

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

**SKLERODERMADA OSTEOPONTİN DÜZEYİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Uz. Dr. Barış GÜNDOĞDU**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA**

**ELAZIĞ  
2014**

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

**SKLERODERMADA OSTEOPONTİN DÜZEYİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Uz. Dr. Barış GÜNDOĞDU**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA**

**ELAZIĞ  
2014**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

**DEKAN**

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

Prof. Dr. Emir DÖNDER

### **İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA  
**Danışman**

\_\_\_\_\_

### **Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri**

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin oluşumu ve tamamlanmasında katkıları olan Romatoloji Bilim Dalı başkanı Doç. Dr. Süleyman Serdar KOCA'ya, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Emir DÖNDER'e, Fiziksel Tıp Anabilim Dalı başkanı Doç. Dr. Arzu KAYA'ya, diğer öğretim üyelerine, Uz. Dr. Servet YOLBAŞ'a, Uz. Dr. Ahmet YILDIRIM'a ve bana her konuda destek veren aileme teşekkür ederim.

Bu tez Fırat Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (FÜBAP) Koordinasyon Birimi tarafından TF 1337 numaralı proje ile desteklenmiştir.

## ÖZET

Özelleşmiş matriselüler proteinlerin veya ekstraselüler matriksin bir üyesi olan osteopontin (OPN) (*early T lymphocyte activation 1* [ETA-1] olarak da bilinir); kemik mineralizasyonu dışında hücre-matriks iletişimi, T lenfosit iletilerinin aktarılması, kemotaktik özelliğiyle lökositlerin endotele yapışması ve migrasyonu ile makrofaj fonksiyonlarının düzenlenmesi gibi pro-inflamatuvar ve pro-fibrotik etkilere sahiptir. Dolayısıyla, deneysel çalışmalarda OPN inhibisyonunun fibroz gelişimini engellediği gösterilmiştir. Bu çalışmada, SSk olgularında OPN seviyesinin belirlenmesi ve hastalık aktivite ve şiddet skorları ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya 86 SSk hastası, 46 sistemik lupus eritematoz (SLE) hastası (hasta kontrol grubu olarak) ve 38 sağlıklı gönüllü (sağlıklı kontrol grubu) alındı. Ssk grubunda hastalık aktivite ve şiddet skorları, modifiye Rodnan deri skoru, Valentini hastalık aktivite indeksi, Medsger hastalık şiddet indeksi ve *United Kingdom* fonksiyon skoru ile belirlendi. Rutin laboratuvar parametrelerine ek olarak OPN, interlökin-6, transforme edici büyüme faktörü- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) ve vitronektin düzeyleri analiz edildi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, SSk ve SLE gruplarında OPN düzeyleri yüksekti (her ikisi için;  $p < 0.001$ ). Ancak, SSk grubunda OPN seviyeleri hastalık aktivite ve şiddet skorları ile ilişkili değildi ( $p > 0.05$ ). Diğer gruplara göre SSk grubunda TGF- $\beta$  seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptandı; ancak OPN ile TGF- $\beta$  serum düzeyleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p > 0.05$ ). Ek olarak, OPN düzeyleri ile SSk'ya özgül laboratuvar parametreleri ve kapilleroskopik bulgular arasında korelasyon yoktu.

Sonuç olarak, SSk ve SLE gibi kronik otoimmün hastalıklarda OPN düzeyleri artmaktadır. Bilinenin aksine OPN, SSk'nın fibrojeniz aşamasında rol oynayan spesifik bir sitokin değildir. OPN, makrofajların ve T hücrelerinin kemotaksisini düzenleyerek olasılıkla akut inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak etki etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Osteopontin, skleroderma, akut inflamasyon, fibrojeniz.

## ABSTRACT

### SERUM OSTEOPONTIN LEVEL IN SCLERODERMA

Osteopontin (OPN) (also known as *early T lymphocyte activation 1* [ETA-1]) is a member of specialized matricellular proteins or extracellular matrix has pro-inflammatory and pro-fibrotic effects such as cell-matrix communication, the transfer of T lymphocytes message, leukocyte adhesion to endothelium and the migration regulation of macrophage function with chemotactic feature apart from bone mineralization. Thus, OPN inhibition in experimental studies has been shown to prevent the development of fibrosis. In this research, the OPN levels in SSc patients and the relationship between the OPN levels and disease activity and disease severity scores were aimed to investigate.

Eighty-six SSc patients, 46 systemic lupus erythematosus (SLE) patients (patient control group), and 38 healthy volunteers were enrolled in the study. The disease activity and severity scores in SSc group were determined by modified Rodnan skin score, Valanetini activity index, Medsger disease severity index, and United Kingdom function score. In addition to routine laboratory parameters OPN, interleukin-6, transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), and vitronectin levels were analyzed.

Compared with the control group, OPN levels were higher in SSc and SLE groups (for both;  $p < 0.001$ ). However, OPN levels in SSc group were not associated with disease activity and severity scores ( $p > 0.05$ ). Compared other groups, TGF- $\beta$  levels in SSc were found significantly higher, however, there was no significant difference between OPN and TGF- $\beta$  serum levels ( $p > 0.05$ ). In addition, there was no correlation between OPN levels, SSc specific laboratory parameters, and capillaroscopic findings.

As a result, OPN levels in chronic autoimmune diseases such as SSc and SLE are increased. Contrary to common information, OPN is not a specific cytokine involved at the stage of fibrogenesis in SSc. OPN probably effects as a part of the acute inflammatory response by regulation of macrophages and T-cells chemotaxis.

**Keywords:** osteopontin, scleroderma, acute inflammation, fibrogenesis.

# İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK</b>	i
<b>ONAY</b>	ii
<b>TEŞEKKÜR</b>	iii
<b>ÖZET</b>	iv
<b>ABSTRACT</b>	v
<b>İÇİNDEKİLER</b>	vi
<b>TABLO LİSTESİ</b>	vii
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	viii
<b>1. GİRİŞ</b>	1
1.1. Skleroderma	2
1.1.1 Tanım	2
1.1.2 Epidemiyoloji	2
1.1.3 Etiyoloji	2
1.1.4 Patogenez	3
1.1.5 Tanı kriterleri	7
1.1.6 Sklerodermada klinik bulgular	10
1.1.7 Sklerodermada tedavi	12
1.2. Osteopontin	13
1.2.1 Doğal immünite ve immün regülasyonda osteopontinin rolü	14
1.2.2 Miyofibroblast farklılaşmasında osteopontinin yeri	16
1.2.3 Deride fizyolojik osteopontin ekspresyonu ve dermal fibrozda osteopontin düzeyi	17
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	18
2.1 Hasta seçimi	18
2.2 Hastalık aktivite ve şiddet indeksleri, skorları	18
2.3 Laboratuvar analizleri	21
2.4 İstatistiksel analizler	22
<b>3. BULGULAR</b>	23
<b>4. TARTIŞMA</b>	28
<b>5. KAYNAKLAR</b>	31
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	48

## TABLO LİSTESİ

**Tablo 1.** 1980 ACR skleroderma sınıflandırma kriterleri

**Tablo 2.** ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterleri

**Tablo 3.** ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterlerindeki öğelerin/alt öğelerin tanımları

**Tablo 4.** Modifiye Rodnan deri skoru

**Tablo 5.** Valentini hastalık aktivite indeksi

**Tablo 6.** Medsger hastalık şiddet indeksi

**Tablo 7.** UK fonksiyon skoru

**Tablo 8.** Çalışma gruplarında demografik ve laboratuvar özellikler

**Tablo 9.** Skleroderma hastalarının hastalık aktivite ve şiddet skorları, organ/sistem tutulumları ve laboratuvar özellikleri

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ACR</b>	: Amerikan Romatoloji Koleji
<b>ANA</b>	: Anti-nükleer antikor
<b>CTGF</b>	: Bağ dokusu büyüme faktörü
<b>DH</b>	: Dendritik hücreler
<b>DLCO</b>	: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
<b>EKO</b>	: Ekokardiyografi
<b>ESM</b>	: Ekstraselüler matriks
<b>ET-1</b>	: Endotelin-1
<b>EULAR</b>	: Romatizmaya Karşı Avrupa Ligi
<b>FDA</b>	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
<b>GIS</b>	: Gastrointestinal sistem
<b>GK</b>	: Glukokortikoid
<b>Hb</b>	: Hemoglobin
<b>Hct</b>	: Hematokrit
<b>H2</b>	: Histamin tip 2 reseptörü
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>İAH</b>	: İnterstisyel akciğer hastalığı
<b>İFN-<math>\gamma</math></b>	: İnterferon-gama
<b>MKF</b>	: Metakarpofalangeal
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinaz
<b>MTF</b>	: Metatarsofalangeal
<b>MTX</b>	: Metotreksat
<b>NK</b>	: Doğal öldürücü hücreler
<b>OPN</b>	: Osteopontin
<b>PAH</b>	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
<b>RF</b>	: Raynaud fenomeni
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asit
<b>sPAB</b>	: Sistolik pulmoner arter basıncı
<b>SFT</b>	: Solunum fonksiyon testi
<b>SK</b>	: Sağlıklı kontrol
<b>SLE</b>	: Sistemik lupus eritematoz

<b>SOR</b>	: Serbest oksijen radikalleri
<b>SSk</b>	: Skleroderma
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	: Transforme edici büyüme faktörü-beta
<b>Th</b>	: Yardımcı T lenfosit
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	: Tümör nekroz faktör-alfa
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi
<b>VTN</b>	: Vitronektin
<b>WT</b>	: Yabani tip
<b>YRBT</b>	: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

## 1. GİRİŞ

Skleroderma (SSk), deri ve iç organlarda fibroz ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Etiyopatogenezi tam bilinmemekte birlikte immün aktivasyon ve vaskülopati üzerinde durulmaktadır (2,3). Hastaların deri biyopsilerinde T lenfosit, mast hücresi ve makrofaj gibi inflamatuvar hücre infiltrasyonu gösterilmiştir (4). Fibroz, kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks (ESM) moleküllerinin aşırı sentez ve depolanması ile ortaya çıkar (5). Aktif fibroblastlar (miyofibroblastlar) ESM üretiminden sorumludur. Ayrıca, aktif mezenkimal hücreler ESM moleküllerini üretmesine karşın bu hücrelerin kaynağı tartışmalıdır (6-7). Ancak, kemik iliği kaynaklı ve yerel mezenkimal öncül hücrelerin fibroblastik hücelere dönüşümü, SSk'da fibroblastik aktivitenin devamlılığında sorumlu tutulmaktadır. Transforme edici büyüme faktörü-beta (TGF- $\beta$ ), bu aşamalarda önemli görevler üstlenmektedir (8).

Yara iyileşmesiyle SSk'daki dermal fibrozun moleküler patogenezi benzer yollardan oluşur (9). Yara iyileşmesinde moleküler düzeyde rol alan faktörlerden biri olan osteopontin (OPN); osteoklastlar, osteoblastlar, T hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler ve fibroblastlar gibi hücrelerden üretilen pro-inflamatuvar ve pro-fibrotik özelliklere sahip matriselüler bir glikoproteindir (10). Bu molekül, ESM içinde hücre yüzeyi integrinlerine ( $\alpha\beta3$ ,  $\alpha\beta1$ ,  $\alpha\beta5$ ,  $\alpha\beta6$ ,  $\alpha5\beta1$ ,  $\alpha8\beta1$ ) ve CD44'e bağlanarak, çeşitli hücreler arasındaki sinyalizasyonu modüle eder (11-12). Ayrıca, OPN makrofajların, dendritik ve T-hücrelerinin sistemik dolaşıma katılımı ile inflamasyonu uyarır ve Th1 kaynaklı sitokin yanıtlarının (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2) gelişimine katkıda bulunur (13-14). Ek olarak, OPN fibroblast davranışını ve miyofibroblast farklılaşmasını da düzenler (15). Yine OPN ekspresyonunun sağlıklı deride düşükken yara iyileşmesi sürecinde artmış olduğu saptanmıştır (16-18).

Ayrıca OPN geninin SSk'da ekspresyonu artan genler arasında olduğu bildirilmiştir (19) ve SSk'da serum OPN düzeyi yüksek bulunmuştur (20). Yabani tip (WT) fareler ile karşılaştırıldığında OPN gen defisitli farelerde bleomisinle oluşturulan dermal fibrozun daha az olduğu bildirilmiştir (21).

Bu çalışmada, SSk'da serum OPN düzeyi belirlenmesi ve hastalık aktivasyon/şiddet indeksleri ile olası ilişkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

## **1.1. Skleroderma**

### **1.1.1. Tanım**

SSk, Yunanca skleras (sert veya endüre) ve derma (deri) sözcüklerinden türetilmiştir. SSk, ilk kez Hipokrat tarafından “kalınlaşmış deri” olarak tanımlanmıştır (22). Daha sonra 1752 yılında Carlo Curzio bir olguda SSk’nın ayrıntılı bir açıklamasını yapmıştır. Robert H. Goetz ilk defa 1945 yılında SSk’yı sistemik bir hastalık olarak tarif etmiş ve “progresif sistemik skleroz” terimini kullanmıştır.

SSk, deri ve iç organların yaygın fibrozu ile karakterize kronik otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır (1).

### **1.1.2. Epidemiyoloji**

SSk insidans ve prevalansı, etnik ve bölgesel faktörlerle ilişkili olarak, önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Dünyada yaygın dağılımı ile tüm ırkları etkiler. Hastalık en sık 30-50 yaşlarında görülmektedir ve kadın/erkek oranı 8/1’dir (23). Amerika Birleşik Devletleri’nde erişkin popülasyonda SSk insidans ve prevalansı sırasıyla 19.3-242/milyon olarak bildirilmiştir (24).

### **1.1.3. Etiyoloji**

Etiyoloji tam olarak bilinmemesine karşın genetik yatkınlık, çevresel faktörler, infeksiyonlar ve mikrokimerizm patogenik süreci tetikleyen olası araçlar olarak gösterilmektedir (25).

Öncelikle genetik faktörlerin rolü yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Birinci derece yakınlarında SSk bulunan bireylerde, SSk gelişme olasılığı artmaktadır. Normal popülasyonda SSk gelişme riski % 0.026 iken, birinci derece yakınlarında SSk bulunan bireylerde bu risk % 2.6 olarak belirlenmiştir (26).

İkiz çalışmalarında, anti-nükleer antikor (ANA) konkordans oranı yüksek (tek yumurta ve çift yumurta ikizlerinde sırasıyla % 90, % 40), klinik konkordans oranı ise düşük (% 4.7) bildirilmiştir (27). Bu bulgular, SSk’ya yatkınlık ile ilişkilendirilmiş değişik gen bölgesine yerleşik pek çok polimorfizmlerin varlığına karşın, hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin tek başına sorumlu tutulamayacağını göstermektedir (28).

Ek olarak silika tozları, vinil klorid, L-triptofan, meme silikon implantları ve organik çözücüler, SSk ile ilişkilendirilen çevresel faktörlerdir (29). Mesleksel

uğraşlar nedeniyle vinil klorid ile karşılaşılın çifçilerin çoğunda Raynaud fenomeni (RF) ve SSk'ya özgü deri bulguları gözlenmektedir (30). 1980'li yıllarda, İspanya'da kolza yağı kullanımı ile oluşın epidemik toksik yağ sendromu ve ilerleyen yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen L-triptofan kullanımı ile ilişkilendirilen eozinofili-miyalji sendromunun deri bulguları, SSk ile benzerlikler göstermektedir (29). Diğer birçok çevresel ve mesleksel faktörlerin SSk ile ilişkileri araştırılmasına karşın, bu risk faktörlerinin birçok hastada bulunmayışı SSk etiopatogenezinden tek başlarına sorumlu tutulamayacaklarını düşündürmektedir.

Ayrıca çeşitli bakteriyel ve/veya viral infeksiyöz ajanların (helikobakter pilori, sitomegalovirüs [CMV], parvovirüs B19, Epstein-Barr virüsü [EBV] ve retrovirüsler) SSk etiolojisinde rol alıyor olabileceği bildirilmiştir (31). İnfeksiyöz ajanlar, moleküler benzerlik ve/veya konağın öz antijenlerine ve endotelial hücrelere karşı immün reaksiyonlarını uyararak, SSk etiopatogenezine katkı yapıyor olabilir.

Son olarak SSk hastalarının kanlarında ve deri lezyonlarında, fetal orjinli mikrokimerik hücrelerin artmış olduğu gözlenmiştir (32,33). Allojenik transplantasyonların komplikasyonlarından olan *graft-versus-host* hastalığı ile SSk arasında histolojik, patogenik ve klinik benzerlikler olması etiopatogenezde mikrokimerizmin rolünü düşündürmektedir. Ancak, sağlıklı bireylerde bile mikrokimerik hücrelerin saptanması, bazı hastalarda mikrokimerik hücrelerin bulunmayışı, hastalığın başlangıcından önce hiç gebeliği olmayan kadın hastaların varlığı ve erkeklerde de hastalığın görülmesi, mikrokimerizmin etkisi açısından soru işaretleri taşımaktadır.

#### **1.1.4. Patogenez**

Günümüzde vaskülopati, immün aktivasyon, oksidatif stres ve devamında artmış fibroblastik aktivasyon, SSk patogenezinin temel basamakları olarak kabul edilmesine rağmen tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik zemin ile uyumlu olarak bahsedilen etiolojik faktörlerin herhangi biri veya birden fazlası patogenik süreci tetikleyebilmektedir (25).

Vaskülopati ile ilişkili RF ve kapilleroskopik anormallikler, SSk'nın öncül bulgularındandır ve prelinik dönemde bile saptanabilmektedir. RF yanında telanjiektazi, dijital ülser, pulmoner hipertansiyon ve renal kriz SSk'da vaskülopati varlığının klinik kanıtlarıdır. Vaskülopati, endotelial hücre aktivasyonu sonucu

üretilen sitokinler ve adezyon molekülleri aracılığı ile inflamatuvar hücrelerin adezyonuna ve migrasyonuna neden olmaktadır (34,35).

Ek olarak immün aktivasyon kanıtları, vaskülopatide olduğu gibi, deri fibrozu oluşmadan önce gösterilebilmektedir (36,37). Yine SSk hastalarının deri lezyonlarının histopatolojik incelenmesinde T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve daha az oranda B lenfosit infiltrasyonları saptanmıştır (37, 38).

Ayrıca SSk'da interlökin (IL)-4, TGF- $\beta$  ve IL-17 gibi T lenfosit aracılı sitokinler ve T lenfosit aktivasyon belirteçlerinden olan IL-2 reseptör ekspresyonunun arttığı bilinmektedir. Aktive olan T lenfositler, CD154/CD40 ligandı ile fibroblastlara bağlanarak doğrudan veya IL-4 ve TGF- $\beta$  gibi pro-fibrotik sitokinler aracılığı ile dolaylı olarak fibroblastik aktivasyona ve sonuçta ESM yapıtaşlarının sentezinde artışa neden olur. Bundan başka IL-17, endotelial hücrelerden interselüler hücre adezyon molekül-1, vasküler hücre adezyon molekül-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini artırarak, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna katkı sağlamaktadır (37-39). Bununla birlikte SSk'da, doğal ve edinsel hücrel immünite yanında, humoral immün aktivasyon kanıtları da bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda SSk'da B lenfosit homeostazında değişiklik, poliklonal hiperaktivasyon, duyarlı B lenfositlerde artış ve hafıza B lenfositlerde azalma olduğu gösterilmiştir (38-40).

Ek olarak SSk'da hastalığa özgü otoantikorların saptanması (41), otoantikor tipi ile hastalık fenotipleri arasındaki ilişki ve hipergamaglobulinemi, B lenfositlerin SSk patogenezindeki rolüne işaret etmektedir. B lenfositler, otoantikorlar dışında TGF- $\beta$  üretimi ile de patojenik sürece katkı yapmaktadır (40).

Ayrıca SSk'da, intermittan vazospazm ve ilerleyen dönemde neointimal proliferasyonla karakterize vaskülopati ve ESM ekspansiyonu (fibroz), doku iskemisi-hipoksisine yol açar. SSk'da, sentetik prostasiklin analogu tedavisi ile doku perfüzyon kusuru düzeltildiğinde, anti-oksidan aktivitenin arttığı gösterilmiştir (42). Ek olarak, immün aktivasyon da inflamatuvar hücrelerden üretilen serbest oksijen radikalleri (SOR) ve sitokinler ile oksidatif strese katkı sağlar (43). Dolayısıyla SSk hastalarında askorbik asit,  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E), selenyum gibi anti-oksidanların azalması ve/veya malondialdehit, F2 izoprostanlar, SOR gibi oksidanların artması ile karakterize oksidatif stres kanıtları gösterilmiştir (44-47). Oksidatif stres doğrudan

ESM yapı elemanlarının üretimini artırabildiği (48) gibi, sitokinleri artırarak (43, 49) ve otoantikör üretimini indükleyerek (50) immün aktivasyonu da artırabilir.

Diğer bir patolojik süreçte aktive olmuş fibroblastlar (miyofibroblastlar), ESM üretimi ile fibrotik sürecin en önemli aktörüdür. SSk hastalarının deri biyopsilerinde, miyofibroblastların artmış olduğu ve doku miyofibroblast yoğunluğunun Rodnan deri skoru ile korele olduğu bilinmektedir (25). Fibroblastik aktivitenin temel indükleyici faktörlerinden birisi olan TGF- $\beta$ , fibroblastlardan, *in vivo* ve *in vitro* olarak, kollajen gibi ESM yapıtaşlarının üretimini arttırmaktadır (51). Aktive fibroblastlar ESM yapıtaşlarının sentezi yanında IL-6, TGF- $\beta$ 1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü ve kollajen doku büyüme faktörü (CTGF) gibi pro-fibrotik sitokin ve büyüme faktörlerini de üretirler ve böylece, fibroblastlar bir kez aktive olduktan sonra otokrin özellik kazanmakta ve aktivasyon için inflamatuvar hücre uyarımına gereksinimleri kalmamaktadır (37). İlerleyen dönemlerde, fibroblastik aktivite devam etmesine karşın, fibrotik dokuda inflamatuvar hücrelerin azaldığı gösterilmiştir (36). Fibroblastik aktivitenin devamlılığı, fibroblastların apoptoza direnci ve/veya nonfibroblastik hücrelerin fibroblastlara dönüşümü ile sağlanıyor olabilir (25).

Bununla birlikte Bcl-2 ailesi transkripsiyon faktörleri, oldukça kompleks düzenleyici mekanizmalara sahip olan apoptozun önemli inhibitör düzenleyicileridir. SSk hastalarında, dermal fibroblastların apoptoza dirençli oldukları gösterilmiş ve bu durum artmış bcl-2 ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (52).

Öte yandan SSk dermal fibroblastlarının farklı morfolojik karakterleri, fibroblastların farklı serilerden proliferere olabileceği konusunda kuşku uyandırmıştır. Dolayısıyla endotelial hücreler, perisitler, adipositler ve epitelyal hücreler miyofibroblastların kaynağı olabilir (53). Endotelial hücrelerin fibroblastik hücrelere dönüşümünden endotelin-1 (ET-1), kronik inflamatuvar yanıt ve oksidatif stres sorumlu tutulabilir (54-57). Endotel kaynaklı ET-1'in, endotelial-mezenkimal hücre dönüşümü ile kardiyak fibroza neden olduğu gösterilmiştir (54). Endotelial hücre kültürlerine fibroblast büyüme faktörü-1 (55) veya TNF- $\alpha$  ve IL-1 $\beta$  gibi pro-inflamatuvar sitokinler eklendiğinde (56) endotelial hücrelerin miyofibroblastik hücrelere dönüştüğü bildirilmiştir. Bir oksidan olan homosisteinin molekülünün de endotelial-miyofibroblastik hücre dönüşümünü tetiklediği gösterilmiştir (57).

Ek olarak Wnt/ $\beta$ -katenin sinyal yolağının çeşitli hücrelerin proliferasyonu, differensiyasyonu, sağ kalımı ve adezyonunu düzenlediği ve bu nedenle çeşitli fibrotik hastalıklarda aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (58). Dolayısıyla SSk'da fibroblastların proliferasyonu, otonomisinde ve non-fibroblastik hücrelerin fibroblastlara dönüşümünde katkılarının olması olasıdır.

Bir diğer öne sürülen SSk patogenetik mekanizma fibrotik dokunun restorasyonunda yetersizliktir (25). Bu bağlamda ESM elamanlarının yapımı ve yıkımı dinamik bir denge halinde olup, bu dengenin yapım lehine bozulması fibroz ile sonuçlanmaktadır (59,60). Burada ESM degradasyonu matriks metalloproteinaz (MMP)'lar ile sağlanmaktayken, doku MMP inhibitörleri (*tissue inhibitor of metalloproteinase* [TIMP]) bu dengeyi fibrogeniz lehine kaydırmaktadır. Fibrotik dokunun degradasyonu ve restorasyonu için gerekli olan hücreler ve proteolitik enzimlerin, kan damarları aracılığı ile fibrotik bölgeye gelmesi gerekmektedir. Bu durum ise yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) ile gerçekleşebilir. Ancak, SSk'da yeni damar oluşumu yetersiz veya kaotiktir (34).

Neovaskülarizasyon, anjiogenik uyarı ile endotelial hücrelerin aktivasyon ve proliferasyonu sonucunda başlar. Aktive olmuş endotelden adezyon molekülleri, sitokinler ve anjiogenik araçların üretimi yanında MMP üretimi de artar. Bu noktada MMP'ler vasküler bazal membranı hasarlar, vasküler permabiliteyi artırır ve endotelial hücrelerin migrasyonuna olanak sağlar. Lokal (anjiogeniz) veya kemik iliği kaynaklı (vaskülogenez) endotel hücrelerin bölgeye göçü sonrası, tüp oluşumunda kullanılmak üzere ESM üretimi artar. Oluşan tüp ise perisitler tarafından stabilize edilir.

Ayrıca SSk'da, dokuda fibroz sonrası oluşan hipoksi/iskeminin pro-anjiogeniklerin üretimini artırdığı bilinmektedir ve SSk'da pro-anjiogeniklerin üretiminde artış belirlenmiştir. Ancak, neovaskülarizasyon için pro-anjiogenik/ anjiostatik faktörler arasındaki dengenin pro-anjiogenikler lehine olması gerekmektedir. Dolayısıyla SSk'da hipoksi, oksidatif stres ve kronik inflamasyon gibi güçlü uyarıların varlığına karşın yetersiz neovaskülarizasyonun bir nedeni, anjiostatiklerin pro-anjiogenik faktörlerden daha fazla üretilmesi olabilir (34,61). Pro-anjiogenik uyarılara endotelial hücrelerin yeterli yanıt vermemesi ise diğer bir olasılıktır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, çelişkili bir şekilde, SSk'da endotelial

öncül hücrelerin azaldığı (62,63) ve arttırdığı (64,65) bildirilmiştir. Bölgeye göç eden endotelial öncül hücrelerin, anjiogenik/vaskülogenik potansiyellerinde yetersizlik (65,66) başka bir olasılıktır. Endotelial öncül hücrelerin fibroblastik hücrelere dönüşebilme potansiyeli vardır. Neovaskülarizasyonun son aşamasında, tüp oluşumunda kullanılmak üzere üretimi artmış ESM'nin şekillendirilmesinde kullanılacak proteolitik enzimlerin yetersizliği de bildirilmiştir (67).

Sonuçta SSk'da fibrotik dokunun restorasyonu için başlatılan neovaskülarizasyon, endotelial hücrenin aktivasyonu, proliferasyon olmuş endotelial hücrenin fibroblastik hücreye dönüşümü ve ESM üretimindeki artış ile patojenik sürece katkı yapıyor olabilir (25).

### 1.1.5. Tanı kriterleri

SSk tanısında 1980 yılında Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) tarafından belirlenen kriterler kullanılmaktadır. Kesin tanı için 1 majör veya 2 minör kriterler gereklidir (68) (Tablo 1).

Ancak, bu kriter setinin erken SSk ve scSSk'lı hastalar için tanı koymadaki düşük sensitivitesi nedeniyle 2013 yılında *ACR/European League Against Rheumatism* (EULAR) ortak girişimi ile yeni sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır (Tablo 2-3). Bu yeni kriter setinin 1980 ACR kriterlerine göre daha iyi bir performans gösterdiği ve tanı duyarlılığının eski kriterlere göre daha yüksek olduğu öne sürülmüştür (69).

**Tablo 1. 1980 ACR skleroderma sınıflandırma kriterleri\***

Major kriter	Metakarpofalangeal veya metatarsfalangeal eklemlerin proksimalindeki deride sertlik (proksimal SSk)
Minör kriterler	1. Sklerodaktili 2. Dijital pitting skarlar veya dijital iskemiye bağlı parmak uçlarında yumuşak doku kaybı 3. Bibaziller pulmoner fibroz

\* Tanı için 1 majör veya 2 minör kriter gereklidir.

**Tablo 2. ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterleri\***

Öge	Alt-öge(ler)	Puan <sup>†</sup>
Her iki el MKF eklemlerin proksimaline kadar uzanan deri kalınlaşması (yeterli kriter)	-	9
Parmaklarda deri kalınlaşması (sadece daha yüksek puan sayılır)	Ödemli parmaklar Sklerodaktili	2 4
Parmak uçlarında lezyonlar (sadece daha yüksek puan sayılır)	Ülserler Deprese skarlar	2 3
Telanjektazi	-	2
Anormal kapilleroskopi	-	2
PAH ve/veya İAH (maksimum skor 2)	PAH İAH	2 2
RF	-	3
SSk ilişkili otoantikör pozitifliği (maksimum skor 3)	Anti-sentromer Anti-topoizomeraz I Anti-RNA polimeraz III	3

\* Bu kriter seti, SSk çalışmasına dahil edilmesi düşünülen herhangi bir hastaya uygulanabilir. SSk benzeri hastalığı olan (nefrojenik sklerozan fibroz, jeneralize morfea, eozinofilik fasiyit, sklerodem diyabetikorum, skleromiksödem, eritromiyalji, porfiriya, liken skleroz, graft-versus-host hastalığı, diyabetik keriyotropati ) veya parmakların korunduğu deri kalınlaşmasının saptandığı hastalara bu kriterler uygulanamaz.

<sup>†</sup> Total skoru  $\geq 9$  olan hastalar kesin SSk tanısı alır. Total skor, her bir kategorideki saptanan maksimum puanların toplamı ile belirlenir.

ACR: Amerikan Romatoloji Koleji, EULAR: Romatizmaya Karşı Avrupa Ligi,  
MKF: Metakarpofalangeal, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı,  
PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, RF: Raynaud fenomeni,  
SSk: Skleroderma, RNA: Ribonükleik asit

**Tablo 3. ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterlerindeki öğelerin/alt öğelerin tanımları**

<b>Öğe</b>	<b>Tanım</b>
<b>Deri kalınlaşması</b>	Travma, yaralanma vb sonrası skarlaşmaya bağlı olmayan deride kalınlaşma veya sertleşme olmasıdır.
<b>Şiş (<i>puffy</i>) parmaklar</b>	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.
<b>Parmak ucu ülserleri veya <i>pitting</i> skarlar</b>	PIF eklem veya distalinde ülserler veya skarlar olup travmaya bağlı olduğu düşünülmemektedir. Dijital <i>pitting</i> skarlar, travma veya eksojen nedenlerden ziyade iskemi sonucu parmak uçlarında gelişen deprese alanlardır.
<b>Telanjiektazi</b>	Görünür, maküler, dilate, yüzeysel, basınca solan ama baskı kaldırıldığında yavaşça dolan kan damarlarıdır. SSk-benzeri paternde telanjiektaziler yuvarlak ve iyi sınırlı olan; ağız içinde, dudaklarda ve ellerin üzerinde bulunan; ve/veya büyük mat-benzeri telanjiektazilerdir. Dilate yüzeysel damarlardan ve merkez arteriol ile hızla dolan spider anjiomadan ayırt edilebilir.
<b>SSk ile uyumlu kapilleroskopi</b>	Tırnak dibinde perikapiller hemoraji olsun veya olmasın genişlemiş kapiller ve/veya kapiller kayıp olup ayrıca kütikül üzerinde görülebilir.
<b>PAH</b>	Standart tanımlara göre sağ kalp kateterizasyonu ile PAH tanısı konulmuştur.
<b>İAH</b>	YRBT ya da akciğer grafisinde en belirgin bazallerde pulmoner fibroz görülmesi ve oskültasyonda <i>Velcro</i> rallerin de duyulmasıdır.
<b>RF</b>	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).
<b>SSk ilişkili otoantikörler</b>	Anti-sentromer antikor (veya ANA testinde görülen sentromer patern), anti-topoizomeraz I antikoru (anti-scl-70) veya anti-RNA polimeraz III antikorunun yerel laboratuvar standartlarına göre pozitif olmalıdır.

ACR: Amerikan Romatoloji Koleji, EULAR: Romatizmaya Karşı Avrupa Ligi,  
İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi,  
PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, RF: Raynaud fenomeni,  
ANA: Anti-nükleer antikor, RNA: Ribonükleik asit

### 1.1.6. Sklerodermada klinik bulgular

SSk'nın genellikle ilk bulgusu RF'dir. Deri ve iç organ tutulumları, RF'nin hemen ardından ve/veya çok sonraları ortaya çıkabilir. RF, soğuk ve stres gibi kolaylaştırıcı faktörlerle el ve ayak parmakları, daha nadiren kulak burun ve dilde ortaya çıkar. Kalp, böbrek, ve akciğer damarlarında da soğukla ortaya çıkan RF görülebilir. Parmaklarda solukluk, morarma ve kızarıklık şeklinde görülebilen üç fazlı renk değişikliği her olguda ardışık olarak meydana gelmeyebilir (70).

Bununla birlikte RF ilerleyici iskemi, ikincil enfeksiyonlar, iyileşmeyen dijital ülser, gangren ve otoampütasyonlara neden olabilir (71). 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 kaybı dikkat çekicidir. Ter ve yağ bezlerinin atrofisi, deride kuruluk ve kaşıntıya neden olabilir. Fibrotik süreçte, MKF ve MTF eklemlerin distalinde sınırlı deri değişiklikler "sklerodaktili" olarak tanımlanır. Derideki sertleşme ve pigmentasyon değişiklikleri boyun, omuzlar, göğüs üst kısmı, bel ve pantolon kemeri gibi basınca uğrayan alanlarda daha belirgindir. Diffüz cilt tutulumlu SSk (dcSSk)'da deri ve tendon fibrozu sonucu gelişen eklem kontraktürleri, ciddi fonksiyon kaybına neden olabilir. "Subkütan kalsinoz" ön kol, dirsek veya parmaklar gibi travmaya uğrayan deri alanlarında hidroksiapatit depolanması sonucu ortaya çıkar. Kalsinoz bölgelerinde deri ülserleri ve ikincil enfeksiyonlar gelişebilir (71).

SSk'da orofarenksten anüse kadar tüm gastrointestinal sistem (GİS) tutulabilir. Bulgular deri tutulumunun yaygınlığından bağımsız olarak değişik şiddette görülebilir. SSk'nın GİS tutulumunda temel sorun motilite bozukluğudur. Özofagus 2/3 distalindeki düz kas tutulumuna bağlı "motilite bozukluğu" disfajiye yol açar. Alt özofagus sfinkter basıncında azalma sonucu gastroözofageal reflü ve dispepsi yakınmaları gelişir. İntestinal dismotilite şişkinlik ve karın kramplarına yol açabilir. İntestinal "bakteriyel aşırı çoğalma" nedeniyle periyodik konstipasyon ve diyare atakları görülebilir. Ayrıca özofagus erozyon ve ülserleri tüm GİS boyunca görülebilen mukozal telanjiektaziler ve bazı olgularda gastrik antral vasküler ektazi nedeniyle değişik şiddette GİS kanamaları meydana gelebilir.

SSk'da akciğer tutulumu morbidite ve mortalitenin en sık nedenidir. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve/veya pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) en sık birlikte görülebilen klinik tablolardır (72). Bununla birlikte yaygın deri tutulumu ve anti-scl-70 pozitifliği olan hastalarda İAH ve PAH sıklıkla daha erken görülür. Anti-sentromer antikor pozitifliği olan hastalarda ise İAH gelişme riski düşüktür (72).

İleri evre İAH'de yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile her iki akciğerde geri dönüşümsüz fibrozu yansıtan "bal peteği" görünümü saptanır. Akciğer semptomlarındaki kötüleşme, İAH'nin progresyonunu ve ikincil olarak gelişmiş olan PAH'ı akla getirmelidir (70). Bu bağlamda PAH, SSk'da prognozu belirleyen diğer bir akciğer tutulum bulgusudur. Sınırlı cilt tutulumlu SSk (scSSk) tanılı ve anti-sentromer antikor pozitif hastalarda ilk RF atağı görüldükten yıllar sonra izole PAH gelişebilmektedir (72). Ancak, dcSSk tanılı hastalardan anti-scl-70 antikoru pozitif olgularda da izole PAH gelişebileceği bilinmelidir. SSk tanılı hastalarda açıklanamayan nefes darlığı, yorgunluk ve atipik göğüs ağrısı varlığında mutlaka PAH düşünülmelidir. Fizik bakıda ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinde şiddetlenme ve bazen ikinci kalp sesinde patolojik çiftleşme olabilir.

SSk'da subklinik kalp tutulumu sıktır (70). Ekokardiyografi (EKO) ile hafif-orta düzeyde ve belirti vermeyen eksüdatif karakterde perikardiyal efüzyon, dcSSk tanılı olgularda ise daha sık olmak üzere sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyon saptanabilir. Diyastolik disfonksiyon PAH'ın erken bulgusu olabilir (73). Mikrovasküler hastalık zemininde gelişen iskemik hasar yama tarzında fibroza ve ileti problemlerine yol açabilir. Ventriküler ve daha az sıklıkla atriyal erken vurular görülebilir. SSk'da kardiyak tutulum kötü prognoz işaretidir (74).

SSk'da mikroanjyopatiye bağlı böbrek tutulumu "renal kriz" olarak tanımlanan tabloya yol açabilir. Renal kriz, dcSSk tanılı hastalarının % 10'unda genellikle hastalığın ilk yıllarında ortaya çıkar (75). Renal kriz nadiren deri tutulumuna öncülük edebilir. Renal kriz sırasında baş ağrısı, nefes darlığı, görme bozukluğu, epileptik nöbet, akciğer ödemi, alt ekstremitte ödemi ve göz dibi değişiklikleri gibi malign hipertansiyon bulguları saptanabilir. Klinik bulgulara anemi, trombositopeni, böbrek yetersizliği, proteinüri, hematüri ve eritrosit silendirleri eşlik edebilir. Yaygın deri tutulumu, perikard efüzyonu, yeni gelişen

anemi ve anti-RNA polimeraz III antikor pozitifliği renal kriz gelişimi için risk faktörleridir. Prognoz ileri yaş, erkek cinsiyet, serum kreatin düzeyi yüksekliği (3 mg/dl) ve normotansiyon gibi faktörlerin olması durumunda daha kötüdür. Glukokortikoidler (GK), 15 mg/gün ve üzeri dozlarda kullanıldığında hastalarda renal kriz riskinin arttığı ileri sürülmektedir (76).

SSk tanılı hastalarda dil, özofagus, meme kanserleriyle akciğer adenokanserinde risk artışı bildirilmiştir (77).

#### **1.1.7. Sklerodermada tedavi**

SSk'da tedavinin etkinliği doğru tanı konulması, hastalık alt tipinin belirlenmesi, hastalık evresi ve iç organ tutulumlarının varlığı ile ilişkilidir (78). Deri kalınlaşması D-penisilamin, interferon-gama, mikofenolat mofetil (MMF), siklofosamid, fotoferez, allojenik kemik iliği nakli gibi çok sayıda deneysel ilaçlar veya girişimler ile tedavi edilebilir (79). Ancak, Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) dahi SSk için herhangi bir tedaviyi onaylanmış değildir.

Bazı büyük kontrolsüz seri çalışmalarda D-penisilaminin yararlı etkilerinin olduğunu göstermesine karşın plasebo kontrollü çalışmalarda üstünlüğü kanıtlanamamıştır. Bununla birlikte “proteinüri” D-penisilamin alan SSk hastalarında nadir değildir. İnterferon-gama etkilidir, ancak inflamasyonu ve endotel hücrelerini aktive etmesi nedeniyle kullanımı sınırlıdır. Allojenik kemik iliği transplantasyonun kontrolsüz çalışmalarda etkili olduğu gösterilmiştir. Kaşıntı nemiendiriciler, histamin 1 (H1) ve histamin 2 (H2) blokerleri, trisiklik antidepresanlar ve trazodon ile tedavi edilebilir.

RF, tolere ediliyorsa kalsiyum kanalı blokerleri (80), prazosin, prostaglandin E1 gibi prostaglandin türevleri, dipiridamol, aspirin ve topikal nitratlar ile tedavi edilebilir. Tromboz ve vasküler akışın bozulması durumunda ise, doku plazminojen aktivatörü, heparin ve ürokinaz gerekli olabilir. Çok ciddi vakalarda, hastalar farmakolojik bir servikal sempatektomiden veya cerrahi dijital sempatektomiden yararlanabilir. Ek olarak bosentan, çift etkili bir endotelin reseptör antagonisti, yeni dijital ülserlerin oluşumunu azaltabilir. Ayrıca sildenafilin de primer RF görülen hastalarda etkili olduğu gösterilmiş ve PAH için onaylanmıştır (81,82).

Hastaların GİS semptomları, küçük öğünlerin alınması, reflü ve aspirasyona yönelik önlemler, antasitler, H2 blokerleri, proton pompa inhibitörleri, prokinetik ajanlar, oktreotid ve laksatifler ile tedavi edilebilir.

Pulmoner fibrozan alveolit oral ya da intravenöz pulse siklofosamid ile tedavi edilebilir (83,84). Birçok yeni ve randomize olmayan çalışmada MMF'nin pulmoner tutulumdaki yararı gösterilmiştir (85-88) .

Öte yandan PAH için ek oksijen tedavisi gerekebilir. Bosentan hem birincil (idiyopatik) PAH, hem de SSk'ye ikincil PAH tedavisinde etkilidir. Bosentan kullanımı ile SSk ile ilişkili PAH hastalarında önemli klinik ve hemodinamik iyileşme sağlanmıştır (89). Çok sayıda yeni ilaç, PAH tedavisinde kullanılabilir durumdadır veya halen devam eden açık ve randomize kontrollü çalışmalarda test edilmektedir. Bu yeni ilaçlara sitaksentan (hepatotoksisite nedeniyle klinik çalışmaları dünya çapında durdurulmuştur) ve ambrisentan gibi diğer endotelin reseptör antagonistleri; epoprostenol, treprostinil, beraprost ve iloprost gibi prostaglandin türevleri; sildenafil ve tadalafil gibi fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri örnek verilebilir. Ayrıca, sildenafil ve tadalafil PAH tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Ek olarak, yapılan bir çalışmada SSk ile ilişkili ya da idiyopatik PAH'ta varfarin verilmesinin önemli bir yararı olmadığı bildirilmiştir (90).

Önemli komplikasyonlardan olan renal kriz, en erken hipertansiyon işaretlerinin saptanması durumunda en iyi şekilde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin agresif kullanımı ile tedavi edilebilir ve ataklar önlenir.

SSk'da gelişen miyozitte, GK'ler ilk seçenektir. Ancak cevapsız olgularda metotreksat (MTX) ve azatiyopirin de tedavide kullanılabilir. Bununla birlikte prednizonun 40 mg/gün üzeri dozlarında renal kriz insidansı artar (76). SSk hastalarında ortaya çıkan artralji, asetaminofen ve steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar ile giderilebilir.

## **1.2. Osteopontin**

OPN, çeşitli biyolojik işlevlere aracılık eden fosforile bir glikoproteindir. Biri "sekrete edilen" ve diğeri "hücre içi" protein gibi OPN varyantlarının varlığı, proteolitik bölünme ve post-translasyonel modifikasyonları işlevlerinin çeşitliliğini açıklar. İlk kez 1989 yılında bağımsız iki araştırmacı tarafından sırasıyla *sekretuar fosfoprotein I* (SppI) ve *early T-lymphocyte activation 1* (eta-1) olarak tanımlanmıştır

(91,92). Kromozom 4 tarafından kodlanan genler aracılığıyla oluşan SIBLING (*Small Integrin-Binding Ligand, N-linked Glycoprotein*) protein ailesinin bir üyesidir (93). OPN yaklaşık 32 kDa protein olarak sentezlenir; ancak geniş post translasyonel modifikasyonlar nedeniyle görünür moleküler ağırlığı 45 ila 75 kDa arasında değişir (94). Ek olarak, OPN içerdiği asidik amino asitler ve baskın serin fosforilasyon nedeniyle negatif yüklüdür. Ayrıca, kalsiyum bağlayıcı bölgeleri ve iki heparin bağlanma alanlarını içerir (95). Ek olarak OPN, fibronektin (96) ve tip 1 kollajen (97,98) gibi ESM proteinleri ile direkt etkileşime girebilir.

Başlangıçta kemikten izole edilen OPN'nin daha sonra farklı dokularda da daha geniş bir dağılıma sahip olduğu gösterilmiştir (99). Yetişkinlerde, OPN ekspresyonu normal olarak kemik, böbrek, ve epitelde sınırlıdır; ancak süt, kan ve idrar gibi vücut sıvılarına salgılanır (100). Normal dokulardaki nispeten kısıtlı dağılımın aksine, OPN dokunun yeniden şekillenmesi durumunda inflamasyon bölgelerinde çarpıcı bir şekilde up-regüle edilir (16,101). Fizyolojik olarak OPN'nin kemik dokusunda biyomineralizasyonu düzenlediği ve epitel dokusunda kalsiyum kristallerinin agregasyonunu azalttığı düşünülmektedir (102).

### **1.2.1 Doğal immünite ve immün regülasyonda osteopontinin rolü**

Birçok infeksiyöz ajan genellikle makrofajlar ve nötrofilleri içeren süreçler sırasında doğal immüniteyi aktive ederek inflamatuvar yanıtlara neden olur. Bu hücreler, immün sistemin ilk savunma hattını sağlayan profesyonel fagositlerdir. Epitel hasarı IL-1 ve IL-8 gibi sitokinlerin salınımına neden olur, makrofajların ve nötrofillerin bölgeye göçüne yol açar. Makrofajlar, patojen-ilişkili moleküler örnekleri tanıyan *toll-like* reseptörleri eksprese ederler ve sonra ortamdaki patojeni tamamen yutarlar (endositoz). Bu işlem sonrasında infeksiyon ve hasar bölgelerine nötrofilleri, monositleri çekecek bir takım sitokinlerin ve kemokinlerin sekresyonu meydana gelir.

Öncelikle OPN'nin doğal immünitedeki rolü infeksiyöz hastalıklarda koruyucu işlevini yansıtır; çünkü OPN viral patojenlere karşı mukozal savunmaya katkıda bulunur. Örneğin, rotavirüs enfeksiyonunda fare bağırsak ve epitel hücrelerinde önemli OPN mRNA up-regülasyonu ve hastalığın OPN-eksikliği olan farelerde uzun süreli olduğu gözlenmiştir (103).

İnflamatuvar hücreler üzerindeki patofizyolojik rolü tek tek dikkate alındığında OPN dolaşan monositlerde eksprese edilmez. Ancak önemli ölçüde makrofaj farklılaşması sırasında up-regülasyona uğrar ve majör makrofaj ürünlerden birini oluşturur (104). Ek olarak, OPN'nin TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , ve IL-6 ve anjiyotensin-II, okside LDL gibi diğer faktörler dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinlerin aracılığıyla makrofajlardan indüklendiği bilinmektedir (105-107). OPN göç, hayatta kalma, fagositoz, ve pro-inflamatuvar sitokin üretimini gibi fonksiyonları düzenleyerek makrofaj biyolojisinde önemli bir rol oynar (107, 108). Bu bağlamda, OPN makrofajlar aracılığıyla IL-10 üretimini inhibe ederken, IL-12 üretimini stimüle eder. Böylece, Th1 hücre aracılı inflamatuvar yanıtları teşvik eder (13). Bununla birlikte, OPN genellikle bir pro-inflamatuvar sitokin olarak sınıflandırılmasına karşın aynı zamanda anti-inflamatuvar etkilere de sahip gözükmektedir. Yapılan bir çalışmada OPN'nin makrofajlarda indüklenebilir nitrik oksit sentaz ekspresyonunun güçlü bir trans-represörü olduğu bildirilmiştir (109).

Öte yandan OPN'nin nötrofil fonksiyonu üzerine etkileri ile ilgili literatürler sınırlıdır. OPN'nin nötrofillerden oldukça düşük miktarlarda eksprese edilmesine karşın, nötrofillerin toplanması ve göçü için oldukça önemlidir. Göç ve kemotaksisteki kusurlarına rağmen OPN içermeyen nötrofiller fagositoz, SOR ya da sitokin üretimi açısından destrüktif kapasitede azalma gözlenmez (110). Son raporlar, polimerik OPN'nin nötrofiller üzerinde  $\alpha\beta 1$  ile etkileştiğini ve güçlü bir nötrofil kemoatraktan olarak görev yaptığını göstermektedir (111).

Ayrıca, aktive edilmiş T hücrelerinde yüksek ekspresyonu nedeniyle OPN *eta-1* (*early T lymphocyte activation gene 1*) olarak da bilinir. Dolayısıyla OPN, dolaşımdaki T hücrelerinin düzenlenmesi yoluyla hücre aracılı immün yanıtların başlatılmasında önemli bir rol oynar. Aktivasyon sonrasında naif CD4 T hücreleri, Th1 ve Th2 ya da efektör fonksiyonu açısından farklı olan Th17 hücrelerine doğru farklılaşabilir. Burada Th2 hücrelerinin gelişimi humoral immüniteyi sağlarken, Th1 hücrelerinin gelişimi ise hücre aracılı immünite yol açar. Ek olarak, Th17 hücreleri otoimmünite ile ilişkilidir. Bilindiği gibi OPN, naif T hücrelerinde eksprese edilmez, ancak güçlü bir şekilde T-hücresi reseptörüne bağlanmasına yanıt olarak up-regüle edilir (112). Yine OPN, göç, yapışma, ve ko-stimulan T-hücresi çoğalmasına aracılık ederek T hücrelerinde işlev görür (92, 113). Ayrıca OPN, IFN- $\gamma$  ve CD40L'nin CD3-

kaynaklı T hücresi ekspresyonunu düzenler ve bu da lökositlerden IL-12 üretimini uyarır (114). Son yıllarda OPN'nin  $\alpha\beta 3$ -bağlı bir şekilde T hücreleri tarafından IFN- $\gamma$  ve IL-17 üretimini regüle ettiği ve CD44'e bağlı bir şekilde IL-10 düzeylerini azalttığı gösterilmiştir (115). Son olarak, doğal ve adaptif immünyetede köprü görevi gören ve lenfositlerin bir alt tipi olan değişmeyen doğal öldürücü T hücrelerin de OPN tarafından düzenlendiği gösterilmiştir (116).

Ayrıca, OPN dentritik hücrelerin (DH) olgunlaşma, göç ve kutuplaşmasında önemli bir rol oynar. İlginç bir şekilde, IL-4 ve GM-CSF aracılığıyla farklılaşmış ama olgunlaşmamış DH'ler yüksek seviyelerde OPN eksprese eder ve lipopolisakkarit ve CD40L ile DH'ler uyarıldığı zaman OPN'nin üretimi azalır (117). Aynı zamanda, OPN DH'lerin sitokin üretimini etkiler.

Ko-kültür sistemlerinde, OPN T-hücrelerden IFN- $\gamma$  salgılanmasını uyararak TNF- $\alpha$  ve IL-12p70'in DH'lerden sekresyonunu da uyarır (118). Dolayısıyla, OPN IL-12'in DH'den üretimini artırarak Th1 polarizasyonu düzenler.

### **1.2.2. Miyofibroblast farklılaşmasında osteopontinin yeri**

Miyofibroblast farklılaşması, *alpha smooth muscle actin* ( $\alpha$ -SMA) ve ekstradomain (ED)-A ekspresyonunu indükleyen TGF- $\beta 1$  ile düzenlenir (119,120). Aynı zamanda, TGF- $\beta 1$  iyi gelişmiş stres lifleri ve olgun integrin ile ilişkili adezyon komplekslerinin morfolojik özelliklerinin ortaya çıkmasına neden olur (121,122). Bu bağlamda, OPN miyofibroblastların farklılaşmasında TGF- $\beta 1$  tarafından uyarılan  $\alpha$ -SMA ve ED-A ekspresyonu ve bunun yanı sıra OPN içeren olgun fokal adezyonların oluşumu ve *high mobility group box 1 protein* (HMGB1) için gereklidir. WT fare hücrelerinden TGF- $\beta 1$ 'e yanıt olarak oluşturulmuş fokal adezyonlarda önemli oranda OPN ile bir arada HMGB1 birlikteliği bulunmuştur. Buna karşılık HMGB1 OPN -/- hücrelerde gözlenmemiştir. Dolayısıyla, fokal adezyon oluşumunda DNA-bağlayıcı proteinin tekrar fonksiyon görmesi için OPN gereklidir.

Öte yandan, OPN yokluğunda miyofibroblast belirteçleri olan  $\alpha$ -SMA, ED-A ve *connective tissue growth factor* (CTGF) ekspresyonunu uyarmak için TGF- $\beta 1$  kabiliyeti belirgin bir şekilde azalmıştır ve bu durum stres lifi oluşumu ile ilişkili bozukluğa yol açar. Bununla birlikte, OPN ekspresyon yokluğunda CTGF'yi indüklemeye TGF- $\beta 1$  fonksiyonunda bozukluk (123,124), OPN'nin TGF- $\beta 1$  stimülasyonu sırasında erken fibroz ve miyofibroblast farklılaşmasına yönelik

etkilerindeki artışı gösterir. Bu durum OPN-null farelerden alınan fibroblastların hücre iskeleti ile ilişkili fonksiyonlarında sapmalar ile ilgili olabilir.

### **1.2.3. Deride fizyolojik OPN ekspresyonu ve dermal fibrozda osteopontin düzeyi**

Deride OPN'nin fizyolojik ekspresyonu hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Normal deri boyandığında bazal keratinosit tabakasında OPN ekspresyonu görülmektedir. Bundan başka, hem insan hem de sıçan derisinde saç foliküllerinde, yağ ve ter bezlerinde de OPN eksprese edilir (18).

Ek olarak, OPN geni sıçan derisinde kıl foliküllerinin dermal papilla hücrelerinde seçici bir biçimde katejen fazında eksprese edilir. Ancak, saç büyümesi için olası rolünün araştırılması gerekmektedir (125). Yeni yapılan bir çalışma göstermiştir ki insan derisinde OPN ekspresyonu güneş ışığı ile modüle edilir. Güneşe maruz kalan deride, OPN granüler hücre tabakasına doğru artan bir yoğunlukla spinöz hücre tabakasında daha belirgin hale gelir (18).

Bilindiği gibi multifonksiyonel bir sitokin olan OPN, hücre aktivasyonunu teşvik ederek iç organlarda pro-fibrotik etkiler gösterir (127-129). İdiyopatik pulmoner fibrozu araştıran çalışmalar, OPN'nin hem akciğer fibroblast göçünü hem de proliferasyonunu arttırdığını tespit etmiştir (129). Böbrek fibrozunu inceleyen bir çalışmada da akut iskemik bir olaydan sonra OPN'nin renal skarlaşmayı arttırdığı gösterilmiştir (126).

Yara iyileşmesi ve skarlaşmada görev alan insan dermal fibroblastları gibi anahtar hücreler ile OPN'nin ilişkisi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte, OPN güçlü bir şekilde dermal fibroblast göçüne, adhezyonuna, proliferasyona ve kontraktiliteye aracılık eder (130). Skar dokusu normal doku ile kıyaslandığında immunohistokimyasal boyanma paternine bakıldığında OPN ve skar fibroblastları arasındaki temel ilişki gösterilmiştir. Yine, diğer bir çalışmada OPN düzeylerinin SSk hastalarında arttığı gösterilmiş ve in vivo olarak da bir fare modelinde dermal fibrozun gelişiminde OPN'nin rolü vurgulanmıştır (21).

## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

### 2.1. Hasta seçimi

Şubat 2011- Şubat 2013 tarihleri arasında, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine başvuran *American College of Rheumatology* (ACR) sınıflandırma kriterlerine göre (68,69) SSk tanısı almış 86 olgu, *Systemic Lupus International Collaborating Clinic* (SLICC)/ ACR sınıflandırma kriterlerine (131) göre sistemik lupus eritematoz (SLE) tanısı almış 46 olgu (hasta kontrol grubu) ve 38 sağlıklı gönüllü (sağlıklı kontrol grubu) çalışmaya alındı. Çalışma için etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş hasta onamları alındı. Çalışmadaki tüm katılımcıların tıbbi öyküleri ile birlikte romatolojik fizik bakıları yapıldı. Ayrıca, hastalar hastalıklarına ilişkin klinik tutulumlar ve açısından sorgulandı. Tüm katılımcıların vücut ağırlığı ve boy uzunluğu ölçüldü.

### 2.2. Hastalık aktivite ve şiddet skorları

SSk grubunda, deri tutulumu modifiye Rodnan deri skoru (Tablo 4) (134), hastalık aktivitesi ve şiddeti sırasıyla Valentini kriterleri (Tablo 5) ve Medsger hastalık şiddet indeksi (Tablo 6) (132,133) ile belirlendi. Ek olarak UK fonksiyon skoru (Tablo 7) (135) yapıldı. Parmak-palmar fleksiyon mesafeleri ölçüldü.

**Tablo 4. Modifiye Rodnan deri skoru**

	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: Deri kalınlığı normal, 1: Deri kalınlığında hafif artış, 2: Deri kalınlığında orta düzeyde artış, 3: Deri kalınlığında ileri düzeyde artış

**Tablo 5. Valentini hastalık aktivite indeksi**

<b>Öge</b>	<b>Puan</b>	<b>Açıklama</b>
Modifiye Rodnan deri skoru >14	1	Deri kalınlaşmasının 17 anatomik bölgede (normal kalınlıkta) ve 3+ (belirgin kalınlaşma) arasında değerlendirilmesi (0-51 arası puanlama)
Sklerödem	0.5	Dermal sızıntılar ve deri kontur, kıvrımlarının bozulması sonucu yumuşak doku kitlesinde artış (özellikle parmaklarda)
Derideki değişim	2	Geçen 1 ay içinde derinizin durumu nasıl değişti? ( daha kötü yanıtı var ise)
Dijital nekroz	0.5	Küçük infarktlardan dijital gangrene kadar değişen aktif dijital ülser
Vasküler	0.5	Geçen 1 ay içinde parmaklarınızın durumu nasıl değişti? (daha kötü yanıtı var ise)
Artrit	0.5	Periferik eklemlerde simetrik şişlik ve hassasiyet
DLCO	0.5	Tek nefes yöntemi ile ölçülen DLCO değerinin beklenenin % 80'inden az olması
Kalp ve akciğer	2	Geçen 1 ay içinde nefes darlığınız nasıl değişti? (daha kötü yanıtı var ise)
ESH > 30	1.5	Westergreen yöntemiyle
Hipokomplementemi	1	Herhangi bir yöntemle düşük C3 veya C4 saptanması

**Skor  $\geq$  3 ise aktif hastalık**

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, C3-C4: Komplemanlar

**Tablo 6. Medsger hastalık şiddet indeksi**

		0 (normal)	1 (hafif)	2 (orta)	3 (şiddetli)	4 (sondönem)
0 1 2 3 4	Genel durum	Kilo kaybı <%5 Hct>%37 Hb>12.3 gr/dL	%5-9.9 %33-36.9 11.0-12.2 gr/dL	%10-14.9 %29-32.9 9.7-10.9 gr/dL	%15-19.9 %25-28.9 8.3-9.6 gr/dL	>%20 <%25 <8.3 gr/dL
0 1 2 3 4	Periferik damar bulguları	Raynaud yok veya tedavi gerektirmeyen Raynaud	Tedavi gerektiren Raynaud fenomeni	Parmak ucunda yara izi	Dijital ülser	Dijital gangren
0 1 2 3 4	Deri Skoru	TDS=0	TDS=1-14	TDS=15-29	TDS=30-39	TDS>40
0 1 2 3 4	Eklem/Tendon	Pu=0-0.9cm	Pu= 1-1.9cm	Pu= 2-3.9cm	Pu= 4-4.9cm	Pu>5cm
0 1 2 3 4	Kas zaafı	Proksimal kas gücü : Normal	Hafif azalmış	Orta derecede azalmış	Ağır derecede azalmış	Harekete yardımcı cihaz kullanıyor
0 1 2 3 4	Sindirim Sistemi	Normal özefagram ve ince barsak pasaj grafisi	Distal özofagus hipoperistaltizmi veya Patolojik ince barsak grafisi	Antibiyotik gerektiren bakteriyel aşırı gelişim	Malabsorbsiyon veya psödo-obstrüksiyon atakları	Hiperalimentasyon ihtiyacı
0 1 2 3 4	Akciğer	DLCO >%80 ZVK>%80 sPAB <35 mmHg Fibroz yok	%70-79 %70-79 35-49 mmHg Fibroz var	% 50-69 % 50-69 50-64 mmHg	<%50 <%50 >65 mmHg	Oksijen tedavisi
0 1 2 3 4	Kalp	EKG: Normal SVEF: >%50	İleti bozukluğu %45-49	Aritmi %40-44	Tedavi gerektiren aritmi % 30-40	Konjestif Kalp Yetersizliği <%30
0 1 2 3 4	Böbrek	SRK hikayesi yok ve kreatinin <1.3 mg/dL	SRK hikayesi var ve kreatinin<1.5 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin 1.5-2.4 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin 2.5-5.0 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin >5.0 mg/dl veya diyaliz ihtiyacı var

TDS: Toplam deri skoru, Pu: Fleksiyonda parmak ucu-aya mesafesi, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, ZVK: Zorlu vital kapasite, sPAB: sistolik Pulmoner arteriyel basınç, SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, SRK: Skleroderma renal kriz, Hb: Hemoglobin, Hct: Hematokrit

**Tablo 7. UK fonksiyon skoru**

0: Normal şekilde yapabiliyor, 1: Zaman zaman zorlanarak yapabiliyor, 2: Sadece zorlanarak yapabiliyor, 3: Yapması olanaksız	<b>Toplam Puan: (.../33)</b>
1- Bir tencereden (yaklaşık 1.5-2 litre) suyu kaldırıp dökabiliyor musunuz?	<b>0 1 2 3</b>
2- Daha önce açılmış bir kavanozun kapağını açabiliyor musunuz?	<b>0 1 2 3</b>
3- Cüzdanınızdan baş ve işaret parmağınızla bozuk para (25 ve 50 kuruş) çıkarabiliyor musunuz?	<b>0 1 2 3</b>
4- Kalem tutup adınızı yazabiliyor musunuz?	<b>0 1 2 3</b>
5- Kalem tutup yarım sayfa yazı yazabiliyor musunuz?	<b>0 1 2 3</b>
6- Gömlek düğmelerinizi ilikleyip açabiliyor musunuz?	<b>0 1 2 3</b>
7- Gömleğinizi veya bluzunuzu pantolon/ eteğinizin içine yerleştirebiliyor musunuz?	<b>0 1 2 3</b>
8- Saçınızın arkasını tarayabiliyor musunuz?	<b>0 1 2 3</b>
9- Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	<b>0 1 2 3</b>
10- Ellerinizle tutunmadan tuvaletten kalkabiliyor musunuz?	<b>0 1 2 3</b>
11- Koltuk değneği olmadan 20 adım yürüyebiliyor musunuz?	<b>0 1 2 3</b>

UK: *United Kingdom*

### **2.3. Laboratuvar analizleri**

Kan örnekleri 8-12 saatlik açlık sonrası sabah 8’de alındı. Rutin laboratuvar, kompleman (C3-C4) ve otoantikör panel testleri (ANA-IFA, anti-sentromer, anti-Scl-70) aynı gün çalışıldı. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) klasik Westergren metodu, C-reaktif protein (CRP) düzeyi immünoturbidimetrik yöntem ile değerlendirildi. Ek olarak, OPN, IL-6, vitronektin (VTN) ve TGF- $\beta$  analizleri için 5 ml kan alındı ve 5000 rpm’de 3 dakika santrifüj edilerek serum örnekleri elde edildi. Ayrılan serumlar, çalışılacağı güne kadar -20 °C’de saklandı. Bu serumlarda OPN (Boster Biological Technology Co., Ltd., Pleasanton, ABD), TGF- $\beta$  (Boster Biological Technology Co., Ltd., Pleasanton, ABD), IL-6 (Boster Biological Technology Co., Ltd., Pleasanton, ABD) ve VTN (Eastbiopharm Co., Ltd., Hangzhou, Çin) düzeyleri uygun ticari kitler kullanılarak *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELİSA) metodu ile ölçüldü.

#### **2.4. Skleroderma hastalarında visseral tutulumların araştırılması**

Pulmoner tutulum açısından solunum fonksiyon testi (SFT), karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümleri yapıldı. Posteroanterior akciğer grafisinde anormal bulgular saptanan olgularda YRBT çekildi. PAB transtorasik EKO ile ölçüldü ve sistolik PAB 30 mmHg'nin üzerinde olması PAH olarak kabul edildi.

#### **2.5. İstatiksel analizler**

İstatistiklerin analizlerinde IBM-SPSS 21 paket programı kullanıldı. Çalışmada, elde edilen veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Analizlerde parametrik verilerde *analysis of variance* (ANOVA) ve *post-hoc* Tukey testleri, non-parametrik verilerde *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Parametrik verilerde dağılımın normalliği *Kolmogorov-Smirnov* testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler ise ki-kare (*Chi-square*) testi ile analiz edildi. Veriler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde *Pearson* korelasyon analizi kullanıldı.  $P < 0.05$  olan değerler anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışma gruplarının demografik ve laboratuvar verileri Tablo 8’de gösterildi. SSk grubu hastaların ortalama yaşı SLE ve SK grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (sırasıyla;  $p<0.001$  ve  $p<0.05$ ). Diğer taraftan, SLE grubu hastaların ortalama yaşları SK grubundakinden anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.001$ ). Benzer şekilde, her üç grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ( $p<0.001$ ). Ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) açısından SSk ve SK grupları arasında anlamlı fark yoktu; ancak SLE grubunda SK grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ( $p<0.001$ ).

SSk ve SLE grupları arasında hastalık yaşı açısından anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Rutin laboratuvar parametrelerinden lökosit değerleri açısından SSk ve SK grupları arasında anlamlı fark yoktu; ancak SLE grubu ile karşılaştırıldığında SSk grubunda daha yüksekti ( $p<0.001$ ). Trombosit değerleri ise SSk grubunda SLE grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek; SK ile karşılaştırıldığında SLE grubunda daha düşük saptandı (her ikisi için;  $p<0.05$ ). Bununla birlikte, hemoglobin değerleri, SSk grubunda, SK grubuna kıyasla daha düşük, SLE grubuna göre ise daha yüksekti (her ikisi için;  $p<0.01$ ). Ek olarak, hemoglobin değerleri SLE grubunda SK grubuna göre belirgin olarak düşük saptandı ( $p<0.001$ ). SSk ve SLE gruplarında, SK grubu ile karşılaştırıldığında ESH yüksekti ( $p<0.001$ ). Öte yandan, CRP değerleri SSk grubunda diğer gruplara göre anlamlı yüksek saptandı (sırasıyla;  $p<0.05$  ve  $p<0.001$ ).

SSk grubunda serum OPN seviyeleri, diğer iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (her ikisi için;  $p<0.05$ ). Ek olarak, SLE grubunda OPN düzeyleri, SK grubuna göre daha yüksek tespit edildi ( $p<0.001$ ).

SSk grubunda serum VTN düzeyleri, diğer iki gruba karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (her ikisi için;  $p<0.001$ ). Bununla beraber, serum IL-6 düzeyi SLE grubunda SK grubuna göre daha yüksekti ( $p<0.05$ ). SSk grubunda ise serum TGF- $\beta$  düzeyleri diğer gruplara göre yüksek tespit edildi (her ikisi için;  $p<0.01$ ).

SSk grubunda, cinsiyet ve sigara içiciliğine göre OPN, VTN, IL-6 ve TGF- $\beta$  düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ). Ek olarak, SSk grubunda GK kullanmayanlara göre GK kullananlarda TGF- $\beta$  seviyesi daha düşük saptandı (sırasıyla;  $44.69 \pm 129.90$ ,  $33.01 \pm 32.79$  pg/ml) ( $p=0.047$ ).

Ayrıca, MTX almayanlara göre alan olgularda VTN anlamlı olarak düşük saptandı (sırasıyla;  $189.17 \pm 82.59$ ,  $267.13 \pm 180.53$  ng/L) ( $p=0.034$ ). Yine, MTX almayanlara göre alan olgularda TGF- $\beta$  düzeyleri daha düşük olarak belirlendi (sırasıyla;  $14.74 \pm 8.40$ ,  $47.33 \pm 121.13$  pg/ml) ( $p=0.046$ ).

Ayrıca, SSk grubunda serum OPN, VTN, IL-6 ve TGF- $\beta$  düzeyleri ile ANA, anti-sentromer ve anti-scl-70 pozitiflikleri arasında ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ). Akciğer, kardiyovasküler sistem, böbrek, GIS gibi iç organ-sistem tutulumu, PAH ve dijital ülseri olanlar ile olmayanlar karşılaştırıldığında OPN, VTN, IL-6 ve TGF- $\beta$  düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

Yine, Valentini hastalık aktivitesi, SSk alt tipleri, tırnak dibi kapilleroskopik bulguların derecesi, Medsger (deri-akciğer-kalp) hastalık şiddet indeksi ile OPN, VTN, IL-6 ve TGF- $\beta$  düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ) (veriler gösterilmedi).

SSk grubunda, OPN düzeyleri ile olguların yaşı arasında anlamlı korelasyon vardı ( $r=0.224$ ,  $p<0.05$ ). IL-6 ile Hb ( $r=-0.314$ ,  $p<0.01$ ), Hct ( $r=-0.325$ ,  $p<0.01$ ), trombosit ( $r=0.219$ ,  $p<0.05$ ), kreatinin ( $r=0.478$ ,  $p<0.001$ ) seviyeleri ve D-VAS skoru ( $r=0.292$ ,  $p<0.01$ ) koreleydi. SSk grubunda, OPN ile VTN serum düzeyleri ( $r=-0.269$ ,  $p<0.05$ ) arasında korelasyon vardı. SSk grubunda, TGF- $\beta$  seviyeleri ile sPAB ( $r=0.233$ ,  $p<0.05$ ) değerleri ve VKİ ( $r=-0.258$ ,  $p<0.05$ ) koreleydi. Ayrıca, SSk grubunda pulmoner tutulum ile D-VAS skoru ( $r=-0.402$ ,  $p<0.001$ ) arasında korelasyon vardı. Yine, SSk grubunda D-VAS skoru ile sPAB ( $r=0.226$ ,  $p<0.05$ ) değerleri koreleydi.

SLE grubunda, TGF- $\beta$  seviyeleri ile trombosit değerleri ( $r=0.499$ ,  $p<0.05$ ) arasında korelasyon vardı. Ayrıca, SLE grubunda Hb değerleri ile semptom süresi ( $r=0.346$ ,  $p<0.05$ ), tanı süresi ( $r=0.351$ ,  $p<0.05$ ) ve trombosit değerleri arasında korelasyon saptandı ( $r=-0.293$ ,  $p<0.05$ ).

**Tablo 8. Çalışma gruplarında demografik ve laboratuvar özellikler**

Parametre	SSk (n=86)	SLE (n=46)	SK (n=38)	P
Yaş (yıl)	51.2 ± 12.7 <sup>xxx,†</sup>	34.3 ± 9.9 <sup>x</sup>	44.2 ± 14.2	<0.001 <sup>#</sup>
Cinsiyet (K/E)	80/6	42/4	20/18	<0.001 <sup>&amp;</sup>
VKİ (kg/m <sup>2</sup> )	26.1 ± 4.7	24.2 ± 5.1 <sup>x</sup>	27.9 ± 4.7	0.002 <sup>#</sup>
Hastalık yaşı (yıl)	6.2 ± 5.1	5.5 ± 5.3	-	0.453
Lökosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	7.6 ± 2.6 <sup>†</sup>	5.6 ± 2.3	6.7 ± 1.8	<0.001 <sup>#</sup>
Trombosit (10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	312.8 ± 90.1 <sup>††</sup>	260.4 ± 113.5 <sup>xxx</sup>	312.8 ± 92.5	0.009 <sup>#</sup>
Hemoglobin (g/dl)	12.6 ± 1.6 <sup>xx,††</sup>	11.6 ± 1.9 <sup>x</sup>	13.8 ± 1.7	<0.001 <sup>#</sup>
ESH (mm/st)	27.8 ± 16.8 <sup>x</sup>	39.1 ± 28.9 <sup>x</sup>	18.1 ± 15.8	<0.001 <sup>*</sup>
CRP (mg/dl)	1.73 ± 3.84 <sup>xxx,†</sup>	0.74 ± 1.32	0.93 ± 2.72	0.002 <sup>*</sup>
OPN (ng/ml)	26.67 ± 15.33 <sup>xxx,†††</sup>	36.86 ± 18.62 <sup>x</sup>	19.56 ± 6.41	<0.001 <sup>*</sup>
VTN (ng/L)	252.6 ± 169.1 <sup>x,†</sup>	501.4 ± 487.7	526.1 ± 357.2	<0.001 <sup>*</sup>
IL-6 (pg/ml)	22.9 ± 59.4	16.8 ± 54.1 <sup>xxx</sup>	5.3 ± 3.3	0.234 <sup>*</sup>
TGF-β (pg/ml)	41.1 ± 109.7 <sup>xx,††</sup>	15.3 ± 20.6	23.1 ± 52.3	0.002 <sup>*</sup>

SSk: Skleroderma, SLE: Sistemik lupus eritematoz, SK: Sağlıklı kontrol, K: Kadın, E: Erkek, VKİ: Vücut kitle indeksi, ESH: Eritrosit sedimantasyon hızı, CRP: C-Reaktif protein, OPN: Osteopontin, VTN: Vitronektin, IL: İnterlökin, TGF-β : Transforme edici büyüme faktörü-beta

SK grubu ile karşılaştırıldığında; <sup>x</sup>p<0.001, <sup>xx</sup>p<0.01, <sup>xxx</sup>p<0.05.  
SLE grubu ile karşılaştırıldığında; <sup>†</sup>p<0.001, <sup>††</sup>p<0.01, <sup>†††</sup>p<0.05.

\*Kruskal Wallis Testi  
#ANOVA Testi  
&Ki-Kare Testi

SSk grubundaki olguların ANA, anti-sentromer ve anti-scl-70 pozitiflikleri, sistem tutulumları, hastalık aktivite ve şiddet skorları Tablo 9’da gösterildi. ANA ve anti-sentromer pozitifliği açısından dcSSk’lı ve scSSk’lı olgular arasında istatistiksel anlamlılık gözlenmedi (her ikisi için; p>0.05). Bununla beraber, dcSSk olgularının tamamında anti-scl-70 pozitif saptandı (p<0.001). Modifiye Rodnan deri skoru, SSk olguların her iki alt tipinde istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0.001). Ancak, Valentini hastalık aktivite indeksi bakımından her iki alt grupta istatistiksel

anamlılık yoktu ( $p>0.05$ ). Medsger hastalık Şiddet indeksinin deri ve pulmoner tutulum skorları her iki alt grupta yüksek olarak belirlendi (sırasıyla;  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ). Bundan başka, H-VAS skoru her iki alt grupta benzer düzeyde iken D-VAS skoru dcSSk'lı olgularda anlamlı derecede yüksek saptandı ( $p<0.01$ ). UK fonksiyon skoru her iki alt grupta benzerdi ( $p>0.05$ ). Ek olarak, pulmoner tutulum açısından her iki SSk alt grubunda istatistiki anlam tespit edildi ( $p<0.001$ ). Öte yandan her iki alt grupta istatiksel anlamlılık içermeyecek Şekilde benzer oranlarda PAH tespit edildi ( $p>0.05$ ).

**Tablo 9. Skleroderma hastalarının hastalık aktivite ve şiddet skorları, organ/sistem tutulumları ve laboratuvar özellikleri**

<b>Parametreler</b>	<b>dcSSk (n=12)</b>	<b>scSSk (n=67)</b>	<b>P</b>
<b>ANA pozitif, n (%)</b>	12 (% 100)	59 (% 88.1)	0.207
<b>Anti-sentromer pozitif, n (%)</b>	1 (% 8.3)	11 (% 16.4)	0.418
<b>Anti-Scl-70 pozitif, n (%)</b>	12 (% 100)	29 (% 43.3)	<0.001
<b>Modifiye Rodnan deri skoru</b>	18.7 ± 7.1	9.9 ± 5.1	<0.001
<b>Valentini hastalık aktivite indeksi</b>	1.3 ± 0.5	1.6 ± 0.5	0.059
<b>Medsger hastalık şiddet indeksi (deri/pulmoner)</b>	1.7 ± 0.8 / 1.3 ± 0.5	1.2 ± 0.4 / 0.8 ± 0.9	0.001 / 0.023
<b>H-VAS</b>	5.4 ± 1.7	5.1 ± 1.6	0.525
<b>D-VAS</b>	6.3 ± 0.6	4.7 ± 1.6	0.001
<b>UK fonksiyon skoru</b>	4.2 ± 4.3	6.1 ± 8.6	0.641
<b>İAH, n (%)</b>	12 (% 100)	31 (% 46.3)	<0.001
<b>PAH, n (%)</b>	9 (% 75)	49 (% 73.1)	0.893

dcSSk: Diffüz cilt tutulumlu skleroderma, scSSk: Sınırlı cilt tutulumlu skleroderma,

ANA: Anti-nükleer antikor, H-VAS: Hasta vizüel analog skalası,

D-VAS: Doktor vizüel analog skalası, UK: *United Kingdom* (Birleşik Krallık),

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon

#### 4. TARTIŞMA

Sunulan bu çalışmada, SSk hastalarında inflamasyon ve fibrojeniz gibi patolojik süreçlerdeki serum OPN düzeyinin hastalık aktivite, şiddet indeksi ve skorları ile ilişkisi araştırıldı. SSk, deri ve iç organların yaygın fibrozu ile karakterize kronik, sistemik bir hastalıktır. Etiyopatogenetik mekanizmaların tam olarak açıklanamaması sebebiyle romatizmal, inflamatuvar patolojiler arasında tedavisinde en başarısız olunan hastalıktır. Bu yüzden, SSk'da patogenezdaki süreçlerin aydınlatılmasına yönelik klinik çalışmalar hastalığın daha iyi anlaşılmasına ve yeni tedavi yöntemlerinin uygulanmasına yol açacaktır.

OPN, inflamasyon alanlarına makrofajların, T hücrelerinin toplanmasına ve retansiyonuna katılan pleiotropik bir sitokindir. Fibrojenik sitokinlerin (TGF- $\beta$ , anjiyotensin II) yanı sıra akut inflamasyonun klasik medyatörleri (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ) güçlü bir şekilde OPN ekspresyonunu indükler (136).

Bu bağlamda yakın tarihte yapılan klinik bir çalışmada, SSk hastalarında serum OPN düzeylerinde sağlıklı gönüllülere göre 4 kat; idiyoatik PAH tanılı hastalara göre ise 1.4 kat artış saptanmıştır. Yine, bu çalışmadaki klinisyenler SSk grubunda OPN düzeyi ile CRP arasında güçlü bir korelasyon ve hastalık süresiyle de nispeten zayıf ancak anlamlı bir ilişki saptamışlardır (20). Bununla birlikte, aynı araştırmacılar SSk hastalarında sklerodaktili, özofageal tutulum, kütanöz kalsinoz gibi klinik bulgular ve anti-sentromer, anti-scl-70 gibi otoantikörlerle serum OPN seviyesi arasında istatistiksel anlamlılık tespit etmemişlerdir. Ek olarak, scSSk tip olgulara göre dcSSk tanılı hastalarda OPN düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Bundan başka, aynı çalışmada SSk grubunda OPN seviyeleri ile modifiye Rodnan deri skoru arasında zayıf da olsa korelasyon bildirilmiştir. Son olarak, OPN düzeyleri pulmoner fibrozda daha belirgin olmak üzere İAH'si ve PAH'ı olan olgularda olmayanlara göre yüksek tespit edilmiştir. Bu verilerin yayınlanmasından bir yıl sonra klinik genetik başka bir çalışmada, OPN'nin düzenleyici polimorfizmleri ve SSk ile arasındaki ilişki araştırıldığında benzer şekilde SSk hastalarında SK grubuna göre serum OPN düzeyleri yüksek saptanmıştır (148).

Burada sunulan çalışmada, SSk ve SLE hastalarında serum OPN düzeyleri sağlıklı katılımcılardan yüksek bulundu. Ek olarak, SLE grubundaki OPN düzeyi SSk grubundan yüksekti. SSk grubunda, OPN düzeyleri ile sadece hastaların yaşı ve

VTN düzeyleri arasında korelasyon belirlendi; ancak OPN ile SSk alt tipleri, hastalık aktivite ve şiddet skorları arasında ilişki saptanmadı. Ek olarak, OPN düzeyleri ile SSk'ya özgül laboratuvar parametreleri ve kapilleroskopik bulgular arasında korelasyon yoktu.

OPN dışında diğer önemli bir ESM proteini ise VTN'dir. Bu protein ilk olarak kanda "serum yayılma faktörü" olarak tanımlanmış olup adeziv glikoprotein yapısındadır. VTN, kollajenle etkileşim yoluyla hücre adezyonu ve migrasyonunu sağlayarak fibrinoliz, immün defans ve hemostazda önemli rol oynar (137-140). Daha sonraki bir çalışmada doku hasarına yanıt olarak VNT-null farelerde gecikmiş yara iyileşmesi ve azalmış anjiyogenezin VTN eksikliği ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (141). Literatürde VTN'nin dokularda artmış düzeylerinin çok anlamlı olmasa da karaciğer, akciğer ve böbrek gibi iç organlarda gelişen fibroz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (142-144).

Bununla birlikte, bir başka çalışmada VTN için bir reseptör görevi gören integrin  $\alpha\beta 5$ 'in SSk fibroblastları üzerindeki artmış ekspresyon düzeyleri ve lokalize SSk'dan türetilen dermal fibroblastlarda VTN'nin otokrin TGF- $\beta$  sinyal yolağını uyarmadaki rolü bildirilmiştir (145,146). Bununla beraber bu çalışmada, SSk grubunda serum VTN düzeyleri daha düşük tespit edildi. SSk olgularında azalmış serum VTN seviyelerinin olasılıkla fibrojeniz aşamasında deri ve deri altı dokularda, interstisyumda VTN birikimi ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Fibrojeniz ilgili bir sitokin olan TGF- $\beta$ , SSk hastalarında ESM proteinlerinin ana uyarandır (8,40,51). Ek olarak TGF- $\beta$ , SSk patogenezinde önemli bir basamak olan miyofibroblast farklılaşmasında önemli görevler üstlenir (119,120). Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak diğer gruplara göre SSk grubunda TGF- $\beta$  seviyeleri anlamlı derecede yüksek saptandı; ancak OPN ile TGF- $\beta$  arasında korelasyon gözlenmedi.

Öte yandan, kronik otoimmün hastalıklarda diğer önemli bir pro-inflamatuvar sitokin olan IL-6 (37,105) ile ilgili sistematik bir derlemede SSk patogenezinde ve klinik bulguların ortaya çıkışında CRP ile birlikte IL-6'nın önemli rolü olduğu bildirilmiştir (147). Ayrıca, aynı derlemede IL-6'nın SSk hastalık aktivitesi, şiddeti ve kötü prognoz için yararlı bir gösterge ve tedavi hedefi olabileceği öne sürülmüştür.

Bununla birlikte, sunulan bu çalışmada serum IL-6 düzeyi SLE grubunda SK grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Beklenildiği gibi SSk ve SLE gibi hastalıklarda otoimmünite kaynaklı inflamasyonun patogenezdaki önemli rolü nedeniyle her iki grupta benzer şekilde IL-6 seviyelerinde artış saptandı.

Sonuç olarak, SSk ve SLE gibi kronik otoimmün hastalıklarda OPN düzeyi artmaktadır. Bilinenin aksine OPN, SSk'nın fibrojeniz aşamasında yer alan özgül bir sitokin değildir. Bu molekül, makrofajların ve T hücrelerinin inflamatuvar alanına doğru kemotaksisini düzenleyerek olasılıkla akut inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak rol oynamaktadır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007; 117:557–567.
2. Denton CP, Black CM. Scleroderma-clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18:271-290.
3. Rosenbloom J, Castro SV, Jimenez SA. Narrative review: fibrotic diseases: Cellular and molecular mechanisms and novel therapies. *Ann Intern Med* 2010; 152:159–166.
4. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol* 2005; 26:587-595.
5. Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:134–144.
6. Krieg T, Abraham D, Lafyatis R. Fibrosis in connective tissue disease: the role of the myofibroblast and fibroblast-epithelial cell interactions. *Arthritis Res Ther* 2007; 9 Suppl 2:S4.
7. Postlethwaite AE, Shigemitsu H, Kanangat S. Cellular origins of fibroblasts: possible implications for organ fibrosis in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:733–738.
8. Varga J, Pasche B. Transforming growth factor as a therapeutic target in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2009; 5:200–206.
9. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases. *J Clin Invest* 2007; 117:524–529.
10. Wang KX, Denhardt DT. Osteopontin: role in immune regulation and stress responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2008; 19:333–345.

11. Anborgh PH, Mutrie JC, Tuck AB, Chambers AF. Pre- and post-translational regulation of osteopontin in cancer. *J Cell Commun Signal* 2011; 5:111–122.
12. Rittling SR. Osteopontin in macrophage function. *Exp Rev Mol Med* 2011; 13:e15.
13. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science* 2000; 287:860–864.
14. Zheng W, Li R, Pan H, He D, Xu R, Guo TB, et al. Role of osteopontin in induction of monocyte chemoattractant protein 1 and macrophage inflammatory protein 1beta through the NF kappaB and MAPK pathways in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1957–1965.
15. Lenga Y, Koh A, Perera AS, McCulloch CA, Sodek J, Zohar R. Osteopontin expression is required for myofibroblast differentiation. *Circ Res* 2008; 102:319-327.
16. Liaw L, Birk DE, Ballas CB, Whitsitt JS, Davidson JM, Hogan BLM. Altered wound healing in mice lacking a functional osteopontin gene (*spp1*). *J Clin Invest* 1998; 101:1468–1478.
17. Sharma A, Singh AK, Warren J, Thangapazham RL, Maheshwari RK. Differential regulation of angiogenic genes in diabetic wound healing. *J Invest Dermatol* 2006; 126:2323–2331.
18. Chang PL, Harkins L, Hsieh YH, Hicks P, Sappayatosok K, Yodsanga S, et al. Osteopontin expression in normal skin and non-melanoma skin tumors. *J Histochem Cytochem* 2008; 56:57–66.
19. Gardner H, Shearstone JR, Bandaru R, Crowell T, Lynes M, Trojanowska M, et al. Gene profiling of scleroderma skin reveals robust signatures of disease that are imperfectly reflected in the transcript profiles of explanted fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1961–1973.

20. Lorenzen JM, Krämer R, Meier M, Werfel T, Wichmann K, Hoepfer MM, et al. Osteopontin in the development of systemic sclerosis—relation to disease activity and organ manifestation. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49:1989–1991.
21. Wu M, Schneider DJ, Mayes MD, Assassi S, Arnett FC, Tan FK, et al. Osteopontin in Systemic Sclerosis and Its Role in Dermal Fibrosis. *J Invest Dermatol* 2012; 132:1605–1614.
22. David M. A case of scleroderma mentioned by Hippocrates in his aphorisms. *Korot* 1981; 8:61-63.
23. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22:751-764.
24. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, Schottenfeld D. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48:2246-2255.
25. Koca SS, Ozgen M, Isik A. Sistemik skleroz etiyopatogenezi RAED Dergisi 2012; 4:39-46.
26. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1359-1362.
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; 48:1956-1963.
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):S75-86.

29. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:520-526.
30. 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.
31. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev* 2008; 8:36-40.
32. Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:86-90.
33. 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; 338:1186-1191.
34. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis - an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvasc Res* 2010; 80:534-539.
35. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22:675-694.
36. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992; 166:255-263.
37. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38:132-160.
38. Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD. Mechanisms of Disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:679-685.

39. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 2004; 50:1918-1927.
40. Bosello S, De Luca G, Tolusso B, Lama G, Angelucci C, Sica G, Ferraccioli G. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev* 2011; 10:624-630.
41. 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.
42. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y, Livshitz V, Schapira D, Markovits D, Rozin A, et al. Antioxidant status after iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:1517-1521.
43. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Pomponio G, Santillo M, Avvedimento EV. Oxidative stress and the pathogenesis of scleroderma: the Murrell's hypothesis revisited. *Semin Immunopathol* 2008; 30:329-337.
44. Herrick AL, Rieley F, Schofield D, Hollis S, Braganza JM, Jayson MI. Micronutrient antioxidant status in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994; 21:1477-1483.
45. Lundberg AC, Akesson A, Akesson B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1992; 51:1143-1148.
46. Tikly M, Channa K, Theodorou P, Gulumian M. Lipid peroxidation and trace elements in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25:320-324.
47. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998; 25:314-317.

48. Distler JH, Jünger A, Pilecky M, Zwerina J, Michel BA, Gay RE, et al. Hypoxia-induced increase in the production of extracellular matrix proteins in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:4203-4215.
49. Murrell DF. A radical proposal for the pathogenesis of scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28:78-85.
50. Peng SL, Fatenejad S, Craft J. Scleroderma: a disease related to damaged proteins? *Nat Med* 1997; 3:276-278.
51. Ihn H. Autocrine TGF-beta signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 2008; 49:103-113.
52. Santiago B, Galindo M, Rivero M, Pablos JL. Decreased susceptibility to Fas-induced apoptosis of systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1667-1676.
53. Wei J, Bhattacharyya S, Tourtellotte WG, Varga J. Fibrosis in systemic sclerosis: emerging concepts and implications for targeted therapy. *Autoimmun Rev* 2011; 10:267-275.
54. Widiantoro B, Emoto N, Nakayama K, Anggrahini DW, Adiarto S, Iwasa N, et al. Endothelial cell-derived endothelin-1 promotes cardiac fibrosis in diabetic hearts through stimulation of endothelial-to-mesenchymal transition. *Circulation* 2010; 121:2407-2418.
55. Ishisaki A, Tsunobuchi H, Nakajima K, Imamura T. Possible involvement of protein kinase C activation in differentiation of human umbilical vein endothelium-derived cell into smooth muscle-like cell. *Biol Cell* 2004; 96:499-508.
56. 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; 34:146-153.

57. Sen U, Moshal KS, Tyagi N, Kartha GK, Tyagi SC. Homocysteine-induced myofibroblast differentiation in Mouse aortic endothelial cells. *J Cell Physiol* 2006; 209:767-774.
58. Lam AP, Gottardi CJ.  $\beta$ -catenin signaling: A novel mediator of fibrosis and potential therapeutic target. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23:562-567.
59. Young-Min SA, Beeton C, Laughton R, Plumpton T, Bartram S, Murphy G, et al. Serum TIMP-1, TIMP-2, and MMP-1 in patients with systemic sclerosis, primary Raynaud's phenomenon, and in normal controls. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:846-851.
60. Toubi E, Kessel A, Grushko G, Sabo E, Rozenbaum M, Rosner I. The association of serum matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor levels with scleroderma disease severity. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20:221-224.
61. Dzikowska-Bartkowiak B, Waszczykowska E, Dzikowska-Zaboroszczyk E, de Graft-Johnson JE, Zalewska A, Łuczyńska M, Nowak D. Decreased ratio of circulatory vascular endothelial growth factor to endostatin in patients with systemic sclerosis-association with pulmonary involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24:508-513.
62. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 603-610.
63. Zhu S, Evans S, Yan B, Povsic TJ, Tapson V, Goldschmidt-Clermont PJ, Dong C. Transcriptional regulation of Bim by FOXO3a and Akt mediates scleroderma serum-induced apoptosis in endothelial progenitor cells. *Circulation* 2008; 118:2156-2165.
64. Del Papa N, Quirici N, Soligo D, Scavullo C, Cortiana M, Borsotti C, et al. Bone marrow endothelial progenitors are defective in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:2605-2615.

65. Yamaguchi Y, Okazaki Y, Seta N, Satoh T, Takahashi K, Ikezawa Z, Kuwana M. Enhanced angiogenic potency of monocytic endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R205.
66. Cipriani P, Guiducci S, Miniati I, Cinelli M, Urbani S, Marrelli A, et al. Impairment of endothelial cell differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells: new insight into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1994-2004.
67. D'Alessio S, Fibbi G, Cinelli M, Guiducci S, Del Rosso A, Margheri F, et al. Matrix metalloproteinase 12-dependent cleavage of urokinase receptor in systemic sclerosis microvascular endothelial cells results in impaired angiogenesis. *Arthritis Rheum* 2004; 50:3275-3285.
68. 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.
69. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1747-1755.
70. Akbaş F. Sklerodermada Galektin-3 Düzeyi. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, 2010.
71. Bolster MB, Silver RM. Clinical features of systemic sclerosis. *Rheumatology*, Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weiblat ME, Weisman MH. *Rheumatology* (eds) Mosby, 2008:1375-1380.
72. Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P, Alavi M, Stoyano va-Scholz M, Kindler J, et al. Coexistence of anti-topoisomerase I and anti-centromere antibodies in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:121-127.

73. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2003; 30:2398-2405.
74. Gustafsson R, Mannting F, Kazam E, Waldenström A, Hallgren R. Cold-induced reversible myocardial ischemia in systemic sclerosis. *Lancet* 1989; 2:475-479.
75. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43:2437-2444.
76. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1613-1619.
77. Denton CP, Black CM. Management of systemic sclerosis. Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Winblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology* 4th ed. Philadelphia: Mosby, 2008:1403-1415.
78. Denton CP. Therapeutic targets in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl 2:S6.
79. Nash RA, McSweeney PA, Nelson JL, Wener M, Georges GE, Langston AA, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with severe systemic sclerosis: resolution of dermal fibrosis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:1982-1986.
80. 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 blockers. *Arthritis Rheum* 2003; 48:3503-3508.
81. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112:2980-2985.

82. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N, Simonneau G. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007; 34:2417-2422.
83. Strange C, Bolster MB, Roth MD, Silver RM, Theodore A, Goldin J, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:91-98.
84. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354:2655-2666.
85. Liossis SN, Bounas A, Andonopoulos AP. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45:1005-1008
86. Oldfield V, Lyseng-Williamson KA. Bosentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006; 6:189-208.
87. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130:30-36.
88. Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008; 133:455-460.
89. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest* 2003; 124:247-254.

90. Johnson SR, Granton JT, Tomlinson GA, Grosbein HA, Le T, Lee P, et al. Warfarin in Systemic Sclerosis-associated and Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. A Bayesian Approach to Evaluating Treatment for Uncommon Disease. *J Rheumatol* 2012; 39:276-285.
91. Senger DR, Perruzzi CA, Papadopoulos A. Elevated expression of secreted phosphoprotein I (osteopontin, 2ar) as a consequence of neoplastic transformation. *Anticancer Res* 1989; 9:1291–1299.
92. Patarca R, Freeman GJ, Singh RP, Wei FY, Durfee T, Blattner F, et al. Structural and functional studies of the early T lymphocyte activation 1 (Eta-1) gene. Definition of a novel T cell-dependent response associated with genetic resistance to bacterial infection. *J Exp Med* 1989; 170:145–161.
93. Fisher LW, Torchia DA, Fohr B, Young MF, Fedarko NS. Flexible structures of SIBLING proteins, bone sialoprotein, and osteopontin. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280:460–465.
94. Kazanecki CC, Uzwiak DJ, Denhardt DT. Control of osteopontin signaling and function by post-translational phosphorylation and protein folding. *J Cell Biochem* 2007; 102:912–924.
95. Kon S, Ikesue M, Kimura C, Aoki M, Nakayama Y, Saito Y, et al. Syndecan-4 protects against osteopontin-mediated acute hepatic injury by masking functional domains of osteopontin. *J Exp Med* 2008; 205:25–33.
96. Mukherjee BB, Nemir M, Beninati S, Cordella-Miele E, Singh K, Chackalaparampil I, et al. Interaction of osteopontin with fibronectin and other extracellular matrix molecules. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 760:201–212.
97. Chen Y, Bal BS, Gorski JP. Calcium and collagen binding properties of osteopontin, bone sialoprotein, and bone acidic glycoprotein-75 from bone. *J Biol Chem* 1992; 267:24871–24878.

98. Martin SM, Schwartz JL, Giachelli CM, Ratner BD. Enhancing the biological activity of immobilized osteopontin using a type-1 collagen affinity coating. *J Biomed Mater Res A* 2004; 70:10–19.
99. Brown LF, Berse B, Van de Water L, Papadopoulos-Sergiou A, Perruzzi CA. Expression and distribution of osteopontin in human tissues: widespread association with luminal epithelial surfaces. *Mol Biol Cell* 1992; 3:1169–1180.
100. Chen J, Singh K, Mukherjee BB, Sodek J. Developmental expression of osteopontin (OPN) mRNA in rat tissues: evidence for a role for OPN in bone formation and resorption. *Matrix* 1993; 13:113–123.
101. O'Brien ER, Garvin MR, Stewart DK, Hinohara T, Simpson JB, Schwartz SM, Giachelli CM. Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1648–1656.
102. Wesson JA, Johnson RJ, Mazzali M, Beshensky AM, Stietz S, Giachelli C, et al. Osteopontin is a critical inhibitor of calcium oxalate crystal formation and retention in renal tubules. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:139–147.
103. Rollo EE, Hempson SJ, Bansal A, Tsao E, Habib I, Rittling SR, et al. The cytokine osteopontin modulates the severity of rotavirus diarrhea. *J Virol* 2005; 79:3509–3516.
104. Krause SW, Rehli M, Kreutz M, Schwarzfischer L, Paulauskis JD, Andreesen R. Differential screening identifies genetic markers of monocyte to macrophage maturation. *J Leukoc Biol* 1996; 60:540–545.
105. Nakamachi T, Nomiya T, Gizard F, Heywood EB, Jones KL, Zhao Y, et al. PPARalpha agonists suppress osteopontin expression in macrophages and decrease plasma levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007; 56:1662–1670.

106. Ogawa D, Stone JF, Takata Y, Blaschke F, Chu WH, Towler DA, et al. Liver x receptor agonists inhibit cytokine-induced osteopontin expression in macrophages through interference with activator protein-1 signaling pathways. *Circ Res* 2005; 96:59–67.
107. Bruemmer D, Collins AR, Noh G, Wang W, Territo M, Arias-Magallona S, et al. Angiotensin II-accelerated atherosclerosis and aneurysm formation is attenuated in osteopontin deficient mice. *J Clin Invest* 2003; 112:1318–1331.
108. Nystrom T, Duner P, Hultgardh-Nilsson A. A constitutive endogenous osteopontin production is important for macrophage function and differentiation. *Exp Cell Res* 2007; 313:1149–1160.
109. Rollo EE, Laskin DL, Denhardt DT. Osteopontin inhibits nitric oxide production and cytotoxicity by activated RAW264.7 macrophages. *J Leukoc Biol* 1996; 60:397–404.
110. Koh A, da Silva AP, Bansal AK, Bansal M, Sun C, Lee H, et al. Role of osteopontin in neutrophil function. *Immunology* 2007; 122:466–475.
111. Nishimichi N, Higashikawa F, Kinoh HH, Tateishi Y, Matsuda H, Yokosaki Y. Polymeric osteopontin employs integrin alpha9beta 1 as a receptor and attracts neutrophils by presenting a de novo binding site. *J Biol Chem* 2009; 284:14769–14776.
112. Shinohara ML, Jansson M, Hwang ES, Werneck MB, Glimcher LH, Cantor H. T-bet-dependent expression of osteopontin contributes to T cell polarization. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102:17101–17106.
113. O'Regan AW, Chupp GL, Lowry JA, Goetschkes M, Mulligan N, Berman J. Osteopontin is associated with T cells in sarcoid granulomas and has T cell adhesive and cytokine-like properties in vitro. *J Immunol* 1999; 162:1024–1031.
114. O'Regan AW, Hayden JM, Berman JS. Osteopontin augments CD3-mediated interferon-gamma and CD40 ligand expression by T cells, which results in IL-12

- production from peripheral blood mononuclear cells. *J Leukoc Biol* 2000; 68:495–502.
115. Murugaiyan G, Mittal A, Weiner HL. Increased osteopontin expression in dendritic cells amplifies IL-17 production by CD4<sup>+</sup> T cells in experimental autoimmune encephalomyelitis and in multiple sclerosis. *J Immunol* 2008; 181:7480–7488.
116. Diao H, Kon S, Iwabuchi K, Kimura C, Morimoto J, Ito D, et al. Osteopontin as a mediator of NKT cell function in T cell-mediated liver diseases. *Immunity* 2004; 21:539–550.
117. Kawamura K, Iyonaga K, Ichiyasu H, Nagano J, Suga M, Sasaki Y. Differentiation, maturation, and survival of dendritic cells by osteopontin regulation. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12:206-212.
118. Renkl AC, Wussler J, Ahrens T, Thoma K, Kon S, Uede T, et al. Osteopontin functionally activates dendritic cells and induces their differentiation toward a Th1-polarizing phenotype. *Blood* 2005; 106:946-955.
119. Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases. *J Pathol* 2003; 200:500-503.
120. Wang J, Zohar R, McCulloch CA. Multiple roles of alpha-smooth muscle actin in mechanotransduction. *Exp Cell Res* 2006; 312:205–214.
121. Arora PD, McCulloch CA. The deletion of transforming growth factor-beta-induced myofibroblasts depends on growth conditions and actin organization. *Am J Pathol* 1999; 155:2087–2099.
122. Dugina V, Fontao L, Chaponnier C, Vasiliev J, Gabbiani G. Focal adhesion features during myofibroblastic differentiation are controlled by intracellular and extracellular factors. *J Cell Sci* 2001; 114: 3285–3296.

123. Chen MM, Lam A, Abraham JA, Schreiner GF, Joly AH. CTGF expression is induced by TGF- $\beta$  in cardiac fibroblasts and cardiac myocytes: a potential role in heart fibrosis. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32:1805–1819.
124. Dammeier J, Brauchle M, Falk W, Grotendorst GR, Werner S. Connective tissue growth factor: a novel regulator of mucosal repair and fibrosis in inflammatory bowel disease? *Int J Biochem Cell Biol* 1998; 30:909–922.
125. Yu DW, Yang T, Sonoda T, Gong Y, Cao Q, Gaffney K, et al. Osteopontin gene is expressed in the dermal papilla of pelage follicles in a hair-cycle-dependent manner. *J Invest Dermatol.* 2001; 117:1554–1558.
126. Persy VP, Verhulst A, Ysebaert DK, De Greef KE, De Broe ME. Reduced postischemic macrophage infiltration and interstitial fibrosis in osteopontin knockout mice. *Kidney Int* 2003; 63:543-553.
127. Trueblood NA, Xie Z, Communal C, Sam F, Ngoy S, Liaw L, et al. Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin. *Circ Res* 2001; 88:1080-1087.
128. Matsui Y, Jia N, Okamoto H, Kon S, Onozuka H, Akino M, et al. Role of osteopontin in cardiac fibrosis and remodeling in angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *Hypertension* 2004; 43:1195-1201.
129. Pardo A, Gibson K, Cisneros J, Richards TJ, Yang Y, Becerril C, et al. Up-regulation and profibrotic role of osteopontin in human idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med* 2:251.
130. Lee MY, Ehrlich HP. Influence of vanadate on migrating fibroblast orientation within a fibrin matrix. *J Cell Physiol* 2008; 217:72-76.
131. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64:2677-2686.

132. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:592-598.
133. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999; 26:2159-2167.
134. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22:1281-1285.
135. Fries JF, Spitz PW, Young DY . The dimensions of health outcomes: The health Assesment Questionnaire, disability and pain scales. *J Rheumatol* 1982; 9:789-793.
136. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, Johnson R, Hughes J. Osteopontin – A molecule for all seasons. *QJM* 2002; 95:3-13.
137. Barnes D, Wolfe R, Serrero G, McClure D, Sato G. Effects of a serum spreading factor on growth and morphology of cells in serum-free medium. *J Supramol Struct* 1980; 14:47–63.
138. Hayman EG, Pierschbacher MD, Ohgren Y, Ruoslahti E. Serum spreading factor (vitronectin) is present at the cell surface and in tissues. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80:4003–4007.
139. Mayasundari A, Whittemore NA, Serpersu EH, Peterson CB. The solution structure of the N-terminal domain of human vitronectin: proximal sites that regulate fibrinolysis and cell migration. *J Biol Chem* 2004; 279:29359–29366.
140. Preissner KT. The role of vitronectin as multifunctional regulator in the hemostatic and immune systems. *Blut* 1989; 59:419-431.

141. Jang YC, Tsou R, Gibran NS, Isik FF. Vitronectin deficiency is associated with increased wound fibrinolysis and decreased microvascular angiogenesis in mice. *Surgery* 2000; 127:696-704.
142. Chen W, Rock JB, Yearsley MM, Ferrell LD, Frankel WL. Different collagen types show distinct rates of increase from early to late stages of hepatitis C-related liver fibrosis. *Hum Pathol* 2014; 45:160-165.
143. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Wells AU, Pantelidis P, Du Bois RM, Barnes PJ. Increased vitronectin and endotelin-1 in the breath condensate of patients with fibrosing lung disease. *Respiration* 2003; 70:154-160.
144. López-Guisa JM, Rassa AC, Cai X, Collins SJ, Eddy AA. Vitronectin accumulates in the interstitium but minimally impacts fibrogenesis in experimental chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300:1244-1254.
145. Asano Y, Ihn H, Yamane K, Kubo M, Tamaki K. Increased expression levels of integrin  $\alpha$ v $\beta$ 5 on scleroderma fibroblasts. *Am J Pathol* 2004; 164:1275-1292.
146. Asano Y, Ihn H, Jinnin M, Mimura Y, Tamaki K. Involvement of  $\alpha$ v $\beta$ 5 integrin in the establishment of autocrine TGF- $\beta$  signaling in dermal fibroblasts derived from localized scleroderma. *J Invest Dermatol* 2006; 126:1761-1769.
147. Muangchant C, Pope JE. The significance of interleukin-6 and C-reactive protein in systemic sclerosis: a systematic literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31(2 Suppl 76):122-134.
148. Barizzone N, Marchini M, Cappiello F, Chiochetti A, Orilieri E, Ferrante D, et al. Association of osteopontin regulatory polymorphisms with systemic sclerosis. *Hum Immunol* 2011; 72:930-934.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1981, Tunceli/Hozat doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi İstanbul'da yaptım. 2005 yılında Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum ve aynı yıl Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde iç hastalıkları asistanlığına başladım. 2010 yılında Malatya ili Pütürge Devlet Hastanesi'nde iç hastalıkları uzmanı olarak 1 ay kadar mecburi hizmet görevinde bulundum. 2011 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji BD'de yan dal asistanlığına başladım ve halen bu görevim devam etmektedir.