TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SİSTEMİK SKLEROZİS'TE "ANTİ-CİTRULLİNATED PROTEİN ANTİBODY"NİN PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. Günay ŞAHİN DALGIÇ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
ROMATOLOJİ BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nuran TÜRKÇAPAR

ANKARA
2011

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Romatoloji Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Sistemik Sklerozis'te Anti-Citrullinated Protein Antibody'nin Prognostik Değeri" başlıklı uzmanlık tezi incelenmiştir. Uz. Dr. Günay ŞAHİN DALGIÇ'a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25.10.2011

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Romatoloji Bilim Dalı

Juri Başkanı

Prof.Dr. Nurşen DÜZGÜN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Murat TURGAY

Üye

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Nuran TÜRKÇAPAR

Tez Danışmanı

ÖNSÖZ

Tez çalışmam süresince benden bilimsel yardımlarını esirgemeyen, maddi kaynak sağlanması da dahil, tez çalışmasında karşılaşılabilecek tüm engelleri aşmamda destek olan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Nuran Türkçapar'a, eğitimimde destek, yardım ve iyi niyetlerini hiç esirgemeyen Romataloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nurşen Düzgün'e ve bilim dalı öğretim üyelerine, tez çalışmamın laboratuar aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Hüseyin Tutkak'a, serumların ayrımı ve saklanması konusunda destek ve yardımcı olan Biyolog Doç. Türker Duman'a, her zaman birlikte çalışmaktan zevk aldığım meslektaşım ve sevgili arkadaşım Dr. Orhan Küçükşahin'e, birlikte çalıştığım değerli İç Hastalıkları asistanlarına, 3 yıllık Romatoloji Bilim Dalı mesleki olgunlaşma sürecimde hep yanımda ve destek olan Romatoloji Bilim Dalı hemşirelerine ve Başhemşire Gülden Toker'e, şu an hayatta olmasa bile her zaman kalbimde sevgi ile var olacak ve Romatoloji Bilim Dalı'na girme nedenim sayın hocam Olcay Tiryaki'ye, sabrını ve desteğini esirgemeyen eşim Tahsin Dalgıç'a ve yaşamımın her döneminde, her zorlukta hep yanımda olup benim için her şeyi yapan, karşılık beklemeyen, tanıdığım ve bildiğim en özel insan olan sevgili anneciğime sonsuz teşekkürler.

Dr. Günay ŞAHİN DALGIÇ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL ve ONAY i
ÖNSÖZ ii
İÇİNDEKİLER iii
SİMGELER VE KISALTMALAR v
TABLOLAR DİZİNİ viii
ŞEKİLLER DİZİNİ viii
RESİMLER DİZİNİ ix
1.GİRİŞ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. SİSTEMİK SKLEROZ 3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ 7
2.3. GENETİK VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER 8
2.4. PATOLOJİ VE PATOGENEZ 8
2.5. HÜCRESEL VE HUMORAL İMMÜNÜTE 11
2.6. KLİNİK SUNUM 13
2.6.1. Deri Tutulumu 13
2.6.2. Gastrointestinal Tutulum 14
2.6.3. Pulmoner Tutulum 15
2.6.4. Kardiyak Tutulum 17
2.6.5. Renal Tutulum 17
2.6.6. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu 18
2.7. TEDAVİ 19
2.8. ACPA 20
3. HASTALAR VE YÖNTEM 23

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 24
4. BULGULAR 25
5. TARTIŞMA 30
6. ÖZET 34
7. SUMMARY 35
8. KAYNAKLAR 36

SİMGELER VE KISALTMALAR

SSc	: Sistemik Skleroz
ACPA	: Anti-citrullinated protein antibody
RA	: Romatoid Artrit
ILD	: Interstitial Lung Disease(İnterstisyel Akciğer Hastalığı)
lc	: limited cutaneous(sınırlı kutanöz)
dc	: diffuse cutaneous(yaygın kutanöz)
PAH	: Pulmonary Artery Hypertension(Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon)
PF	: Pulmonary Fibrosis
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ESR	: Erythrocyte Sedimentation Rate (Eritrosit Sedimentasyon Hızı)
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
RF	: Raynaud Fenomeni
PIP	: Proximal inter falangeal
MCP	: Metakarpo falangeal
ACR	: American Collage of Rheumatology
CTD	: Connective Tissue Disease(Bağ Doku Hastalığı)
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
MCTD	: Mixed Connective Tissue Disease (Mix Bağ Doku Hastalığı)
DLCO	: Diffusing capacity of Lung for Carbon Monoxide(CO difüzyon kapasitesi)
NT pro-BNP	: N terminal pro-Brain Natriüretik Peptit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
GERD	: Gastroösefageal Reflü Hastalığı
CTGF	: Connective Tissue Growth Factor
TGF-β	: Transforming Growth Faktör-β
IL	: İnterlökin
CMV	: Cytomegalovirus
ICAM-1	: Inter-Cellular Adhesion Molecule-1

IGF-II	: Insulin like Growth Factor-II
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
TMIP-1	: Tissue inhibitor of the Metalloproteinase-1
MMP	: Martix Metallo Proteinase
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule-1
AT-II	: Anjiyotensin II
MCP-3	: Monocyte Chemoattractant Protein-3
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör-α
Th	: T helper hücre
FMF	: Familial Mediterranean Fever(Ailevi Akdeniz Ateşi)
SS	: Sjogren Sendromu
AKA	: Anti Keratin Antikorlar
ERA	: Endotelin Reseptör Antagonisti
MTX	: Methotrexate
ACE	: Anjiyotensin Converting Enzim
ELISA	: Enzim Linked İmmünosorbent Assay

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 2.1. Dört ülkenin SSc olgularının klinik bulguları 5

Tablo 2.2. SSc'da Anahtar Klinik Bulgular 6

Tablo 2.3. SSc Patogenezinde Suçlanan Sitokinler, Growth Faktörler, Biyolojik Aktif Substratlar ve Rolleri 12

Tablo 2.4. SSc'da Organ Temelli Tedavi Seçenekleri 19

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri 25

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 2.1. SSc Sınıflandırması 3

Şekil 2.2. ANA boyanma özellikleri ve ilişkili hastalıklar 4

Şekil 2.3. SSc'da fizyopatolojik mekanizmalar 11

Şekil 2.4. ACPA oluşumu 21

Şekil 2.5. ACPA'nın kimyasal yapısı 21

Şekil 4.1. Tüm olguların ACPA dağılımları. 26

Şekil 4.2. PAH olan ve olmayan olguların ACPA dağılımları 26

Şekil 4.3. PAH olan ve olmayan olgularda ACPA ortalamalarının dağılımı 27

Şekil 4.4. PAH olan ve olmayan olguların hastalık süreleri ortalamalarının dağılımı 27

Şekil 4.5. Pulmoner Fibrozis olan ve olmayan olgularda ACPA ortalamalarının dağılımı 28

Şekil 4.6. Diffüz kutanöz tutulum ile ACPA ortalamalarının dağılımı 28

Şekil 4.7. Sınırlı kutanöz tutulum ile ACPA ortalamalarının dağılımı 29

Şekil 4.8. Artrit atağı varlığı ile ACPA ortalamalarının dağılımı 29

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa No:

Resim 2.1. SSc'lu bir olgunun akciğer biyopsisi histopatolojik görüntüsü 9
Resim 2.2. SSc'lu bir olguda otoamputasyon 14
Resim 2.3. SSc'da intestisyel akciğer tutulumuna ait tomografi görüntüleri 16
Resim 2.4. Osteolizis 18

1.GİRİŞ

Sistemik skleroz (SSc) etyolojisi henüz aydınlatılamamış, küçük kan damarlarında fonksiyonel ve strüktürel anormalliklere yol açan, deride ve visseral organlarda progressif fibrozis ile seyreden otoimmün, inflamatuar bir hastalıktır. SSc'un immün patogenezinde pek çok hücre hem rol oynamakta hem de birbirlerini etkileyerek farklı klinik sunumların ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Sistemik Skleroz iki ana formda sınıflandırılır: lokalize skleroderma ve sistemik skleroderma ya da sistemik skleroz. Lokalize sklerodermada subkutan dokuda atrofi oldukça tipiktir ancak internal organ tutulumu ile ilişkili değildir. Sistemik skleroderma gene kendi içinde iki ana gruba ayrılır: sınırlı kutanöz hastalık (lcSSc) ve diffüz kutanöz hastalık (dcSSc). Aslında sınırlı kutanöz skleroderma terimi yanıltıcıdır, her iki formda da deride oldukça yaygın skleroz olup internal organ tutulumu da eşlik edebilmektedir. SSc'da klinik bulgular üç patolojik proçese bağlı olarak ortaya çıkar. Bunlar: (i) küçük damarlarda noninflamatuar obliteratif vaskülopati (ii) deri ve iç organlarda patolojik kollajen birikimi (fibrozis) (iii) otoimmünitedir.[1]

Anti-citrullinated protein antibody (ACPA) antikorlar doğal olmayan bir amino asit olan sitrulin'in peptidilarginin deiminaz enzimi etkisi ile proteinlerin arginin rezidüleri tarafından deiminasyonu ile oluşan ve bu özel enzimatik reaksiyonun sonucunda oluşan otoantikorlardır.[2,3]

Anti- citrullinated protein antibody özellikle Romatoid Artrit (RA) hastalarında çalışılmış ve hastalığı tanımada en az Romatoid faktör kadar sensitif ve Romatoid faktör'den çok daha spesifik bulunmuştur. Daha sonra bu oto antikorun RA'da prognozu tahmin ettirmede de çok değerli olduğu görülünce başka inflamatuar artritlerde de benzer tanısal ya da prognostik değeri var mı diye pek çok araştırma yayınlanmıştır.[2,3]

Sistemik Skleroz olgularında, hastalığın yavaş ancak sürekli progressif gidişi nedeniyle, prognozu hastalığın erken dönemlerinde tahmin ettirebilecek biyomarkerlar halen aranmaktadır. Anti sentromer , anti-Scl 70 , anti RNA polimeraz III, anti-fibrillarin/ U3 RNP, anti –U1RNP gibi oto antikorlar, Interlökin-1 (IL-1), IL-2r, IL-6, IL-8, IL-10, Interferon-γ (IFN- γ) gibi pek çok sirküle eden moleküler faktör, kollajen turn over'ını gösteren üriner piridinolin (pyr) ve deoksipiridinolin (Dpyr) gibi kollajen yıkım ürünleri, soluble Inter-Cellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1), soluble Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (SVCAM-1), sE-selectin, serum N-terminal pro-BNP (NT pro-BNP) gibi solubl biyomarkerlar incelenmiş ve SSc'da prognozu tahmindeki rolleri araştırılmıştır.[4]

Scleroderma Clinical Trails Consortium (SCTC) ve European League Against Rheumatism (EULAR)'ın Scleroderma Trails and Research (EUSTAR) gruplarının 2008 yılında birlikte yayınladıkları bir yazıda Romatologlara mesajı:[5]

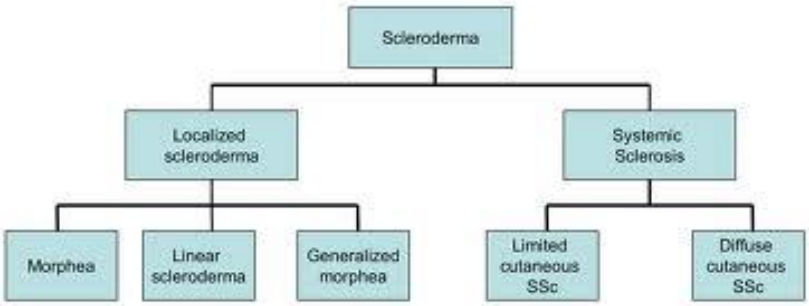
a. SSc'da kinik ve serolojik heterojenite nedeniyle bugüne kadar kullanışlı bir biyomarker saptanamamıştır.
b. Son yıllarda yapılan çalışmalar iyi bir biyomarker için umut vermektedir
c. Bazı sitokinler, sirküle eden hücre yüzey molekülleri ya da kollajen yıkım ürünleri ile ilgili kanıtlar yetersizdir.
d. NT pro-BNP pulmoner hipertansiyon için spesifik bir biyomarker olabilir
e. Ancak SSc'da halen uygulanması kolay, ucuz, spesifik ve sensitif bir biyomarker yoktur.

Daha önce SSc hastalarında ACPA sadece eklem tutulumu olan olgularda ya da SSc-RA over lap'i olan olgularda bakılmıştır. Ancak prognoz ile ilişkisi araştırılmamıştır. Bu çalışmada kolay ulaşılabilir, pratik, ucuz bir biyomarker olan ACPA'un prognoza etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİSTEMİK SKLEROZ

Sistemik Skleroz ilerleyici, hasar bırakıcı ve mortal bir hastalık olup dünyadaki prevalansı her bir milyon insanda 65-265 hastadır. Skleroderma terimi Yunanca kökenli ‘skleros’ kelimesinden köken alır. SSc özellikle derinin tutulduğu ancak iç organların da etkilendiği heterojen bir hastalık grubudur. SSc iki farklı formda karşımıza çıkar: lokalize ve sistemik formlar. Lokalize skleroderma deri ve subkutan dokuyla sınırlı bir tutulum özelliği sergiler ve morphea, linear skleroderma ve diğer ilişkili sendromları içerir. Sistemik form ise sistemik skleroz olarak anılır, sınırlı kutanöz ve diffüz kutanöz olmak üzere iki formu olup, iç organ tutulumu ile birlitelik gösterir (Şekil 2.1).[1,6,7]



Şekil 2.1. SSc Sınıflandırması

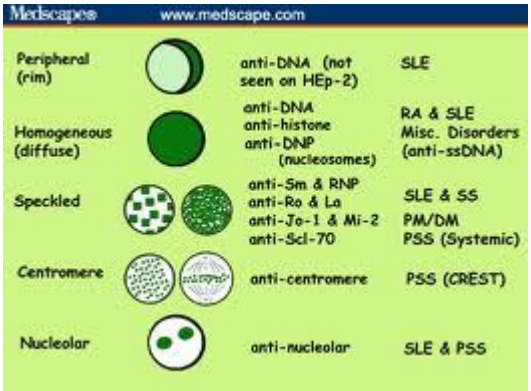
Romatologlar için skleroderma sistemik bir hastalık olup üç patolojik proçes sonucunda klinik sunum ortaya çıkar: (1) küçük kan damarlarında noninflamatuar obliteratif vaskülopati, (2) deride ve birçok organda patolojik kollajen birikimi yani fibrozis, (3) otoimmünite. Bu üç patolojik mekanizmanın ne yollarla ve nasıl birlikte hareket ederek sonuç kliniği doğurduğu net olarak bilinememektedir.[1,5,7]

Sistemik sklerozdaki obstrüktif vaskülopati Raynaud fenomeni (RF), skleroderma renal kriz ve pulmoner arteriyel hipertansiyonla sonuçlanır. Kollajen artımı ile gelişen fibrozis ise deri değişiklikleri, pulmoner parankimal hastalık ve gastrointestinal dismotiliteye yol açar. Bazı olgularda ise inflamasyon, tendonlarda çekilmeye ve sinovite yol açarken; kalsinozisin ne ile ilişkili olduğu halen net değildir.

Raynaud fenomeni soğuğa maruz kalan eller gibi vücudun uç bölgelerinin küçük damarlarında vazospazm oluşmasına bağlı gelişir. Raynaud fenomeni tipik olarak soğuğa maruz kalınınca gelişse de nadiren emosyonel stresle de tetiklenebilir. Raynaud fenomeni (primer) genel populasyonda yaygın bir durum olup (ABD'de erişkin toplumda %5-10 civarında) çoğunda Konnektif Doku Hastalığı (CTD) ile ilişki yoktur. Primer Raynaud fenomeni dijital ülserlere ya da gangrene yol açmaz.[1,5,6,7]

Sistemik Skleroz'da görülen sekonder Raynaud fenomeninde ise soğuğa maruziyetle gelişen mikrovasküler vazospazm kronik iskemiye ve neticede parmak uçlarında küçük doku kayıplarına yol açar. Dijital ülserler proximal interfalangeal eklem extansör yüzeyi, metakarpofalangeal eklem extansör yüzeyi, unlar stiloid ve el bilek eklemleri gibi sık ve tekrarlayan minör travmalara maruz kalan ve ayrıca perfüzyonu diğer alanlara göre zaten daha kötü olan bölgelerde gelişir.

Raynaud fenomeni SSc'da sıklıkla diğer klinik belirti ve bulgular ortaya çıkmadan yıllar önce ortaya çıkan ilk klinik sunum şeklidir. Bunun yanı sıra bazı olgularda deri bulgularının sınırlı olması (yalnızca parmaklarda deri bulguları olabilir) gastroösefageal reflü gibi organ tutulumu ile ilgili semptomların toplumda yaygın ve nonspesifik olması gibi nedenlerle, SSc çoğu kez geç tanı konulabilen bir hastalıktır. RF ile başvuran olgularda Anti nükleer antikor (ANA) bakılması, ANA pozitif çıkan olgularda yüksek oranda eşlik eden CTD akla getireceğinden oldukça önemlidir (Şekil 2.2).[5,7]



Şekil 2.2. ANA boyanma özellikleri ve ilişkili hastalıklar

1980 yılında o zamanki adıyla American Rheumatism Society (şimdiki adıyla American Collage of Rheumatology) SSc için klasifikasyon kriterlerini belirlemiştir.[7,9] Tek majör kriter metakarpofalangeal eklemlerin proksimalinde deride kalınlaşma olması ve üç minör kriter ise; sklerodaktili, parmak uçlarında kalıcı iskemik değişiklikler (parmak ucunda doku kaybı, dijital küçük çukur skar dokuları, dijital ülserler) ve iki taraflı bazalde pulmoner fibrozis. SSc tanısı için majör kriterin yanı sıra iki minör kriter varlığı aranmaktadır. Bu klasifikasyon kriterinin spesivitesi %98 ve sensitivitesi %97 olarak bildirilmektedir. Ancak bu kriterler ile atlanan pek çok olgu olabilmektedir, örneğin CREST (calsinozis, RF, ösefageal dismotilite, sklerodaktili, telenjiektazi) olguları bu kriterleri karşılamamaktadır (Tablo 2.1).[8]

Tablo 2.1. Dört ülkenin SSc olgularının klinik bulguları

BULGU	**DİFFÜZ KUTANÖZ SİSTEMİK SKLEROZ (%)**			
	ABD (n=119)	**Fransa (n=30)**	**Almanya (n=484)**	**İtalya (n=177)**
Kalsinozis	23	16	NR	20
RF	97	100	94.2	94
Eklem tutulumu	98	70	56.6	22
Ösefagus Dismotilitesi	67	79	69.3	69
Akciğer Fibrozisi	30	57	56.1	71
İzole PAH	2	12	27.7	NR
Kalp Tutulumu	11	10	23	32
Azalmış LVEF	20	15	NR	NR
Renal Kriz	17	7	15.9	12
	SINIRLI KUTANÖZ SİSTEMİK SKLEROZ (%)			
	(n=128)	**(n=97)**	**(n=674)**	**(n=565)**
Kalsinozis	42	36	NR	22
RF	99	99	96.3	96
Eklem tutulumu	78	65	44.9	16
Ösefagus Dismotilitesi	67	63	59.2	55
Akciğer Fibrozisi	37	30	20.8	53
İzole PAH	31	9	60	NR
Kalp Tutulumu	19	14	12	23
Azalmış LVEF	6	12	NR	NR
Renal Kriz	2	0	9.1	6

RF: Raynaud fenomeni
PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

Sistemik Skleroz alt gruplarından olan sınırlı kutanöz hastalıkta, deri değişiklikleri el bileğinin altında ve dizin altında kalan cilt bölgelerinde belirgindir. Diffüz kutanöz hastalıkta ise el bileği ve dizin hem distali hem proksimali etkilenir ve trunkal deri tutulumu genellikle vardır. Yüz ise her iki formda da etkilenir.[1,2,7]

Tablo 2.2. SSc'da Anahtar Klinik Bulgular

(a) dcSSc
- Proximal deri bölgelerinin (gövde, üst kol, bacaklar) tutulumu ve yüz, boyun, eller, parmaklar, kolların simetrik etkilenimi
- RF ortaya çıktıktan sonra hızla diğer bulguların ortaya çıkışı (Akciğer, kalp, gastrointestinal sistem ve/veya böbrek gibi yaşamsal organların tutulumu)
- Antisentromer antikorların olmaması
- Klinik olarak hastalığın geniş bir sunumu olmasına karşın kötü prognoza sahip olması (10 yıllık sörvi %40-60)
(b) lcSSc
- Yüz, boyun dışında el bileği ve dizin altında kalan bölgeyi simetrik etkileyen deri tutulumu
- RF ortaya çıktıktan sonra aylar ve yllar içinde hastalığın progresyonu
- İç organların geç dönemde ve daha az ciddiyette tutulumu
- Antisentromer antikor varlığı
- 10 yıllık sörvi %70 ve üzerindedir
(c) Overlap sendromları
- Hem dcSSc hem de lcSSc bir ya da fazla CTD ile birliktelik gösterebilir
- SLE, SSc ve polimyozit bulgularını sunan ve anti-U1 RNP antikorları pozitif olabilen MCTD

CTD: Bağ doku hastalığı
MCTD: Mixt bağ doku hastalığı

Limitli kutanöz SSc tipik olarak RF ile başlar ve diğer bulgular değişen zamanlarda eklenerek hastalık progresyon gösterir. Buna karşılık dcSSc ise daha hızlı bir başlangıç ve seyir gösterir, sıklıkla ilk iki yıl içerisinde hem RF hem de organ tutulumu ile ilgili bulgular ortaya çıkar. Deri bulguları dcSSc'da ortaya çıktıktan sonra 1-5 yıl progresyon gösterir ve daha sonra stabilize olur. dcSSc olgularında deri tutulumunun ciddiyeti organ tutulumunun derecesi ile orantılı değildir. Deri tutulumu pik yaptıktan sonra bir miktar geriye dönüş olabilse de pulmoner, kardiyak ya da gastrointestinal tutulumda geriye dönüş olmadığı gibi progresyon hep devam eder. Ek olarak dcSSc'da hastalığın erken dönemlerinde, özellikle deride kalınlaşma olan dönemde skleroderma renal kriz riski yüksektir.[6,7,8,9]

Genel olarak diffüz deri tutulumu, ileri hastalık başlama yaşı, difüzyon kapasitesinin %40'ın altında olması, yoğun perikardiyal effüzyon varlığı, proteinüri, hematüri, renal yetmezlik, anemi, yüksek ESR ve EKG anormallikleri kötü prognoz ile ilişkilidir.[10,11]

Otoantikor profiline gelince hemen hemen tüm SSc hastalarında ANA pozitiftir. Sentromerik paternde ANA, genelde lcSSc formu ile ilişkili olup kısmen iyi prognozu gösterir ancak pulmoner arteriyel hipertansiyon, primer biliyer siroz ve ciddi dijital iskemi riski bu olgularda yüksektir. Antitopoizomeraz antikorları (yaygın bilinen adıyla anti-Scl 70) saptanan olgularda ciddi pulmoner fibrozis riski artmıştır. RNA polimeraz antikorları pozitif olan olgularda SSc renal kriz riski daha fazladır.[12]

2.2.EPİDEMİYOLOJİ

Sistemik Skleroz, tüm dünyada her ırktan insanı etkileyebilen bir hastalıktır. ABD'de tahminen her yıl, bir milyon insandan 9-19'u bu hastalığa yakalanmaktadır. Prevalansı ise her bir milyon insan için 28-253 olgu olarak tahmin edilmektedir. Bu rakamlar formal klasifikasyon kriterlerini karşılayan olgular için geçerli olup erken dönem ve hafif seyreden olgular eklenince rakam artmaktadır. Diğer tüm kollajen doku hastalıklarında olduğu gibi SSc'da da yaş, cinsiyet ve etnik köken önemli faktörlerdir. Kadınlarda erkeklere göre 3-5 kat daha fazla görülür. En sık başlama yaşı 15-40 olup, çocuk yaş grubunda nadirdir. Afrikalı Amerikalılarda beyazlara göre hem daha sıktır, hem başlama yaşı daha erkendir, hemde dcSSc, interstisyel akciğer hastalığı ve kötü prognoz ile yakın ilişkilidir. Anti-topoizomeraz I (Scl-70) ve U3-RNP antikorları ciddi hastalık ile ilişkilidir.[1,2,7,8] Anti-topoizomeraz I antikorları ile HLA DRB1*1101-1104 alleli ile Amerikalı beyaz ve siyah hastalarda, DRB1*1502 alleli Japon hastalarda ilişkili bulunmuştur. Ayrıca beyaz SSc olgularında HLA-DQB1 anti sentromer antikor ile ilişkili bulunmuştur.[6,8,13]

2.3. GENETİK VE ÇEVRESEL FAKTÖRLER

SSc hastalarının birinci derece yakınlarında hastalığın ortaya çıkışı için relatif risk 13 bulunmuştur. Ayrıca SSc hastalarının birinci derece yakınlarında diğer otoimmün hastalıkların görülme riski de normal populasyondan fazladır. SSc ile ilgili genetik çalışmalar immünite ve inflamasyonu düzenleyen genlerin, vasküler fonksiyonları ve bağ dokuda homeostazisi düzenleyen genlerin polimorfizmi üzerine yoğunlaşmıştır. Anjiyotensin Konverting Enzim, endotelin 1, nitrik oksit sentaz, B hücre markerları (CD19), kemokinler (monosit kemoatraktan protein 1), kemokin reseptörleri, sitokinler (interlökin 1 alfa, IL-4, Tümör Nekrozis Faktör-α), büyüme faktörleri ve onların reseptörleri (Connective Tissue Growth Factor, Transforming Growth Factor-β) ve ekstraselüler matriks proteinleri (fibronektin, fibrillin) ve daha pek çok olası etyopatogenetik faktörün gen polimorfizmi çalışılmıştır.[7,8,9,14]

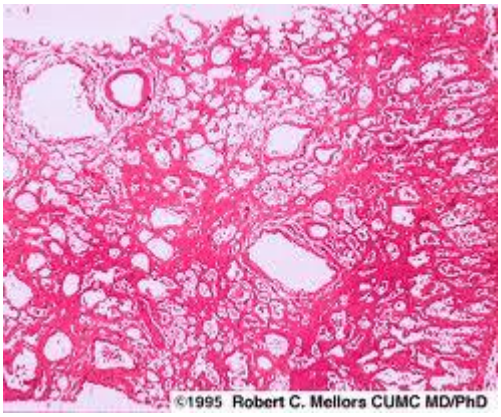
Çevresel faktörlerden en sık suçlananlar, enfeksiyon ajanları (özellikle virüsler), toksinler ve ilaçlardır. Human sitomegalovirus (hCMV) antikoru UL94 proteini, anti-topoizomeraz I antikoru ile benzerlik gösterir. Solid organ translantasyonu sonrası gelişen allograft rejeksiyonunda izlenen vaskülopatinin CMV enfeksiyonu ile tetiklendiğini gösteren yayınlar vardır. hCMV ile enfekte fibroblastlarda CTGF üretimi indüklenmektedir.[5,7,8]

Son yıllarda özellikle silika ve benzeri maddelere maruz kalan erkeklerde normal populasyona göre SSc riskinin arttığını gösteren birkaç yayın vardır. Bunun dışında polivinil klorid, epoksi resinler, aromatik hidrokarbonlar da suçlanmaktadır. Bleomisin, Pentazosin, kokain, fenfluramin deriveleri pulmoner hipertansiyon ile ilişkilidir. [5,8]

2.4. PATOLOJİ VE PATOGENEZ

Küçük arter ve arteriyollerde obliteratif vaskülopati ve buna eşlik eden hedef organlardaki interstisyel fibrozis SSc için tipik histopatolojik bulgulardır. Erken

dönem olgularda perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu görülebilir. Ciltteki inflamatuar infiltrasyonda ana hücre CD4+ T lenfositlerdir. Ek olarak CD8+ T hücreler, monosit/makrofajlar, plazma hücreleri, mast hücreleri ve B hücreleri de saptanır. Oysaki akciğer infiltrasyonunda esas hücre CD8+ T lenfositlerdir. Hem deri hem de akciğer infiltratlarında görülen eozinofiller degranüledir (Resim 2.1).[1,12,15]



Resim 2.1. SSc'lu bir olgunun akciğer biyopsisi histopatolojik görüntüsü

Sistemik Skleroz'da küçük ve orta çaplı damarlarda intimal proliferasyon luminal daralma ile sonuçlanır. Obliteratif vaskülopati en sık kalp, akciğer, böbrek ve intestinal traktı etkiler. SSc'da normal konnektif dokuda olan tip 1 kollajen, fibronektin, proteoglikanlar ve diğer yapısal makromolekülleri içeren fibrozis vardır. Bu proçes ilerledikçe normal parankimal dokuda parçalanma, doku çatısında bozulma ve nihayet fonksiyonel kayıpla sonuçlanır. Deride fibrozis ve inflamatuar hücre birikimi sonucu kıl folliküllerinde, ter bezlerinde ve diğer yapılarda obliterasyon gelişir. Kollajen birikimi ilerledikçe cilt altı yağ doku baskılanır ve epidermis atrofik hal alır.[1,6,8]

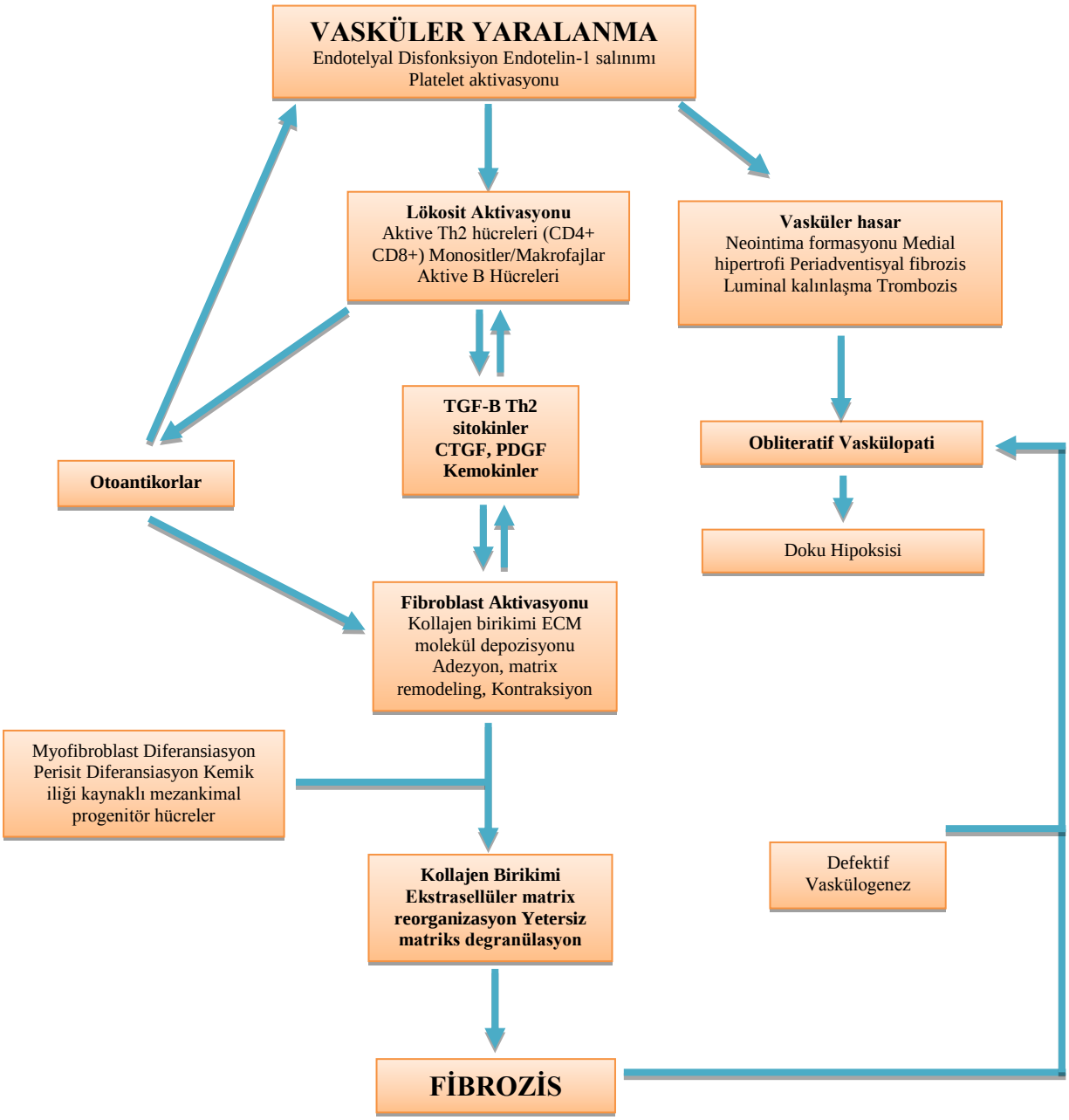
Gastrointestinal sistemde ağızdan rektuma kadar her bölge tutulabilir. Ösefagusun alt kısmı etkilenir ve lamina propria ve submukozada fibrozis, kas dokuda atrofi ve karakteristik vasküler lezyonlar izlenir. Kronik reflü sonucu ösefagusta inflamasyon, ülserasyon, peristaltik aktivitede bozulma, striktür gelişimi ve buna bağlı obstrüksiyon olabilir.[1,6,8]

Akciğerlerde hastalığın erken tutulum döneminde alveoler duvarda CD8+ lenfositler, makrofajlar ve eozinofillerden zengin infiltrasyon vardır. lcSSc olgularında fibrozis yoktur ya da minimaldir, predominant histopatolojik görüntü vasküler hasardır. dcSSc olgularında ise fibrozis ve vasküler hasar beraber ilerler. Alveoler interstisyumda kollajen ve diğer bağ doku proteinlerinin birikimi pulmoner fibrozis ile sonuçlanır. Alveoler septada progressif kalınlaşma obliterasyona ve bal peteği görüntüsüne yol açar.[1,6,8,9]

Kalpte ise myokard ve perikard etkilenir. Arteriyollerde intimal proliferasyon luminal daralmaya ve bu da iskemi-reperfüzyon hasarına yol açar.[1,6,8,9,10]

Böbrekte interlobuler arterler esas etkilenir. SSc renal krizde saptanan histopatolojik bulgular trombotik trombositopenik purpura ile aynıdır. Renal küçük arterlerde intimal proliferasyon, elastik laminada reduplikasyon, lumende daralma, tromboz ve mikroanjiyopatik hemoliz gözlenir.[1,6,8,14]

SSc'da vaskülopati kapillerleri, arteriyolleri ve daha büyük damarları etkiler. Myointimal hücrelerde proliferasyon, bazal membranda kalınlaşma ve adventisyal fibrozis izlenir. Endotelyal hücrelerde interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM 1) expresyonu artmıştır. Tüm bu progressif vasküler hasarın sonucunda endotelyal hücrelerde kalıcı hasar ve apopitozis gelişir (Şekil 2.3). Hasarlı endotel ve bu hasarlı endotelden salınan tromboxan trombosit agregasyonuna yol açar. SSc hastalarında kemik iliğinden derive CD34+CD133+ endotelyal progenitör hücreler dolaşımda belirgin azalmıştır.[1,6,9,10,14,16]



Şekil 2.3. SSc'da fizyopatolojik mekanizmalar

2.5.HÜCRESEL VE HUMORAL İMMÜNÜTE

Hastalığın erken dönemlerinde deri ve etkilenen organlara infiltre olan T hücreler CD3, CD4, CD45 ve HLA gibi aktivasyonu gösteren markerlar exprese ederler. Dolaşımdaki CD4+T hücreler yüksek miktarda kemokin reseptörleri ve alfa 1 integrin exprese ederler ve bunun sonucunda endotel ve fibroblastlara bağlanma afiniteleri çok artar. Endotelyal hücreler ICAM-1 ve diğer adezyon moleküllerini

exprese eder, aktive makrofaj ve T hücreler IL-4 ve IL-13 sekrete ederler. Th2 kaynaklı bu sitokinler immün regülasyon ve matrix birikiminde güçlü bir modülatör olan TGF-β'yı uyarırlar. Aşağıdaki tabloda SSc patogenezinde rol oynadığı düşünülen sitokinler, büyüme faktörleri ve biyolojik aktif moleküllerin kaynaklandıkları hücreler, yol açtıkları sonuçlar, SSc hastalığında neden oldukları patolojiler özetlenmiştir.[1,5,6,14,16,17,18]

Tablo 2.3. SSc Patogenezinde Suçlanan Sitokinler, Growth Faktörler, Biyolojik Aktif Substratlar ve Rolleri

Substrat	Kaynaklandığı Hücre	Patojenik İlişki	SSc'daki Etki
IL-1	Monosit, Makrofaj	Fibroblastlardan IL-6 ve PDGF-α üretimi	Deri fibroblastlarında üretimin arttırılması
IL-4	Th2 lenfositler	Fibroblast proliferasyonunu, Kemotaxisi, TGF-β, CTGF ve TMIP-1 üretimini uyarır	T lenfositlerden IL-4 üretimini, kültüre fibroblastlardan protein ve gen expresyonunu arttırır
IL-6	Fibroblast, makrofaj Endotelyal hücre, B ve T hücreler	Kollajen ve TMIP-1 sentezini uyarır, Th2 hücrelerde immün yanıtı indükler	İnvitro koşullarda PBMC ve fibrobastların üretimini arttırır
IL-8	Alveoler makrofajlar, Akciğer ve deri fibroblastları	Nötrofil aktivatör ve kemo atraktanların üretimini ve fibroblast kemotaxisini uyarır	Serum, BAL ve deri örneklerinde düzeyi artmıştır
IL-10	Aktive B hücreler monositler	Th2 aracılı immün yanıtı uyarır, kollajen sentezi artar	Serum düzeyi artmıştır
IL-13	Th2 lenfositler	TGF-β ilişkili ve ilişkisiz mekanizmalar ile fibrozisi uyarır	Serum düzeyi artmıştır
IL-17	Th1ve Th2 lenfositler	Fibroblast proliferasyonunu, kollajen sentezini, IL-6 ve PDGF ile uyarılmış makrofajlardan TNF-α ve IL-1 üretimini, endotelyal hücelerden IL-1, IL-6, ICAM-1 ve VCAM-1 üretimini uyarır	Serum düzeyi artmıştır deriden aşırı üretilir
TGF-β	Makrofaj, fibroblast T ve B hücre, rombosit, endotel	Fibroblast proliferasyonunu, CTGF ve endotelin-1 yapımını, kollajen, fibronektin üretimini, TGF-β ve PDGF reseptör expresyonunu uyarırken, MMP ve TMIP-1 sentezini azaltarak extraselüler matrix yıkımını baskılar	Deride artmış miktardadır, TGF-β efektörleri Smard2, Smard3 expresyon ve fosforilasyonu artar
CTGF	Fibroblast, endotel, düz kas hücresi	TGF-β, IL-4 ve VEGF'yi uyarır, fibroblast proliferasyon ve kemotaxisini arttırarak extraselüler matrix üretimini uyarır	Serum düzeyi artmıştır, in vitro fibroblast ve deride gen sunumu yüksektir
TNF-α	Makrofaj, T ve B hücre, endotel, fibroblast, vasküler düz kas hücresi	Hem fibrotik hem de antifibrotik yanıtı uyarır	SSc'da tedavide TNF-α antagonistlerinin etkinliği ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir
MCP-1	Makrofaj, fibroblast endotel	Kollajen üretimini uyarır, Th2 ve monosit migrasyonunu düzenler	Serum düzeyi yüksektir, hasta deride düzeyi yüksektir
MCP-3	Deri fibroblastları, mononükleer hüceler	Kollajen promoter-reporter gen sunumunu arttırır	Hasta deride düzeyi yüksektir
PDGF	Trombosit, makrofaj endotel, fibroblast	Fibroblastlar için mitojen ve kemoatraktandır, kollajen, fibronektin, proteoglikan yapımını, IL-6, TGF-β, MCP-1 sekresyonunu uyarır	BAL ve deri örneğinde yüksek bulunmuştur
IGF-II	Fötal hücreler	SSc akciğer fibroblatlarında Tip-I kollajen ve fibronektin yapımını uyarır	SSc akciğer tutulumunda gen ve protein sunumu artmıştır
AT-II	Deri fibroblastları	Tip-I kollajen yapımı artar	lcSSc olgularında serum ve deri örneğinde düzeyi artmıştır

2.6. KLİNİK SUNUM

2.6.1. Deri Tutulumu

Ana bulgu kalınlaşmış deridir. Bunun dışında ellerde ve nadiren ayaklarda şişme, kaşıntı, hiper ve/veya hipopigmente lekeler, telenjektaziler, kalsinozis, dermal ülserler, parmak uçlarında küçük çukur skarlar ya da parmak gangreni gibi çok değişik deri bulguları olabilir. Genellikle ilk bulgu olan RF ortaya çıktığında hastalarda aynı zamanda ellerde şişme şikayeti de olur. Bunu distalde başlayan ancak proximale de ilerleyen deri kalınlaşması izler ve üst extremitedeki deri değişiklikleri alt extremiteye göre çok daha belirgindir. Kaşıntı ve deride yüzeyel temasla hissedilen ağrı erken semptomlar olup fibrozis ilerledikçe varlıklarını sürdürür ve hatta progresyon gösterebilirler.[1,6,8,9]

Diffüz hiperpigmentasyon derinin kronik inflamasyonuna bağlı olup zamanla noktasal hipopigmentasyon alanları eklenip tuz-biber görüntüsünü yaratır. Zaman geçtikçe özellikle yüz, eller ve gövdede yoğun şekilde pigment kaybı gelişir.

Telenjektaziler en sık parmaklar, avuç içi, elin dorsali ve yüzde görülür. Telenjektaziler üzerine basmakla solar ve başlangıçta 1 mm ve daha küçük olan bu lezyonlar zamanla büyür, ayrıca dudak kenarı ve oral mukazada gelişenler parlak kırmızı renkte olurlar. Telenjektaziler nadiren alt extremitede gelişir. Gastrointestinal sistemde gelişen telenjektaziler ciddi kan kaybına yol açabilse de diğer alanlardaki telenjektaziler sadece kozmetik problem yaratırlar.[1,6,9]

Dijital iskeminin yol açtığı dijital küçük oyuk şeklinde skarlar, ülserler ve gangren ağrılı lezyonlardır. Ülserler derinin kalınlaştığı, doğal olarak kanlanmanın az olduğu, sık minör travmalara maruz kalan MCP, PIP, el bileği malleoller gibi kemiklerin çıkıntı yaptığı yerlerde gelişirler. Ülser gelişimine enfeksiyonların katkısı yoktur ancak ülser enfekte olduğunda bu ülseri kronikleştirir. Dijital gangren geliştiğinde ise bu durumun hızla cerrahi olarak tedavisi gerekir. Tüm bu lezyonlar sonucu gelişen oto amputasyonlar ve cerrahi müdahalelerin de katkısıyla çok miktarda doku kaybı gelişebilir (Resim 2.2).[1,4,5,6]



Resim 2.2. SSc'lu bir olguda otoamputasyon

Kalsinozis kutis genelde hastalığın geç dönemlerinde gelişir, lcSSC'da daha sık karşımıza çıkan bu bulgu dcSSc olgularında oldukça geç dönemde oluşur. Kalsinozis daha çok ellerde ve önkolda ve yanı sıra bilekler, dizler ve bacaklarda da oluşabilir. Bu lezyon deride yırtılmaya ve sonucunda sekonder enfeksiyonlara sebebiyet vererek klinik problem oluşturur.

%95'ten fazla SSc hastasında deride kalınlaşma olur. Çok az bir grup hastada ise RF, tipik gastrointestinal semptomlar, pozitif otoantikorlar ve/veya telenjektaziler olup skleroz yoktur (skleroderma sine sklerozis). Bu olgularda tanı zordur ve prognoz lcSSc'a benzemektedir.

2.6.2.Gastrointestinal Tutulum

Sistemik Skleroz'da deriden sonra en sık etkilenen sistem gastrointestinal sistemdir. Tutulumun derecesine bağlı olarak semptomlar da geniş bir spektrum sergiler. Retrosternal yanma, disfaji, ösefageal striktür gelişimine bağlı semptomlar, eroziv ösefajit, gastrit, gastrik antral vasküler ektazi, postprandial şişkinlik, erken doyma, kilo kaybı, konstipasyon, malabsorbtif diyare gibi çok değişik semptomlar izlenebilir.

Gastrointestinal semptomların büyük kısmı gastroösefageal sfinkterdeki basıncın azalmış olmasından dolayı gelişen gastroösefageal reflü (GERD) ile ilişkilidir. Gastrointestinal traktta gelişen dismotilitenin nedenleri; erken nöronal etkilenimin

sonucunda oluşan düz kas atrofisi, fibrozis ve tamir mekanizmalarının hatalı işlemesi olduğu tahmin edilmektedir.

Hastalığın erken döneminde ösefagusta peristaltik dalgalarda koordinasyon bozulurken, ileri dönemde peristaltizm tümü ile kaybolur. Kronik GERD mukozal erozyona, displaziye, striktür gelişimine ve gece gelişen aspirasyonlara reaktif hava yolu hastalığına yol açar.[1,4,5,6]

Sistemik Skleroz hastalarında gelişen intestinal dismotilite bakteriyel aşırı çoğalmaya ve bu da malabsorbsiyona, ishale yol açabilirken, kolonik dismotilite ise bazen çok ciddi olabilen konstipasyona yol açar.

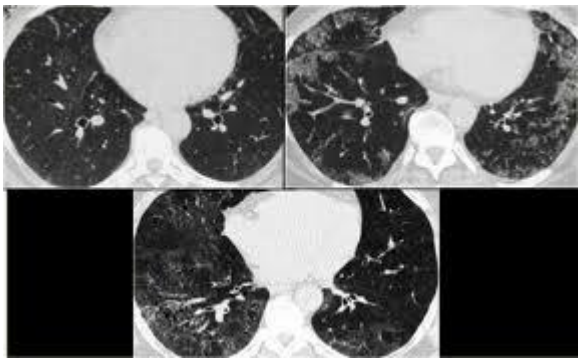
Primer Biliyer Siroz SSc olgularında normal populasyona göre daha sık karşımıza çıkar.

2.6.3. Pulmoner Tutulum

Pulmoner hastalık SSC da temel mortalite nedenidir. Özellikle dcSSc olgularında pulmoner fibrozis riski daha yüksektir. Akciğer tutulumu erken dönemde asemptomatiktir. Kuru öksürük ya akciğer tutulumunun geç dönemindeki semptomdur ya da reflüye bağlıdır.

Pulmoner fonksiyon testleri restriktif patern sunar ve periyodik olarak testin tekrarlanması pulmoner tutulumun progresyonu ile ilgili objektif bilgi verir. Vital kapasitede azalma, akciğer volümlerinde azalma ve/veya karbon monoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) azalma restriktif değişikliği hassas olarak gösterirken tek başına DLCO'da azalma daha çok pulmoner hipertansiyonu düşündürür.[1,4,5,12]

Bilgisayarlı Tomografi (BT) akciğerlerdeki erken fibrotik değişiklikleri saptamada oldukça hassas bir görüntüleme yöntemidir. Yüksek rezolüsyonlu BT ile saptanan buzlu cam manzarası inflamasyon ve alveoliti düşündürür. Bu aşamada bronkoalveoler lavaj sıvısında nötrofil ve/veya eozinofil varlığı aktif inflamasyon düşüncesini destekler. Özellikle antitopoizomeraz antikoru pozitif hastalarda pulmoner fibrozis daha sıktır (Resim 2.3).[1,4,5,11,12,19]



Resim 2.3. SSc'da intestisyel akciğer tutulumuna ait tomografi görüntüleri

Pulmoner Hipertansiyon iki ana patolojik süreç sonucu oluşur. İlki Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) derken kastedilen akciğer damarlarında destrüksiyon ve obliterasyona bağlı pulmoner fibrozis ya da rekürren tromboembolik hastalık ya da skleroderma vaskülopatisi sonucu gelişen pulmoner hipertansiyon, ikincisi ise diastolik disfonksiyon, konjestif kalp yetmezliği ya da valvuler hastalık gibi kardiyak output azalması sonucu gelişen pulmoner hipertansiyondur.[4,6]

Pulmoner hipertansiyon olgularında solunum fonksiyon testlerinde azalmış DLCO dışında diğer parametreler normaldir. Sağ kalp kateterizasyonu sadece şüpheli olgularda yapılarak hem pulmoner arterin basıncını ve hem de pulmoner kapiller wedge basıncını kesin saptamada yararlı olur.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda semptomlar başlangıçta oldukça siliktir. Erken semptomlar nonspesifik olup dispne oldukça geç ortaya çıkan bir semptomdur. Pek çok PAH gelişmiş SSc olgusunda antisentromer antikor pozitiftir. lcSSc olgularında PAH hastalığın geç döneminde gelişir. SSc olgularında mortalite izole PAH olguları ile sekonder PAH eklenmiş pulmoner fibrozis olgularında benzer olup, sadece pulmoner fibrozisi olan SSc hastalarından daha kötüdür. PAH insidansı SSc olgularında sağ kalp kateterizasyonu uygulanarak bakıldığında %8-12 arasındadır. Aynı olgularda ekokardiyogram (EKO) ile bakıldığında insidans iki katı çıkmaktadır. Ancak EKO uygulanması kolay bir teknik ve noninvaziv bir inceleme olduğundan pratik uygulamada tercih edilmektedir. Ciddi pulmoner hipertansiyon gelişimi için risk faktörleri ileri yaş, lcSSc olması ve daha tanı anında pulmoner arter basıncının yüksek bulunmuş olmasıdır.[6,20]

2.6.4. Kardiyak Tutulum

Sistemik Skleroz olgularında EKG değişikliklerine sık rastlanmakta olup nedeni perikard ve miyokardın etkilenimidir. Klinik olarak aşikar kalp patolojisi sık değildir, olsa bile hastalığı geç dönemlerinde ortaya çıkar ve kötü prognozla ilişkilidir. SSc kalbin ileti sistemini etkileyerek pek çok aritmi şeklinin ortaya çıkmasına yol açar. Myokardda histopatolojik olarak yama tarzında fibrozis saptanır. Perikardda az-orta miktarda sıvıya sık rastlanır, asemptomatiktir ve nadiren çok fazla miktarda sıvı topanabilir ve bu durum kötü prognoz ile ilişkilidir.[1,6]

2.6.5. Renal Tutulum

Anjiyotensin Converting Enzim (ACE) inhibitörlerinin uygulanmaya başlanmasından önce SSc renal kriz en sık ölüm nedeniydi. SSc renal kriz genelde hastalığı hızlı progresyon gösteren olgularda normal seyreden tansiyon arteriyelin aniden ve çok fazla yükselmesi ile karaterizedir. Klinik olarak malign hipertansiyon, şiddetli baş ağrısı, inme ve kalp yetmezliği olabilir. Kreatinin değeri yükselir, proteinüri ve mikroskopik hematüri saptanır, mikroskopik anjiyopati sonucu anemi ve trombositopeni gelişir. ACE inhibitörleri ile tansiyon normale getirilebilir ise tüm bu bozukluklar tümü ile normale dönebilir.[1]

Sistemik Skleroz renal hastalık için risk faktörleri cilt bulgularının hızla ilerlemesi, hastalık süresinin 4 yıldan kısa olması, anti-RNA polimeraz antikor varlığı, yeni gelişen anemi, yeni gelişen kardiyak problem, yüksek doz kortikosteroid kullanımı ve Siklofosfamid kullanmış olmak. Renal hastalığı olan olgularda kötü prognostik kriterler ise ileri yaş, kreatinin değerinin 3 mg/dl'den fazla olması, kan basıncının 3 günden uzun yüksek seyretmiş olması, erkek sex ve beraberinde konjestif kalp yetmezliği olması. ACE inhibitörlerinin yaygın kullanılmaya başlanmasından sonra SSc renal kriz çok az görülmeye başlanmıştır.[1,5,6]

2.6.6.Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Karakteristik olarak eklem kontraktürleri, tendon sertleşmesi, myopati, myozit, kemik rezorbsiyonu, ciltte kalsifikasyonlar, sinovit ve kompresyon nöropatileri karşımıza çıkar. İnflamatuar sinovit olmaz ancak eklemlerde (üzerlerindeki deride gelişen restriksiyon sonucu) kontraktürler gelişir. Eller, dirsekler ve el bilekleri en sık etkilenen eklem bölgeleridir. Buna karşılık hareket açıklığının en fazla kısıtlandığı eklemler omuzlar, kalça, dizler ve ayak bilekleridir. Tendon sürtünme sesi tendon yüzeyinin inflamasyonuna bağlıdır, hareketle tendon bölgesinde ağrı olur ve palpasyon ile sürtünme hissedilebilir. Palpasyon yetersiz kalırsa steteskop ile sürtünme sesi duyulabilir.

En sık etkilenen tendonlar ayak bileği dorsiflexor tendonları, parmakların extensör tendonları ve dizin extensör tendonlarıdır.

SSc myopatisi genelde proximal kasları tutan ılımlı ve nonprogressif bir myopatidir. Serum Kreatinfosfokinaz düzeyi normal ya da hafif yüksektir. Kas biyopsisinde kas liflerinin yerini fibrotik dokuya bıraktığı ve yanı sıra lenfositik infiltrasyon izlenir.

Osteolizis ya da kemik rezorbsiyonu parmaklarda olur (Resim 2.4) ve %40-80 hastada görülür, nedeninin dijital iskemi olduğu düşünülmektedir. Başka kemik bölgeleri osteolizisten çok daha nadiren etkilenir.[1,4,5,6]



Resim 2.4. Osteolizis

Sistemik Skleroz'da artrit non eroziv olup inflamatuar sinovit daha çok el ve ayağın küçük eklemlerini etkiler. SSc sinoviti genellikle antiinflamatuar ajanlara (MTX de dahil) iyi yanıt verir.

Sistemik Skleroz'daki en yaygın kompresyon nöropatisi karpal tünel sendromu olup genelde hastalığın ödemin fazla olduğu erken dönemlerinde görülür.

2.7. TEDAVİ

Sistemik Skleroz olgularında tedavide temel yaklaşım her hasta için bireysel tedavi düzenlenmesi olup ne yazık ki tedavilerin çoğu semptomları gidermeye yöneliktir. Bunun yanı sıra yaşamı tehdit edebilecek organ tutulumlarında ise organ hasarını durdurmaya yönelik tedavi protokolleri belirlenir (Tablo 2.4). [11,17,18,21]

Tablo 2.4. SSc'da Organ Temelli Tedavi Seçenekleri

SİSTEMİK SKLEROZDA ORGAN TEMELLİ TEDAVİ						
GENEL YAKLAŞIM	**SEMPTOMATİK**	**VASKÜLER**			**İMMÜN/FİBROTİK**	
Fizik Tedavi	Atrrit	**RF**	**PAH**	**SRC**	Siklofosfomid	Deneysel
Nutrisyon	Tendinit	Kalsiyum K.B.	Bosentan	ACEI	MMF	Stem cell Tx
Eksersiz	Myozit/Myopati	SSRI	Sialdenafil	BP Kontrol	MTX	Anti-TGF-B
Emosyonel Destek	Gastrointestinal	ACEI/ARB	İnhale İlloprost			Anti-CTGF
	GERD	Topikal NTG	ıv Epoprostenol			Anti-MCP-1
	Striktür	PDE-5 inhibitör	sc Trepostinil			İmatinib
	GAVE	Bosentan				Pirfenidone
	Diare					

Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) gelişmiş olgularda FDA onaylı devamlı intravenöz infüzyon ile Epoprostenol ve intravenöz ya da subkutan uygulanabilen Treprostinil ilaçları ilk kuşak tedavi ajanlarıdır. PAH etyopatogenezinde artmış endotelin ve azalmış nitrik oksit ve prostasiklin suçlandığı için tedavide prostasiklinler kullanılmaktadır. Günümüzde giderek artan sıklıkta kullanılan inhale Iloprost hem hemodinamide düzelmeye yol açar hem de pulmoner fonksiyonları düzeltir. Endotelin 1'in PAH etyopatogenezindeki rolü anlaşıldıkça Endotelin Reseptör Antagonisti (ERA) Bosentan sık kullanılır olmuştur. Ayrıca fosfodiesteraz-5 inhibisyonu ile cGMP metabolizmasını inhibe eden Sildenafil pulmoner vazodilatasyon yaparak semptomları azaltır.[11,17,18]

Sistemik Skleroz renal krizde ise ACE inhibitörlerinden daha etkin bir ilaç henüz bulunamamıştır. Anjiyotensin Reseptör Blokerleri olasılıkla SSc renal krizde etkindirler diye düşünülse de yeterli veri yoktur.

Raynaud Fenomeni'nin tedavisinde temel hedef komplikasyonları önlemektir. Kalsiyum kanal blokerleri; amlodipin, nifedipin, felodipin RF'nin başlangıç tedavisinde kullanılır. Selektif bir Seretonin reuptake blokeri (SSRI) olan Fluoxetin RF'nde etkinliği gösterilmiş tek SSRI'dır.[9,18]

Dijital iskemi ve ülserasyon tedavisinde intermittan intravenöz Iloprost özellikle kış aylarında verilir. Dijital ülser tedavisinde Sildenafil ve Bosentan'ın da etkinliği kanıtlanmıştır. Dijital ülserleri hem iyileştirdiği hem de yeni ülser gelişimini engellediği gösterilmiş tek ajan Bosentan'dır.[9]

İnterstisyel akciğer hastalığı ve myozitte kullanılan Siklofosfamit bu olgularda kısıtlı yarar sağlamaktadır.

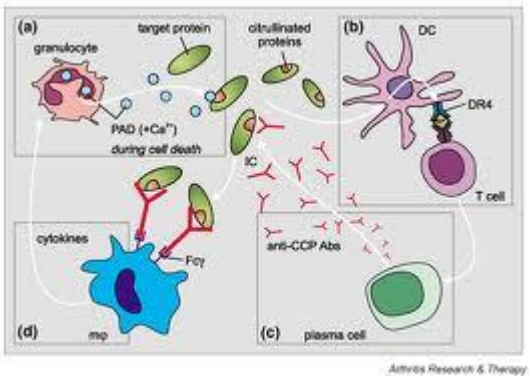
Myozitli olgular ve erken ödematöz dönem diffüz kutanöz olgularda Methotrexat'ın kısmi yararı gösterilmiştir. Gene erken dönem diffüz kutanöz olgularda ve interstisyel akciğer hastalığında Mikofenolat Mofetil'in yararı ile ilgili az sayıda çalışma vardır.[18]

D-penisillamin ve rekombinant insan relaxin fibrozise karşı etkin gibi görünse de klinik sonuçlar hayal kırıklığı yaratmıştır. SSc patogenezinde etkinliği artık çok iyi bilinen TGF-β'ya karşı geliştirilen antikor ile yapılan çalışmada erken sonuçlar oldukça heyecan vericidir. [11,17,18,21,22,23]

2.8. ACPA

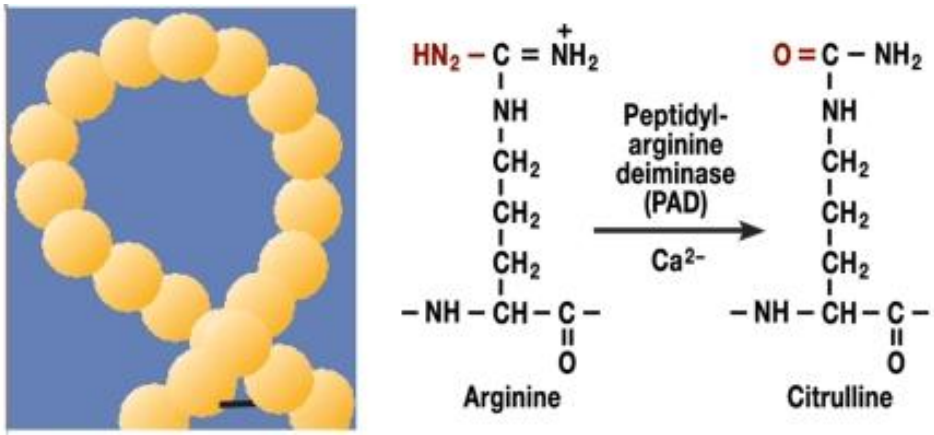
1979 yılında Anti Keratin Antikorlar (AKA) keşfedildiğinde RA için çok spesifik olduğu gözlemlendi. Hedef antijen keratin üreten epitelyal hücrelerden üretilen spesifik bir protein olan fillagrindir. Fillagrin sadece epitelyal hücrelerden salınır ve başka hiçbir hücreden kaynaklanmaz, patogenetik önemi tam belli değildir.

Schellekens ve arkadaşları sadece sitrüline form fillagrinin AKA tarafından tanındığını göstermişlerdir (Şekil 2.4).[19,24,25,26]



Şekil 2.4. ACPA oluşumu

Sitrüllinizasyon posttranslasyonel bir modifikasyon mekanizması olup arginin rezidülerinin enzimatik deiminasyon ile sitrüllin rezidülerine dönüşümü olup bu proteinin üç boyutlu yapısında değişikliğe yol açar (Şekil 2.5). Sitrüllinasyon programlı hücre ölümü olan apopitozda ve hücrenin farklılaşmasında fizyolojik ve biyokimyasal bir rol oynar.[3,14,19]



Şekil 2.5. ACPA'nin kimyasal yapısı

Anti-Citrullinated Protein Antibody (ACPA) Romatoid Artrit'te önce birinci kuşak denilen izole saf fillagrin ölçümü esasına dayanan ELISA ile ölçülmüş, daha sonra ise sentetik peptit antijenlerin kullanıldığı ELISA tekniği geliştirilmiştir. Üçüncü kuşak ACPA ise hem pahalı olduğundan hem de ikinci kuşağa göre spesivite ve

sensitivitesi daha fazla olmadığından fazla rağbet görmemiştir. ACPA RA'da hem tanı koymada hem prognozu belirlemede önemli bir biyomarker olarak tanınmıştır.

Anti-Citrullinated Protein Antibody varlığı RA dışında SLE, Sjögren Sendromu (SS), vaskülitler, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) ve Behçet Hastalığı gibi daha pek çok patolojide araştırılmış ancak hastalık ile ACPA titresi arasında bu ve benzeri hastalıklarda ilişki gösterilememiştir. RA dışında sadece Psöriatik artritte az sayıda yayında prognozla ilişkilendirilmiştir.[26,27,28,29]

Sistemik Skleroz otoinflamatuar bir hastalık olduğundan ve bugüne kadar SSc için ucuz, kolay ulaşılabilen, güvenilir bir prognostik biyomarker tanımlanmamış olduğundan anti-ACPA antikorların SSc prognozunu tayinde değeri olup olmadığı bu çalışmada araştırılmıştır. Bu kesitsel çalışmanın amacı Sistemik Skleroz tanısı olan hastaların yaş, demografik özellikler hastalığın diffüz ya da limitli tutulum özelliği gösteriyor olması, pulmoner tutulum, pulmoner arteriyel hipertansiyon olup olmaması gibi kriterlerin aralarında bir korelasyon olup olmadığını ve temel amaç olarak ta hastalığın gidişatı ile ilişkileri araştırılmıştır.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran ya da aynı bilim dalının yataklı hasta servisinde yatırılarak incelenen, ACR 1980 kriterlerine göre SSc tanısı almış, 18 yaş üzeri olgulardan seçildi. Çalışmaya 8'i erkek 66 tanesi kadın olmak üzere toplam 74 olgu, onam formu imzalatılarak dahil edildi.[4] Çalışmada kontrol grubu, çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinden ve kötü prognostik kriterler taşımayan olgulardan oluşturuldu. Romatoid Artrit overlap'i olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar gruplandırılırken kötü prognozlu grup EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) verileri baz alınarak belirlendi. EUSTAR kohortunda toplam 5860 hastanın (28 Avrupa ülkesi ile 6 Avrupa dışı ülkeden toplam 145 merkez çalışmaya verilerini bildirmiştir) 5268 hasta yılı takip dataları toplanmıştır. Hastaların %80,6'sı kadın olup ortalama yaş 57 saptanmıştır. Her 1000 hasta yılı başına 68 ölüm gerçekleşmiş olup hastanın ölüm yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, hastalığın tutulum şekli (dc ya da lc), antikor statusu, modifiye Rodnan deri skoru, DLCO kapasitesi ve hatta dispne mortalite için belirleyici bulunmamıştır. Daha sonra elde edilen verilerle Cox regresyon analizi yapıldığında SSc için sörvi süresini azaltan bağımsız risk faktörleri proteinüri (Hazard Ratio 3,3), PAH (HR 2.1), RF başlama yaşı (HR 1,2) ve DLCO'da azalma (HR 1,6) olarak saptanmıştır. EUSTAR veri tabanında Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon ve pulmoner fibrozis SSc'da ölüm nedenleri içinde en önemli risk faktörleri olarak bildirilmiştir.[5]

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. 18 yaş ve üzerinde olanlar
2. ACR kriterlerine göre SSc tanısı kesin olanlar
3. Dosyalarında EKO ile saptanmış Pulmoner Arter Basıncı (PAP) verisi olan hastalar
4. Dosyalarında Akciğer tomografisi ve difüzyon testi sonuçları bulunan hastalar
5. Çalışmaya katılmayı onam formu imzalayarak kabul eden olgular

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. 18 yaşın altında olanlar
2. Eşlik eden Romatoid Artriti olanlar
3. Aktif artriti olan hastalar
4. Zihinsel ya da psikiyatrik problemi olanlar
5. Malignitesi olanlar

Hastalardan rutin tetkikleri sırasında alınan venöz kan 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı ve bu örnekler analiz gününe kadar -20 ˚C ısıda saklandı. Daha sonra bu serum örneklerinden enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) tekniği ile ikinci kuşak tarama kiti (EUROIMMUN, Lubeck; Germany) kullanılarak ACPA ölçümleri yapıldı. Kullanılan ELISA yönteminde ACPA için cut off değeri 5 ünite olup bizim hasta grubumuz için belirlenmiş bir cut off değeri yoktur.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz yapılırken hastalar PAH ve pulmoner fibrozisleri (PF) olup olmadığına göre iki gruba ayrıldı. Her iki grubun yaş, cinsiyet, hastalığın tutulum şekli (dc ya da lc), ANA boyanma özellikleri, hastalık süreleri, eklem tutulumu olup olmadığı gibi demografik verileri kaydedildi. PAH ve PF olup olmadığına göre iki gruba ayrılan hastaların ACPA düzeyleri arasında fark olup olmadığı istatistiksel olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler "SPSS for Windows 17.0.0" ortamında kodlanarak bilgisayara kaydedildi. Çapraz tablolarda Pearson chi-square ve Fisher's Exact testleri; ikili grupların yaş, ACPA, hastalık süreleri gibi verilerin aralarında fark olup olmadığı; parametrik olanlarda Student's t testi, nonparametrik olanlarda Mann Whitney U testleri ile; yaş, ACPA ve hastalık sürelerinin aralarında korelasyon bulunup bulunmadığı Pearson's korelasyon ve Spearman korelasyon testleri ile değerlendirildi. Bütün testlerde $p<0,05$ istatisiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

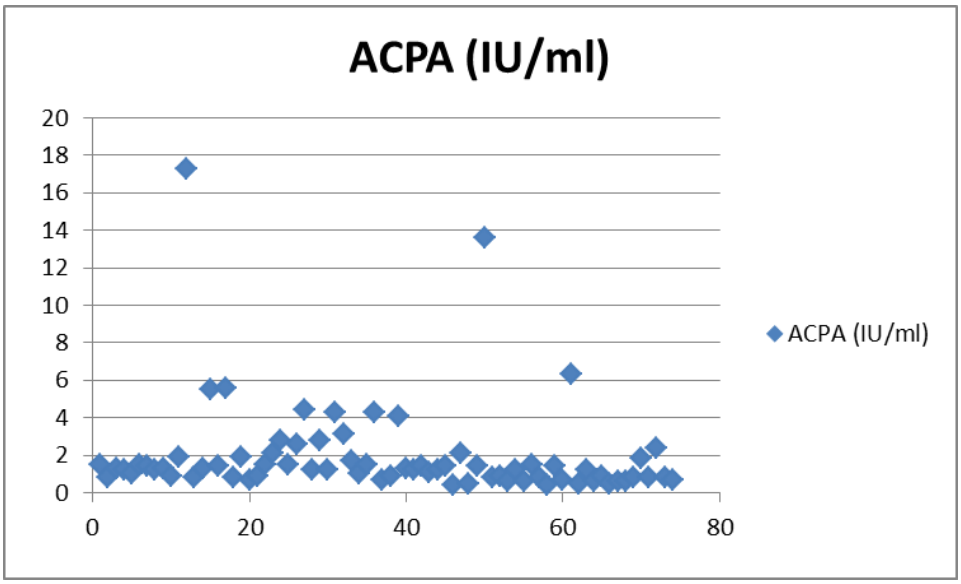
Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri tablo 4.1'de belirtilmiştir. Çalışma için başlangıçta yapılan analizde %95 güven aralığı için gerekli olgu sayısı her bir grup için en az 38 olarak belirlenmiş ve iki grup için 40'ar hastadan toplam 80 hastanın analiz edilmesi planlanmıştı. Ancak çalışmaya toplam 74 hasta dahil edilebildi ve tüm analizler bu 74 hasta için gerçekleştirildi. Analiz edilen bu olguların 66 tanesi kadın, 8'i ise erkek olup 38 olgu lc, 36 olgu ise dc SSc hastası idi. Tüm hastaların 30'unda Ekokardiyografi ile tespit edilen Pulmoner basınç 30 mmHg ve üzerinde olup (PAH grubunda olguların pulmoner arter basıncı 30-75mmHg arasında değişiyordu) bu hastalar istatistikler yapılırken kötü prognozlu grup olarak kabul edildi. Hastaların klinik özellikleri veri tabanına girildi ve alt grup analizleri de yapıldı.

Tablo 4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

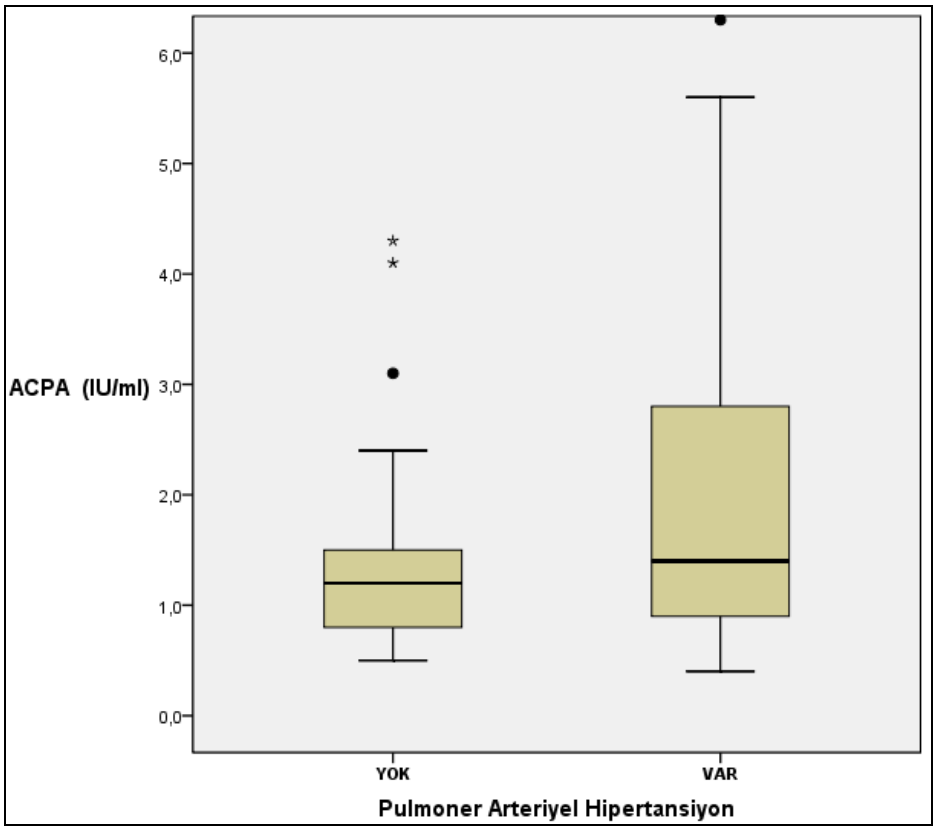
	Tüm SSc (%)	**lcSSc (%)**	**dcSSc (%)**
Hasta sayısı(%)	74 (100)	38 (51,4)	36 (48,6)
Yaş ±SD	45,6±12,9	43,6±12,4	47,4±12,8
Kadın(%)	66 (89,2)	35 (92,1)	31 (86,1)
Erkek(%)	8 (10,8)	3 (7,9)	5 (13,9)
Hastalık süresi(yıl)	8,3±6,7	9,5±7,4	7,1±5,8
PAH(%)	30 (40,5)	18 (47,4)	18 (47,4)
PF	32 (43,2)	15 (39,5)	15 (39,5)

PAH : Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PF: Pulmoner fibrozis

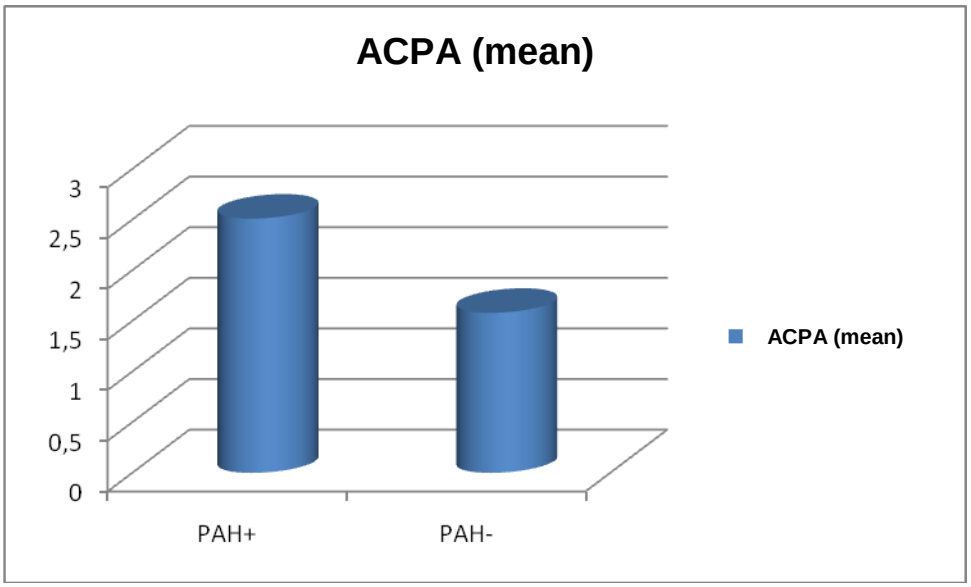
Çalışmaya dahil edilen 74 hastanın ölçülen ACPA antikor düzeyleri (Şekil 4.1, Şekil 4.2) hasta yaşı, hastalık süresi, tutulumun dc ya da lc olması, eşlik eden pulmoner fibrozis (PF) varlığı ile ilşkili bulunmamıştır. Yine ACPA antikor düzeyi Sistemik Skleroz hastalarında kötü prognozu en fazla belirleyen klinik tutulum olan Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon varlığı ile ilişkili bulunmadı.



Şekil 4.1. Tüm olguların ACPA dağılımları.



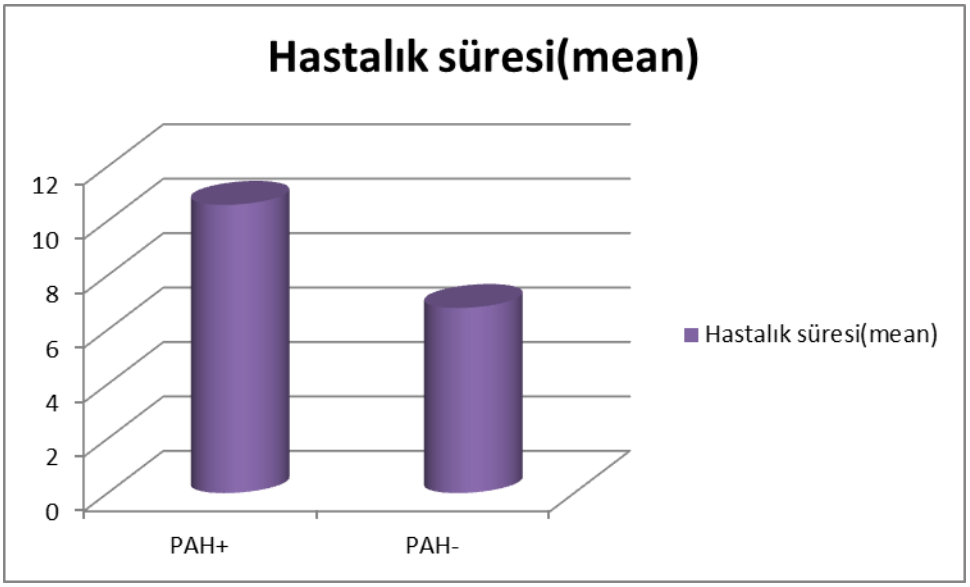
Şekil 4.2. PAH olan ve olmayan olguların ACPA dağılımları



P=0,068

Şekil 4.3. PAH olan ve olmayan olgularda ACPA ortalamalarının dağılımı

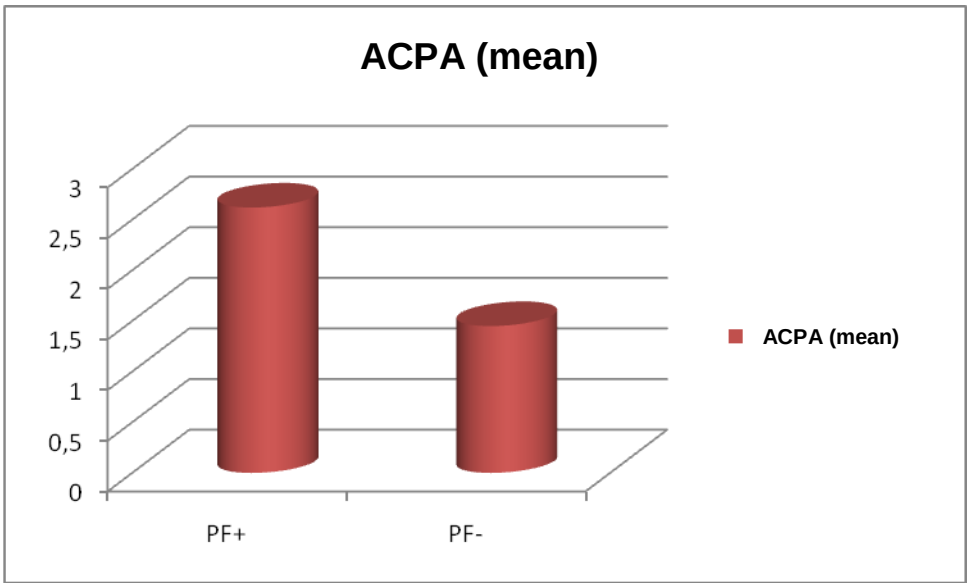
Çalışmaya dahil edilen Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonu olan ve olmayan olguların ACPA ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Şekil 4.1). Ancak hastalık sürelerinin ortalamaları açısından PAH olan ve olmayan alt gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu (p=0,018). PAH olan olguların hastalık süreleri ortalaması daha uzun bulundu (Şekil 4.2).



P=0,018

Şekil 4.4. PAH olan ve olmayan olguların hastalık süreleri ortalamalarının dağılımı

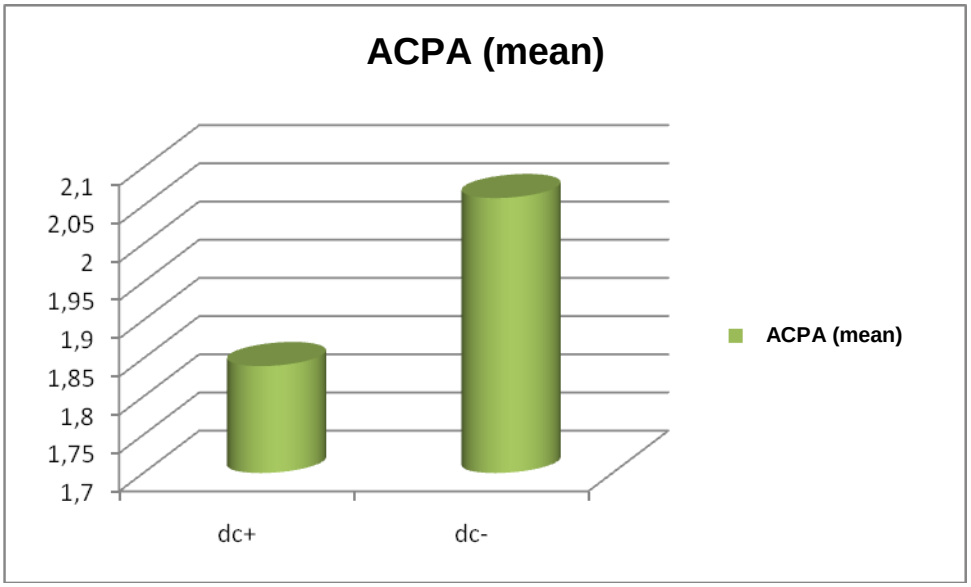
Pulmoner Fibrozisli 32 olguda ise hastalık süresi, yaş ve ACPA düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Şekil 4.3).



P=0,54

Şekil 4.5. Pulmoner Fibrozis olan ve olmayan olgularda ACPA ortalamalarının dağılımı

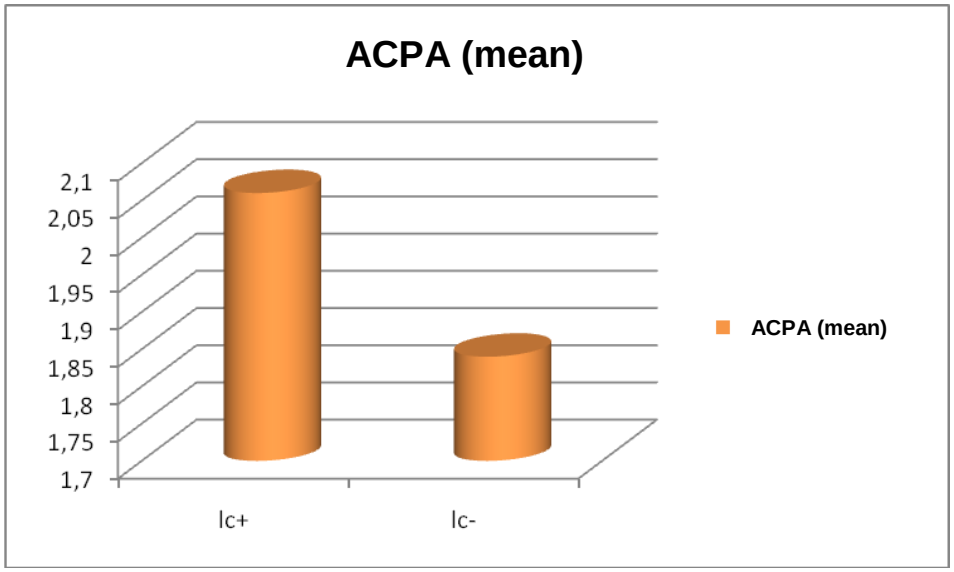
Çalışmaya dahil edilen diffüz kutanöz tutulumlu 36 olgunun yaş, hastalık süresi ve ACPA düzeyi ortalamalarının istatistiksel analizinde aralarındaki fark anlamlı değildi (Şekil 4.4).



P=0,53

Şekil 4.6. Diffüz kutanöz tutulum ile ACPA ortalamalarının dağılımı

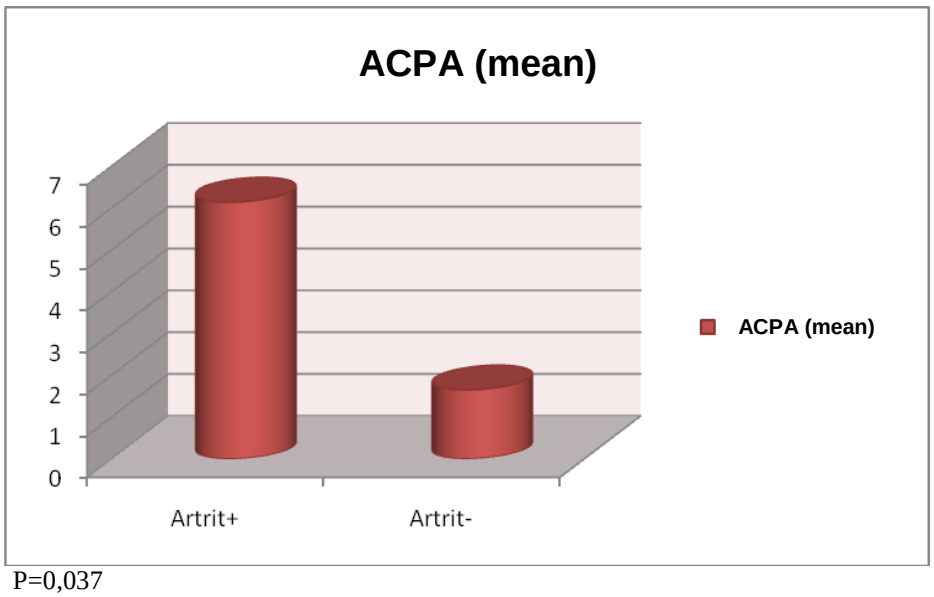
Olgularımızın sınırlı kutanöz tutulum özelliği gösterenler ve göstermeyenlerinde ACPA düzeyi ortalama değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Aynı olgularda yaş ve hastalık süreleri ortalamaları açısından da fark saptanmadı (Şekil 4.5).



P=0,17

Şekil 4.7. Sınırlı kutanöz tutulum ile ACPA ortalamalarının dağılımı

Yapılan alt grup analizlerinde yalnızca öyküsünde artrit atağı olan hasta alt grubunda ACPA düzeyi anlamlı şekilde yüksek bulundu (Şekil 4.6)



P=0,037

Şekil 4.8. Artrit atağı varlığı ile ACPA ortalamalarının dağılımı

5. TARTIŞMA

Sistemik Skleroz klinik prezentasyon olarak çok geniş bir yelpaze sunan bir hastalık olup %70'den fazla hastada immünoserolojik bir geçmiş yoktur. SSc patogenezinde endotelyal hücreler ve/veya düz kas hücrelerinde aktivasyon olduğu gösterilmiş olduğu için bu hücreler ve sundukları biyomarkerlarla ilgili çok çalışma yapılmış, tedavide yeni medikasyonlar geliştirilmeye çalışılmış ancak başarılı bir sonuca ulaşılamamıştır.[9,17,18]

Sistemik Skleroz'da dolaşımdaki antikorlar çok çeşitli olup, hem etnik kökenle hem de değişik organ sistemlerinin tutulumu ile ilişkili bulunmuşlardır. dcSSc olgularında akciğer tutulumu olan, hastalığı hızlı ilerleyen, deri bulguları Raynaud Fenomeni'nin ortaya çıkmasından en fazla 1 yıl içinde gelişen olgularda %20 ve daha fazla olasılıkla antitopoizomeraz-1 (Scl 70) pozitif iken, lcSSc olgularında ise %10-15 pozitif olup interstisyel tutulum olmadan pulmoner hipertansiyon gelişimi, deri kalsifikasyonları, telenjektaziler ve gastrointestinal tutulum ile birliktelik gösterir.[1,6]

Pulmoner hipertansiyon hastalığın hem mortalite hem de morbiditesinde en önemli tutulum şekli olup, özellikle lcSSc olgularında bu daha da önemlidir. Serum pro-brain natriüretik peptit (pro-BNP) ve serum N-terminal pro-BNP (NT pro-BNP) bu olgularda hemodinamik ölçümler ve yaşam süresi ile korele bulunmuştur.[9]

Anti-Citrullinated Protein Antibody kolay bakılabilen ve ucuz bir biyomarker olduğu için bugüne kadar birçok otoinflamatuar hastalıkta patogenezi açıklama ya da prognozu tahminde yeri olup olmadığı araştırılmıştır.

Ailevi Akdeniz Ateşi hastalığında ACPA antikor hem ataksız hem de atak döneminde bakılmış ancak hastalık ile ACPA arasında herhangi bir ilişki gösterilememiştir. Bunun dışında az sayıda çalışmada Behçet Hastalığı ile ACPA antikor varlığı arasında bağlantı olup olmadığı araştırılmış ve Behçet olgularında ciddi eklem tutulumu varlığında bile anti-ACPA ile bağlantı gösterilememiştir.[25,30]

Bunlar dışında ANCA ilişkili vaskülitlerde ACPA antikor bakılmış ancak patogenez ya da eklem bulguları ile ilişki gösterilememiştir.[32] Ayrıca HCV pozitif bir grup hastada eklemlerinde erozyon saptanmış grupta ACPA antikor %50 olguda pozitif bulunmuş, ancak erozyonu olan grupta toplam hasta sayısı 8 ve ACPA pozitif saptanan hasta sayısı da 4 olduğu için bu verinin değerli olup olmadığı netlik kazanamamıştır.[31,32]

Sistemik Lupus Eritematozus olgularında özellikle dejeneratif artrit ile seyreden olgularda ACPA titresi bakılmış ve bu vakalarda eklem bulgusu olmayan ya da dejeneratif eklem tutulumu olmaya SLE olgularına göre ACPA titresi oldukça yüksek saptanmıştır.[24]

Japonya'dan bildirilen bir çalışmada Psöriatik Artrit (PsA) olgularında ACPA titresi yüksek bulunan vakalarda eklem bulgularının daha agressif seyrettiği, daha fazla deformite geliştiği ve bu nedenle de ACPA varlığının PsA hastalığında tıpkı RA'daki gibi prognozu gösteren bir biyomarker olabileceği ifade edilmiştir. Buna benzer birkaç çalışma daha PsA olgularında ACPA varlığının kötü eklem prognozu ile ilişkisini desteklemiştir.[2,26,33]

Sistemik Skleroz progressif fibrozis ile seyreden organ sistemlerini etkileyerek ciddi morbidite ve hatta mortaliteye neden olabilen bir hastalık olup bugüne kadar temel fizyopatolojik mekanizması saptanamadığı ve etkin ve aynı zamanda güvenilir bir tedavi protokolü geliştirilemediği için araştırıcıların çok fazla üzerinde çalıştığı bir hastalıktır. SSc olgularında yapılmış çok sayıda çalışmadan güvenilir, ucuz, kolay uygulanabilir bir prognostik biyomarker da çıkmamıştır.

Sistemik skleroz ile ilgili veri tabanı tarandığında ACPA ölçümü yapılmış az sayıda çalışmaya rastlanır. Bu çalışmalarda eklem tutulumu ile ACPA antikor ilişkisi araştırılmıştır.[19,29,34] Tüm bu çalışmalarda artritli (aktif ya da geçirilmiş) SSc olgularında hiçbir prognostik faktör ele alınmaksızın ACPA düzeyi artritli SSc olgularında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş.[34,35] Morita ve arkadaşlarının 2008 yılında yayınladıkları çalışmalarında; SSc ile RA'nın birlikte olduğu hasta grubunda ACPA pozitifliği yalnızca RA'sı olan gruptan daha fazla sıklıkta (sırası ile %86 ve %64) saptanmış ve ayrıca ACPA pozitif olan yalnızca

Sistemik Skleroz'u olan olgularda eklem ağrısı ve interstisyel akciğer hastalığı sıklığı da artmış bulunmuştur.[34,35]

Başka bir çalışmada SSc olgularında eklem tutulumu, artrit kliniği ile seyredenlerde ACPA pozitiflik oranının yalnızca artraljisi olan olgulara göre daha sık ($p<0,001$) bulunduğu bildirilmiştir.[19]

Bizim çalışmamızda da öyküsünde artrit atak ya da atakları tanımlayan olgular için yaptığımız subgrup analizinde ACPA düzeyi bu olgularda hiç artrit atağı olmayanlara göre anlamlı şekilde yüksek bulundu ($p=0,037$).

Yaptığımız çalışmada pulmoner arteriyel hipertansiyonu, pulmoner fibrozisi(PF) olan yani mortalite adına kötü prognostik kriterleri olan SSc olgularında ACPA'nın prognozu belirlemede bir biyomarker olup olmadığını araştırmak hedeflenmiş ve bu nedenle de kontrol grubu olarak yukarıda sayılan kötü prognostik özellikleri taşımayan SSc hastaları seçilmiştir.

Çalışmada temel hedef prognostik bir biyomarker saptayabilmek olduğundan öncelikle sonuçların güvenilir olabilmesi için en az alınması gereken vaka sayısı istatistiksel olarak hesaplanmış ve %95 güven aralığında her bir grup için minimal olgu sayısı 40 olarak bulunmuştur. Çalışmaya yalnızca 74 hasta dahil edilebilmiş olup bu hastalar yaş, hastalık süresi, hastalığın dc ya da lc tutulum şekli, eşlik eden PF ya da PAH olup olmamasına göre gruplandırılmış ve bu gruplarda ACPA ölçümleri arasında fark olup olmadığı istatistiksel yöntemlerle analiz edilmiştir.

Anti-Citrullinated Protein Antibody düzeyleri çalışmaya dahil edilen hastalarda PAH olması, PF olması, hastalık süresi, hastalığın tutulum şekli (dc ya da lc) ile ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızın en önemli kısıtlılıkları ise nispeten az sayıda hastanın verileri analiz edilip karşılaştırılmıştır. En az 40 PAH olan olgu çalışılması hedeflenmişken yalnızca 30 olgu çalışılabilmiştir.

Çalışmamızdaki bir diğer kısıtlılık SSc olgularında belirlenmiş bir ACPA cut off değeri olmamasıdır. Ayrıca kötü prognozlu grup olarak belirlediğimiz Pulmoner Arteriyel Hipertansiyonu olan hasta grubunda ve aslında tüm olgularımızda

Pulmoner arter basıncının Ekokardiyografik olarak saptanmış olmasıdır. Bu nedenle PAH olan ve olmayan olgularımızın dağılımı, anjiyografi gibi daha güvenilir bir yöntemle yapılamadığından, verilerimizin istatistik sonuçları da yeterince güvenilir olmamış olabilir.

Sistemik Sklerozlu hastalarda prognozu belirlemede ACPA yararlanılabilecek bir biyomarker gibi görünmemektedir. Daha fazla hasta sayısı ve anjiyografik pulmoner basınç ölçümü ile çalışma tekrarlanırsa daha güvenilir veriler elde edilebilir.

6. ÖZET

SİSTEMİK SKLEROZİS'TE ACPA'NIN PROGNOSTİK DEĞERİ

Sahin Dalgıç G., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Romatoloji Yan Dal Tezi, Ankara, 2011.

Giriş: Sistemik Skleroz (SSc) iç organlar ve deride fibrozis ve küçük kan damarlarında vaskülopati ile seyreden otoimmün bir hastalıktır. Klinik olarak deride kalınlaşma, Raynaud fenomeni, pulmoner arteriyel hipertansiyon, pulmoner fibrozis ve başka visseral organların tutulumu ile karakterizedir. Tutulan organlar ve etkilenme dereceleri prognozu belirler. Böbrek, ösefagus, kalp ve akciğerler en sık tutulan organlardır. En sık karşımıza çıkan organ bozukluğu ösefagus disfonksiyonudur ve akciğer tutulumu ise en sık ölüm nedenidir. Romatoid Artrit tanısında %80 ve üzerinde spesiviteye sahip, tanıda değerli bir marker olan anti-siklik sitrülline peptit antikorları tanımlanmıştır. ACPA hem RA tanısını koydurmada önemli bir biyomarker hem de eroziv artrit gelişiminde prognozu tayinde değerli bir parametre olarak görünmektedir. Yapılmış az sayıda çalışmada SSc hastalarında ACPA ile eklem tutulumunun ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada Sistemik Skleroz hastalarında ACPA prognozu tahminde yararlı bir biyomarker olup olmadığının araştırılması amaçlandı.

Hasta ve Yöntem: EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) veri tabanı temel alınmış ve SSc hastalarında en sık ölüm nedeni olan PAH prognostik kriter olarak belirlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan ve olmayan hastaların ACPA düzeyleri karşılaştırılmıştır.

Sonuçlar: PAH olan 30 olgu ile olmayan 44 olgunun ACPA düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p=0,068).

Tartışma: Sistemik Sklerozlu hastalarda prognozu belirlemede ACPA yararlanılabilecek bir biyomarker gibi görünmemektedir. Daha fazla hasta sayısı ve anjiyografik pulmoner basınç ölçümü ile çalışma tekrarlanırsa daha güvenilir veriler elde edilebilir.

Anahtar sözcükler: Sistemik Skleroz, ACPA, prognoz, biyomarker

7. SUMMARY

PROGNOSTİC VALUE OF ACPA IN SYSTEMİC SCLEROSIS

Sahin Dalgic G., Ankara University Faculty ofMedicine, Thesis in Internal Medicine Rheumatology Department, Ankara, 2011.

Objective: Systemic Sclerosis is an autoimmune disease characterized by small vessel vasculopathy and fibrosis of skin and internal organs. Clinical manifestations include thickening of the skin, Raynaud's phenomenon, pulmonary artery hypertension, pulmonary fibrosis and involvement of other visceral organs. Involvement of visceral organs is a major factor in determining the prognosis. The kidney, esophagus, heart, and lung are the most frequent targets. Severely debilitating esophageal dysfunction is the most common visceral complication, and lung involvement is the leading cause of death. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies have proved to be an efficient diagnostic marker for Rheumatoid Arthritis because they can be detected in more than %80 of RA sera with a high disease specificity. ACPA is now considered as an important marker for the diagnosis of RA and as a possible prognostic marker for the development of erosive arthritis. Only a few studies were explored the relationship of ACPA and the joint involvement in SSc patients. In this study, ACPA in patients with SSc is a useful biomarker predicting prognosis is discussed.

Patients and Methods: EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database we used and PAH –the most common cause of death in SSc patients- was determined as prognostic factor in this study. ACPA values of PAH positive patients and PAH negative patients were compared.

Results: PAH positive 30 patients and PAH negative 44 patients data (ACPA levels) were compared and not found statistically significant in PAH positive group (p=0,068).

Discussion: It appears that ACPA can not considered as a biomarker to determine the prognosis of patient with SSc. If that study is repeated with more number of patients and angiographic pulmonary pressure measurement, more reliable data can be obtained.

Key words: Systemic Sclerosis, ACPA, prognosis, biomarker

8. KAYNAKLAR

1. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Mechanisms of disease scleroderma. New England Journal of Medicine. 2009;360:1989-2003.

2. Inanc N, Dalkilic E, Kamali S, Kasapoglu-Gunal E, Elbir Y, Direskeneli H, Inanc M. Anti-CCP antibodies in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. Clinical Rheumatology. 2007;26:17-23.

3. Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis specific antibodies. Journal of Clinical Investigation. 1998;101:273-281.

4. Varga J. Systemic sclerosis. An Update. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Disease. 2008;66:198-202.

5. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Bocelli-Tyndall C, Matucci-Cerinic M, EUSTAR Co-authors. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. Annales of Rheumatic Disease. 2007;66:754-763

6. Minier T, Nagy Z, Balint Z, Farkas H, Radics J, Kumanovichs G, Czömpöly T, Simon D, Varju C, Nemeth P, Czirjak L. Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity index, and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. Rheumatology. 2010;10:1-13.

7. Szücs G, Szekanecz Z, Zilahi E, Kapitany A, Barath S, Szamosi S, Vegvari A, Szabo Z, Szanto S, Crizjak L, Kiss CG. Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome:a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. Rheumatology. 2007;46:989-993.

8. Scussel-Lonzetti L, Joyal F, Raynaud JP, Predicting mortality in systemic sclerosis. Analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as redictive factors for survival. Medicine. 2002;81:154-167.

9. Allanore Y, Borderie D, Meune C, N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blokers. Arthritis and Rheumatism. 2003;48:3503-3508.

10. Amjadi S, Maranian P, Furst DE, Clements PJ, Wong WK, Postlethwaite AE, Khanna PP, Khanna D. Course of the modified Rodnan skin thickness score in systemic sclerosis clinical trials. Arthritis and Rheumatism. 2009; 60:2490-2498.

11. Gurman AB, EUSTAR Co-authors. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis:a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Annales of Rheumatic Disease. 2010;69:1809-1815.

12. Hachulla E, Carpentier P, Gressin V, Diot E, Allanore Y, Sibilia J, Launay D, Mouthon L, Jego P, Cabane J, Groote P, Chabrol A, Lazareth I, Guillevin L, Clerson P, Humbert M. Risc factors for death and 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French Itiner AIR-Sclerodermie study. Rheumatology. 2009;48:304-308.

13. Qing YF, Zhang QB, Zhou JG, Yuan GH, Wei J, Xing Y, Liu JP, Jiang L, Chen JP. The detecting and clinical value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2009;18:713-717.

14. Doran JP, Veale DJ. Biomarkers in systemic sclerosis. Rheumatology. 2008;47:36-38.

15. Kaldas M, Khanna PP, Furst DE, Clements PJ, Wong WK, Seibold JR, Postlethwaite AE, Khanna D. Sensitivity to change of the modified Rodnan skin score in diffuse systemic sclerosis-assessment of individual body sites in two large randomized controlled trials. Rheumatology. 2009;48:1143-1146.

16. Schieir O, Thombs BD, Hudson M, Prevalence, severity, and clinical corraletes of pain in patients with systemic sclerosis. Arthritis Care and Research. 2010, 62:409-417.

17. Asano Y. Future treatments in systemic sclerosis. The Journal of Dermatology. 2010;37:54-70.

18. Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. Lancet. 2006;367:1683-1691.

19. Ingegnoli F, Galbiati V, Zeni S, Meani L, Zahalkova L, Lubatti C, Soldi A, Paresce E, Murgo A, Crapanzano C, Fantini F. Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint involvement in systemic sclerosis. Clinical Rheumatology. 2007;26:510-514.

20. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airo P, Cozzi F, Carreira PE, Bancel DF, Allanore Y, Müller-Ladner U, Distler O, Iannone F, Pellerito R, Pileckyte M, Miniati I, Ananieva L, Gurman AB, Damjanov N, Mueller A, Valentini G. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. Annales Rheumatic Disease. 2010;69:1809-1815.

21. Ong VH, Denton CP. Innovative therapies for systemic sclerosis. Current Opinion in Rheumatology. 2010;22:264-272.

22. Postlethwaite AE, Haris LJ, Raza SH, Kodura S, Akhigbe T. Pharmacotheraphy of systemic sclerosis. Expert Opinion Pharmacotheraphy. 2010;11:789-806.

23. Ramos-Casals M, Fonollosa-Pla V, Brito-Zeron P, Siso-Almirall A. Targeted therapy for systemic sclerosis: how close are we? National Review Rheumatology. 2010;6:269-278.

24. Kakumanu P, Sobel ES, Narain S, Li Y, Akaogi J, Yamasaki Y, Segal MS, Hahn PC, Chan EK, Reeves WH, Satoh M. Citrulline dependence of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in systemic lupus erythematosus as a marker of deforming/erosive arthritis. Journal of Rheumatology. 2009;36:2682-2690.

25. Koca SS, Akbulut H, Dag S, Artas H, Isık A. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid arthritis and Behcet's disease. Tohoku Journal of Experimetal Medicine. 2007;213:297-304.

26. Maejima H, Aki R, Watarai A, Shirai K, Hamada Y, Katsuoka K. Antibodies against cyclic citrullinated pepdide in Japanese psoriatic arthritis patients. Journal of Dermatology. 2010;37:339-345.

27. Korendowych E, Owen P, Ravindran J, Carmichael C, McHugh N. The clinical and genetic associations of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in psoriatic arthritis. Rheumatology (Oxford). Aug 2005;44(8):1056-1060.

28. Damian-Abrego GN, Cabiedes J, Cabral AR. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in lupus patients with or without deforming arthropathy. Lupus. 2008;17(4):300-304.

29. Louthrenoo W, Kasitanon N, Wichainun R, Wangkaew S, Sukitawut W, Kuwata S, Takeuchi F. Anti-agalactosyl IgG antibodies in Thai patients with rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, and systemic sclerosis. Clinical Rheumatology. 2010;29:241-246.

30. Karatay S, Yildirim K, Erdal A, Uzkeser H, Erdem FH, Yanmaz F. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are not associated with familial Mediterranean fever. Journal of Back Musculoskeletal Rehabilitation. 2010;23(1):21-23.

31. Riccio A, Postiglione L, La Dogana P, Spano A, Marzocchella C, Tarantino G. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in patients affected by HCV-related arthritis. Journal of Biol Regul Homeost Agents. Jan-Mar 2008;22(1):57-61.

32. Pagnoux C, Seror R, Berezne A, Rouabhia S, Goulvestre C, Guillevin L. Remittent non-destructive polysynovitis in P-ANCA-positive vasculitis patients with anti-CCP antibodies. Joint Bone Spine. May 17 2010-11-11

33. Tesija-Kuna A, Grazio S, Miler M, Antibodies targeting mutated citrullinated vimentin in patients with psoriatic arthritis. Clinical Rheumatology. May 2010;29(5):487-493.

34. Morita Y, Muro Y, Sugiura K, Tomita Y. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in systemic sclerosis. Clinical and Experimental Rheumatology. 2008;26:542-547.

35. Marrone M, Chiala A, Tampoia M, Iannone F, Raho L, Covelli M, Grattagliano V, Pansini N, Lapadula G. Prevalence of anti-CCP antibodies in systemic sclerois. Reumatismo. 2007;59(1):20-24.