



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK SKLEROZİS HASTALARINDA
İNERLÖKİN-37 SERUM DÜZEYİ VE KLİNİK
BULGULARLA İLİŞKİSİ**

Dr. TURĞUT BOZAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2017



**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK SKLEROZİS HASTALARINDA
İNERLÖKİN-37 SERUM DÜZEYİ VE KLİNİK
BULGULARLA İLİŞKİSİ**

**DR. TURĞUT BOZAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN: PROF. DR. REMZİ ÇEVİK

DİYARBAKIR-2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tezimin oluşması ve tamamlanmasında bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız, tez danışmanım, değerli hocam Prof. Dr. Remzi ÇEVİK'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tüm HOCALARIMA,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum başta araştırma görevlisi arkadaşlarım olmak üzere kliniğimiz sekreter, hemşire ve personellerinden oluşan tüm çalışanlarına,

Ayrıca tüm eğitim hayatım boyunca ilgi ve desteklerini hep yanımda hissettiğim çok sevdiğim ANNEME, BABAMA ve tüm AİLEME,

Uzmanlık eğitimim süresince anlayış ve fedakârlıklarıyla bana destek olan, varlıklarına her zaman şükrettiğim ve hayatıma anlam katan canım EŞİME ve OĞLUMA içtenlikle teşekkürlerimi sunarım...

Şubat 2017

Dr. Turğut BOZAN

ÖZET

Sistemik skleroz(SS,skleroderma) patogenezi deri ve/veya iç organ fibrozu, çeşitli otoantikörlerin üretimi ve vaskülopati olmak üzere üç temel özellikten oluşan bir konnektif doku hastalığıdır. Ancak spesifik patolojik mekanizması tam olarak anlaşılammıştır. İnterlökin-37(IL-37), IL-1 ailesinin yeni keşfedilen bir üyesi olup immün yanıtın doğal bir inhibitörü olarak tanımlanmıştır. IL-37 çeşitli inflamatuvar hastalıklarla yakından ilişkilidir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar IL-37 ekspresyonunun Sistemik Lupus Eritematozus(SLE), Romatoid Artrit(RA) gibi otoimmün hastalıklarda anormal olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada amacımız; SS hastalarında serum IL-37 düzeylerini değerlendirmek ve IL-37'nin major klinik ve laboratuvar bulgularla olan ilişkisini incelemektir.

Çalışmaya 35 SS hastası ve 30 sağlıklı kontrol alındı. Serum IL-37 düzeyleri enzyme-linked immunosorbent assay(ELİSA) ile ölçüldü. SS hastalarının major klinik ve laboratuvar özellikleri de kaydedildi.

Sonuçlar SS hastalarının serum IL-37 düzeylerinin kontrollerle karşılaştırıldığında daha düşük olduğunu gösterdi. Ancak bu, istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,078$). Korelasyon analizinde SS hastalarının serum IL-37 düzeyleri ile C3 düzeyi arasında negatif korelasyon olduğu saptandı($p=0,046$). IL-37 ile diğer klinik ve laboratuvar parametreleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Sonuç olarak; IL-37 düzeyi, SS hastalarının serumlarında kontrollerle karşılaştırıldığında diğer otoimmün hastalıkların aksine düşüktü ve C3 düzeyi ile ters ilişkiliydi. SS'in etiyolojisi ve patogenezi halen çok merak edilen ve tam olarak aydınlatılmamış bir konudur. Bu durumun net ortaya konulabilmesi için gerek IL-37 gerekse diğer immünolojik belirteçleri içeren geniş popülasyonlu gruplarla daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER, Sistemik skleroz, İnterlökin-37, kompleman, klinik bulgular, laboratuvar bulguları

ABSTRACT

Systemic sclerosis(SSc,scleroderma) is a connective tissue disease that pathogenesis is characterized by three hallmarks: fibrosis of the skin and/or internal organs, production of certain autoantibodies, and vasculopathy. But its specific pathological mechanism remains incompletely understood. Interleukin-37 (IL-37), a newly discovered member of the IL-1 family, has been identified as a natural inhibitor of immune responses. IL-37 is closely associated with several inflammatory diseases. Recently, studies have shown that expression of IL-37 was abnormal in autoimmune diseases, such as systemic lupus erythematosus(SLE), rheumatoid arthritis(RA). In this study, our aim was to evaluate the serum IL-37 levels in SSc patients and to investigate its association with major clinical and laboratory features.

Thirty five SSc patients and thirty healthy controls were recruited. Serum IL-37 levels were assessed by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA). The major clinical and laboratory data of SSc patients were also recorded.

The results showed that IL-37 level was lower in the serum of patients with SSc compared with controls. But this was not statistically significant($p=0,078$). Correlation analysis revealed a negative correlation between serum IL-37 and C3 levels in SSc patients($p=0,046$). No significant associations of IL-37 with other clinical and laboratory parameters were found.

In conclusion, IL-37 level was lower in the serum of patients with SSc compared with controls; on the contrary other autoimmune diseases and it was associated negatively with C3 level. The etiology and pathogenesis of SSc is very curious and is not still clear. For understanding the pathogenetic mechanisms of the disease randomized studies with greater sample sizes are required for assessing both IL-37 and the other immunological markers.

KEYWORDS, Systemic sclerosis, Interleukin-37, compleman, clinical parameters, laboratory parameters

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
ÖNSÖZ	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Sistemik Skleroz Tanımı.....	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.4. Patogenez	6
2.4.1. Vasküler Hasar.....	6
2.4.2. İmmün Aktivasyon	7
2.4.3. Fibrozis.....	9
2.5. Sistemik Sklerozis Sınıflaması	11
2.5.1. Sınırlı Cilt Tutulumlu Sistemik Sklerozis.....	11
2.5.2. Diffüz Cilt Tutulumlu Sistemik Sklerozis.....	11
2.5.3. Sistemik Sklerozis Sine Skleroderma.....	12
2.5.4. Çakışma(Overlap) Sendromu.....	12
2.5.5. Çevresel Faktörlerle İndüklenen Skleroderma	12
2.6. Klinik Belirtiler ve Organ Tutulumları.....	12
2.6.1. Genel belirtiler.....	12
2.6.2. Deri Tutulumu.....	13
2.6.3. Vasküler Hastalık ve Raynaud Fenomeni.....	14
2.6.4. Pulmoner Tutulum.....	14

2.6.5. Kardiyak Tutulum.....	16
2.6.6. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	17
2.6.7. Renal Tutulum.....	17
2.6.8. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu.....	18
2.6.9. Diğer Tutulumlar	19
2.6.10. Sistemik Skleroz ve Malignite	19
2.7. Tanı.....	19
2.8. Sistemik Sklerozda Tedavi	22
2.9. İnterlökin-37.....	27
2.9.1. İnterlökin-1 Ailesi.....	27
2.9.2. İnterlökin-37 ve Biyolojik Fonksiyonları.....	28
2.9.3. İnterlökin-37 ve Otoimmün Hastalıklar.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
3.1. Hasta Seçimi.....	30
3.2. Klinik Veriler ve Organ Tutulumlarının Araştırılması.....	31
3.3. Kan numunelerinin Çalışılması ve Laboratuvar Verileri.....	33
3.4. İstatistiksel Analiz.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	42
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
7. KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

ACA:	Anti-sentromer antikor
ACE:	Anjiotensin konverting enzim
ACR:	Amerikan Romatoloji Cemiyeti
ANA:	Anti-nükleer antikor
CMV:	Sitomegalovirüs
C3:	Kopleman 3
C4:	Kopleman 4
CRP:	C-reaktif protein
dcSS:	Diffüz cilt tutulumlu sistemik skleroz
DLCO:	Akciğer karbonmonoksit difüzyon testi
ESH:	Eritrosit sedimantasyon hızı
ESM:	Ekstraselüler matriks
ET-1:	Endotelin-1
EULAR:	European League Against Rheumatism
GİS:	Gastrointestinal sistem
GVH:	Graft-versus-host
IL:	İnterlökin
İAH:	İnterstisyel akciğer hastalığı
İ.V:	İntravenöz
MKF:	Metakarpofalengeal
MMF:	Mikofenolat mofetil
MMP:	Matriks metolloproteinaz
MRS:	Modifiye Rodnan skoru
MTF:	Metatarsfalengeal
MTX:	Metotreksat
PAB:	Pulmoner arter basıncı
PAH:	Pulmoner arteryal hipertansiyon

PDGF:	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
RA:	Romatoid Artrit
RF:	Raynaud fenomeni
RNA:	Ribonükleik asit
scSS:	Sınırlı cilt tutulumlu sistemik skleroz
SD:	Standart deviasyon
SLE:	Sistemik Lupus Eritematozus
SS:	Sistemik Skleroz
TGF- β :	Transforme edici büyüme faktörü beta
TLR:	Toll-like reseptör
TNF- α :	Tümör nekrozis faktör-alfa
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ:	Vücut kitle indeksi
YÇBT:	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

TABLULAR LİSTESİ

- Tablo-1: Sistemik sklerozda serum otoantikorları
- Tablo-2: Modifiye rodnan skoru
- Tablo-3: ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterleri
- Tablo-4: ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterlerindeki öğelerin/alt öğelerin tanımları
- Tablo-5: Sistemik skleroz tedavisinde EULAR/EUSTAR önerileri
- Tablo-6: UK Fonksiyonel Skorlaması
- Tablo-7: Valentini Kriterleri
- Tablo-8: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri
- Tablo-9: Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri
- Tablo-10: Hastaların aldığı tedaviler
- Tablo-11: Hastaların klinik bulguları
- Tablo-12: Hasta ve kontrol grubunun serum IL-37 düzeyleri
- Tablo-13: Diffüz ve sınırlı tip hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri
- Tablo-14: IL-37 seviyesinin demografik özelliklerle ilişkisi
- Tablo-15: IL-37 düzeyinin laboratuvar verileriyle ilişkisi
- Tablo-16: IL-37 düzeyinin klinik aktivite ve fonksiyonel skorlarla ilişkisi
- Tablo-17: Steroid kullanmayan ve farklı dozlarda steroid kullanan hastalarda IL-37 düzeyleri

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: IL-1 ailesinin reseptör kompleksi

Şekil-2: IL-37 sinyal yolağı

Şekil-3: IL-37 serum düzeyleri

Şekil-4: Düşük-orta dozda steroid kullanan ve kullanmayan hastalarda serum IL-37 düzeylerinin median ve minimum-maksimum değerleri



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Skleroz veya eski bilinen adıyla skleroderma deri ve iç organların fibrozisi ile karakterize kronik, otoimmün ve inflamatuvar bir hastalıktır(1). Hastalık nadir görülmekte ve heterojen klinik belirtilere yol açmaktadır. Etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Patogenetik süreci tetikleyen muhtemel araçların genetik yatkınlık, çevresel faktörler, infeksiyonlar ve mikrokimerizm olduğu düşünülmektedir(2).

Sklerodermanın patogenezi vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozis triadından oluşmaktadır(3). İmmün aktivasyon kanıtları, vaskülopatide olduğu gibi deri fibrozu oluşmadan önce de gösterilebilmektedir(4). Vaskülopati, endotelial hücre aktivasyonu sonucu üretilen sitokinler ve adezyon molekülleri aracılığı ile inflamatuvar hücrelerin adezyonuna ve migrasyonuna neden olmaktadır(5). Doğal ve edinsel immün sistemin skleroderma patogenezinde anahtar rol oynadığı belirtilmektedir(6). Erken evredeki hastaların cilt biyopsilerinde, T lenfositler başta olmak üzere, makrofajlar, B lenfositler, mast hücreleri ve doğal öldürücü hücrelerden oluşan inflamatuvar hücre infiltrasyonu olduğu gösterilmiştir(7,8). Bu inflamatuvar hücrelerin, fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü tetiklediği ve miyofibroblastların da kollajen sentezleyerek ekstraselüler matriks (ESM) artışı ve patogenezinin son aşaması olan fibrozise yol açtığı düşünülmektedir(9, 10). Patogenezdaki immün aktivasyon, vasküler hasar ve fibrozis basamakları bir kompleks şekilde olup birçok kademesinde SS'de yüksekliği gösterilen sitokinler yer almaktadır(4,6).

IL-1 ailesi, 11 üyeden oluşmaktadır: IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-36Ra, IL-37 ve IL-38(11). IL-1 aile ligandları akut ve kronik inflamasyonla ilişkilidir ve enfeksiyona karşı doğal non-spesifik cevapta önemli rol oynarlar. IL-1 ailesi ligandlarının biyolojik özellikleri tipik olarak pro-inflamatuvar ve pro-fibrozdur(12). IL-37, IL-1 ailesinin yeni keşfedilen bir üyesidir ve immün yanıtın doğal inhibitörü olarak tanımlanmaktadır(13). IL-37, çeşitli otoimmün/inflamatuvar hastalıkta anti-inflamatuvar sitokin olarak tanımlanmıştır(14). SLE ve RA gibi inflamasyonla ilişkili birçok hastalıkta serumda IL-37'nin artmış ekspresyonunun olduğu bildirilmiştir(15,16). Literatürde IL-1 ailesinin SS ile ilişkisi genel olarak

değerlendirilmiş olup IL-37 ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır. Biz SS hastalarında IL-37 serum seviyesinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlayamadık.

Bu çalışmada inflamatuvar ve otoimmün bir hastalık olan ve fibrozisle seyreden SS'de IL-37 serum seviyesinin belirlenmesi ve klinik bulgularla olası ilişkilerinin araştırılmasını amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Skleroz Tanımı

Skleroderma, Yunanca ‘skleras’ (sert) ve ‘derma’ (deri) sözcüklerinden türetilmesiyle oluşmuştur. İlk kez Hipokrat tarafından ‘kalınlaşmış deri’ olarak tanımlanmış olup sistemik bir hastalık olarak tanımlanması ise Robert H. Goetz tarafından 1945 yılında yapılmıştır(17). Robert H. Goetz, ‘progresif sistemik skleroz’ terimini kullanmıştır. Sistemik skleroz terimi hastalığın sistemik formuna daha uygun bir isimdir.

Karmaşık patogenez ve klinik bulgulara sahip olan SS; kronik, otoimmün/inflamatuar bir bağ dokusu hastalığıdır(1).

2.2. Epidemiyoloji

Yapılan çalışmalar hastalığın toplumda randomize olarak görülmediğini, artmış riske sahip bazı özel grupların olduğunu göstermektedir. Hastalığa eğilimi belirleyen en önemli faktörler yaş, cinsiyet ve etnik durumdur. Skleroderma insidans ve prevalansı; etnik, bölgesel faktörler ve muhtemel etiyolojik faktörler nedeniyle farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri’nde erişkin popülasyonda skleroderma prevalansı milyonda 242 olarak bildirilirken(18), Fransa’da milyonda 158,3 olarak(19) bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri’nde insidans ise, erişkin popülasyonda milyonda 19,3 olarak bildirilmiştir(18). Ülkemiz açısından yapılmış genel bir insidans ve prevalans çalışması bulunmamaktadır. Sadece Edirne bölgesinde yapılan bir çalışmada SS prevalansı milyonda 110 olarak belirlenmiştir(20). Etnisite açısından SS tüm ırkları etkileyebilmekle beraber yapılan çalışmalarda siyah ırkta prevalansın daha yüksek olduğu ve hastalığın daha erken yaşlarda başladığı belirtilmiştir. Siyah Amerikalılarda beyazlara göre yüksek prevalansla birlikte, bu hastalarda interstisyel akciğer tulumu, kötü prognoz ve hastalığın diffüz formuna sahip olma olasılığı daha yüksektir(21,22). Aynı şekilde Afro-amerikalılarda hastalık şiddet ve tutulumuyla paralel olarak serolojik özelliklerde de (otoantikör pozitifliği) farklılık saptanmıştır(23). Diğer kollajen hastalıklar gibi SS de kadınlarda daha sık görülmektedir. Hormonal faktörler ve

gebelik ilişkili faktörler(mikrokimerizm) büyük oranda suçlanırken açıklayıcı yeterli kanıt bulunmamaktadır. Hastalık en sık 30-50 yaşlarında görülmektedir ve kadın/erkek oranı 8/1'dir(24). Kadınlarda 15-40 yaş arası hastalarda daha siktir ve menapoz sonrası azalır(22).

İnsidans hızı, tanı yöntemlerinin gelişmesi ile artarken SS prevalansının ise hafif olgularda tanının gecikmesi nedeniyle daha yüksek olduğu düşünülmektedir.

2.3. Etiyoloji

Sklerodermanın etiyojisi tam olarak açıklanamamıştır. Ancak etiyojide patogenezi tetikleyen olası etmenlerin genetik yatkınlık, enfeksiyonlar, çevresel faktörler ve mikrokimerizm olduğu gösterilmiştir(2). Özellikle genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu immün toleransın kaybolarak sklerodermaya yatkınlığın ortaya çıktığı belirtilmektedir(25).

Etiyojide en çok genetik faktörler araştırılmıştır. Aile çalışmaları birinci derece akrabalarda sklerodermada artmış sıklık göstermiştir. Skleroderma gelişmesi açısından en büyük risk faktörü, sklerodermalı birinci derece bir akrabaya sahip olmaktır. Normal popülasyonda SS gelişme riski %0,026 iken, birinci derece yakınlarında SS bulunan bireylerde bu risk %2,6 olarak belirlenmiştir(26). İkiz çalışmalarında, anti-nükleer antikor(ANA) konkordans oranı yüksek(monozigot ve dizigot ikizlerinde sırasıyla %90 ve %40) bulunurken, SS klinik konkordans oranı ise düşük(%4,7) bildirilmiştir(27). SS gelişiminde immün yolaklar, vaskülopati ve fibrozisle ilişkilendirilen birçok gen bölgesinin polimorfizmi tanımlanmıştır(28). Genetik özelliklerin araştırıldığı serilerde HLA, IRF5 ve STAT4 genleri ortak olarak saptanmıştır(29). Ayrıca antisentromer antikorlu sınırlı SS hastalarının HLA DR1 ile ilişkili olduğu ve antitopoizomeraz antikorlu diffüz SS'li hastaların ise HLA DR5 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(30).

Diğer muhtemel etken ise çevresel faktörlerdir. Silika tozları, vinil klorid, L-triptofan, meme silikon implantları ve organik çözücüler SS ile ilişkilendirilen çevresel faktörlerdir(31). Uzun süre silikaya maruz kalmanın mikrovasküler endotel hücreleri, periferik mononükleer hücreler ve dermal fibroblastları aktive ederek skleroderma sıklığını artırdığı gösterilmiştir(32,33). Vinil kloride mesleki maruziyeti olan işçilerin çoğunda RF ve SS'e özgü deri bulguları gözlenmektedir(34). Kolza

yağı kullanımı ile ilişkili epidemik toksik yağ sendromu ve L-triptofan kullanımı ile ilişkili eozinofili-miyalji sendromunda görülen deri bulguları SS ile benzerlik göstermektedir. Başka mesleki ve çevresel faktörlerin de araştırılmasına rağmen bu risk faktörlerinin birçok SS hastasında olmaması bu faktörlerin etyopatogeneizde tek başına etkili olamayacaklarını düşündürmüştür(31).

SS etyopatogeneizinde çeşitli bazı bakteriyel ve viral enfeksiyöz ajanlar da(helikobakter pilori, sitomegalovirüs(CMV), parvovirüs B19, Epstein-Barr virüsü ve retrovirüsler) suçlanmıştır(35). SS hastalarında parvovirüs B19 sıklığı(36) ve helicobacter pylori seroprevelansı(37) sağlıklı insanlardan daha yüksek bulunmuştur. SS hastalarında, CMV spesifik antikorların artmış olduğu ve bu virüsün deney hayvanlarında SS vasklopatisine benzer vasküler lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir(38). Anti-Scl-70 antikorunun CMV proteinleri ile çapraz reaksiyon gösterdiği saptanmıştır(39). Bu şekilde CMV'nin moleküler benzerlik ile SS'i tetiklediği düşünülmektedir. Sonuç olarak enfeksiyöz ajanlar moleküler benzerlik teorisi veya konağın öz antijenleri ve endotel hücrelerine karşı immün yanıtı uyararak SS etyopatogeneizine katkı yapıyor olabilirler(35).

Çeşitli alışmalarda SS hastalarında periferik kan veya dokularda artmış mikrokimerik hücreler saptanmıştır. Mikrokimerizm; aynı organizmada, farklı zigotlardan kaynaklanmış ve farklı genetik yapıda birden çok hücre grubunun bir arada bulunmasıdır. Birçok çalışmada, gebelikte anne ile fetüs arasında kök hücre geçişi olduğu gösterilmiştir. Teorik olarak mikrokimerizimli hastalar, sklerodermayla sonuçlanan *graft-versus-host*(GVH) hastalığı gibi bir reaksiyon geliştirirler. GVH hastalığı ile SS arasında histolojik, patolojik ve klinik özellikler açısından benzerlikler olması SS etyopatogeneizinde mikrokimerizm varlığını desteklemektedir(40,41). Mikrokimerizmi desteklemeyen bulgular ise; sağlıklı bireylerde bile mikrokimerik hücrelerin saptanması, bazı hastalarda mikrokimerik hücrelerin bulunmaması, hastalığın başlangıcından önce hiç gebeliği olmayan kadın hastaların varlığı ve hastalığın erkeklerde de görülmesidir(40).

Sonuç olarak; SS etiyolojisi tam olarak açığa kavuşturulamamış olup genetik faktörler, hormonal veya remeyele ilişkili olaylar arasında güçlü bir etkileşim olması ve klinik olarak hastalıkla sonuçlanması için eksternal bir tetikleyicinin etki etmesi

muhtemeldir. Eksternal tetikleyici olarak da bazı enfeksiyöz ajanlar ve çevresel faktörler suçlanmaktadır(25, 31, 35).

2.4. Patogenez

SS patogenezini çok karmaşıktır ve patogenezdeki birçok basamak net olarak aydınlatılamamıştır. SS patogenezinin temel basamaklarını vaskülopati, immün aktivasyon, oksidatif stres ve devamında artmış fibroblastik aktivite oluşturmaktadır. Genetik zemin ile uyumlu olarak çeşitli kimyasallar, enfeksiyonlar ve mikrokimerizm gibi etiyolojik faktörlerin herhangi biri veya birden fazlası patojenik sürecin basamaklarından vaskülopati, immün aktivasyon ve oksidatif stresten herhangi biri veya birden fazlasını tetikleyebilmektedir(2).

2.4.1. Vasküler hasar

Vasküler hasar, SS'de en erken olaydır. Vaskülopati ile ilişkili Raynaud Fenomeni(RF) ve kapilleroskopik anormallikler SS'in öncül bulgularındandır ve prelinik dönemde bile saptanabilmektedir. RF dışında SS'de vasküler hasar varlığının klinik kanıtları; telenjektazi, dijital ülser, pulmoner hipertansiyon ve renal krizdir(5,42). Vasküler hasar fibrozise ve özellikle arterioller olmak üzere küçük damar tutulumuna öncülük etmektedir. Endotel hasarının başlamasını tetikleyen etkenler net olarak bilinmemekle birlikte; moleküler benzerlik gösteren CMV, anti-endotel hücre antikorlar ve oksidatif stresin neden olduğu oksijen radikalleri endotel hücre hasarını başlatarak endotel hücrelerde apoptoza yol açmakla suçlanan etkenlerdir(43,44). Apoptozisle birlikte endotel hücreleri arasında açıklıklar oluşur, endotel hücre dizilim düzeni bozulur ve endotel hücre stoplazmasında vakuolizasyonlar meydana gelir. Endotel hücreleri tarafından salgılanan vazokonstriktif, vazodilatör ve adhezyon moleküllerinin salınım dengesi bozulur. Adhezyon moleküllerinin artışı, inflamatuvar ve immün sistem hücrelerinin endotele migrasyonunu sağlayarak perivasküler inflamatuvar infiltrasyon oluşmasına neden olur. Vazokonstriktör mediatörlerin artışı ve vazodilatör mediatörlerin azalması da inflamatuvar hücrelerin kemotaksisi ve adhezyonuna neden olur. Ayrıca subendotelial dokunun da açığa çıkmasıyla trombositler subendotelial dokuya yapışırlar ve agregasyon olurlar. İntravasküler trombüs oluşarak, obliteratif mikrovasküler

lezyonlar gelişmeye başlar. Vasküler düz kas hücreleri de 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 üserler gibi klinik bulgular ortaya çıkar. Geç dönemlerde ise küçük damarların belirgin olarak azalması karakteristik bir bulgu olarak saptanmaktadır(45-47).

SS'de anjiogenezin de sorunlu ve yetersiz olduğu gösterilmiştir. Hipoksiye adaptif cevaba bağlı olarak gelişen progresif damar kaybı ve vasküler endotelial büyüme faktörünün(VEGF) yüksek plazma seviyelerine rağmen anjiogeneziste defekt vardır. Bu, anjiogenik ve anjiostatik faktörler arasındaki dengenin bozulmasıyla açıklanmaktadır. Hastalığın erken dönemlerinde anjiogenik faktörlerin baskın olması nedeniyle anjiogeneziste artış görülmektedir. VEGF, trombosit kaynaklı büyüme faktörü(PDGF), transforme edici büyüme faktörü-beta 1(TGF- β 1), Endotelin-1(ET-1) ve tümör nekrozis faktör-alfa(TNF- α) SS'de yüksekliği gösterilen anjiogenik faktörlerdir. Hastalığın ileri evrelerinde ise anjiostatik faktörlerin daha aktif olmasıyla anjiogenezis azalır. Bu da kapiller damarların kaybı ve avasküler alanların oluşmasıyla sonuçlanmaktadır(48-50).

2.4.2. İmmün aktivasyon

İmmün aktivasyon kanıtlarının vasküler hasar ve fibrozis gelişmeden önce de var olduğu gösterilmiştir(4). SS'de hem hücrel immün sistem aktivasyonu hem de humoral immün sistem aktivasyonu vardır(25,51). SS hastalarının deri lezyonlarının histopatolojik incelemelerinde T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve daha az oranda B lenfosit infiltrasyonlarının olduğu gösterilmiştir(52-54).

Hücrel immün sistem aktivasyonu ile ilgili olarak SS hastalarında CD4+ T lenfositlerin dokularda artışı saptanmıştır. Deri lezyonlarında CD4+ T lenfositlerinin akciğerde ise sitotoksik(CD8+) T lenfosit artışının baskın olduğu görülmüştür(55). Sitotoksik hücreler daha çok endotel hasarının gelişmesine, CD4+ T lenfositler ise çeşitli sitokinler aracılığıyla fibroblastik aktivasyona neden olmaktadır. CD4+ T lenfosit aracılı başlıca sitokinler; IL-4, IL-13, TGF- β ve IL-17'dir. SS'de T hepler-2 kaynaklı sitokinlerin düzeylerinin artışı gösterilmiştir(56). Bunlardan IL-4 ve IL-13 fibroblastları uyarmaktadır. IL-4, fibroblastlarda kollajen sentezini uyarıp fibroze

katkıda bulunmasının dışında TGF- β sentezini de uyarmaktadır(56). TGF- β , SS patogenezinde bilinen en önemli fibrojenik faktördür. TGF- β , fibrojenik etkisini kollajen ve fibronektin gibi ESM elemanlarının sentezini uyarma ve matriks metalloproteinaz(MMP) sentezini baskılayarak ve MMP doku inhibitörünün sentezini uyararak ESM yıkımını engelleme mekanizmalarıyla gösterir(56,57). IL-17 ise; endotelial hücrelerden interselüler hücre adhezyon molekülü-1, vasküler hücre adhezyon molekülü-1 gibi adhezyon moleküllerinin üretimini artırarak, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna katkı sağlamaktadır(4,53). Ayrıca SS'de T lenfosit aktivasyon belirteçlerinden olan IL-2 reseptör ekspresyonunun arttığı ve hastalık aktivitesi ile arasında ilişki olduğu bildirilmiştir(58). Aktive olan T lenfositler doğrudan veya dolaylı olarak fibroblastlarda aktivasyona neden olurlar. Doğrudan etkileşimde T lenfositler, CD154/CD40 ligandı ile fibroblastlara bağlanır. Dolaylı etki ise IL-4 ve TGF- β gibi profibrotik/fibrojenik sitokinler aracılığıyla gerçekleşir. Fibroblastik aktivasyon da ESM elemanlarının artışıyla sonuçlanır(4,53).

SS'de hümoral immün sistem aktivasyonu da söz konusudur. Hipergammaglobulinemi, B lenfosit sinyal molekülü olan CD-19'un aşırı ekspresyonu ve otoantikörlerin varlığı hümoral aktivasyonu göstermektedir(54). SS'de duyarlı B lenfosit düzeylerinde artış hafıza B hücrelerinde ise azalma olduğu gösterilmiştir(59). Aktive olmuş B lenfositlerden salgılanan IL-4 ve IL-10, T helper-2 aracılığıyla fibroblastik aktiviteyi artırırken yine B lenfositlerden salgılanan IL-6 ve TGF- β ise fibroblastları doğrudan uyarıp fibrozise neden olmaktadır(60). IL-6'nın dermal fibroblastları doğrudan uyarımıyla kollajen ve glikozaminoglikan yapımının arttığı gösterilmiştir(61).

SS ile ilgili otoantikörlerin hastaların yaklaşık %95'inde var olduğu gösterilmiştir(30). Bu oran, hümoral immüitenin SS patogenezindeki önemine işaret edebilir. Ancak bu otoantikörler SS dışında diğer bağ dokusu hastalıklarında da pozitif olabilir. Otoantikörler hastalığın tanısında değerli olmasının dışında hastalığın alt gruplarının tipi, klinik bulgular ve prognoz ile de ilişkili bulunmuştur(30,62). Anti-sentromer antikor(ACA) sınırlı cilt tutulumu ile ilişkilidir(62). Scl-70 antikoruna ise yaygın cilt tutulumu ile ilişkili olup interstisyel akciğer hastalığı(İAH) için yüksek risk göstergesidir(63). Tablo 1'de SS'e özgü antikorlar ve ilişkili durumlar belirtilmiştir.

Tablo 1. Sistemik sklerozdaki serum otoantikörleri(64).

Antijen	ANA boyama paterni	Hastalardaki sıklığı(%)	Klinik ilişki/alt tip	Organ tutulumu
Scl-70 (topoizomeraz-1)	Benekli	10-40	dcSS	Akciğer fibrozisi, daha az oranda PAH
Sentromer	Kinetokor	15-40	scSS	PAH, özefagus tutulumu, akciğer fibrozisi ve renal hastalık için 'koruyucu'
RNA polimeraz-III	Belirgin benekli, nükleolar	4-25	dcSS	Renal ve deri tutulumu, malignite
U3-RNP(fibrilarin)	Nükleolar	1-5	dcSS,siyah erkeklerde zayıf	PAH, kas tutulumu
PM-Scl	Nükleolar	3-6	Overlap, Miks	Kas tutulumu
U1-RNP	Benekli	5-30	scSS, siyahiler, Polimiyozit çakışması	Kas tutulumu
Th/To	Nükleolar	1-7	scSS	PAH, Akciğer fibrozisi, ince bağırsak
Anti-U11/U12	Nükleolar	1-5	scSS ve dcSS	Akciğer fibrozisi
Anti-Ku		1-3	Overlap SS	Kas ve eklem tutulumu, SLE çakışması

2.4.3. Fibrozis

Fibrozis patogenezin son aşamasını oluşturmaktadır. Fibrozis sürecindeki temel aktör aktive olmuş fibroblastlar yani miyofibroblastlardır. SS deri biyopsilerinde, miyofibroblastların artmış olduğu ve doku miyofibroblast

yoğunluğunun Rodnan deri skoru ile korele olduğu bildirilmiştir. SS'de fibroblastların aktivasyonundan hipoksi, endotelial hücreler ve inflamatuvar hücreler sorumlu tutulmaktadır. Endotelial hücreler ET-1 aracılığıyla, inflamatuvar hücreler ise doğrudan veya sitokinler aracılığıyla etki ederler(65).

Miyofibroblastlar esas etkilerini ESM yapıtaşlarının senteziyle göstermektedirler. Bunun dışında IL-6, TGF- β , PDGF ve kollajen doku büyüme faktörü(CTGF) gibi profibrotik sitokin ve büyüme faktörlerini üretirler. Böylece aktive olduktan sonra otokrin özellik kazanarak aktivasyon için inflamatuvar hücre uyarımına gereksinimleri kalmamaktadır(4). İlerleyen dönemlerde, fibroblastik aktivite devam etmesine karşın, fibrotik dokuda inflamatuvar hücrelerin azaldığı(52) ve SS hastalarından alınan fibroblastların doku kültüründe de aşırı kollajen sentezine devam ettikleri gösterilmiştir(25,51). Fibroblastik aktivite, apoptoz direnci ve non-fibroblastik hücrelerin fibroblastlara dönüşümü ile devamlı hale gelir(2). SS hastalarında dermal fibroblastlarda gösterilen apoptoz direnci artmış bcl-2(apoptozis inhibitörü) ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir(66). Endotelial hücreler, perisitler, adipositler ve epitelyal hücrelerin fibroblastik hücrelere dönüşebileceği gösterilmiştir(67). En iyi bilinen endotelial hücrelerin dönüşümünde ET-1 dışında kronik inflamatuvar yanıt ve oksidatif stresin sorumlu olduğu düşünülmektedir(68). Ayrıca hem fibroblastların proliferasyonu ve otonomi özelliği kazanmasında hem de non-fibroblastik hücrelerin fibroblastlara dönüşümünde normalde hücrelerin proliferasyon, differansiyasyon ve adhezyonunu düzenleyen ve çeşitli fibrotik hastalıklarda aktivitesinin arttığı gösterilen Wnt/ β -katenin intraselüler sinyal yolağının da etkili olduğu düşünülmektedir(69). ESM yapıtaşlarının sentezinin artmasıyla birlikte bu yapıtaşlarının yıkımındaki problemler de fibrozise katkıda bulunmaktadır. SS'de yıkımı sağlayan MMP ile yıkımı engelleyen MMP inhibitörleri arasındaki dengenin bozulduğu gösterilmiştir(70).

SS patogenezinde oksidatif stres de önemli yer tutmaktadır. Epizodik vazospazm ve neontimal proliferasyon nedeniyle vasküler hasar ve ESM artışıyla fibrozis; sonuçta doku iskemisi ve hipoksisine yol açar. Doku hipoksisini dışında immün aktivasyon da inflamatuvar hücrelerde üretilen serbest oksijen radikalleri ve sitokinler aracılığıyla oksidatif strese katkı sağlar(44). Oksidatif stres doğrudan ESM yapıtaşlarının sentezini artırabilmenin dışında sitokinleri artırması ve otoantikor

üretimini tetiklemesiyle de immün aktivasyonu artırarak kısır bir döngü oluşmasına neden olmaktadır(44,65,71).

Sonuç olarak; deri ve iç organ fibrozisi ile seyreden kronik, otoimmün ve inflamatuvar bir hastalık olan SS'in patogenezinde vasküler hasar, immün aktivasyon ve fibrozis önemli basamakları oluşturmaktadır. Bu basamaklar bir kompleks şekilde olup patogenezin tam aydınlatılabilmesi için daha çok bilgiye ihtiyaç duyulmaktadır.

2.5. Sistemik Skleroz Sınıflaması

SS genel olarak diffüz sistemik skleroz ve sınırlı sistemik skleroz olmak üzere iki ana alt tipe ayrılmaktadır. Bu ayırım cilt tutulum paterni ve yaygınlığına göre yapılmıştır. LeRoy ve arkadaşları sınırlı cilt tutulumlu sistemik skleroz(scSS), diffüz cilt tutulumlu sistemik skleroz(dcSS), sistemik skleroz sine skleroderma, çakışma(overlap) sendromu ve ayırt edilemeyen bağ dokusu hastalığı olarak alt gruplara ayırmıştır(72). Ancak son zamanlarda sınıflama; dcSS, scSS, sine skleroderma, çakışma sendromu ve çevresel faktörlerle indüklenen skleroderma olarak değiştirilmiştir(73).

2.5.1. Sınırlı cilt tutulumlu sistemik skleroz

Bu alt grupta cilt tutulumu ekstremitelerde diz ve dirsek distalindedir, gövde tutulumu olmaksızın yüz ve boyun da tutulabilir. Bu gruptaki hastalar daha çok RF ve telenjektazi gibi vasküler bulgularla prezente olurlar. RF genellikle cilt tutulumundan yıllar önce başlar. Kalsinozis, RF, özefagus tutulumu, sklerodaktili ve telenjektazi kompleksinden oluşan CREST sendromu bu grup içerisinde yer almaktadır. Özefagus tutulumu ve pulmoner arteriyel hipertansiyon(PAH), dcSS'e göre daha sık görülmektedir. Genellikle ACA pozitif olup, scl-70 antikoru negatiftir. İç organ tutulumu diffüz tipe göre daha azdır ve daha iyi prognoza sahiptir(62,72,74).

2.5.2. Diffüz cilt tutulumlu sistemik skleroz

Yaygın cilt tutulumunun olduğu bu grupta ekstremitelerin proksimal ve distal kısımları, yüz ve gövdede tutulum vardır. Cilt tutulumu distalden başlayarak proksimale doğru ilerler. RF başlangıcı ile cilt tutulumu arasındaki süre kısadır. Cilt kalınlaşması erken başlayıp genellikle hızlı bir seyir gösterir. İç organ tutulumu yaygın olarak görülmekte olup renal kriz, pulmoner fibrozis ve kardiyak hastalık gelişme riski daha yüksektir. Genellikle scl-70 antikoru pozitif olup ACA negatiftir(63, 72,74).

2.5.3. Sistemik skleroz sine skleroderma

Hastalığın nadir görülen bir formudur. Tipik vasküler bulgular ve iç organ fibrozisi ile birlikte deri sklerozunun olmaması ile karakterizedir. Prognozu scSS'e benzemektedir(72,75).

2.5.4. Çakışma(Overlap) sendromu

Sistemik skleroz tanısını karşılayan klinik bulgular dışında RA, SLE veya inflamatuvar kas hastalıkları gibi romatizmal hastalıkların özelliklerinin de bulunduğu klinik tablodur(72).

2.5.5. Çevresel faktörlerle indüklenen skleroderma

Sklerodermayı tetiklediğinden şüphelenilen bir ajana maruz kalma öyküsü ile birlikte yaygın dağılımlı cilt sklerozu ile karakterizedir. Tetikleyici ajanlar; vinil klorid, epoksi reçineleri, pestisitler ve boyalarda kullanılan bazı organik çözücüler ile kemoterapotik ajanlar olabilir(73).

2.6. Klinik Belirtiler ve Organ Tutulumları

2.6.1. Genel belirtiler

En sık görülen semptomlar; halsizlik, yorgunluk, artralji ve miyaljidir. SS'li 107 hasta ile yapılan bir çalışmada 10 yıllık(1-37 yıl aralığında) izlemde görülen semptomların sıklığı değerlendirilmiş ve yorgunluk %76, eklem sertliği ve tutukluk %74, güç kaybı %68, ağrı %67, uyku bozukluğu %66 ve deri renk değişikliği ise

%47 oranında saptanmıştır(76). Daha az olarak görülen semptomlar ise mide problemleri ve bulantı, dispne, gözlerde ağrı, depresyon ve kilo kaybıdır.

2.6.2. Deri tutulumu

SS'de deri tutulumu hemen hemen her zaman görülmektedir. Tutulum deride kalınlaşma ve sertleşme ile karakterizedir. Vücudun en erken tutulan bölgeleri parmaklar, eller ve yüzdür. Deri tutulumu inflamatuvar (ödematöz), fibrotik (sklerotik) ve atrofik evreler ile seyreder. İnflamasyon evresinde parmaklar ve eller başta olmak üzere ön kol ve ayaklarda şişlik ve deri çizgilerinin kaybolduğu görülür. Ter ve yağ bezlerinin atrofisi sonucu, deride kuruluk ve kaşıntı görülebilir. Daha sonra fibrotik evrede tutulan deri altta yatan kutise sıkıca yapışarak parlak, gergin ve kalınlaşmış bir hal alır. Deri kalınlaşmasına sıklıkla 'tuz-biber görüntüsü' veren hiperpigmentasyon veya depigmentasyon eşlik eder. Bu evrede metakarpofalengeal(MKF) ve metatarsofalengeal(MTF) eklem distaliyle sınırlı deri değişiklikleri 'sklerodaktili' olarak tanımlanmaktadır. Fibrotik evre sonrasında gelişen atrofik evrede dermiste yumuşama görülüp deri kalınlığı azalabilir veya normale dönebilir(77-79).

SS'de deri tutulumunun değerlendirilmesi; deri kalınlığı, sertliği ve alttaki dokulara yapışıklığın semikantatif olarak hesaplanmasını esas alır. Bu amaçla klinik çalışmalarda en sık Modifiye Rodnan Skoru(MRS) kullanılmaktadır. Bu skorlamada vücut 17 ayrı bölgeye ayrılarak değerlendirme bölgelerindeki deri sklorozu; 0 (normal), 1 (hafif), 2(orta), 3 (şiddetli) şeklinde puanlanır. MRS, Tablo 2'de görülmektedir. MRS'de orandaki artış ve maksimum deri skoru, hastalık şiddeti ve mortaliteyle ilişkili bulunmuştur(80). SS'de deri tutulumunun değerlendirilmesinde ultrasonografi(81) ve durometre gibi objektif yöntemler araştırılmaktadır. Skloroz dışında diğer deri bulguları RF, erken dönemde kaşıntı ve ödem, ülserasyonlar ve subkutanöz kalsinozistir. Kalsinozis, amorf kalsiyum hidroksiapatit içeren kalsifikasyonlardan oluşup daha çok periartiküler dokularda görülür(77).

Tablo 2. Modifiye Rodnan deri skorlaması.

Bölge	sağ	sol
Parmak	0 1 2 3	0 1 2 3
El	0 1 2 3	0 1 2 3
Kol	0 1 2 3	0 1 2 3
Önkol	0 1 2 3	0 1 2 3
Yüz		0 1 2 3
Göğüs		0 1 2 3
Karın		0 1 2 3
Ayak	0 1 2 3	0 1 2 3
Baldır	0 1 2 3	0 1 2 3
Bacak	0 1 2 3	0 1 2 3

0: Normal 1: Hafif 2: Orta 3: Şiddetli

2.6.3. Vasküler hastalık ve Raynaud fenomeni

SS'de vasküler disfonksiyonun en belirgin klinik belirtisi genellikle ilk semptom olan RF'dir. RF, daha çok el ve ayak parmakları olmak üzere kulak sayvanı ve burun gibi akral kısımlarda görülür. Soğuk ve stres gibi tetikleyici faktörler neticesinde vazospastik ataklar gelişerek birbirini takip eden üç fazlı bir renk değişikliği görülmektedir. Renk değişikliği soluklaşma, akrosiyanoz(morarma) ve reperfüzyon hiperemisi(kırmızı) şeklindedir. Vazospastik atakların uzaması dijital ülserasyonlara yol açabilir. SS'de görülen sekonder RF'nin primer RF ile ayrımı yapılmalıdır. Genel popülasyonda sağlıklı insanlarda sık görülen ve dijital iskemiye yol açmayan primer RF'de tırnak yatağı kapilleroskopisi normalken, sekonder RF'de anormal kapilleroskopik bulgular mevcuttur(72,82,83).

RF dışında SS patogeneğinde yer alan vasküler hasara bağlı olarak telenjektazi, PAH, renal kriz ve gastrik antral vasküler ektazi gibi vasküler bulgular görülebilir(83). Ayrıca SS'li hastalarda tromboembolik olay riskinin arttığı da bildirilmiştir(84).

2.6.4. Pulmoner tutulum

Pulmoner tutulum, hastaların % 70'inden fazlasında görülmekte olup morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. Pulmoner tutulumla ilişkili temel klinik bulgular; İAH ve PAH'dır(77). Bunların dışında plevral tutulum, bronşektazi, aspirasyon pnömonisi, kriptojenik organize pnömoniler ve spontan pnömotoraks da görülebilir(85).

2.6.4.1. İnterstisyel akciğer hastalığı

İAH, pulmoner fibrozis ve fibrozan alveolit olarak da adlandırılmaktadır. Hastalarda %40 olarak klinik belirti verirken otopsi serilerinde(86) ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide(YÇBT) hastaların %80'inde pulmoner fibrozis olduğu görülmüştür(87). İAH, pulmoner bazal bölgenin fibrozisi ile karakterize olup scSS'de de görülmekle birlikte daha çok dcSS'de görülmektedir(77,88). Sc1-70 antikorumun İAH için yüksek risk göstergesi olduğu bildirilirken(63), ACA ise renal hastalık ve akciğer fibrozisi için 'koruyucu' olarak tanımlanmıştır(64). Klinikte en sık görülen semptomlar efor dispnesi ve non-produktif öksürüktür. Efor dispnesi zamanla istirahat dispnesine ilerler. Nadiren göğüs ağrısı ve hemoptizi görülebilir. Oskültasyonda akciğer bazallerinde daha belirgin olan ince krepitan raller duyulmaktadır. Bazı hastalarda klinik semptomlar gelişmeden önce alveolit ve erken pulmoner fibrozis görülebilmektedir. İAH'nın tanı ve takibinde spirometri, gaz değişim testleri ve YÇBT kullanılmaktadır. En sensitif ve en erken değişiklik difüzyon kapasitesindeki azalmadır. Bu amaçla daha çok akciğer karbonmonoksit difüzyon testi(DLCO) kullanılmaktadır. Spirometride zorlu vital kapasite(FVC) ve total akciğer kapasitesinde azalmanın olduğu restriktif tip ventilasyon bozukluğu görülür. Pulmoner fonksiyonlardaki bu anormallikler de klinik semptomlar gelişmeden önce saptanabilmektedir. İAH tedavisinde belirleyici olan irreversibl pulmoner fibrozis gelişmeden önce hastalığın erken evresinde tanı koymaktır. Radyografide akciğer bazallerinde lineer veya nodüler paternde retiküler interstisyel kalınlaşmalar görülebilir. Ancak erken hastalığın saptanmasında YÇBT daha sensitif olup günümüzde alveolitın teşhisinde standart yöntem haline gelmiştir. YÇBT'de saptanan buzlu cam görünümü fibrozisten ziyade alveolit/pnömonitisin bir özelliği olup akciğer fonksiyonlarındaki progresif bir kötüleşmenin habercisi olarak yorumlanmaktadır. YÇBT'de saptanan diğer bulgular interlobuler septaların kalınlaşması, subplevral nodüller, bal peteği manzarası ve bronşektazi olup daha çok geç dönem bulgularını oluşturmaktadırlar. İAH şiddetinin belirlenmesinde YÇBT'de fibrozisin yaygınlığı(>%20) ve zorlu vital kapasite düşüklüğü(<%70) kullanılmaktadır(88,89).

2.6.4.2. Pulmoner arteryal hipertansiyon

SS'de PAH, fibrozis ile ilişkili pulmoner vaskülopatiyeye veya İAH'na sekonder olarak gelişebilmektedir. Daha çok geç dönem komplikasyonu olmakla birlikte dcSS'de erken dönemde de görülebilir. İzole PAH, scSS'de daha sık görülür ve RF başladıktan yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. PAH diğer tutulumlardan bağımsız olarak yüksek morbidite ve mortaliteye sahip bir komplikasyondur. Bu sebeple asemptomatik ve reversibl dönemde tanı ve tedavisi oldukça önemlidir. Yılda en az bir defa olmak üzere semptomu olan veya olmayan tüm hastalara ekokardiyografik inceleme yapılmalıdır. Efor dispnesi ve azalmış efor toleransı en sık görülen başlangıç semptomlarıdır. PAH, tipik olarak ilerleyici özellikte olup kor pulmonale ve sağ kalp yetmezliğine yol açmaktadır. İzole PAH'ta normal akciğer volümü olmasına rağmen difüzyon kapasitesinde düşme vardır ve PAH tanısı konmadan yıllar önce görülebilmektedir. Muayenede S2'de sertleşme ve venöz juguler dolgunluk, hepatomegali ve alt ekstremitede ödem gibi sağ kalp yetmezliği bulguları saptanır. PAH tanısında ekokardiyografi en iyi non-invaziv takip aracıyken tanının kesinleştirilmesi ve diğer PAH nedenlerinin ekarte edilmesi için sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır. PAH şiddetini belirlemede 6 dakikalık yürüme testi, laboratuvar bulgusu olarak pro-BNP ve DLCO/Akciğer volüm oranları ile takip önerilmektedir. Yeni tedavi seçeneklerinin gelişmesiyle son yıllarda PAH'ın mortalite ve morbidite oranlarında da azalma olmuştur(90-92).

2.6.5. Kardiyak tutulum

SS'de semptomatik kardiyak tutulum kötü prognoza sahiptir; iki ve beş yıllık mortalite oranları sırasıyla yaklaşık olarak %60 ve %75'dir(93). Kardiyak tutulumun erkeklerde kadınlardan daha şiddetli olduğu gösterilmiştir(94). Genellikle kardiyak komplikasyonlar PAH'a sekonder olarak gelişir; ancak primer kardiyak tutulum da olabilir. SS hastalarında primer kardiyak tutulum; perikardit, perikardiyal efüzyon, myokardiyal fibrozis, myokardit, kalp yetmezliği, mikrovasküler hastalık, myokard infarktüsü, ileti bozuklukları ve aritmileri kapsamaktadır(93,95). Semptomatik perikardit SS'li hastaların %7-20'sinde görülürken otopsilerde hastaların %70-80'inde patolojik bulgulara rastlanılmıştır. Hafif veya belirgin perikardiyal efüzyon olabilmektedir(95). Kardiyak tutulumlu hastalarda görülen temel patolojik özellik yama şeklindeki myokardiyal fibrozistir. Myokardiyal fibrozis, koroner arterlerde RF

benzeri vazospazmlara, mikrovasküler hastalığa, ileti bozuklukları ve aritmilere ve myokardiyal iskemiye neden olmaktadır. Myokardiyal tutulum sistolik ve daha sık olarak diyastolik ventriküler disfonksiyona neden olmaktadır(96,97). Ayrıca SS hastalarında akut myokard infarktüsü riskinin arttığı da bildirilmiştir(98).

2.6.6. Gastrointestinal sistem tutulumu

SS'li hastaların yaklaşık %90'ında GİS tutulum kanıtları vardır; ancak bu hastaların yaklaşık yarısı asemptomatiktir. GİS tutulumunda dcSS ile scSS arasında fark yoktur. SS'de tanımlanan en erken GİS belirtisi, sirküler düz kas atrofisinden kaynaklanan özefagus hipomobilitesi ve alt özefagus sfinkter yetmezliğidir. Ağızdan anüse kadar tüm GİS tutulabilir. Orofarengeal tutulumda ağız açıklığının azalması temel şikâyettir. Özefageal tutulumda, özefagus alt 2/3 düz kas içeren kısım tutulmaktadır ve disfajinin esas sebebidir. Alt özefageal sfinkter yetmezliğiyle birlikte kronik gastroözefageal reflü semptomları gelişmektedir. Diğer semptomlar; erken doyma, yemek sırasında öksürük, sindirilmemiş gıdaların regürjitasyonu, dispepsi, boğaz ağrısı, ses kısıklığı ve kilo kaybıdır. Zamanla özefagusta striktür formasyonu ve Barret's özefagus gelişebilmektedir(77,99). Gastrik tutulum mukozal telenjektazi, gastrit ve antral vasküler ektazi(anjiiodisplazi) kapsamaktadır. Gastrik tutulumda mide yanması, bulantı, kusma, abdominal distansiyon, anoreksi ve kilo kaybı semptomları görülebilir. Antral vasküler ektazi SS'in mikroanjiopatik tutulumunun göstergesi olup 'watermelon mide' görünümü oluşturmaktadır. Kronik gastrointestinal kanama ve anemiye yol açabilmektedir. İntestinal tutulumda bağırsakların hipomobilitesine bağlı olarak 'bakteriyel aşırı çoğalma' ve malabsorbsiyon görülebilmektedir. 'Bakteriyel aşırı çoğalma' diyare-konstipasyon ataklarıyla karakterizedir. Kolon tutulumlu hastalar konstipasyonla gelirken distal kolonda geniş ağızlı divertiküller oluşarak obstrüksiyona neden olabilirler(100,101).

2.6.7. Renal tutulum

Otopsi çalışmalarında dcSS'li hastaların %60-80'inde böbrek hasarına ait kanıtlar olduğu görülmüştür(102). Hastaların %50'sinde çeşitli oranlarda mikroalbüminüri, plazma kreatinin düzeyinde ılımlı artış ve hipertansiyon bulunmaktadır; ancak çoğu, kronik böbrek yetmezliğine ilerlemez. SS'de şiddetli ve

hayatı tehdit eden renal hastalık, hastaların yaklaşık %10-15'inde görülmektedir. Renal kriz olarak tanımlanan bu durum daha çok dcSS'in erken dönemlerinde görülmektedir. Renal kriz; akut başlangıçlı oligürük renal yetmezlik, hafif-orta veya hipertansif retinopati ve ensefalopatiye yol açabilen malign hipertansiyon, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni, proteinüri ve yüksek plazma renin seviyesi ile karakterizedir(103). Renal kriz için en iyi bilinen risk faktörleri özellikle hızlı gelişen diffüz cilt tutulumu ve orta-yüksek dozda glukokortikoid kullanımınıdır. Bu etki; glukokortikoidlerin su ve tuz tutulumunu artırmaları ve böbrekteki endotelin reseptör ekspresyonunu artırmasına bağlanmaktadır(104). Diğer risk faktörü ise; anti-RNA polimeraz III otoantikör varlığıdır(104,105). Yaşamı tehdit eden bir komplikasyon olan renal krizin tedavisinde anjiotensin konverting enzim(ACE) inhibitörleri ile etkili bir tedavi yapılabildiği için erken tanı oldukça önemlidir.

2.6.8. Kas-iskelet sistemi tutulumu

SS'de kas iskelet sistemi semptomları çok yaygındır. Diffüz cilt tutulumlu SS'in en erken belirtileri genellikle ellerde ödem, artralji ve miyaljidir. Tendonlar ve periartiküler dokunun etrafında gelişen fibrozis sonucu; artralji, immobilité ve kontraktürlerler gelişir. Kontraktür gelişimi daha çok parmaklarda görülmekle birlikte daha az oranda da el ve ayak bileği ve dirsekte görülebilir. Parmaklarda gelişen fleksiyon kontraktürleri önemli bir dizabilite nedenini oluşturmaktadır. Eklemler üzerinde palpabl veya duyulabilen tendon sürtünme sesi alınır. Tendon sürtünme sesi daha çok dcSS'li hastalarda görülmektedir ve varlığının agresif hastalık ve iç organ tutulum riskini artırabileceği bildirilmiştir. SS'de gerçek inflamatuvar artrit sık değildir ve dekstrüksiyon oluşmaz. Dekstrüktif bir artropati varlığında RA gibi overlap sendromu gözden geçirilmelidir. SS'de nedeni çok açıklanamayan proksimal kas güçsüzlüğü, kreatin kinazda hafif artışla seyreden hafif kas güçsüzlüğü ve dermatomyozit/polimiyozit ile çakışan inflamatuvar myopati gibi klinik tablolar da görülebilmektedir(77,106,107).

2.6.9. Diğer tutulumlar

SS'de birçok farklı klinik tablolara yol açabilen nadir tutulumlar da olabilir. Kranial, periferik, kutanöz ve otonomik nöropatiler görülebilir. Daha az olarak baş ağrısı, stroke, radikülopati ve myelopatiyi kapsayan santral sinir sistemi tutulumu olabilir(77). Genitoüriner tutulum açısından SS'li erkek hastalarda penil kan akımının azalmasına bağlı yaygın görülen erektil disfonksiyon, hastalığın erken hatta başlangıç semptomu olabilmektedir(108).

2.6.10. Sistemik skleroz ve malignite

SS ile birlikte malignite varlığını bildiren birçok çalışma vardır. En belirgin birliktelik akciğer malignitesi olup SS hastalarında görülen malignitelerin yaklaşık üçte birini oluşturmaktadır. Ancak popülasyon çalışmalarında belirgin bir artış bildirilmemiştir. SS'de orofarengeal karsinom, özefageal karsinom ve deri maligniteleri bildirilmiştir. Akciğer ve deri maligniteleri ile birliktelik hastalık aktivite bölgelerinin malign transformasyona eğilimli olduğunu düşündürmektedir. SS'de artmış malignite riskinin nedeni iyi bilinmeyip bu konuyu aydınlatabilecek detaylı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır(109,110).

2.7. Tanı

Sistemik skleroz tanısı, diğer hastalıklardan ayırt edici özelliklerin saptanması temeline dayanmaktadır. Detaylı bir anamnez ve dikkatli bir fizik muayene gerektirmektedir. Kutanöz tutulumla ek olarak ekstrakutanöz özellikler ve karakteristik otoantikörlerin varlığı tanıyı desteklemektedir. Deri biyopsisi tanıdan ziyade ayırıcı tanılar için gerekli olabilir.

Amerikan Romatoloji Cemiyeti(ACR) 1980'de skleroderma için tanı kriterleri oluşturmuştur. MKF veya MTF eklemlerin proksimalindeki deride sertlik olması major kriter olarak alınmıştır. Minör kriterler ise; sklerodaktili, dijital pitting skarlar veya dijital iskemiye bağlı parmak uçlarında yumuşak doku kaybı ve bibaziller pulmoner fibrozdur. Tanı için 1 major veya 2 minör kriter varlığı esas alınmıştır(111). Ancak bu kriterlerin hastalığın erken döneminde ve scSS tanısında yetersiz olduğu görülmüştür. Ayrıca tanıda önemli yer tutan otoantikör ve anormal kapilleroskopi bulgularının kriterler içinde yer almaması nedeniyle ACR ve

European League Against Rheumatism(EULAR) tarafından 2013 yılında skleroderma için yeni sınıflama kriterleri yayınlanmıştır(Tablo 3-4). Bu kriterlerin eski kriterlerden daha yüksek sensitivite(%91) ve spesifiteye(%92) sahip olduğu bildirilmiştir(112).

SS'in ayırıcı tanısına hastalığın belirgin olan klinik durumuna göre birçok hastalık girebilmektedir. Deri kalınlaşması ile karakterize skleroödem ve skleromiksödem, hipotiroidide görülen miksödem ve diyabetik sklerodaktili gibi endokrin bozukluklar, eozinofilik fasiit, ileri renal yetmezlikli hastalarda gadolinium içeren kontrast madde kullanımına bağlı gelişen nefrojenik sistemik fibrozis, kronik graf- versus- host hastalığı, ilaçlar ve çevresel ajanlarla indüklenen skleroderma benzeri tablo ve overlap sendromları SS ayırıcı tanısında giren başlıca hastalıklardır(77,113,114).

Tablo 3. ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterleri(112).

Öge	Alt öge	Puan
Her iki el MKF eklemlerin proksimaline kadar uzanan deri kalınlaşması(tanı için yeterli kriter)	-	9
Parmaklarda deri kalınlaşması (sadece daha yüksek puan alınır)	Şiş(puffy) parmaklar	2
	Sklerodaktili	4
Parmak uçlarında lezyonlar (sadece daha yüksek puan alınır)	Dijital ülserler	2
	Pitting skarlar	3
Telenjektazi	-	2
Anormal kapilleroskopi	-	2
PAH ve/veya İAH (maksimum skor 2)	PAH	2
	İAH	2
RF	-	3
SS ilişkili otoantikör pozitifliği (maksimum skor 3)	Anti-sentromer Anti-topoizomeraz I Anti-RNA polimeraz III	3

Tanı için toplam skor ≥ 9 olmalıdır.

Parmakları içermeyen deri kalınlaşması olan hastalarda veya hastanın kliniği skleroderma benzeri başka bir hastalıkla açıklanabiliyorsa(örneğin: Nefrojenik sklerozan fibrozis, generalize morfea, eosinofilik fasiit, eritromeralji, porfiria, liken sklerosis, graft-versus-host hastalığı) bu kriterlerin kullanılması uygun değildir. ACR: American College of Rheumatology, EULAR: European League Against Rheumatism PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı RNA: Ribonükleik asit

Tablo 4. ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterlerindeki öğelerin/alt öğelerin tanımları(112).

Öge	Tanım
Deri kalınlaşması	Travma, yaralanma vb sonrası skarlaşmaya bağlı olmayan deride kalınlaşma veya sertleşme olmasıdır.
Şiş(puffy) parmaklar	Genellikle parmaklarda yaygın, çukurlaşmayan ve eklem kapsülünün normal sınırlarının ötesine kadar uzanan yumuşak doku kitlesinde artış olmasıdır. Normal parmaklar, falanks ve eklem yapılarının dış hatlarını takip eden dokularla distale doğru inceler. Şiş parmaklarda şekil bozulur. Daktilit gibi diğer nedenlere bağlı değildir.
Dijital ülserler veya pitting skarlar	Proksimal interfalangeal eklem veya distalinde ülserler veya skarlar olup travmaya bağlı olduğu düşünülmemektedir. Dijital pitting skarlar, travma veya eksojen nedenlerden ziyade iskemi sonucu parmak uçlarında gelişen deprese alanlardır.
Telenjektazi	Görünür, maküler, dilate, yüzeysel, basınca solan ama baskı kaldırıldığında yavaşça dolan kan damarlarıdır. SS-benzeri paternde telanjiektaziler yuvarlak ve iyi sınırlı olan; ağız içinde, dudaklarda ve ellerin üzerinde bulunan; ve/veya büyük mat-benzeri telenjektazilerdir. Dilate yüzeysel damarlardan ve merkez arteriol ile hızla dolan spider anjiomadan ayırt edilebilir.
Kapilleroskopi	Tırnak dibinde perikapiller hemoraji olsun veya olmasın genişlemiş kapiller ve/veya kapiller kayıp olup ayrıca kütikül üzerinde görülebilir.
PAH	Standart tanımlara göre sağ kalp kateterizasyonu ile PAH tanısı konulmuştur.
İAH	YÇBT ya da akciğer grafisinde en belirgin bazallerde pulmoner fibroz görülmesi ve oskültasyonda <i>Velcro</i> rallerin de duyulmasıdır.
RF	Konjestif kalp yetmezliği gibi başka bir nedene bağlı değildir. Bir hekim tarafından görülen veya hastanın ifade ettiği, soğuğa maruz kalma veya duygusal strese yanıt olarak solukluk, siyanoz ve/veya reaktif hiperemiden oluşan, parmaklarda ve sıklıkla ayak parmaklarında en az 2-faz renk değişimi söz konusudur (genellikle bir faz solukluktur).
SS ile ilişkili otoantikolar	Anti-sentromer antikor (veya ANA testinde görülen sentromer patern), anti-topoizomeraz I antikor (anti-scl-70) veya anti-RNA polimeraz III antikorunun yerel laboratuvar standartlarına göre pozitif olmalıdır.

ACR: American College of Rheumatology, EULAR: European League Against Rheumatism PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı RNA: Ribonükleik asit RF: Raynaud fenomeni ANA: Anti-nükleer antikor YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

2.8. Sistemik Sklerozda Tedavi

Sistemik skleroz tedavisinde amaç; gelişebilecek organ tutulumları ve fonksiyon bozukluklarının engellenmesi ve progresyonun engellenerek mümkünse durdurulması sağlanıp hastanın sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini artırmaktır. Günümüzde SS seyrini tamamen değiştirebilen etkin bir tedavi yöntemi olmayıp tedavi daha çok organ tutulumuna dayanmaktadır. Bu nedenle tedavi öncesi iyi bir klinik değerlendirme yapılarak organdaki disfonksiyonun reversibl bir inflamasyon veya vazokonstrüksiyondan mı yoksa fibrozis veya iskemik nekroz gibi irreversibl hasardan mı oluştuğu saptanmalıdır(115).

SS etiyojisi ve patogenezi tam anlaşılamadığından hastalığın tedavisi zordur ve küratif değildir. Tedavi; immün aktivasyonu hedef alan immünsüpresif tedaviler ve otolog kök hücre nakli, fibrozise yönelik antifibrotik tedavi yaklaşımları, vaskülopati temelli tedaviler ve semptomatik tedaviyi kapsamaktadır. Tedavi hastalığın geniş klinik bulgu ve organ tutulumu spektrumuna sahip olması nedeniyle alt tip ve iç organ tutulumuna dayanarak hastaya özgü olmalıdır(115,116).

Diffüz cilt tutumlu SS alt tipine sahip visseral organ tutulumu olan hastalarda tedavi genellikle tutulan organa göre seçilen immünsüpresif tedavilerle yapılmaktadır. Ancak bu tedavilerin çoğunun deri kalınlaşmasına sadece ılımlı bir faydasının olduğu gösterilmiştir. Progresif ve diffüz cilt tutulumu olup iç organ tutulumu olmayan hastalarda metotreksat(MTX) veya mikofenolat mofetil(MMF) ideal olarak hastalığın başlangıcından ilk üç yıl içinde başlanmalıdır. MTX veya MMF seçiminde birinin diğerine üstünlüğünü gösteren kanıt olmayıp eşlik eden diğer tutulumlar göz önüne alınmaktadır. Artrit veya miyozit varlığında MTX, belirgin İAH varlığında ise MMF tercih edilmektedir(117,118). Progresif ve diffüz cilt tutumlu hastalarda cilt tutulumu tedavisinde MTX'in etkisinin değerlendirildiği randomize, plasebo kontrollü, çift kör olarak yapılan iki çalışmanın(119,120) her ikisinde de deri kalınlaşmasının klinik olarak değerlendirildiği MRS'de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da belirgin iyileşmeler olduğu görülmüştür. Bu çalışmalara dayanan gözlemsel bilgiler üzerine EULAR hastalığın erken döneminde progresif cilt tutulumu için MTX kullanımını önermiştir(121). Buna karşın MTX'in iç organ tutulumunda etkili olduğuna dair kanıt yoktur. Cilt tutulumunda sklerozun iyileşmesinde MMF'in faydalarının araştırıldığı büyük bir retrospektif çalışmada

MMF ile tedavi edilen 98 dcSS'li hastada başlangıç ile karşılaştırıldığında tedavi başlanmasından sonraki üç ayda MRS'de iyileşmeler olduğu bulunmuştur(122). SS'e bağlı İAH olan 158 hastada erken aktif alveolitte siklofosfamidin etkinliğinin araştırıldığı çok merkezli, randomize bir çalışmada(123) takip eden bir yılda plasebo ile karşılaştırıldığında akciğer fonksiyonları yanında cilt skorlarında da iyileşmeler olduğu görülmüştür. Ritüksimabın da deri fibrozisinde etkili olduğu ve MRS'de anlamlı iyileşme gösterdiği bildirilmiştir(124).

RF tedavisi, semptomların şiddetine göre planlanmalıdır. Hastanın bilgilendirilmesi ve eğitimi oldukça önemlidir. Konservatif tedavide soğuktan korunma, ani ısı değişimlerinden kaçınma, sigarayı kesme, tekrarlayan travmalardan korunma, semptomimetik gibi bazı ilaçlardan kaçınma ve emosyonel stres kontrolünü kapsamaktadır. Konservatif tedavinin yetersiz olduğu durumlarda farmakolojik tedaviye geçilir(115,125). Farmakolojik tedavide ilk tercih nifedipin veya amlodipin gibi dihidropiridin tipi kalsiyum kanal blokörleridir(121). Birçok randomize çalışma ve metaanalizde kalsiyum kanal blokörlerinin RF'de etkili ve güvenli olduğu bildirilmiştir(126). Kalsiyum kanal blokörleri ile yanıt alınamayan şiddetli RF atakları olan veya aktif dijital ülseri olan hastalarda özellikle ilioprost olmak üzere intravenöz(i.v) prostanooidlerin kullanımı önerilmektedir(121). Ayrıca fosfodiesteraz-5 inhibitörleri(özellikle sildenafil) ve topikal nitratların kullanımı da söz konusudur(115,126). Topikal nitroglicerinin tedavisinin değerlendirildiği randomize bir çalışmada(127) RF klinik skorlarında anlamlı azalma bildirilmiştir. Fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin etkinliğinin değerlendirildiği 244 hastayı kapsayan altı randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde ise, fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin RF atak sıklığı ve süresinde anlamlı iyileşmeler olduğu saptanmıştır(128). Multipl dijital ülserleri olan dcSS'li hastalara diğer tedavilerle yanıt alınmadığında endotelin reseptör antagonisti olan bosentanın kullanılabileceği önerilmektedir. Bosentanın SS hastalarında aktif dijital ülser tedavisinde etkili olduğunu gösteren çalışma bulunmamaktadır(121). Toplamda 210 hastayı içeren plasebo kontrollü iki randomize çalışmada(RAPIDS-1 ve RAPIDS-2) bosentanın dijital ülserleri önlemede etkili olduğu gösterilmiştir(129,130).

Sistemik sklerozla ilişkili PAH tedavisinde ise bosentan güçlü bir şekilde önerilmektedir. Bosentan ve selektif endotel reseptör antagonisti olan sitaksentan ile

yapılan randomize kontrollü çalışmalarda PAH hastalarında egzersiz kapasitesi, fonksiyonel sınıf ve bazı hemodinamik ölçümlerde iyileşmeler olduğu saptanmıştır. Ancak sitaksentanın SS ile ilişkili PAH tedavisinde etkinliğinin araştırıldığı henüz yayınlanmış bir çalışma veya spesifik subgrup analizi bulunmamaktadır. SS ile ilişkili PAH tedavisinde sitaksentan bosentana alternatif olarak önerilmektedir(121). Her ikisinin teratojenite ve oral kontraseptiflerin etkisini azaltma gibi benzer yan etki profiline sahip oldukları belirtilirken hepatotoksisite ve karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluğun sitaksentan kullanımında daha az görüldüğü bildirilmiştir(131). Diğer tedavi seçeneği ise sildenafildir. Fosfodiesteraz tip 5 inhibitörü olan sildenafil ile yapılan bir çalışmada(132), konnektif doku hastalıklarıyla ilişkili PAH hastalarında egzersiz kapasitesinde ve bazı hemodinamik parametrelerde iyileşme olduğu gözlemlenmiştir. Şiddetli PAH'lı hastalarda ise i.v epoprostenol kullanımı önerilmektedir(121). SS ile ilişkili 111 PAH hastasını içeren randomize kontrollü bir çalışmada i.v epoprostenol konvansiyonel tedaviyle karşılaştırıldığında egzersiz kapasitesi, fonksiyonel durum ve hemodinamik ölçümlerde anlamlı iyileşmeler olduğu belirlenmiştir(133).

İnterstisyel akciğer hastalığı tedavisinde ise toksisitesine rağmen siklofosfamid kullanımı önerilmektedir(121). Aktif alveoliti olan SS hastalarında oral siklofosfamid ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada DLCO dışındaki solunum fonksiyon testlerinde ve dispne skorlarında anlamlı iyileşmeler saptanmıştır(123). Altı ay süreyle aylık i.v siklofosfamid kullanımının 6 ay azatiyoprin ile idame edildiği başka bir çalışmada(134) ise, FVC değerlerinde iyileşmeler izlenmiştir. Siklofosfamid kullanımı ile myelosüpresyon, teratojenite, gonadal yetmezlik ve hemorajik sistit gibi yan etkiler görülebilmektedir. Literatürde siklofosfamid dozu ve kullanım süresi hakkında bir konsensüs bulunmamaktadır. SS nedeniyle gelişen aktif alveolit ve/veya pulmoner fibrozis olan hastalar siklofosfamid kullanımından fayda görebilirler(123). Yine MMF'in diğer immünsüpresiflerle karşılaştırıldığı bir retrospektif çalışmada MMF kullananlarda daha az pulmoner fibrozis görüldüğü ve 5 yıllık sağ kalım oranlarının daha iyi olduğu görülmüştür(135). Ritüksimabın da FVC değerlerinin düşüşünü önlediği bildirilmiştir(124).

Prognozu etkileyen ve ciddi bir komplikasyon olan renal krizin tedavisinde ise ACE inhibitörlerinin kullanımı önerilmektedir(115,121). Renal kriz tanısı konur konmaz ACE inhibitörleri ile erken agresif tedaviye başlanmalıdır. ACE inhibitörleri hiperreninemi ve hipertansiyonu geri çevirebilmektedir(103,115). Renal krizli hastaların değerlendirildiği bir çalışmada(136) hastaların % 61'inde kriz öncesi dönemde steroid maruziyeti saptanmış olup kriz öncesi üç aylık dönemde steroid maruziyeti yüksek renal kriz riski ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle steroid kullanan SS hastaları kan basıncı ve böbrek fonksiyonları açısından yakından izlenmelidir. ACE inhibitörlerinin renal kriz tedavisi yanında sağkalım oranlarını artırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur ve bu sebeple sürekli kullanımını önermektedirler(103,137).

SS'in GİS tutulumundaki temel klinik prezentasyonlar; gastroözefageal reflü hastalığı, motilite problemleri ve 'bakteriyel aşırı çoğalma'dır(101). Gastrik asiditenin azaltılmasında proton pompa inhibitörleri, H2 histamin blokörleri ve antiasit ilaçlar faydalı olabilir(115). Spesifik randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen uzmanlar SS hastalarında proton pompa inhibitörlerini gastroözefageal reflü hastalığı, özefageal ülser ve striktür gelişmesini önlemek için önermektedirler. Semptomatik motilite bozukluklarında eritromisin, metoklopramid, domperidon ve okreotid gibi prokinetik ilaçlar uzmanlar tarafından önerilmektedir. Malabsorpsiyonla giden 'bakteriyel aşırı çoğalma'nın tedavisinde ise spesifik randomize kontrollü çalışma olmamasına rağmen dönüşümlü antibiyotik kullanımının faydalı olduğunu bildirmektedirler. Ampirik olarak kinolon grubu(siprofloksasin) veya amoksisilin-klavunik asit tercih edilebilmektedir(115,121,138).

Kas iskelet sistemi tutulumunda; artralji ve miyalji varlığında non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar(115), inflamatuvar artrit varlığında düşük doz steroid ve hidroksiklorokin yanıt alınmazsa MTX kullanımı(139), inflamatuvar myopati varlığında ise; tek başına düşük doz steroid veya MTX, azatiyoprin gibi immünsüpresifler ile kombinasyon tedavisi(140) önerilmektedir. Eklem kontraktürlerinin tedavisinde fiziksel tedavi ve aktif-pasif egzersizler oldukça önemlidir.

Kardiyak tutulumunda tedavi büyük oranda diğer nedenlere bağlı gelişen kardiyak hastalık ile benzerdir. Myokardiyal fibrozis varlığında siklofosfamid, MMF veya azatiyoprin kullanılabilir(141). SS'li erkek hastalarda sık görülen erektil disfonksiyon tedavisinde ise; fosfodiesteraz tip-5 inhibitörleri faydalı olabilir(108).

2009 yılında EULAR ve EUSTAR(EULAR skleroderma çalışma ve araştırma grubu) SS ile ilişkili tüm literatürleri değerlendirerek temel organ tutulumlarına yönelik tedavi ile ilişkili klinik pratikte kullanılması için kanıta dayalı 14 nihai öneri oluşturmuştur(121). Öneriler organ tutulumuna göre kategorize edilmiştir(Tablo 5). Sadece farmakolojik tedavinin esas alınması ve diğer tutulumlara yönelik öneri oluşturulmaması kısıtlı yönleridir.

Tablo 5. Sistemik skleroz tedavisinde EULAR/EUSTAR önerileri(121).

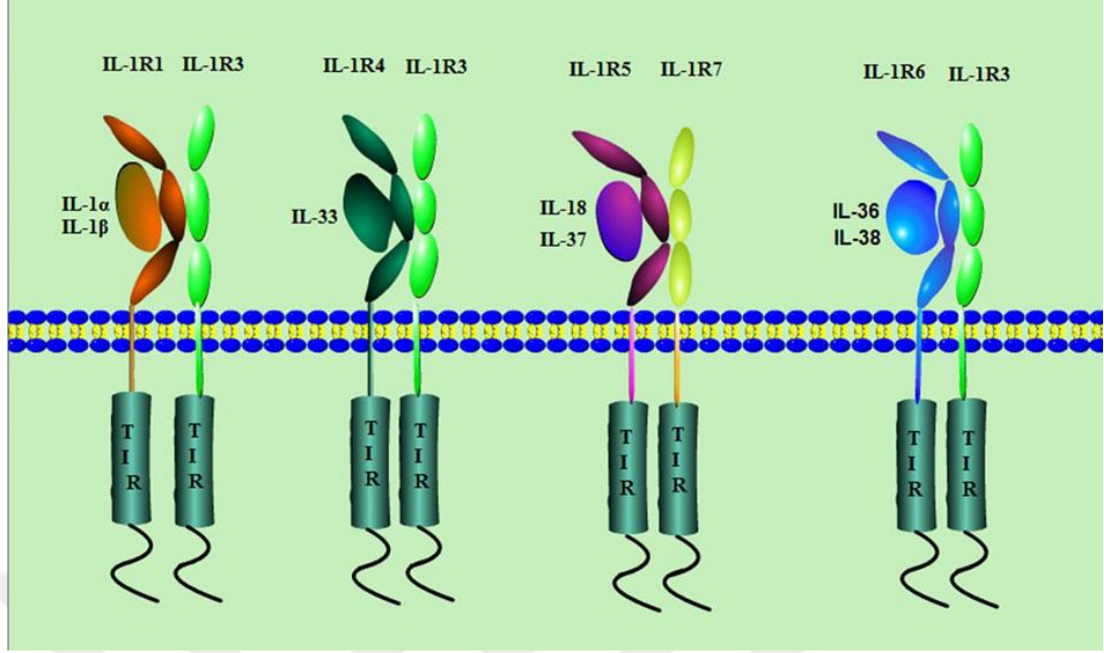
1. Dijital vaskülopati(RF, dijital ülserler)
<ul style="list-style-type: none">• Dihidropiridin tipi kalsiyum kanal blokörleri(genellikle oral nifedipin) SS ile ilişkili RF'de ilk seçenek tedavi olarak düşünülmelidir. İ.v ilioprost veya diğer i.v prostanoidler şiddetli seyirli hastalar için düşünülebilir.• İ.v prostanoidler(özellikle ilioprost) aktif dijital ülser tedavisinde yararlıdır.• Bosentan, multipl dijital ülseri olan dcSS'li hastalarda kalsiyum kanal blokörü ve i.v prostanoid tedavilerine yanıtız durumda düşünülmelidir.
2. Pulmoner arteryal hipertansiyon
<ul style="list-style-type: none">• Bosentan, SS ile ilişkili PAH'da güçlü bir şekilde düşünülmelidir.• Sitaksentan da SS ile ilişkili PAH'da düşünülebilir.• Sildenafil de SS ile ilişkili PAH'da düşünülebilir.• Şiddetli PAH'lı hastalarda i.v epoprostenol düşünülmelidir.
3. Deri tutulumu
<ul style="list-style-type: none">• Erken diffüz SS'in deri bulguları için MTX düşünülebilir.
4. İnterstisyel akciğer hastalığı
<ul style="list-style-type: none">• Siklofosfamid, interstisyel akciğer hastalığı tedavisinde düşünülmelidir.
5. Renal kriz
<ul style="list-style-type: none">• ACE inhibitörleri skleroderma renal krizinde kullanılmalıdır.• Steroid kullanımı skleroderma renal krizi için yüksek risk oluşturduğundan steroid kullanan hastalar kan basıncı ve renal fonksiyonlar açısından dikkatli takip edilmelidir.
6. Gastrointestinal tutulum
<ul style="list-style-type: none">• Proton pompa inhibitörleri, gastroözefageal reflü hastalığı, özefageal ülserler ve striktürlerin önlenmesi için kullanılmalıdır.• Prokinetik ilaçların semptomatik motilite bozukluklarının tedavisinde kullanılması yararlıdır.• Bakteriyel aşırı çoğalma nedeniyle malabsorbsiyon görülen hastalarda antibiyotikler yararlı olabilir.

Otolog kök hücre naklinin de SS hastalarında hastalık progresyonunu önlemede etkinliğinin gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır. Ancak tedavi ile ilişkili yüksek mortalite oranı hastalığın tedavisinde kullanımını kısıtlamaktadır. Hastalar iyi bilgilendirilmeli ve hasta seçimi iyi yapılmalıdır. Otolog kök hücre nakli için en ideal hastalar; şiddetli cilt tutulumu olup hafif veya orta düzeyde (şiddetli değil) iç organ tutulumu olan ve başlanan immünsüpresif tedaviye rağmen progresyonu devam eden erken dcSS'li hastalardır(142-144). Antifibrotik tedavi, immün tolerans indüksiyonu, anti-sitokin tedavisi, biyolojik ajanlar ve epigenetik etkileri kapsayan yeni tedavi seçenekleri ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.9. İnterlökin-37

2.9.1. İnterlökin-1 ailesi

IL-1 ailesi; IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra, IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-36Ra, IL-37, ve IL-38 olmak üzere 11 üyeden oluşmaktadır. IL-1 reseptör antagonisti(IL-Ra) dışındaki tüm üyelerin sinyal peptidleri yoktur ve primer olarak intraselüler prekürsörlerdir. IL-1 ailesi(IL-1F) prekürsör özelliklerine göre alt gruplara ayrılmışlardır. IL-1 alt grubu; IL-1 α , IL-1 β , ve IL-33'ü, IL-18 alt grubu; IL-18 ve IL-37'yi ve IL-36 alt grubu ise; IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ , IL-36Ra, ve IL-38'i kapsamaktadır. IL-1 ailesi ayrıca pro-inflamatuar sitokinler(IL-1 alt grubu, IL-18, IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ) ve anti-inflamatuar sitokinler(IL-1Ra, IL-37, IL-36Ra, IL-38) olarak sınıflandırılabilir. IL-1 aile ligandları akut ve kronik inflamasyonla ilişkili olup enfeksiyona karşı doğal non-spesifik cevapta önemli rol oynarlar(11,12). IL-1 aile ligandlarının her biri kendi reseptörleri aracılığıyla üç tane Ig-benzeri bölge içeren ligand bağlayıcı zincire spesifik olarak bağlanırlar. IL-1 ailesinin tüm üyelerinin reseptörleri tüm Toll-like reseptörlerin(TLR) stoplazmik alanlarıyla yüksek derecede benzerlik gösteren bir stoplazmik segment içerirler. IL-1 α ve IL-1 β her ikisi de IL-1R'e, IL-33, IL-1R4'e, IL-36 ve IL-38 ise IL-1R6 reseptörlerine bağlanır. Ayrıca IL-1 α , IL-1 β , IL-33, ve IL-36 IL-1R3'ü aksesuar zincirleri olarak kullanırlar. IL-18 ve IL-37, IL-1R5 reseptörüne bağlanıp, aksesuar zincirlerini ise IL-1R7 oluşturmaktadır(145). Şekil 1'de IL-1 ailesinin reseptör kompleks şematizasyonu görülmektedir.

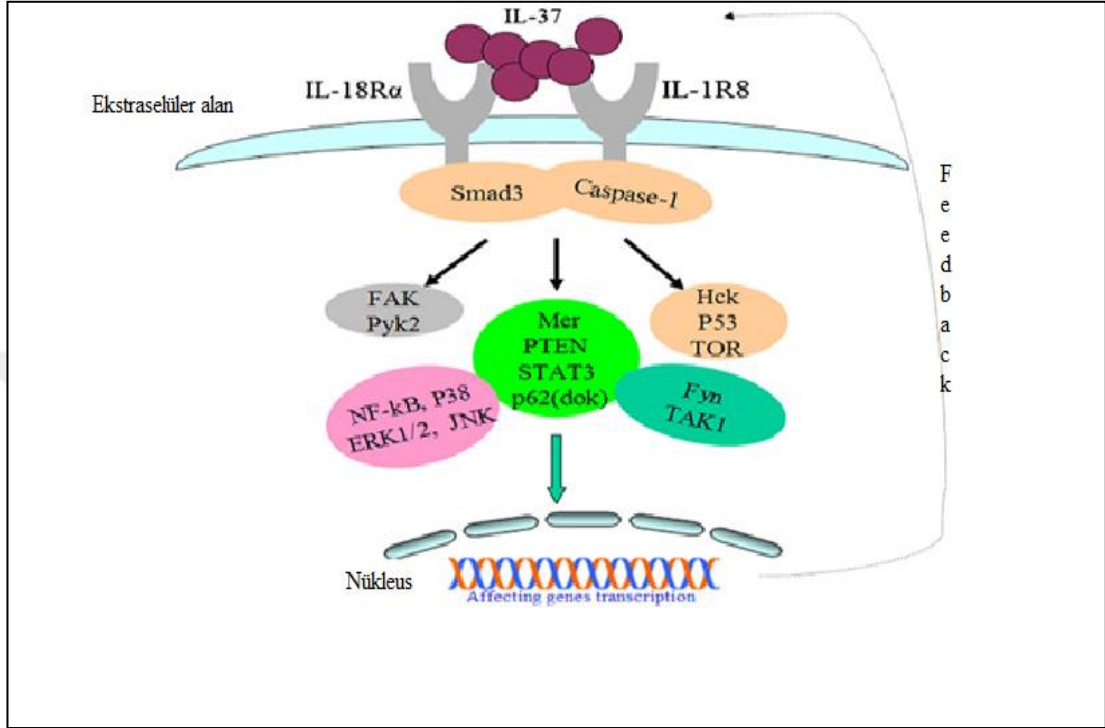


Şekil 1. IL-1 ailesinin reseptör kompleksi(145).

2.9.2. İnterlökin-37 ve biyolojik fonksiyonları

IL-37, IL-1 ailesinin yeni tanımlanmış bir üyesi olup sinonimleri IL-1F7, FIL-1ζ, IL-1H4, IL-1H ve IL-1RP1'dir. IL-37 gen transkriptleri IL-37a-e olmak üzere 5 izoformdan oluşur ve esas baskın olan form IL-37b'dir. IL-37'nin plasenta, testis, lenf nodları, kolon, akciğer, deri, tonsil ve özefagus gibi birçok dokuda varlığı tespit edilmiştir. IL-37 ekspresyonunun dikkate değer bir şekilde inflamasyon ortamı ve inflamatuvar hücrelere bağlı olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalarda IL-37 ekspresyon seviyesinin; IL- 18, IFN-γ, IL-1β, lipopolisakkarit TLR ligandları ve TNF-α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin sitümlasyonunu takiben periferik mononükleer kan hücreleri, makrofajlar, epitelyal hücreler, dentritik hücreler ve T hücrelerinde belirgin olarak artarken kararlı hedef hücrelerde ve insan normal dokularında düşük olduğu veya devamlı eksprese edilmediği görülmüştür. Artan kanıtlar IL-37'nin doğal ve adaptif immüneyi süprese ettiği ve bir anti-inflamatuvar sitokin olduğunu göstermektedir.(13,146-148). Eksprese olan IL-37, IL-18Rα/IL-18'e bağlanır. Smad3 veya kaspaz-1 aracılığıyla FAK, Pyk2 gibi hücre adhezyon ve migrasyon regülatörleri veya NF-kB, p38, ERK1/2, JNK gibi transkripsiyon faktörlerini kontrol ederek anti-inflamatuvar aktivitede rol oynar(150). IL-37 sinyal yolağı şekil 2'de görülmektedir. IL-37, makrofaj ve dentritik hücrelerde pro-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu dramatik bir şekilde azaltmanın dışında

aktivasyonlarını ve makrofaj diferansiyasyonunu da kısıtlamaktadır. Dahası, IL-37 ile indüklenen tolerojenik dentritik hücreler düzenleyici T hücrelerinin indüksiyonuna katkıda bulunabilir(150).



Şekil 2. IL-37 sinyal yolağı(149).

2.9.3. İnterlökin-37 ve otoimmün hastalıklar

IL-37 ekspresyonunun otoimmün hastalıklarda anormal olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda IL-37 ekspresyonu RA'da plazma ve periferik mononükleer kan hücrelerinde(16,147), psöriyaziste psöriyatik lezyonlarda(151), ankilozan spondilit(152), Graves hastalığı(153) ve SLE'de(148) serum ve periferik mononükleer kan hücrelerinde yüksek saptanmıştır. Anti-inflamatuar sitokin olarak tanımlanan IL-37'nin inflamasyonla ilişkili hastalıklarda aşırı immün yanıtı yatıştırıyor görünmesi abartılı immün yanıtla karakterize otoimmün hastalıklarda etkili olabileceğini düşündürmektedir(154).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya Ekim 2016-Ocak 2017 dönemleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon bölümü Romatoloji polikliniğine başvuran ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflama kriterlerini(112) karşılayan takipli veya yeni tanı alan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunu oluşturan uyumlu gönüllüler alındı. Çalışmaya başlamadan önce Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı. Tüm katılımcılar çalışmanın amacı ve kan örneğinin alınması ile ilgili konular açısından bilgilendirilerek çalışmaya katılım için yazılı onamları alındı. Çalışmayı kabul eden tüm bireylerin detaylı anamnezleri alınıp sistemik ve romatolojik fizik muayeneleri yapıldı. Ayrıca tüm katılımcıların vücut ağırlıkları ve boyları ölçülerek vücut kitle indeksleri(VKİ) belirlendi.

Dahil Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş arasında olmak
- 2013 ACR/ EULAR sınıflama kriterlerine göre sistemik skleroz tanısı almış olmak

Dışlama Kriterleri

- Sistemik skleroz dışında başka romatolojik tanısı olan hastalar
- Herhangi bir otoimmün hastalığı olan hastalar
- Diyabetüs mellitus ve metabolik sendrom tanısı olanlar
- Ciddi kalp yetmezliği ve belirgin karaciğer-böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar
- Enfeksiyonu olanlar
- Malignitesi olanlar
- Çalışmayı kabul etmeyen hastalar

3.2. Klinik Veriler ve Organ Tutulumlarının Araştırılması

Hasta ve kontrol grubundaki katılımcıların sosyodemografik özellikleri kaydedildi. Hasta grubundaki katılımcıların semptomların başlama ve tanı süreleri, organ ve sistem tutulumu ile ilgili semptomlar ve çalışmaya alınma esnasında almış olduğu tedaviler sistemik skleroz veri toplama formuna kaydedildi. Kortikosteroid kullanan hastalar aldıkları dozlara göre düşük doz(<7,5 mg prednizon veya eşdeğeri), orta doz(7,5-30 mg prednizon veya eşdeğeri) ve yüksek doz(>30 mg prednizon veya eşdeğeri) olarak sınıflandırıldı. Organ tutulumlarına yönelik fizik muayene bulguları not edildi ve parmak-palmar fleksiyon mesafeleri ölçüldü. Deri tutulumu MRS ile değerlendirildi(Tablo 2). Pulmoner tutulum açısından solunum fonksiyon testi yapıldı. Takipli hastalarda kontrol programı kapsamında çekilen yeni YÇBT bulguları veya en geç son 6 ay içinde çekilmiş olan YÇBT bulguları hastane sisteminden kaydedildi. Yeni tanı alan hastalarda ise posterior-anterior akciğer grafisinde anormal bulguları olan hastalara YÇBT çekildi. Transtorasik ekokardiyografi(EKO) yapılarak pulmoner arter basıncı(PAB) ölçümü kaydedildi ve PAB'ın 40 mmHg üstünde olması PAH olarak kabul edildi. Hastaların fonksiyonel işlevlerinin değerlendirilmesinde United Kingdom(UK) Fonksiyonel Skorlaması kullanıldı(155). UK fonksiyonel skorlaması Tablo 6'da verilmiştir. Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde ise Valentini kriterleri(Tablo 7) kullanıldı. Toplam skorun 3 ve üzerinde olması aktif hastalık olarak kabul edildi.

Tablo 6. UK Fonksiyonel Skorlaması(155).

Bir tencere suyu kaldırıp dönebiliyor musunuz?	0 1 2 3
Daha önce açılmış bir kavanozun kapağını açabiliyor musunuz?	0 1 2 3
Cüzdanızdan baş ve işaret parmağınızla bozuk para çıkarabiliyor musunuz?	0 1 2 3
Kalem tutup adınızı yazabiliyor musunuz?	0 1 2 3
Kalem tutup yarım sayfa yazı yazabiliyor musunuz?	0 1 2 3
Gömlek düğmelerinizi ilikleyip açabiliyor musunuz?	0 1 2 3
Saçınızın arkasını tarayabiliyor musunuz?	0 1 2 3
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	0 1 2 3
Ellerinizle tutunmadan tuvaletten kalkabiliyor musunuz?	0 1 2 3
Korkuluklara tutunmadan 20 basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	0 1 2 3
Gömleğinizi veya bluzunuzu pantolon veya eteğinizin içine yerleştirebiliyor musunuz?	0 1 2 3

0= Normal şekilde yapabiliyor 1= Sadece zorlanarak yapıyor

2= Zaman zaman zorlanarak yapabiliyor 3= Yapması olanaksız

UK: United Kingdom

Toplam skor:

Tablo 7. Valentini Kriterleri.

Öge	skor	Açıklama
Modifiye Rodnan deri skoru > 14	1	Cilt kalınlaşmasının 17 anatomik bölgede 0 ve 3 arasında değerlendirilmesi
Skleroderma	0,5	Özellikle parmaklarda yumuşak doku kütlelerinde 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/Akciğer	2	Aşağıdaki soruya cevabın 'daha kötü' olması durumunda; Geçen bir ay içinde nefes darlığınız nasıl değişti? () daha kötü () aynı () daha iyi
Eritrosit sedimentasyon hızı > 30	1,5	Westergreen yöntemiyle
Hipokomplementemi	1	C3 veya C4 düşüklüğü

Aktif hastalık= skor ≥ 3 olması

Toplam skor:

DLCO: Akciğer karbonmonoksit difüzyon testi C: Kopleman

3.3. Kan Numunelerinin Çalışılması ve Laboratuvar Verileri

Hasta ve kontrol grubundaki tüm katılımcılardan brakial venden tek seferlik 8-10 ml kan antikoagülan kullanmadan biyokimya tüpüne alındı. Alınan kan örneği 4000 rpm'de +4 °C'de 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Serum örnekleri epondorflara konarak çalışılacağı güne kadar -20 derecede saklandı. IL-37 düzeyi, bu serumlarda insan IL-37 kiti(SunRed Biotechnology Company, Shanghai, China) kullanılarak Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyokimya laboratuvarında ELİSA yöntemi ile ölçüldü. Sonuçlar pg/mL olarak ifade edildi. Ayrıca hastaların kontrollerinde tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı(ESH), C-reaktif protein(CRP), karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren biyokimya tetkikleri ve kompleman(C3,C4) düzeylerine bakıldı. Hastaların otoantikör panelleri de hastane sisteminden kaydedildi. ESH Westergreen yöntemiyle CRP ise immünoturbidimetrik olarak ölçüldü. Tüm laboratuvar verileri veri toplama formuna işlendi.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm veriler SPSS 21.0 paket programına kaydedilerek analiz edildi. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplar arası karşılaştırmalar, verilerin normal dağılıma uygunluğuna göre İndependent-samples t-test veya Mann whitney-U testi ile yapıldı. Oransal değişkenler arasındaki fark Ki-kare testi ile hesaplandı. IL-37 ile SS ile ilişkili laboratuvar ve klinik parametrelerin korelasyonu, verilerin normal dağılıma uygunluğu göz önüne alınarak Pearson veya Spearman korelasyon analizi ile yapıldı. Tüm analizlerde $p \leq 0,05$ ile %95 güven aralığı istatistiksel anlamlılık olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 8’de hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri verilmiştir. Çalışmada SS grubuna 35 hasta, kontrol grubuna ise 30 sağlıklı gönüllü birey alındı. Hastaların 32’si(%91,4) kadın, 3’ü(%8,6) erkekti. Kontrol grubundaki katılımcıların ise 27’si(%90) kadın, 3’ü(%10) erkekti. SS grubunun yaş ortalaması 47,4 kontrol grubunun yaş ortalaması 46,3 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	SS(Ort±SD)	Kontrol(Ort±SD)	p değeri
Yaş(yıl)	47,4±12,3	46,3±9,7	0,682
Cinsiyet(erkek/kadın)	3/32	3/27	0,843
Boy(cm)	160±8,1	160±7,1	1,00
Kilo(kg)	68,9±18	70,2±10	0,726
VKİ(kg/m ²)	26,6±6	27,4±4	0,630
Gebelik sayısı (SS n= 26 kontrol n= 24)	5,7±3	4,5±3	0,189

Hasta grubunda 4 hasta aktif sigara kullanıyorken kontrol grubunda 2 katılımcı kullanıyordu. Katılımcılar arasında alkol kullanımı sadece 1 hastada(günde 1 kadehten az) vardı. Kadın katılımcılar arasında gebelik sayısı(p=0,189), menapoz durumu(p=0,134) ve menapoz süresi(p=0,052) açısından da her iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri tablo 9’da verilmiştir. Katılımcıların bakılan rutin laboratuvar verilerinde her iki grup arasında ESH, CRP ve trombosit sayısı açısından anlamlı fark olduğu gözlemlendi.

Hastalar çalışmaya alındıkları zaman klinik tutulumlarına göre çeşitli tedaviler almaktaydı. Hastaların çalışmaya alınma esnasında aldıkları tedaviler tablo 10’da görülmektedir. Hastaların 2’si yeni tanıydı ve ilaç kullanmıyordu.

Kortikosteroid tedavisi alan 25 hasta vardı. Bunlardan 18'i düşük doz 7'si ise orta dozda kullanıyordu. Yüksek doz kortikosteroid kullanan hastamız yoktu.

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar verileri.

Veri	SS(Ort±SD)	Kontrol(Ort±SD)	p değeri
Hemoglobin(g/dL)	12,4±1,6	12,9±1,7	0,197
Hematokrit(%)	39,2±4,6	40,2±4	0,364
Beyaz küre sayısı(uL)	8525±2752	7576±1532	0,086
Trombosit sayısı(uL)	303402±59994	240330±51826	<0,001
Alanin transaminaz(U/L)	19±10	19±6	0,90
Aspartat transaminaz(U/L)	21±6	18±4	0,55
ESH(mm/saat)	17,4±9	11,6±5	0,002
CRP(mg/dL)	0,68±0,71	0,35±0,06	0,011

Tablo 10. Hastaların aldığı tedaviler.

Tedavi	N (%)
Kalsiyum kanal blokörü	28 (80)
Pentoksifilin	4 (11,4)
İlioprost	2 (5,7)
ACE inhibitörleri	2 (5,7)
Azatiyoprin	15 (42,9)
Siklofosfamid(pulse)	3 (8,6)
Kortikosteroid	25(71,4)
Metotreksat	6 (17,1)
Bosentan	1 (2,9)
Hidroksiklorokin	10 (28,6)
Kolşisin	16 (45,7)
Asetil salisilik asit	16 (45,7)
Mikofenolat mofetil	2 (5,7)
Ritüksimab	2 (5,7)
Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar	5 (14,3)
Proton pompa inhibitörleri	21 (60)

Hastaların klinik bulguları tablo 11’de görülmektedir. Çalışmaya alınan 35 SS hastasının 22’si scSS, 12’si dcSS ve 1’i de sine-skleroderma alt grubundan oluşuyordu. Tüm hastalarda RF mevcuttu. Dijital ülser varlığı 11 hastada gözlemlendi. Disfaji 19 hastada dispne ise 26 hastada yakınma olarak bildirildi. YÇBT görüntülemeleri 23 hastada buzlu cam alanları, 3 hastada bal peteği görünümü, 2 hastada retiküler dansiteler, 1 hastada subplevral nodül varlığı ve 6 hastada normal olarak raporlandı. Oniki hastada FVC düşük(<%80) izlendi. Ekokardiyografide PAB’ı 40 mmHg ve üstü ölçülen 3 hasta vardı. Kas gücü muayenesinde 3 hastada proksimal kas güçsüzlüğü tespit edildi. Renal kriz tespit edilen hastamız yoktu. Kalsinozis 8 hastada(4’ü dcSS hastası, 4’ü scSS hastası) saptandı. Parmak-palmar fleksiyon mesafesi 15 hastada değişik derecelerde kısıtlı saptandı. Otuzbeş hastanın 14’ü aktif(valentini skoru \geq 3) kabul edildi. Aktif hastaların 5’i scSS, 9’u dcSS alt tipinden oluşuyordu.

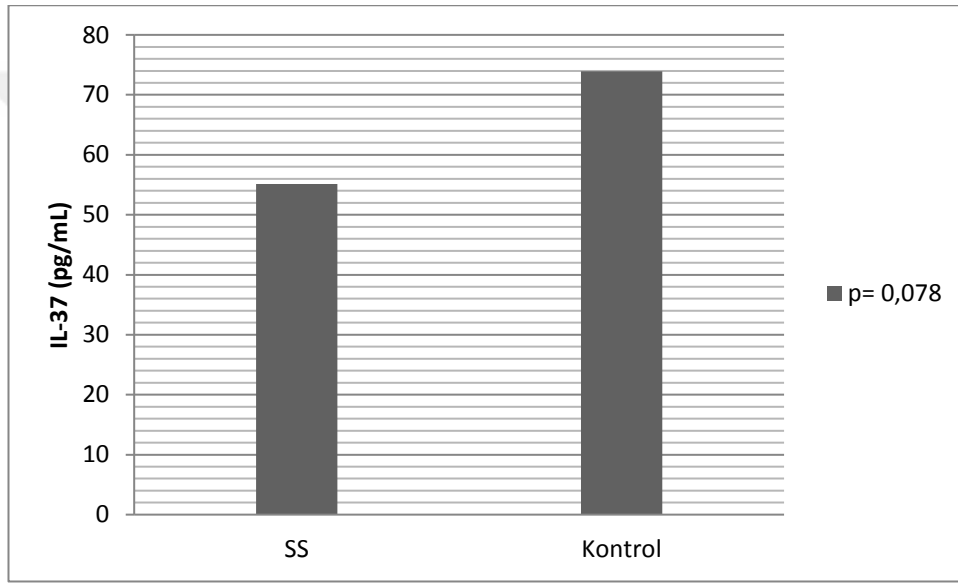
Tablo 11. Hastaların klinik bulguları.

Klinik bulgu	N (%)
Raynaud fenomeni	35 (100)
Dijital ülser	11 (31,4)
Dijital skar	13 (37,1)
Sklerodaktili	32 (91,4)
Ödem	26 (74,3)
Atrofi	11 (31,4)
Telenjektazi	16 (45,7)
Tendon sürtünme sesi	18 (51,4)
Kalsinozis	8 (22,9)
Fleksiyon kontraktürü	13 (37,1)
Disfaji	19 (54,3)
Dispne	26 (74,3)
Dispepsi	29 (82,9)
Kusma	4 (11,4)
İshal	7 (20)
Kabızlık	10 (28,6)
Çarpıntı	11 (31,4)
Anjina	7 (20)
Baş dönmesi	10 (28,6)
Proksimal kas güçsüzlüğü	3 (8,6)
Kilo kaybı	12 (34,3)

Hasta ve kontrol grubunun IL-37 düzeyleri tablo 12’de karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol grubunda bakılan IL-37 serum düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük saptandı. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi($p=0,078$) (Şekil 3).

Tablo 12. Hasta ve kontrol grubunun serum IL-37 düzeyleri.

	SS(Ort±SD)	Kontrol(Ort±SD)	p değeri
IL-37(pg/mL)	55,1±44,1	73,9±47,8	0,078



Şekil 3. Serum IL-37 düzeyleri.

Tablo 13’de sınırlı ve diffüz tip hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri verilmiştir. İki alt tip arasında yapılan karşılaştırmalarda, diffüz tip hastaların tanı ve semptom süreleri sınırlı tipe göre daha yüksekti. Tüm hastalarda ANA pozitifliği mevcuttu. Ancak scl-70 pozitifliği dcSS hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulundu($p<0,001$). ACA pozitifliği olan hastalar ise sınırlı tip hastalardan oluşmaktaydı. MRS($p=0,001$), fonksiyonel skor($p=0,004$), valentini skoru($p=0,011$) ve hastalık aktivitesi($p=0,005$) anlamlı olarak dcSS hastalarında daha yüksekti. Yine kilo kaybı($p=0,026$) da dcSS hastalarında anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. FVC düşüklüğü ise dcSS hastalarında daha sık saptanmış olup anlamlılık sınırına yakındı($p=0,053$). Ancak IL-37 serum düzeyleri açısından her iki alt tip arasında istatistiksel olarak fark yoktu($p=0,74$). Diğer klinik ve laboratuvar bulguları açısından

her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. YÇBT’de saptanan bulgular her iki alt tipteki hastalarda benzer olmakla birlikte YÇBT normal olarak raporlanan 6 hasta da sınırlı cilt tutulumuna sahip hastalardı. PAB ve FVC ölçümleri açısından da istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Tablo 13. Diffüz ve sınırlı tip hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri.

Parametre	scSS n=22	dcSS n=12	p değeri
VKİ(kg/m ²)	26,2 ± 7,2	27,6 ± 6,3	0,567
Semptom süresi(yıl)	7,8 ± 5,4	9,3 ± 6,4	0,521
Tanı süresi(yıl)	5,3 ± 3,6	7,1 ± 5,3	0,320
Disfaji (n, %)	11(50)	8(66,7)	0,350
Kusma (n,%)	3(13,6)	1(8,3)	1,00
İshal (n, %)	4(18,2)	3(25)	0,677
Kabızlık (n, %)	7(31,8)	3(25)	1,00
Dispepsi (n, %)	18(81,8)	10(83,3)	1,00
Kilo kaybı (n, %)	4(18,2)	7(58,3)	0,026
Dispne (n, %)	17(77,3)	8(66,7)	0,687
Çarpıntı (n, %)	7(31,8)	4(33,3)	1,00
Anjina (n, %)	4(18,2)	2(16,7)	1,00
Baş dönmesi (n, %)	5(22,7)	5(41,7)	0,271
Proksimal kas güçsüzlüğü (n, %)	1(4,5)	2(16,7)	0,279
Dijital ülser (n, %)	6(27,3)	5(41,7)	0,459
Dijital skar (n, %)	7(31,8)	6(50)	0,462
Sklerodaktili (n, %)	20(90,9)	12(100)	0,529
Ödem (n, %)	19(86,4)	7(58,3)	0,098
Atrofi (n, %)	5(22,7)	6(50)	0,138
Telenjektazi (n, %)	11(50)	5(41,7)	0,642
Tendon sürtünme sesi (n, %)	11(50)	7(58,3)	0,642
Kalsinozis (n, %)	4(18,2)	4(33,3)	0,410
Fleksiyon kontraktürü (n, %)	6(27,3)	7(58,3)	0,139
Rodnan skoru (Ort±SD)	8,6 ± 4	17,5 ± 6,5	0,001
Fonksiyonel skor (Ort±SD)	8 ± 6,2	16,9 ± 8	0,004
Valentini skoru (Ort±SD)	1,9 ± 1,2	3,4 ± 1,5	0,011
Aktif hastalık (n, %)	5(22,7)	9(75)	0,005
FVC (Ort±SD)	73 ± 15,6	69 ± 9	0,353
Düşük FVC (n, %)	12(54,5)	11(91,7)	0,053

Tablo 13(Devam). Diffüz ve sınırlı tip hastaların klinik ve laboratuvar parametreleri.

PAB(mmHg)	24,8 ± 8,5	27,9 ± 8,5	0,324
Beyaz küre sayısı(uL)	8362 ± 3219	9073 ± 1556	0,393
Hemoglobin(g/dL)	12,3 ± 1,6	12,4 ± 1,8	0,826
Trombosit sayısı(uL)	311936 ± 67714	286675 ± 43436	0,196
ESH(mm/saat)	18,4 ± 10	16,3 ± 7,2	0,494
CRP(mg/dL)	0,69 ± 0,83	0,68 ± 0,49	0,958
C3 düzeyi(mg/dL)	109,73±24,68	110,11 ±19,92	0,969
C4 düzeyi (mg/dL)	21,54 ±8,62	21,57 ±4,78	0,992
ACA pozitifliği (n, %)	3(13,6)	0(0)	0,537
Anti-scl-70 pozitifliği (n, %)	1(4,5)	10(83,3)	<0,001
IL-37 serum düzeyi (pg/mL)	54,3 ± 42,7	49,3 ± 42,7	0,74

Hastaların serum IL-37 düzeylerinin demografik özellikler, laboratuvar bulguları ve klinik parametrelerle ilişkisi de araştırıldı. Tablo 14'te IL-37 düzeyi ile demografik veriler arasındaki ilişki görülmektedir. IL-37 düzeyi ile herhangi bir demografik veri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı.

Tablo 14. IL-37 düzeyinin demografik özelliklerle ilişkisi.

	Yaş p (r)	VKİ p (r)	Menapoz süresi p (r)	Gebelik sayısı p (r)	Tanı süresi p (r)
IL-37 düzeyi	0,442 ,134	0,367 ,157	0,229 ,299	0,879 ,031	0,932 ,015

Tablo 15'te IL-37 düzeyi ile laboratuvar verileri arasındaki ilişki verilmiştir. Serum IL-37 düzeyi ile laboratuvar verilerinin karşılaştırıldığı analizde hemoglobin, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, ESH, serum C4 düzeyi ve CRP arasında herhangi bir korelasyon görülmedi. Ancak IL-37 düzeyi ile serum C3 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon(p=0,046) olduğu saptandı.

Tablo 15. IL-37 düzeyinin laboratuvar verileriyle ilişkisi.

	Hemoglobin p (r)	Beyaz küre sayısı p (r)	Trombosit sayısı p (r)	ESH p (r)	CRP p (r)	C3 p (r)	C4 p (r)
IL-37 düzeyi	0,610 ,089	0,583 -,096	0,428 -,138	0,990 ,002	0,240 ,204	0,046 -,441	0,654 -,104

Tablo 16’da IL-37 düzeyinin hastalık klinik aktivite ve fonksiyonel skorlarla ilişkisi verilmiştir. Yapılan korelasyon analizlerinde hastaların IL-37 düzeyleri ile MRS, valentini skoru ve fonksiyonel skor arasında anlamlı korelasyon olmadığı görüldü. Yine PAB ve FVC ölçümleriyle de anlamlı bir ilişki yoktu.

Tablo 16. IL-37 düzeyinin klinik aktivite ve fonksiyonel skorlarla ilişkisi.

	MRS p (r)	Fonksiyonel skor p (r)	Valentini skoru p (r)	PAB p (r)	FVC p (r)
IL-37 düzeyi	0,433 -,137	0,586 ,095	0,960 -,009	0,399 -,147	0,129 ,262

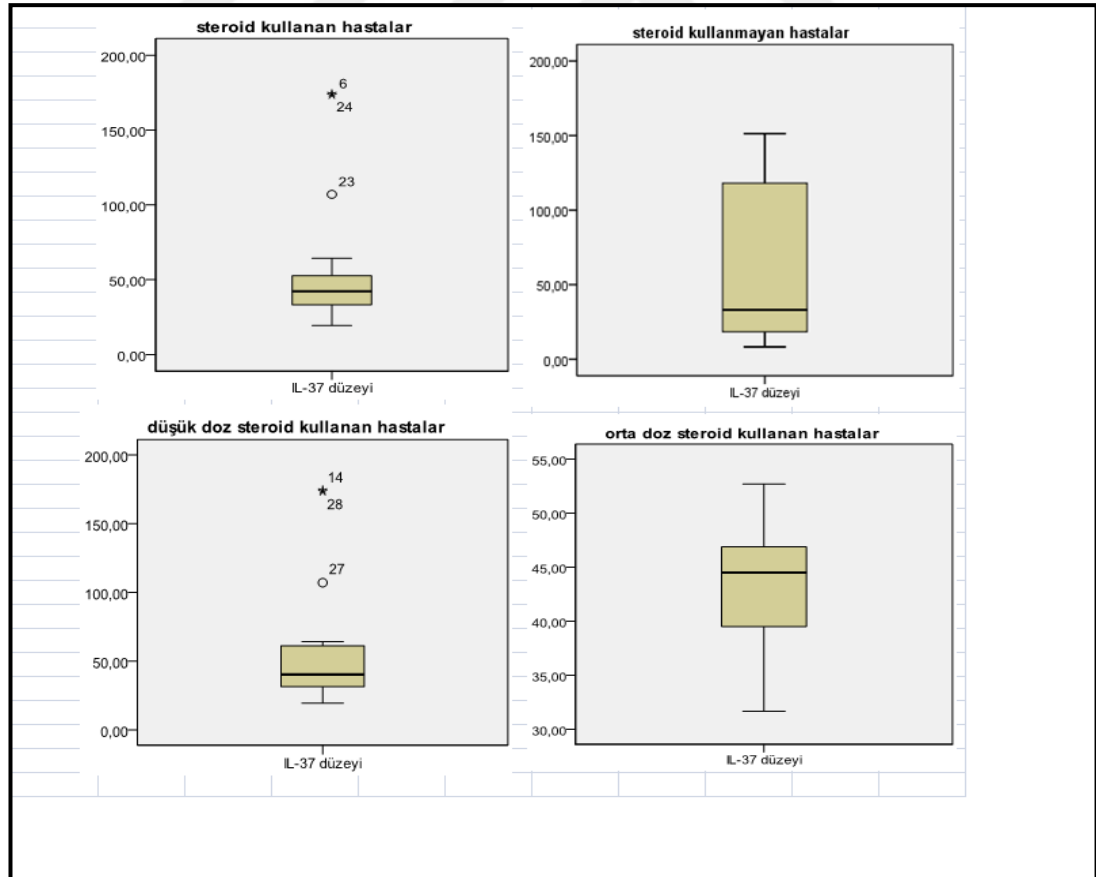
Ayrıca steroid kullanan ve kullanmayan hastalarda serum IL-37 düzeylerini inceledik. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu($p=0,324$). Benzer şekilde düşük dozda steroid kullanan hastalar ile orta dozda steroid kullanan hastalar arasında da anlamlı fark gözlenmedi($p=0,717$). Steroid kullanan hastalar ile kontrol grubunun IL-37 düzeylerinin karşılaştırmasında fark saptanmadı($p=0,156$). IL-37 düzeylerinin subgrup karşılaştırılması tablo 17 ve şekil 4’te görülmektedir.

Otuzbeş SS hastasının 26’sı immünsüpresif tedavi almaktaydı. İmmünsüpresif tedavi alan hastaların IL-37 düzeyleri($55,48\pm 42,09$) ile immünsüpresif tedavi almayan hastaların IL-37 düzeyleri($54,32\pm 51,41$) arasında istatistiksel fark yoktu($p=0,95$). İmmünsüprese ve immünsüprese olmayan hasta

gruplarının kontrol grubu(73,92±47,8) ile karşılaştırmasında da IL-37 düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi(sırasıyla p=0,151 ve p=0,126).

Tablo 17. Steroid kullanmayan ve farklı dozlarda steroid kullanan hastalarda IL-37 düzeyleri.

	IL-37 pg/mL Median değer (minimum-maksimum değer)	p değeri
Steroid kullanan hastalar n=25	42,23 (19,38-174,40)	0,324
Steroid kullanmayan hastalar n=10	33,06 (8,32-151,33)	
Düşük doz kullanan hastalar n=18	40,30 (19,38-174,40)	0,717
Orta doz kullanan hastalar n=7	44,51 (31,67-52,70)	



Şekil 4. Düşük-orta dozda steroid kullanan ve kullanmayan hastalarda serum IL-37 düzeylerinin median ve minimum-maksimum değerleri.

5. TARTIŞMA

Sistemik skleroz, otoimmün ve inflamatuvar karakterde bir hastalıktır. Etiyolojisi ve patogenezini tam aydınlatılmamış olup küratif bir tedavisi henüz yoktur. Hastalığın patogenezinin anlaşılması ve patogenezde rol alan mediatörlerin belirlenmesi etkili bir tedavi için temel basamağı oluşturmaktadır. Klinik deneyimler ve literatürdeki bilgi birikimi daha çok klinik araştırmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir. Bu sebeple biz de diğer otoimmün hastalıklarda anormal düzeylerde saptanmış (149,154) yeni bir sitokin olan IL-37'nin SS hastalarında serum düzeyi ve klinik bulgularla olası ilişkisini araştırmayı planladık.

Çalışmamızda hasta seçim kriterlerini karşılayan 35 SS hastası vardı. Hastaların yaş ortalaması 47 olup bu sonuç, literatürde belirtilen; hastalığın en sık 30-50 yaş aralığında görülmesiyle(24) uyumluydu. Yine hastaların kadın/erkek oranı(10,6/1) literatürdeki 8/1 oranına(24) yakındı. Kadın katılımcılar arasında gebelik sayısı açısından anlamlı istatistiksel fark olmaması(p=0,189) SS etyopatogenezinde suçlanan mikrokimerizmi(40,41) desteklemeyen bulgu olarak yorumlanabilir(40). Yine ESH(p=0,002), CRP(p=0,011) ve trombosit sayısının(p=<0,001) kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunması SS'in inflamatuvar karakterde bir hastalık olmasıyla uyumlu bir sonuçtu.

Sistemik skleroz cilt tutulum özelliğine göre dcSS ve scSS olmak üzere iki ana alt tipe ayrılmaktadır. Her iki alt tip arasında cilt tutulumu dışında iç organ tutulumu, otoantikor pozitifliği ve prognoz açısından da önemli fark bulunmaktadır(72,74). SS hastalarının %60'ı scSS, %35'i dcSS ve yaklaşık %5 kadarı sine-skleroderma alt tipinden oluşmaktadır(74,156). Çalışmamızdaki hastaların dağılımı da bu bilgileri destekler nitelikteydi(%62,9 scSS, %34,3 dcSS ve %2,9 sine-skleroderma). Fonksiyonel skor, MRS, valentini skoru ve hastalık aktivitesinin dcSS'de daha yüksek saptanması daha önce bildirilen bulgularla benzerdi. Klinik tutulum, progresyon ve hastalık aktivitesi dcSS'de scSS'e oranla daha şiddetli seyretmektedir(72,74,156). Ayrıca FVC düşüklüğünün diffüz tipte daha yüksek saptanması(p=0,053) akciğer tutulumunun dcSS'de daha sık görülmesini destekleyen bir bulgu olarak kabul edilebilir.

IL-37, IL-1 ailesinin yeni bir üyesidir. Doğal ve adaptif immüniteyi baskılayan bir antiinflamatuvar sitokin olarak tanımlanmaktadır. IL-37 ekspresyonunun inflamasyon ortamı ve inflamatuvar hücrelerin varlığına bağlı olduğu görülmüştür. İnflamasyonla ilişkili hastalıklarda aşırı immün yanıtı baskılaması otoimmün hastalıklarda etkili olabileceğini düşündürmüştür(146,148,154). Bu amaçla yapılan çalışmalarda IL-37 düzeyinin otoimmün hastalıklarda anormal düzeylerde olduğu bildirilmiştir(154). Birçok otoimmün hastalıkta IL-37 ile ilgili çalışma yapılmışken, biz literatürde sistemik sklerozda IL-37 düzeyinin araştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlayamadık. Yaptığımız çalışmada SS hastalarında serum IL-37 düzeyini ve IL-37'nin laboratuvar ve klinik parametrelerle olası ilişkisini inceledik.

Çalışmamızda SS hastalarında serum IL-37 düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bulduk($p=0,078$). Ayrıca serum IL-37 düzeyi ve C3 düzeyleri arasında negatif korelasyon tespit ettik($p=0,046$). Diğer romatolojik hastalıklardan RA'da Yang ve ark.(157) yaptıkları çalışmada serum IL-37 düzeyinin RA hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir($p<0,001$). Yine yüksek serum IL-37 düzeyinin inflamatuvar sitokinler(IL-17/IL-23) ve hastalık aktivitesi ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Doksan SLE hastasıyla yapılan bir çalışmada ise Wu ve ark.(158) SLE hastalarında serum IL-37 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu bildirdiler($p=0,028$). Ayrıca IL-37 düzeyinin C3 ile anlamlı pozitif korelasyonunu belirttiler. RA ve SLE hastalarında yüksek IL-37 serum seviyesinin aksine biz çalışmamızda SS hastalarında serum IL-37 düzeyini düşük saptadık. Bununla birlikte bizim bulgumuzla benzer şekilde Bouali ve ark.(159) aktif ve inaktif Behçet hastalarının IL-37 düzeylerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada aktif Behçet hastaları aldıkları kortikosteroid dozuna göre(≤ 5 mg/gün alan hastalar ve ≥ 10 mg/gün alan hastalar) iki gruba ayrılmış ve her iki grupta da kortikosteroid tedavisi ile tedavi öncesine göre IL-37 ekspresyonunda anlamlı artış olduğu gözlemlenmiştir.

Sistemik sklerozda IL-37 düzeyinin diğer otoimmün hastalıkların aksine anlamlı olmasa da düşük saptanmasının nedeni net değildir. SS ve Behçet hastalığı

ile ilgili bu fark; spesifik patolojiye göre inflamasyona karşı oluşan özel ve farklı 'anticipative'(öngörülü) immün sistemi içeren farklı immünolojik mekanizmalar ve reaksiyonlardan kaynaklanıyor olabilir. IL-37 düzeyinin SS'de düşük bulunmasının muhtemel bir nedeni de hastalığa özgü patogenez olabilir. SS patogenezi oldukça karmaşık olup vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozis basamaklarından oluşmaktadır. Vaskülopatiden önce de immün aktivasyon kanıtları olmakla birlikte vasküler hasar genellikle patogenezin başlangıç olayıdır. Fibrozis ise son aşamayı oluşturmaktadır. Zamanla inflamasyonun azalarak vasküler inflamatuvar fazın fibrozisle yer değiştirerek doku yapısını bozduğu bilinmektedir(2,45). Patogenezdeki bu özellik, IL-37 düzeyini düşük saptamamızın bir nedeni olabilir. Nitekim IL-37 ekspresyonunun inflamasyon ortamı ve inflamatuvar hücrelerin varlığına bağlı olduğu gösterilmiştir. Kararlı hedef hücrelerde ve inflamatuvar uyarının olmadığı dokularda IL-37'nin düşük olduğu veya sürekli eksprese edilmediği belirtilmiştir(146,154). SS hastalarında IL-37 düzeyinin kontrol grubuna göre daha düşük saptamamızın bir diğer nedeni de IL-37 ile SS patogenezindeki vasküler hasar arasındaki doğrudan veya dolaylı ilişki olabilir. Yapılan bir çalışmada(160) IL-37 gelişimsel ve patolojik anjiogeneziste yeni bir proangiogenik faktör olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada IL-37'nin endotel hücre proliferasyonu ve migrasyonunu desteklediği, endotel hücrelerde survey sinyalizasyonunu aktive ettiği ve hipoksiyle endotel hücrelerinde IL-37 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Ek olarak vasküler büyümeyi desteklediği, neonatal deney hayvanlarında gelişimsel anjiogenezisi düzenlediği ve deney hayvanlarında oksijenle indüklenen retinopatide patolojik anjiogenezisi iyileştirip neovaskülarizasyonu artırdığı belirtilmektedir(160). Nitekim SS'de vasküler hasarın dışında anjiogenezisin de sorunlu ve yetersiz olduğu bilinmektedir(49,50). IL-37 düşüklüğü anjiogenezis defekti ve vasküler hasara yol açarak SS patogenezinde rol alan tetikleyici faktörlerden biri olabilir.

Çalışmamızda SS hastalarında IL-37 düzeyinin düşük görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı olmaması hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir. Bir diğer neden de hastaların kortikosteroid kullanımını da içeren tedavi rejimleri olabilir. Çalışmamızda hastalarımızın %51,4'ü düşük doz kortikosteroid kullanırken %20'si orta dozda kortikosteroid kullanıyordu. Biz hem düşük ve orta dozda kortikosteroid kullanan hasta grupları arasında($p=0,717$) hem de kortikosteroid

tedavisi alan ve almayan hasta grupları arasında($p=0,324$) anlamlı fark gözlemedik. Bu, örneklem büyüklüğünün küçük olmasının bir sonucu olabilir. Literatürde kortikosteroid kullanımı ile IL-37 düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen bazı çalışmalar bulunmaktadır. Bouali ve ark.(159) yaptıkları çalışmada Behçet hastalarında kortikosteroid tedavisi ile IL-37 ekspresyonunun belirgin olarak arttığını bildirmişlerdi. Bizim çalışmamızda ise steroid alan ve almayan, yine düşük doz ve orta doz kullanan gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Bununla birlikte steroid kullanan ve yine orta doz kullanan grupta IL-37 düzeyleri yine anlamlı olmayan bir yükseklik gösterdiler. Ancak SLE hastalarında glukokortikoid kullanımının IL-37 düzeyi üzerine etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada(161) ise glukokortikoid tedavisinden sonra IL-37 ekspresyonunda azalma olduğu bildirilmiştir. Otoimmün hastalıklarda kortikosteroid kullanımı ile ilgili bu fark hastalığa özgü immün aktivasyon veya IL-37'nin tam açıklanmamış biyolojik fonksiyonlarındaki farklılıktan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda SS hastalarında serum IL-37 düzeyi ile C3 düzeyi arasında negatif korelasyon saptadık($r=-0,441$ $p=0,046$). Literatürde IL-37 düzeyi ile C3 ve/veya C4 arasındaki ilişkinin de değerlendirildiği bazı çalışmalar bulunmaktadır. Ye ve ark.(148) IL-37 ekspresyonunun aktif SLE hastalarında inaktif hastalar ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bildirdikleri çalışmada IL-37 düzeyi ile komplemanlar(C3 ve C4) arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu belirttiler. Bu sonuç, bizim çalışmamızdaki bulgu ile benzerdi. Bu çalışmada ayrıca IL-37 düzeyi ile SLE hastalık aktivite indeksi arasında pozitif korelasyon olduğu bildirildi. Kompleman ile IL-37 düzeyi arasındaki korelasyonun ilişkisi doğrudan açıklanmamış olup indirekt olarak hastalık aktivitesine bağlanmıştır. Biz de çalışmamızda SS hastalarında hastalık aktivitesi ile IL-37 düzeyi arasında ilişki olabileceğini bekliyorduk; ancak herhangi bir korelasyon saptamadık. SLE hastalık aktivite indeksi daha çok objektif kriterlerden oluşurken(162) SS hastalık aktivitesinin değerlendirildiği Valentini kriterlerinde deri, parmaklar ve nefes darlığının son bir ay içerisindeki değişimini sorgulayan sorulardan oluşan skorların subjektif olması bu durumu açıklayabilir. Diğer taraftan Wu ve ark.(158) SLE hastalarında önceki çalışmanın aksine IL-37 düzeyi ile C3 arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdi. Bu sonuçlar; komplemanlar ile IL-37 düzeyi

arasındaki ilişkiyi açıklığa kavuşturacak hastalığa zɡu patogenezi temel alan ileri çalışmaların gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmaya alınan vaka sayısının az olması ve hastaların çalışmaya alınma esnasında tedavi rejimi altında olmaları başlıca kısıtlılıkları oluşturmaktadır. Zira kortikosteroid tedavisi gibi tedaviler IL-37 düzeyini etkileyebilmektedir. Ayrıca daha çok hasta sayısını içeren örneklem byklğine sahip çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda serum IL-37 düzeyinin SS hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu bulduk. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca serum IL-37 düzeyi ile C3 düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğunu saptadık.

SS ve IL-37 arasındaki ilişki araştırmaya açık bir konudur. IL-37'nin anlamlı olmasa da düşük olması, doğal immüntenin temel inhibitörü olarak değerlendirilen ve anjiogenezde rol aldığı düşünülen bu sitokinin düşüklüğünün vasküler hasar ve immün aktivasyonu kolaylaştırmasıyla ilişkisi olabilir. Otoimmün ve inflamatuvar bir hastalık olan SS'de IL-37 düzeyinin araştırıldığı daha fazla vaka sayısından oluşan ileri çalışmalar bunun açığa kavuşturulmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca IL-37'nin özellikle otoimmün hastalıklarda biyolojik fonksiyonlarının inceleneceği moleküler düzeydeki ileri çalışmalar yeni keşfedilen bu sitokinin farklı biyolojik etkilerinin hastalıklarla ilişkisine ışık tutacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1- Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis:a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007;117:557–567.
- 2- Koca SS, Ozgen M, Isik A. Sistemik skleroz etiyopatogenezi. *RAED Dergisi* 2012;4:39-46.
- 3- Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:457-81.
- 4- Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:132-60
- 5- Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis - an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvasc Res* 2010;80:534-9.
- 6- Abraham DJ, Varga J. Scleroderma:from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol* 2005;26:587-595.
- 7- Mavalia 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.
- 8- Kråling BM, Maul GG, Jimenez SA. Mononuclear cellular infiltrates in clinically involved skin from patients with systemic sclerosis of recent onset predominantly consist of monocytes/macrophages. *Pathobiology* 1995;63:48- 56.
- 9- Özbilgin MK, Inan S. The roles of transforming growth factor type beta3 (TGF- β 3) and mast cells in the pathogenesis of scleroderma. *Clin Rheumatol* 2003;22:189-195.
- 10- Scharffetter K, Lankat-Buttgereit B, Krieg T. Localization of collagen mRNA in normal and scleroderma skin by in-situ hybridization. *Eur J Clin Invest* 1988;18:9-17.
- 11- Dinarello, C.A. Overview of the interleukin-1 family of ligands and receptors. *Semin Immunol* 2013;25:389–393.
- 12- van de Veerdonk, F.L. and M.G. Netea. New insights in the immunobiology of IL-1 family members. *Frontiers in Immunology* 2013;4:167.
- 13- Nold MF, Nold-Petry CA, Zepp JA, Palmer BE, Bufler P, Dinarello CA. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity. *Nat Immunol* 2010;11:1014.

- 14-** Busfield SJ, Comrack CA, Yu G, Chickering TW, Smutko JS, Zhou H, et al. Identification and gene organization of three novel members of the IL-1family on human chromosome 2, *Genomics* 2000;66: 213–216.
- 15-** Liang Y, Ling J, Zhongyang W, Yanfei Z, Dongsheng H, Yanqun L, et al. IL-37 inhibits the production of inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus, its correlation with disease activity. *J. Transl. Med.* 2014;12:69.
- 16-** Zhao PW, JiangWG, Wang L, Jiang ZY, Shan YX, Jiang YF. Plasma levels of IL-37 and correlation with TNF- α , IL-17A, and disease activity during DMARD treatment of rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2014;9 [e95346].
- 17-** David M. A case of scleroderma mentioned by Hippocrates in his aphorisms. *Korot* 1981;8:61-63.
- 18-** 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.
- 19-** Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, et al. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology* 2004;43:1129-37.
- 20-** Cakır N, Pamuk ON, Dervifl E, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey:Havsya study. *Rheumatol Int* 2012;32:895-908.
- 21-** Varga J. Systemic Sclerosis:Epidemiology, Pathology and Pathogenesis. In *Primer on the Reumatic Diseases*. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White PH(eds). 13th edition, Springer Ltd, 2008, p:351-8.
- 22-** Chiffлот H, Fautrel B, Sordet C, et al. Incidence and prevalence of systemic sclerosis:a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:223-35.
- 23-** Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, et al. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups:
a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum* 2001;30:332-346.
- 24-** Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:751-64.

- 25-** Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2004;140:37-50.
- 26-** Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, et al. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001;44:1359-62.
- 27-** 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;48:1956-63.
- 28-** 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(2 Suppl 65):75-86.
- 29-** Johnson RW, Tew MB, Arnett FC. The genetics of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2002;4:99-107.
- 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-** Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis:environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000;12:520-6.
- 32-** Hausteil UF, Anderegg U. Silica induced scleroderma:Clinical and experimental aspects. *J. Rheumatol* 1998;25:1917–26.
- 33-** Englert H, Small-McMahon J, Davis K, O'Connor H, Chambers P, Brooks P. Male systemic sclerosis and occupational silica exposure-a population-based study. *Aust N Z J Med* 2000;30:215-20.
- 34-** Veltman G, Lange CE, Jühe S, Stein G, Bachner U. Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. *Ann N Y Acad Sci* 1975;246:6-17.
- 35-** Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev* 2008;8:36-40.
- 36-** Ferri C, Longombardo G, Azzi A, Zakrzewska K. Parvovirus B19 and systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:267-8.

- 37-** Kalabay L, Fekete B, Czirják L, et al. Helicobacter pylori infection in connective tissue disorders is associated with high levels of antibodies to mycobacterial hsp65 but not to human hsp60. *Helicobacter* 2002;7:250-6.
- 38-** Pandey JP, LeRoy EC. Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis Rheum* 1998;41:10-5.
- 39-** Muryoi T, Kasturi KN, Kafina MJ, et al. Antitopoisomerase I monoclonal autoantibodies from scleroderma patients and tight skin mouse interact with similar epitopes. *J Exp Med* 1992;175:1103-9.
- 40-** Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:86-90.
- 41-** Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:1186-91.
- 42-** LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:675-94.
- 43-** Sgonc R, Gruschwitz MS, Boeck G, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis is induced by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity via CD95. *Arthritis Rheum* 2000;43:2550–62.
- 44-** Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, et al. Oxidative stress and the pathogenesis of scleroderma:the Murrell's hypothesis revisited. *Semin Immunopathol* 2008;30:329–37.
- 45-** Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Mechanisms of Disease:Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360:1989-2003.
- 46-** Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S. Soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sE-selectin), vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 in patients with systemic sclerosis:relationship to organ systemic involvement. *Clin Rheumatol* 2005;24:111-6.
- 47-** Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2007;9:S2.
- 48-** Wigley FM. Vascular disease in scleroderma. *Clin Rev Allerg Immunol* 2009;36:150–175.

- 49-** Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, et al. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004;364:603-10.
- 50-** Hummers LK, Hall A, Wigley FM, et al. Abnormalities in the regulators of angiogenesis in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2009;36:576–82.
- 51-** Denton CP, Black CM. Scleroderma--clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004;18(3):271-90.
- 52-** Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992;166:255-63.
- 53-** 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.
- 54-** Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis:expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 2004;50:1918-27.
- 55-** White B, Yurovsky VV. Oligoclonal expansion of V delta 1+ gamma/delta T-cells in systemic sclerosis patients. *Ann N Y Acad Sci* 1995;756(7):382-91.
- 56-** Artlett CM. Immunology of systemic sclerosis. *Front Biosci* 2005;10:1707-1719.
- 57-** Ihn H, Yamane K, Kubo M, Tamaki K. Blockade of endogenous transforming growth factor β signaling prevents up regulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts: Association with increased expression of transforming growth factor β receptors. *Arthritis Rheum* 2001;44:474–480.
- 58-** Kahaleh MB, LeRoy EC. Interleukin-2 in scleroderma:correlation of serum level with extent of skin involvement and disease duration. *Ann Intern Med* 1989;110(6):446-50.
- 59-** Bosello S, De Luca G, Tulusso B, et al. B cells in systemic sclerosis:a possible target for therapy. *Autoimmun Rev* 2011;10:624-30.
- 60-** Chizzolini C. T cells, B cells, and polarized immuneresponse in the pathogenesis of fibrosis and systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology* 2008;20:707-712.

- 61-** Duncan MR, Berman B. Stimulation of collagen and glycosaminoglycan in cultured human adult dermal fibroblasts by recombinant human interleukin 6. *J Invest Dermatol* 1991;97:686-692.
- 62-** Grassegger A, Pohla-Gubo G, Frauscher M, Hintner H. Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma):clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis. *Wien Med Wochenschr* 2008;158:19-28.
- 63-** Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2003;48:1363-73.
- 64-** Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6:112.
- 65-** Distler J.H, et al. Hypoxia induced increase in the production of extracellular matrix proteins in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 2007;56(12):4203-4215.
- 66-** Santiago B, Galindo M, Rivero M, Pablos JL. Decreased susceptibility to Fas-induced apoptosis of systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2001;44:1667-76
- 67-** Wei J, Bhattacharyya S, Tourtellotte WG, Varga J. Fibrosis in systemic sclerosis:emerging concepts and implications for targeted therapy. *Autoimmun Rev* 2011;10:267-75.
- 68-** Chaudhuri V, Zhou L, Karasek M. Inflammatory cytokines induce the transformation of human dermal microvascular endothelial cells into myofibroblasts:a potential role in skin fibrogenesis. *J Cutan Pathol* 2007;34:146-53.
- 69-** Lam AP, Gottardi CJ. β -catenin signaling:a novel mediator of fibrosis and potential therapeutic target. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:562-7.
- 70-** 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;60:846-51.
- 71-** Murrell DF. A radical proposal for the pathogenesis of scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:78-85.

- 72-** LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA et al. Scleroderma (systemic sclerosis):classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15(2):202-5.
- 73-** Denton CP. Overview and classification of scleroderma disorders. https://www.uptodate.com/contents/overview-and-classification-of-scleroderma-disorders?source=see_link. Erişim:şubat 2017.
- 74-** Hausteın UF. Systemic sclerosis-scleroderma. *Dermatology Online Journal* 2002;8:3.
- 75-** Poormoghım H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma:demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000;43:444.
- 76-** Sandusky SB, McGuire L, Smith MT, et al. Fatigue:an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:165.
- 77-** Eisenberg ME, Nguyen BY, Karnath BM. Clinical Features of early systemic sclerosis. *Hosp Physician* 2008;44:33-8.
- 78-** Gian Luca Erre, Alessandro Marongiu, Patrizia Fenu, et al. The “sclerodermic hand”:A radiological and clinical study. *Joint Bone Spine* 2008;75:105-7.
- 79-** Bolster MB, Silver RM. Clinical features of systemic sclerosis. *Rheumatology, Hocberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weıblatt ME, Weisman MH. Rheumatology (eds) Mosby, 2008:1375-1380.*
- 80-** Kaldas M, Khanna PP, Furst DE, et al. Sensitivity to change of the modified Rodnan skin score in diffuse systemic sclerosis—assesment of individual body sites in two large randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:1143-6.
- 81-** Scheja A, Akesson A. Comparison of high frequency (20 MHz) ultrasound and palpation for the assessment of skin involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Exp Rheumatol* 1997;15:283.
- 82-** Flavahan NA. Regulation of vascular reactivity in scleroderma:New insights into Raynaud’s Phenomenon. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:81-7.
- 83-** Kahaleh B. Vascular Disease in Scleroderma:Mechanisms of vascular Injury. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:73-9.

- 84-** Schoenfeld SR, Choi HK, Sayre EC, Aviña-Zubieta JA. Risk of Pulmonary Embolism and Deep Venous Thrombosis in Systemic Sclerosis:A General Population-Based Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:246.
- 85-** Taylor JG, Bolster MB. Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with scleroderma and scleroderma spectrum diseases. *J Clin Rheumatol* 2003;9(4):239-45.
- 86-** 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(3):428-40.
- 87-** Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2003;30(11):2398-405.
- 88-** Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis:a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54.
- 89-** Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47 (Supl 5):65-7.
- 90-** Hesselstrand R, Ekman R, Eskilsson J, et al. Screening for pulmonary hypertension in systemic sclerosis:the longitudinal development of tricuspid gradient in 227 consecutive patients, 1992-2001. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:366-71.
- 91-** Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension:the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-537.
- 92-** Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, et al. Risk its with systemic sclerosis:the French ItinerAIR-Sclerodermie study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:304-8.
- 93-** Janosik DL, Osborn TG, Moore TL, et al. Heart disease in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1989;19:191.
- 94-** Elhai M, Avouac J, Walker UA, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis:a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis* 2016;75:163.

- 95-** Byers RJ, Marshall DA, Freemont AJ. Pericardial involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1997;56:393.
- 96-** Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis:a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2007;56:3827.
- 97-** Groote P, Gressin V, Hachulla E, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:31.
- 98-** Chu SY, Chen YJ, Liu CJ, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis:a nationwide population-based study. *Am J Med* 2013;126:982.
- 99-** Turner R, Lipshutz W, Miller W, et al. Esophageal dysfunction in collagen disease. *Am J Med Sci* 1973;265:191.
- 100-** Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis:a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol* 1989;28:281.
- 101-** Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437-44.
- 102-** Medsger TA Jr, Masi AT. Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. *J Chronic Dis* 1973;26:647.
- 103-** Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;133:600.
- 104-** Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis:patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007;100:485.
- 105-** Nguyen B, Assassi S, Arnett FC, Mayes MD. Association of RNA polymerase III antibodies with scleroderma renal crisis. *J Rheumatol* 2010;37:1068;author reply 1069.
- 106-** Steen VD, Medsger TA Jr. The palpable tendon friction rub:an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1997;40:1146.
- 107-** Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2015;41:507.

- 108-** Walker UA, Tyndall A, Ruzsat R. Erectile dysfunction in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1083.
- 109-** Pearson JE, Silman AJ. Risk of cancer in patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003;62:697-99.
- 110-** Chatterjee S, Dombi GW, Severson RK, Mayes MD. Risk of malignancy in scleroderma:a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2005;52:2415-24.
- 111-** Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980;23:581-590.
- 112-** 2013 classification criteria for systemic sclerosis:an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747-1755.
- 113-** Steen VD. The Many faces of scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am* 2008;34:1-15.
- 114-** Maitre A, Hours M, Bonneterre V, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors:role of solvents and cleaning products. *J Rheumatol* 2004;31:2395-401.
- 115-** Quillinan NP, Denton CP. Diseases-modifying treatment in systemic sclerosis:current status. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:636-41.
- 116-** Denton CP, Hughes M, Gak N, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:1906.
- 117-** Frech TM, Shanmugam VK, Shah AA, et al. Treatment of early diffuse systemic sclerosis skin disease. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31:166.
- 118-** Herrick AL, Lunt M, Whidby N, et al. Observational study of treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2010;37:116.
- 119-** van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis:a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996;35:364.
- 120-** Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44:1351.

- 121-** Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, 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.
- 122-** Le EN, Wigley FM, Shah AA, et al. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1104.
- 123-** Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655.
- 124-** Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis:an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1188.
- 125-** Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med* 2002;347:1001.
- 126-** Hennes S, Wigley FM. Current drug therapy for scleroderma and secondary Raynaud's phenomenon:evidence-based review. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:611.
- 127-** Chung L, Shapiro L, Fiorentino D, et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon:a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:870.
- 128-** Roustit M, Blaise S, Allanore Y, et al. 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
- 129-** Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al, for the RAPIDS-1 Study Group. Digital ulcers in systemic sclerosis. prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50:3985–93.

- 130-** Seibold JR, Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Kramer F, et al. Bosentan reduces the number of new digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(suppl II):90.
- 131-** Highland KB, Strange C, Girgis R, Black C. Comparison of sitaxentan and bosentan in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2006;65(suppl II):393.
- 132-** Simonneau G, Burgess G, Parpia T, Badesch D. Sildenafil improves exercise ability and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2005;64(suppl III):109.
- 133-** Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, 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;132:425–34.
- 134-** Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, 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;54:3962–70.
- 135-** Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:442.
- 136-** Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Agard C, Cabane J, Guillevin L, for the Groupe Français de Recherche sur la Sclérodemie. Scleroderma renal crisis:presentation, outcome and risk factors based on a retrospective multicenter study of 50 patients. *Arthritis Rheum* 2006;54(suppl):743.
- 137-** Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis:relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;113:352–7.
- 138-** Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, Lupascu A, Ojetti V, et al. Small intestinal bacterial overgrowth:diagnosis and treatment. *Dig Dis* 2007;25:237–40.

- 139-** Avouac J, Clements PJ, Khanna D, et al. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1347.
- 140-** Clements PJ, Furst DE, Campion DS, et al. Muscle disease in progressive systemic sclerosis:diagnostic and therapeutic considerations. *Arthritis Rheum* 1978;21:62.
- 141-** Pieroni M, De Santis M, Zizzo G, et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease:potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:526.
- 142-** Farge D, Passweg J, van Laar JM, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis:report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis* 2004;63:974.
- 143-** Nash RA, McSweeney PA, Crofford LJ, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis:long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood* 2007;110:1388.
- 144-** Farge D, Gluckman E. Autologous HSCT in systemic sclerosis:a step forward. *Lancet* 2011;378:460.
- 145-** Boraschi D, and Tagliabue A. The interleukin-1 receptor family. *Semin Immunol* 2013;(13)00115-2.
- 146-** Boraschi D, Lucchesi D, Hainzl S, Leitner M, Maier E, Mangelberger D. IL-37:a new anti-inflammatory cytokine of the IL-1 family. *Eur Cytokine Netw* 2011;22:127–47.
- 147-** Ye L, Jiang B, Deng J,et al. IL-37 Alleviates Rheumatoid Arthritis by Suppressing IL-17 and IL-17-Triggering Cytokine Production and Limiting Th17 Cell Proliferation. *J Immunol.* 2015;194:5110-5119.
- 148-** Ye L, Ji L, Wen Z, et al. IL-37 inhibits the production of inflammatory cytokines in peripheral blood mononuclear cells of patients with systemic lupus erythematosus:its correlation with disease activity. *J Transl Med.* 2014;12:69

- 149-** Xu WD, Zhao Y, Liu Y. Insights into IL-37, the role in autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14:1170–1175.
- 150-** Nold-Petry CA, Lo CY, Rudloff I, et al. IL-37 requires the receptors IL-18R α and IL-1R8 (SIGIRR) to carry out its multifaceted anti-inflammatory program upon innate signal transduction. *Nat Immunol*. 2015;16:354-365.
- 151-** Teng X, Hu Z, Wei X, Wang Z, Guan T, Liu N, et al. IL-37 ameliorates the inflammatory process in psoriasis by suppressing proinflammatory cytokine production. *J Immunol* 2014;192:1815–23.
- 152-** Chen B, Huang K, Ye L, Li Y, Zhang J, Zhang J, et al. Interleukin-37 is increased in ankylosing spondylitis patients and associated with disease activity. *J Transl Med* 2015;13:36.
- 153-** Li Y, Wang Z, Yu T, Chen B, Zhang J, Huang K, et al. Increased expression of IL-37 in patients with Graves' disease and its contribution to suppression of proinflammatory cytokines production in peripheral blood mononuclear cells. *PLoS One* 2014;9(e107183).
- 154-** Ye L and Huang Z. IL-37 restrains autoimmune diseases. *Oncotarget* 2015;6:2175-6.
- 155-** Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: The health Assessment Questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982;9:789-793.
- 156-** Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis/Scleroderma: A treatable Multisystem Disease *Am Fam Physician* 2008;78:961-8.
- 157-** Yang L, Zhang J, Tao J, Lu T. Elevated serum levels of Interleukin-37 are associated with inflammatory cytokines and disease activity in rheumatoid arthritis. *APMIS* 2015;123:1025–1031.
- 158-** Wu GC, Li HM, Wang JB, et al. Elevated plasma interleukin-37 levels in systemic lupus erythematosus patients. *Lupus* 2016; 0:1–4.
- 159-** Bouali E, Kaabachia W, Hamzaouia A, Hamzaoui K. Interleukin-37 expression is decreased in Behçet's disease and is associated with inflammation. *Immunology Letters* 2015;167:87–94.
- 160-** Yang et al. IL-37 Is a Novel Proangiogenic Factor of Developmental and Pathological Angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35:2638-2646.

161- Song L, Qiu F, Fan Y, et al. Glucocorticoid Regulates Interleukin-37 in Systemic Lupus Erythematosus. *J Clin Immunol* 2013;33:111–117.

162- Griffiths B, Mosca M, Gordon C. Assessment of patients with systemic lupus erythematosus and use of lupus disease activity indices. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:685-708.

