkiyi artırmaktadır [73].

Defensinler üç boyutlu molekül yapıları nedeniyle oligomerizasyon eğilimindedirler. Oligomerizasyonla patojenlerin membranında por veya iyon kanalı oluşturarak hücre içeriğinin bozulması önemli bir diğer mekanizmadır. Kalsiyum ve magnezyum gibi katyonlar bakterilerdeki lipopolisakkaritler arasında köprü işlevi görmektedir. AMP'lerde katyonik yapıdadırlar. Bu yolla hücre zarında multimerik porlar oluşturmaktadırlar. Bu mekanizmaya "self-promoted uptake" denmektedir. Benzer yolla porlar iyon kanalı etkisi göstererek hücreden elektrolit kaybına ve membranda depolarizasyona yol açmaktadırlar. İyon kaybı hücre içi sinyalizasyonu bozmaktadır. Hücrede DNA, RNA ve protein sentezini engellemektedir [4].

Fagositte edilmiş veya intraselüler patojenler fagozomlarda AMP'ler ile inaktive edilmektedirler. Fagozomlarda dış ortama göre daha yüksek konsantrasyonda AMP bulunması daha etkili eliminasyona neden olmaktadır [74]. AMP'lerin bir diğer etki mekanizması da immunomodulator yoldur. Konağın immun sistemini uyarak inflamasyonu başlatmaktadırlar.

2.2.4 İmmünomodulator Özellikleri

AMP'ler kemotaksis, opsonizasyon, sitokin aktivasyonu ve antijen nötralizasyonu gibi immunomodulator özelliklere sahiptir. Bu etkilerini bazı spesifik reseptörler üzerinden gösterirler. AMP'lerin kemotaktik etkileri mikrobisidal etkileri için gereken konsantrasyondan çok daha düşük dozlarda gerçekleşmektedir. Diğer bir önemli nokta AMP'lerin kemotaktik etkileri hücrelere spesifiktir [75].

Defensinler; monosit, T lenfosit ve dentritik hücrelerde kemotraktan özelliklere sahiptirler. hBD1, hBD2 ve hBD3; T hücreler ve immatür dentritik hücreler üzerinde bulunan kemokin reseptörü CCR6' ya bağlanarak kemotaktik etki gösterirler. Mast hücrelerinde hBD2 direk kemokin reseptörlerini uyarak migrasyon ve degranulasyonu uyarmaktadır [75].

Beta defensinler, başta keratinositler olmak üzere hücrelerden aralarında MCP-1, makrofaj inflamatory protein 3 (MIP 3), RANTES, IL-6, IL-10, TNF- α ve IL-1'inde bulunduğu birçok sitokin ve kemokinin yapımını uyarmaktadır [76]. Beta defensinler CCR6 kemokin reseptörü üzerinden T_H17 hücreleri uyarmaktadırlar. Bu hücrelerin hem aktivasyonuna hem de inflamasyona katılmasına neden olurlar [5, 68]. Hem alfa defensinler hem de beta defensinler

proinflamatuar sitokin yapımını artırır. Böylece hem doğal hem de kazanılmış bağışıklığa katkıda bulunurlar [77, 78]. HNP'ler IL-8 gen transkripsiyonunu artırır ve IL-8'i uyarır. IL-8 nötrofilleri inflamasyon alanına çeken güçlü bir sitokindir. Aktive olmuş nötrofillerden salınan HNP'ler, HNP salınımını daha da artırır [75]. Defensinler immatür dentritik hücrelerin maturasyonunu uyarır ancak maturasyon tamamlandığında bu hücreler üzerindeki kemotaktik aktivite sona erer. Alfa defensinler C1q'ya bağlanarak komplemanı klasik yoldan aktive ederler [75]. Tablo 4'te AMP'lerin kemotaktik etkileri gösterilmiştir.

Tablo.4. İnsan antimikrobiyal peptidlerinin kemotaktik etkileri ve efektör hücreleri.

	Nötrofil	Monosit	CD4+ T hücre	CD8+ T hücre	Dentritik hücre	Mast hücresi
HNP	-	-	+	+	+	
hBD	+	+/-*	+	+	+	+
LL37	+	+	+	?	-	+
Histatin	?	+	?	?	?	

HNP: human neutrophil peptide, hBD: human beta defensin. *Beta defensinlerden sadece hBD3 monositler üzerinde kemotaktik aktivite göstermektedir.

Tüm bu immünmodülatör mekanizmalar patojenle karşılaşıldığında patojenin tanınması, elimine edilmesi, iflamasyonun başlatılması ve sonrasında sonlandırılmasını sağlamaktadır.

2.2.4 AMP'lerin diğ er görev ve aktiviteleri

Alfa defensinler düşük konsantrasyonda solunum yolu epitelinde EGFR aracılığıyla fibroblast ve epitelyal hücrelerin proliferasyonunu uyarır. Bu nedenle alfa defensinlerin solunum yollarının inflamatuvar hastalıklarında iyileşme-remodelling sürecine katkıda bulunduğu düşünülmektedir [68, 74].

Defensinler; protein kinaz C, serpinler, plazminojen ve doku plazminojen aktivatörünü inhibe eder. Bu nedenle sepsiste fibrinoliz sürecinde etkili olmaktadır. Alfa defensinler ACTH reseptörlerine bağlanır ve glukokortikoid yapımını inhibe etmektedirler [74] .

CXCR4 reseptörü; nörogenesis, anjiogenesis, hematopoiesis ve kardiogenesis olaylarında önemli roller üstlenmektedir. hBD3 bu reseptör için ligand olduğundan bu işlevlerde rolü olduğu düşünülmektedir [68].

2.3 Surfaktan Protein- A

Surfaktan Protein-A akciğerlerde alveol ve hava yollarında bulunan büyük multimerik bir proteindir. SP-A amino terminal kollajen benzeri bölgesi ve karboksi terminal lektin bölgesi içeren kollektin protein ailesinin bir üyesidir. SP-A, SP-D gibi pulmoner immun yanıtı düzenlemektedir. Yaklaşık olarak 26-36 kDa boyutunda ve primer translasyonla sentezlenmektedir [79]. SP-A ve SP-D 10. Kromozomun uzun kolundaki bi bölgeden sentezlenmektedir [80, 81]. SP-A ve SP-D; bakteri,virüs, allerjen ve apopitoik hücrelere bağlanabilirler ve opsoninler gibi bu hücre ve atıkların eliminasyonuna sağlamaktadırlar. Diğ er bir

yandan sitokin ve inflamatuvar medyatör yapımını düzenlemektedirler [82, 83]. SP-A, noninfeksiyöz akciğer hastalıklarında da immun yanıtta görev almaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji bölümünde 2015-2016 yılları içinde yeni tanı ve takipli skleroderma hastaları üzerinde yapıldı. Çalışmayı kabul eden sklerodermalı hastaların rutin vizitler sırasında demografik verileri, klinik özellikleri, tutulum yerlerine ait veriler standart formlara işlendi. Hastalardan Alfa defensin, Beta-1 ve Beta-2 defensin düzeyleri ve serum sürfanktan Protein-A düzeyi bakılması için bir defaya mahsus 9 ml biyokimya tüpüne kan alındı. Kontrol grubu olarak herhangi bir inflamatuvar veya romatolojik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet eşlenik sağlıklı bireyler alınarak kan örnekleri toplandı. Tüm bireyler çalışmanın amacı, uygulanacak testler ve kan örneğinin elde edilmesi, olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirildikten sonra yazılı onamları alınarak çalışmaya alındı. Çalışmaya başlamadan önce Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik kurulundan izin alındı.

3.1 Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri

1. 18 -65 yaş aralığında olmak
2. Skleroderma tanı kriterlerini karşılayan hastalar

Çalışmaya alınmama kriterleri

1. Çalışmayı kabul etmeme, bilgilendirilmiş gönüllü onamı imzalamama
2. 18 yaş altında olma
3. Sklerodermaya eşlik eden otoimmün hastalığı veya çakışma sendromu olma
4. Kronik enfeksiyonu olan hastalar
5. İmmün yetmezlik bulunan hastalar
6. Belirgin karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar
7. Çalışmayı kabul etmeme, bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamama

3.2 Kullanılan gereç ve yöntem

3.2.1 Klinik veriler

Çalışmaya başlamadan önce belirlenen standart protokole göre her hasta ile görüşüldü ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların klinik ve laboratuvar verileri ayrıntılı bir şekilde kaydedildi. Genel değerlendirmede demografik veriler yanında sistemik tutulumlar açısından sedimantasyon, CRP, FVC, FEV1, DLCO, ekokardiyografik olarak pulmoner arter basıncı ölçümü incelemeleride eklendi.

3.2.2 Laboratuvar verileri

Hastaların kontrolünde laboratuvar verileri hastane sisteminden kaydedildi. Kontrollerde sedimantasyon, CRP, immunolojik belirteçler, böbrek ve karaciğer

fonksiyon testleri, FVC, FEV1, DLCO, ekokardiyografik olarak pulmoner arter basıncı ölçümü kaydedildi.

3.2.3 Kan örneklerinin eldesi, serum defensin ve human surfaktan protein D düzeylerinin çalışılması

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu bireylerden alınan kan örnekleri, hemen santrifüj edilerek, serum ayrıldı ve çalışılana dek -80°C derin dondurucuda ependorflarda saklandı. Serum surfaktan protein- D, alfa defensin (HNP1), beta-defensin 1 ve 2 düzeyleri tıbbi biyokimya anabilim dalında ELİSA yöntemi ile çalışıldı.

3.3 İstatistiksel yöntemler

Veriler SPSS 22.0 programına (SPSS Inc, Chicago, ABD) kaydedilerek analiz edildi. Sonuçlar devamlı değişkenler veya normal dağılıma uyan veriler için ortalama \pm standart sapma; kategorik ve normal dağılmayan veriler için ortanca (IQR veya minimum-maksimum) olarak verildi. Sağlıklı ve hasta gönüllülerin kategorik verilerin karşılaştırması ki-kare veya Fischer kesin ki-kare testi ile numerik verilerin karşılaştırması Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Korelasyon analizlerinde Spearman testi kullanıldı. Tüm analizlerde $p\leq 0.05$ değeri anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1 Demografik ve Klinik Özellikler

Çalışmaya 42 hasta ve 38 gönüllü olmak üzere toplam 80 birey alındı. Hastaların ortalama yaşı 42 idi. Hastaların 40'ı kadın, 2'si erkekti (Tablo 5). Kontrol grubunun yaş ortalaması 38 olarak hesaplandı. Kontrol grubunun 32'si kadın, 6'sı erkekti.

Tablo 5. Cinsiyet ve yaş ortalamaları

	Kontrol n=38	Skleroderma N=42	p
Yaş, ortalama+/- SD	38±11	42±11	0.003
Kadın/erkek	32/6	40/2	0,14

Hastaların 29'u diffüz sistemik skleroz iken 13'ü sınırlı sistemik sklerozdu. Ortalama hastalık süresi 5.5 yıldır. Hastaların yalnızca ikisi sigara kullanıyordu (tablo 6).

Tablo 6. Hastalık Özellikleri

Hastalık özelliği	(n/%)
Diffüz sistemik Skleroz	29 (69)
Sınırlı Sistemik Skleroz	13 (31)
Hastalık Süresi, yıl	5.5±4.8
Sigara Kullanımı	2 (5)

Hastaların organ tutulumları tablo 7 'de verilmiştir. Akciğer tutulumu 20 hastada saptandı. Akciğer tutulumuna yönelik HRCT sonuçları, tutulum paterni ve aktivitesi tablo 8' de verilmiştir.

Tablo 7. Organ Tutulumları

Organ tutulumu	n (%)
Akciğer tutulumu	20 (47.6)
Pulmoner hipertansiyon	11 (31.4)
Ösefagus tutulumu	13 (31)
İntestinal tutulum	2 (4.8)
Renal kriz	2(4.8)
Cilt tutulumu	36(90)
Telenjektazi	20 (48.8)
Raynaud	41 (97.6)
Dijital ülser	16 (36.8)
Otoantikolarlar	
ANA	38 (95)
Anti-Sc170	27 (67.5)
Anti-sentromer	10 (25)
RNP	0/0
SS-ASS-B	9 (25.7)
	2 (5.7)

Tablo 8. Akciğer tutulum özellikleri

HRCT Bulguları	n (%)
Buzlu cam	14(37.8)
Bal peteği	5 (13,5)
Retiküler	12 (32.4)
Tutulum paterni	
NSIP	8 (44.4)
UIP	10(55.6)
İAH aktivitesi	
İnaktif	7 (35)
Aktif	12 (60)
İntermediate	1 (5)

4.2 Laboratuvar Bulguları

Hastaların ortalama hemogram ve biyokimya değerleri tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların çalışmaya alındıkları sırada laboratuvar bulguları

Laboratuvar bulguları	
Hb (g/dl)	12.35±1.97
Lökosit ($\times 10^3 /\mu\text{L}$)	7289±2004
Lenfosit($\times 10^3 /\mu\text{L}$)	1878±634
Nötrofil ($\times 10^3 /\mu\text{L}$)	4707±1750
Trombosit ($\times 10^3 /\mu\text{L}$)	258.514±60.387
Kreatinin (mg/dL)	0.64±0.25
AST (UI/L)	22.3±11.7
ALT (UI/L)	19,8±13,2
LDH(UI/L)	240.6±71.7
ALP(UI/L)	76.9±27.7
GGT(UI/L)	22.8±17.2

4.3 Skleroderma ve AMP'ler

Skleroderma hastalarında defensin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sürfaktan Protein- A kontrol grubunda hastalara göre daha yüksek saptandı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu. Defensin ve SP-A ortalamaları ve minimum maksimum değerleri Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hasta ve kontrollerin serum antimikrobiyal peptid düzeylerinin karşılaştırması.

	Kontrol n=38	Hasta grubu n=42	p
Beta 1-defensin, pg/mL, median (IQR)	181.69 (35.56)	179.87 (54.39)	0.99
Beta 2-defensin, pg/, median (IQR)	139.27(70.20)	126.90 (117.20)	0.37
Alfa Defensin, ng/mL, , median (IQR)	356.08(441.99)	495.08(723.80)	0.17
Surfaktan P-A ng/mL, , median (IQR)	11.44 (23.29)	6.63(21.03)	0.11

AMP'ler ile Rodnan skoru, pulmoner arter basıncı, , FVC, FEV1, DLCO, sedimantasyon ve CRP ile yapılan korelasyon analizinde alfa defensin ve CRP arasında ters ilişkili bulunmuştur ($r=-.345, p<0,05$). Sedimantasyon arttıkça beta 1-defensin düzeylerinde artış saptanmaktadır ($r=.360, p<0,05$). Beta1-defensin ve beta2-defensin arasında orta düzeyde korelasyon saptanmıştır ($r=.492, p<0,001$).

4.4 Tedavi Özellikleri

Hastaların kullandığı tedavi rejimleri Tablo 11 'de verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların örneklem sırasında aldıkları tedaviler

Tedavi	N (%)
Mikofenolat mofetil	3 (7.1)
Siklofosfamid	6 (14.3)
ACE inhibitörü/ARB	21 (25.6)
Hidroksiklorokin	32 (76.2)
Kortikosteroid	15 (35.7)
Azatioprin	7 (16.7)
Metotreksat	5 (11.9)
Kalsiyum kanal blokörü	14 (33.3)
Asetil salisilik asit	26 (61.9)

5. TARTIŞMA

5.1 Demografik Özellikler

Çalışma hasta ve kontrol grubu içeren kesitsel bir çalışma olarak dizayn edildi. Çalışmaya alınma şartlarına göre belirlenen 42 hasta ve 38 gönüllü kabul edildi.

Hastaların yaş ortalaması 42 olması hastalığın görülme sıklığının 30-50 yaş arasında olması ile uyumluydu. Hastaların kadın/erkek oranı 20/1 olarak saptandı. Literatürdeki orandan daha fazla saptanması hasta sayısındaki yetersizlikten kaynaklandığını düşündürmektedir. Hastaların yaklaşık % 69 ‘u diffüz skleroderma, %31’i limitli sklerodermaydı. Noah ve ark. yaptığı bir seride diffüz sklerodermanın insidans ve prevalansının (milyonda 6.1 ve 57), lokalize sklerodermaya (milyonda 15,2 ve 540) göre daha düşük olduğu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda daha fazla diffüz Ssc olması hasta seçimimizden kaynaklanmaktadır [84].

Organ tutulumlarına bakıldığında; PAH, pulmoner arter kateterizasyonu ile yapılan bir çalışmada %12 oranında saptanmıştır [85]. Bizim çalışmamızda

PAH oranı %31.4 olarak saptanmıştır. Bu farklılık hastaların rutin olarak PAH açısından ekokardiyografi ile taranmasından kaynaklanabilir. Diğer bir neden de, bu çalışmada pulmoner hipertansiyon tanısında ekokardiyografik tanımlama kullanılmıştır. EKO ile yapılan çalışmalar da pulmoner hipertansiyon oranı değişkenlik göstermektedir. İnterstisyel akciğer hastalığı sistemik sklerozda önemli mortalite nedenidir. SFT 'de bozukluk yaklaşık %70 oranında bildirilmektedir. Bizim çalışmamızda görüntüleme ile saptanan interstisyel akciğer hastalığı hastaların %73.8'in de vardı. Klinik anlamlı akciğer tutulumu ise hastaların %42.9'unda mevcuttu.. İnterstisyel akciğer hastalığını saptamada SFT ve HRCT birlikte kullanımı daha güvenilir sonuç vermektedir.

5.2 AMP ve Akciğer Hastalıkları

AMP düzeyleri inflamatuvar akciğer hastalıklarında artış göstermektedir. Yapılan bir çalışmada ARDS'li hastaların BAL örneklerinde HNP düzeylerinin 50 kat daha fazla bulunduğu gösterilmiştir [86]. Noriho Sakamoto ve ark. yaptığı bir çalışmada intersitisyel pnömoni (IP) tanılı hastalarda AMP düzeylerini çalışmıştır. Çalışmaya 21 akut ataklı IP, 44 stabil IP, 9 enfekte IP hastası ve 23 sağlıklı kontrol almıştır. Alfa- defensin düzeyi akut ataktaki hastalarda anlamlı olarak artmış olarak saptanmıştır. Beta-defensin 2 stabil IP'li hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır [87]. Mukae ve ark. IPF'li hastalarda yaptığı çalışmada serum alfa-defensin düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu saptanmıştır. Bronkoalveolar lavaj düzeyleri arasında fark saptanmamıştır [88]. Mukae ve ark IPF, COP (kriptojenik organize pnömoni), PAP (pulmoner alveolar proteinozis), sarkoidoz ve NSIP (idiopatik nonspesifik

interstisyel pnömoni) hastalarının defensin düzeylerini karşılaştırdığı çalışmada serum defensin düzeylerini kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Hastalıklar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır. Beta defensin 1 düzeyleri IPF, COP, NSIP ve sarkoidoz hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Beta-2 defensin düzeyleri ise sarkoidoz ve IPF hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır [89].

Bizim çalışmamızda interstisyel akciğer tutulumu olan hastalar ile tutulum olmayan hastalar arasında defensin ve serum surfaktan protein-A düzeyleri arasında fark saptanmamıştır. Bunun nedeni hastaların almakta olduğu tedavilerle ilişkili olabilir. Tedavi almayan yeni tanı hastalarla ve daha fazla hasta sayısına sahip yeni çalışmalar yapılmalıdır. Çalışmamız kesitsel çalışma olup hastalık aktivasyon dönemlerini ayırt etmemektedir. Defensinler nötrofillerden salınan ve akut inflamasyon döneminde artış gösteren peptidler olduğu için aktif hastalık döneminde de değerlendirilmesi gerekmektedir yani aktif hastalık dönemlerini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

5.3 AMP ve İnflamatuar Hastalıklar

AMP doğal bağışıklık sisteminin bir parçasıdır. İmmunmodulator olarak etki yapabilmektedir [75]. İnflamatuar hastalıkların patogenezinde ve aktivasyonunda bir marker olarak kullanılması için bazı inflamatuvar hastalıklarda düzeyleri çalışılmıştır. Romatoid Artrit, SLE, inflamatuvar barsak hastalıkları, psöriazis ve atopik dermatit ve ailevi Akdeniz ateşi (FMF) gibi hastalıklarda AMP düzeyleri çalışılmıştır. Hiroyuki Tamiya ve ark. yaptığı çalışmada aktif SLE hastalarında defensin ve cathelicidin düzeylerini anlamlı

yüksek bulunmuştur [90]. Patrick A. M. Jansen ve arkadaşlarının psöriazis hastalarında yaptığı çalışmada beta-2-defensin düzeylerinin psöriazis aktivitesini göstermede iyi bir marker olabileceğini ileri sürmüştür [91]. Tufan ve arkadaşlarının FMF'li hastalarda yaptığı çalışmada ise alfa-defensin ve cathelicidin düzeyleri sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Ancak beta-2-defensin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır [92].

5.4 AMP ve Sistemik Skleroz

Sistemik Sklerozlu hastalarda AMP düzeylerinin çalışıldığı literatürde çalışma yoktur. Biz bu çalışmayı; sistemik tutulumu olması , akciğer tutulumu olarak fibrozis ile gitmesi ve inflamatuvar bir hastalık olması nedeniyle sistemik sklerozlu hastalarda AMP düzeylerinin bir aktivite belirteci olarak kullanılabilirliğini test etmek amacıyla tasarladık. Çalışmamızda alfa ve beta defensin düzeyleri hasta grubuna göre yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Hastaların büyük bir kısmının romatoloji bölümünde takipli ve hastalığın aktif tutulumunun az olması nedeniyle AMP düzeyleri farklı saptanmamıştır. Yine akciğer tutulumu olan hastaların tedavi altında olması akciğer tutulumu olan ve olmayan hastaların arasında fark saptanmamasını açıklamaktadır. Hastaların aktif dönemlerinde AMP düzeyleri bakılarak yapılan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Vaka sayısının sınırlı olması çalışmadaki bir diğer kısıtlılıktır. Bu konuda daha fazla vaka içeren kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Serum antimikrobiyal peptidleri, çevresel faktörlerden etkilenmeye açık olan birçok inflamatuvar hastalığın patogenezinde rol aldığı gösterilen

moleküllerdir. Bu moleküllerin sistemik skleroz seyrine ve patogeneğine katkısının olup olmadığının anlaşılması için daha fazla hastayı içeren ve ayrıntılı moleküler testleri kapsayan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. REFERANSLAR

1. Almeida, C., I. Almeida, and C. Vasconcelos, *Quality of life in systemic sclerosis*. Autoimmunity reviews, 2015. **14**(12): p. 1087-1096.
2. Budd, R.C., I.B. McInnes, and S. Ruddy, *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 2008: Elsevier W.B. Saunders.
3. Oppenheim, J., et al., *Roles of antimicrobial peptides such as defensins in innate and adaptive immunity*. Annals of the rheumatic diseases, 2003. **62**(suppl 2): p. ii17-ii21.
4. Schneider, J.J., et al., *Human defensins*. Journal of Molecular Medicine, 2005. **83**(8): p. 587-595.
5. Kolls, J.K., P.B. McCray, and Y.R. Chan, *Cytokine-mediated regulation of antimicrobial proteins*. Nature Reviews Immunology, 2008. **8**(11): p. 829-835.
6. Rivas-Santiago, B., et al., *Expression of cathelicidin LL-37 during Mycobacterium tuberculosis infection in human alveolar macrophages, monocytes, neutrophils, and epithelial cells*. Infection and immunity, 2008. **76**(3): p. 935-941.
7. de Oca, E.P.-M., *Human β -defensin 1: a restless warrior against allergies, infections and cancer*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2010. **42**(6): p. 800-804.
8. Vordenbäumen, S., et al., *Elevated levels of human beta-defensin 2 and human neutrophil peptides in systemic lupus erythematosus*. Lupus, 2010. **19**(14): p. 1648-1653.
9. Sthoeger, Z.M., et al., *High α - defensin levels in patients with systemic lupus erythematosus*. Immunology, 2009. **127**(1): p. 116-122.
10. Jimenez, S.A., *Role of endothelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of the vascular alterations in systemic sclerosis*. ISRN rheumatology, 2013. **2013**.
11. Wollheim, F., *Classification of systemic sclerosis. Visions and reality*. Rheumatology, 2005. **44**(10): p. 1212-1216.
12. Luo, Y., et al., *Systemic sclerosis: genetics and epigenetics*. Journal of autoimmunity, 2013. **41**: p. 161-167.
13. LeRoy, E.C., *Systemic sclerosis: a vascular perspective*. Rheumatic Disease Clinics of North America, 1996. **22**(4): p. 675-694.
14. Prescott, R.J., et al., *Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma*. The Journal of pathology, 1992. **166**(3): p. 255-263.
15. Pattanaik, D., et al., *Pathogenesis of systemic sclerosis*. Frontiers in immunology, 2015. **6**.

16. Fleischmajer, R., et al., *Skin Capillary Changes in Early Systemic Scleroderma: Electron Microscopy and in Vitro Autoradiography With Tritiated Thymidine*. Archives of dermatology, 1976. **112**(11): p. 1553-1557.
17. Hummers, L.K., *Microvascular damage in systemic sclerosis: detection and monitoring with biomarkers*. Current rheumatology reports, 2006. **8**(2): p. 131-137.
18. Rajkumar, V.S., et al., *Shared expression of phenotypic markers in systemic sclerosis indicates a convergence of pericytes and fibroblasts to a myofibroblast lineage in fibrosis*. Arthritis research & therapy, 2005. **7**(5): p. R1113.
19. Distler, O., et al., *Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers*. Arthritis Res, 2002. **4**(6): p. R11.
20. Mackiewicz, Z., et al., *Increased but imbalanced expression of VEGF and its receptors has no positive effect on angiogenesis in systemic sclerosis skin*. Clinical and experimental rheumatology, 2002. **20**(5): p. 641-646.
21. Gu, Y.S., et al. *The immunobiology of systemic sclerosis*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008. Elsevier.
22. Sakkas, L.I., I.C. Chikanza, and C.D. Platsoucas, *Mechanisms of disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis*. Nature Clinical Practice Rheumatology, 2006. **2**(12): p. 679-685.
23. Sato, S., et al., *Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells*. Arthritis & Rheumatism, 2004. **50**(6): p. 1918-1927.
24. Zuber, J.-P. and F. Spertini, *Immunological basis of systemic sclerosis*. Rheumatology, 2006. **45**(suppl 3): p. iii23-iii25.
25. Distler, J.H., et al., *Hypoxia - induced increase in the production of extracellular matrix proteins in systemic sclerosis*. Arthritis & Rheumatism, 2007. **56**(12): p. 4203-4215.
26. Sakkas, L.I., *New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis*. Autoimmunity, 2005. **38**(2): p. 113-116.
27. Masi, A.T., *Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma)*. Arthritis & Rheumatism, 1980. **23**(5): p. 581-590.
28. Hoogen, F., et al., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative*. Arthritis & Rheumatism, 2013. **65**(11): p. 2737-2747.
29. LeRoy, E.C., et al., *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis*. The Journal of rheumatology, 1988. **15**(2): p. 202.
30. Ranque, B., et al., *A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies*. Annals of the rheumatic diseases, 2009. **68**(9): p. 1474-1477.
31. Saigal, R., et al., *Raynaud's phenomenon*. J Assoc Physicians India, 2010. **58**: p. 309-13.
32. Whitehead, W.E., et al., *Rectosigmoid motility and myoelectric activity in progressive systemic sclerosis*. Gastroenterology, 1989. **96**(2): p. 428-432.

33. Morrisroe, K.B., M. Nikpour, and S.M. Proudman, *Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis*. Rheumatic Disease Clinics of North America, 2015. **41**(3): p. 507-518.
34. Steen, V.D. and T.A. Medsger, *The palpable tendon friction rub*. Arthritis & Rheumatism, 1997. **40**(6): p. 1146-1151.
35. Doré, A., et al., *Significance of palpable tendon friction rubs in early diffuse cutaneous systemic sclerosis*. Arthritis care & research, 2013. **65**(8): p. 1385-1389.
36. Lóránd, V., L. Czirják, and T. Minier, *Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis*. La Presse Médicale, 2014. **43**(10): p. e315-e328.
37. Tzelepis, G.E., et al., *Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study*. Arthritis & Rheumatism, 2007. **56**(11): p. 3827-3836.
38. de Groote, P., et al., *Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis*. Annals of the rheumatic diseases, 2008. **67**(1): p. 31-36.
39. Deswal, A. and W.P. Follansbee, *Cardiac involvement in scleroderma*. Rheumatic Disease Clinics of North America, 1996. **22**(4): p. 841-860.
40. Bouros, D., et al., *Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2002. **165**(12): p. 1581-1586.
41. Travis, W.D., et al., *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2008. **177**(12): p. 1338-1347.
42. Schmidt, K., et al., *Bronchoalveolar lavage fluid cytokines and chemokines as markers and predictors for the outcome of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients*. Arthritis research & therapy, 2009. **11**(4): p. 1-11.
43. Avouac, J., et al., *Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies*. The Journal of rheumatology, 2010. **37**(11): p. 2290-2298.
44. Galiè, N., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension*. European heart journal, 2009. **30**(20): p. 2493-2537.
45. Hachulla, E., et al., *Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinérAIR-Sclérodermie study*. Rheumatology, 2009. **48**(3): p. 304-308.
46. MEDSGER, T.A., et al., *Survival with systemic sclerosis (scleroderma): a life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients*. Annals of Internal Medicine, 1971. **75**(3): p. 369-376.
47. Medsger, T.A. and A.T. Masi, *Survival with scleroderma—II: A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male US veteran patients*. Journal of chronic diseases, 1973. **26**(10): p. 647-660.
48. TRAUB, Y.M., et al., *Hypertension and Renal Failure (Scleroderma Renal Crisis) in Progressive Systemic Sclerosis: REVIEW OF A 25-YEAR EXPERIENCE WITH 68 CASES*. Medicine, 1983. **62**(6): p. 335-352.
49. TUFFANELLI, D.L. and R. Winkelmann, *Systemic scleroderma: a clinical study of 727 cases*. Archives of Dermatology, 1961. **84**(3): p. 359-371.

50. Nikpour, M., et al., *Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort*. *Arthritis Res Ther*, 2011. **13**(6): p. R211.
51. Steen, V.D., *Renal involvement in systemic sclerosis*. *Clinics in dermatology*, 1994. **12**(2): p. 253-258.
52. Blank, N., R. Max, and H.-M. Lorenz, *The role of DMARDs in systemic sclerosis therapy*. *Rheumatology*, 2006. **45**(suppl 3): p. iii42-iii44.
53. Milanetti, F., et al., *Autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis*. *Current stem cell research & therapy*, 2011. **6**(1): p. 16-28.
54. Ennis, H., et al., *Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon*. The Cochrane Library, 2016.
55. Montanelli, G., et al., *Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series*. *Clinical and experimental rheumatology*, 2012. **31**(2 Suppl 76): p. 135-139.
56. Korn, J., et al., *Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist*. *Arthritis & Rheumatism*, 2004. **50**(12): p. 3985-3993.
57. Matucci-Cerinic, M., et al., *Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. *Annals of the rheumatic diseases*, 2011. **70**(1): p. 32-38.
58. Elhai, M., et al., *Systemic sclerosis: Recent insights*. *Joint Bone Spine*, 2015. **82**(3): p. 148-153.
59. Shanmugam, V.K. and V.D. Steen, *Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management*. *Current opinion in rheumatology*, 2012. **24**(6): p. 669.
60. Hudson, M., et al. *Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis—results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014. Elsevier.
61. Galiè, N., et al., *Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013. **62**(25_S).
62. Kowal-Bielecka, O., et al., *EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR)*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2009. **68**(5): p. 620-628.
63. Frech, T.M., et al., *Treatment of early diffuse systemic sclerosis skin disease*. *Clinical and experimental rheumatology*, 2013. **31**(2 0 76): p. 166.
64. Hancock, R.E., *Cationic peptides: effectors in innate immunity and novel antimicrobials*. *The Lancet infectious diseases*, 2001. **1**(3): p. 156-164.
65. Lai, Y. and R.L. Gallo, *AMPed up immunity: how antimicrobial peptides have multiple roles in immune defense*. *Trends in immunology*, 2009. **30**(3): p. 131-141.
66. Bahar, A.A. and D. Ren, *Antimicrobial peptides*. *Pharmaceuticals*, 2013. **6**(12): p. 1543-1575.
67. Nicolas, P., D. Vanhoye, and M. Amiche, *Molecular strategies in biological evolution of antimicrobial peptides*. *Peptides*, 2003. **24**(11): p. 1669-1680.

68. Guaní-Guerra, E., et al., *Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease*. Clinical Immunology, 2010. **135**(1): p. 1-11.
69. De Smet, K. and R. Contreras, *Human antimicrobial peptides: defensins, cathelicidins and histatins*. Biotechnology letters, 2005. **27**(18): p. 1337-1347.
70. Ganz, T., et al., *Defensins. Natural peptide antibiotics of human neutrophils*. Journal of Clinical Investigation, 1985. **76**(4): p. 1427.
71. Sørensen, O.E., et al., *Human cathelicidin, hCAP-18, is processed to the antimicrobial peptide LL-37 by extracellular cleavage with proteinase 3*. Blood, 2001. **97**(12): p. 3951-3959.
72. Ganz, T., *Antimicrobial polypeptides*. Journal of leukocyte biology, 2004. **75**(1): p. 34-38.
73. Hancock, R.E., *The bacterial outer membrane as a drug barrier*. Trends in microbiology, 1997. **5**(1): p. 37-42.
74. Diamond, G., et al., *The roles of antimicrobial peptides in innate host defense*. Current pharmaceutical design, 2009. **15**(21): p. 2377.
75. Yang, D., O. Chertov, and J.J. Oppenheim, *Participation of mammalian defensins and cathelicidins in anti-microbial immunity: receptors and activities of human defensins and cathelicidin (LL-37)*. Journal of leukocyte biology, 2001. **69**(5): p. 691-697.
76. Shi, J., et al., *A novel role for defensins in intestinal homeostasis: regulation of IL-1 β secretion*. The journal of immunology, 2007. **179**(2): p. 1245-1253.
77. Pazgier, M., et al., *Human β -defensins*. Cellular and Molecular Life Sciences CMLS, 2006. **63**(11): p. 1294-1313.
78. Chaly, Y.V., et al., *Neutrophil alpha-defensin human neutrophil peptide modulates cytokine production in human monocytes and adhesion molecule expression in endothelial cells*. European cytokine network, 2000. **11**(2): p. 257-266.
79. Goto, H., A. Mitsuhashi, and Y. Nishioka, *Role of surfactant protein A in non-infectious lung diseases*. The Journal of Medical Investigation, 2014. **61**(1.2): p. 1-6.
80. Holmskov, U., S. Thiel, and J.C. Jensenius, *Collectins and ficolins: humoral lectins of the innate immune defense*. Annual review of immunology, 2003. **21**(1): p. 547-578.
81. Bruns, G., et al., *The 35 kd pulmonary surfactant-associated protein is encoded on chromosome 10*. Human genetics, 1987. **76**(1): p. 58-62.
82. Wright, J.R., *Immunoregulatory functions of surfactant proteins*. Nature Reviews Immunology, 2005. **5**(1): p. 58-68.
83. Pastva, A.M., J.R. Wright, and K.L. Williams, *Immunomodulatory roles of surfactant proteins A and D: implications in lung disease*. Proceedings of the American Thoracic Society, 2007. **4**(3): p. 252-257.
84. Rosa, J.E., et al., *Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires*. JCR: Journal of Clinical Rheumatology, 2011. **17**(2): p. 59-63.
85. Nikpour, M., et al., *Epidemiology of systemic sclerosis*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2010. **24**(6): p. 857-869.

86. Ashitani, J.-i., et al., *High concentrations of α -defensins in plasma and bronchoalveolar lavage fluid of patients with acute respiratory distress syndrome*. Life sciences, 2004. **75**(9): p. 1123-1134.
87. Sakamoto, N., et al., *Elevated plasma α -defensins in patients with acute exacerbation of fibrotic interstitial pneumonia*. Respiratory medicine, 2015. **109**(2): p. 265-271.
88. Mukae, H., et al., *Raised plasma concentrations of α -defensins in patients with idiopathic pulmonary fibrosis*. Thorax, 2002. **57**(7): p. 623-628.
89. Mukae, H., et al., *Elevated BALF concentrations of α - and β -defensins in patients with pulmonary alveolar proteinosis*. Respiratory medicine, 2007. **101**(4): p. 715-721.
90. Tamiya, H., et al., *Defensins and cathepsin G-ANCA in systemic lupus erythematosus*. Rheumatology international, 2006. **27**(2): p. 147-152.
91. Jansen, P.A., et al., *β -Defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin*. PloS one, 2009. **4**(3): p. e4725.
92. Tufan, A., et al., *Serum antimicrobial peptides in patients with familial Mediterranean fever*. Peptides, 2014. **57**: p. 17-19.

7.ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Tuğçe Emiroğlu

Dođum Yeri ve Tarihi: Trabzon/02.02.1987

Eđitimi :

Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Eđitimi(2016)

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakóltesi (2011)

Tevfik Serdar Anadolu Lisesi (2005)

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Bilimsel Etkinlikleri :

- a. A lepromatous lepra case presented like diabetic foot (ECE-2014 poster)
- b. Thyroid malignancy risk of incidental thyroid nodules in patients with non-thyroid cancer (ECE-2015, TEMD 2015 poster)
- c. ANCA ilişkili vaskülit ve Çölyak hastalığı birlikteliği: Bir olgu sunumu (18. Ulusal Hipertansiyon ve Nefroloji Kongresi poster)