



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA
SERUM SCUBE 1,2 VE 3 SEVİYESİNİN;
KLİNİK BULGULARLA VE ULTRASONOGRAFİK DERİ
KALINLIĞI İLE OLAN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

DR.İBRAHİM GÜNDÜZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR 2018



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA
SERUM SCUBE 1,2 VE 3 SEVİYESİNİN;
KLİNİK BULGULARLA VE ULTRASONOGRAFİK DERİ
KALINLIĞI İLE OLAN İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**DR. İBRAHİM GÜNDÜZ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. REMZİ ÇEVİK**

DİYARBAKIR 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, tezimin oluşumu ve tamamlanmasında değerli fikirleri ile bana yol gösteren Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanımız, değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Remzi ÇEVİK'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca çalışma olanığı bulduğum, bilgi ve deneyimlerini benle paylaşan değerli Hocalarım'a,

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım başta araştırma görevlisi arkadaşlarım olmak üzere tüm Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı çalışanlarına;

Ve hayatımın her aşamasında bana destek veren ve yanımda olan biricik AİLEM'e teşekkür ederim.

ÖZET

Sistemik skleroz etyolojisi bilinmeyen, kronik, multisistemik, otoimmün bir hastalıktır. Patogenezinin vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozis triadından meydana geldiği kabul edilmektedir. Ancak patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE); sekretuar veya membran proteinleri olarak bilinen, yeni tanımlanmış bir protein ailesidir. Anjiyogenez ve inflamasyon ile ilişkisi gösterilmiştir. Bu çalışmada Sistemik skleroz'da serum SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 seviyesinin; klinik bulgularla ve ultrasonografik deri kalınlığı ile olan ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

Çalışmaya ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflama kriterlerini karşılayan 30 hasta ve yaş-cinsiyet olarak hasta grubuyla uyumlu olan, bilinen hastalığı olmayan 44 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların değerlendirilmesinde; Valentini hastalık aktivite indeksi, modifiye Rodnan deri skorlaması, Duruöz el indeksi, HAQ stanford sağlık değerlendirme anketi ve SF-36 formları kullanıldı. Eş zamanlı olarak ultrasonografik deri kalınlığı ölçümleri yapıldı. Serum SCUBE düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) ile ölçüldü.

Sistemik sklerozlu hastaların serum SCUBE düzeyleri ile kontrol grubunun serum SCUBE düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı (SCUBE-1 için p:0.126, SCUEB-2 için p:0.176, SCUBE-3 için p:0.195). Yapılan korelasyon analizlerinde serum SCUBE-1 düzeyi ile FEV-1 arasında negatif korelasyon (p:0.036); serum SCUBE-2 düzeyi ile Duruöz el indeksi arasında pozitif korelasyon (p:0.029), zorlu vital kapasite (FVC) değeri arasında negatif korelasyon (p:0,032), Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) değeri arasında anlamlılık düzeyine yaklaşan negatif korelasyon (p:0.054), hemoglobin düzeyi arasında negatif korelasyon (p:0.01) ve serum C4 düzeyi arasında pozitif korelasyon (p:0.04); serum SCUBE-3 ile ekokardiyografik pulmoner arter basıncı arasında negatif korelasyon (p:0.014) ve CK düzeyi arasında pozitif korelasyon (p:0.04) izlenmiştir. Serum SCUBE düzeyleri ile ultrasonografik deri kalınlıkları arasında korelasyon izlenmemiştir. Ancak ultrasonografik deri kalınlığı ile modifiye Rodnan deri skoru arasında pozitif korelasyon (p:0.001) izlenmiştir.

Sonuç olarak; serum SCUBE düzeylerinin sistemik skleroz patogenezindeki rollerini araştırdığımız çalışmamızda, hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi. Serum SCUBE düzeyleri bazı klinik ve laboratuvar parametreler arasında korelasyon izlendi. Bu moleküllerin sistemik skleroz seyrinde ve patogenezinde katkısının daha iyi anlaşılması için yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



ABSTRACT

Systemic sclerosis is a chronic, multisystemic, autoimmune disease with unknown etiology. It is accepted that the pathogenesis is due to vasculopathy, immunological activation and fibrosis triad. However, the pathogenesis has not been fully elucidated. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE) is a family of newly defined proteins known as secretagogues or membrane proteins. These proteins have been shown to be associated with angiogenesis and inflammation. In this study, we aimed to investigate serum levels of SCUBE-1, SCUBE-2 and SCUBE-3 in systemic sclerosis; and association with clinical findings and ultrasonographic skin thickness.

Thirty patients who met the ACR / EULAR 2013 criteria for scleroderma and 44 healthy volunteer who matched the patient group in terms of age and gender were included in the study. Valentini disease activity index, modified Rodnan skin score, Duruöz hand index, HAQ stanford health assessment questionnaire and SF-36 forms were used in the evaluation of patients. Simultaneous ultrasonographic skin thickness measurements were performed. Serum SCUBE levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

There was no statistically significant difference between the serum SCUBE levels of the patients with systemic sclerosis and the control group (p: 0.126 for SCUBE-1, p: 0.176 for SCUEB-2, p: 0.195 for SCUBE-3). In correlation analysis; negative correlation was determined between serum SCUBE-1 level and FEV-1 (p: 0.036); positive correlation was found between serum SCUBE-2 level and Duruöz hand index (p: 0.029), negative correlation with the FVC value (p: 0.032), the DLCO value (p: 0.054), hemoglobin level (p: 0.01) and serum C4 levels (p: 0.04); and finally negative correlation between serum SCUBE-3 and echocardiographic pulmonary artery pressure (p: 0.014) and CK level (p: 0.04) was found. There was no correlation between serum SCUBE levels and ultrasonographic skin thicknesses. However, there was a positive correlation between the ultrasonographic skin thickness and the modified Rodnan skin score (p: 0.001).

In conclusion, we investigated the role of serum SCUBE levels in the pathogenesis of systemic sclerosis and we found no statistically significant difference between patient and control group. Serum SCUBE levels correlated with some clinical and laboratory parameters. Further clinical trials are needed to better understand the contribution of these molecules to the pathogenesis and progression of systemic sclerosis.



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR	ix
GRAFİKLER	xii
RESİMLER	xiii
TABLolar.....	xiv
ŞEKİLLER	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.SİSTEMİK SKLEROZ TANIMI	3
2.2. SİSTEMİK SKLEROZ EPİDEMİYOLOJİSİ	3
2.3. SİSTEMİK SKLEROZ ETYOLOJİSİ	4
2.3.1. Genetik	4
2.3.2. Çevresel Faktörler	6
2.3.3. Enfeksiyöz Ajanlar	6
2.3.4. Mikrokimerizm	7
2.4. SİSTEMİK SKLEROZ PATOGENEZİ	7
2.4.1. Vasküler Hasar.....	7
2.4.2. İmmün Aktivasyon.....	10
2.4.3. Fibrozis	14
2.5 SİSTEMİK SKLEROZ SINIFLANDIRILMASI	15
2.5.1. Pre-Skleroderma	15

2.5.2 Sınırlı Kutanöz Sistemik Skleroz (lcSSc)	15
2.5.3. Diffüz Kutanöz Sistemik Skleroz (dcSSc).....	15
2.5.4. Sistemik Sklerozis Sine Skleroderma (Sklerodermasız Skleroderma)	16
2.5.5. Çakışma(overlap) sendromları	16
2.6. SİSTEMİK SKLEROZ KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI.....	16
2.6.1. Raynaud Fenomeni	16
2.6.2 Deri Tutulumu	17
2.6.3. Gastrointestinal Sistem (GİS) Tutulumu.....	18
2.6.4. Pulmoner Tutulum	18
a-) İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH):	19
İnterstisyel akciğer hastalığı.....	19
b-) Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH):.....	20
2.6.5. Kalp tutulumu.....	20
2.6.6. Böbrek tutulumu	21
2.6.7. Kas-iskelet sistemi tutulumu	21
2.6.8 Sistemik skleroz ve malignite	22
2.7. SİSTEMİK SKLEROZ TANI.....	22
2.8. SİSTEMİK SKLEROZ TEDAVİSİ	24
2.8.1. Raynaud Fenomeni ve Dijital Ülserlerin Tedavisi	24
2.8.2. Deri Tutulumu Tedavisi	25
2.8.3. Gastro intestinal Sistem Tutulumu Tedavisi	25
2.8.4. İnterstisyel Akciğer Hastalığı Tedavisi	26
2.8.5 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi	26
2.8.6. Böbrek Tutulumu Tedavisi	27
2.8.7. Yüksek doz immünsupressif tedavi ve otolog kemik iliği transplantasyonu (O-KİT)	28
2.9. SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA PROGNOZ.....	28

2.10. SİGNAL PEPTİDE-CUB-EGF DOMAIN-CONTAINING PROTEİN.....	28
2.11. ULTRASONOGRAFİK DERİ KALINLIĞI	31
3. MATERYAL METOD.....	33
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	33
3.2. KLİNİK VERİLER	34
3.3. ULTRASONOGRAFİK DERİ KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ	36
3.4. KAN ÖRNEKLERİNİN ELDESİ VE LABORATUVAR VERİLERİ	37
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	37
4.BULGULAR.....	38
4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER	38
4.2 LABORATUVAR BULGULARI.....	44
4.3. ULTRASONOGRAFİK BULGULAR.....	45
4.4. SERUM SCUBE DÜZEYLERİ.....	47
4.5. SERUM SCUBE DÜZEYLERİNİN KLİNİK LABORATUVAR VE ULTRASONOGRAFİK BULGULAR İLE KORELASYONU	50
4.6. DİFFÜZ ve LİMTİLİ SİSTEMİK SKLEROZ VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	53
4.7. YÇBT BULGUSUNA GÖRE HASTA GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI	55
5.TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	62
7.KAYNAKLAR	63

KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACA:	Anti-Sentromer Antikor
ACE:	Anjiyotensin Converting Enzim
ACR:	American Collage of Rheumatology
ANA:	Anti Nükleer Antikor
BDH:	Bağ Dokusu Hastalığı
CMV:	Sitomegalovirüs
CTGF:	Kollajen Doku Büyüme Faktörü
CYC:	Siklofosfamid
dcSSc:	Diffüz kutanöz Sistemik Skleroz
DLCO:	Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
EBV:	Epstein-Barr v-Virus
EGF:	Epidermal Growth Factor
EKO:	Transtorasik Ekokardiyografi
ELİSA:	Enzyme-linked İmmunosorbent Assay
ERA:	Endotelin Reseptör Antoginstleri
ESM:	Ekstraselüler Matriks
ET-1:	Endotelin-1
EULAR:	European League Against Rheumatism
EUSTAR:	European Scleroderma Trials and Research Group
FVC:	Zorlu Vital Kapasite

GIS:	Gastrointestinal Sistem
IFN-γ:	İnterferon gama
IL:	İnterlökin
İAH:	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
LcSSc:	Sınırlı Kutanöz Sistemik Skleroz
MKF:	Metakarpofalangeal Eklem
MMP:	Matriks Metalloproteinaz
mPAB:	Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
mRSS:	Modifiye Rodnan Deri Skoru
NO:	Nitrik Oksit
PAH:	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PDGF:	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
RF:	Raynaud Fenomeni
SCUBE:	Signal Peptide-CUB-EGF Domain-Containing Protein
SFT:	Solunum Fonksiyon Testi
SRK:	Skleroderma Renal Kriz
SSc:	Sistemik Skleroz / Skleroderma
STAT4:	Signal Transducer and Activators of Transcription-4
TGF-β:	Transforming Growth Factor-beta
TGF-α:	Transforming Growth Factor-alfa
Th-1:	Tip 1 T Hepler
Th-2:	Tip 2 T Hepler

TNF-α:	Tümör Nekroz Faktör alfa
USG:	Ultrasonografi
VCAM-1:	Vasküler Adezyon Molekülü-1
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
YÇBT:	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi



GRAFİKLER

Sayfa No

Grafik-1. Modifiye Rodnan deri skoru'nun 5 farklı bölgeden elde edilen USG deri kalınlığı toplamı ile korelasyonu.	46
Grafik-2. Hasta ve kontrol grubuna ait SCUBE-1 düzeyleri.	49
Grafik-3. Hasta ve kontrol grubuna ait SCUBE-2 düzeyleri.	49
Grafik-4. Hasta ve kontrol grubuna ait SCUBE-3 düzeyleri.	49



RESİMLER

Sayfa No

Resim-1. Modifiye Rodnan deri skoru değerlendirmesi..	18
Resim-2. Ultrasonografik epidermis, dermis ve subkutan yağ dokusunun görünümü.	32



TABLÖLAR

Sayfa No

Tablo-1. Sistemik skleroza yatkınlık ile ilişkilendirilen gen bölgeleri(31).....	5
Tablo-2. Sistemik Skleroz sınıflandırılması.....	15
Tablo-3. Sistemik sklerozda pulmoner tutulum(95).	19
Tablo-4. 1980 ACR Sistemik skleroz klasifikasyon kriterleri.	23
Tablo-5. ACR/EULAR 2013 Sistemik skleroz sınıflandırma kriterleri.....	23
Tablo-6. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi- Valentini kriterleri.....	35
Tablo-7. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.	38
Tablo-8. Hasta grubunun alt grup dağılımı ve grup içi aktif hastalık yüzdeleri.	39
Tablo-9. Hastaların kullandığı ilaçlar.....	40
Tablo-10. Klinik özellikler.	41
Tablo-11. Solunum fonksiyon testi ve ekokardiyografik PAB sonuçları.	42
Tablo-12. mRSS, Hasta-Hekim ve VAS skorları.....	42
Tablo-13. Duruöz el indeksi HAQ VE SF 36 sonuçları.....	43
Tablo-14. Laboratuvar Bulguları.....	44
Tablo-15. Ultrasonografik bulgular.....	45
Tablo-16. Ultrasonografik deri kalınlığı ile mRSS bulgularının korelasyonu.	46
Tablo-17. Ultrasonografik bulgular (DcSSc ve kontrol grubunun karşılaştırması).	47
Tablo-18. Hasta ve kontrol grubunun SCUBE düzeyleri.....	48
Tablo 19. Valentini kriterlerine göre SCUBE düzeyleri.	48
Tablo-20. SCUBE düzeylerinin demografik özellikler ile korelasyonu.	50
Tablo-21. SCUBE düzeylerinin solunum fonksiyon testleri ve PAB ile korelasyonu.	51
Tablo-22. SCUBE düzeyleri ile mRSS, valentini skoru, HAQ, SF-36 arasındaki ilişki.	51
Tablo-23. SCUBE düzeylerinin laboratuvar verileri ile korelasyonu.	52
Tablo-24. SCUBE düzeyleri ile ultrasonografik bulguların korelasyonu.	52

Tablo-25. lcSSc ve dcSSc verilerinin karşılaştırılması.	53
Tablo-26. YÇBT bulgusuna göre hasta gruplarının karşılaştırılması.....	55



ŞEKİLLER

Sayfa No

Şekil-1. Sistemik skleroz etyopatogenezi.....	9
Şekil-2. Otoantikorlar ve ilişkili olduğu klinik tablolar.	13
Şekil-3. SCUBE protein yapısı.....	29
Şekil-4. SCUBE ve BMP2 / TGF- β / Hh sinyal ağı.....	30



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik skleroz (Skleroderma; SSc) deri ve iç organların fibrozisi ile karakterize kronik, multisistemik, otoimmün bir hastalıktır. Klinik olarak standart bir seyir göstermez. Tutulan organ yapısına göre her hastada farklı semptom ve bulgular ile prezente olabilmektedir. Deride, kas iskelet sisteminde, akciğerde, kalpte gastrointestinal sistemde ve böbreklerde; inflamasyon ve fibroze bağlı değişikliklere yol açar. Hastalığa bağlı mortalite ve morbiditenin en yüksek olduğu, yaşam kalitesinin bozulduğu otoimmün romatizmal hastalıktır (1).

Etyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte; genetik faktörlerin, enfeksiyöz ajanların, mikrokimerizmin, çevresel faktörlerin ve ilaçların etyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (2). SSc patogenezinin anormal otoimmün yanıt, küçük damar vaskülopatisi ve dokularda artmış fibrozis triadından oluştuğu düşünülmektedir (3). Genellikle otoantikörlerin mevcudiyetinin klinik semptomların gelişiminden önce olduğu kabul edilmektedir (4). Vasküler hasar ve aktivasyon, SSc patogenezinde en erken ve olasılıkla birincil olaylardır. Vasküler hasarın histopatolojik kanıtı fibrozdan önce gelir (5). Endotel hasarının başlamasını tetikleyen etkenler net olarak bilinmemektedir. Doğal ve edinsel bağışıklık sistemlerinin SSc patogenezinde rolü vardır (6). Doğal ve edinsel immün sistemdeki hücreler ve salgıladıkları sitokinler; fibroblastları miyofibroblastlara dönüştürerek patogenezin son aşaması olan fibroze neden olduğu düşünülmektedir (7). SSc ile ilişkili birden fazla sitokin arasında, Transforming growth factor-beta (TGF- β), fizyolojik (yara iyileşmesi ve doku onarımı) ve patolojik (skar) fibrogenezisin ana düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir (7).

Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE); üç üyeden oluşan, yeni tanımlanmış bir protein ailesidir: SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3. SCUBE, epidermal growth factor (EGF) benzeri tekrarlar, sistein bakımından zengin tekrar motifleri ve CUB alanı gibi çeşitli alan yapılarıyla karakterize edilen EGF süper ailesine ait bir protein ailesidir (8). İnflamasyon ve hipoksi ile ilişkili hastalık koşullarında saptanabilir (9). SCUBE, TGF- β reseptör sinyal aktivitesini artırır (10).

Bu çalışmada kronik, multisistemik, otoimmün bir hastalık olan ve fibrozis ile karakterize olan SSc'de serum SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 düzeylerini ve bu düzeylerin klinik bulgular ve ultrasonografik deri kalınlığı ile olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.SİSTEMİK SKLEROZ TANIMI

Sistemik skleroz (SSc) veya eski adı ile skleroderma deri ve iç organların fibrozisi ile karakterize kronik inflamatuvar bir bağ dokusu hastalığıdır. Skleroderma kelimesi yunanca sıkı anlamındaki ‘skleroz’ ve deri anlamındaki ‘derma’ kelimelerinden oluşur ve kronik deri sertleşmesini tanımlar. Hastalığın iç organ tutulumu gösterebilmesi nedeniyle sistemik skleroz terimi daha uygun bir isimlendirmedir.

2.2. SİSTEMİK SKLEROZ EPİDEMİYOLOJİSİ

İnsidans ve prevalans çalışma sonuçları yapılan toplumlara göre farklı genetik ve farklı çevresel faktörlere maruziyet nedeniyle değişkenlik göstermektedir (11). SSc prevalansı Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’nde 276/milyon (12), Güney Avustralya’da 233/milyon (13), Fransa’da 158.3/milyon (14), İngiltere’nin kuzeydoğusunda 88/milyon (15) olarak bildirilmiştir. Yıllık insidans ABD’de 19.3/milyon (12), Güney Avustralya’da 20.4/milyon (16), Yunanistan’da 11/milyon (17) olarak bildirilmiştir. Toplam 18.771 nüfusa sahip olan Havsa’da gerçekleştirilen 17.835 kişinin sorgulandığı çalışmada sistemik skleroz prevalansı %0.022 olarak bulunmuştur (18). ABD’de yapılan çalışmalar, SSc insidansının son 60 yılda arttığını göstermektedir. Çalışma metodolojisindeki değişiklikler, artan hastalık farkındalığı, teşhis ve tedavi konusundaki iyileşme nedeniyle yakın tarihli çalışmalarda bildirilen SSc prevalans ve insidansının daha yüksek olmasına katkıda bulunmuştur. 1947’de Tennessee’de insidansın 0.6 yeni vaka/milyon/yıl olduğu tahmin edilirken (19), 1991’de Detroit’te görülme sıklığı 19 olgu/milyon/yıl idi (12). Her yıl hastaneye başvuran 1.000.000 kişinin 20’si sistemik skleroz tanısı almaktadır (20).

Birçok çalışma, siyah popülasyonlarda SSc oranının daha yüksek olduğunu ve bu hastaların beyaz hastalara göre daha şiddetli hastalığa sahip olduklarını bildirmiştir (11,21). Michigan’da siyah kadınlarda SSc görülme sıklığı 22.5/milyon/yıl iken, beyaz kadınlarda 12.8/milyon/yıl olarak saptanmıştır (21). SSc olan siyah kadınların %50’sinde, SSc’li beyaz kadınların %25’inde diffüz kutanöz sistemik skleroz (dcSSc) saptanmıştır (21).

Hastalık en sık 30-50 yaşlarında görülmektedir. SSc'nin kadınlarda daha sık görüldüğü bilinmektedir(22). Hormonal ve gebelikle ilişkili olaylar suçlansa da bu konuda yeterli veri yoktur. Kadınlarda 15-40 yaş arası hastalarda daha sıktır ve menopoza sonrası azalır (22). 35-44 yaş grubunda kadınların SSc'li erkeklerle oranı 9:1 iken; daha genç ve daha yaşlı gruplarda bu oran 3:1'e yaklaşır (20).

2.3. SİSTEMİK SKLEROZ ETYOLOJİSİ

Etyolojisi tam olarak bilinmemesine karşın genetik yatkınlık, çevresel faktörler, infeksiyonlar ve mikrokimerizm patogenezi tetikleyen olası etkenler olarak gösterilmektedir (24). İnsidans ve prevalans çalışma sonuçlarının yapılan toplumlara göre farklı olması genetik ve çevresel faktörlere maruziyetin etyolojide önemli rol oynadığını göstermektedir.

2.3.1. Genetik

Genetik faktörlerin rolü yapılan birçok çalışmada araştırılmıştır (Tablo-1). Epidemiyolojik çalışmalarda etnik gruplar arasında hem sıklık hemde klinik özelliklerinin farklılıklar göstermesi, ailesel SSc vakalarının bildirilmiş olması, yakın akrabalarında klinik olmadan otoantikorların saptanması; SSc etiyolojisinde genetik faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir. SSc genetiği karmaşıktır ve hastalık kalıtsal olmasına rağmen Mendel tarzında kalıtsal değildir. SSc'nin hastalarının birinci derece yakınlarında gelişme riski (%1.6) ; genel popülasyonda SSc gelişme riskinden (%0.026) 61 kat fazladır ve pozitif bir aile öyküsü SSc için belirlenen en güçlü risk faktörüdür (24). İkiz ve tek yumurta ikizlerinde Anti-Nükleer Antikor (ANA) konkordans oranı sırası ile %40 ve %90'dır. Ancak klinik konkordans oranı %5'tir. Bu bulgular hastalığın gelişiminde genetik faktörlerin tek başına sorumlu olmadığını gösterir (25). Transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), interleukin (IL)-1 α , tümör nekroz faktör (TNF)- α , ekstraselüler matriks (ESM) proteinleri (fibronektin, fibrillin vb.), nitrik oksit (NO), endotelin-1 ve Anjiyotensin Converting Enzim (ACE) genleri araştırılmış ve bu genlerdeki bazı polimorfizmler SSc'ye duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir (26).

Risk faktörleri olarak HLA, regulatory factor-5 ve Signal transducer and activators of transcription-4 (STAT4)'teki polimorfizmlerin rolü, 2296 SSc

hastasında doğrulanmıştır (27). Birçok çalışma, STAT4'ün SSc için tek başına bir risk faktörü olduğu tespit etmiştir (28). STAT4, IL-23 reseptörü ve muhtemelen interferon reseptörleri vasıtasıyla sinyal vermede rol alır.

Beyaz ve İspanyollarda yapılan bir çalışmada HLA DQB1 * 0501, DQB1 * 0501, DQB1 * 0301 haplotipi ve DQB1 allelleri (DQB1 26 epi) SSc ile pozitif olarak ilişkili bulunmuştur. Siyahlarda SSc hastalığı DRB1 * 0804, DQA1 * 0501, DQB1 * 0301 alleli ile ilişkilendirildi. HLA-DRB1 * 0701, DQA1 * 0201, DQB1 * 0202 ve HLA-DRB1 * 1501, DQA1 * 0102, DQB1 * 0602 haplotipleri, SSc ile negatif korelasyon göstermekte ve bunların bir 'koruyucu' etki sağladıkları düşünülmektedir (29). Başka bir çalışmada antisentromer antikorunun HLA DR1; antitopoizomerez antikorunun ise HLA DR5 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30).

Tablo-1. Sistemik skleroza yatkınlık ile ilişkilendirilen gen bölgeleri(31).

1-İMMÜN YOLAKLAR	2-VASKÜLOPATİ
<i>HLA</i>	<i>VEGF</i>
<i>STAT4</i>	<i>Fibrinojen</i>
<i>IRF5</i>	<i>Endotelin-1 ve reseptörü</i>
<i>PTPN22</i>	Endoglin
<i>FGFR</i>	eNOS/İnos
FAS (CD95)	SDF1 (CXCL12)
CD226	ACE
CD247	uPAR
TNFAIP3	HIF1A
TNFSF4 (OX40L)	KCNA5
BANK1	3-FİBRÖZ
BLK	<i>CTGF</i>
IL23 reseptörü	Serotonin reseptörü
TBX21	IL-1
AIF-1	MMP

2.3.2. Çevresel Faktörler

Çeşitli çevresel faktörler SSc ve benzeri hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Ortak coğrafyayı paylaşan bazı toplum ve bireylerde SSc veya benzeri multisistem hastalıkları tanımlanmıştır. Silika tozları, vinil klorid, bleomisin, paklitaksel, gadolinyum (MR kontrast maddesi -nefrojenik fibrozis sendromu ile ilişkili), petrol kaynaklı toksik maddeler, anilinle karıştırılmış yemek yağları, L-triptofan, silikon meme implantları ve organik çözücüler skleroderma ile ilişkilendirilen çevresel faktörlerdir (32). L-triptofan'a maruz kalan kişilerde deri bulguları SSc'ye benzeyen, eozinofilik myaljinin eşlik ettiği klinik tablolar görülmüştür (33). İspanya'da anilinle karıştırılmış yemek yağları yenilmesinden sonra SSc'ye benzeyen "Toksik Yağ Sendromu" tanımlanmıştır (34).

2.3.3. Enfeksiyöz Ajanlar

Sistemik skleroz etyojisinde; sitomegalovirüs (CMV), parvovirus B19, Epstein-Barr virus (EBV), retroviruslar ve helicobakter pilorinin rol alıyor olabileceği ile ilgili çalışmalar vardır (35). Enfeksiyonların hastalık patogenezini başlatması üzerine başlıca 4 hipotez geliştirilmiştir: Moleküler taklit-benzerlik, endotel hücre hasarı, süperantijenler ve mikrokimerizm (35).

Bazı SSc hastalarının serumlarında CMV spesifik antikorların yükseldiği gösterilmiştir. Bu antikorlardan bazılarının, endotel hücre apoptozu, fibroblast aktivasyonu ve doku hasarında doğrudan patojenik bir role sahip oldukları düşünülmektedir (36). Kemiricilerdeki CMV enfeksiyonunun, SSc vaskülopatisini andıran vasküler lezyonlara neden olabildiği gösterilmiştir. Ayrıca, fibroblast aktivasyonunu sağlayabilen kollajen doku büyüme faktörü (CTGF) üretiminin artması ile ilişkilidir ve patolojik fibroziste rol oynar (37). Topoizomeras-1 (anti-Scl 70) antikorları pozitif olgularda CMV antikorları daha yüksek bulunmuştur (38). Cilt biyopsilerinde ve kültürlenmiş deri fibroblastlarında parvovirüs B19 genomik sekansları gösterilmiştir (39). Bu hastalarda şiddetli aktif endotel hasarı ve perivasküler inflamasyon da gösterilmiştir.

2.3.4. Mikrokimerizm

Mikrokimerizm terimi, başka bir kişiden türetilen düşük seviyedeki DNA veya hücreleri barındıran bir kişiyi belirtir. Mikrokimerik hücrelerin en önemli kaynağı gebelik sırasında fetomaternal geçiştir. Diğer kaynaklar kan transfüzyonu, solid organ transplantasyonu ve kemik iliği transplantasyonudur.

Allojenik kemik iliği transplantasyonlarında görülen komplikasyonlardan olan graft-versus-host hastalığının histolojik, patogenik ve klinik özelliklerinin SSc ile benzerlik göstermesi SSc etyolojisinde mikrokimerizmin rol oynayabileceğini destekler (40). SSc'li hastaların kan ve deri örneklerinde mikrokimerik hücrelerin artmış olduğu gösterilmiştir. Mikrokimerik hücreler, SSc hastalarının %82.9'unda, kontrollerin %63.6'sında gösterilmiştir (35).

2.4. SİSTEMİK SKLEROZ PATOGENEZİ

Sistemik sklerozun patogenezi karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. SSc patogenezi ile ilgili pek çok hipotez öne sürülmüştür. Hipotezler genel olarak erken immün aktivasyon ile vasküler değişikliklerin arasındaki etkileşime ve bunların sonucu olan otonomi kazanmış fibroblast hücrelerine odaklanır. Ancak vasküler ve immünolojik süreçlerin fibrozis gelişimini nasıl tetiklediği tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik zemin ile uyumlu olan kişilerde çeşitli çevresel faktörler, enfeksiyonlar ve mikrokimerizm gibi etyolojik faktörlerin herhangi biri veya birden fazlası patogenik sürecin basamaklarından vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozisin herhangi biri veya birden fazlasını tetikleyebilmektedir (23) (Şekil-1).

2.4.1. Vasküler Hasar

Vasküler hasar ve endotel aktivasyonu, SSc patogenezinde en erken ve olasılıkla birincil olaylardır (5). Vasküler hasarın histopatolojik kanıtı fibrozisten önce gelir. İnflamatuvar sitokinler, endotel hücrelerine spesifik otoantikorlar, vaskülotropik virüsler, iskemi, reaktif oksijen radikalleri ve granzimler endotel hücre hasarını tetikleyebilir (41). SSc hastalarından alınan serumların, endotel hücrelerine karşı sitotoksik olduğu bulunmuştur. Vaskülopati ile ilişkili olan Raynaud

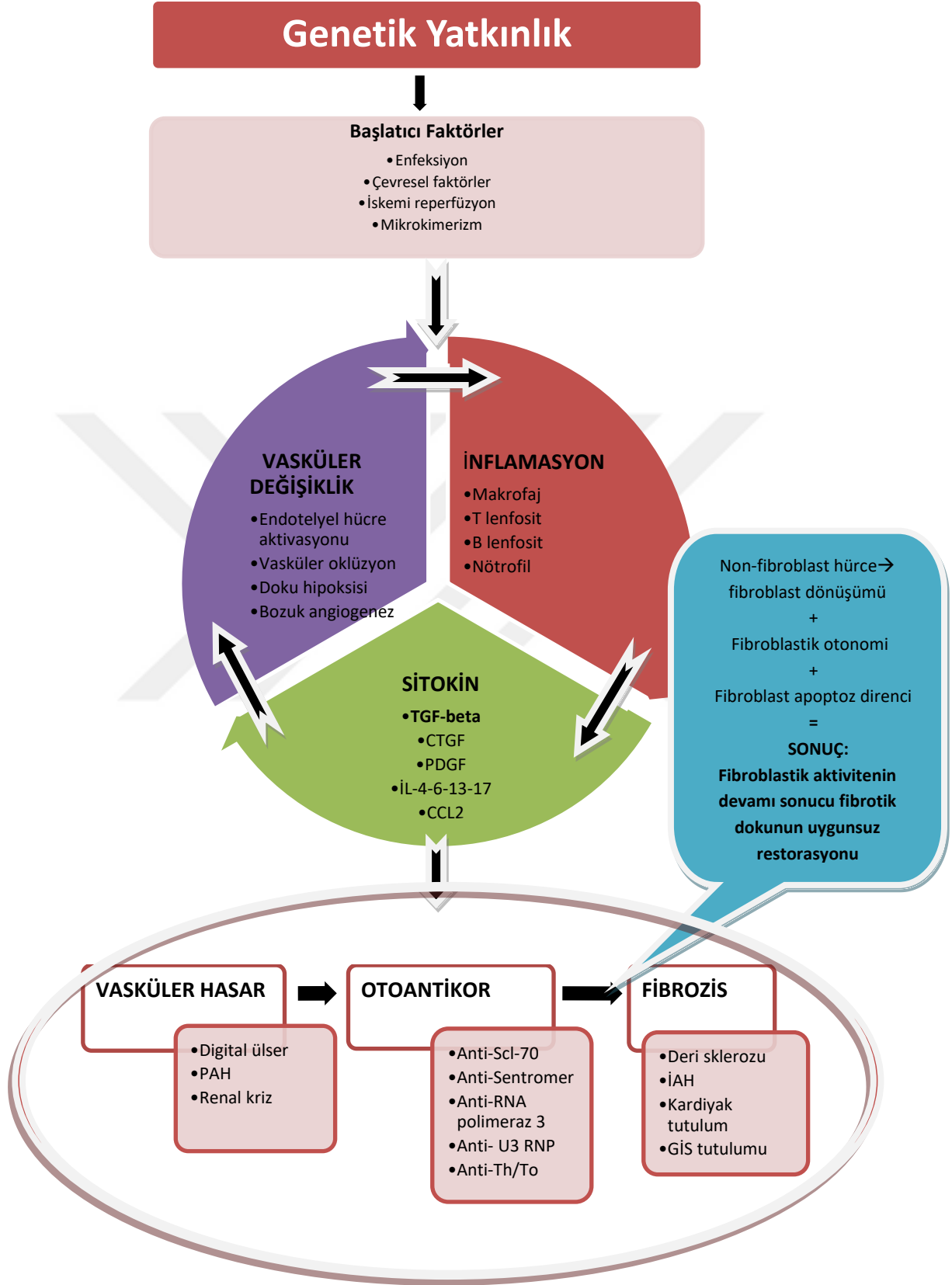
Fenomeni (RF) ve tırnak yatağı kapilleroskopik değişiklikleri, SSc'nın öncül bulgularıdır ve prelinik dönemde saptanabilmektedir. Kutanöz telenjektazi, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), gastrik antral vasküler ektazi ve malign hipertansiyonlu böbrek krizi vaskülopatinin ek belirtileridir (41).

Vasküler hasar; endotel hücre aktivasyonu ve disfonksiyonuna, değişen kılcal geçirgenliğe, vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve endotel lökosit adezyon molekülünün artmış ekspresyonuna, vazoaaktif mediyatörlerin salınımındaki değişikliklere, trombositlerin ve fibrinolitik yolların aktivasyonuna neden olur (42). Endotelin, NO ve süperoksit anyonların değişen vasküler tonusun en önemli mediyatörleri olduğu düşünülmektedir.

Aktive edilmiş endotel hücreleri güçlü bir vazokonstrüktör olan endotelin-1'i (ET-1) salgılar. ET-1 salınımı TGF- β tarafından indüklenir ve fibroblastlar üzerindeki endotelin reseptörü A ve B aracılığıyla; fibroblast migrasyonunu, fibroblastların miyofibroblastlara farklılaşmasını ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarır (4). ET-1 aynı zamanda tipik olarak vazokonstriksiyona neden olur. Dolayısıyla ET-1, SSc hastalarında PAH gibi proliferatif vaskülopati için kritik rollere sahiptir. Bu nedenle ET-1 reseptör blokerleri PAH tedavisi için son derece etkilidir. ET-1 seviyeleri, SSc'li hastaların kan ve bronkoalveoler lavaj sıvılarında yüksek olarak tespit edilmiştir (43,44).

Mikrovasküler hasar ayrıca; intimal ve medial katmanların hipertrofisine, fibrozis ile birlikte ilerleyici lümenal daralmaya ve obliterasyon ile birlikte damar remodellingine yol açar (45). Sitokin ve vasküler endotelde hasara neden olan diğer faktörlerin uyarısı ile interselüler adezyon molekülü-1, VCAM-1 ve endotelyal lökosit adezyon molekülü-1 gibi adezyon molekülleri aktive olmaktadır. Adezyon moleküllerinin artışı, inflamatuvar ve immün sistem hücrelerinin endotele migrasyonunu sağlayarak perivasküler inflamatuvar infiltrasyon oluşmasına neden olur (46). Vasküler düz kas hücreleri aktive olup intima tabakasına göç ederek miyofibroblastlara dönüşürler. Fibroblastik aktivite artışı ile gelişen fibrointimal proliferasyon ve vasküler lümenin daralmasına epizodik vazospazmların da eklenmesiyle iskemi ve hipoksiye bağlı olarak dijital iskemi ve dijital ülserler gibi klinik bulgular ortaya çıkar (47).

Şekil-1. Sistemik skleroz etyopatogenezi.



Geç evre hastalığı olan SSc hastalarının anjiyografilerinde endotel hücre apoptozisine bağlı, gözle görülen kan damarlarının azlığı-yokluğu ortaya çıkar. Bu durum, doku hipoksisi ve sürmekte olan anjiyogenik süreç karşısında SSc hastalarında, anjiyogenezis eksikliği ve kan damarlarının giderek kaybolması, dolaşımdaki endotel hücre öncüllerinin eksikliği ve bu hücrelerin proliferere olabilmeye ve endotel hücrelerine dönüşme yeteneğinde bir eksikliğe bağlı olduğu düşünülmektedir (48).

2.4.2. İmmün Aktivasyon

İmmün aktivasyon kanıtları, deri fibrozundan hatta vaskülopatiden de önce gösterilebilmektedir. İmmün sistemin hem humoral hem de hücrel mekanizmalarla patogeneze etkili olduğu anlaşılmıştır (6). SSc hastalarının deri lezyonlarının histopatolojik incelemelerinde T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve daha az oranda B lenfosit infiltrasyonlarının olduğu gösterilmiştir (49,50). Erken evre hastalığı olan hastalarda lezyonlu dokularda ve periferik kanda lökosit aktivasyonu gösterilmiştir.

T hücreleri, hastalığın akut, inflamatuvar evresinde SSc hastalarının derisinde infiltratın önemli bir bileşenini temsil eder ve CD4⁺ (Tip 2 T helper: Th2) T hücreleri, CD8⁺ (Tip 1 T helper: Th1) T hücrelerine göre baskındır (51,52). Bronkoalveoler lavaj sıvısında ise CD8⁺ T hücrelerinin artmış bir oranı mevcuttur (53,54). SSc hastalarının gen ekspresyon analizinde akciğer dokusunda CD8⁺ T hücrelerinin aktif fenotipe sahip olduğunu doğrulamaktadır (55). SSc hastalarının periferik kanında da T lenfositlerinde aktivasyon belirteçlerinin artmış ekspresyonu görülmektedir (56). IL-4 üreten Th2 hücrelerinin aktivasyonu fibrozisi indükler, interferon- γ üreten Th1 aktivasyonu ise fibrozisi inhibe etmektedir.

Sistemik skleroz patogeneze bir diğer önemli katkı büyüme faktörü ve sitokinler sağlar. Geleneksel olarak TGF- β 'ye ek olarak, 2 (CD4⁺) veya tip 2 (IL-4, IL-10, IL-13, IL-17 ve PDGF) olarak sınıflandırılan sitokinlerin birçoğu profibrotik olarak kabul edilirken, Th1 (CD8⁺) veya tip 1 olarak sınıflandırılan sitokinlerin (interferon gama (IFN- γ), IL -2, IL-12, IL-18) antifibrotik aktiviteler sergilediği kabul edilir(49). Aktive olan T lenfositler, CD154/CD40 ligandı ile fibroblastlara

bağlanarak doğrudan veya profibrotik sitokinler aracılığı ile dolaylı olarak fibroblastik aktivasyona ve sonuçta ESM sentezine neden olur (49,50). TGF- β ile birlikte IL-4 en önemli fibrojenik-profibrotik sitokinlerdir. IL-4 fibroblastlardaki kollajen sentezini uyararak fibrozisi indükler ve TGF- β salınımını uyarır. IL-17, endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin üretimini artırarak, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna katkı sağlamaktadır (49,50).

Sistemik skleroz patogenezinde TGF- β 'nin doku fibrozisi, inflamasyon ve vasküler biyolojiyi düzenleyerek merkezi bir rol aldığı düşünülmektedir (57,58). TGF- β , normal doku onarımı, angiogenezis, immün regülasyon, hücre proliferasyonu ve hücre farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır (59). TGF- β trombositler, monosit/makrofajlar, T hücreleri ve fibroblastlar tarafından salgılanır. TGF- β 'nin TGF β RII (TGF- β reseptörü)'ye bağlanması, hedef genlerin indüksiyonuna yol açan bir hücre içi sinyal iletim kaskadını başlatır (60). TGF- β ; fibronektin, kollajen, proteoglikan sentezini uyarır, matriks metalloproteinaz (MMP) sentezini baskılar ve MMP doku inhibitörünün sentezini uyarıp ekstraselüler matriks yıkımını engeller (49). TGF- β izoformunun hepsini hedefleyen nötralize edici bir antikor olan fresolimumab'ın yakın tarihli açık etiketli bir çalışması, erken diffüz kutanöz sistemik skleroz (dcSSC)'u olan hastalarda modifiye Rodnan deri skoru (mRSS)'nu belirgin olarak düşürdüğü gösterilmiştir (61).

Kollajen doku büyüme faktörü (CTGF), normal dokuda saptanamamaktadır ancak TGF- β , ET-1, IL-4 ve hipoksi ile uyarılan fibroblastlarda eksprese edilmektedir. CTGF, fibroblast proliferasyonunu ve ekstraselüler matriks üretimini artırır (4,58).

Sistemik skleroz olgularında, hipergamaglobulinemi, CD19 ekspresse eden hücrelerin periferde artması, spesifik oto-antikörlerin varlığı (anti-sentromer, anti-topoizomeraz I, anti-RNA polimeraz III), SSC patogenezinde dolaylı olarak B hücrelerinin rolünü gösterir. Aktive olmuş B hücreleri, IL-4 ve IL-10 salgırlar. Bu iki sitokin de Th2 uyarısına ve fibrozisin artışına yol açmaktadır. Ayrıca TGF- β ve IL-6 ile fibroblastları direkt olarak uyararak fibrozisi artırabilmektedir. Ancak, B hücrelerinin bazı otoantikörleri sentezlemeleri ve deride birikmeleri için T hücrelerine ihtiyaç vardır (62).

Otoantikolar şu anda SSc'nin tanı, sınıflandırma ve spesifik klinik özelliklerini tahmin etmede en güvenilir biyolojik belirteçlerdir (63,64). SSc hastalarının %80-90'ında SSc'ye özgü serum otoantikolarından birine sahip olduğu iyi bilinmektedir (4). Bu antikolar her SSc hastasının klinik özellikleri ile yakından ilişkilidir. Bu otoantikolar arasında; hastaların %15-43'ünde anti-sentromer (ACA), %21-34'ünde anti-topoizomeraz I (anti-Scl-70), %5'inde anti-RNA polimeraz III ve %5 hastada anti-RNP, anti-U3 RNP ve anti-Th/To saptanabilir (65,66). ACA, anti-Scl-70 ve anti-RNA polimeraz III SSc için yüksek oranda spesifik antikolarlardır. 2013 ACR / EULAR sınıflandırma kriterlerinde anti-sentromer, anti-Scl-70 ve anti-RNA polimeraz III antikoları olmak üzere üç antikor bulunmaktadır. SSc'ye özgü olmayan Anti nükleer antikor (ANA) sistemik sklerozlu hastaların %93.6'sında mevcuttur (67). Nükleolar boyanma paterni skleroderma için spesifiktir.

Anti-Scl-70 antikoları diffüz kutanöz formların %47'sinde pozitiflik gösterirken, ACA antikoları yalnızca sınırlı formlarda (%69) bulunmuştur (3). ACA prevalansı bir popülasyondan diğerine değişmekte olup, Afrika / Amerikalılar arasında daha düşük oranlar bulunmaktadır. ACA pozitif olan hastalar sıklıkla pulmoner hipertansiyona sahiptir fakat dijital ülserler, parankimal akciğer hastalıkları, miyokardiyal tutulum ve böbrek tutulumları daha az görülür ve mortalite oranı daha azdır (65). Anti-Scl 70 antikoları, topoizomeraz I'in 70 kDa proteinini tanıır ve diffüz kutanöz hastalık ile ilişkilidir. Bu antikor kötü prognoz, artmış akciğer ve kalp tutulumu ve yüksek mortalite oranları ile ilişkili görünmektedir. Anti-Scl 70 antikoru pozitif olan hastalar daha ciddi bir kutanöz tutulumuna sahiptir.

Anti-RNA polimeraz III antikolarının prevalansı, diffüz kutanözlerde %11 ile %19 arasında, sınırlı kutanöz formlarda %3 ile %5 arasında pozitif saptanır (68). Anti-RNA polimeraz III'ün varlığı, skleroderma böbrek krizi (OR 3.8) ve SSc tanısından sonraki ilk beş yıl içinde kanser tanısı ile ilişkilidir (OR 4.2) (69,70).

Anti-U1 RNP antikoları, miks bağ dokusu hastalıklarının %90'ında bulunur ve genellikle diğer antikoların varlığı ile (anti-SSA, anti-SSB) ilişkilidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon başlangıcı ile ilişkili iken antikor pozitif olanlarda böbrek hastalığı daha az görülür. Arteriyel pulmoner hipertansiyon ve anti-U1RNP antikoru olan hastalar, ACA'lılara göre daha kötü prognoza sahiptir (71).

Sistemik skleroz hastalarında diğer otoantikorlar nadiren görülür. Anti-Th / To antikorları (%0.2-6); sınırlı kutanöz SSc, böbrek krizi ve azalmış sağkalım oranı ile ilişkilidir. Anti-Th / To antikorları olan SSc hastalarında, interstisyel akciğer hastalığı ve perikardit daha sık, ancak dijital ülserler daha az görülür (72,73). PM-Scl antikorları, overlap sendromu (özellikle dermatomiyozit ve polimiyozit ile), sınırlı kutanöz tutulum ve daha iyi sağ kalım ile ilişkilidir (74,75). Sistemik sklerozlu beyaz tenli hastaların yaklaşık %5'inde ve Afrika kökenli Amerikalı hastaların %18-27'sinde anti-U3-RNP antikorları bulunur ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimi ile ilişkilidir (76).

Genellikle otoantikorların mevcudiyetinin SSc dâhil olmak üzere kollajen hastalıklarında klinik semptomların gelişiminden önce olduğu kabul edilmektedir. 288 izole Raynaud fenomeni hastası üzerine yapılan bir çalışmada, tırnak yatağı kapilleroskopik bulguların ve antinükleer antikorların varlığının, SSc semptomlarının gelecekteki gelişiminde prediktif faktörler olduğunu gösterdi (77). Erken SSc'lı 266 hastanın prospektif bir çalışmasında, anti-topoizomeras I antikor varlığı, zorlu vital kapasite (FVC) düzeyleri ile ilişkiliydi ve FVC takiplerinde ilk 3 yıl içindeki azalma oranını öngörüyordu (78). Bu nedenle otoantikor; SSc'de karakterizasyonu belirlemek, organ tutulumunu, komplikasyonları ve prognozu öngörmekte yararlıdır (Şekil 2).

Şekil-2. Otoantikorlar ve ilişkili olduğu klinik tablolar.

DERİ SKLEROZU	
HAFİF (lcSSc)	ŞİDDETLİ(dcSSc)
Anti-sentromer PAH	Anti-Scl-70 İAH, Digital ülser
Anti-Th/To PAH, İAH	Anti-RNAP III Renal kriz, malignensi
Anti-U1 RNP Overlap sendrom, PAH	Anti-U3 RNP Kardiyomyopati, miyopati, PAH

2.4.3. Fibrozis

Fibrozis SSc'nin en karakteristik patolojik özelliğidir ve vaskülopati ile immün sistem aktivasyonunun sonucu olarak gelişir. Cilt, akciğer, gastrointestinal sistem, kalp, tendonlar ve endokrin bezlerde fibrotik süreç en belirgindir. Etkilenen organlardaki fibrözis SSc ile ilişkili morbidite ve mortalitenin çoğunu oluşturmaktadır. Aktive olmuş fibroblastlar (miyofibroblastlar), ekstrasellüler matriks (ESM) üretimi ile fibrotik sürecin en önemli aktörüdür. SSc'da fibroblastların aktivasyonundan; hipoksi, endotelyal hücreler (ET-1 üretimi ile) ve inflamatuvar hücreler (doğrudan veya sitokinler ve TGF- β gibi büyüme faktörlerin üretimi ile dolaylı olarak) sorumlu tutulmaktadır (79).

Uygun olmayan fibroblast aktivasyonu, SSc'de fibrozisin altında yatan temel patolojik değişikliktir. Normal fibroblastlardan miyofibroblast differansiasyonu, TGF- β ile indüklenebilir. Miyofibroblastlar; kollajenler ve diğer ESM bileşenlerini sentezler (80). Aktive fibroblastlar, ESM yapıtaşlarının sentezinin yanında, IL-6, TGF- β 1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve CTGF gibi pro-fibrotik sitokin ve büyüme faktörlerini de üretirler (49). Böylece, fibroblastlar bir kez aktive olduktan sonra otokrin özellik kazanmaktadır. Fibroblastik aktivitenin devamlılığı, fibroblastların apoptoza direnci ve/veya nonfibroblastik hücrelerin fibroblastlara dönüşümü ile sağlanır (23). Belirli koşullar altında epitel hücreleri de fibroblastlara dönüşebilir (81).

Tip 1 T hepler yani tip-1 sitokin olan IFN- γ , kollajen proteinlerini kodlayan genlerin ekspresyonunu bastırır ve TGF- β 'nın uyarıcı etkilerini ortadan kaldırır (82,83). IFN- γ aynı zamanda fibroblast proliferasyonuna, ECM kontraksiyonuna ve fibroblastların miyofibroblastlara differansiasyonuna karşı önemli bir inhibitördür (7). ESM yıkımı matriks metalloproteinaz (MMP)'lar ile sağlanmaktayken, doku MMP inhibitörleri (tissue inhibitor of metalloproteinase -TIMP-) bu dengeyi fibroenez lehine kaydırır (84,85).

Özetle SSc patojenik sürecinin vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozis triadından meydana geldiği kabul edilmektedir. Patojenik sürecin nasıl tetiklendiği,

fibroblastik aktivitenin devamlılığı ve yetersiz neovaskülarizasyonun nedenleri hala aydınlatılamamıştır.

2.5 SİSTEMİK SKLEROZ SINIFLANDIRILMASI

Le Roy ve arkadaşları Sistemik sklerozu Tablo-2 de belirtildiği gibi sınıflandırmıştır.

Tablo-2. Sistemik Skleroz sınıflandırılması.

1	Pre-skleroderma
2	Sınırlı kutanöz sistemik skleroz (lcSSc)
3	Diffüz kutanöz sistemik skleroz (dcSSc)
4	Sistemik sklerozis sine skleroderma (Sklerodermasız skleroderma)
5	Çakışma(overlap) sendromları

2.5.1. Pre-Skleroderma

Pre-skleroderma, Raynaud fenomeni bulgusu olan ve beraberinde antikor pozitifliği ya da tırnak yatağı kapilleroskopik değişikliği olan ancak SSc klinik bulgularının tam olarak ortaya çıkmadığı hastaları tanımlamak için kullanılır (86).

2.5.2 Sınırlı Kutanöz Sistemik Skleroz (lcSSc)

Dirsek ve dizlerin distal bölgeleriyle sınırlı deri kalınlaşması ile karakterizedir. Gövde tutulumu olmaksızın yüz ve boyun tutulumu eşlik edebilir. Raynaud fenomeni (RF) deri sertleşmesinden yıllar önce başlar. Eklem kontraktürü, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve skleroderma renal kriz (SRK)'i nadir olmakla birlikte, geç evrede pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) veya özofageal dismotilite daha sık görünür. Kalsinozis, raynaud, özofageal dismotilite, sklerodaktili ve telenjektazi ile karakterize CREST sendromu bu alt grupta yer alır. Vakaların %69'unda ACA pozitifliği saptanır (3).

2.5.3. Diffüz Kutanöz Sistemik Skleroz (dcSSc)

Gövde ve ekstremiteler distalden başlayıp proksimaline ilerleyen genelde akut başlangıçlı deri tutulumu görülür. RF başlangıcı ile deri sertleşmesi semptomları

arasındaki süre kısadır. Kötü prognostik faktör olan tendon sürtünme sesi alınabilir. İAH, SRK, kardiyak tutulum daha sık görülür. Anti-Scl 70 antikorları %47'sinde pozitiflik gösterir (3)

2.5.4. Sistemik Sklerozis Sine Skleroderma (Sklerodermasız Skleroderma)

Cilt bulguları olmaksızın SSc'nin tipik iç organ tutulumlarının olmasıdır. Raynaud fenomeni mevcut olabilir. Antikor pozitifliği görülebilir.

2.5.5. Çakışma(overlap) sendromları

Sistemik sklerozun özellikleri ile birlikte sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, dermatomiyozit, vaskülit veya Sjögren sendromu gibi başka bir otoimmün romatizmal hastalık özelliklerinin olması durumudur.

2.6. SİSTEMİK SKLEROZ KLİNİK BELİRTİ VE BULGULARI

Sistemik skleroz klinik olarak standart bir seyir göstermez. Tutulan organ yapısına göre her hastada farklı semptom ve bulgular ile prezente olabilmektedir. Spesifik semptomların yanı sıra kilo kaybı, halsizlik, miyalji, artralji, depresyon, uyku bozuklukları ve cinsel işlev bozukluğuyla ilişkilidir ve bunlar da özürlülüğe ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olur (1,87).

2.6.1. Raynaud Fenomeni

Raynaud Fenomeni (RF), soğuğa maruz kalma ve / veya stresin tetiklediği ekstremitelerin epizodik bir renk değişikliği olarak kendini gösterir. Önce vazospazma bağlı solukluk, sonra siyanoz ve daha sonra da hiperemi görülür. Bu değişikliklerle birlikte ağrı, uyuşma ve yanma hissi bulunabilir. Dijital iskemiye, ülserasyonlara ve daha ciddi vakalarda ise geniş gangrenlere sebep olabilir. RF kulaklar, burun, ayak parmakları ve dilde de gelişebilir. Çoğu çalışmada RF'in genel popülasyonda %3 ile 5 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (88). 7655 SSc'li hasta analizinde, hastaların >%95'inde RF öyküsü mevcuttur (89). lcSSc'li hastalar sıklıkla RF'nin uzun bir geçmişi (çoğunlukla on yıllardır) ile başvururlar. Bununla birlikte

dcSSc'li hastalarda RF'nin başlangıcı tipik olarak deri sklerozunun başlangıcından bir yıl ya öncesi ya da sonrasında meydana gelir.

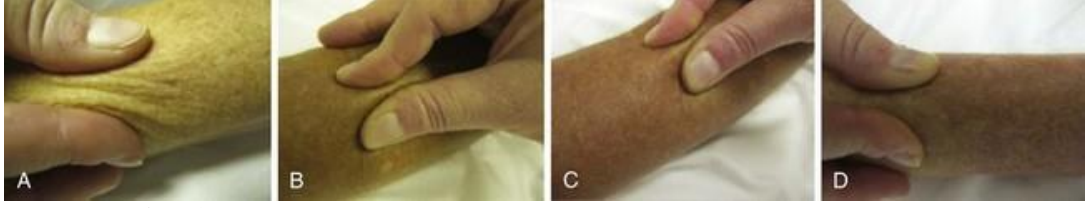
Klinisyen, hem prognoz hem de tedavi açısından birincil (idiopatik) ve ikincil RF (özellikle romatologlar için) ayrımını yapmalıdır (90). LeRoy ve Medger primer RF tanısı için (91); siyanoz ataklarının epizodik ve simetrik olması gerektiğini; dijital pitting, ülserasyon veya gangrene dair herhangi bir kanıt bulunmaması gerektiğini; kapilleroskopik muayenenin normal olmalısı gerektiğini; antinükleer antikor (ANA)'un negatif veya düşük titrede pozitif olabileceğini ve eritrosit sedimantasyon hızının normal olması gerektiğini söylemektedir. Raynaud fenomeni akut olarak gelişmişse, hasta orta veya ileri yaşta ise, oda sıcaklığında bile ağır bir RF varsa, parmak uçlarında noktasal ülser varsa, parmak eklemleri veya diğer eklemlerde şişlik varsa, ANA pozitif ise ve tırnak yatağı kapillerinde kaybolma ve genişlemeler varsa sekonder RF nedenleri araştırılmalıdır.

2.6.2 Deri Tutulumu

Sistemik skleroz için en önemli diagnostik bulgu derinin kalınlaşması ve sertleşmesidir. Deri bulguları; ödematöz, endurasyon ve atrofik safhalardan oluşur. Ödematöz evrede; el ve parmaklarda yumuşak “puffy” ödem vardır ve gerginlik-sertlik hissi ile birlikte. Kaşıntı eşlik edebilir. Endurasyon aşamasında ise deri kalınlaşır. Tutulan deri gittikçe parlak, gergin, kalın ve ciltaltı dokularına yapışık hale gelir. Atrofik evrede dermiste yumuşama görülüp deri kalınlığı azalabilir veya normale dönebilir.

Metakarpofalangeal eklem (MKF) distaliyle sınırlı deri değişiklikleri ‘sklerodaktili’ olarak tanımlanmaktadır. SSc hastalarının yüz görünümü çok tipiktir; alın derisindeki pililer kaybolur, burun ve dudaklar incelerek dudaklarda dikine çizgiler gelişir, ağız açıklığı azalır ve maske yüzü görünümünü alır.

Sklerozun yaygınlığı ve derecesi modifiye Rodnan deri skoru (mRSS) kullanılarak nicelleştirilir. Vücut 17 ayrı bölgeye ayrılarak (parmaklar, el, ön kol, kol, ayak, bacak, uyluk, yüz, göğüs ve karın) değerlendirme yapılır. Toplam skor 0-51 arası değişebilmektedir. mRSS'ye göre; cilt palpasyonla 0-3 arasında puanlanmaktadır (Resim-1).



Resim-1. Modifiye Rodnan deri skoru değerlendirmesi. A- 0puan: Normal deri kalınlığı. B- 1puan: Hafif deri kalınlığı. C- 2puan: Orta derecede deri kalınlığı. D- 3puan: Şiddetli deri kalınlığı, derinin katlanmasını imkansız kılacak kadar.

Dijital ülserler ve pitting skar diffüz sklerodermada %42, sınırlı formlarda %33 bulunur. Diğer cilt bulguları ekstremitte ülserasyonları %40, telenjektazi %75, kalınlaşmış derinin hiper-hipopigmentasyonu (tuz biber görünümü) %30 ve kutanöz kalsifikasyonlar (daha çok parmakları, önkolları, dirsekleri ve dizleri etkileyen) %25 oranında görülür (3).

2.6.3. Gastrointestinal Sistem (GİS) Tutulumu

Sistemik sklerozlu hastaların pek çoğunda GİS tutulumu ile ilgili semptom ve bulgulara rastlanır. Temel patoloji düz kas atrofisi ve barsak duvarının fibrozisidir. En sık tutulan bölge özefagus olup lcSSc'de %67 dcSSc'de %68 oranında tutulur (92). Distal özefagus motor disfonksiyonuna bağlı bilhassa katı gıdalarla oluşan disfaji, retro-sternal yanma, atipik göğüs ağrısı, bulantı, kusma yakınmaları görülür. Mide kanaması nadirdir ve telenjektazi ile ilişkili olabilir. İnce bağırsak ve kolon dismotilitesine bağlı şişkinlik, kabızlık ve karın ağrısı şikayetleri olur. İnce bağırsak tutulumu (%20) kronik bağırsak psödo-obstrüksiyon sendromuna ve bakteriyel aşırı çoğalmaya bağlı malabsorpsiyona neden olabilir(93).

2.6.4. Pulmoner Tutulum

Sistemik skleroz hastalarının %80'inde solunum sistemi etkilenmektedir (94). SSc hastalarında pulmoner tutulum tipleri Tablo-3'te özetlenmiştir. En sık karşılaşılan problemler interstisyel akciğer hastalığı ve Pulmoner arteriyel hipertansiyondur. Akciğer tutulumu en önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir.

Tablo-3. Sistemik sklerozda pulmoner tutulum(95).

Primer	Sekonder
1-interstisyel akciğer hastalığı(İAH)	1-Aspirasyon pnömonisi
• Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) • Usual interstitial pneumonia(UIP) • Amfizem ve pulmoner fibroz kombinasyonu • Diffüz alveolar hasar • Kriptojenik organize pnömoni	2-Enfeksiyon
	3-Solunum kası myoziti
	4-İlaç toksisitesi
	5-Spontan pnömo-toraks
	6-Plevral efüzyon
	7-Malignensi
2-Pulmoner vasküler hastalıklar	
• Pulmoner hipertansiyon • Pulmoner kapiller hemanjiomatoz • Pulmoner veno-oklüziv hastalık • Diffüz alveoler hemoraji	

a-) İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH): SSc'li hastalarda İAH'nın yaygınlığı tanı yöntemine göre değişir. Otopsi serilerinde vakaların %100'ünde; Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ile vakaların %90'ında; solunum fonksiyon testi ile olguların %40-75'inde İAH bulguları görülür (96,97,98). dcSSc fenotipinde lcSSc'den daha sık İAH görülür (sıra ile %60 a karşı %40). Anti-Scl 70 pozitifliği ve yaygın kutanöz hastalık İAH için yüksek risk göstergesidir (92). ACA İAH için 'koruyucu' olarak tanımlanmıştır (99).

İnterstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda, efor dispnesi ve kuru öksürük önemli şikayetleri oluşturur. Giderek fonksiyonel kapasite azalır ve istirahat dispnesi gelişir. Oskültasyonda akciğer bazallerinde kuru raller duyulur. SSc ile ilişkili İAH'nı teşhis etmek için altın standart pulmoner biyopsi yöntemidir ancak invaziv olması nedeniyle bu tanı yöntemine başvurulmaz. Asemptomatik sklerodermalı hastalarda erken dönemde akciğer tutulumunu saptamak için YÇBT ve solunum fonksiyon testi (SFT), karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin (DLCO) ölçümü yapılmalıdır. En sensitif ve en erken değişiklik difüzyon kapasitesindeki azalmadır. YÇBT parankimal hastalığın saptanması için %90-100 duyarlılığa sahiptir (100).

YÇBT’de saptanan buzlu cam görünümü (alveolit) aktivitenin bir bulgusu olarak yorumlanırken, bal peteği manzarası geç dönem bulgusu olarak yorumlanmaktadır. Bu hastaların fonksiyonel kapasitelerini değerlendirmede “6 dakika yürüme testi” de önemlidir.

b-) Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH): Hemodinamik olarak ortalama pulmoner arter basıncının (mPAB) ≥ 25 mmHg olmasıdır. PAH prevalansı, transtorasik ekokardiyografi (EKO) ile %13-35(101) ve sağ kalp kateterizasyonu ile %12-16 aralığındadır (102). PAH, interstisiyel fibroze sekonder ya da izole pulmoner hipertansiyon olarak ortaya çıkabilir. İzole PAH, lcSSc’de daha sık görülür. PAH varlığı kötü prognostik faktördür. Yorgunluk, çarpıntı, efor dispnesi, senkop, öksürük gibi non spesifik yakınmalara neden olur. Semptomların nonspesifik olması nedeniyle sıklıkla tanı gecikir. İleri dönem hastalarda tipik sağ kalp yetmezliği bulguları görülür. PAH taraması ve tanısı için EKO pratik ve non-invaziv bir yöntemdir. Altın standart tanı yöntemi sağ kalp kateterizasyonudur. Vazoreaktivite testi yapılabilir. Bu testin pozitif olduğu hastalar kalsiyum kanal blokerine iyi yanıt verirler ancak SSc hastalarında bu test %1 pozitifdir. BNP ve NT pro-BNP serum düzeyleri, erken PAH’lı SSc hastalarında artma eğilimi göstermekte ve tahmini pulmoner arter basıncı ile korele olma eğilimi gösterdikleri için PAH için yararlı biyolojik belirteç olarak bildirilmektedir (103,104).

2.6.5. Kalp tutulumu

Sistemik skleroz kardiyak tutulumu olan hastalar çoğunlukla asemptomatik olup, efor dispnesi, çarpıntı ve göğüs ağrıları semptomları ile hekime başvurabilirler. Klinik bulgulara, EKO’ya, elektrokardiyografiye veya Holter izlemine dayanan bir çalışmada dcSSc’li hastalarda kardiyak tutulum bulguları %15 oranında görülmüştür (105). Endokard, myokard ve perikard ayrı ayrı veya birlikte tutulabilmektedir. Perikard hastalığı akut perikardit, kronik perikardit, perikardiyal efüzyon ve nadiren konstriktif perikardit ile kendini gösterir (106). Miyokard tutulumu çoğunlukla miyokardiyal fibroze yol açabilecek koroner mikrodolaşım bozukluklarıyla ilişkili iskemik hasara bağlıdır. Konjestif kalp yetmezliği, aritmi ve iletim bozukluklarıyla prezente olabilir (106). Buna ek olarak, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve böbrek patolojisi nedeniyle SSc’de kardiyak komplikasyonlar gelişebilmektedir. Kardiyak

tutulum SSc'de mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. On yıllık bir izlemde hastalıkla ilişkili mortalitenin %20'sinin kardiyak nedenler olduğu bildirilmiştir (107). EKO (özellikle doku Doppler görüntüleme), tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), kardiyak MR ve kardiyak bilgisayarlı tomografi SSc ile ilişkili kardiyak patolojilerin daha erken saptanması için hassas tekniklerdir (107).

2.6.6. Böbrek tutulumu

Sistemik skleroz'da böbrek tutulumu sıktır ve hastaların çoğunda hafif proteinüri, serum kreatinin konsantrasyonunda hafif artış saptanabilir. SSc'li hastaların %4 - %6'ında prognozu etkileyen en önemli nedenlerden biri olan skleroderma renal krizi (SRK) görülür (108). SRK, dcSSc hastalarında %12, lcSSc hastalarında %2 oranında bulunmuştur (109). Bazen hipertansif ensefalopati veya kalp yetmezliğine neden olan şiddetli hipertansiyon (%90), böbrek fonksiyonlarında hızlı bozulma ve trombotik mikroanjyopati (%40) SRK'nın başlıca belirtileridir (3). Sıklıkla nefrotik olmayan proteinüri, hematüri ve orta derecedeki trombositopeni eşlik eder. Bazen oligo-anurik hızla ilerleyen böbrek yetmezliği ile sonuçlanır (110). Patolojik incelemelerde, intimal proliferasyon ve vasküler değişikliklere bağlı "soğan zarı" görünümü ve damar lümeninin obstrüksiyonu görünür. Trombositopeniye rağmen trombosit aktivasyonu gözlenir ve tromboz oluşumuna neden olur. Skleroderma böbrek krizinin başlıca risk faktörleri şunlardır; yaygın ve hızlı ilerleyen kutanöz form, anti-RNA polimeraz III antikorlarının varlığı, yeni bir anemi ortaya çıkması, yeni bir kardiyovasküler olay, tendon sürtünme sesi alınıyor olması, yüksek doz kortikosteroidlerin uygulanması (>15 mg / gün) ve hastalığın ilk 4 yılı (111,112). Erkek cinsiyet, hastalığın ileri yaşlarda başlaması, konjestif kalp yetmezliğinin bulunması, kan basıncının 3 günden fazla yüksek seyretmesi ve kreatinin düzeyinin 3 mg/dl'in üzerinde olması kötü prognoz bulguları olarak tanımlanır (111,112).

2.6.7. Kas-iskelet sistemi tutulumu

El, el bileği, diz ve ayak bileklerinin küçük eklemlerini etkileyen artralji ve daha az sıklıkla simetrik artrit görülür (%45-90) (3). Artrit genellikle erozyona neden olmaz. Sinovit diffüz kutanöz formlarda daha yaygındır (113). Parmakların distal

falanksının osteolizisi hastaların %20'sinde mevcuttur. Eklem sertliği ve kontraktürler ayrıca kutanöz kalınlaşma veya kalsifik peri-artrit ile ilişkili olabilir. Parmaklarda gelişen fleksiyon kontraktürleri fonksiyon kaybına neden olur. Tendon kılıfı inflamasyonu ve fibrozise bağlı fizik muayenede tendon sürtünme sesi bulgusu alınabilir.

İnflamatuvar miyozit, sistemik skleroz ile birlikte olabilir. Anti-Pm/Scl antikorlu olan hastalar dermato-polimiyozit ve skleroderma arasında overlap sendromlarına sahip olabilir. EULAR kayıtlarına göre kas güçsüzlüğü ve kreatinin fosfokinaz artışı diffüz kutanöz form (%37.1'e karşı %11.3) ve anti-Scl 70 antikorları (%32.2'ye karşı %8.7) ile anlamlı derecede ilişkilidir (92).

2.6.8 Sistemik skleroz ve malignite

Yapılan çalışmalarda SSc hastalarında; akciğer kanseri (SIR 4.9), deri kanseri (SIR 4.2), hepatoselüler karsinom (SIR 3.3), hematopoetik maligniteler (SIR 2.3) özofageal karsinom (SIR 15.9) ve orofarengeal karsinom (SIR 9.6) riskinde bir artış görülmüştür. Anti-RNA polimeraz III antikorlu sıklıkla primer malignitelerle ilişkilidir (114,115).

2.7. SİSTEMİK SKLEROZ TANI

Sistemik sklerozun tanısı klinik bulgulara dayanılarak yapılır. Laboratuvar bulguları tanıyı destekler. Tanı için deri biyopsisi gerekli değildir. Ancak ayırıcı tanı için gerekebilir. Nefrojenik sklerozan fibrozis, jeneralize morfea, eozinofilik fasiit, skleromiksödem, eritromiyalji, porfiriya, liken sklerozis, graft-versus-host hastalığı, diyabetik keratropati ve kutanöz amiloidoz ayırıcı tanıları içinde düşünülmelidir. Bu durumlarda cilt biyopsisi ve klinik sunum genellikle doğru teşhise izin verir. American College of Rheumatology (ACR) ilk kez 1980 yılında skleroderma hastaları için tanı kriterleri oluşturmuştur. Tablo 4'te tanı kriterleri verilmiştir. Bu sınıflandırmada tanı için bir majör kriter ya da 2 minör kriterin olması gerekmektedir (116).

Tablo-4. 1980 ACR Sistemik skleroz klasifikasyon kriterleri.

Major kriter	Minör kriterler
Metakarpofalangeal veya metatarsofalangeal eklemlerin proksimalindeki deride simetrik kalınlaşma, sertleşme ve endurasyon bulunması.	1 Sklerodaktili
	2 Dijital ülserler, pulpa atrofisi
	3 Bibaziller pulmoner fibrozis

Özellikle erken dönem hastalık ve limitli sistemik skleroz tanısında 1980 ACR klasifikasyon kriterleri yetersiz kalmaktadır. Otoantikorlar ve tırnak yatağı kapillerlerinde olan değişikliklerin olmaması da önemli bir eksikliktir. Bu nedenle ACR/EULAR (European League Against Rheumatism) 2013 yılında yeni sınıflandırma kriterleri yayınlamıştır (117). Bu kriterler tablo 5’te verilmiştir. Bu kriterlerin eski kriterlerden daha yüksek sensitivite (%91) ve spesifiteye (%92) sahip olduğu bildirilmiştir (117).

Tablo-5. ACR/EULAR 2013 Sistemik skleroz sınıflandırma kriterleri.

<i>Tanı için toplam skor ≥ 9 olmalıdır.</i>		Puan
Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması (yeterli kriter)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (yanlızca yüksek olanı skorlayın)	Şiş (puffy) parmaklar Sklerodaktili	2 4
Parmak ucu lezyonları (yanlızca yüksek olanı skorlayın)	Parmak ucu ülserleri Pitting skar	2 3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
PAH ve/veya İAH (maksimum skor 2)	PAH İAH	2 2
Raynaud fenomeni		3
Sistemik skleroz ilişkili otoantikorlar (maksimum skor 3)	Anti-sentromer ab Anti-Scl 70 Ab Anti-RNA polimeraz III Ab	3

Çalışmalara alınacak hastalarda kullanılmalıdır. Bu kriterlerin, parmakların normal olduğu deri kalınlaşması ile ya da tabloyu daha iyi açıklayan ‘nefrojenik sklerozan fibrozis, jeneralize morfea, eozinofilik fasiit, skleroderma diyabetikorum, skleromiksödem, eritromiyalji, porfiriya, liken sklerozis, graft-versus-host hastalığı, diyabetik keratropati’ gibi hastalıklarda kullanılması uygun değildir.

2.8. SİSTEMİK SKLEROZ TEDAVİSİ

Sistemik skeroz'un klinik karmaşıklığı ve heterojenliği nedeniyle hastalığın tedavisi çok zordur. Tedavide temel yaklaşım her hasta için bireysel olup ne yazık ki küratif tedavisi yoktur. SSc organ tutulumuna ve mevcut şikayetlere göre tedavi edilmektedir. Bu nedenle tedavi öncesi iyi bir klinik değerlendirme yapılarak tedavi planlanması yapılmalıdır.

2.8.1. Raynaud Fenomeni ve Dijital Ülserlerin Tedavisi

Farmakolojik tedavilerin yanında semptomları ağırlaştıran faktörlerinin önlenmesi önemli bir konudur. Hastalar sigarayı bırakmalı, vazokonstrüktif ilaçların kullanılması önlenmeli, ellerini soğuktan korumalı ve sıcak tutmalıdır. Proksimal arteriyel lezyonlar daima araştırılmalı ve tedavi edilmelidir.

Raynaud Fenomeni ile başvuran SSc hastalarında, birinci basamak tedavisi olarak dihidropiridin tipi kalsiyum kanal antagonistleri (genellikle oral nifedipin) düşünülmelidir (118). Birçok çalışmada kalsiyum kanal blokörlerinin RF'de etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir (119,120). Hipotansiyon, baş dönmesi, pretibial ödem ve baş ağrısı bu ajanların oldukça yaygın görülen yan etkileridir.

Bağ dokusu hastalığı (BDH) ile ilişkili RF'li hastalarında yapılan 236 hastayı içeren %95'i SSc tanılı olan 6 randomize kontrollü çalışmanın sonuçları (2'sinde sildenafil, 3'ünde tadalafil ve 1'inde vardenafil) PDE-5 inhibitörlerinin kullanımı, RF şiddetini, RF ataklarının günlük sıklığını ve süresini belirgin şekilde düzeltmiştir (121). Şiddetli refrakter RF'de intravenöz ve oral prostanoidler(oral ve iv iloprost, oral cisaprost) kullanılmalıdır. İntravenöz iloprost, oral iloprost ile oral cisaprost'u içeren toplam 332 SSc'li hastanın olduğu bir meta-analizin sonuçlarında RF sıklığını ve şiddetini azaltmada etkili olduğu ortaya konmuştur (122). Son olarak, hem RF atak sıklığını hem de atak şiddetini azaltmak için fluoksetin tedavisi düşünülebilir. Fluoksetin, vazodilatatörleri tolere edemeyen veya yanıt vermeyen RF'nin tedavisi için yararlı bir alternatiftir (118).

Sistemik skleroz ilişkili dijital ülserlerinin tedavisi için i.v. iloprost (ardışık 3-5 gün), plaseboya kıyasla dijital ülserlerin sayısını azalttığı gösterilmiştir (123).

İntravenöz iloprost, özellikle oral tedaviye yanıt vermeyen SSc'li hastalarda düşünülmelidir. Plaseboya kıyasla PDE-5 inhibitörlerinin (sildenafil 50 mg veya 100 mg; tadalafil 20 mg) digital ülser tedavisinde etkili olduğu gösterildi (124). Sekizinci ve 12. haftada plaseboya kıyasla sildenafil grubundaki dijital ülserlerin sayısı belirgin olarak azalma gösterdi (125). Çoklu dijital ülserli hastalarda ülserlerin tekrarlamasını önlemek için Bosentan düşünülmelidir. Bosentan'ın (62.5 mg, 4 hafta boyunca günde iki defa, bunu takiben 12 hafta boyunca günde iki kez 125 mg), yeni dijital ülser sayısını plaseboya göre %48 azalttığı tespit edilmiştir (126). Bosentan'ın 16 haftalık takiplerde yeni dijital ülserler oluşumunda %61'lik bir azalma sağladığı gösterilmiştir (127). Ağır vakalarda, oral vazodilatatör ve intravenöz iloprost ile kombinasyon tedavisi kullanılabilir. Bununla birlikte, artmış yan etki riski göz önüne alınmalıdır.

2.8.2. Deri Tutulumu Tedavisi

Erken dcSSc'nin cilt belirtileri tedavisinde metotreksat düşünülebilir (118). İki RKC'da metotreksatın erken dcSSc'de cilt skorlarını iyileştirebileceği gösterilmiştir(128). Siklofosfamid'in randomize plasebo kontrollü bir çalışmada deri fibrozunu iyileştirdiği gösterilmiştir(128). Mikofenolat mofetil'in sadece kontrolsüz çalışmalarda cilt kalınlığını belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (130,131). Rituximab'ın 20 SSc hastasında 48 aylık izlem sırasında ortalama cilt skorunu iyileştirdiği gösterilmiştir (132). Bazı olgu sunumlarında Tosilizumab'ın cilt skorlarını azalttığı gösterilmiştir (133).

Açık etiketli bir araştırmada, erken dcSSc tanılı on beş hastada fresolimumab'ın (bir TGF- β inhibitörü) yararı değerlendirilmiştir. Deri fibrozu, sadece bir kez 5 mg/kg'lık enjeksiyon veya fresolimumab için 1 mg/kg'lık iki enjeksiyondan sonra dramatik ve hızlı bir şekilde azalmıştır. Bu çalışmada TGF- β ile düzenlenen biyomarker genleri ve dermal miyofibroblast infiltrasyonu önemli ölçüde azaldı ancak advers olaylara daha sık rastlanmıştır (61).

2.8.3. Gastro intestinal Sistem Tutulumu Tedavisi

Proton pompa inhibitörlerinin SSc ile ilişkili gastroözefegal reflü, özofagus ülseri ve darlıklarının önlenmesinde kullanılması önerilir (118). SSc'si olan

asemptomatik hastalarda, uzun süreli kullanımı muhtemelen azalmış bağırsak emilimi veya enfeksiyon riskinde artışa bağlı beslenme yetersizliklerine neden olabileceğinden dikkatle kullanılmalıdır. Prokinetik ilaçlar SSc ile ilişkili semptomatik motilite bozukluklarının tedavisi için kullanılabilir (118). SSc'li hastalarda semptomatik ince bağırsak bakteriyel aşırı çoğalmasının tedavisinde kesikli veya dönem dönem antibiyotik kullanımı önerilmektedir (118).

2.8.4. İnterstisyel Akciğer Hastalığı Tedavisi

İnterstisyel Akciğer Hastalığı olan SSc hastalarında siklofosamid (CYC) birinci basamak tedavisi olarak önerilir. Aktif alveolitli 158 SSc hastasını içeren bir çalışmada oral yolda 1-2 mg/kg/gün dozunda verilen CYC'nin, akciğer volümlerini, dispne skorunu ve yaşam kalitesini iyileştirdiği ve etkinin tedavi bırakıldıktan 6 ay sonra da devam ettiği gösterilmiştir (129). 45 hastada 4 hafta aralıklarla verilen 6 CYC infüzyonu (intravenöz olarak 600 mg/m²/ay dozunda), ardından 6 ay boyunca oral azatioprin (2.5 mg/kg/gün) ve prednizolon'un (20 mg, gün aşırı) birlikte uygulandığı bir çalışmada FVC de anlamlı düzelmeler izlenmiştir (134). CYC kullanımı ile kemik iliği süpresyonu, gonadal yetmezlik ve hemorajik sistit gibi yan etkiler görülebilmektedir.

Azatioprin veya mikofenolat mofetil etkinliği, kontrolsüz çalışmalarda gösterilmiştir (135,136). İmmünsüpresif ilaçlara dirençli şiddetli İAH olan hastalarda rituksimabın 12 ay sonra FVC'yi belirgin olarak iyileştirdiği gösterilmiştir (137). Imatinib'in (200 mg / gün) denendiği bir faz-2 çalışmasında İAH'nı stabilize ettiği gösterilmiştir (138).

2.8.5 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi

Sistemik skleroz ile ilişkili PAH'ın tedavisi klinisyenler için zorlayıcı olmaya devam etmektedir. Endotelin reseptör antagonistleri-ERA (ambrisentan, bosentan ve makitentan), PDE-5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil) ve riociguat PAH'lı hastalarda kullanımı onaylanmış ilaçlardır.

Endotelin reseptör antagonistlerinin egzersiz kapasitesini arttırdığı, hemodinamik parametrelerde iyileşme sağladığı ve klinik kötüye gidişi yavaşlattığı

gösterilmiştir (139,140). ERA ile ilişkili bildirilen advers olaylar; anormal karaciğer fonksiyon testleri, periferik ödem, çarpıntı, baş ağrısı, göğüs ağrısı, burun tıkanıklığı ve anemidir.

PDE-5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil 40mg/gün) gibi nitrik oksit yolunda yer alan tedavilerin egzersiz kapasitesini arttırdığı ve klinik kötüye gidişi azalttığı gösterilmiştir (140,141). PDE-5 inhibitörleri ile ilişkili en sık görülen yan etkiler; yüzde kızarıklık, dispepsi, diyare, baş ağrısı ve miyaljidir.

Çözünür guanilat siklaz uyarıcısı olan Riociguat, cGMP üretimini uyarak NO-cGMP yolağını aktifleştirir. Riociguat, PAH'da egzersiz kapasitesi, hemodinamik parametreler ve klinik kötüye gidişle ilgili olarak olumlu sonuçlar verdi (142). Riociguat ve PDE-5 inhibitörlerinin kombinasyonu kontrendikedir (hipotansiyon riski). İlaçla ilişkili ciddi advers olaylar; anormal karaciğer fonksiyon testleri, senkop, baş dönmesi, akut böbrek yetmezliği ve hipotansiyondur.

Prostasiklin yolunda yer alan ilaçlar arasında i.v. iloprost ve treprostinil ve epoprostenol PAH tedavisinde denendi. Epoprostenolün egzersiz kapasitesini, solunum semptomlarını ve hemodinamiyi düzelttiği gösterilmiştir.

Mevcut PAH tedavilerinin sinerjik etkileri düşünüldüğünde, kombinasyon tedavileri daha yaygın bir uygulama haline geldi. Çalışmalar PAH'da kombine terapinin, özellikle sildenafil artı bosentanın etkinliğini göstermiştir (3).

2.8.6. Böbrek Tutulumu Tedavisi

Skleroderma renal krizinin ortaya çıkışını kolaylaştırdığı için glukokortikoidlerden kaçınılmalıdır; eğer gerekli ise glukokortikoidler düşük dozlarda verilmelidir (<15 mg/gün prednizolon ve eşdeğeri). Kontrollü veriler mevcut olmamasına rağmen, ACE inhibitörlerinin kullanımı SRC tedavisi için önemini korumaktadır. SRC'li 108 hastayı içeren bir vaka kontrol çalışması, ACE inhibitörü alan hastaların ACE inhibitörü almayan hastalara kıyasla daha iyi 1 ve 5 yıllık sağkalım oranlarına sahip olduğunu gösterdi (sırasıyla %76-%15 ve %66 vs. %10) (144).

2.8.7. Yüksek doz immünsupressif tedavi ve otolog kemik iliği transplantasyonu (O-KİT)

Organ yetmezliği riski altındaki hızla ilerleyen SSc'li seçilmiş hastaların tedavisinde O-KİT düşünülmelidir. Tedaviye bağlı yan etkilerin yüksek riski ve erken tedavi ile ilişkili mortalite göz önüne alındığında, bu tür bir tedavi için SSc hastalarının dikkatle seçilmesi ve tıbbi ekibin deneyimi olması önemlidir. O-KİT'in deri kalınlığı ve akciğer hastalığı gibi SSc ile ilişkili bazı olayları önemli ölçüde iyileştirdiği gösterildi(145).

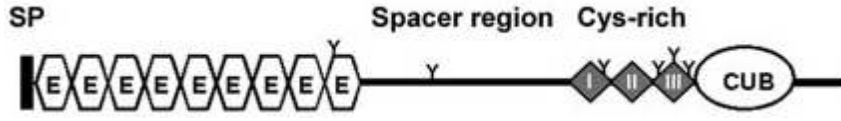
2.9. SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA PROGNOZ

10 yıllık sağkalım 1970'lerde %54 iken 1990'larda %66'ya yükseldi (146). Son on yıl boyunca sağkalımın bazı çalışmalarda daha da düzeldiği gösterilmiştir. Hayatta kalma, iç organ tutulumu ile korelasyon gösterir. Artmış mortalitenin temel öngördürücüleri; gövde derisi tutulumu, anormal EKG, DLCO değerinde azalma, eritrosit sedimentasyon hızında artış, proteinüri ve anti-topoizomeras I antikor varlığıdır (2). SRK tedavisinde ACE inhibitörlerinin kullanılması ile SRK'ye bağlı ölüm oranları önemli derecede azaldığı halde; İAH ve PAH 30 yıllık zaman periyodu boyunca SSc ile ilişkili en önemli ölüm nedeni olarak önemli derecede artmıştır (2). Ölümlerin yarısından fazlasının doğrudan SSc'ye, yani pulmoner fibrozis (%35), PAH (%26) ve kardiyak nedenlere (%26) bağlı olduğu gösterilmiştir (3).

2.10. SİGNAL PEPTİDE-CUB-EGF DOMAIN-CONTAINING PROTEİN

Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE); SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 olmak üzere üç üyeden oluşan, yeni tanımlanmış bir protein ailesidir. SCUBE üyeleri sekretuar veya membran proteinleri olarak bulunabilir. N-terminal sinyal peptid (22 aminoasit) dizisini takip eden, 9 adet birbiri ardına düzenlenmiş EGF benzeri tekrarlar, büyük bir N-bağlı glikolize ara bölge, 3 sisteinden zengin tekrar motifleri ve C terminalinde bir CUB alanından oluşan EGF süper ailesine aittir(Şekil-3) (8).

Şekil-3. SCUBE protein yapısı.



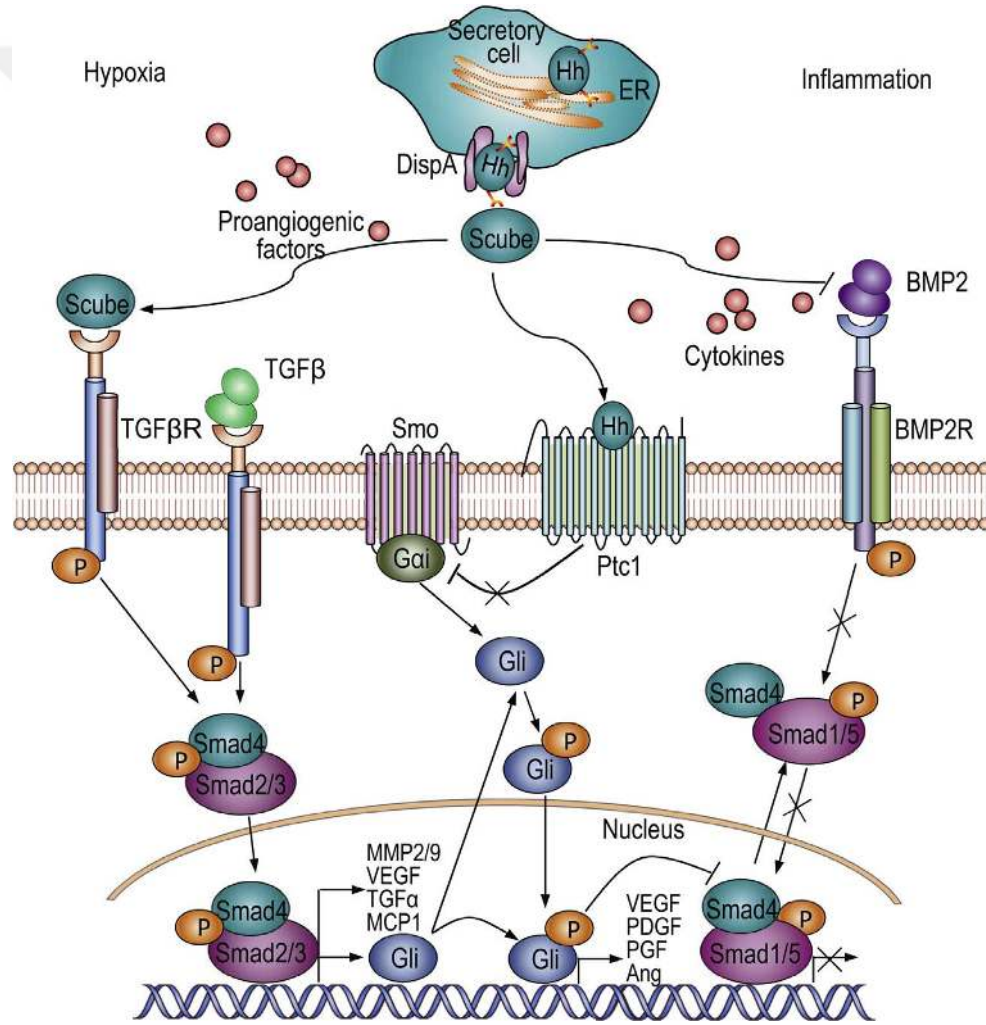
İnflamasyon durumunda büyük miktarlarda SCUBE-1 trombosit α -granülünden hücre yüzeyine salgılanır (8). SCUBE-2; SCUBE-1'e benzer şekilde, yüksek vaskülarize organlarda ve dokularda, endotel hücrelerinde, renal mezengial hücrelerde ve fibroblast hücrelerinde tespit edilebilir (147). SCUBE-3, primer osteoblastlar ve kemiklerde bol miktarda eksprese edilir. SCUBE-3 de endotel aktiviteleri ile güçlü bir şekilde ilgilidir ve insan umbilikal ven endotel hücrelerinde ve kalpte tespit edilebilir (148).

Salgılanan SCUBE proteinlerinde EGF ve sisteinden zengin bölgeler arasında N-bağlı glikolizasyon bölgesi bulunmaktadır. Bu glikolize edilmiş proteinler daha sonra serum varlığında salgılandıktan kısa bir süre sonra matriks metalloproteinaz (MMP)-2 veya MMP-9 tarafından aktif parçalara ayrılır (148). SCUBE proteinleri; hücre dışı sinyal taşıma, moleküler yapışma ve kemotaksis dâhil olmak üzere diğer EGF ailesi üyelerinin en karakteristik özelliklerine sahiptir (148). SCUBE proteinleri erken embriyogenez süresince belirlenen hücre yüzey proteinidir (149).

İnflamasyon ve hipoksi ile ilişkili hastalık koşullarında SCUBE saptanabilir(150). Klinik öncesi yapılan hayvan çalışmaları, SCUBE'nin anjiyogenez ve inflamasyon ile ilişkisini göstermiştir (148). Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar, SCUBE protein ailesinin gelişimsel ve patolojik anjiyogenez sürecine karıştığına işaret etmiştir (148,151). SCUBE proteinlerinin, BMP2 / TGF- β / Hh sinyal yolu üzerinden proanjiyogenik faktör görevi gördüğü hipotezi öne sürülmektedir (148) (Şekil 4). SCUBE-1 olgun BMP2 salınımını inhibe eder ve BMP2 aktivitesini, sistein açısından zengin bölgeler ve karboksil terminalinde bulunan CUB bölgesi ile doğrudan bağlayarak antagonize eder (149). SCUBE-2'nin de zebra balığı embriyolarında BMP2 sinyalini inhibe ettiği gösterilmiştir. SCUBE-3'ün endojen TGF- β reseptör ligandı olarak davranabileceği, karboksil terminali kısmı yoluyla TGF- β 'ye fiziksel olarak bağlanabileceği ve MMP2 / 9, VEGF, MCP1

(monosit kemoatraktan protein 1) ve TGF- α gibi hedef genlerin ekspresyonunu arttırabileceği gösterilmiştir (10). SCUBE proteinleri hem TGF- β hem de Hh sinyallerinin proanjyogenik etkilerini çoğaltabilir ve aynı anda BMP2 sinyalini de inhibe edebilir. Böylece SCUBE proteinleri; inflamasyonlu ve düşük oksijen basınçlı mikro ortamda, BMP2 / TGF- β / Hh ağı üzerindeki regülasyon etkileri yoluyla bir proanjyogenik faktör görevi görebilir (148). Sonuç olarak SCUBE-1 ve SCUBE-2, BMP2'yi antagonize etmekle birlikte Hh sinyalini kolaylaştırırken, SCUBE-3 hem TGF- β hem de Hh sinyalizasyonunu kolaylaştırır.

Şekil-4. SCUBE ve BMP2 / TGF- β / Hh sinyal ağı.



Psöriazisli hastalarda yapılan çalışmada hastaların serum SCUBE-1 ve SCUBE-3 düzeylerinin kontrollerden anlamlı derecede yüksek olduğu tespit

edilmiştir (150). Aşikâr ve subklinik hipertiroidili hastalarda SCUBE-1 düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir (152). Hashimoto tiroiditi nedeniyle oluşan hipotiroidizmlili hastalarda yapılan çalışmada sağlıklı gönüllüler içeren kontrol grubuna kıyasla; SCUBE-1 düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (153). Akut koroner sendrom ve akut iskemik inmede SCUBE-1 plazma konsantrasyonunun yükseldiği gösterilmiştir (9) Mide kanserli hastalarda plazma SCUBE-1 konsantrasyonlarının yüksek olduğu görülmüştür (154). Hemodiyaliz hastalarında SCUBE-1 konsantrasyonunun sağlıklı kişilere göre yüksek olduğu tespit edilmiştir (155).

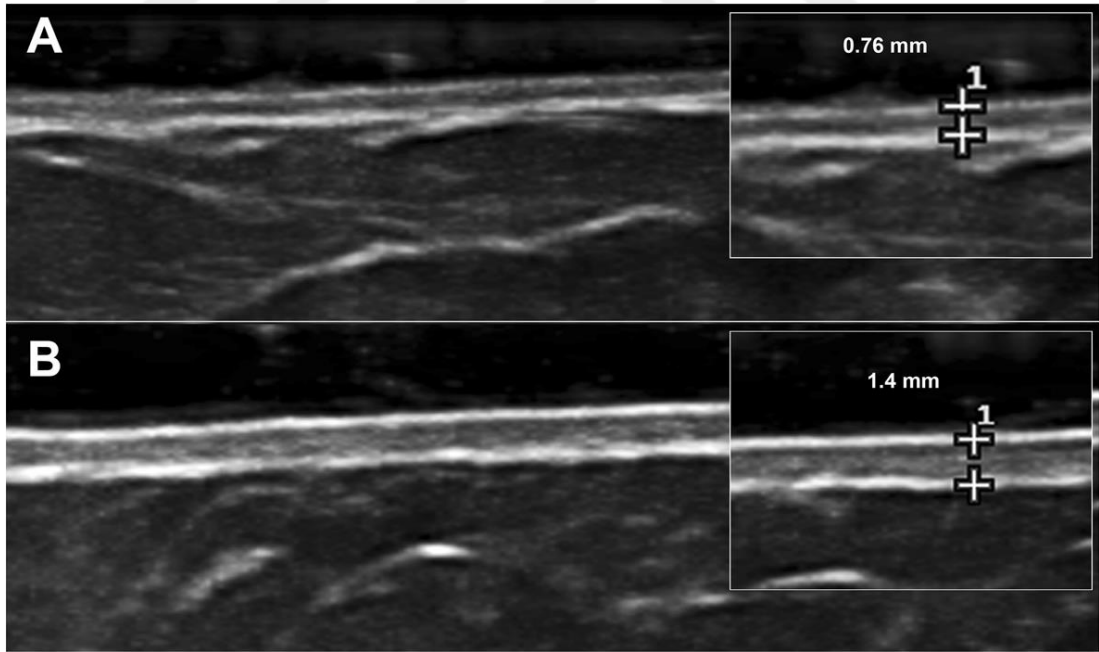
2.11. ULTRASONOGRAFİK DERİ KALINLIĞI

İnsan kulağının duyamayacağı yani 20.000 Hz'den yüksek frekanstaki ses dalgalarına; ultrases dalgası denir. Ultrasonografi (USG), temel olarak ultrases dalgalarının dokudaki yayılma hızları ve yansıma özelliklerinden yararlanarak görüntü elde edilmesidir. Ultrasonografik görüntülemelerde 1 ile 20 MHz aralığındaki ses dalgaları kullanılır. Bir takım kristallerin elektrik enerjisi verildiğinde oluşan voltaj farkı sonucu genişleyip daralarak titreşimleri ve ultrases oluşturmaları ve kendilerine gelen ses dalgasının etkisi ile komprese olarak da elektrik enerjisi oluşturmaya piezo-elektrik (basınç-elektrik) olayı denir ve bu olay USG'nin temelini oluşturur. Yansıyan sesin elektrik sinyallerine dönüştürülüp işlenmesiyle de görüntüler oluşur (156). Frekans arttıkça, görüntü kalitesi artarken derine penetrasyon zorlaşır. Fazla impedans farklılıkları gösteren dokular ekojeniktirler ve parlak görülürler; az impedans farklılıkları içeren dokular, hipoekoiktirler ve koyu görünürler; sıvı, kan, idrar gibi homojen dokular ise anekoiktirler ve siyah görünürler. USG hastaya bilinen bir risk oluşturmamakla birlikte ucuz, radyasyon içermeyen ve kolaylıkla taşınabilir özellikleri olan bir modalitedir. Kullanıcı bağımlı olması, deneyim gerektirmesi ve ekipman pahalılığı dezavantajlarıdır. Doppler USG; ortam şartları sabit iken, enerji üreten kaynağın (veya algılayıcı sistemin) hareket etmesi ve algılayıcı sisteme göre pozisyonunu değiştirmesi sonucu enerjinin yapısında ortaya çıkan değişikliklerdir.

Ultrasonografinin kas iskelet sistemi görüntülemesinde kullanımı son yıllarda hızla artmaktadır. Kas-iskelet sisteminde değerlendirilecek yapıların çoğu yüzeysel

yapılardır. Bu nedenle kas-iskelet sistemine ait yapıların değerlendirilmesinde rezolüsyonu yüksek lineer probların kullanımı uygun olacaktır. Uygun teknikle yapılacak kas-iskelet sistemi USG tetkikinde görüntüler transvers ve longitudinal planda olmalıdır (157).

Yüksek frekanslı ultrason, sistemik sklerozda (SSc) deri tutulumunun objektif ve kantitatif olarak değerlendirilmesi için bir potansiyel değerlendirme aracı olabilir. Bununla birlikte, ultrason kullanarak deri tutulumunu değerlendiren çalışmaların sayısı azdır. Yapılan bir çalışmada ultrasonografik deri kalınlığının mRSS ile ve cartilage oligomeric matrix protein ile korele olduğu tespit edilmiştir (158). Yapılan başka bir çalışmada SSc hastalarının ultrasonografik deri kalınlıklarının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu, ultrasonografik deri kalınlığı ölçümlerinin hastalığın şiddet skoru ve mRSS ile korele olduğu gösterilmiştir. Deri kalınlığının derecesi, hastalık süresi uzadıkça atrofik deri nedeni ile azalma eğilimi göstermiştir (159).



Resim-2. Ultrasonografik epidermis, dermis ve subkutan yağ dokusunun görünümü.

3. MATERYAL METOD

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya Temmuz 2017- Mart 2018 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Romatoloji polikliniğine başvuran ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflama kriterlerini karşılayan yeni tanı veya takipli skleroderma hastaları ve yaş-cinsiyet olarak hasta grubuyla uyumlu olan, bilinen hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler alındı. Çalışmaya başlamadan önce 23 Haziran 2016 tarih 136 karar numarası ile Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır.

Çalışmaya alınan tüm olgulardan, çalışmanın amacı, kan örneğinin alınması ve ultrasonografik deri kalınlığı ölçümü ile ilgili konular açısından bilgilendirme yapılarak yazılı onamları alındı. Hastaların SSc açısından demografik özellikleri, klinik bulguları, organ tutulumları ve diğer takip parametreleri “**Sistemik Skleroz Veri Toplama Formu**”doldurularak değerlendirildi.

Çalışmaya alınma kriterleri

- 1-)18-65 yaş arası olmak
- 2-)Kooperasyon kurulabilmek
- 3-)2013 ACR / EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri’ne göre tanı almış olmak.

Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 1-)Overlap sendromlu olmak,
- 2-) SCUBE 1-2-3’ün düzeyini etkileyebilecek sistemik hastalığa sahip olmak (hipotiroidi, hipertirodi, diyabet, psöriazis)
- 3-)Malignite tanısı olan hastalar
- 4-)Çalışmaya katılımı kabul etmeyen hastalar

3.2. KLİNİK VERİLER

Hastaların demografik özellikleri, şikayetlerin başlangıç tarihi, tanı tarihi, sigara-alkol alışkanlığı, cerrahi öyküsü ve kullanmakta olduğu ilaçlar “**Sistemik Skleroz Veri Toplama Formu**” na kaydedildi. Tüm hastaların ve sağlıklı kontrollerin ayrıntılı anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldı.

Organ ve sistem tutulumuna ait klinik semptomlar ve muayene bulguları kaydedildi. Hastanın genel durumuna ait kilo kaybı varlığı kaydedildi. Periferik vasküler sistem tutulumuna ait raynaud fenomeni varlığı, sıklığı ve süresi; dijital ülser varlığı ve sayısı; dijital skar varlığı ve sayısı ve dijital gangren (amputasyon) varlığı kaydedildi. Deri tutulumuna ait telenjektazi, sklerodaktili, atrofi, ödem, kalsinozis ve yapılmış ise anormal tırnak yatağı kapillerleroskopisi varlığı kayıt edildi. Kas iskelet sistemi tutulumuna ait sinovit, fleksiyon kontraktürü, tendon sürtünme sesi ve proksimal kas güçsüzlüğü varlığı kayıt altına alındı. Renal tutulumuna ait arteriyel kan basıncı değeri, yeni tanı almış HT öyküsü ve öyküde renal kriz varlığı kayıt edildi. GİS tutulumuna ait disfaji, dispepsi, kusma, ishal, kabızlık sorgulanıp kayıt altına alındı. Kardiyovasküler tutulumuna ait dispne, çarpıntı, anjina, senkop, ödem, baş dönmesi ve venöz konjesyon sorgulandı.

Solunum sistemine ait solunum foksion testi (SFT), Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YÇBT) bulguları ve ekokardiyografik pulmoner arter basıncı ölçümü sonuçları kaydedildi.

Tüm hastaların deri tutulum şiddeti; Modifiye rodnan deri skorlaması ile hesaplanıp not edildi. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde “Valentini kriterleri” kullanıldı. Valentini kriterleri skoru ≥ 3 olan hastalar ‘aktif hastalık’a sahip olarak değerlendirildi (Tablo 6).

Tablo-6. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi- Valentini kriterleri.

	SKOR	
Modifiye Rodnan deri skoru >14	1	Cilt kalınlaşmasının 17 anatomik bölgede 0 ve 3 arasında değerlendirilmesi
Skleroderma	0,5	Özellikle parmaklarda yumuşak doku kütlesinde artış
Deri	2	Aşağıdaki soruya cevabın ‘daha kötü’ olması durumunda: Geçen bir ay içinde derinizin durumu nasıl değişti? () daha kötü () aynı () daha iyi
Dijital nekroz	0,5	Aktif dijital ülser
Vasküler	0,5	Aşağıdaki soruya cevabın ‘daha kötü’ olması durumunda: Geçen bir ay içinde parmaklarınızın durumu nasıl değişti? () daha kötü () aynı () daha iyi
DLCO	0,5	Tek nefes yöntemi ile ölçülen DLCO değerinin beklenenin %80’inden az olması
Artrit	0,5	Periferik eklemlerde simetrik şişlik ve hassasiyet
Kalp/AC	2	Aşağıdaki soruya cevabın ‘daha kötü’ olması durumunda: Geçen bir ay içinde nefes darlığınız nasıl değişti? () daha kötü () aynı () daha iyi
Sedim >30	1,5	Westergreen yöntemiyle
Hipocomplementemi	1	C3 veya C4 düşüklüğü
Toplam skor=		Aktif hastalık = skor≥3

Hastaların fonksiyonel işlevleri “Duruöz el indeksi”, “HAQ-Stanford sağlık değerlendirme anketi”, “SSc spesik HAQ” ve “Kısa Form- 36 (Short Form-36, SF-36)” formları ile değerlendirildi.

Duruöz el indeksi, 18 sorudan oluşan, hastaların mutfak işleri, hijyen, giyinme gibi günlük yaşam aktivitelerinde el fonksiyonlarının etkilenme düzeyini gösteren ankettir. Her cevap 0-5 arasında puanlanır ve toplam skor 0-90 arasında değişir. Yüksek puan yaşam aktivitelerinde ekilenmiş el fonksiyonlarını göstermektedir.

Stanford sağlık değerlendirme anketi-HAQ, 20 sorudan oluşmuş sekiz aktiviteyi içerir. Giyinip-kuşanma, doğrulma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma,

kavrama ve günlük aktiviteler sorgulanır. Her cevap 0-3 arasında puanlanır ve toplam skor 0-60 arasında değişir. HAQ fonksiyonel durumu yansıtan bir anket olup skorunun hastalık aktivite göstergeleri ile korele olduğu gösterilmiştir. Yüksek puan kötü fonksiyonel durumu göstermektedir.

Sistemik skleroz spesik HAQ, son bir hafta içinde SSc'e bağlı bağırsak, solunum RF, parmak ucu ülserleri ve genel olarak SSc hastalığının günlük yaşam etkilerinin sorgulandığı ölçektir. Her cevap 0-3 arasında puanlanır ve toplam skor 0-15 arasında değişir. Yüksek puan SSc'e bağlı günlük yaşam aktivitelerinin etkilendiğini gösterir.

Kısa form-36, Ware tarafından 1987 yılında, bireylerin sağlık durumları ile yaşam kalitelerinin incelenmesinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bir ölçektir. Otuz altı soru içeren ölçek, iki ana başlık (fiziksel ve mental boyut) ve sekiz kavramı (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, ağrı, zindelik/yorgunluk, sosyal fonksiyon, emosyonel rol kısıtlanması, mental sağlık, genel sağlık algısı) değerlendiren çok başlıklı skala şeklindedir. Ölçekteki her boyutun puanı 0-100 arasında değişir. Pozitif puanlamaya sahip SF-36 her sağlık alanının puanı yükseldikçe sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi artacak şekilde puanlanmıştır.

3.3. ULTRASONOGRAFİK DERİ KALINLIĞI ÖLÇÜMÜ

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu bireylere hastaların modifiye rodnan cilt skoru ile değerlendirilen deri bölgelerinden seçilen 5 bölgenin ultrasonografik deri kalınlığı ölçümü yapıldı. Ultrason ölçümleri standart bir tarama yöntemine göre lineer prob (7-12 MHz Logiq P5, GE Medical Systems, ABD) ile deneyimli fiziyatrist tarafından yapıldı. Deri ultrasonografisi hastalara yatar pozisyonda yapıldı. Yapılan ultrasonografide üç farklı ölçüm yapıldı, ölçümlerin ortalaması deri kalınlığı olarak kabul edilip kayıt edildi. USG ile değerlendirilen bölgeler: sağ ikinci parmağın proksimal falanksının orta kısmının dorsal yüzü (1. bölge), sağ el 2. ve 3. metakarpofalangeal eklem arasındaki alan (2. bölge), sağ önkolun dorsal yüzü (3. bölge), ayak bileği eklemine lateralini 12 cm proximali (4. bölge), ve manubrium sterninin 2 cm üst kısmı (5.bölge). Bu beş bölgeden elde edilen deri kalınlıklarının

toplamı da kaydedildi. Ayrıca hastalarda artrit varlığı, tenosinovit varlığı ve eklem hasarı varlığı değerlendirildi.

3.4. KAN ÖRNEKLERİNİN ELDESİ VE LABORATUVAR VERİLERİ

Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu bireylerden biyokimya tüplerine alınan 8-10 ml'lik venöz kan örnekleri, 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek serum ayrıldı ve serum örnekleri epandorflara konarak çalışılancaya kadar Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı laboratuvarındaki -80 °C derin dondurucuda saklandı. Hastaların ve kontrol grubunun laboratuvar bulgularından eş zamanlı olarak bakılmışsa tam kan sayımı, sedimentasyon, CRP, AST, ALT, ÜRE, kreatinin, C3, C4, ANA, RF, anti-Scl-70, ACA, anti-RNAP, Anti pml-scl ve ENA profilindeki diğer pozitiflikler kayıt edildi.

Serum SCUBE-1, SCUBE-2 VE SCUBE-3 düzeyleri daha önce -80 derecede saklanan hasta serumlarında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar SCUBE-1 ve SCUBE-3 düzeyi için ng/ml; SCUBE-2 için ng/L şeklinde ifade edildi. Araştırmamızda Rel Assay Diagnostics marka Human SCUBE-1 ELİSA KİT, Human SCUBE-2 ELİSA KİT ve Human SCUBE-3 ELİSA KİT kullanıldı. Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri(DÜBAP) desteği ile TIP.17.010 proje numarası ile ticari kit temini yapılmıştır.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler bilgisayarda SPSS (statistical package for social sciences) for Windows 21 programına kaydedilerek analiz edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi. Normal dağılıma uyan veriler için T-testi; nonparametrik veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar normal dağılıma uyan veriler için ortalama±standart sapma; kategorik ve normal dağılmayan veriler için median ve minimum-maksimum olarak verildi. Oranlar arası kategorik değişkenler için Ki-Kare testi kullanıldı. Veriler arası ilişkilerin karşılaştırılmasında parametrik veriler için pearson korelasyon testi; non-parametrik veriler için Spearman korelasyon testi kullanıldı. P değeri 0.05'in altında olduğu değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Hasta grubuna 30, kontrol grubuna 44 sağlıklı gönüllü olgu dahil edildi. Hastaların ortalama yaşı 47.4 ± 11.2 olarak hesaplandı. Hastaların 26'sı (%86.7) kadın 4'ü (%13.3) erkekti. Kontrol grubunun ortalama yaşı 47.6 ± 10.8 olarak hesaplandı. Kontrol grubunun 37'si (%84.1) kadın, 7'si (%15.9) erkekti. Hasta grubunun vücut kitle indeksi (VKİ) 25.8 ± 3.9 kontrol grubunun VKİ 29.31 ± 5.8 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark yoktu. Ancak VKİ açısından anlamlı farklılık vardı ($p:0.006$).

Hastaların 5'i (%16.7), kontrol grubunun 7'si (%15.9) sigara kullanmaktaydı. Hem hasta grubunun hem kontrol grubunun 6'sında ailede romatizmal hastalık öyküsü vardı. Ortalama gebelik sayısı hasta grubunda 5.7 ± 2.9 , kontrol grubunda 7.1 ± 3.5 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında sigara kullanımı, aile öyküsü ve ortalama gebelik sayısı açısından anlamlı farklılık yoktu. Tablo-7'de hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo-7. Hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri.

Grup	Hasta (Ort $\pm$ SS)	Kontrol (Ort $\pm$ SS)	p
n	30	44	
Yaş (yıl)	47.43 ± 11.2	47.68 ± 10.8	0.925
Cinsiyet (erkek/kadın $\rightarrow$ %)	4/26 $\rightarrow$ 13.3	7/37 $\rightarrow$ 15.9	0.760
VKİ (kg/m²)	25.81 ± 3.9	29.31 ± 5.8	0.006*
Gebelik sayısı n	5.7 ± 2.9	7.1 ± 3.5	0.113
Premenopoz/postmenopoz $\rightarrow$ %	8/18 $\rightarrow$ 30.8	19/18 $\rightarrow$ 51.4	0.104
Sigara kullanımı %	16.7	15.9	0.931
Alkol kullanımı %	2,3	0	0.406
Aile öyküsü n (%)	6 (20)	6 (13.6)	0.466
VKİ:Vücut kitle indeksi, Ort:Ortalama, SS:Standart sapma, *:p<0,05			

Hastaların 10'u (%33.3) sınırlı sistemik skleroz, 16'sı (%53.3) diffüz sistemik skleroz, 3'ü (%10) sine-skleroderma, 1'i (%3.3) ise preskleroderma olarak

değerlendirildi. 30 hastanın 10'u Valentini kriterlerine göre (≥ 3 aktif hastalık) aktif hastalığa sahip idi. Aktif hastaların 2'si lcSS, 6'sı dcSS, 1'i sine skleroderma, 1'i preskleroderma alt tipinden oluşuyordu (Tablo-8). Hastaların şikayetleri ortalama 10.5 yıldır vardı ve ortalama 7.6 yıldır SSc tanısı ile takip ediliyordu. İlk şikayetlerin başlangıcından tanı konuluncaya kadar geçen süre lcSSc'de ortalama 3 yıl iken dcSSc'de 2.5 yıl idi ve iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (p:0.934). Hastaların 28'i üniversite hastanesinde, 1'i devlet hastanesinde, 1'i özel muayenehanede tanı almıştı.

Tablo-8. Hasta grubunun alt grup dağılımı ve grup içi aktif hastalık yüzdeleri.

		Valentini kriterlerine göre		Sınıflandırma n Genel %
		Remisyonunda hastalık	Aktif hastalık	
Limitli SSc	n	8	2	10
	lcSSc içi oran (%)	80	20	33.3
Diffüz SSc	n	10	6	16
	dcSSc içi oran (%)	62.5	37.5	53.3
Sine Skleroderma	N	2	1	3
	Sine SSc içi oran (%)	66.7	33.3	10.0
Pre- skleroderma	n	0	1	1
	Pre-SSc içi oran (%)	0	100	3.3
Toplam	n	20	10	30
	Toplam oran (%)	66.7	33.3	100

Hastaların çalışmaya alınma esnasında aldıkları tedaviler Tablo-9'da görülmektedir. Öyküsünde siklofosfamid kullanan 10 hastanın 5'i ritüksimab tedavisi, 2'si mikofenolat mofetil tedavisi, 2'si azatioprin tedavisi, 1'i ise mikofenolat ve ritüksimab tedavisini beraber kullanmaktaydı.

Tablo-9. Hastaların kullandığı ilaçlar.

Tedavi	Kullanan hasta sayısı	%
Kalsiyum kanal blokeri	27	90
Kolşisin	18	60
Metotreksat	4	13.3
Azatioprin	14	46.7
<7.5 mg/gün prednizolon	22	73.3
7.5-30 mg/gün prednizolon	3	10
>30 mg/gün prednizolon	0	0
Siklofosamid	1	3.3
Siklofosamid öyküde	10	33.3
Ritüksimab	7	23.3
Mikofenolat mofetil	5	16.7
Bosentan-Makitentan	3	10
Fosfodiesteraz inhibitörü	1	3.3
İloprost	1	3.3
Proton pompa inhibitörü	27	90
ACE inhibitörü	1	3.3

Aktif RF 28 hastada (%93.3), disfaji 16 hastada (%53.3), dispne 23 hastada (%76.7) şikayet olarak bildirildi. RF sıklığı ortalama 3.9 ± 3.2 kez/gün, süresi ortalama 11.6 ± 8.8 dk idi. Digital ülser-skar 16 hastada (%53.3), sklerodaktili 21 hastada (%70), ellerde ödem 4 hastada (%13.3), kalsinozis 2 hastada (%6.7) ve telenjektazi 12 hastada (%40) muayene bulgusu olarak kaydedildi. Kas gücü muayenesinde 4 hastada (%13.3) proksimal kas güçsüzlüğü tespit edildi. Renal kriz tespit edilen hastamız yoktu. Tırnak yatağı kapilleroskopisi yapılan 5 hastanın 5'inde de anormal tırnak yatağı kapilleroskopi bulguları vardı (Tablo-10).

Tablo-10. Klinik özellikler.

Klinik özellik	Klinik özelliğın olduğu hasta sayısı	%
>%5 kilo kaybı	7	23.3
RF	28	93.3
Digital ülser	4	13.3
Digital skar	16	53.3
Digital gangren-amputasyon	4	13.3
Telenjektazi	12	40
Sklerodaktili	21	70
Atrofi	14	46.7
Ödem	4	13.3
Kalsinozis	2	6.7
Sinovit	1	3.3
Fleksiyon kontraktürü	10	33.3
Tendon sürtünme sesi	8	26.7
Proksimal kas güçsüzlüğü	4	13.3
Renal kriz	0	0
Yeni tanı almış HT	0	0
Disfaji	16	53.3
Dispepsi	20	66.7
Kusma	1	3.3
İshal	4	13.3
Kabızlık	5	16.7
Dispne	23	76.7
Çarpıntı	7	23.3
Baş dönmesi	3	10

Akciğer görüntülemelerinde 21 hastada (%70) SSc akciğer tutulumu ile uyumlu görününümler izlendi. 14 hastada buzlu cam alanları, 7 hastada bal peteği görünümü izlendi. 9 hastada görüntülemelerde akciğer tutulumuna ait bulgu

saptanmadı. Solunum fonksiyon testi yapılan 29 hastanın 17'sinin (%56.7) FVC değeri düşük idi (<%80). Ortalama FVC değeri 72 ± 16.4 , FEV1 değeri 78 ± 17.5 , FEV1/FVC değeri 90 ± 11.0 idi. 10 hastaya DLCO yapılabildi. Yapılan hastaların 7'sinin DLCO değeri düşük idi. Ortalama DLCO değeri 66 ± 23.7 idi. Transtorasik EKO ile ölçülen PAB değeri ortalama 28 ± 8.2 idi. PAB değeri >40 mmHg olan 3 hasta (%10) vardı (Tablo-11).

Tablo-11. Solunum fonksiyon testi ve ekokardiyografik PAB sonuçları.

	n	Ortalama $\pm$ SS
FVC	29	72.45 ± 16.47
FEV1	29	78.17 ± 17.57
FEV1/FVC	29	90.17 ± 11.00
DLCO	10	66.20 ± 23.70
PAB(mmHg)	30	28.30 ± 8.26

Deri tutulumunun şiddet ve genişliğini gösteren mRSS ortalama değeri 16.4 ± 13.9 olarak saptandı. Hasta ve hekim raynaud fenomeni VAS skoru ortalama değeri 5.53 ± 2.3 ; hasta ve hekim digital ülser VAS skoru ortalama değeri 2.3 ± 2.98 ; hasta ve hekim deri aktivitesi VAS skoru ortalama değeri 5.2 ± 2.52 ; VAS ağrı skoru ortalama değeri 5.1 ± 2.17 olarak hesap edildi (Tablo-12).

Tablo-12. mRSS, Hasta-Hekim ve VAS skorları

	Ortalama $\pm$ SS
Modifiye Rodnan deri skoru(mRSS)	16.43 ± 13.99
Hasta deri aktivitesi(VAS)	5.20 ± 2.52
Hekim deri aktivitesi(VAS)	5.20 ± 2.52
Hasta RF aktivitesi(VAS)	5.53 ± 2.30
Hekim RF aktivitesi(VAS)	5.53 ± 2.30
Hasta dijital ülser aktivitesi(VAS)	2.30 ± 2.98
Hekim dijital ülser aktivitesi(VAS)	2.30 ± 2.98
VAS (ağrı)	5.10 ± 2.17

Hasta ve kontrol grubuna ait Duröz el indeksi, HAQ skoru, HAQ/20 skoru; SF 36 da değerlendirilen 7 parametreye ait istatistiksel veriler Tablo-13'te gösterilmiştir. Yüksek puanın kötü fonksiyonel durumu ifade ettiği Duröz el indeksi hasta grubunda anlamlı derecede yüksekti (p:0.01). Düşük puanın kötü Genel Sağlık algısını ifade ettiği 'SF 36-Genel Sağlık' puanı hasta grubunda anlamlı derecede düşük idi (p:0.000). Total SF skoru açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (p:0.278). Sistemik skleroz organ tutulumuna spesifik semptomların SSc'ye bağlı günlük yaşam etkilerinin sorgulandığı maximum puanın 15 olduğu ve yüksek puanın kötü fonksiyonel duruma işaret ettiği SSc-HAQ skoru hasta grubunda ortalama değeri 5.5 ± 2.5 idi. lcSS hastalarında ortalama değer 4.30 ± 2.0 , dcSS'de 6.5 ± 2.8 idi ve iki grup arasında anlamlı farklılık vardı (p:0.042) aynı zamanda mRSS ile Duröz el indeksi arasında pozitif korelasyon vardı (r:0.448, p:0.013).

Tablo-13. Duröz el indeksi HAQ VE SF 36 sonuçları.

Parametre	Hasta Ortalama $\pm$ SS	Kontrol Ortalama $\pm$ SS	p değeri
Duröz El indeksi	18.7 $\pm$ 19.9	6.5 $\pm$ 8.6	0.01*
HAQ	13.0 $\pm$ 11.3	9.95 $\pm$ 7.2	0.159
HAQ/20	0.69 $\pm$ 0.58	0.49 $\pm$ 0.36	0.073
SF-36 Fiziksel Fonksiyon	59.6 $\pm$ 29.4	63.7 $\pm$ 24.9	0.523
SF-36 Fiziksel Rol Kıs.	44.1 $\pm$ 38.1	57.3 $\pm$ 36.7	0.139
SF-36 Vücut Ağrısı	49.0 $\pm$ 21.7	44.9 $\pm$ 25.1	0.469
SF-36 Genel Sağlık Algısı	38.6 $\pm$ 22.3	65.0 $\pm$ 25.6	0.000*
SF-36 Vitalite	46.5 $\pm$ 22.6	55.6 $\pm$ 24.4	0.135
SF-36 Sosyal Fonksiyon	65.2 $\pm$ 15.4	60.9 $\pm$ 18.1	0.302
SF-36 Emosyonel Rol Kıs.	61.4 $\pm$ 42.5	64.2 $\pm$ 38.7	0.77
SF-36 Mental Sağlık	60.5 $\pm$ 21.1	64.2 $\pm$ 22.2	0.478
SF-36 Sağlıktaki Değişim	44.1 $\pm$ 24.2	39.7 $\pm$ 23.6	0.441
Toplam SF-36 skoru	52.1 $\pm$ 20.3	57.3 $\pm$ 19.7	0.278
SS:Standart sapma, SF-36:Kısa Form-36 HAQ: Stanford sağlık değerlendirme anketi, *:p<0,05			

4.2 LABORATUVAR BULGULARI

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar parametreleri karşılaştırıldığında WBC değerleri arasında anlamlı fark görüldü (p0.008). Diğer veriler açısından iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo-14).

Tablo-14. Laboratuvar Bulguları.

Parametre	Hasta	Kontrol	p değeri
	Ort±SS	Ort±SS	
Sedimentasyon (mm/saat)	13.87±13.71	11.98±7.38	0.893
CRP (<0,5) (mg/dl)	0.46±0.33	0.46±0.31	0.464
WBC	8945±3055	7468±2231	0.008*
Hemoglobin	12.15±2.00	12.78±1.70	0.322
Hemotokrit	38.63±5.94	38.97±4.40	0.801
Trombosit	285846±88059	261023±68142	0.163
AST (U/L)	20.23±7.63	18.90±5.68	0.613
ALT (U/L)	18.87±10.29	17.00±6.08	0.868
CK (U/L)	85.0±43.2	85.5±43.7	0.900
ÜRE (mg/dl)	29.20±13.016	26.60±7.828	0.609
Kreatin (mg/dl)	0.67±0.195	0.69±0.084	0.189
*:p<0,05			

Hastaların 27'sinde (%90) ANA pozitif; 7'sinde (%23.3) anti-Scl-70 antikor pozitif; 3'ünde (%10) anti-sentromer antikor pozitif, 10'unda (%33.3) diğer ENA pozitiflikleri mevcuttu. Scl 70 pozitif olan hastaların tamamı dcSSc grubunda idi. Sentromer pozitifliği olan hastaların 2'si lcSSc grubunda, 1'i preskleroderma grubu içinde idi. ANA pozitifliği olan hastaların ANA pozitiflikleri; 2'sinde (+), 4'inde: (++) , 19'unda(+++), 2'inde: (++++) olarak kaydedildi. SSc grubunda ortalama C3 değeri 122.77±28.66, ortalama C4 değeri 21.68±8.04 olarak ölçüldü.

4.3. ULTRASONOGRAFİK BULGULAR

Ultrasonografik olarak ölçülen ortalama cilt kalınlıkları ve artrit, tenosinovit, eklem hasarı bulgularına ait veriler Tablo-15'te gösterilmiştir. Sağ el 2. parmağın proksimal falanksının orta kısmının dorsal yüzü ve sağ el 2. ve 3. metakarpofalangeal eklem arasındaki alandan ölçülen deri kalınlığı SSc hastalarında anlamlı düzeyde daha kalın idi (p değeri sırası ile 0.043 ve 0.017). Hasta grubunda 5 hastada artrit bulgusu, 3 hastada tenosinovit bulgusu, 5 hastada eklem hasarı bulgusu gözlemlendi. Kontrol grubunda artrit ve eklem hasarı bulgusuna rastlanmadı. Kontrol grubunda bir olguda tenosinovit bulgusuna rastlandı. Artrit ve eklem hasarı bulguları SSc hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazla idi (p:0.009).

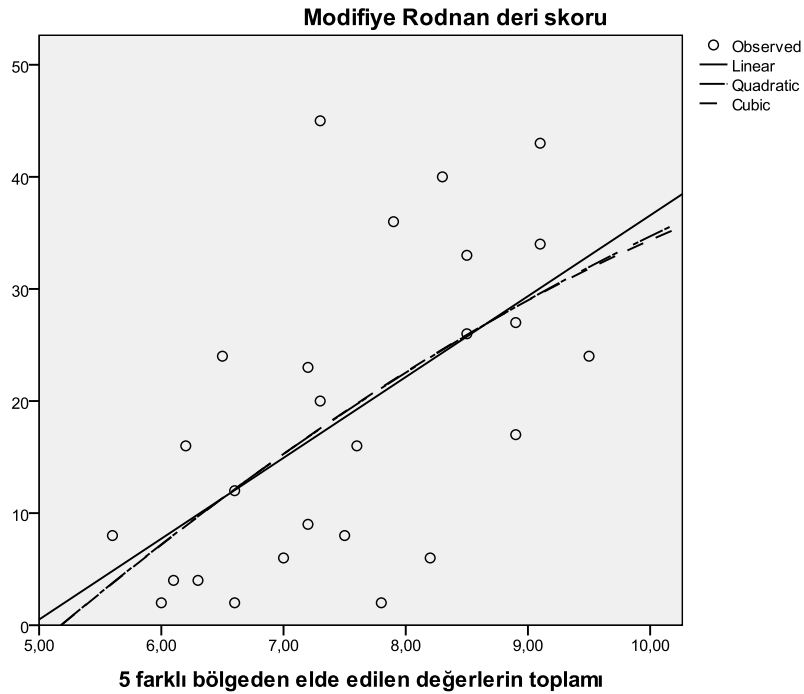
Tablo-15. Ultrasonografik bulgular.

USG bölgesi	Hasta±SS	Kontrol±SS	p
1.bölge (mm)	1.35±0.24	1.25±0.17	0.043*
2.bölge (mm)	1.39±0.22	1.27±0.19	0.017*
3.bölge (mm)	1.53±0.25	1.48±0.20	0.345
4.bölge (mm)	1.61±0.30	1.58±0.21	0.685
5.bölge (mm)	1.56±0.26	1.52±0.16	0.435
5 farklı bölgeden elde edilen değerlerin toplamı (mm)	7.46±1.08	7.15±0.69	0.137
Artrit n (%)	5 (16.7)	0	0.009*
Tenosinovit n (%)	3 (10)	1 (2.3)	0.29
Eklem hasarı n (%)	5 (16.7)	0	0.009*
mm: milimetre *:p<0,05			

Ultrasonografik deri kalınlıkları ile mRSS arasındaki korelasyona bakıldığında; birinci, ikinci ve beşinci bölgeden yapılan ölçümler ve 5 bölgenin toplam değeri ile mRSS arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo-16, Grafik-1).

Tablo-16. Ultrasonografik deri kalınlığı ile mRSS bulgularının korelasyonu.

USG bölgesi		mRSS
1.bölge	r-R	0.614*
	p	0.000*
2.bölge	r-R	0.539*
	p	0.002*
3.bölge	r-R	0.340
	p	0.066
4.bölge	r-R	0.280
	p	0.134
5.bölge	r-R	0.629*
	p	0.000*
5 farklı bölgeden elde edilen değerlerin toplamı	r-R	0.563
	p	0.001
*:p<0,05		



Grafik-1. Modifiye Rodnan deri skoru'nun 5 farklı bölgeden elde edilen USG deri kalınlığı toplamı ile korelasyonu.

Diffüz kutanöz sistemik skleroz hastalarının ultrasonografik deri kalınlığı ile kontrol hastalarının deri kalınlıkları karşılaştırıldığında 1. 2. 5. alandan ölçülen deri kalınlığı ve 5 farklı bölgeden elde edilen değerlerin toplamı dcSSc hastalarında anlamlı düzeyde daha kalın idi (p değeri sırası ile 0.000, 0.001, 0.011 ve 0.003).

Tablo-17. Ultrasonografik bulgular (DcSSc ve kontrol grubunun karşılaştırması).

USG bölgesi	DcSSc±SS	Kontrol±SS	p
1.bölge	1.47±0.24	1.25±0.17	0.000*
2.bölge	1.48±0.22	1.27±0.19	0.001*
3.bölge	1.58±0.28	1.48±0.20	0.155
4.bölge.	1.68±0.33	1.58±0.21	0.209
5.bölge	1.67±0.28	1.52±0.16	0.011*
5 farklı bölgeden elde edilen değerlerin toplamı	7.90±1.14	7.15±0.69	0.003*
*:p<0,05			

4.4. SERUM SCUBE DÜZEYLERİ

Çalışmaya dahil edilen sistemik skleroz hastalarının serum SCUBE-1 median değeri 176.58 (min-max:97-209) ng/ml, kontrol grubunda ise 185.21 (min-max:91-519) ng/ml olarak ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen sistemik skleroz hastalarının serum SCUBE-2 median değeri 0.96 (min-max: 0.88-1.00) ng/L, kontrol grubunda ise 0.95 (min-max: 0.82-1.42) ng/L olarak ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen sistemik skleroz hastalarının serum SCUBE-3 median değeri 0.36 (min-max: 0.34-0.43) ng/ml, kontrol grubunda ise 0.35 (min-max: 0.32-0.72) ng/ml olarak ölçüldü. Her iki grup arasında serum SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo-17) (Grafik 2, 3 ve 4).

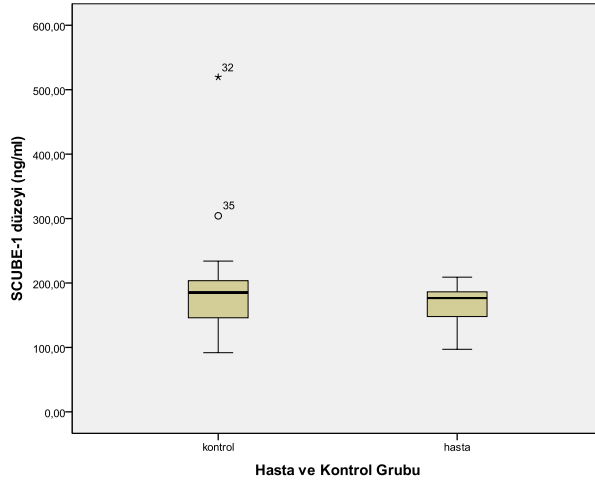
Valentini kriterlerine göre aktif olan ve aktif olmayan hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında SCUBE-1, SCUBE-2 VE SCUBE-3 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo-18).

Tablo-18. Hasta ve kontrol grubunun SCUBE düzeyleri.

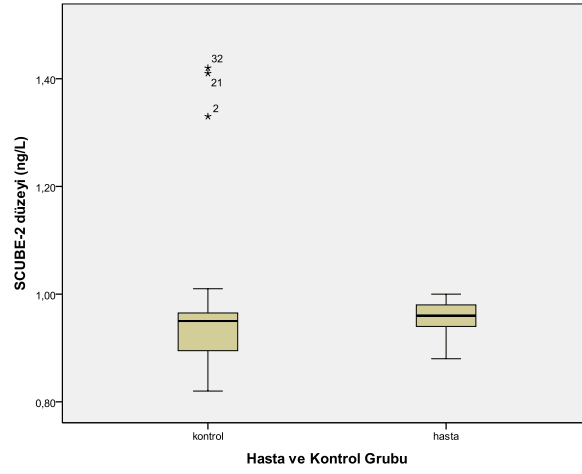
	Hasta (n:30)	Kontrol (n:44)	p değeri
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
SCUBE-1 düzeyi (ng/ml)	176.58 (97-209)	185.21 (91-519)	0.126
SCUBE-2 düzeyi (ng/L)	0.96 (0.88-1.00)	0.95 (0.82-1.42)	0.176
SCUBE-3 düzeyi (ng/ml)	0.36 (0.34-0.43)	0.35 (0.32-0.72)	0.195

Tablo 19. Valentini kriterlerine göre SCUBE düzeyleri.

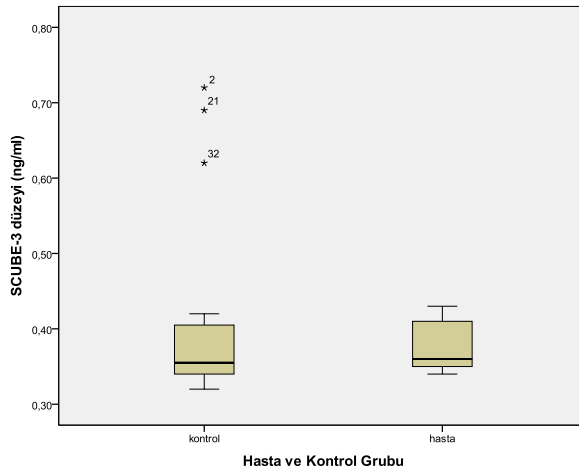
	Aktif hastalık (n:10)	İnaktif hastalık (n:20)	p değeri
	Median (Min-Max)	Median (Min-Max)	
SCUBE-1 düzeyi (ng/ml)	179.1 (97-200)	171.43 (103-209)	0.567
SCUBE-2 düzeyi (ng/L)	0.95 (0.88-1.00)	0.96 (0.88-1.00)	0.841
SCUBE-3 düzeyi (ng/ml)	0.36 (0.34-0.43)	0.36 (0.34-0.43)	0.911



Grafik-2. Hasta ve kontrol grubuna ait SCUBE-1 düzeyleri.



Grafik-3. Hasta ve kontrol grubuna ait SCUBE-2 düzeyleri.



Grafik-4. Hasta ve kontrol grubuna ait SCUBE-3 düzeyleri.

4.5. SERUM SCUBE DÜZEYLERİNİN KLİNİK LABORATUVAR VE ULTRASONOGRAFİK BULGULAR İLE KORELASYONU

Hasta grubunun klinik ve demografik özellikleri ile SCUBE düzeyleri arasında korelasyona bakıldığında yaş, menapoz süresi (yıl), gebelik sayısı, VKİ ve hastalık süresi ile SCUBE düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı (Tablo-19).

Tablo-20. SCUBE düzeylerinin demografik özellikler ile korelasyonu.

		Yaş	Menopoz süresi	Gebelik sayısı	VKİ	Hastalık süresi
SCUBE-1 düzeyi (ng/ml)	rho-R	-0.272	0.138	0.157	-0.199	0.175
	p	0.147	0.584	0.475	0.292	0.356
SCUBE-2 düzeyi (ng/L)	rho-R	0.143	0.018	0.127	-0.335	0.231
	p	0.451	0.942	0.564	0.071	0.219
SCUBE-3 düzeyi (ng/ml)	rho-R	-0.246	-0.187	-0.325	-0.265	-0.101
	p	0.190	0.457	0.130	0.157	0.596

Hasta grubunun solunum fonksiyon testleri ve ekokardiyografik PAB sonuçlarının SCUBE düzeyleri ile olan korelasyon analizine bakıldığında SCUBE-1 düzeyi ile FEV-1 değeri (R:-0.390, p:0.036), SCUBE-2 ile FVC değeri (R:-0.399, p:0.032) ve SCUBE-3 ile ekokardiyografik PAB değeri (R:-0.443, p:0.014) arasında negatif korelasyon saptandı. SCUBE-2 düzeyi ile DLCO değeri arasında anlamlılık sınırına yaklaşan korelasyon saptandı (R:-0.624, p:0.054). Diğer parametreler arasında korelasyon bulunmadı (Tablo-20).

Tablo-21. SCUBE düzeylerinin solunum fonksiyon testleri ve PAB ile korelasyonu.

		FVC	FEV1	FEV1/FVC	DLCO	Ekokardiyografik PAB
SCUBE-1 düzeyi (ng/ml)	rho-R	-0.346	-0.390*	0.011	-0.018	0.058
	p	0.066	0.036*	0.956	0.960	0.761
SCUBE-2 düzeyi (ng/L)	rho-R	-0.399*	-0.220	-0.107	-0.624*	0.146
	p	0.032*	0.251	0.579	0.054*	0.442
SCUBE-3 düzeyi (ng/ml)	rho-R	0.037	-0.006	0.223	-0.006	-0.443*
	p	0.848	0.977	0.244	0.986	0.014*
FVC:Zorlu vital kapasite, DLCO:Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, PAB:Pulmoner arter basıncı, *: p<0,05						

Hasta grubuna ait mRSS, valentini kriterleri skoru, Duröz el indeksi, HAQ skoru ve total SF-36 skoru ile SCUBE düzeylerinin korelasyonuna bakıldığında SCUBE-2 düzeyi ile Duruöz el indeksi skoru pozitif korelasyon göstermiştir (R:0.398, p:0.029). Diğer parametreler arasında korelasyon bulunmadı (Tablo-21).

Tablo-22. SCUBE düzeyleri ile mRSS, valentini skoru, HAQ, SF-36 arasındaki ilişki.

		mRSS	Valentini kriterleri skoru	Duruöz El indeksi	HAQ	Toplam SF-36 skoru
SCUBE-1 düzeyi (ng/ml)	rho-R	0.063	0.120	-0.056	-0.049	0.047
	p	0.739	0.529	0.770	0.797	0.807
SCUBE-2 düzeyi (ng/L)	rho-R	0.236	0.034	0.398*	0.122	-0.092
	p	0.209	0.857	0.029*	0.521	0.628
SCUBE-3 düzeyi (ng/ml)	rho-R	-0.226	0.067	-0.115	-0.270	0.041
	p	0.230	0.726	0.544	0.150	0.831
*:p<0,05						

Hasta grubuna ait laboratuvar sonuçları ile SCUBE düzeylerinin korelasyonuna bakıldığında SCUBE-2 düzeyi ile hemogloblin düzeyi negatif (R:-0.44, p:0.01), C4 düzeyi pozitif korelasyon (R:0.43, p:0.04) göstermiştir. SCUBE-3 düzeyi ile CK düzeyi pozitif korelasyon göstermiştir (R:0.40, p:0.04). Diğer parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır (Tablo-22).

Tablo-23. SCUBE düzeylerinin laboratuvar verileri ile korelasyonu.

		Sedim	CRP	WBC	HGB	HCT	PLT	CK	C3	C4
SCUBE-1 düzeyi (ng/ml)	rho-R	0.29	0.24	-0.25	-0.27	-0.32	0.29	0.06	0.23	0.24
	p	0.11	0.18	0.17	0.14	0.08	0.11	0.75	0.25	0.27
SCUBE-2 düzeyi (ng/L)	rho-R	-0.14	0.10	0.03	-0.44*	-0.30	-0.10	-0.15	-	0.43*
	p	0.43	0.58	0.85	0.01*	0.10	0.58	0.45	0.09	0.04*
SCUBE-3 düzeyi (ng/ml)	rho-R	-0.02	0.18	0.11	0.159	0.036	0.227	0.40*	0.18	-0.00
	p	0.89	0.31	0.55	0.4	0.851	0.227	0.04*	0.36	0.99
*:p<0,05										

Hasta grubuna ait serum SCUBE düzeyleri ile ultrasonografik deri kalınlığı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde anlamlı korelasyon saptanmamıştır (Tablo-23).

Tablo-24. SCUBE düzeyleri ile ultrasonografik bulguların korelasyonu.

		1.bölge	2.bölge	3.bölge	4.bölge.	5.bölge	Toplam skor
SCUBE-1 düzeyi(ng/ml)	rho-R	-0.023	-0.046	-0.018	0.045	-0.073	-0.049
	p	0.905	0.810	0.924	0.814	0.702	0.796
SCUBE-2 düzeyi (ng/L)	rho-R	-0.005	-0.113	-0.093	-0.169	0.203	-0.055
	p	0.979	0.552	0.626	0.371	0.282	0.773
SCUBE-3 düzeyi(ng/ml)	rho-R	-0.151	-0.226	0.067	0.048	0.030	-0.054
	p	0.426	0.231	0.724	0.800	0.874	0.778

4.6. DİFFÜZ ve LİMTİLİ SİSTEMİK SKLEROZ VERİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Diffüz ve limtili sistemik skleroz'a ait klinik bulgular, laboratuvar verileri, ultrasonografik deri kalınlıkları ve SCUBE düzeylerine ait verilerin karşılaştırması Tablo-24'te gösterilmiştir. lcSSc hastalarının dcSSc hastalarına göre yaş ortalaması daha düşüktü (p:0.009). İlk şikayetlerin başlangıcından tanı konuluncaya kadar geçen süre lcSSc'de ortalama 3 yıl iken dcSSc'de 2,5 yıl idi. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (p:0.788). Digital skar (p:0.008), telenjiyektazi varlığı (p:0.026), sklerodaktili bulgusu (p:0.004), deride atrofi bulgusu (p:0.002), fleksiyon kontraktürü varlığı (p:0.003) ve tendon sürtünme sesi bulgusu (p:0.009) anlamlı düzeyde dcSSc hastalarında daha yüksek saptandı. Dispne şikayeti (p:0.036), DLCO değerinde düşüklük (p:0.001) ve YÇBT'de İAH bulgusu (p:0.000) dcSSc hastalarında anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Scl-70 pozitifliği dcSSc hastalarında (p:0.023) anlamlı düzeyde daha fazla pozitif. Beklendiği gibi mRSS dcSSc hastalarında (p:0.000) daha yüksek idi. Duruöz el indeksi (p:0.025) ve SSc spesifik HAQ skoru (p:0.042) dcSSc hastalarında anlamlı düzeyde daha yüksek idi.

Tablo-25. lcSSc ve dcSSc verilerinin karşılaştırılması.

Değişken	lcSSc(n:10)	dcSSc(n:16)	p
Yaş	39.3±11.8	51.2±9.4	0.009*
Cinsiyet(E/K)	2/8	2/14	0.625
BMI	26.8±3.3	25.0±4.51	0.296
İlk semptom-Tanı süresi(yıl)	3	2.5	0.788
Digital ülser n (%)	1 (10)	3 (18)	0.966
Digital skar n (%)	2 (20)	13 (81)	0.008*
Digital amputasyon n (%)	0	5 (25)	0.136
Telenjiyektazi n (%)	1 (10)	10 (62.5)	0.026*
Sklerodaktili n (%)	5 (50)	16 (61)	0.004*
Ödem n (%)	3 (30)	1 (6.3)	0.283
Atrofi n (%)	1 (10)	13 (81)	0.002*
Kalsinozis n (%)	0	2 (12.5)	0.508

Tablo-25(devamı). lcSSc ve dcSSc verilerinin karşılaştırılması			
Değişken	lcSSc(n:10)	dcSSc(n:16)	p
Fleksiyon kontraktürü n (%)	0	10 (62.5)	0.003*
Tendon sürtünme sesi n (%)	0	8 (50)	0.009*
Proximal kas güçsüzlüğü n (%)	1 (10)	2 (12.5)	0.846
Disfaji n (%)	6 (60)	9 (56.3)	0.851
Dispne n (%)	5 (50)	15 (93.8)	0.036*
YÇBT bulgusu n (%)	2 (20)	16 (100)	0.000*
Aktif hastalık n (%)	2 (20)	6 (37.5)	0.614
ANA pozitifliği n (%)	9 (90)	13 (81.25)	0.846
Scl-70 pozitifliği n (%)	0	7 (43.8)	0.023*
ACA pozitifliği n (%)	2 (20)	0	0.138
FVC	77.7±14.5	69.1±17.3	0.224
DLCO(n:9)	87.6±6.7	49.3±9.6	0.001*
PAB	27±11.6	29±6.6	0.581
mRSS	5.5±3.3	27±10.6	0.000*
Valentini skoru	1.75±1.70	2.84±1.85	0.144
Aktif hastalık %	20	37.5	0.347
Duröz el indeksi	8.9±11.5	27.3±22.3	0.025*
SSc spesifik HAQ	4.3±2.00	6.5±2.80	0.042*
Toplam SF-36 skoru	59±21	48.8±20.6	0.229
Sedimentasyon	10±8.5	15±16.4	0.458
CRP	0.32±0.11	0.51±0.41	0.175
WBC	8077±1550	8771±3030	0.510
HGB	12.7±1.82	11.5±2.12	0.134
HCT	40.5±5.0	36.6±6.3	0.116
PLT	261200±95348	282675±89026	0.503
C3	114±27.1	123±19.5	0.361
C4	23.1±9.6	22.3±7.2	0.838
SCUBE-1	168.7±26.6	163.8±36.1	0.711
SCUBE-2	0.935±0.0437	0.962±0.030	0.069
SCUBE-3	0.365±0.030	0.371±0.030	0.583
*:p<0,05			

4.7. YÇBT BULGUSUNA GÖRE HASTA GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi’de İAH bulgusu olan ve olmayan hastaların SCUBE düzeyleri ve ultrasonografik deri kalınlıklarının karşılaştırılmasına ait istatistiksel veriler Tablo 24’te gösterilmiştir. YÇBT’de İAH bulgusu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık görülmedi.

Tablo-26. YÇBT bulgusuna göre hasta gruplarının karşılaştırılması.

	YÇBT bulgusu VAR (Ort±SD) (n:21)	YÇBT bulgusu YOK (Ort±SD) (n:9)	p değeri
SCUBE-1	166.95±34.27	163.22±22.82	0.768
SCUBE-2	0.959±0.032	0.937±0.040	0.134
SCUBE-3	0,377±0,032	0.368±0.032	0.501
Ultrasonografik toplam deri kalınlığı	7.63±1.18	7.06±0.71	0.195

5.TARTIŞMA

Sistemik skleroz; kronik, multisistemik, otoimmün bir hastalıktır. Klinik olarak farklı prezentasyonlar gösterebilmektedir. SSc etyopatogenezinin aydınlatılmasına yönelik biyomarkerlarla ilgili birçok çalışma yapılmış ancak tam olarak başarılı olunamamıştır. SSc patogenezinin anormal otoimmün yanıt, küçük damar vaskülopatisi ve dokularda artmış fibrozis triadından oluştuğu düşünülmektedir (3). SSc ile ilişkili birden fazla sitokin arasında TGF- β 'nın, fizyolojik ve patolojik fibrojenезisin ana düzenleyicisi olduğu düşünülmektedir (7). Vasküler hasar ve endotel aktivasyonu, SSc patogenezinde en erken ve olasılıkla birincil olaylardır (5).

Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE); üç üyeden oluşan, yeni tanımlanmış bir protein ailesidir. Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar SCUBE protein ailesinin gelişimsel ve patolojik anjiyogenezis sürecine dahil olduğunu göstermiştir. SCUBE proteinleri, hücre dışı sinyal taşıma, moleküler yapışma ve kemotaksis dahil olmak üzere diğer EGF ailesi üyelerinin en karakteristik özelliklerine sahiptir (148). SCUBE üyesi proteinlerin BMP2 / TGF- β / Hh sinyal yolu üzerinden proanjiyojenik faktör görevi gördüğü düşünülmektedir (148). SCUBE-1 ve SCUBE-2, BMP2'yi antagonize etmekle birlikte Hh sinyalini kolaylaştırırken, SCUBE-3 hem TGF- β hem de Hh sinyalizasyonunu kolaylaştırır. SCUBE, inflamasyon ve hipoksi ile ilişkili hastalık koşullarında saptanabilir (150).

Literatür taramasında SSc hastalarında SCUBE düzeylerinin değerlendirildiği herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Biz bu çalışmamızda Sistemik skleroz hastalarında serum SCUBE düzeylerini ve serum SCUBE düzeylerinin klinik bulgular ve ultrasonografik deri kalınlığıyla olan ilişkisini araştırdık.

Chiffot ve arkadaşlarının yaptığı bir derlemede hastalığın en sık 30-50 yaş aralığında görüldüğü bildirilmiştir (22). Çalışmamızdan elde ettiğimiz epidemiyolojik verileri değerlendirdiğimizde bizim hastalarımızın yaş ortalaması 47.4 idi ve bu veri literatürle uyumluydu. European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR)'ın 9149 SSc hastasını içeren verilerine göre kadın/erkek oranı 6'dır (160). Bizim çalışmamızda kadın/erkek oranı 6.5 idi ve bu oran literatürde

bildirilen oran ile uyumluydu. Hastaların %33.3'ü sınırlı sistemik skleroz, %53.3'ü diffüz sistemik skleroz, %10'u sine-skleroderma, %3.3'ü ise preskleroderma olarak değerlendirildi. Oranlar literatürde bildirilen oranlar ile benzerdir (161). Solomon ve arkadaşlarının, Schurawitzki ve arkadaşlarının, LeRoy ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalara göre lcSSc'de iç organ tutulumu dcSSc'ye göre daha azdır ve lcSSc daha iyi prognoza sahiptir (47, 97, 98). Yapmış olduğumuz çalışmanın sonuçlarına göre de dcSSc hastalarının, lcSSc hastalarına göre daha fazla aktiflik oranına sahipti (sırası ile %37.5 - %20). Ancak istatistiksel açıdan anlamlı farklılık yoktu (p:0.347). Bu durum vaka sayısının kısıtlı olmasına bağlanabilir. Dispne şikayeti (p:0.036), DLCO düşüklüğü (p:0.001) ve YÇBT'de İAH bulgusu olan hastalar (p:0.000) dcSSc hastalarında anlamlı düzeyde daha fazlaydı. Bu veriler dcSSc'nin literatürdeki klinik verilerini destekler niteliktedir. Deri sertliğine bağlı gelişen fleksiyon kontraktürlerine sekonder el fonksiyonlarında güçlük beklenen sonuçtur. Bizim çalışmamızda da el fonksiyonlarının değerlendirildiği ve yüksek puanın kötü el fonksiyonunu ifade ettiği Duruöz El indeksi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (p:0.01).

Salazar ve arkadaşlarının 3239 SSc hastasında yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarına göre SSc hastalarının %93.6'ında ANA pozitifliği bildirmiştir (67). Bizim çalışmamızda da bu orana yakın bir düzeyde ANA pozitifliği (hastaların %90'ında) mevcuttu. Scl-70 dcSSc hastalarında anlamlı düzeyde daha fazla pozitif izlendi (p:0.023). Mehra ve arkadaşlarının yayınlamış olduğu bir derlemede ACA pozitifliği olanlarda parankimal akciğer hastalıklarının daha az olduğunu, Scl 70 pozitifliğinin kötü prognoz, artmış akciğer hastalığı ve yüksek mortalite oranları ile ilişkili olduğunu bildirmiştir (65). ACA pozitifliği olan 3 hastanın da YÇBT'de İAH bulgusunun olmaması, Scl-70 pozitifliği olan 7 hastanın da YÇBT'sinde İAH bulgusu varlığı literatür bilgileri ile uyumludur.

Romatolojik hastalıklarda SCUBE düzeylerinin değerlendirildiği çalışma yokken hipertroidili ve maligniteli hastalarda yapılan çalışmalar mevcuttur. Erem ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan 20 subklinik hipertiroidi, 45 aşikar hipertirodili (bunların 25'i Graves hastalığı tanılı) ve 30 kontrol grubu ile yapmış olduğu çalışmada SCUBE-1 anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p<0.001) (152).

Bilir ve arkadaşlarının 2016 yılında yayınlanan 55 Hashimoto tiroiditi tanılı ve 35 kontrol grubunda yaptığı çalışmada SCUBE-1 düzeyi anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (p:0.005) (153).

Capkin ve arkadaşlarının 2017 yılında yayınlanan 48 psöriazis ve 48 kontrol grubunda SCUBE-1 ve SCUBE-3 düzeyine baktıkları çalışmalarında SCUBE-1 ve SCUBE-3 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (p:0.0001 ve p:0.001) (150).

Pro ve anti-anjiyogenik sinyalizasyon arasındaki dengesizliğin neden olduğu patolojik anjiyogenezin psöriazis hastalarında etkili olduğu düşünülmektedir (150). Aynı şekilde SSc hastalarında anjiyogenez eksikliği; dolaşımdaki endotel hücresi öncüllerinin eksikliği ve bu hücrelerin proliferasyon yeteneğinde bir eksikliğin SSc patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (48).

Hem in vitro hem de in vivo çalışmalar SCUBE protein ailesinin gelişimsel ve patolojik anjiyogenez sürecine dahil olduğunu göstermiştir. Yang ve arkadaşlarının sinovyal anjiyogenezin patomekanizmasını araştırmak için öne sürdüğü hipotezde SCUBE proteinlerinin patolojik anjiyogenezde rol oynadıklarını öne sürmüştür (148). Biz bu yüzden patolojik anjiyogenez sürecine dahil olduğu gösterilmiş SCUBE düzeylerinin, SSc patogenezindeki rolünü araştırdık.

Çalışmamızın sonuçlarına göre SCUBE-1 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubundan daha düşük bulunmuş ancak iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir (p:0.126). Yapılan korelasyon analizinde SCUBE-1 düzeyi ile FEV-1 düzeyi arasında negatif korelasyon izlenmiştir (R:-0.39, p:0.036). Bu bulgu SCUBE-1 proteininin İAH oluşumunda rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak YÇBT’de İAH bulgusu olan ve olmayan hastaların SCUBE-1 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı farklılık görülmedi (p:0.768). SCUBE-1 düzeyi ile valentini kriterlerine göre hastalık aktivasyonu, laboratuvar parametreleri, mRSS ve ultrasonografik deri kalınlığı ile arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre SCUBE-2 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir (p:0.176). Yapılan korelasyon analizinde SCUBE-2 düzeyi ile el

fonksiyonlarının değerlendirildiği Duruöz el indeksi arasında pozitif korelasyon ($R:0.398$ $p:0.029$), FVC düzeyi arasında negatif korelasyon ($R:-0.399$ $p:0.032$), DLCO düzeyi arasında anlamlılık düzeyine yaklaşan negatif korelasyon ($R:-0.624$ $p:0.054$) göstermiştir. Bu bilgi SCUBE-2 proteininin SSc İAH patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Ancak YÇBT’de İAH bulgusu olan ve olmayan hastaların SCUBE-2 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmedi ($p:0.134$). SCUBE-2 düzeyi ile hemoglobin düzeyi arasında negatif korelasyon ($R:-0.44$ $p:0.01$) ve C4 düzeyi ile pozitif korelasyon ($R:0.43$ $p:0.04$) izlenmiştir. Ancak Valentini kriterlerine göre hastalık aktivasyonu, mRSS ve ultrasonografik deri kalınlığı ile arasında korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızın sonuçlarına göre SCUBE-3 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış olup istatistiksel açıdan anlamlı farklılık görülmemiştir($p:0.195$). Yapılan korelasyon analizinde ekokardiyografik olarak ölçülen PAB değeri arasında negatif korelasyon ($R:-0.443$ $p:0.014$) görülmüştür. Bu bulgu serum SCUBE-3 düzeyinin PAH açısından koruyucu olabileceğini düşündürmektedir. CK düzeyi ile serum SCUBE-3 düzeyi arasında pozitif korelasyon ($R:0.40$ $p:0.04$) izlenmiştir. Ancak Valentini kriterlerine göre hastalık aktivasyonu, mRSS ve ultrasonografik deri kalınlığı ile arasında korelasyon saptanmamıştır.

İnflamasyon ve patolojik anjiyogenez durumunda yükseldiği bilinen serum SCUBE proteinlerini, patogenezinde otoimmünite ve patolojik anjiyogenez sürecinin varlığının bilindiği SSc hastalarında yüksek çıkmasını bekliyorduk. Ancak çalışmamızın sonuçlarına göre her üç SCUBE proteinide düşük saptanmıştır. Bunun nedeni çalışmaya alınan hastaların tedavi altında olması olabilir. Bir başka neden SSc hastalığının patogenezinin, SCUBE düzeylerinin yüksek saptandığı otoimmün hastalıklardan farklı olmasından kaynaklanabilir.

Ultrasonografi SSc hastalarında, deri tutulumu derecesinin objektif ve kantitatif değerlendirilmesinde ve tedavi cevabının değerlendirilmesinde son derece kullanışlı, invaziv olmayan, ucuz ve radyasyon içermeyen bir yöntemdir. Ultrasonografinin romatoloji pratiğinde kullanımı giderek artmakta ve fizik muayenenin tamamlayıcısı olarak yerini almaktadır.

Hesselstrand ve arkadaşlarının 2015 yılında yayınlanan 75 hasta ile yaptığı çalışmada ultrasonografik deri kalınlığının mRSS ile korele olduğu gösterilmiştir ($r:0.48$, $p<0.001$) (158). Sedky ve arkadaşlarının 2012 yılında yayınlanan 40 hasta ve 40 kontrol grubu üzerinde yaptığı ultrason ölçümleri, hastalığın şiddet skorunun yanısıra mRSS ile korelasyon gösterdi ($r = 0.470$, $p = 0.002$) (159).

Bizim çalışmamızda da USG ile değerlendirilen bölgeler arasından; sağ 2. parmağın proksimal falanksının orta kısmının dorsal yüzü(1. bölge) ($p:0.043$) ve sağ el 2. ve 3. metakarpofalangeal eklem arasındaki alandan (2. Bölge) ($p:0.017$) yapılan ölçümler istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde SSc hastalarında daha kalın idi. Diğer bölgelerden yapılan ölçümler ve yapılan tüm ölçümlerin toplamı kontrol hastalarına göre daha kalın olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı değildi. Diğer bölgeler ve toplam deri kalınlığı skorunun istatistiksel açıdan farklı olamaması vaka sayısının yeterli olmaması, VKİ kontrol grubunda daha yüksek olması ve bazı vakaların sine skleroderma olması ile ilişkili olabilir. Deri tutulumunun daha ağır olduğu dcSSc hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında 1. 2. 5. alandan ölçülen deri kalınlığı ve 5 farklı bölgeden elde edilen değerlerin toplamı dcSSc hastalarında anlamlı düzeyde daha kalın idi (p değeri sırası ile 0.000, 0.001, 0.011 ve 0.003). mRSS ile yapılan korelasyon analizinde 1. bölge ($r:0.614$, $p:0.000$), 2. Bölge ($r:0.539$, $p:0.002$), manubriumun sterninin 2 cm üst kısmı (5.bölge) ($r:0.629$, $p:0.000$) ve toplam deri kalınlıkları ($r:0.563$, $p:0.001$) ile mRSS arasında pozitif korelasyon izlendi. Ancak İAH varlığı ve valentini kriterleri ile ultrasonografik deri kalınlığı arasında korelasyon izlenmedi.

Çalışmamızın sonuçları daha önce yapılan SSc hastalarında ultrasonografik deri kalınlığı ve mRSS korelasyon sonuçları ile uyumludur. SSc hastalarının cilt tutulumunun şiddetinin klinik olarak değerlendirilmesi; hasta ve hekimin gözlemine bağlı olması nedeniyle objektif olmayabilir. Biz çalışmamızda ultrasonografik deri kalınlığı ile klinik muayene ile ölçülen mRSS'nin korele olduğunu göstermiş olduk. Ancak tanı ve tedavi takibinde kullanılması için daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmaya alınan vaka sayısının az olması ve hastaların çalışmaya alınma esnasında tedavi rejimi altında

olmaları çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Tanı amaçlı yapılan ultrasonografi kişiye bağımlıdır. Ancak biz çalışmaya alınan tüm hastaların ultrasonografik deri kalınlığını aynı kişi tarafından ölçümünü yaptırıp bu kısıtlılığı minimize ettiğimizi düşünüyoruz. Çalışmanın bir diğer kısıtlılığı; kontrol grubunun VKİ'nin hasta grubuna göre daha yüksek çıkmasıdır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1-Çalışmamızda EGF ailesi üyelerinin özelliklerini gösteren, yeni tanımlanan SCUBE proteinlerinin SSc hastalarında serum düzeylerini araştırdık. Serum SCUBE-1, SCUBE-2 ve SCUBE-3 düzeyleri ölçülmüş ve kontrol grubu ile SSc grubu arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir.

2-Serum SCUBE-1 düzeyi FEV-1 düzeyi arasında negatif korelasyon izlenmiştir. SCUBE-1 düzeyi ile hastalık aktivasyonu, laboratuvar parametreleri, mRSS ve ultrasonografik deri kalınlığı arasında korelasyon saptanmamıştır.

3- Serum SCUBE-2 düzeyi ile Duruöz el indekisi arasında pozitif korelasyon, FVC düzeyi arasında negatif korelasyon, DLCO düzeyi arasında anlamlılık düzeyine yaklaşan negatif korelasyon, hemoglobin düzeyi ile arasında negatif korelasyon ve C4 düzeyi ile arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Ancak hastalık aktivasyonu, mRSS ve ultrasonografik deri kalınlığı arasında korelasyon saptanmamıştır.

4- Serum SCUBE-3 düzeyi ile ekokardiyografik olarak ölçülen PAB değeri arasında negatif korelasyon ve CK düzeyi ile arasında pozitif korelasyon izlenmiştir. Hastalık aktivasyonu, mRSS ve ultrasonografik deri kalınlığı arasında korelasyon saptanmamıştır.

5- Serum SCUBE-1'in FEV-1 ile, SCUBE-2'nin FVC ve DLCO ile, SCUBE-3'ün PAB ile korele olması SCUBE proteinlerinin hastalığın önemli sorunlarından olan akciğer tutulumu ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

6- Ultrasonografik olarak yapılan deri kalınlık ölçümü sonuçları ile mRss arasında yapılan korelasyon analizinde pozitif korelasyon gözlemlendi. Ancak İAH varlığı ve valentini kriterleri ile ultrasonografik deri kalınlığı arasında korelasyon izlenmedi.

7- Yeni keşfedilmiş olan SCUBE proteinleri bazı otoimmün hastalıklarda düzeyi yüksek saptanmış olan moleküllerdir. Bu moleküllerin sistemik skleroz seyrinde ve patogeneğinde katkısının anlaşılması için daha fazla hasta sayısı olan, tedavi altında olmayan hastaları da içeren, çok merkezli ve genetik ekspresyon düzeyini de kapsayan yeni klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Almeida C, Almeida I, Vasconcelos C. Quality of life in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2015;14:1087–1096.
2. Varga j. Systemic Sclerosis An Update. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2008;66:198-202.
3. Desbois AC , Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016, *Autoimmunity Reviews* 2016;15:417–426.
4. Hasegawa M. Biomarkers in systemic sclerosis: Their potential to predict clinical courses. *Journal of Dermatology* 2016; 43: 29–38.
5. Kahaleh MB, Sherer GK, and LeRoy EC. Endothelial injury in scleroderma. *J. Exp. Med.* 1979;149:1326–1335.
6. Abraham DJ, and Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol.* 2005;26:587–595.
7. Pannu J, and Trojanowska, M. Recent advances in fibroblast signaling and biology in scleroderma. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2004;16:739–745.
8. Tu CF, Su YH, Huang YN, Tsai MT, Li LT, Chen YL et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovascular research*, 2006;71:486-495.
9. Dai DF, Thajeb P, Tu CF, Chiang FT, Chen CH, Yang RB et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2173–2180.
10. Wu YY, Peck K, Chang YL, Pan SH, Cheng YF, Lin JC, et al. SCUBE3 is an endogenous TGF-beta receptor ligand and regulates the epithelialmesenchymal transition in lung cancer. *Oncogene* 2011;30:3682–3693.
11. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2010;24: 857–869.
12. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246-2255.

13. Roberts-Thomson PJ, Jones M, Hakendorf P. Scleroderma in South Australia: epidemiological observations of possible pathogenic significance. *Int Med J* 2001;31:220- 229.
14. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L et al. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology* 2004;43:1129-1137.
15. Allcock RS, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths ID. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology* 2004;43:596-602.
16. Roberts-Thomson PJ, Walker JG, Lu TY. Scleroderma in South Australia: further epidemiological observations supporting a stochastic explanation. *Int Med J* 2006;36:489-497.
17. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV. Epidemiology of systemic sclerosis in Northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:714-720.
18. Cakır N, Pamuk ON, Dervifl E et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey:Havsa study. *Rheumatol Int* 2012;32:895-908.
19. Medsger TJ, Masi A. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Annals of Internal Medicine* 1971;74:714–721.
20. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger TA. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum.* 1997;40:441-445.
21. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum* 1997;40:734-742.
22. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis:a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:223-235.
23. Koca SS, Ozgen M, Isik A. Sistemik skleroz etiyopatogenezi. *RAED Dergisi* 2012;4:39-46.
24. Arnett FC et al. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1359–1362.

25. 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.
26. Allanore Y, Wipff J, Kahan A, Boileau C. Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2007;74: 577-583.
27. Radstake TR, Gorlova O, Rueda B et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nature Genetics* 2010;42:426–429.
28. Rueda B, Broen J, Simeon C, et al. The STAT4 gene influences the genetic predisposition to systemic sclerosis phenotype. *Human Molecular Genetics* 2009;18:2071–2077.
29. Arnett FC, Gourh P, Shete S et al. Major Histocompatibility Complex (MHC) class II alleles, haplotypes, and epitopes which confer susceptibility or protection in the fibrosing autoimmune disease systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2010;69:822–827.
30. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988;31:196-203.
31. Romano E, Manetti M, Guiducci S, Ceccarelli C, Allanore Y, Matucci-Cerinic M. The genetics of systemic sclerosis: an update. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:75-86.
32. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 520-526.
33. Hertzman PA, Blevins WL, Mayer J et al. Association of the eosinophilia myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med* 1990; 322: 869-873.
34. Tabuenca JM. Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. *Lancet* 1981; 2: 567-568.

35. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 36-40.
36. Lunardi C et al. Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nat. Med.* 2000;6:1183–1186.
37. Inkinen K et al. Cytomegalovirus enhance expression of growth factors during the development of chronic allograft nephropathy in rats. *Transpl. Int.* 2005;18:743–749.
38. Muryoi T, Kasturi KN, Kafina MJ, Cram DS, Harrison LS, Sasaki T et al. Antitopoisomerase I monoclonal autoantibodies from scleroderma patients and tight skin mouse interact with similar epitopes. *J Exp Med* 1992;175:1103–1109.
39. Ferri C, Zakrzewaka K, Giuggioli D. Parvovirus B19 infection in the skin and bone marrow in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 2008;42:1491.
40. Giacomelli R, Cipriani P, Fulminis A, Nelson L, Matucci Cerinic M. Gamma/delta T cells in placenta and skin: their different functions may support the paradigm of microchimerism in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:28–30.
41. Kahaleh, M.B. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2004;16:718–722.
42. Cerinic MM et al. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin. Arthritis Rheum.* 2003;32:285–295.
43. Vancheeswaran R, Azam A, Black C, and Dashwood MR. Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin. *J. Rheumatol.* 1994;21:1268–1276.
44. Cambrey AD et al. Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1994;11:439–445.

45. Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S, and Chotani MA. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2003;29:275–291.
46. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature.* 1990; 346:425-429.
47. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:675-694.
48. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H et al. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004; 364:603.
49. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:132-60.
50. 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;2:679-85.
51. Kalogerou A, Gelou E, Mountantonakis S, Settas L, Zafiriou E, Sakkas L. Early T-cell activation in the skin from patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1233-5.
52. Mavilia C, Scaletti C, Romagnani P, Carossino AM, Pignone A, Emmi L et al. Type 2 helper T-cell predominance and high CD30 expression in systemic sclerosis. *Am J Pathol* 1997;151: 1751-1758.
53. Domagala-Kulawik J, Hoser G, Doboszynska A, Kawiak J, Droszcz W. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: comparison of BALF lymphocyte phenotype and DLCO impairment. *Respir Med* 1998;92:1295-1301.
54. Hussein MR, Hassan HI, Hofny ER, Elkholy M, Fatehy NA, Abd Elmoniem AE et al. Alterations of mononuclear inflammatory cells. CD4/CD8+ T-cells, interleukin 1 beta, and tumour necrosis factor alfa in the bronchoalveolar lavage fluid, peripheral blood, and skin of patients with systemic sclerosis. *J Clin Pathol* 2005;58:178-184.
55. Luzina IG, Atamas SP, Wise R, Wigley FM, Choi J, Xiao HQ et al. Occurrence of an activated, profibrotic pattern of gene expression in lung

- CD8 T-cells from scleroderma patients. *Arthritis Rheum* 2003;48:2262-2274.
56. Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS, Koller M, Kiener HP, Steiner CW et al. Derangement of apoptosis-related lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2000;39:1341-1350.
57. Lafyatis R. Transforming growth factor beta—at the centre of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2014; 10: 706–719.
58. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007; 117: 557–567.
59. Blobel GC, Schiemann WP and Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N. Engl. J. Med.* 2000;342:1350–1358.
60. Massague J, and Gomis RR. The logic of TGFbeta signaling. *FEBS Lett.* 2006;580:2811–2820.
61. Rice LM, Padilla CM, McLaughlin SR et al. Fresolimumab treatment decreases biomarkers and improves clinical symptoms in systemic sclerosis patients. *J Clin Invest* 2015; 125: 2795–2807.
62. Chizzolini C. T cells, B cells, and polarized immune response in the pathogenesis of fibrosis and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 707-712.
63. Castro SV, Jimenez SA. Biomarkers in systemic sclerosis. *Biomarkers Med* 2010; 4: 133–147.
64. Castellino FV, Varga J. Current status of systemic sclerosis biomarkers: applications for diagnosis, management and drug development. *Exp Rev Clin Immunol* 2013; 9: 1077–1090.
65. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2013;12:340–354.
66. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747–55.
67. Salazar GA, Assassi S, Wigley F et al. Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:680-686.

68. Sobanski V, Dauchet L, Lefèvre G, Lambert M, Morell-Dubois S, Sy T et al. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis: new data from a French cohort and a systematic review and meta-analysis: prevalence of anti-RNAP III in SSc. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:407–417.
69. Hesselstrand R, Scheja A, Wuttge D. Scleroderma renal crisis in a Swedish systemic sclerosis cohort: survival, renal outcome, and RNA polymerase III antibodies as a risk factor. *Scand J Rheumatol* 2012;41:39–43.
70. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, Sahhar J, Micallef M, Paspaliaris W, 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:R211.
71. Graf SW, Hakendorf P, Lester S, Patterson K, Walker JG, Smith M et al. South Australian scleroderma register: autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome. *Int J Rheum Dis* 2012;15:102–109.
72. Mitri GM, Lucas M, Fertig N, Steen VD, Medsger TA. A comparison between anti-Th/ To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003;48:203–209.
73. Ceribelli A, Cavazzana I, Franceschini F, Airò P, Tincani A, Cattaneo R et al. Anti-Th/ To are common antinucleolar autoantibodies in Italian patients with scleroderma. *Rheumatol* 2010;37:2071–2075.
74. Koschik RW, Fertig N, Lucas MR et al. Anti-PM-Scl antibody in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:12-16.
75. D'Aoust J, Hudson M, Tatibouet S et al. Clinical and serologic correlates of anti-PM/Scl antibodies in systemic sclerosis: a multicenter study of 763 patients. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1608-1615.
76. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N et al. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009;60:1112-1118.

77. Ingegnoli F, Boracchi P, Gualtierotti R et al. Improving outcome prediction of systemic sclerosis from isolated Raynaud's phenomenon: role of autoantibodies and nail-fold capillaroscopy. *Rheumatology* 2010 ; 49: 797–805.
78. Assassi S, Sharif R, Lasky RE et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R166.
79. Distler JH, Jünger A, Pileckyte M et al. Hypoxia-induced increase in the production of extracellular matrix proteins in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007;56:4203-4215.
80. Abraham DJ, Exckes B, Rajkumar V and Krieg T. New developments in fibroblast and myofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2007;9:136-143.
81. Kalluri R and Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J. Clin. Invest.* 2003-112:1776–1784.
82. Jimenez SA, Freundlich B, and Rosenbloom J. Selective inhibition of human diploid fibroblast collagen synthesis by interferons. *J. Clin. Invest.* 1984;74:1112–1116.
83. Ghosh AK et al. Antagonistic regulation of type I collagen gene expression by interferon- γ and transforming growth factor- β . Integration at the level of p300/CBP transcriptional coactivators. *J. Biol. Chem.* 2001; 276:11041–11048.
84. Lam AP, Gottardi CJ. β -catenin signaling: a novel mediator of fibrosis and potential therapeutic target. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:562-567.
85. Young-Min SA, Beeton C, Laughton R et al. Serum TIMP-1, TIMP-2, and MMP-1 in patients with systemic sclerosis, primary Raynaud's phenomenon, and in normal controls. *Ann Rheum Dis* 2001;60:846-851.
86. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.

87. Bruni C, Raja J, Denton CP, Matucci-Cerinic M. The clinical relevance of sexual dysfunction in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2015;14:1111–1115.
88. Maundrell A, Proudman SM. Epidemiology of Raynaud's phenomenon. In: Wigley FM, Herrick AL, Flavahan NA, editors. *Raynaud's phenomenon: a guide to pathogenesis and treatment*. Springer Science+Business Media 2015; 21-35.
89. Meier FM, Frommer KW, Dinser R et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1355-1360.
90. Hughes M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2016;30:112-132.
91. LeRoy EC, Medsger TA. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clin Exp Rheumatol* 1992;10:485-488.
92. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:754–763.
93. Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J Clin Gastroenterol* 2008;42:5-12.
94. Varga J. Overview of pulmonary complications of systemic sclerosis (scleroderma). *Uptodate.com*. Literature review current through: Dec. 2015.
95. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinezhad P, Coghlan JG et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2014;66:1625–1635.
96. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969;46:428–440.
97. Solomon JJ, Olson AL, Fisher A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir J* 2013;22:6–19.

98. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölzleitner D, Burghuber OC et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990;176:755–759.
99. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:112-116.
100. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2011;10:248–255.
101. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, Buckley LM, Leib ES, Beglin PA et al. Prevalence of pulmonary hypertension in limited and diffuse scleroderma. *Chest* 1996;110: 1515–1519.
102. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1088–1093.
103. Allanore Y, Borderie D, Meune C et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3503– 3508.
104. Williams MH, Handler CE, Akram R et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006; 27: 1485–1494.
105. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006; 45:14-17.
106. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48:45-48.
107. Varga J, Denton CP, Wigley FM. *Scleroderma*. New York: Springer, 2012: 361-371; 373-395.
108. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirjak L, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy

fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2087–2093.

109. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *Q J Med* 2007; 100: 485-494.
110. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315–333.
111. Papagoras C, Achenbach K, Tsifetaki N, Tsiouris S, Fotopoulos A, Drosos AA. Heart involvement in systemic sclerosis: a combined echocardiographic and scintigraphic study. *Clin Rheumatol* 2014;33:1105–1111.
112. Marie I, Leroi A-M, Menard J-F, Levesque H, Quillard M, Ducrotte P. Fecal calprotectin in systemic sclerosis and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015;14:547–554.
113. Avouac J, Walker UA, Hachulla E, Riemekasten G, Cuomo G, Carreira PE et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:103-109.
114. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, et al. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995; 6:910–914.
115. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, et al. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology* 2006;33:1113–1116.
116. Masi AT. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism*, 1980. 23:581-590.
117. Hoogen F et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 2013;65:2737-2747.
118. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1327–1339.

119. Thompson AE, Shea B, Welch V et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1841–1847.
120. Meyrick Thomas RH, Rademaker M, Grimes SM et al. Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1987;117:237–241.
121. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski J-L. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1696–1699.
122. Pope J, Fenlon D, Thompson A et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000953.
123. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992;19:1407–1414.
124. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2013;65:1460–1471.
125. Hachulla E, Hatron P-Y, Carpentier P, Agard C, Chatelus E, Jegou P et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebocontrolled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1009-1015.
126. 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.
127. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70:32–38.

128. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620–628.
129. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354: 2655–2666.
130. Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1104–1107.
131. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol* 2012;39:1241–1247.
132. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, Berardi G, Falcione M, Danza FM et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:428–446.
133. Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, Delgado Alves J. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology* 2015;54:371–372.
134. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962–3970.
135. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *CHEST J* 2008;134:601–605.

136. Yilmaz N, Can M, Kocakaya D, Karakurt S, Yavuz S. Two-year experience with mycophenolate mofetil in patients with scleroderma lung disease: a case series. *Int J Rheum Dis* 2014;17:923–928.
137. Keir GJ, Maher TM, Ming D, Abdullah R, de Lauretis A, Wickremasinghe M et al. Rituximab in severe, treatment-refractory interstitial lung disease. *Respirol Carlton Vic* 2014;19:353–359.
138. Fraticelli P, Gabrielli B, Pomponio G, Valentini G, Bosello S, Riboldi P et al. Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R144.
139. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–818.
140. Taichman DB, Ornelas J, Chung L et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2014;146:449–475.
141. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol* 2011;154:20-33.
142. Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330–340.
143. Badesch DB, Tapson VF, McGoonMD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:425–434.
144. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;113:352–357.
145. Van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J et al. Autologous hematopoietic stemcell transplantation vs intravenous

- pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311: 2490–2498.
146. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940–944.
 147. Tsai MT, Cheng CJ, Lin YC, Chen CC, Wu AR, Wu MT et al. Isolation and characterization of a secreted, cell-surface glycoprotein SCUBE2 from humans. *Biochem J* 2009;422:119–128.
 148. Yang M, Guo M, Hua Y, Jiang Y. Scube regulates synovial angiogenesis-related signaling. *Medical Hypotheses* 2013;81:948–953.
 149. Tu CF, Yan YT, Wu SY, Djoko B, Tsai TM, Cheng CJ. Domain and Functional Analysis of a Novel Platelet-Endothelial Cell Surface Protein, SCUBE-1. *J Biol Chem* 2008;283:12478-12488.
 150. Capkin AA, Demir S, Mentese A. et al . Can signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE) levels be a marker of angiogenesis in patients with psoriasis? *Arch Dermatol Res* 2017;309:203–207.
 151. Tu CF, Tsao KC, Lee SJ, Yang RB. SCUBE3 (signal peptide- CUB-EGF domain-containing protein 3) modulates fibroblast growth factor signaling during fast muscle development. *J Biol Chem* 2014;289:28–42.
 152. Erem C, Civan N, Coskun H, Mentese A et al. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) levels in patients with overt and subclinical hyperthyroidism: effects of treatment. *Clinical Endocrinology* 2016;84, 919–924.
 153. Bilir B, Soysal-Atile N, Ekiz Bilir B, Yilmaz I, Bali I, Altintas N, Baykiz D, Aydin M, Guldiken S. Evaluation of SCUBE-1 and sCD40L biomarkers in patients with hypothyroidism due to Hashimoto's thyroiditis: a single-blind, controlled clinical study. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2016; 20: 407-413.
 154. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, et al. Is SCUBE1 a new biomarker for gastric cancer? *Cancer Biomark* 2012;11:191-195.
 155. Ulusoy S, Ozkan G, Mentese A, Yavuz A, Karahan SC, Sümer AU. Signal peptide CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) level

- in hemodialysis patients and parameters affecting that level. Clinical biochemistry. 2012;45:1444-1449.
156. Çiftçi E, Akhun N. Ultrasonografi için temel bilgiler. Çağlayan B (Editör). Klinik uygulamada toraks ultrasonografisi. İstanbul: Probiz yayıncılık; 2010:1-7.
157. Arkun R.Kas İskelet Ultrasonografisi: Teknik Özellikler, Normal Anatomi ve Temel Patolojik Değişiklikler.30.Ulusal Radyoloji Kongresi Kurs Kitabı 2009: 151-55.
158. Hesselstrand R, Carlestan J, Wildt M. High frequency ultrasound of skin involvement in systemic sclerosis – a follow-up study. Arthritis Research & Therapy 2015;17:329.
159. Sedky MM, Fawzy SM et al. Systemic sclerosis: an ultrasonographic study of skin and subcutaneous tissue in relation to clinical findings. Skin Research and Technology 2013; 19:78–e84.
160. Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airo P et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. Ann Rheum Dis 2016;75:163-169.
161. Hausteil UF. Systemic sclerosis-scleroderma. Dermatology Online Journal 2002;8:3.