

Sistemik skleroz: Neden ve nasıl?

Systemic sclerosis: Why and how?

Ali Şahin^{a*}, Mehmet Sezgin Pepeler^b

^a Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji-İç Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

^b Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

MAKALE BİLGİLERİ

Makale geçmişi

Geliş tarihi : 04 / 04 / 2012

Kabul tarihi : 25 / 04 / 2012

* Yazışma Adresi:

Ali Şahin
Şanlıurfa Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Romatoloji-İç Hastalıkları,
Şanlıurfa, Türkiye
e-posta: dralsahin@hotmail.com

Anahtar Kelimeler:

Fibrozis
İnflamasyon
Lenfosit
Otoimmünite
Sistemik skleroz
Vaskülopati

Keywords:

Fibrosis
Inflammation
Lymphocyte
Autoimmunity
Systemic sclerosis
Vasculopathy

ÖZET

Sistemik skleroz (SSk), cilt ve akciğer, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistem gibi birçok organ ve sistemi tutabilen etiyolojisi hala bilinmeyen bir otoimmün hastalıktır. SSk'un patogeneğinde; inflamasyon, mikrovasküler yapı ve immün sistemde bir dizi değişiklik, aşırı ekstrasellüler matriks üretimi sorumludur. İşte bu immün sistemdeki kompleks etkileşimler sonucunda gelişen cilt ve iç organlardaki fibrozis, hastalığın klinik tablosunu oluşturur. Hastalardaki bu klinik farklılığı neyin oluşturduğu ise tam olarak bilinmemektedir. Klinik bulguların çeşitliliği SSk tedavisinin diğer romatizmal hastalıklardan daha zor ve bireysel olmasına yol açmaktadır. Fakat bu derlemede SSk tutulum özellikleri ve tedavisinden ziyade nedenleri güncel bilgiler ışığında anlatılmaya çalışılmıştır.

J. Exp. Clin. Med., 2013; 30: S39-S45

ABSTRACT

Systemic sclerosis (SSc) is an autoimmune disease which has still unknown etiology, involving many organs and systems, such as skin, lung, heart, kidney and gastrointestinal system. In SSc pathogenesis, inflammation, microvascular structural, several changes in immune system and excessive extracellular matrix production are responsible. Skin and internal organ fibrosis due to these complex interactions in immune system form the clinical representation of the illness. The reason behind these significant clinical differences in SSc patients has not known yet. SSc treatment is difficult than other rheumatic diseases and should be individual due to diversity of clinical findings. However, in this review, the etiology of SSc in the light of current literature is discussed.

J. Exp. Clin. Med., 2013; 30: S39-S45

Giriş

Sistemik skleroz (SSk); cilt başta olmak üzere birçok organ ve sistemi tutan, nedeni bilinmeyen; otoimmünite, vaskülopati ve inflamasyon sonucu hücre dışı alanda artmış kollajen yapımının neden olduğu fibrozisin yol açtığı fonksiyonel ve yapısal anormalliklerin eşlik ettiği kronik bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir. Kadın/erkek oranı; 3-5/1 gibi saptanmıştır. Bazı çalışmalarda bu oran 14/1'e kadar çıkmaktadır. Kadınlarda sıklıkla 30-50 yaşları arasında görülmekte ve menapoz sonrası sıklığı azalmaktadır. Afrika kökenli Amerikalılarda daha sık, daha kötü seyirli ve

yaygın hastalık şeklinde erken yaşta görülse de dünya üzerinde bütün ırkları etkileyebilmektedir (Maricq ve ark., 1989). Görülme sıklığı değişik çalışma ve yayınlarda farklılık göstermekle birlikte; prevalansı 50-300/milyon ve insidansı 2,3-22,8/milyon/yıl olarak gösterilmiştir (Chiffot ve ark., 2008). Irksal yapı ve etnik köken; hastalığa eğilimi, klinik bulguları, serolojik belirleyicileri ve hastalık sıklığını etkileyebilmektedir.

Hastalık ilk olarak 1980 American College of Rheumatology (ACR) sınıflama kriterlerine göre sınıflandırılmıştır (Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American

Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, 1980). Buna göre tek major kriter; metakarpofalangeal veya metatarsofalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte kalınlaşmanın varlığıdır. Diğer üç minör kriter ise; sklerodaktili, parmak uçlarında kalıcı iskemik değişiklikler (dijital pitting skarlar ve/veya dijital ülserler, parmak yastıçıklarının kaybı) ve bibaziller pulmoner fibrozistir. SSK diyebilmek için bir major kriter veya iki minör kriter şartı aranmaktadır. Bu sınıflama kriterlerinin spesifitesi % 98 sensitivitesi ise % 97 olarak hesaplanmıştır. Fakat bu oran günümüzde değişmektedir ve yeni sınıflama kriterleri geliştirilmek üzeredir.

Bu sınıflama sistemi ile hastaları sınıflamada bazı güçlükler yaşanmaktadır. Skleroderma-spektrum bozuklukları arasında yer alan CREST (C-kalsinosis, R-raynaud fenomeni, E-özefageal disfonksiyon, S-sklerodaktili, T-telenjektazi) sendromlu bir hastayı buna göre sınıflamakta zorluk çekilecektir. Skleroderma; Lokalize Skleroderma ve Sistemik Skleroz olmak üzere başlıca iki alt gruba ayrılmaktadır. Lokalize skleroderma grubunda; Morfea, Lineer skleroderma, Skleroderma en coup de sabre yer alır. Buna karşın sistemik skleroz grubu ise ikiye ayrılır; limitli kutanöz Sistemik skleroz (lSSk) ve diffüz kutanöz Sistemik skleroz (dkSSk) olarak adlandırılmıştır (Tablo 1). LkSSk tipinde ciltte kalınlaşma daha çok diz ve/veya dirseklerin distalindeki ekstremit bölgelerini etkiler. DkSSk formunda ise ciltte kalınlaşma dirsek ve/veya dizlerin proksimalinde, distal ekstremit bölgelerinde, gövde ve yüzde olur. LkSSk formunda da yüz ve boyun bölgesi etkilenebilir (LeRoy ve ark., 1988 ve 2001). Limitli kutanöz SSKlu hastalar toplam vakaların % 65'ini, diffüz SSKlu hastalar ise % 35'ini oluşturur. Deri tutulumu olmaksızın iç organ tutulumu ile seyreden "sistemik skleroz sine skleroderma" denilen bir alt grubu da olguların % 5'ini oluşturmaktadır (Steen, 2008). SSK ve diğer ilişkili klinik durumlar Tablo 1'de sunulmuştur (Hinchcliff ve Varga, 2008).

Limitli kutanöz formu, Raynaud fenomeni ile birlikte başlamakta, bulgu ve belirtiler yavaş ilerlemektedir. Göğüs ağrısı, dijital pitting skar veya ülser, parmak derisinde kalınlaşma, el sırtı ve ön kola ilerleyebilen sertlik, daha sonraları pulmoner fibrozise bağlı dispne, telenjektaziler (eller ve yüzde) ve ileri dönemler de pulmoner arteriyel hipertansiyona bağlı dispne görülebilir. Diffüz formunda ise cilt değişiklikleri Raynaud fenomeninden hemen sonra veya Raynaud fenomeni ile birlikte başlamakta ve iç organ tutulumu hastalığın ilk iki yılında hızlı bir şekilde ortaya çıkmaktadır. Cilt tutulumu ilk 1-5 yılda hızlı ilerlemekte sonra yavaşlamaktadır. Genellikle iç

organ tutulumu cilt tutulumu ile paralel seyretmez, fakat hastanın cilt skoru ne kadar fazla ise iç organ tutulumu ve hastalık şiddeti o derece artar. Pulmoner, kardiyak, gastrointestinal sistem fibrozisi hızlı ilerlemekte ve geri dönüşsüz olmaktadır. Ciltteki hızlı kötüleşme ve yaygın cilt tutulumu skleroderma renal kriz (SRK) gelişimi açısından da risk oluşturur. Diffüz tipte ayrıca tendon sürtünme sesi, sinovit, perikardiyal effüzyon vb. bulgulara rastlanabilir. Günümüzde sistemik skleroz sınıflamasında otoantikolar (ANA, anti-scl-70, anti-sentromer vb.), Raynaud fenomeni ve tırnak yatağı kapilleroskopik değişiklikleri yeni kriterler arasında yer almaktadır.

2. Etiyoloji

a. Çevresel etkenler

Ortak coğrafyayı paylaşan bazı toplum ve bireylerde SSK veya benzeri multisistem hastalıklar tanımlanmıştır. Örneğin; İspanya'da "Toksik Yağ Sendromu" (Tabuenca, 1981), Amerika'da 1989 yılında tespit edilen diyet desteği amaçlı kullanılan "Triptofan"a bağlı "Eozinofili-Miyalji Sendromu" (Hertzman ve ark., 1990) gibi durumlar çevresel maruziyetin önemini göstermiştir. Fakat bu durumlar ile gerçek SSK'nın histopatolojik, laboratuvar ve klinik özellikleri birbirinden farklıdır. Yine silika tozlarına maruz kalan erkeklerde SSK sıklığı daha fazla gözlenmiştir. Diğer çevresel etkenler; polivinil klorid, trikloroetilen, organik çözücüler, pestisitler, saç boyaları, endüstriyel boyalar, silikon meme implantları vb. olarak sıralanabilir. Silikon doğal (innate) immün hücreler tarafından tanınmakta, makrofajlardan interlökin (IL)-1 ve tümör nekroz edici faktör (TNF)- α salınımına yol açmaktadır. Silikon, kazanılmış (adaptif) immün hücreleri de uyarak fibrohiyalin doku sentezinin artışına yol açmaktadır. Silikozide romatoid artrit, SLE ve SSK sıklığı artmış saptanmıştır (Pernis, 2005). Romatoid artrit tersine sigara içimi ile direkt bir etyolojik ilişki kurulamamıştır. İlaçlar; bleomisin, pentazonin, paklitaksel, zayıflama ilaçları (fenfluramin vb), gadolinium (nefrojenik fibrozis sendromu), mazindol, dietilpropion ve kokain diğer çevresel etkenler arasında sayılabilir. Ayrıca radyoterapi de SSK gelişimine neden olabildiği gibi SSK'lı hastalarda fibrozisin artmasına da neden olabilir.

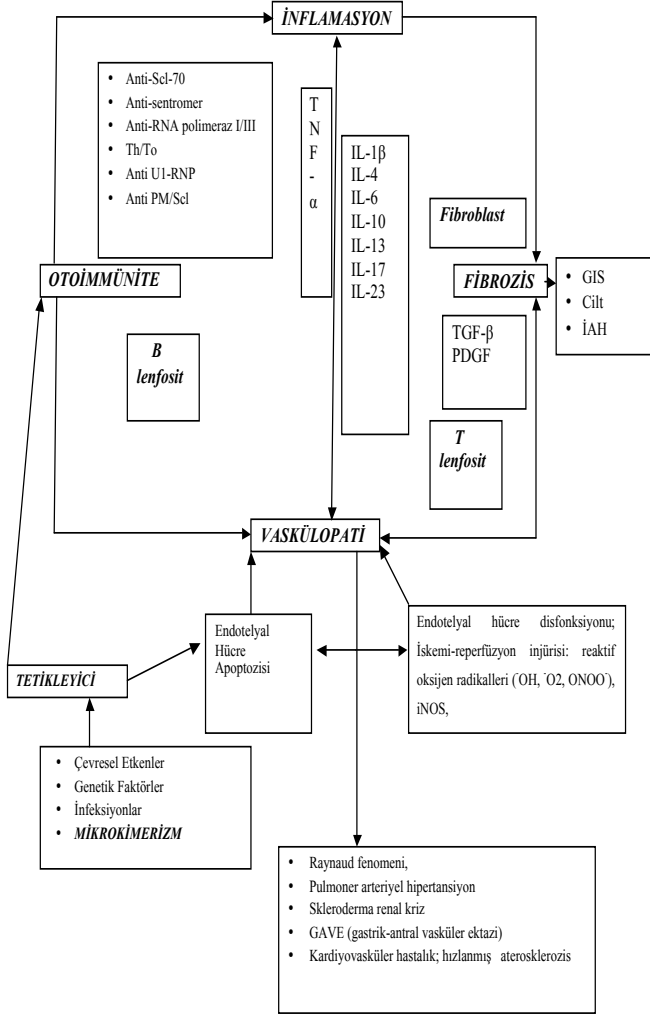
b. Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz nedenlerin sistemik sklerozu nasıl tetiklediği henüz netlik kazanmamıştır. Fakat sorumlu mekanizmaların SSK'da otoantikoların (anti-topoizomeras, anti-sentromer, anti-fibrillin-1, anti-RNA polimeraz I-III, anti-endotelin gibi) saptanması, hücrel immün sistem değişiklikleri (periferik

Tablo 1. Sistemik skleroz (skleroderma) ve ilişkili klinik durumlar

Bozukluk-sendrom-hastalık	Çeşitleri ve özellikleri
Diffüz kutanöz sistemik skleroz	Gövde ve ekstremitelerin hem distal hem de proksimalinin tutulumu, yüzde tutulum
Limitli kutanöz sistemik skleroz	CREST sendromu ve/veya sınırlı cilt tutulumu
Sistemik skleroz sine skleroderma	Raynaud fenomeni, karakteristik iç organ komplikasyonları, serolojik anormalliklerin varlığı, fakat aşkar cilt tutulum bulgularının yokluğu.
Lokalize skleroderma	Lineer skleroderma, En coup de sabre, Morfea: Generalize, Plak
Karışık (mikst) bağ (konnektif) doku hastalığı	Sistemik sklerozis, polimiyozit ve Sistemik lupus eritematozus (SLE)
Çakışma (overlap) sendromları	Sistemik sklerozis ile birlikte polimiyozit, romatoid artrit veya SLE
Skleroderma benzerleri	Amiloidoz, kronik graft-versus-host hastalığı, eozinofili ile birlikte diffüz fasiit, eozinofili-miyalji sendromu, nefrojenik fibrozis dermati, paraneoplastik sendromlar, sklerodem, skleromiksem (papüler müsünözis), toksik yağ sendromu.
Farklılaşmamış (undifferentiated) bağ doku hastalığı	Birden çok nonspesifik, serolojik veya klinik anormallikler, fakat bunlar herhangi bir romatizmal hastalık için ACR kriterlerini karşılamamaktadır.

ACR: American College of Rheumatology; CREST: kalsinosis, Raynaud fenomeni, özefagus disfonksiyonu, sklerodaktili, telenjektazi (Hinchcliff ve Varga, 2008'den uyarlanmıştır).



Şek. 1. Sistemik sklerozun etiyojisi, patogenezi ve klinik bulgularının ilişkisi (EH: Endotelial hücre, GIS: Gastrointestinal sistem, İAH: İnterstitiyel akciğer hastalığı, MH: Mezenkimal hücre).

kanda CD4+ T-helper lenfosit sayısında artma CD8 hücrelerde azalma) ve bunların neticesinde mikrovasküler hasar oluşumu ve fibroblastlarca aşırı kollajen üretiminin olduğu tahmin edilmektedir (Şek. 1). Bu enfeksiyöz ajanlar; parvovirüs B19, sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs, endojen retrovirüsler, *Helikobacter pylori* (*H. pylori*), klamidya türleri olarak sayılabilir. Özellikle CMV'nin latent viral enfeksiyon olarak, allograft rejeksiyonundaki vasküler neointima formasyonuna yol açtığı ve profibrotik büyüme faktörlerinin (connective tissue growth factor, CTGF veya CCN2) sentezine neden olduğu saptanmıştır. Enfeksiyonlar başlıca 4 mekanizma ile SSk'yı başlatabilmektedir; (i) moleküler benzerlik, (ii) endotelial hücre hasarı, (iii) süperantijenler, (iv) mikrokimerizm. Diffüz kutanöz SSk'lı hastaların periferik kanlarında daha yüksek oranda CD4+ mikrokimerik T hücreler saptanmış, bu hücrelerin endotel hücrelerine karşı allotipik bir stimulus sergiledikleri gözlenmiştir. SSk'lı hastaların periferik kanlarında ve cilt biyopsilerinde % 83 gibi yüksek oranda mikrokimerik hücreler saptanmıştır. Bu olay transplante T hücrelerinin Graft-versus-Host hastalığını tetiklemesine benzetilebilir. Latent CMV enfeksiyonlarının yine bu yolla allograft rejeksiyonunu ve organ yetmezliğini tetiklediği gösterilmiştir. Yine enfeksiyöz ajanların, gamma/delta T hücrelerinin gamma reseptörlerini uyurarak, Th₂ tolerejenik yanıtı Th₁ sitotoksik yöne çevirdiği ve uyuyan mikrokimerik

hücreleri "non-self" çapraz reaksiyona zorladıkları gösterilmiştir (Giacomelli ve ark., 2004; Grossman ve ark., 2010).

c. Genetik faktörler

Sistemik skleroz kadınlarda daha sık görülmesine rağmen seks hormonlarının bu hastalığın etyopatogenezindeki rolü bilinmemektedir. Toplumda SSk'lu hastaların birinci derece akrabalarında SSk ve diğer otoimmün hastalıkların sık görülmesi, akrabalarda otoantikörlerin saptanması, etnik gruplar arasında sıklık ve klinik özelliklerinin değişmesi, bazı MHC antijenlerinin SSk'lu hastalarda gösterilmesi genetik faktörlerin etyopatogenezde rol alabileceğini düşündürmüştür (Assassi ve ark, 2007). Az sayıda tek yumurta ikizinde konkordans % 5-5,9 olarak hesaplanmış, yine serum antikörleri için bu oran monozygotik ikizlerde % 95 ve dizigotik ikizlerde % 60 olarak bulunmuştur (Arnett ve ark, 2001; Feghali-Bostwick ve ark, 2003). Afrika kökenli Amerikalılarda HLA DRB1*1602, DQA1*0501, DQB1*0301 daha sıklıkla saptanırken, beyaz ırk SSk'lu hastalarda HLA DRB1*1101, DRB1*1104, DQA1*1501, DQB1*0301, DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201 daha fazla bulunmuştur. Amerikan Choctaw yerlilerinde, fibrillin-1 (FBN-1) geninde (15q da yer almaktadır) tek nükleotid polimorfizmi (single nukleotide polymorphism, SNP) ile hastalığa yakınlık arasında bir ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Yine diğer gen polimorfizimleri ile SSk ilişkisi gösterilmeye çalışılmıştır. Örneğin; T hücre reseptörü gama zinciri kodlayan gende (TCR-γ), tip I kolajen, fibronektin, IL-1, IL-4 reseptör, IL-8, SCS reseptör 2, stromelizin, SPARC (asidik ve sisteinden zengin sekrete edilen protein), TGF-β, glutatyon-S-transferaz, nitrik oksid sentetaz, ACE gen polimorfizmi, TIMP-I, CTLA-4, sitokrom p-450, MMP-3 ve IL-10 ile ilgili kromozomlarda genetik polimorfizmler ile hastalık ilişkisi çalışılmıştır (Kratz ve ark., 1990; Marasini ve ark., 2001; Hudson ve ark., 2004). Fakat bu ilişki tam olarak ortaya konamamıştır ve bazı SNP'ler ile ilgili daha geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır (Reveille ve ark., 1992; Tan ve ark., 2001; Zhou ve ark., 2002).

3. Sistemik skleroz patogenezi ve humoral immün sistem

Sağlıklı bireylere kıyasla SSk'lu hastalarda poliklonal hiper-gammaglobulinemi, kriyoglobulinemi, romatoid faktör ve yalancı pozitif VDRL gibi spesifik olmayan serolojik anormallikler bulunabilir. Hep-2 hücreleri kullanılarak yaklaşık % 95 SSk'lu hastada antinükleer antikor (ANA) pozitifliği gösterilmiştir. Nükleolar boyanma paterni, skleroderma için daha spesiftir (Tan ve ark., 1980). CD19 ekspresyon eden hücrelerin periferik kanda saptanması, B hücre aktivasyonuna işaret etmektedir. Bu olay hayvan modellerinde CD19 baskılanmasının fibrozisi önlediğinin gösterilmesi ile doğrulanmıştır. Aktive B hücreleri IL-4 ve IL-10 salgılayarak, Th₂ uyarısına ve fibrozisin artışına yol açar. Aktif B hücrelerinden salgılanan TGF-β ve IL-6, fibroblastları direkt olarak uyurarak fibrozisi artırabilir. Ayrıca, B hücreleri bazı otoantikörleri sentezlemeleri ve deride birikmeleri için T hücrelerine ihtiyaç duyarlar (Chizzolini, 2008). Sistemik sklerozlu hastalarda çok sayı ve türde otoantikör saptanabilmektedir (Şek. 1). Bunların bir kısmı klinik bulguların ortaya çıkışı ve şiddeti ile ilişkilidir. Fakat bu antikörler hastalığın klinik bulguları üzerinde direkt etkili değildir ve titreleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki gösterilememiştir.

Anti Scl-70 otoantikörleri; ilk saptandığında 70 kDa ağırlığında bir proteini tanıdığı bildirilmiş ve Scl-70 olarak adlandırılmıştır. Daha sonraları bu antikörlerin, 110 kDa ağırlığında DNA topoizomeraz-1'e karşı olduğu gösterilmiş ve anti-topoizomeraz (ATA) olarak adlandırılmıştır. ATA sıklıkla diffüz kutanöz SSK'lu hastalarda bulunur (% 30-40). Pulmoner fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı (İAH), kardiyak tutulum, skleroderma renal kriz gibi iç organ tutulumları ve hızlı, agresif hastalıkla ilişkili bulunmuştur. Anti-sentromer antikörler (ASA) ise çok sayıda kinetokor bölgesine karşı olabilmekte fakat sıklıkla; 17 kDa (CENP-A), 80 kDa (CENP-B) ve 140 kDa (CENP-C) dir. ASA, limitli kutanöz SSK'lu hastaların % 80-96'sında, dkSSK'lu hastaların ise % 10'unda saptanabilir. Ayrıca bu antikörler, ciddi dijital iskemi, deri ve mukozalarda telenjektaziler, cilt altı kalsinozu, hastalık başlangıcından uzun süre sonra gelişebilen pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ile ilişkilidir. İlginçtir ki aynı hastada hem ATA hem de ASA antikörler bir arada bulunmaz. Anti-RNA polimeraz I/III (özellikle); ciddi deri tutulumu, yüksek renal kriz gelişme riski, düşük İAH olasılığı ile ilişkilidir. Anti-Ku ve PM-Scl; inflamatuvar kas hastalığı, dermatomyozit benzeri deri değişiklikleri, pulmoner hastalık, kalsinoz ve iyi prognozla ilişkilidir. Anti histon antikörler; kardiyak ve pulmoner hastalık, kötü prognoz, Anti-Th/To antikörler; lSSK (sıklıkla erkek hastalarda), şiş (puffy) eller, gastrointestinal, pulmoner ve renal tutulum, telenjektaziler, erken İAH, Anti-U1/U3 (antifibrilların)-snRNP antikörler; ciddi Raynaud fenomeni, akciğer tutulumu kötü prognoz, anti-B23 antikörler ise PAH ile ilişkilidir. Anti-endotelial hücre antikörü (AECA, endotel hücre apoptozisini indüklemektedir), anti-FBN 1, anti-MMP 1 ve 3, anti-PDGFR, anti-Nag2 gibi otoantikörler ve hastalığın nedeni arasındaki ilişkiler araştırılmıştır (Earnshaw ve ark., 1986; Steen ve ark., 1988; Kuwana ve ark., 1995). Laminin, Kollajen I, III, IV ve VI'ya karşı antikörler da saptanmıştır. Özellikle Kollajen IV'e karşı olanlar ciddi interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili bulunmuştur (Mackel ve ark., 1982; Hirakata ve ark., 1993; Gabrielli ve ark., 2009). Birden çok ve farklı otoantikörün saptanması hastalığın heterojen tabiatını yansıtmaktadır.

4. Sistemik skleroz patogenezi ve hücrel immün sistem

Birçok çalışmada dolaşan lenfosit grupları ve bunların fonksiyonları ile SSK patogenezi araştırılmıştır. Genel olarak sistemik sklerozlu hastalarda kesin (absolut) lenfopeni olmasına karşın T/B hücre oranı normaldir. Fakat CD4/CD8 T hücre oranı artmış bulunmuştur. Erken dönem cilt lezyonlarında T hücresi, makrofaj, mast hücresi ve nadir B hücre varlığı ile karakterize immün aktivasyonun yol açtığı inflamasyonun süregelenleşmesinin bu hastalığa yol açtığı kabul edilmektedir. Erken dönemdeki bu inflamasyon, zamanla yerini fibröz dokuya bırakmaktadır (Şek. 1). Burada CD4+ T hücreler ve makrofajlar, akciğerlerde CD8+ T hücreler daha baskındır (Roumm ve ark., 1984). Bu CD4+ T hücreler; Th₂ karakterde sitokin profiline sahip olup, IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-23 gibi sitokinler salgılar (Şek. 1). CD4+ T hücrelerinin ekspansiyonu "oligoklonal"dir (White ve Yurovsky, 1995). Ayrıca TGF-β ile IL-4, en önemli fibrojenik-profibrotik sitokinlerdir (Şek. 1). IL-4 fibroblastlardaki kollajen sentezini uyararak fibrozisi indükler ve TGF-β salınımına yol açar. TGF-β; fibronektin, kollajen, proteoglikan sentezini

uyarır, matriks metalloproteinaz (MMP) sentezini baskılar ve MMP'nin doku inhibitörünün sentezini uyarıp, ekstraselüler matriks yıkımını engeller (Gu ve ark., 2008). Anti-TGF-β antikörler ya da antisense TGF-β oligonükleotidlerin, fibrozisi baskıladığı gösterilmiştir (Ihn ve ark., 2001). Bu evrede Treg hücreleri ve IL-33 de önemli rol oynar (Artlett, 2005; Yanaba ve ark., 2011). Şek. 1'de T ve B lenfosit, fibroblast ilişkisi şematik olarak gösterilmiştir.

SSK'da Th₁ ve Th₂ hücrelerinden salınan IL-17'nin doku ve periferik kanda yükselmiş olduğu saptanmış olup bu yüksek IL-17 düzeyinin fibroblast aktivasyonuna ve makrofajlardan TNF-α, IL-1 salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca IL-17'nin endotel hücrelerini uyararak IL-1, IL-6 salınımıyla ICAM-1, VCAM-1 artışına yol açtığı saptanmıştır (Chizzolini, 2008). T hücrelerinin başka bir alt grubu olan Th17 hücreleri ve bu hücrelerle ilişkili sitokinler olan IL-17 ve IL-23'ün SSK patogeneziindeki rolleri ile ilgili çalışmalar da yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada SSK'lu hastalar ile sağlıklı kontrolerin serum IL-17 ve IL-23 düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve sistemik tutulumu incelenmiştir. Bu çalışmada hastaların serum IL-17 düzeyi ortalama 0,67±0,55pg/ml ve sağlıklı bireylerde ise 0,52±0,10 pg/ml olarak bulunmuştur (p=0,007) (Demir ve ark., 2011). Fakat SSK alt gruplarında gerek organ tutulumu gerekse de otoantikör profili ile IL-17 ilişkisi gösterilememiştir. Serum IL-23 düzeyi ile istatistiksel anlamlı ilişki kurulamamıştır. Yine bu çalışmada hastaların tedavi durumlarının (immünsüpresif alıp almama vb) serum IL-17 ve IL-23 düzeylerini etkileyebileceği vurgulanmıştır (Demir ve ark., 2011). Literatürde bu konuda benzer tartışmalı sonuçlar mevcuttur. IL-4 üreten Th₂ hücrelerin aktivasyonu fibrozisi indükler, interferon-γ üreten Th₁ aktivasyonu ise fibrozisi inhibe eder. Fakat bazı yayınlarda Th₁ ve Th₂ hücrelerin, SSK patogeneziinde birlikte rol aldığını göstermiştir. Vδ1+γδ T hücrelerinin, SSK'lu hastaların hem kan hem de akciğerlerinde arttığı saptanmıştır (White ve Yurovsky, 1995).

T hücrelerinden salınan IL-2 ve IL-2 reseptör konsantrasyonunun arttığı ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Kahaleh ve LeRoy, 1989). IL-2, ayrıca Naturel Killer (NK) hücrelerinin lenfokinle uyarılmış killer hücrelere (LAK) dönüşmesine yol açmaktadır. Oluşan bu LAK hücreler de direkt endotelial hasara neden olmaktadır (Miller ve ark., 1988). Yine fibrotik reaksiyonlarda, kronik graft-versus host hastalığında, interstisyel pulmoner fibroziste ve tight skin 1 fare (Tsk 1) sistemik sklerozis modellerinde, mast hücrelerinden salınan granüllerin endotel hasarına yol açtığı ve fibroblastları stimüle ettiği gösterilmiştir. Kronik graft versus host hastalığı (GVHH) periferik kök hücre nakli yapılan hastalarda karşılaşılan; Raynaud fenomeni, dermal skleroz (özellikle parmaklarda), vasküler lezyonlarla karakterize bir SSK modeli olarak kabul edilebilir. Bu lezyonlardaki çalışmalar, donör T hücrelerinin patogeneziindeki rollerini ortaya koymuştur. Kronik GVH hastalığı ile SSK arasında klinik ve histopatolojik benzerlikler söz konusudur (Pals ve ark., 1985; Ruzek ve ark., 2004).

5. Sistemik skleroz patogenezi ve mikrokimerizm

Allojenik kök hücre nakli yapılan hastalarda kronik bir komplikasyon olarak gelişebilen GVH hastalığında, organ ve dokularda sklerodermaya benzer fibrozis gelişmesi hatta otoantikör pozitifliği; skleroderma patogeneziinde mikrokimerizmin rolü olabileceğini düşündürmüştür (Jimenez ve Artlett, 2005).

Gebelik ile gerek otoimmün gerekse de otoimmün olmayan hastalıkların ilişkisi yıllar boyu araştırma konusu olmuştur. İlk olarak 1800'lü yıllarda Alman patolog Schmorl tarafından, eklampsiden ölen kadınların kanlarında trofoblast hücrelerinin gösterilmesiyle bu konuya dikkat çekilmiştir (Schmorl, 1893). Gebelik boyunca, anne ile fetüs arasında iki yönlü hücre geçişinin olduğu bilinmektedir. Feto-maternal (çocuktan anneye geçen) ve materno-fetal (anneden çocuğa geçen) hücre trafiğinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca anne kanında, fetüse ait çok değişik türde hücre olduğu saptanmıştır. Bu hücreler; trofoblast, CD34+ ve CD34+CD38+ hücreler, hematopoetik kök hücreler, mezenşimal kök hücreler, çekirdekli eritroblastlar, T ve B lenfositler, monositler, naturel killer hücreler, hepatositler, böbrek tübül epitelyum hücreleri, nöron ve glia hücreleri, kalp kası hücreleri, endotel hücreleri, endotelial progenitör hücreler, tiroisitler, intestinal epitelyum hücreleri gibi çok değişik hücrelerden oluşmakta ve bu mikrokimerik hücreler, doğumdan sonra yıllar boyunca varlıklarını sürdürebilmektedirler. Hücre geçişi yanı sıra hücre DNA (cell-free DNA) geçişi de olmaktadır. Mikrokimerizm (MK); bir bireye ait az miktarda DNA yada hücrenin, başka bir bireydeki varlığını ifade etmektedir. Genetik olarak birbirinden farklı olan ve ayrı kaynaklardan gelen iki hücre ve/veya DNA'nın, biri az yoğunlukta olmak üzere, aynı birey yada organda bulunma durumu olarak da tanımlanmıştır (Sarkar ve Miller, 2004; Lee ve ark., 2010).

Mikrokimerizmin (feto-maternal, materno-fetal) en sık ve doğal kaynağı gebeliktir. Fakat bu olay için terme ulaşmış bir gebeliğe ihtiyaç olmadığı spontan abortus yapan kadınların % 59,7 gibi oranda MK için pozitif olduğu gösterilmiştir (Cadavid ve ark., 1997). Diğer sık nedenleri ise emzirme ve ikizden geçiştir. İyatrojenik nedeni ise GVHH dir. Ayrıca kan transfüzyonu, solid organ transplantasyonu da neden olarak saptanmıştır. Nispeten anne kanında fetüse ait az miktarda hücre bulunmaktadır. En sık anne kanında bir hücre/mL olarak tespit edilsede yaklaşık bir fetal hücre/100 bin anne hücresi olduğu yönünde fikir birliğine varılmıştır. Yine bir çalışmada, "flow sitometri" yöntemi ile doğumdan sonra, 27 yıl kadar uzun zaman geçmesine rağmen, fetal hücrelerin anne kanında bulunduğu gösterilmiştir (Bianchi ve ark., 1996). Bu olay bize doğumdan itibaren, düşük dereceli bir kimerik durumun varlığını desteklemektedir (Lo ve ark., 1989; Lo ve ark., 1990). Erkek fetüs taşıyan gebelerin kanında, Y kromozom dizilerinin varlığını tespit etmek için "Polimeraz zincir reaksiyonu (polymerase chain reaction, PCR)" kullanmışlar ve PCR ile Y zincirlerinin hacmini artırarak, ayıklanmamış çekirdekli hücrelerin içinde fetüse ait hücrelerin varlığını göstermişlerdir (Nelson, 1996). İlk defa, fetal hücre mikrokimerizminin, otoimmün hastalıklarda rolü olduğu hipotezini öne sürmüştür.

Mikrokimerik hücrelerin "uygun mikroçevrenin" varlığında değişik hücre tiplerine dönüşebileceği ve yerleştiği doku/bölgeye göre, değişik klinik bulguların ortaya çıkabileceği; bunu da birçok faktörün etkilediği gösterilmiştir (Sarkar ve Miller, 2004; Lee ve ark., 2010). Gebeliğin polimorfik erupsiyonu (GPE), preeklampsi, enfeksiyöz hepatit, otoimmün olmayan tiroit bozuklukları, servikal kanser ile mikrokimerizmin ilişkisi gösterilmiştir (Sarkar ve Miller, 2004). Erkek fetüs taşıyan annelerin GPE lezyonlarında, erkek DNA kalıntılarının saptandığı rapor edilmiştir (Sarkar ve Miller, 2004). Aynı şekilde "neonatal lupus sendrom"lu çocuklarda

"maternal kardiyak miyozitler" in varlığının gösterildiği bildirilmiştir. Materno-fetal mikrokimerizmin ise juvenil idiyopatik inflamatuvar miyopatiler ile ilişkisi bulunmuştur (Sarkar ve Miller, 2004). Gebeliğin meme kanseri üzerine koruyucu etkisi bilinmektedir (Arlett ve ark., 2002). Mikrokimerik CD4+ T hücrelerin SSk patogenezinde rolleri olabileceğini, sklerodermalı kadınların deri biyopsilerinde bu lenfositlerin saptanabileceğini göstermişlerdir. Sklerodermalı kadınların kanında, sağlıklı bireylere göre kantitatif olarak daha fazla oranda mikrokimerizm tespit edilmiştir (Lambert ve ark., 2002). Feto-maternal mikrokimerizmin; SSk, Sjögren's sendromu, primer biliyer siroz (PBS), SLE, Hashimoto tiroiditi, Graves' hastalığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Gebelik ve doğum sürecinde, mikrokimerik hücre göçünü belirleyen faktörler: Genetik faktörler, çevresel nedenler (toksin, ilaç, enfeksiyonlar vb.), immünsüpresyon, travma, hastalıklardır (pre-eklampsi vb.). Ayrıca mikrokimerik hücre devamlılığını, farklılaşmasını ve yayılmasını yine benzer faktörler etkilemektedir.

MK'in büyüme-gelişme, doku tamiri, enfeksiyonlara yanıtın çeşitliliği, çeşitli kanserlerde koruyucu/yatkınlaştırıcı rolünün olduğu düşünülmektedir. Fakat sağlıklı bireylerde de MK'in varlığı bu hücrelerin SSk etyopatogenezinde başka bir tetikleyici faktöre ihtiyacı olduğunu göstermektedir. Ülkemizde sistemik sklerozlu ve sağlıklı bireylerde MK varlığı araştırılmış, 28/80 (% 35) hastada ve 8/40 (% 20) sağlıklı da saptanmıştır (p>0,05). Benzer şekilde SSk alttıplerinde de MK varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05) (Şahin ve ark., 2011). Fakat bu çalışmada cilt skoru düşük olan daha fazla sayıda hastada MK saptanmış ve bu bize cilt tutulumu yaygın olanlarda mikrokimerik hücrelerin periferik kan dolaşımından cilde (hedef doku) yerleşerek yakalanma şansının azalabileceğini göstermiştir. Medsger hastalık şiddet skoru ve diğer organ tutulumları, otoantikör profilleri ile mikrokimerizm arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (Şahin ve ark., 2011). MK pozitif saptananlarda doğum ile tanı arası geçen süre daha kısa saptanmış ve MK varlığının hastalığın gelişim sürecini kısaltan bir faktör olabileceğini düşünmemize yol açmıştır. MK'in varlığını göstermek tekniği zor ve maliyetli bir işlemdir. Kanda MK'i göstermede diğer önemli noktalar ise bu hücrelerin "fluktuasyon" gösterebileceği ve kullanılan hastalık modifiye edici ilaçların (HMEİ) bu hücrelerin kan da saptanmasına engel olabileceğidir (Yan ve ark., 2011). Bu MK hücrelerin uzun ömürlü oluşu erkek SSk hastalarında ki rollerini açıklayabilir. Faydalı ve zararlı etkileri açısından belki de MK neslin devamı için gereklidir.

Sonuç olarak SSk'un etyopatogenezinin özetleyecek olursak, Şek. 1'de görüldüğü gibi, öncelikle yatkınlık oluşturan bir faktör (genetik, çevresel, enfeksiyon, mikrokimerizm vb.) ile bir tetikleyici faktör sonucunda, hem endotel hücreleri hem de otoimmün sistem birlikte aktive olmaktadır. Endotelial hücreden mezenkimal hücreye dönüşüm olmaktadır. Benzer şekilde alveolar epitelyal hücrelerin mezenkimal hücrelere (miyofibroblast) dönüşebildiği ve bu olayda Notch1 üzerinden uyarılan TGF-β-Smad3 yolağı ve α-SMA'nın önemli rol oynadığı bleomisin ile uyarılan pulmoner fibrozis modelinde gösterilmiştir (Aoyagi-Ikeda ve ark., 2011). Hedef doku olan endotel hücrelerinde çok erken dönemde meydana gelen bu değişiklikleri klinik olarak Raynaud fenomeni ve tırnak yatağı kapilleroskopi bulguları bize göstermektedir. Aynı zamanda otoimmün olaylar sonucu oluşan otoantikörler (ANA, anti-

Scl-70, anti-sentromer vb.) kan da saptanabilmektedir.

Trombositler, T ve B lenfositler, fibroblastlar ve endotel hücreleri bu patogenetik olayların temelinde rol almaktadır. Vasküler sistemde oluşan inflamasyon bildiğimiz klasik “vaskülit”ten ziyade “vaskülopati” şeklindedir. Gelişen fibrozis ise bu olayı tam bir kısır döngü haline getirmektedir (Şek. 1). İşte bu, SSK’un diğer romatizmal hastalıklardan daha zor tedavi edilebilir olmasına yol açar. Günümüzde önemi gittik-

çe artan “hedefe yönelik” tedaviler, bu “komplik-heterojen hastalığın” tabiatı gereği çok yüz güldürücü olmasa da çalışmalar devam etmektedir.

Bugün için “neden ve nasıl”ı henüz tam olarak açıklanamayan SSK hastalarında iş gücü kaybı, yaşam kalitesi ve beden imgesinde bozulma, ileri dönemlerde eşlik edebilen depresyon gibi faktörlerden dolayı gelişen bu kısır döngü tedavi maliyetlerini de etkilemektedir.

KAYNAKLAR

- Aoyagi-Ikeda, K., Maeono, T., Matsui, H., Ueno, M., Hara, K., Aoki, Y., Aoki, F., Shimizu, T., Doi, H., Kawai-Kowase, K., Iso, T., Suga, T., Arai, M., Kurabayashi, M., 2011. Notch induces myofibroblast differentiation of alveolar epithelial cells via transforming growth factor-(beta)-Smad3 pathway. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 45, 136-144.
- Arnett, F.C., Cho, M., Chatterjee, S., Aguilar, M.B., Reveille, J.D., Mayes, M.D., 2001. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum.* 44, 1359-1362.
- Artlett, C.M., 2002. Microchimerism in health and disease. *Curr. Mol. Med.* 2, 525-535.
- Artlett, C.M., Cox, L.A., Ramos, R.C., Dennis, T.N., Fortunato, R.A., Hummers, L.K., Jimenez, S.A., Smith, J.B., 2002. Increased microchimeric CD4+ T lymphocytes in peripheral blood from women with systemic sclerosis. *Clin. Immunol.* 103, 303-308.
- Artlett, C.M., 2005. Immunology of systemic sclerosis. *Front. Biosci.* 10, 1707-1719.
- Assassi, S., Arnett, F.C., Reveille, J.D., Gourh, P., Mayes, M.D., 2007. Clinical, immunologic, and genetic features of familial systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 56, 2031-2037.
- Bianchi, D.W., Zickwolf, G.K., Weil, G.J., Sylvester, S., DeMaria, M.A., 1996. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 93, 705-708.
- Cadavid, A., Rugeles, M.T., Pena, B., Sanchez, F., Garcia, H., Garcia, G., Botero, J., Castaneda, Ossa, J., 1997. Cell microchimerism in patients with recurrent spontaneous abortion: Preliminary results. *Early Pregnancy.* 3, 199-203.
- Chiffhot, H., Fautzi, B., Sordet, C., Chatelus, E., Sibila, J., 2008. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: A systematic literature review. *Semin. Arthritis Rheum.* 37, 223-235.
- Chizzolini, C., 2008. T cells, B cells, and polarized immune response in the pathogenesis of fibrosis and systemic sclerosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 20, 707-712.
- Demir, C., Sahin, A., Turkcapar, N., Kucuksahin, O., Turgay, M., 2011. The Importance of Interleukin-23 and Interleukin-17 in the Patients with Systemic Sclerosis. *RAED journal.* 3, 14-15.
- Earnshaw, W., Bordwell, B., Marino, C., Rothfield, N., 1986. Three human chromosomal autoantigens are recognised by sera from patients with anticentromer antibodies. *J. Clin. Invest.* 77, 426-430.
- Feghali-Bostwick, C.A., Medsger, T.A., Wright, T.M., 2003. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of anti-nuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 48, 1956-1963.
- Gabrielli, A., Avvedimento, E.V., Krieg, T., 2009. Scleroderma (mechanisms of disease). *N. Engl. J. Med.* 360, 1989-2003.
- Giacomelli, R., Cipriani, P., Fulminis, A., Nelson, J.L., Matucci-Cerinic, M., 2004. Gamma/delta T cells in placenta and skin: Their different functions may support the paradigm of microchimerism in systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 22, 528-530.
- Grossman, C., Dovrish, Z., Shoenfeld, Y., Amital, H., 2010. Do infections facilitate the emergence of systemic sclerosis? *Autoimmun Rev.* doi: 10.1016/j.autrev.
- Gu, Y.S., Kong, J., Cheema, G.S., Keen, C.L., Wick, G., Gershwin, M.E., 2008. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin. Arthritis Rheum.* 38, 132-160.
- Hertzman, P.A., Blevins, W.L., Mayer, J., Greenfield, B., Ting, M., Gleich, G.J., 1990. Association of the eosinophilia-myalgia syndrome with the ingestion of tryptophan. *N. Engl. J. Med.* 322, 869-873.
- Hinchcliff, M., Varga, J., 2008. Systemic sclerosis/Scleroderma: A Treatable Multisystem Disease. *Am. Fam. Physician.* 78, 961-969.
- Hirakata, M., Okano, Y., Pati, U., Suwa, A., Medsger, T.A., Jr., Hardin, J.A., Craft, J., 1993. Identification of autoantibodies to RNA polymerase II: Occurrence in systemic sclerosis and association with autoantibodies to RNA polymerase I and III. *J. Clin. Invest.* 91, 2665-2672.
- Hudson, L.L., Silver, R.M., Pandey, J.P., 2004. Ethnic differences in cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 genotype associations with systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 31, 85-87.
- Ihn, H., Yamane, K., Kubo, M., Tamaki, K., 2001. Blockade of endogenous transforming growth factor β signaling prevents upregulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts: Association with increased expression of transforming growth factor β receptors. *Arthritis Rheum.* 44, 474-480.
- Jimenez, S.A., Artlett, C.M., 2005. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr. Opin. Rheumatol.* 17, 86-90.
- Kahaleh, M.B., LeRoy, E.C., 1989. Interleukin-2 in scleroderma: Correlation of serum level with extent of skin involvement and disease duration. *Ann. Intern. Med.* 10, 446-450.
- Kratz, L.E., Broughman, J.A., Pincus, T., Cohen, D.I., Needleman, B.W., 1990. Association of scleroderma with a T cell antigen receptor gene restriction fragment length polymorphism. *Arthritis Rheum.* 33, 569-573.
- Kuwana, M., Medsger, T.A., Jr., Wright, T.M., 1995. T and B cell collaboration is essential for the autoantibody response to DNA topoisomerase I in systemic sclerosis. *J. Immunol.* 155, 2703-2714.
- Lambert, N.C., Lo, Y.M., Erickson, T.D., Tylee, T.S., Guthrie, K.A., Furst, D.E., Nelson, J.L., 2002. Male microchimerism in healthy women and women with scleroderma: Cells or circulating DNA? A quantitative answer. *Blood.* 100, 2845-2851.
- Lee, E.S.M., Bou-Gharios, G., Seppanen, E., Khosrotehrani, K., Fisk, N.M., 2010. Fetal stem cell microchimerism: natural-born healers or killers? *Mol. Hum. Rep.* 16, 869-878.
- LeRoy, E.C., Black, C., Fleishmajer, R., Jablonska, S., Krieg, T., Medsger, T.A., Jr., Rowell, N., Wollheim, F., 1988. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J. Rheumatol.* 15, 202-205.
- LeRoy, E.C., Medsger T.A., Jr., 2001. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 28, 1573-1576.

- Lo, Y.M., Patel, P., Wainscoat, J.S., Sampietro, M., Gillmer, M.D., Fleming, K.A., 1989. Prenatal sex determination by DNA amplification from maternal peripheral blood. *Lancet*. 2, 1363-1365.
- Lo, Y.M., Patel, P., Sampietro, M., Gillmer, M.D., Fleming, K.A., Wainscoat, J.S., 1990. Detection of single-copy fetal DNA sequence from maternal blood. *Lancet*. 335, 1463-1464.
- Mackel, A.M., DeLustro, F., Harper, F.E., LeRoy, E.C., 1982. Antibodies to collagen in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 25, 522-531.
- Marasini, B., Casari, S., Zeni, S., Turri, O., Biondi, M.L., 2001. Stromelysin promoter polymorphism is associated with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 40, 475-476.
- Maricq, H.R., Weinrich, M.C., Keil, J.E., Smith, E.A., Harper, F.E., Nussbaum, A.I., LeRoy, E.C., McGregor, A.R., Diat, F., Rosal, E.J., 1989. Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis Rheum*. 32, 998-1006.
- Miller, E.B., Hiserodt, J.C., Hunt, L.E., Sten, V.D., Medsger, T.A., Jr., 1988. Reduced natural killer cell activity in patients with systemic sclerosis. Correlation with clinical disease type. *Arthritis Rheum*. 31, 1515-1523.
- Nelson, J.L., 1996. Maternal-fetal immunology and autoimmune disease: Is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthritis Rheum*. 39, 191-194.
- Pals, S.T., Radaszkiewicz, T., Roozendaal, L., Gleichmann, E., 1985. Chronic progressive polyarthritis and other symptoms of collagen vascular disease induced by graft-vs-host reaction. *J. Immunol*. 134, 1475-1482.
- Pernis B., 2005. Silica and the immune system. *Acta Biomed*. 2, 38-44.
- Reveille, J.D., Owerbach, D., Goldstein, R., Moreda, R., Isem, R.A., Arnett, F.C., 1992. Association of polar amino acids at position 26 of the HLA-DQB1 first domain with the anticentromere autoantibody response in systemic sclerosis (scleroderma). *J. Clin. Invest*. 89, 1208-1213.
- Roumm, A.D., Whiteside, T.L., Medsger T.A., Jr., Rodnan, G.P., 1984. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 27, 645-653.
- Ruzek, M.C., Jha, S., Ledbetter, S., Richards, S.M., Garman, R.D., 2004. A modified model of graft-versus-host-induced systemic sclerosis (scleroderma) exhibits all major aspects of the human disease. *Arthritis Rheum*. 50, 1319-1331.
- Sahin, A., Ozkan, T., Turkcapar, N., Kucuksahin, O., Koksoy, E.B., Sunguroglu, A., Turgay, M., Kinikli, G., 2011. Microchimerism in Turkish women patients with systemic sclerosis. *RAED Journal*. 3, 15-16.
- Sarkar, K., Miller, F.W., 2004. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmun. Rev*. 3, 454-463.
- Schmorl G., 1893. *Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Publeral-Eklampsie*. 1st ed. Leipzig: FCW Vogel.
- Steen, V.D., Powell, D.L., Medsger, T.A., Jr., 1988. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patient with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 31, 196-203.
- Steen V.D., 2008. The Many Faces of Scleroderma. *Rheum. Dis. Clin. North. Am*. 34, 1-15.
- Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma), 1980. *Arthritis Rheum*. 23, 581-590.
- Tabuenca, J.M., 1981. Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. *Lancet*. 2, 567-568.
- Tan, E.M., Rodnan, G.P., Garcia, I., Moroi, Y., Fritzler, M.J., Peebles, C., 1980. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis: Anticentromere antibody and its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum*. 23, 617-625.
- Tan, F.K., Wang, N., Kuwana, M., Chakraborty, R., Bona, C.A., Milewicz, D.M., Arnett, F.C., 2001. Association of fibrillin-1 single-nucleotide polymorphism haplotypes with systemic sclerosis in Choctaw and Japanese populations. *Arthritis Rheum*. 44, 893-901.
- White, B., Yurovsky, V.V., 1995. Oligoclonal expression of v delta 1+ gamma/delta T-cells in systemic sclerosis patients. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 756, 382-391.
- Yanaba, K., Yoshizaki, A., Asano, Y., Kadono, T., Sato, S., 2011. Serum IL-33 levels are raised in patients with systemic sclerosis: Association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis. *Clin. Rheumatol*. 30, 825-830.
- Yan, Z., Aydelotte, T., Gadi, V.K., Guthrie, K.A., Nelson, J.L., 2011. Acquisition of the Rheumatoid Arthritis HLA Shared Epitope through microchimerism. *Arthritis Rheum*. 65, 640-644.
- Zhou, X., Tan, F., Reveille, J.D., Wallis, D., Milewicz, D.M., Ahn, C., Wang, A., Arnett, F.C., 2002. Association of novel polymorphisms with the expression of SPARC in normal fibroblasts and with susceptibility to scleroderma. *Arthritis Rheum*. 46, 2990-2999.