

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



SKLERODERMA HASTALARINDA AKCİĞER TUTULUMU
İLE SERUM LATENT TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR
BİNDİNG PROTEİN 2 (LTBP2) DÜZEYİ İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR ELİF BULUT YILMAZ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi MURAT TAŞÇI

BOLU, AĞUSTOS - 2023

KABUL VE ONAY SAYFASI

Elif BULUT YILMAZ tarafından hazırlanan “**Skleroderma Hastalarında Akciğer Tutulumu İle Serum Latent Transforming Growth Faktör Binding Protein 2 (LTBP2) Düzeyi İlişkisinin Değerlendirilmesi**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir.
4/08/2023

Jüri Üyeleri

Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Murat TAŞCI

İmza

.....

Üye
Doç. Dr. Nadire KÜÇÜKÖZTAŞ

.....

Üye
Doç. Dr. Gülali AKTAŞ

.....

Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İbrahim KÜRTÜL
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Bu çalışma için Bolu Abant İzzet Baysal Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 2023/39 sayısı ile etik izin alınmıştır.

.....
ELİF BULUT YILMAZ

ÖZET

**SKLERODERMA HASTALARINDA AKCİĞER TUTULUMU İLE
SERUM LATENT TRANSFORMİNG GROWTH FAKTÖR BİNDİNG
PROTEİN 2 (LTBP2) DÜZEYİ İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**
TIPTA UZMANLIK TEZİ
ELİF BULUT YILMAZ
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
(TEZ DANIŞMANI: DR ÖĞR ÜYESİ MURAT TAŞCI)

BOLU, AĞUSTOS - 2023

XIV +67 sayfa

Skleroderma (SSc), patogenezinde vaskülopati, inflamasyon, otoimmünite ve fibrozisin rol oynadığı multisistemik tutulum yapabilen bir bağ dokusu hastalığıdır. En sık cilt tutulumu yapar. Akciğer tutulumu ile fibrotik süreç gelişmesi hastalığın mortalite ve morbiditesinin önemli bir nedenidir. Fibrozis sürecinde başta transforming growth factor beta (TGF- β) olmak üzere birçok sitokin rol aldığı bilinmektedir. TGF- β 'nin latent formunun kompleks oluşturduğu large latent complex (LLC) ile birlikte ECM'ye (ekstra sellüler matriks) salınan latent TGF- β binding proteinler (LTBP) ailesinden LTBP2'nin aort ve akciğerler gibi elastik dokulardan fazlaca salındığı ve bu dokulardaki fibrozisle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bu çalışmada, LTBP2'nin skleroderma hastalarındaki akciğer tutulumu ile ilişkisini inceledik. Çalışmamıza 18-65 yaş aralığında, 2013 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine göre tanımlı olan 44 skleroderma hastası (6 difüz kutanöz SSc, 31 limitli kutanöz SSc, 7 overlap SSc), kontrol grubu olarak da 41 sağlıklı birey dahil ettik. Hastaların rutin poliklinik başvurularındaki hemogram, karaciğer, böbrek ve tiroid fonksiyon testleri, spot idrar proteinüri, pro-BNP değerleri not ettik ve sekiz saatlik açlık sonrası eş zamanlı bir tüp fazladan kan alınıp daha sonra ELISA yöntemiyle LTBP2 çalışılmak üzere ayırdık. Akciğer değerlendirilmesi için solunum fonksiyon testleri(SFT), karbonmonoksit difüzyon testi(DLCO), altı dakika yürüme testi, GAP skoru ve Warrick skoruna baktık. Ekokardiyografi çekilerek sistolik pulmoner arter basınçlarını ölçtük. Skleroderma hastalarının LTBP2 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu(3.51 ng/ml, 2.89 ng/ml, p=0.223). Akciğer tutulumu açısından bakıldığında Warrick skoru, GAP skoru, SFT parametreleri, DLCO testi, 6 dakika yürüme testi ile serum LTBP2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık. Modifiye Rodnan skoru, sistolik pulmoner arter basıncı ile LTBP2 düzeyleri arasında da anlamlı fark bulamadık. Yaptığımız çalışma serum LTBP2 düzeyleri ile skleroderma hastalarının akciğer tutulumu arasında bir ilişki olmadığını ortaya koyduk.

ANAHTAR KELİMELELER: skleroderma, latent transforming growth factor binding protein 2, fibrozis, akciğer tutulumu

ABSTRACT

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN LUNG INVOLVEMENT AND SERUM LATENT TRANSFORMING GROWTH FACTOR BINDING PROTEIN 2 (LTBP2) LEVEL IN SCLERODERMA PATIENTS

MEDICAL EXPERTISE THESIS

ELİF BULUT YILMAZ

BOLU ABANT İZZET BAYSAL UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

DEPARTMENT OF INTERNAL MEDICINE

(SUPERVISOR: ASISST PROF DR MURAT TAŞÇI)

BOLU, AUGUST 2023

XIV+ 67 Pages

Scleroderma (SSc) is a multisystemic connective tissue disease which vasculopathy, inflammation, autoimmunity and fibrosis play a role in its pathogenesis. Skin involvement is the most common clinical feature. Development of fibrotic process with lung involvement is an important cause of mortality and morbidity of the disease. It is known that many cytokines, especially transforming growth factor beta (TGF- β), play a role in the fibrosis process. LTBP2 from the family of latent TGF- β binding proteins (LTBP) released to the ECM (extra cellular matrix) together with the large latent complex (LLC), where the latent form of TGF- β forms a complex, is found to be excessively released from elastic tissues such as the aorta and lungs and known to be associated with fibrosis. In this study, we examined the association of LTBP2 with lung involvement in scleroderma patients. We included 44 patients with scleroderma (6 diffuse cutaneous SSc, 31 limited cutaneous SSc, 7 overlap SSc), diagnosed according to 2013 ACR/EULAR classification criteria, between the ages of 18-65, and 41 healthy individuals as the control group. Hemogram, liver, kidney and thyroid function tests, spot urine proteinuria, pro-NT BNP values were noted at the patients' routine outpatient clinic admissions, and after an eight-hour fasting, an extra tube of blood was drawn simultaneously and then separated for LTBP2 study by ELISA method. For lung evaluation, we looked at pulmonary function tests (PFT), carbon monoxide diffusion test (DLCO), six-minute walk test, GAP score and Warrick score. We measured systolic pulmonary artery pressures by taking echocardiography. The LTBP2 levels of scleroderma patients were higher than the healthy control group, but there was no statistically significant difference (3.51 ng/ml, 2.89 ng/ml, $p=0.223$). In terms of lung involvement, we could not find a statistically significant difference between Warrick score, GAP score, PFT parameters, DLCO test, 6-minute walk test and serum LTBP2. We did not find any significant difference between modified Rodnan score, systolic pulmonary artery pressure and LTBP2 levels. In our study, we revealed that there is no relationship between serum LTBP2 levels and lung involvement of scleroderma patients.

KEYWORDS: Scleroderma, latent transforming growth factor binding protein 2, fibrosis, lung involvement

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
ETİK BEYAN.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	ix
TABLO LİSTESİ	x
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ	xi
TEŞEKKÜR	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Skleroderma.....	3
2.1.1 Epidemiyoloji	4
2.1.2 Etyoloji	5
2.1.3 Patogenez.....	6
2.1.3.1 Vasküler - Endotelyal Hasar ve İnflamasyon.....	7
2.1.3.2 İmmünolojik Aktivasyon	8
2.1.3.3 Fibrozis.....	9
2.1.4 Klinik Bulgular	12
2.1.4.1 Cilt Tutulumu	12
2.1.4.2 Kas-İskelet Sistemi Tutulumu.....	15
2.1.4.3 Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	15
2.1.4.4 Renal Tutulum.....	16
2.1.4.5 Kardiyak Tutulum	17
2.1.4.6 Pulmoner Tutulum	18
2.1.4.7 Nöromusküler Tutulum.....	22
2.1.4.8 Genitoüriner Tutulum	22
2.1.5 Tanı.....	23
2.1.6 Tedavi	25
2.2 LTBP2	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1 Hasta ve Kontrol Grupları	30
3.2 Klinik Verilerin Elde Edilmesi	31
3.3 Kan Örneklerinin Elde Edilmesi.....	32
3.4 ELISA Analizi	32
3.5 Görüntüleme Teknikleri	33
3.6 Solunum Parametrelerinin Değerlendirilmesi	33
3.7 İstatistik	34
4. BULGULAR	36

5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	57
7. KAYNAKLAR.....	59



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2-1. Skleroderma etyopatogenezi	12
Şekil 2-2. Modifiye Rodnan Cilt Skoru	14
Şekil 2-3. TGF- β -LTBP birleşmesi, süreci ve aktivasyonu.....	29
Şekil 2-4. LTBP'lerin ECM proteinleri ile etkileşimi	29



TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2-1. Warrick skorlama methodu.....	20
Tablo 2-2. ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri.....	24
Tablo 3-1. DLCO kaybının derecelendirilmesi.....	34
Tablo 3-2. GAP skorlama.....	34
Tablo 4-1. Hasta ve kontrol grubunun yaş, kilo, vki kıyaslaması.	36
Tablo 4-2. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, sigara, alkol ve ek hastalık bulundurma karşılaştırılması.....	37
Tablo 4-3. Hastalık süresi, Raynaud süresi, pitting skar, modifiye Rodnan skoru, AC/EULAR sınıflandırma puanı.....	38
Tablo 4-4. Skleroderma süresi ve alt tipi, telenjektazi ve Raynaud fenomeni bulundurma	39
Tablo 4-5. Hastaların antikor pozitiflik oranları	40
Tablo 4-6. Hasta ve kontrol grubunun hemogram ve biyokimya verilerinin kıyaslaması.....	44
Tablo 4-7. Sistolik pulmoner arter basıncı, pro-NT BNP ve spot idrar proteinüri değerlerinin ortalaması.....	44
Tablo 4-8. Hastaların solunum fonksiyon testi, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, altı dakika yürüme testi ortalamaları	45
Tablo 4-9. FVC, DLCO, altı dakika yürüme testi mesafe skoru, GAP skoru ve sistolik PAB değerleri ortalaması.....	47
Tablo 4-10. Hasta klinik ve demografik özellikleri, modifiye rodnan skoru ve Warrick skoru ile LTBP2 arasındaki ilişki.....	47
Tablo 4-11. Solunum fonksiyon testleri, DLCO , altı dakika yürüme testi ve GAP skoru ile LTBP2 ilişkisi	48
Tablo 4-12. Hastaların hemogram ve biyokimya değerleri ile LTBP2 ilişkisi	49
Tablo 4-13. Hastalık süresi ile LTBP2 ilişkisi	50
Tablo 4-14. Hemogram değerleri ile Modifiye Rodnan Skoru ilişkisi.....	50
Tablo 4-15. Hastaların biyokimyasal değerleri ile Modifiye Rodnan Skoru arasındaki ilişki	51

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ACA	: Anti Sentromer Antikor
ACEI	: Anjiyotensin Converting Enzim İnhibitörleri
ACR	: American College of Rheumatology
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANA	: Antinükleer Antikor
Anti-dsDNA	: Anti Double Stranded DNA
Anti RNP	: Anti Ribonükleik Asit Polimeraz Antikor
Anti-SM	: Anti Smith
ANTI-SSA	: Anti Sjögren's Syndrome Related Antijen A
ANTI-SSB	: Anti Sjögren's Syndrome Related Antijen B
AST	: Aspartat Aminotransferaz
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C Reaktif Protein
DcSSc	: Diffüz Kutanöz Sistemik Skleroz
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
E- selektin	: Endothelial Leukocyte Adhesion Molecule
ECM	: Ekstrasellüler Matriks
EKO	: Ekokardiyografi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ET-1	: Endothelin
EULAR	: The European Alliance of Associations for Rheumatology
FEF	: Zorlu Ekspirasyon Akışı
FEV₁	: Spirometride İlk Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim
FGF	: Fibroblast Growth Faktör
FGF-2	: Fibroblast Büyüme Faktörü-2
FRC	: Fonksiyonel Rezidü Kapasite
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GAVE	: Gastrik Antral Vasküler Ektazi

GDF	: Growth Differentiating Faktör
GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
HBA1C	: Hemoglobin A1C
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinleri
HLA	: Human Leukocyte Antijen
HRCT	: Yüksek Rezolüsyonlu Toraks Tomografisi
ICAM	: İntercellular Adhesion Molecule
IL	: İnterlökin
İAH	: İntersitisyel Akciğer Hastalığı
K	: Potasyum
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
LAP	: Latency Associated Peptid
LcSSc	: Limitli Kutanöz Sistemik Skleroz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
LLC	: Large Latent Kompleksleri
LTBP	: Latent Transforming Growth Faktör Binding Protein
MHC	: Major Histocompatibility Complex
MR	: Manyetik Rezonans
mRSS	: Modifiye Rodnan Cilt Skoru
NA	: Sodyum
NK	: Natural Killer
NO	: Nitrik Oksit
NR4A1	: Nükleer Reseptör
NT-pro-BNP	: N-terminal pro-Brain Natriüretik Peptit
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PCH	: Pulmoner Kapiller Hemanjiyomatozis
PDGF	: Platelet Derivated Growth Factor
PEF	: Zirve Ekspiratuar Akım Hızı
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon

PPAR-γ	: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma
PVOD	: Pulmoner Venoz Oklüzyon Hastalığı
RA	: Romatoid Artrit
RNA	: Ribonükleik Asit
RV	: Rezidü Volüm
SBE	: SMAD Binding Element
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
SLC	: Small Latent Kompleks
SLC	: Küçük Latent TGF- β Kompleksi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SSc	: Skleroderma veya Sistemik skleroz
SsSSc	: Sine Sistemik Skleroz
T4	: Tiroksin
TGF-β	: Transforming Growth Factor-Beta
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TSH	: Tiroid Stimüle Edici Hormon
VA	: Alveolar Volüm
VCAM	: Vascular Cell Adhesion Molecule
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinleri

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübeleri ile yol gösteren, örnek aldığım saygıdeğer danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Murat Taşçı'ya,

Eğitime bulundukları katkılardan dolayı başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Muhittin Ertılav olmak üzere, Prof. Dr. Hikmet Tekçe, Doç. Dr. Gülali Aktaş, Doç. Dr. Güray Can, Doç. Dr. Nadire Küçüköztaş, Doç. Dr. Müjgan Gürler, Doç. Dr. Mehmet Ali Köseklı, Doç. Dr. Tuba Taslamacıoğlu Duman'a,

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum ve şanslı hissettiğim ve tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen Dr. Kamile Kurt, Dr. Aslı Oku Selek, Dr. Feyza Yılmaz, Dr Zeliha Yılmaz Akin, Dr . Elif Vuslat Kök, Dr. İrem Emir Özçıl'e ve bütün sevgili asistan arkadaşlarıma ve kendilerinden çok şey öğrendiğim uzman doktor ekibimize,

Hiçbir fedakarlıktan kaçınmayıp bugünlere ulaşmamı sağlayan, uzak yakın demeden desteklerini esirgemeyen canım annem Firdevs Bulut ve canım babam İsmail Bulut'a ve her zaman sevgi ve ilgisini gösteren canım kardeşlerim Yuşa Bulut ve Yunus Emre Bulut'a,

Benimle iyi veya kötü her anımda birlikte olan ve benim için çok kıymetli olan desteklerini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Dr. Fatih Yılmaz'a,

En içten dileklerle teşekkür ederim.

Elif Bulut Yılmaz, 2023

1. GİRİŞ

Skleroderma veya sistemik skleroz (SSc); değişken klinik özellikler gösterebilen, kronik ve sıklıkla ilerleyici zeminde seyreden, özellikle deri olmak üzere gastrointestinal sistem, pulmoner sistem, kardiyovasküler sistem, renal tutulum ve kas-iskelet sistemi tutulumları da yapabilen nadir ve kompleks bir bağ dokusu hastalığıdır(1). Skleroderma'nın patogeneğinde mikrovaskülopati, inflamasyon ve otoimmünite ve viseral ve vasküler fibrozisin rol oynadığı bilinmektedir(2).

Fibrozis, birçok organı etkilemesiyle skleroderma açısından ayırıcı özellik taşımaktadır. Normal dokunun yerini daha katı, yoğun, avasküler ve kısmen asellüler yapıda bağ dokusu alır. Bağ dokunun yapısal ve fonksiyonel bütünlüğünden sorumlu olan fibroblastlar normal şartlarda dokunun fizyolojik tamirini ve rejenerasyonunu sağlar, fakat fibroblastlar aşırı uyarıldığında patolojik fibrozis meydana gelir(3). Fibrozisin patogeneğinde PDGF (platelet derived growth factor), TGF- β (transforming growth factor-beta), IL-1 (interlökin-1), IL-4 (interlökin-4), IL-6 (interlökin-6) gibi mediyatörlerin rol aldığı gösterilmiştir(4). Bunların içinden en çok TGF- β fibrozisten sorumlu tutulmuştur.

Transforming growth faktör grubunun özellikle TGF- β üyesinin belirgin ekstrasellüler matriks (ECM) uyarısı ve burada kollajen yapılarında çoğalmaya sebep olması nedeni ile SSc'da önemli rol oynadığı düşünülmüştür. Ayrıca TGF- β 'nın fibroblastların proliferasyonunda, diferansiasyonunda, adhezyonunda, göçünde (migrasyonunda) ve sitokin sekresyonunu uyarmada etkili olduğu görülmüştür(5). Tüm bu özellikleri ile TGF- β , fibroziste ana mediyatör olmaktan sorumlu tutulmuştur. TGF- β 'nın yapısal olarak farklı olan iki komponenti vardır; biri TGF- β domaininden meydana gelen küçük latent TGF- β kompleksi (SLC), diğeri latency associated peptid (LAP)'dir. SLC aynı zamanda latent TGF-binding proteinler (LTBP) ile large latent kompleksleri (LLC) oluşturur. ECM'de LLC'nin salgılanması ve birikmesinden sonra, uygun TGF- β dimeri LAP ve LTBP'den ayrışması ile aktive olur ve bu proteoliz ile gerçekleşir(6). Daha sonra TGF- β kendi reseptörlerine bağlanarak SMAD2 ve SMAD3 proteinlerini fosforile eder. Fosforile olan SMAD proteinleri SMAD4 ve SBE (SMAD binding element) ile çekirdekte bir kompleks oluşturur ve transkripsiyonel cevap meydana gelir(7).

Latent TGF- β binding proteinler, fibrillin/LTBP glikoproteinleri ailesindendir ve fibrillinler gibi LTBP'ler de ECM mikrofibrillerinin yapısal komponentlerindendir ve TGF- β 'nın ECM'de birikmesinde rol alırlar(8). Ayrıca, LTBP'ler latent TGF- β sekresyonunu kolaylaştırır ve aktivasyonunu düzenler(9). Bilinen dört izoformu vardır (LTBP1-4).

Latent TGF- β binding protein 2 (LTBP2), aorta ve akciğerler gibi elastik dokulardan eksprese edilir ve latent TGF- β 'ya bağlanmayan tek izoformdur(10). LTBP1 ve LTBP2'nin fibrillin-1'e yarışmalı olarak bağlanmaya çalıştığı ve bu sebeple LTBP2'nin mikrofibrillerden LTBP1 ayrılmasına sebep olup indirekt olarak TGF- β 'nın aktivasyonunu regüle ettiği düşünülmektedir(11).

Latent TGF- β binding protein 2'nin TGF- β taşıyıcılığında rol almadığı bu sebeple elastogeneizde mediyatör olarak görev aldığı raporlanmıştır. Fibroblast büyüme faktörü-2 (FGF-2) ile ilişkili olup fibrotik reaksiyonların kolaylaşmasını sağladığı bildirilmektedir(12, 13).

Akciğer dokusundan eksprese ediliyor olması, direkt TGF- β taşıyıcılığı yapmadan farklı yollar ile fibrozis sürecinde rol alıyor olması dolayısıyla, biz bu çalışmada LTBP2 ile SSc hastalarında akciğer tutulumu ve tutulum şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçladık. LTBP2'nin skleroderma akciğer tutulumunun tanısı ve şiddeti ile ilişkisini saptayabilirsek bunun ileride yapılacak tanı ve tedavi amaçlı çalışmalara ışık tutabileceği düşüncesiyle bu çalışmayı gerçekleştirdik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Skleroderma

Skleroderma kelimesi Yunanca 'scleros' kelimesinden gelir ve anlamı ciltte kalınlaşma ve sertleşmedir. Skleroderma, Sistemik sklerozun (SSc) en önemli bulgularındandır(14).

Skleroderma kronik ve multisistemik tutulum gösterebilen bir hastalıktır. Yaygın vasküler tutulum ve cilt ve iç organlarda fibrozis ile kendini gösterir. SSc heterojen bir hastalıktır; organ tutulumu, hastalığın ilerleyişi, ciddiyeti ve tedavi yanıtı kişiden kişiye değişiklik gösterir(14).

Sklerodermanın dört klinik alt tipi mevcuttur:

- Limitli Kutanöz Sistemik Skleroz (lcSSc); bu grup hastalarda cilt sertleşmesi başlamadan önce yıllarca süren Raynaud fenomeni görülür(15). Cilt tutulumu eller, önkollar, yüz ve ayaklarla sınırlıdır. Tırnak yatağı kapilleroskopi görüntülemesinde sistemik sklerozun tipik bulguları izlenir (aktif patern). Renal tutulum nadiren görülür. Pulmoner hipertansiyon geç görülür(16). Antisentromer antikor (ACA) %50-60 hastada görülür, fakat diğer paternler %5-10 görülür (özellikle anti-PM/Scl ve anti- Scl70).
- Diffüz Kutanöz Sistemik Skleroz (dcSSc); Raynaud fenomenini takiben bir yıl içinde şişkin parmak (puffy finger) veya sklerodaktili gelişir. Gövde ve akral ciltte tutulum izlenir, tendon sürtünme sesi duyulur(16). Tırnak yatağı kapilleroskopide skleroderma için tipik bulgular izlenir; dilatasyon (erken evre), dilatasyon ve kanlanmayan alan (aktif evre), tortiyoze kapiller ve kanlanmayan alan (geç evre)(16). Bu alt tipte renal tutulum, intersitisyel akciğer hastalığı, diffüz gastrointestinal tutulum ve miyokardiyal hastalık insidansı önemli bir miktar artmıştır ve daha erken dönemde izlenir(16). Anti

Scl-70 %30, anti-RNA polimeraz antikor I, II veya III ise %12-15 görülür.

- Sine Sistemik Skleroz (ssSSc); cilt tutulumu olmaksızın pulmoner, renal, gastrointestinal veya kardiyak tutulum izlenir. Raynaud fenomeni belki görülebilir. Antinükleer antikorlar da izlenebilir (ACA, Anti Scl-70, Anti-RNA polimeraz I,II ve III)(17).
- Overlap Sistemik Skleroz; SSc bulguları ile diğer otoimmün romatolojik hastalıkların birlikte seyrettiği formudur. Örneğin sistemik lupus eritematozus (SLE), dermatomyozit, romatoid artrit (RA), vaskülit veya Sjögren hastalığı ile seyredebilir(18).

2.1.1 Epidemiyoloji

Sistemik Skleroz (SSc) insidansı ve prevalansı çalışmalar arasında farklılık göstermektedir. Genel görülme insidansı milyonda 8-56 yeni vaka olarak değişmektedir(1). Kuzey Avrupa ve Japonya gibi daha az görülen bölgelerde prevalans milyonda 150 iken, insidans yılda milyonda 10'dan az olduğu hesaplanmıştır. Güney Avrupa, Kuzey Amerika ve Avusturalya gibi hastalığın daha fazla izlendiği bölgelerde prevalans milyonda 276-443 vaka, insidans yılda milyonda 14-21 vaka olarak hesaplanmıştır(19).

Kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Kadın / erkek oranı 3:1 ila 8:1 arasında değişir. Cinsiyete göre hastalığın prezentasyonunda da farklılık izlenmektedir. Örneğin kadınlarda genç yaş başlangıçlı ve lcSSc ile seyretme eğilimindedir fakat pulmoner arter hipertansiyonu ve periferik vasküler hastalık sıklığında artış görülmüştür. Erkeklerde ise dcSSc, intersitisyel akciğer hastalığı, kardiyak tutulum ve renal kriz daha sık görülür. Raynaud fenomeni başlangıcından SSc tanısına kadar evrilen süre kadınlarda erkeklerden daha uzundur(20).

2.1.2 Etyoloji

Genetik Faktörler: Birçok gözlem sonucu göstermiş ki SSc genetik faktörlerle ilişkilidir. Örneğin Oklahoma’da yapılan bir araştırmada yerli Amerikalıların genel nüfusa göre 20 kat daha fazla SSc hastası olduğu görülmüştür. Birinci derece yakınında SSc bulunanlarda riskin fazla olduğu izlenmiştir(21). En güçlü genetik bağlantı ise major histocompatibility complex (MHC) ile kurulmuştur. Yine aynı çalışmada anti-topoizomera I antikorunun human leukocyte antijen (HLA) DQ7, DR2, DQA1 ve DQB1 ile ilişkisi kuvvetle muhtemel izlenmiştir(21).

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada fibrilin 1 geni ciltte ve visceral organ fibrozisinden sorumlu bulunmuştur(22). Bunların yanında birçok çalışmada HLA ilişkili veya ilişkisiz çokça genetik etkenden bahsedilmiştir.

Çevresel Faktörler:

Enfeksiyöz Ajanlar; Virüslerin birçok otoimmün hastalığın etyolojisinde rol oynadığı düşünülmüştür. Bunun bir sebebi de virüslerin hedef doku veya immün sistem hücrelerini enfekte edip, ortak epitoplara sayesinde topoizomera I ile çapraz reaksiyona sebep olması olabilir ki bu SSc’da önemli bir otoantijendir(23). Bir çalışmada sitomegalovirüsün (CMV) vasküler, immünolojik ve fibrotik süreçleri tetikleyebileceği söylenmiştir(24).

Enfeksiyon Dışı Nedenler; birçok çevresel faktörün SSc’da etkin olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur. Bunlardan bir tanesi silika maruziyetidir. Kömür işçisi, altın madeni işçisi, taş ocağı işçisi gibi gruplarda silika maruziyeti ile SSc ilişkilendiren çalışmaların yanında, bu ilişkinin olmadığı söyleyen çalışmalar da mevcuttur(25, 26).

Meme cerrahide kullanılan silikon implantların bağ dokusu hastalıkları ile ilişkisi olduğu söylene de yapılan bir meta-analiz çalışmasında silikon implantlar ile SSc arasında ilişki izlenmemiştir(27).

Organik çözücü maruziyetinde SSc riskinin arttığı izlenmiştir(28). Yine temizlik ürünleri, boya inceltici veya çözücülere maruziyette SSc riskinin arttığı

izlenmiştir(29). Fakat bu çalışmalarda hangi etken maddenin neden olduğuna dair net bir sonuç yoktur.

1980'lerde İspanya'da ortaya çıkan kolza yağı kullanımı ile oluşan toksik yağ sendromunda SSc benzeri cilt bulguları olduğu izlenmiştir(30). Yine aynı yıllarda Amerika'da ortaya çıkan L-triptofan kullanımı ile oluşan eosinofili miyalji sendromu, İspanya'dakine benzer klinik göstermiş olup hastalarda SSc benzeri cilt bulguları izlenmiştir fakat Raynaud fenomeni, antikor pozitifliği ,viseral fibrozis görülmemiştir(31).

Birçok ilacın SSc benzeri sendrom yapabileceği düşünülmeyle birlikte bunlardan en çok çalışılanı bleomisindir. Günümüzde deney hayvanlarında akciğer ve cilt fibrozisini modellemek için kullanılır. Yine taksanlar, gemsitabin gibi ilaçlar da SSc ile ilişkili tutulmaktadır(32).

Mikrokimerizm; Normalde sağlıklı bir kadın doğum yapmışsa vücudunda fetal kaynaklı immünolojik kök hücreler bulunur. Fakat SSc olan kadınlarda sağlıklı gruba göre daha fazla fetal hücrelerin bulunduğu izlenmiştir. Bu hücrelerin daha sonra doku harabiyetinde rol aldığı düşünülmüştür(33).

2.1.3 Patogenez

Skleroderma patogenezi komplekstir ve hala tamamen anlaşılabilmediği düşünülmemektedir. Fakat hastalığın gelişmesinde 3 farklı temel mekanizma üzerinde durulmaktadır(34).

1. Vasküler - endotelyal hasar ve inflamasyon
2. İmmünolojik aktivasyon
3. Fibrozis

2.1.3.1 Vasküler - Endotelyal Hasar ve İnflamasyon

Vasküler ve endotelyal damar değişiklikleri ve hasarı üzerinde vazokonstriktör mediyatörlerin, hipoksinin ve fiziksel stresin etkili olabileceği dolayısıyla vazomotor tonisitenin bozulduğu düşünülmektedir(35).

- Endothelin (ET-1); potent bir vazokonstrüktör olmasının yanında fibroziste de rol oynadığı düşünülmektedir(36). SSc'de vasküler disfonksiyona ve fibrotik lezyonların oluşmasına sebep olur(37). Hem pulmoner hipertansiyonu olan hem de diffüz fibrozisi bulunan SSc hastalarında ET-1 düzeylerinde artış izlenmiştir(38).
- Nitrik Oksit (NO); vazodilatatör olarak bilinmekle birlikte SSc hastalarında NO sentaz aktivitesinde azalma ve NO miktarında azalma görülmüştür. Böylece NO ve ET-1 arasındaki dengede bozulma izlenmiştir(39). SSc hastalarında ekspirasyondaki NO seviyesi pulmoner arter basıncındaki artışla ters orantılı bulunmuştur(40).
- Süperoksit anyonları; endotelden salınıp düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL) okside ederek hücre hasarı oluşturur. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki serbest oksijen radikalleri SSc hastalarında kontrol vakalara göre daha fazladır(41). Yine bir başka çalışmada oksidatif stres solunum fonksiyon testleri ile negatif korelasyon gösterirken, renal vasküler hasar ile pozitif korelasyon gösterdiği izlenmiştir(42).
- Vaskülogenezde defekt oluşması; SSc hastalarındaki bilinen damar yapısı bozuklukları ve sayıda azalmanın bir sebebinin de vaskülogeneziste defekt oluşması sebebi ile olduğu düşünülmüştür(43).
- Sitotoksisite; endotel hücrelerinin apoptozisi SSc hastalarında kilit rol oynamaktadır. SSc hastalarında serum anti-endotelyal hücre antikoru pozitif olanlarda dermal mikrovasküler endotelyal hücrelerde apoptosis indüksiyonu izlenmiştir(44).

- Adezyon Molekülleri; intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), ve endothelial leukocyte adhesion molecule-1 (E-selectin) gibi adezyon molekülleri inflamasyon ve diğer sitokinlerin varlığında upregüle olurlar ve vasküler endotelyal hasara neden olurlar. SSc hastalarında çözünebilir adezyon moleküllerinde artış olduğu izlenen birçok çalışma yapılmıştır fakat rutinde kullanılabilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır(45).

2.1.3.2 İmmünolojik Aktivasyon

Endotelyal hücrelerin sürekli aktif olması adezyon moleküllerinde ve dolayısıyla lökosit adezyonu ve migrasyonunda çoğalmaya sebep olur ve bu da SSc hastalarının patogenezinde rol alır. Burada hem doğal hem edinsel immünitenin rol aldığı düşünülmektedir.

Bu cümleleri bilimsel çalışmalarla destekleyecek olursak:

- Yapılan bir çalışmada E-selektin sentezinin, SSc erken evre lezyonlarında mononükleer hücre infiltrasyonundaki artış ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir(46).
- SSc hastalarında, sitotoksik T hücreleri, natural killer (NK) hücreleri ve bazı yardımcı T hücrelerinde endotele yapışma yeteneğinin arttığı izlenmiştir(47).
- SSc hastalarında mononükleer hücrelerin ekstrasellüler matriks göçü artmıştır ve orada aktive T hücrelerinde CD3, CD4 vb. sentezlenerek diferansiye olurlar. SSc hastalarının periferik kanında bulunan aktive CD3+, CD4+ lenfositler transvasküler migrasyona eğilimli olurlar ve tipik perivasküler lenfositik infiltratları oluştururlar. Ayrıca bu hücreler yüzeylerindeki integrin yapı sayesinde fibroblastlara, tip1 ve 4 kollajene, fibronekin ve laminine bağlanırlar(48, 49).

- Son zamanlarda yapılan çalışmalar da göstermiştir ki SSc hastalarının patogenezinde doğal bağışıklık hücreleri de rol almaktadır ve inflamasyona ve fibrozise sebep olmaktadır(50).

Otoantikorlar; SSc hastalarının %95'inde bir veya daha fazla otoantikor pozitifliği izlenir. Bunlar; topoizomerez I (Scl-70), sentromer antijen, fibrillarin, PM-Scl, fibrillin-1, ribonükleik asit (RNA) polimeraz I, II ve III'tür(51-53).

Sensitivitesi düşük olsa da Scl-70 antikorları SSc'a yüksek spesifite gösterir ve hastalığın intersitisyel akciğer hastalığına yüksek risk barındırmasıyla koreledir(54). Anti-Scl-70 yüksek konsantrasyonları yaygın cilt tutulumu ve yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkilidir(55).

Anti sentromer antikor (ACA) limitli cilt tutulumu olan SSc ile ilişkilidir. Anti -RNA polimeraz III ise çok hızlı ilerleyici cilt tutulumu, gastrik antral vasküler ektazi ve eş zamanlı kanserlerin görülmesi ile ilişkilendirilmiştir. SSc'da diğer başka otoantikorların da varlığı gözlemlenmiştir; anti-Th/To, anti nükleer antikor, anti nükleolar antikor, anti-ku, anti nötrofil stoplazmik antikor, anti fibrillin-1, anti-Sm, anti RNP gibi(56).

2.1.3.3 Fibrozis

SSc hastalarından alınan dermis fibroblast kültürlerinde görülmüştür ki, normal bir insanda uyarı olmadığında sakin seyreden fibroblast hücreleri SSc'lu bir hastada hem kollajen sentezinde hem de diğer ekstrasellüler matriks bileşenlerinin üretiminde artışa sebep olmaktadır. Ayrıca SSc'da anormal fibroblast aktivitesi sadece deride değil akciğer gibi diğer organlarda da olmaktadır(57).

Yapılan çalışmalarda fibroblastların aktivasyon ve inhibisyon sinyallerinin kontrolsüz uyarılması ile düzensizliğin oluşabileceğini düşündürmüştür. Örneğin

bir çalışma peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ)'nın transforming growth faktör- β (TGF- β) bağımlı fibrozis üzerinde düzenleyici etkisi olduğunu fakat SSc hastalarında PPAR- γ seviyelerinde hatırı sayılır düşüklük izlendiğini göstermiştir(58). Yine bir başka çalışmada nükleer reseptör NR4A1'in TGF- β sinyal yolağını ve fibrozisi düzenlediğini ve SSc hastalarında NR4A1'in normal insanlara göre çok düşük düzeyde çalıştığı izlenmiştir(59).

Growth factor (büyüme faktörleri) ve sitokinlerin fibroblastları uyarması ile bu hücre grubu aktive olur. Normalde doku hasarı sonrası bölgeye giderler, miyofibroblastlara farklılaşırlar ve ekstrasellüler matriksi (ECM) yeniden şekillendirirler. Bunu yaparken fibrozis oluştururlar. Yara dokusu iyileşirken miyofibroblastlar ortadan kaybolur. Fakat SSc gibi fibrotik patolojilerde miyofibroblastlar bölgede bulunmaya ve ECM çoğaltılmasına devam ederler. Son zamanlarda miyofibroblastların sadece fibroblastlardan değil, perisitler, düz kas hücreleri ve epitelyal hücrelerden de farklılaşabileceği anlaşılmıştır. Bu hücrelerin birleştirici noktası ise TGF- β yolakları ve mediatörlerine olan bağımlılıklarıdır(60). Öte yandan her şeyi büyüme faktörleri ve sitokinlere bağlamak da doğru olmaz çünkü bazı çalışmalar göstermiş ki normal fibroblastlar serumda gelen destekle ve uyaranlarla hızla üretime geçerken, SSc hastalarındaki fibroblastlar uyaranlar olmadan da üretimini aynen devam ettirebiliyorlar(61).

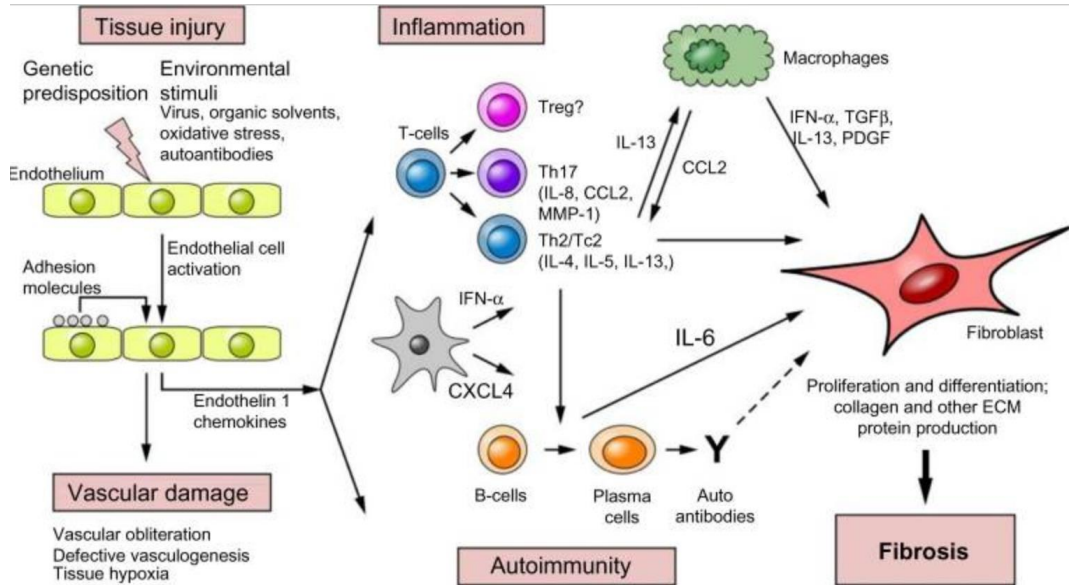
Birçok sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin immün hücrelerden salınıp SSc'un inflamasyon ve fibrozis sürecinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. TGF- β , TNF- α , IL-6, IL-10, IL-17, IL-4, IL-13 gibi sitokinlerin, SSc hastalarının doku ve serumunda yapılan çalışmalarında anormal yüksek değerlerde seyredebildikleri bulunmuştur. Bu sitokinlerin fibroblastların kollajen üretimleri üzerinde tetikleyici oldukları ve fazladan fibrozis oluşturduğu düşünülmüştür(62). Monositler ve makrofajlar temelde TGF- β , TNF- α , IL-13, IFN- α ve IL-1 üretirler. Bölgesel makrofajlar ayrıca platelet-derived growth factor (PDGF) kaynağıdır. Birçok çalışma PDGF'nin TGF- β ile organ fibrozisi oluşumunda birlikte çalıştığını belirtmiştir. Bu bulgular SSc hastalarının cilt ve akciğer fibroblastlarında, TGF- β ve IL-1 α bağımlı otokrin PDGF/ PDGF reseptör α sinyal yolunun varlığını göstermektedir(63, 64).

Esas kaynağı B hücreler olan IL-6'nın fibroblastlar ve endotelial hücreler tarafından da üretilebildiği ve SSc patogeneğinde rol aldığı düşünülmüştür. Yapılan bir çalışmada erken dönem diffüz tutulumlu SSc hastalarının cilt doku ve serumlarında yüksek seviyelerde IL-6'ya rastlanmıştır(65, 66). Tocilizumab (IL-6 reseptör antikoru) ile yapılan bir çalışmada erken evre akciğer tutulumu olan SSc'ler solunum fonksiyon kapasitelerinin daha iyi korunduğu tespit edilmiştir(67).

SSc hastalarında kollajen birikimi ve fibrozis oluşmasında IL-4 ve IL-13 gibi tip 2 sitokinlerin de rol aldığı düşünülmüştür ve etkilenmiş bireylerin dokularında ve serumunda seviyeleri yüksek seyretmiştir(68, 69).

Kemokinler, SSc hastalarının inflamatuvar, vasküler ve fibrozis süreçlerinde önemli rol oynarlar. Hücrelerin kendi özel reseptörlerine bağlanabilmesi için hücreye kemotaktik sinyaller gönderirler. CCL18, CCL19 ve CXCL13 gibi kemokinler, diffüz tutulumlu SSc hastalarının ciltlerinde artmış bulunmuş. CCL19 sentezinin, vasküler inflamasyon ve makrofaj yenilenmesi ile korelasyon gösterdiği izlenmiştir(70). Doku ve serum CCL2, CCL3 ve IL-8 düzeylerinin hastalık progresyonu ve ciddiyeti ile doğru orantılı artış gösterdiği izlenmiştir(71, 72). Yapılan başka bir araştırmada CXCL4 serum düzeylerinin skleroderma hastalarında yüksek olduğu ve akciğer fibrozisi ve pulmoner arteriyel hipertansiyon varlığı ve progresyonu ile doğru orantılı arttığı izlenmiştir(73). CCL18'in akciğer fibrozis progresyonunu tahmin etmede kullanılabileceği gösterilmiştir(74). Literatürde kemokin skleroderma ilişkisi ile ilgili birçok çalışma mevcuttur.

TGF- β ; uzun zamandır SSc patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir. Birçok in vitro ve hayvan çalışmasında akciğer ve cilt fibrozisinde hastalık aktivitesiyle doğru orantılı olarak sentezinin arttığı görülmüştür. Skleroderma hastalığında fibroziste anahtar mediyatör olarak görev aldığı düşünülmüştür. Kollajen sentezde, sekresyonunda, oluşma süresinde ve çapraz bağlanmada fibronektin ve trombospontin gibi matriks proteinleri kadar destekler(75). Bu sebeple TGF- β 'nın her üç izoformunu da hedef alan fresolimumab isimli ajanla yapılan bir çalışmada cilt fibrozisinde dramatik cevaplar alındığı bildirilmiştir(76). Bu tezin temelinde TGF- β ve ilişkili protein ailesi bulunduğundan daha teferruatlı inceleme yapılacaktır.



Şekil 2-1. Skleroderma etyopatogenezi (62)

2.1.4 Klinik Bulgular

Sistemik skleroz hastaları sistemik organ tutulumları yanı sıra semptom olarak tükenmişlikten ve yorgunluktan da bahsederler. Bunun sebebi fiziksel fonksiyonlarının kısıtlanması ve ağrı olabilir. Ağrının sebebi ise ciltteki gerginlik, eklem ağrıları, iskemik dijital ülser varlığı ve Raynaud fenomeni olabilir(77).

2.1.4.1 Cilt Tutulumu

Cilt tutulumu genel bir bulgusu olup ciltte sertleşme ve kalınlaşma (sklerozis) ile gider ve çeşitli yaygınlıkta ve şiddette seyredebilir. Hastalığın başlangıcında ellerde, parmaklarda ve yüzde görülür. Ciltteki sertleşmeye gode bırakmayan ödem, şişlik ve eritem eşlik edebilir (puffy fingers). Sonrasında ciltte kalınlaşma başlar ve

skleroza ilerler (sklerodaktili)(78). Eğer hastanın diffüz tutulumlu ilerleyici cilt fibrozisi var ise beraberinde akciğer fibrozisi ile seyretme olasılığı yüksektir(79).

Raynaud fenomeni, epizodik ve vazospastik bozukluktur, hastanın soğuga maruziyeti veya duygusal stres buna sebep olabilir(15). Etkilenen bölgede solukluk takiben siyanoz veya kızarıklık ile kendini gösterir. Solukluğun vazospazmı düşündürürken, siyanoz yeterli iskemiye ve ardından oluşan kızarıklık akımın düzelmesi ile reaktif hiperemiyi düşündürür(80). SSc ile prezente olabileceği ve erken tanıda rol oynayabileceği için romatolojik açıdan önem arz eder(81). SSc hastalarının %90-98'inde görülür ve %70 hastalığın ilk belirtisi olabilir. 20 yıla kadar başka belirti vermeyebilir(80). Yapısal mikrovasküler değişiklikler noninvaziv bir yöntem olan tırnak yatağı kapilleroskopisi ile görüntülenebilir ve görüntüler skleroderma paterni olup olmamasına göre sınıflandırılabilir(82).

Parmak uçlarında pulpa kaybına bağlı olarak konikleşen bir yapı oluşur, buna pitting skar denilir. Yine parmak uçlarında vaskülarite bozulup iskemi oluşursa dijital ülserler oluşur ve bunlar yaygın komplikasyonlardır. Bu ülserlerde sekonder bakteriyel enfeksiyonlar sonrası gangrene, atrofi ve hatta otoampütasyon gelişebilir(78).

Yüz, dudaklar ve dilin frenulumu da SSc'da etkilenir. Telenjektazi, gaga şeklinde burun ve azalmış ağız açıklığı (mikrostomi) SSc için tipik yüz şeklini oluşturur. Ayrıca ağız etrafında radyal çizgilenme oluşabilir. Cilt kalınlaşıp sertleştikçe hastanın yüz ifadesi anlamsızlaşır ve 'maske yüz' oluşur(78).

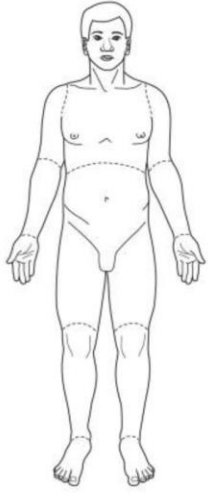
Özellikle vücudun fazla basınca maruz kalan noktalarında, dokuda kalsiyum depolanması oluşur, buna kalsinozis denir. Daha çok limitli tutulumlu SSc'da görülür(78).

Raynaud fenomeni ve ciltte skleroz ile seyretmesi SSc neredeyse hep görülür. Diğer cilt bulguları; tırnakta ve tırnak yatağında değişiklikler, ciltte ülserasyonlar, telenjektazi, kalınlaşmış ciltte hiperpigmentasyon veya depigmentasyon alanları (tuz-biber görünümü), saç kaybı, sebace bez kaybından dolayı anhidrozis ve kuruluk, eklem yerlerinde fleksiyon kontraktürleri(83) ve degos-benzeri lezyonlar(84).

Cilt tutulumunun değerlendirilmesi için Dr Rodnan ve arkadaşlarının cilt kalınlığını 0-3 puan arasında 17 farklı vücut bölgesinde puanlayarak oluşturduğu skorelama sistemi kullanılmaktadır. Bu sisteme modifiye Rodnan cilt skoru denmektedir (mRSS). Sıfır puan; hastanın cildinde kalınlık izlenmez ve iki parmak arasında cilt sıkıştırıldığında kırışıklık oluşur. Bir puan; hafif ciltte kalınlaşma vardır ve cilt iki parmak arasında sıkıştırıldığında tek ve kalın bir katman olur, kırışıklık oluşmaz. İki puan; ciltte orta derecede kalınlaşma mevcuttur ve cilt iki parmak arasında katlanmaya çalışıldığında bir katman oluşturmak zordur ve kırışıklık oluşmaz. Üç puan; ciddi cilt sertleşmesi mevcuttur ve cilt iki parmak arasında katlanamaz. Bu şekilde el parmakları, eller, ön kollar, kollar, yüz, ön göğüs, abdomen, iç uyluk bölgesi, bacaklar, ayaklar olmak üzere on yedi farklı bölge değerlendirilip puanlama yapılır(85).

Modified Rodnan Skin Score (MRSS) Document

Subject ID: _____
Date of Examination: _____

	Right				Left				
	Fingers	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
	Hands	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
	Forearms	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
	Upper Arms	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
	Face					0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
	Anterior Chest					0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
	Abdomen					0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
	Thighs	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
	Legs	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
	Feet	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
	Column Totals								
	Total:								
	Key: 0 – No Thickening 1 – Mild Thickening 2 – Moderate Thickening 3 – Severe Thickening								
	Notes:								

Examiner: _____
Printed Name: _____
Signature: _____ Date: _____

Şekil 2-2. Modifiye Rodnan Cilt Skoru (85)

2.1.4.2 Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Sistemik sklerozun kas-iskelet sistemi tutulumu çeşitlilik gösterir ve hastalığın erken dönemlerinde parmaklarda şişlik, katılık, artralji, miyalji ve yorgunluk, halsizlik ile başlar ve artrit, tendinit, miyozit, tendon sürtünme sesi, küçük ve büyük eklem kontraktürleri ile devam edebilir(86). SSc hastalarındaki antikorlar diğer bağ doku hastalıklarında da izlenebilir ve overlap sendromlar oluşabilir. Örneğin Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit ile birliktelikleri görülebilir. Kas-iskelet sistemi tutulumu olan SSc hastalarında semptomatik tedavi verilir ve bu tutulumlar morbiditenin ve yaşam kalitesinin düşmesinin majör sebeplerindendir(86).

2.1.4.3 Gastrointestinal Sistem Tutulumu

En sık özefageal tutulum görülür ve disfaji, göğüs ağrısı, ses kısıklığı ve rejürjitasyon gibi semptomlara sebep olur. Hastalığın uzayan süreçlerinde azalmış peristaltizm ve özefageal dismotilite görülebilir. Dismotilite sebebi ile mikroaspirasyonlar oluşabilir ve intersitisyel akciğer hastalığına sebep olabilir. Bu bağlantıdan da hatırlamak gerekir ki kronik öksürük ve astım gastroözefageal reflü sebebi ile oluşabilir ve uzayan dönemde striktürlere ve özefageal adenokarsinom için risk faktörü olan Barrett özefagusa sebep olabilir(87).

Mide tutulumu gastrik antral vasküler ektazi (GAVE) ve gastroparezi olabilir(88). GAVE demir eksikliği anemisi ile prezente olabileceği gibi SSc'un da bir komponenti olabileceği unutulmamalıdır. SSc hastalarında gastroparezi otonomik disfonksiyon sonucu oluşur ve mide boşalmasında geçime, erken doyma, bulantı, şişkinlik ve karın ağrısı şikayetlerini oluşturur(89).

Gastrik asiditedeki azalma ve hipomobilité sebebi ile ince bağırsaklarda bakteriyel aşırı çoğalma oluşabilir ve bu hastaların %50'sinde görülür(90). Kolonda motilité azalması ve geçişin süresinin artması nedeni ile konstipasyon görülebilir ve hatta megakolon, transvers ve sigmoid kolonda volvulus, telenjektazi, stenoz, divertikül ve ülserasyon izlenebilir(91, 92). Anorektal tutulum nedeni ile fekal inkontinans gelişebilir. İnternal sfinkter düz kaslarında nöropati ve miyopati sonucu inkontinans gelişebilir(93).

Sistemik skleroz hastalarında en sık karaciğer tutulumu primer biliyer siroz olur ve anti-sentromer antikoru ile ilişkilidir. Genelde yavaş seyirlidir(94). Otoimmün hepatit, idiyopatik portal hipertansiyon, intrahepatik portal hipertansiyon, primer sklerozan kolanjit gibi diğer hastalıklar ile de overlap durum oluşturabilir(87).

2.1.4.4 Renal Tutulum

Sistemik sklerozda renal tutulum skleroderma renal krizinden kronik renal vaskülopatinin çeşitli formlarına ve renal fonksiyon düşüklüklerine kadar geniş spektrumda seyreder. Sklerodermada en sık subklinik renal vaskülopati görülür ve renal fonksiyonlar normal seyirli olup vasküler hasar izlenir. İntrarenal tutulumla bağlı asemptomatik değişiklikler ilerleyici olmasa da böbrek fonksiyonlarında azalmaya sebep olabilir(95).

Skleroderma renal krizi en spesifik ve en ciddi formudur. Akut böbrek yetmezliğine, ani başlangıçlı malign hipertansiyon eşlik eder. Diffüz tutulumlu sklerodermada limitli tutulumlu sklerodermaya göre daha fazla görülür. SSC'un ölüm sebeplerinden biridir(96). Skleroderma renal krizi klinik olarak baş ağrısı, hipertansif retinopati, ensefalopati, nöbet, ateş ve yaygın halsizlik ile kendini gösterebilir. Oligüri ve yüklenme nedeni ile pulmoner ödem tablosu da izlenebilir. Laboratuvar bulguları olarak serum kreatininde hızlı yükselme, mikroanjyopatik hemolitik anemi, trombositopeni, idrarda hafif proteinüri ve hematüri görülebilir.

Tedavisinde birinci tercih anjiyotensin converting enzim inhibitörleri (ACEI) kullanılır. Erken tanı koyulup agresif ACEI tedavisi tercih edilmelidir aksi halde böbrek hasarı geri dönüşümsüz olup mortaliteye sebep olabilir. Steroid kullanılan hastalar skleroderma renal krizi açısından monitörize edilip yakın takibe alınmalıdır(96).

2.1.4.5 Kardiyak Tutulum

Skleroderma hastalarında kardiyak tutulum kendini kardiyak fibrozis, miyozit, ileti sistemi bozuklukları, aritmiler, koroner arter hastalıkları, perikardiyal hastalıklar, kapak hastalıkları ve kalp yetmezliği olarak gösterebilir. Mortalitenin önemli bir sebebidir, skleroderma ölümlerinin %27.2'sini oluşturur. Erken tanı ve tedavi önem arz eder. Kardiyak manyetik rezonans (MR) ödem, infiltrasyon, iskemi ve fibrozisi erken dönemde ayırt etmede yararlıdır(97).

En sık aritmiler izlenir; hem yüksek mortaliteye sahiptirler hem de kötü prognozu gösterir. En sık ventriküler aritmiler görülür. Aritmik hastalarda klinik olarak halsizlik, çarpıntı, senkop ve sersemlik şikayetleri oluşur(97).

Perikardiyal tutulumlar hafif ve asemptomatik olur. Otopsi çalışmalarında bilinenden daha fazla tutulum olduğu görülmüştür. Akut perikardit, restriktif perikardit, perikardiyal efüzyon izlenebilir(97). Kardiyak komplikasyonlar primer olabileceği gibi, pulmoner hipertansiyon, interstisyel akciğer hastalığı veya skleroderma renal krizine sekonder de olabilir.

2.1.4.6 Pulmoner Tutulum

Skleroderma hastalarının %80'inden çoğunda akciğer tutulumu olur. Pulmoner vasküler hastalıklar ve intersitisyel akciğer hastalığı en önemli iki tutulum şeklidir. Birlikte veya ayrı ayrı görülebilirler(98). Diğer pulmoner komplikasyonlar; pulmoner tromboembolik hastalık, plevral hastalıklar, aspirasyon pnömonisi, havayolu hastalıkları, ilaç ilişkili pnömoni, akciğer kanserleridir(99).

Akciğer tutulumunun en önemli semptomları; eforla olan nefes darlığı (ilerleyen dönemde dinlenme ile dispne de olabilir) ve kuru öksürüktür. Bunlara beraber hastalarda radyolojik görüntülemelerde erken dönemde alveolitis ve erken pulmoner fibrozis görülebilir ve bu sırada bakılan solunum fonksiyon testleri normal, fizik muayene bulguları normal ve hasta semptomsuz süreçte olabilir. Nadiren göğüs ağrısı ve hemoptizi de izlenebilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde akciğerlerin bibaziller bölgelerinde 'velcro' ralleri duyulması belirgin bir özelliktir(99).

Kutanöz tutulum ile akciğer tutulum riski ilişkilidir. Diffüz kutanöz SSc hastalarında dirseklerin üst kısmını da tutan yaygın cilt tutulumu izlenir ve intersitisyel akciğer hastalığı görülme riski diğer tutulum tiplerine göre daha yüksektir. Limitli kutanöz SSc genelde ekstremitelerin distali ile sınırlıdır ve pulmoner vasküler tutulum ve CREST sendromu birlikteliği görülebilir. İlerleyen dönemlerde intersitisyel akciğer hastalığı da görülebilir(100).

İntersitisyel Akciğer Hastalığı (İAH); diffüz kutanöz SSc hastalarında, limitli kutanöz SSc hastalarına göre yaklaşık iki kat daha fazla görülür, tanı anında veya daha sonrasında da görülebilir(101, 102). Laboratuvar olarak İAH'yi destekleyen bir otoantikor olmasa da anti-scl70 pozitifliği olan kişilerde İAH riski arttığı izlenmiştir(51).

Solunum fonksiyon testleri (SFT) ilk tanı anında akciğer tutulumunu anlamak için kullanılabilir. Yılda bir solunum fonksiyon testleri yapılabilir veya yeni başlayan klinik şüphe uyandıran semptomların olduğu durumlarda da SFT yapılabilir.

Spirometride ilk saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁) ve zorlu vital kapasite (FVC)'de orantısal azalma (FEV₁/FVC oranının normal olması) restriktif paterni gösterir ve İAH'de görülebilir. Hastalığın erken döneminde spirometre ile ayırım yapılamayabilir(103). FVC, total akciğer kapasitesi (TLC), fonksiyonel rezidü kapasite (FRC) ve rezidü volüm (RV) azalabilir. Tanı anında normal veya normale yakın FVC değerine sahip SSc hastalarının ciddi İAH'ye ilerlemesi düşük risklidir(104). Fakat yine de tanı anında FVC normal olması İAH'yi dışlamaz(103).

Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), İAH için sensitif bir testtir fakat yine de radyolojik İAH bulguları olsa bile DLCO normal olabilir(105). DLCO'da azalmayı görmek İAH için erken bulgu olabilir fakat pulmoner hipertansiyon, pulmoner tromboemboli, anemi ve sigara kullanımı gibi faktörler de DLCO'da düşüş ile kendini gösterebilir. SSc ilişkili İAH'de DLCO'da olan düşme genelde akciğer hacimlerindeki düşme ile orantılıdır(106).

Altı dakika yürüme testi ile toplam gidilen mesafe ve oksijen satürasyonu ölçümü yapılabilir ve egzersiz performansını ölçmek için çeşitli akciğer hastalıklarında kullanılır. SSc hastalarının parmaklarındaki perfüzyon zayıflığı ve Raynaud fenomeni oksijen satürasyonu hakkında yanıtılabilir, böyle durumlarda kulak memesinden ölçüm yapılabilir. Egzersizle oksijen satürasyonunun düşmesi hem İAH hem de pulmoner hipertansiyon (PHT) hastalarında görülebilir. Yine de akciğer tutulumu olup olmamasını ayırt edebilecek bir tetkik değildir(107).

Görüntüleme yöntemleri olarak akciğer grafisinde simetrik, retiküler ve buzlu cam opasiteleri izlenebilir ve bu görüntülerin özellikle akciğer bazal bölgelerinde olması beklenir. Fakat eğer bir SSc hastası İAH açısından şüphe uyandırıyorsa ilk değerlendirme olarak yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi (HRCT) çekilmelidir(108). SSc hastalarında İAH şüphesi oluştuğunda HRCT bulgularını sınıflandıracak kesin bir puanlama sistemi olmamasına rağmen Warrick skorum sistemi yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu sistemde buzlu-cam opasitesi, düzensiz plevral sınır, septal veya subplevral çizgilenme, bal peteği görüntüsü ve subplevral kistler içerdiği segment sayısına göre puanlandırılır(109). Biz de çalışmamızda bu skorum sisteminden faydalandık (tablo 2-1).

İntersitisyel akciğer hastalığının HRCT ile saptanan yayılımı FVC ile ters orantılıdır ve hastanın survisi üzerinde güçlü bir tahminde bulunma aracıdır(110, 111).

		Tutulan segment sayısı		
		1-3	4-9	>9
HRCT anormallikleri	Derecelendirme	1	2	3
Buzlu cam opasitesi	1	2	3	4
Düzensiz pleural sınır	2	3	4	5
Septal veya subplevral çizgilenme	3	4	5	6
Bal peteği görünümü	4	5	6	7
Subplevral kist	5	6	7	8

Tablo 2-1. Warrick skorlama methodu. HRCT; yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

Bronkoalveolar lavaj ve bronkoskopi endikasyon olduğunda ayırıcı tanı için kullanılabilir. Eğer hastada skleroderma ilişkili İAH var ise bronkoalveolar lavaj (BAL) içeriğinde granülosit sayısında artış, yer yer nötrofiller ve eozinofiller ve bazen de artmış lenfositler ve mast hücreleri izlenebilir(112).

Rutinde hastaya doku örnekleme yapılmaz fakat eğer bulgular atipikse ve endikasyon dahilinde ise patolojik değerlendirilme yapılabilir. Histolojik değerlendirmede sıklıkla fibrotik nonspesifik interstisyel pnömoni bulguları izlenir(106).

Pulmoner Vasküler Hastalıklar; en sık pulmoner hipertansiyon (PHT) görülür. Pulmoner tromboembolik hastalık, pulmoner kapiller hemanjiyomatozis veya pulmoner veno-oklüzif hastalık da görülebilir.

Pulmoner Hipertansiyon; artan pulmoner arter basıncı (PAB) ve pulmoner vasküler direnç ile karakterize ilerleyici bir hastalıktır. PAB'nin artması ile sağ kalp yetmezliği ve ölüm riski artar. SSc gibi otoimmün bağ doku hastalıklarında PHT gelişebilir. Semptomları belirsiz olup halsizlik, eforla olan dispne, güçsüzlükten senkop, anjina, ödeme kadar değişken tabloda görülebilir. Klinik şüphe halinde fizik muayene, SFT, DLCO, ekokardiyografi (EKO), HRCT, ventilasyon-

perfüzyon sintigrafisi ile ayırıcı tanıları yapılabilir. Laboratuvar testlerinde spesifik bir belirteç yoktur fakat N-terminal pro-Brain Natriüretik Peptit (NT-pro-BNP)'de artış izlenir(113).

Skleroderma ilişkili PHT kötü prognozlu olup 3 yıllık survi %52'dir(114). LcSSc hastalarında dcSSc hastalarına göre daha sık görülür(115, 116). Anti sentromer antikor pozitifliğinin PHT ile ilişkisi yüksektir(117).

Skleroderma hastalarında sağlıklı popülasyona göre pulmoner tromboemboli riskinin de arttığı bildirilmiştir(118).

Pulmoner kapiller hemanjiyomatozis (PCH) ve pulmoner veno-oklüzif hastalık (PVOD) ile ilgili de SSc hastalarında vakalar bildirilmiştir(119). PCH ve PVOD iki ayrı antite yerine tek bir hastalığın parçaları da olabilir. İAH ve PHT olan SSc hastalarında sıklıkla PVOD bulguları da olduğu izlenmiştir(120).

Plevral efüzyon hem limitli hem diffüz kutanöz SSc hastalarında raporlansa da nadir görülür ve genelde asemptomatiktir. SSc hastalarında plevral efüzyon sebepleri; plevrit, kalp yetmezliği, perikardit (tamponad ile), pnömoni, PCH, PVOD ve akciğer kanserleridir. Etyolojiye göre semptomlar da asemptomatik seyirden akut başlangıçlı plevral göğüs ağrısına, nefes darlığına kadar değişkenlik gösterir(121, 122).

Spontan pnömotoraks genelde İAH eşliğinde görülür ve nadirdir. Sebep olarak subplevral bleb rüptürü gösterilir. Tipik spontan pnömotoraks semptomları olur; akut başlangıçlı dispne, göğüs ağrısı ve tanı akciğer grafi ile koyulabilir. Pnömotoraks boyutuna göre tedavi edilir(123).

Skleroderma hastalarında özefagus dismotilitesi ve kronik gastroözefageal reflü, mide içeriğinin aspirasyonuna sebep olabilir. Tekrarlayan reflüler tekrarlayan aspirasyonlara sebep olabilir. Bu aspirasyonların nedeni hala tam olarak aydınlatılmasa da İAH'ye sebep olabileceği bilinmektedir(124).

Yine skleroderma tedavisinde kullanılan metotreksat, siklofosfamid gibi ilaçların ilaç ilişkili pnömoniye sebep olabileceği bilinmektedir(125, 126).

Havayolu hastalıkları SSc hastalarında çok sık rastlanmasa da sigaranın hava akımını sınırlamasından bahsetmek gerekir. SSc hastalarında İAH eşlik ettiğinde zaten akciğer hacminde düşme izlenir. Sigara da hava akımı engelleyici bir faktör olarak rol alır(127).

Akciğer kanserlerinin SSc hastalarında özellikle de İAH eşlik ettiğinde, sigara kullanımından bağımsız olarak görülme sıklığının arttığı bilinmektedir(128).

Akciğer kanserlerinin öncül lezyonu olarak kabul edilen pulmoner nodüllerin de SSc hastalarında arttığı görülmüştür(129).

Polimiyozit veya miks konnektif doku hastalığının eşlik ettiği overlap SSc hastalarında nadir de olsa respiratuar kasların güçsüzlüğüne bağlı olarak hiperkapnik respiratuar yetmezlik görülebileceği de unutulmamalıdır(130).

Skleroderma hastalarının PH için taranması önerilmektedir. Miks konnektif doku hastalığı veya diğer bağ doku hastalıkları sklerodermaya eşlik ettiğinde tarama yine yapılmalıdır. Başlangıç değerlendirme SFT, DLCO, EKO, NT-pro BNP ile yapılmalıdır. EKO ve SFT yıllık izlenmelidir. Tüm tarama paneli ise yeni bir bulgu veya semptom oluştuğunda yapılmalıdır(131). Görüntüleme yöntemi olarak HRCT'nin akciğer grafisine üstün olmasından dolayı, hastanın akciğer tutulumuna göre belirli aralıklarla HRCT ile progresyon takibi de önerilmektedir(110, 132).

2.1.4.7 Nöromusküler Tutulum

Miyopati başta olmak üzere, SSc hastalarında santral, periferik ve otonom nöropatiler de izlenebilir. Miyopati histolojik paternleri içerisinde dermatomiyozit, polimiyozit, fibrozan miyopati, immün aracılı nekrotizan miyopati ve nonspesifik miyopati olarak sayılabilir. Miyopati izlenen hastalarda simetrik proksimal kas güçsüzlüğü ve beraberinde normal veya artmış kas enzimi seviyeleri izlenebilir(133). Şüphelenilen hastalarda elektromiyografi ve sinir iletim çalışmaları yapılabilir. Tanıda yardımcı olması için manyetik rezonans (MR) görüntülemesi yapılabilir. Bu bulgular yardımcı olmadığında kas biyopsisi düşünülebilir(132, 134).

2.1.4.8 Genitoüriner Tutulum

Sklerodermanın erkek hastalarda erektil disfonksiyona sebep olabileceği ve hatta hastalığın erken aşamalarında ilk şikayetlerden biri olabileceği

düşünülmektedir(135). Kadın hastalarda ise vajinal kuruluk ve vajinal girişin daralması sebebi ile seksüel disfonksiyon ve dispareni görülmektedir(136)

2.1.5 Tanı

Sistemik sklerozun klinikte gösterdiği heterojenite klasifikasyon kriterleri oluşturma gerekliliğini doğurmuştur. Güncel olarak American College of Rheumatology (ACR) ve the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)'nin geliştirdiği 2013 sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır. Sınıflandırma kriterleri aşağıda tabloda görüldüğü gibidir (tablo 2.2).

Bu sınıflandırmaya göre maksimum puan 19 olup, 9 ve üzerinde puan alan hastalar SSc olarak tanımlanır. Kriterler içerisinde bahsi geçen bulguları açıklamak gerekirse;

- Ciltte sertleşme/kalınlaşma; travma ve yaralanmalara sekonder olmamalıdır.
- Puffy fingers; şişmiş parmaklar olup, genelde diffüz bir şişme izlenir. Yumuşak dokuya dokunma ile iz kalmaz. Daktilit gibi inflamatuvar sebepler olmaksızın oluşan durumdur.
- Dijital ülser veya pitting skar; travmaya bağlı olmayan proksimal interfalangeal bölgenin distalinde oluşan ülserler veya skarlardır. Pitting skar parmak uçlarında iskemiye bağlı oluşan göçük alanlardır, travma veya diğer dış sebepler dışlanmalıdır.
- Telenjiyektazi; görünür yüzeysel maküler damar genişlemeleridir. Üzerine basmakla solar ve basınç ortadan kalkınca damar yapı dolmaya başlar. SSc'da görülen telenjiyektazi sınırları iyi seçilen, dairesel tipte görülür ve ellerde, dudaklarda, ağız içinde bulunabilir. Spider anjiyomdan ayırt edilmelidir.
- Anormal kapilleroskopi bulguları; genişlemiş kapillerler veya sayıca azalma, hemoraji bulguları izlenebilir.
- Pulmoner arteriyel hipertansiyon; standart tanımlara uyan, sağ kalp kataterizasyonu ile tanı almış pulmoner hipertansiyondur.
- İntersitisyel akciğer hastalığı; HRCT veya akciğer grafide izlenen pulmoner fibrozis. Genelde akciğer bazallerinde izlenir ve

oskültasyonda ‘velcro ralleri’ duyulur. Konjestif kalp yetmezliği gibi sebeplere bağlı olmamalıdır.

- Raynaud Fenomeni; soğuk veya strese maruziyet sonrasında el ve ayak parmaklarında görülen en az iki fazlı renk değişimidir. Genelde solukluk, siyanoz ve reaktif kızarmalar ile kendini gösterir.

Skleroderma ilişkili otoantikorlar; anti-sentromer antikor veya anti-nükleer antikorun sentromer paternde görülmesi, anti-topoizomeraz I antikor (diğer adı ile anti-Scl-70 antikor) veya anti-RNA polimeraz III antikorun yerel laboratuvar standartlarına göre pozitif gelmesidir(137).

Maddeler	Alt maddeler	Puan
Her iki elde metakarpofalangeal eklemleri aşan cilt sertliği	-	9
Parmaklarda olan cilt sertliği (sadece yüksek puanı sayınız)	Puffy fingers Sklerodaktili	2 4
Parmak ucu lezyonları (sadece yüksek puanı sayınız)	Parmak ucu ülseri Pitting skarı	2 3
Telenjipektazi	-	2
Anormal kapilleroskopi bulgusu	-	2
Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve/veya İntersitisyel akciğer hastalığı (İAH) (maksimum puan 2)	PAH İAH	2 2
Raynaud Fenomeni	-	3
SSc-ilişkili antikor varlığı (anti sentromer 3, anti-topoizomeraz I [anti-scl-70], anti-RNA polimeraz III) (maksimum puan 3)	Anti sentromer 3 Anti-topoizomeraz I Anti-RNA polimeraz III	3

Tablo 2-2. ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri

Raynaud fenomeni, puffy finger, ANA pozitifliği olan hastalarda SSc açısından tetikte olunmalı ve erken evrede hastalığı yakalayabilmek adına kapilleroskopi ve SSc spesifik antikorlar araştırılmalıdır. Eğer bunların birinde pozitiflik görülür ise erken evre SSc olarak değerlendirilip HRCT, SFT ve özefagus manometresi gibi ileri tetkikler yapılabilir. İleri tetkiklerin sonucunda tutulum izlenirse tutulum olduğu yere göre tedavi planlanır, eğer tutulum yoksa hasta takibe alınmalıdır(138, 139).

2.1.6 Tedavi

Skleroderma hastalarında tedaviye karar vermeden önce hastanın limitli mi yoksa diffüz tutulumu mu olduğunu belirlemekte fayda vardır. Çünkü biliyoruz ki diffüz tutulumu olan hastalarda akciğer, kalp ve renal tutulum gibi iç organların etkilenmesi daha yüksek orandadır. Limitli tutulum gösteren hastalarda Raynaud fenomeni, telenjektazi ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) gibi vasküler tutulumlar izlenir. Overlap SSc hastalarında eşlik eden diğer otoimmün hastalığın da tedavisi göz önünde tutularak karar verilmelidir. Ayrıca bazı antikorların da oluşabilecek organ tutulumlarını tahmin etmekte bize fayda sağlayabileceğinden bahsetmiştik. Ek olarak organ tutulumlarını ayırt etmede ve tedavide hastanın tıbbi geçmişi, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri de fayda sağlayacaktır.

Genel yaklaşım semptomları azaltan ve tutulan organa hedefli tedavi belirlemektir. Fakat diffüz cilt tutulumu olan, İAH, miyokardit ve ciddi inflamatuvar miyopati ve/veya artriti olan hastalarda immünsüpresif tedavi de düşünülür. Bu immünsüpresif tedavi verilmesinin amacı da hastalığın daha fazla zarar vermeden ilerlemesini azaltmaya çalışmaktır(140).

Raynaud fenomeni bulunan hastalarda dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörleri (genellikle oral nifedipin) tedavide ilk ajan olarak düşünülmelidir. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri de tedavi de kullanılabilir(141, 142). Fakat fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin vazomotor reaksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, göğüs ağrısı, dispne, nazal doluluk ve görme anormallikleri gibi yan etki profili düşünüldüğünde ilk seçenek olarak kalsiyum kanal blokörü kullanmak daha uygun

olacaktır(143). İntravenöz iloprost ise ciddi Raynaud ataklarında düşünülebilir(143).

Dijital ülseri bulunan SSc hastalarında intravenöz iloprost kullanımı kuvvetle önerilmektedir ve yaraların iyileşmesinde ve dijital ülser sayısının azalmasında etkin bulunmuştur(144). Yine fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin ve bosentanın dijital ülser tedavisinde kullanımı kuvvetle önerilmektedir(143).

Skleroderma ilişkili PAH bulunan hastalarda, endotelin reseptör antagonistleri (ambrisentan, bosentan, macitentan), seleksipag, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil) ve riociguat kullanılabilir. Ciddi PAH durumunda intravenöz epoprostenolün egzersiz kapasitesini, hemodinamik ölçümleri ve fonksiyonel kapasiteyi düzelttiği bilinmektedir. İloprost ve treprostnil gibi prostasiklin analoglarının da tedavide yeri vardır(143).

Metotreksatın erken dönem diffüz sklerodermada cilt skorunu iyileştirdiği bilinmektedir ve erken dönem diffüz kutanöz SSc hastalarında önerilmektedir(145). Siklofosfamid, mikofenolat mofetil ve azatiyopürinin de cilt bulguları üzerinde etkili olduğu bilinmektedir(143).

Özellikle ilerleyici İAH tutulumu olan SSc hastalarında, bilinen toksisitesine rağmen siklofosfamid kullanımı kuvvetle önerilmektedir. Ayrıca seçili vakalarda hematopoetik kök hücre transplantasyonu da etkin bulunmuştur(143).

Cilt ve akciğer tutulumu olan hastalarda rituksimab kullanımı da önerilmektedir(146).

Skleroderma renal krizde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) kullanılması önerilmektedir. Glukokortikoidlerin ise skleroderma renal kriz açısından yüksek risk oluşturduğu görülmüştür(143).

Gastrointestinal reflü, özefageal ülserler ve striktürleri önlemek için proton pompa inhibitörlerinin kullanılması önerilmektedir. Disfaji, erken doyma, şişkinlik, psödo-obstrüksiyon gibi SSc sebepli motilite rahatsızlıklarında prokinetik ajanların kullanılması önerilmektedir. İntestinal bakteriyal aşırı çoğalma düşünülen hastalarda da antibiyotik kullanımı düşünülebilir(143).

2.2 LTBP2

SSc hastalarında cilt ve akciğer tutulumunda fibrozisin rol aldığı düşünülmektedir. Böylece akciğer tutulumu sonucu olarak pulmoner fibrozis, PAH veya her ikisi birlikte görülebilir. Cilt tutulumunda dermis tabakasında ekstrasellüler matriks birikimine sekonder perivasküler inflamasyon ve subkutan yağ dokuda fibrotik bağ doku dönüşümü izlenir. Akciğer ve ciltteki fibrotik dokularındaki TGF- β düzenleyen genlerin ekspresyonu hastalık aktivitesi ile doğru orantılıdır ve TGF- β 'nın patogenezdaki merkez sitokin olduğunu düşündürmektedir(75).

Transforming growth faktör- β hücrelerdeki proliferasyon, migrasyon, diferansiyasyon, ECM üretimi ve immün modülasyonu düzenleyerek yara iyileşmesinde etkindir. Üç çeşit izoformu bulunur; TGF- β 1, 2 ve 3. Bunlar TGF- β süperailisinin bir parçasıdır ve %60-80 homoloji gösterirler. Üç protein de dimerize latent bir kompleksin içinde sekrete edilirler, ayrıca bu kompleksin içinde latent TGF- β binding protein (LTBP) de bulunur. Bu latent kompleks, TGF- β 'nın aktive olana kadar depolandığı ECM'ye bağlanabilir(147).

Latent transforming growth faktör β binding proteinler (LTBP) yapı olarak fibrillinlere benzeyen ve onlarla etkileşen büyük glikoproteinlerdir. Ekstrasellüler alanda bulunurlar ve birçok bağlantı bölgeleri vardır. Bu bağlantı bölgelerinden bazıları TGF- β bağlayan bölgelerdir, ayrıca bazı bölgeleri EGF (epidermal growth faktör) de bağlar(148). Fibrillinler ile benzer bağlantı bölgelerine sahiptirler; örneğin hem fibrillinler hem LTBP'ler kalsiyum bağlayan EGF bölgesi bulundururlar(149).

Latent transforming growth faktörler (LTBP), ilk defa TGF- β ile birlikte oluşturduğu large latent kompleks (LLC) denilen peptitler olarak gözlendiği için mevcut isimlerini aldılar(150). TGF- β 'nın propeptidi ile etkileşimi, kedisini etkisiz hale getirir, bu nedenle propeptidine latency associated peptide (LAP, gecikmeyle ilişkili peptid) denilir ve TGF- β ile LAP arasındaki komplekse small latent kompleks (SLC) denilir(6)(şekil 2.3).

İnsan genomunda LTBP'nin dört farklı izoformları vardır; LTBP1, 2, 3 ve 4 olarak adlandırılır. Her dört formu da fibrillin mikrofibrilleri ile ilişkilidir ve

LTBP-1, -2 ve -4'ün C terminali, fibrillin-1'in N-terminal ucunun benzer bölgeleri ile bağlantı kurabilir(151). LTBP-3 için aynı şey geçerli değildir fakat LTBP-3 dokularda fibrillin-1 ile aynı yere lokalize olur ve mikrofibrilleri ile önemli bir bağlantı sağlamış olur. LTBP'ler ayrıca diğer matriks komponentlerine de bağlanırlar. Örneğin; fibronektin, ADAMTSL proteinleri, fibulinler gibi. Böylece fibrillin fiberleri ile diğer matriks proteinleri arasında köprü görevi görürler(152) (şekil 2.4).

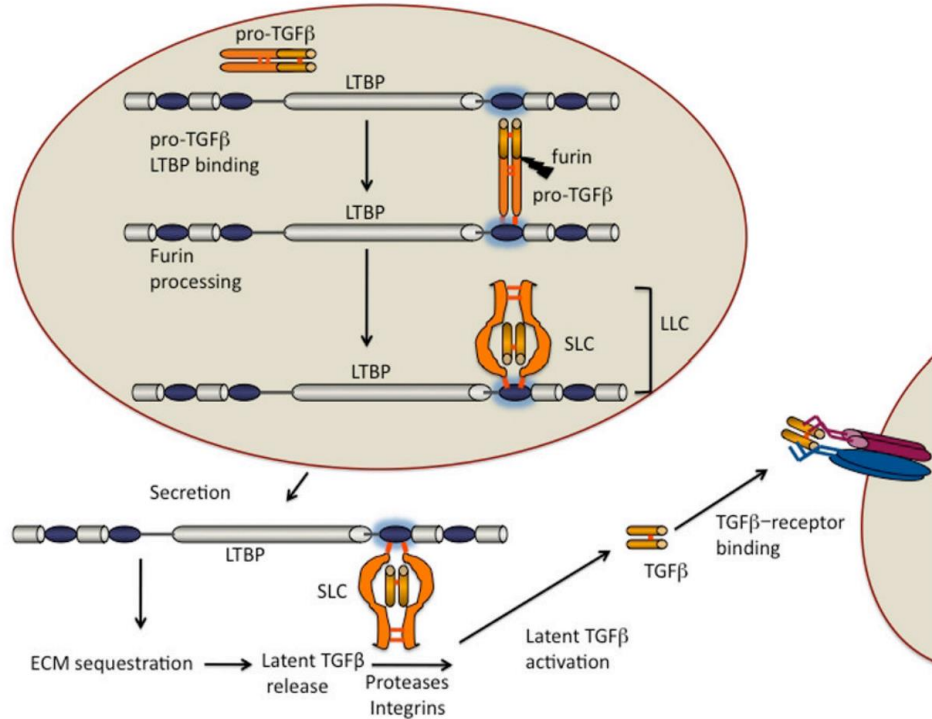
Latent TGF- β binding protein 2, akciğer ve aorta gibi elastik dokulardan bolca salınır(10). Diğer LTBP ailesi üyeleri gibi LTBP2 de ECM ile ilişkilidir. LTBP2'nin C-terminal bölgesinin, fibrillin-1'in N-terminal bölgesi ile bağlantı kurabileceği ve böylece fibrillin-1'e LTBP1 ile aynı bölgeden veya proksimaline yakın bölgeden bağlanabileceği gösterilmiştir. Aynı zamanda LTBP1 ile LTBP2'nin fibrillin-1'e bağlanma afinitesi yarışmalı olduğu görülmüştür. Bu da LTBP2'nin, LTBP1'in mikrofibrillerden ayrılmasını sağlayarak TGF- β aktivasyonunu indirekt olarak regüle ettiğini düşündürmüştür(11). Ayrıca LTBP2 latent TGF- β 'ya bağlanmayan tek izoformdur ve bu sebeple TGF- β depolanmasında ve aktivasyonunda bağlantı kurmaksızın fonksiyonu olduğu düşünülmüştür(11). LTBP2, TGF- β ailesinin diğer üyeleri ile de bağlantılı olduğunu söyleyen çalışmalar mevcuttur. Örneğin; growth differentiating faktör 8 (GDF8)'in pro-formu (miyostatin olarak da bilinir), pro-GDF11 ve proprotein konvertaz 5/6 gibi(153). LTBP2 bu büyüme faktörlerinin regülasyonunu etkileyebilir fakat sinyal yolundaki rolü hala anlaşılamamıştır.

Latent TGF- β binding protein 2'nin ilişkili olduğu diğer ECM komponenti fibulin-5'tir (şekil 2.4). LTBP2'nin N-terminal bölgesinin ikinci 4-sistein kısmı, fibulin-5'in altıncı kalsiyum bağlayıcı EGF bölgesi ile özellikle ilişkilendirilmiştir. Böylece LTBP2 kendisi elastin ile direkt bağlantılı olmasa bile fibulin-5 üzerinden dolaylı yol izler, böylece fibrillin-1'den bağımsız elastin depolanmasını da inhibe edebilir(154).

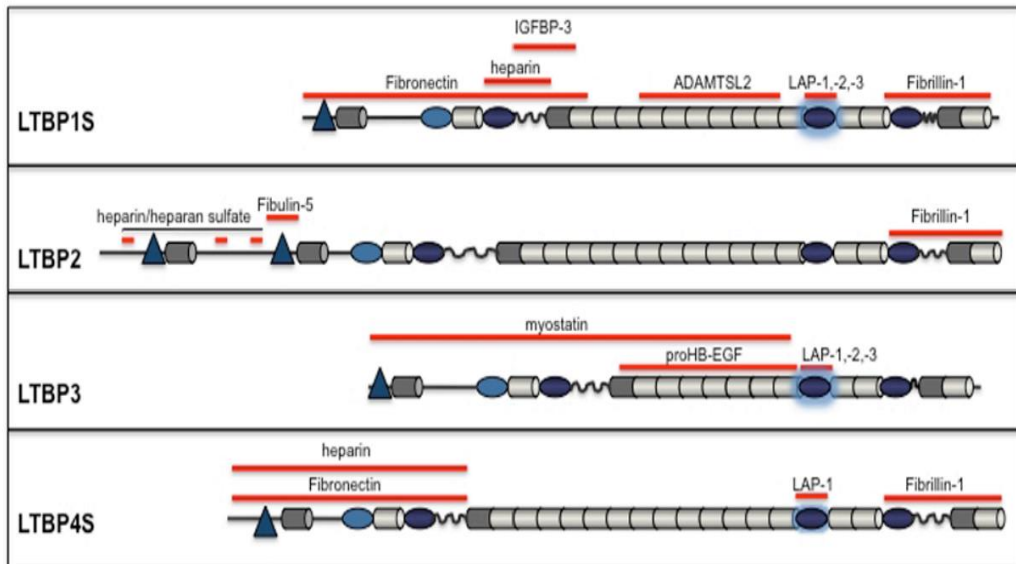
Latent TGF- β binding protein 2'nin heparin ve heparan sülfat proteoglikanlarına da N-terminal uçtan bağlandığı gösterilmiştir. Böylece mikrofibrillerin bazal membrana tutunmasına da yardımcı olmuş olur(155).

Latent TGF- β binding protein 2'nin TGF- β taşıyıcılığında rol almadığı ve elastogeneziste mediatör olduğu raporlanmıştır. Fibroblast growth faktör 2 (FGF 2)

ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ve bu sebeple fibrotik reaksiyonların kolaylaşmasını sağladığı bildirilmiştir(156).



Şekil 2-3. TGF-β-LTBP birleşmesi, süreci ve aktivasyonu(6), SLC; small latent complex, LLC; large latent complex, LTBP; latent TGF-β binding protein



Şekil 2-4. LTBP'lerin ECM proteinleri ile etkileşimi(6)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı'nda Şubat 2023-Temmuz 2023 tarihleri arasında gerçekleştirilmiş, kesitsel çalışma olup, çalışma protokolü Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulu tarafından onaylanmıştır.

3.1 Hasta ve Kontrol Grupları

Çalışmaya 2013 ACR/EULAR Skleroderma Klasifikasyon Kriterleri'ne (tablo- 2.2) göre SSc tanısı almış, 18-65 yaş aralığında bulunan 44 skleroderma hastası dahil edildi. Hasta grubu 6 diffüz tutulumlu SSc, 31 limitli tutulumlu SSc, 7 overlap SSc olarak ayrıldı. Hasta kontrol grubu olarak İç Hastalıkları polikliniğine herhangi bir şikâyeti olmayıp rutin kontrol amaçlı başvuran sağlıklı gönüllü 41 kişi dahil edildi. Çalışmaya katılan hem hasta hem sağlıklı bireylerden Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uygun olarak hazırlanan 'bilgilendirilmiş olur formu' alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18-65 yaş arasında olmak
- SSc tanısı almış olmak
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak

Dışlama Kriterleri:

- 18 yaşın altında veya 65 yaşın üzerinde olmak
- Diyabetes Mellitus hastası olmak
- Aktif veya kronik enfeksiyon varlığı
- Malignite hastası olmak

- Orta-ileri kalp kapak hastası olmak veya kalp kapak cerrahisi geçirmiş olmak
- Koroner arter hastalığı
- Geçirilmiş kardiyak veya periferik damar cerrahisi öyküsü
- Kalp yetmezliği
- Skleroderma tutulumu dışında bilinen orta-ileri akciğer hastalığı olması (idiyopatik pulmoner fibrozis, KOAH gibi)
- Kronik karaciğer parankim hastalığı olanlar
- Akut böbrek yetmezliği veya evre 3 ve üzeri kronik böbrek yetmezliği olanlar
- Gebe olmak

3.2 Klinik Verilerin Elde Edilmesi

Çalışmaya katılan tüm bireylerin yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara ve alkol kullanımı gibi demografik bilgileri kaydedildi. Detaylı anamnezleri, özgeçmiş ve soygeçmiş bilgileri alındı ve sonrasında fizik muayene yapıp bulgular kaydedildi. Hasta bireylerin skleroderma tanısı alma süresi, hastalık tipi, ek hastalık bilgisi, skleroderma hastalığı ve varsa ek hastalık için çalışmaya katıldığı sırada düzenli kullandığı ilaçlar kaydedildi. Rutin muayeneleri sırasında bakılan vital değerleri, hemogram, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, lipid profili, tam idrar tetkiki ve varsa proteinüri, NT-pro BNP, sedimentasyon ve c-reaktif protein değerleri kaydedildi. Daha önce hastane sisteminde mevcut olan ANA, anti-scl 70, anti-SM, anti-SSA, anti-SSB, anti-ds DNA, anti-RNP, anti-Mi2, anti-Ku, anti-Ro52, DSF-70, CENP B , PCNA, AMA-M2, PM-Scl 100, anti histon antikor, nükleozom, anti ribozomal P protein sonuçları not edildi. Hasta kişilerin Modifiye Rodnan Cilt Skorları, dijital ülser varlığı, pitting skar varlığı, Telenjiektazi varlığı, Raynaud fenomeni varlığı ve varsa kaç yıldır bulunduğu, kalsinozis varlığı, çomak parmak varlığı, romatoloji uzmanı tarafından yapılmış kapilleroskopi bulguları, 2013 ACR/EULAR

Klasifikasyon Kriterleri'ne göre skoru, 6 dakika yürüme testi bulguları, solunum fonksiyon testi bulguları, DLCO bulguları, son altı ay içinde mevcut olan toraks bilgisayarlı tomografisine göre göğüs hastalıkları uzmanı tarafından bakılan Warrick skoru, GAP skoru, kardiyoloji uzmanı tarafından yapılan ekokardiyografide sistolik PAB bulguları not edildi.

3.3 Kan Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışmaya katılan bütün bireylerden sekiz saat açlık sonrası jelli sarı kapaklı biyokimya tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance) kontrol kanları ile eş zamanlı 5 ml kan örneği alındı. Alınan kanlar 20 dakika bekletilmesinin ardından 1500 xg'de 10 dakika boyunca santrifüj edildi ve süpernatantları ayrılıp kalan serumlar LTBP2 ELISA ölçümleri için ependorflara bölünerek çalışma gününe kadar en fazla 6 ay bekleme süresi olacak şekilde -80 C°'de saklandı.

3.4 ELISA Analizi

ELISA analizi için BT Laboratory Human latent transforming growth factor beta binding protein 2 ELISA kiti kullanıldı. -80 C°'de saklanan serum numunelerinin ölçüm için oda sıcaklığına gelmesi sağlandı. Ölçüm için takip edilen adımlar şöyledir:

1. Standart kuyucuklarına 50 µl standart eklendi.
2. Numune kuyucuklarına 40 µl numune eklendi sonra üzerine 10 µl anti-LTBP2 antikoru eklendi.
3. Daha sonra hem standart hem numune kuyucuklarına 50 µl streptavidin-HRP eklenip karıştırıldı.
4. Çalışma kabının üzeri kapatılıp 60 dakika 37 C°'de inkübe edildi.

5. Ardından çalışma kabı tekrar açılıp 5 kere yıkama yapıldı. Her bir yıkama 30 saniye ile 1 dakika arasında yapıldı. Daha sonra absorban kâğıt ile kurutma yapıldı.
6. 50 µl Substrat A solüsyonu her bir kuyucuğa eklendi ve sonrasında 50 µl Substrat B solüsyonu her bir kuyucuğa eklendi. Çalışma kabı kapatılarak 10 dakika 37 C°’de karanlıkta inkübe edildi.
7. Sonra her bir kuyucuğa 50 µl durdurma solüsyon eklenip hemen 450 nm’de ELISA okuyucu ile okuma yapıldı.
8. Sonuçlar hesaplandı.

3.5 Görüntüleme Teknikleri

Skleroderma hastalarında son 6 ay içerisinde çekilen toraks tomografileri bir Göğüs Hastalıkları uzmanı tarafından akciğer tutulumunun tipi, şiddeti ve lokalizasyon sayısı ile hesaplanan semikantitatif bir skrolama sistemi olan ‘Warrick görsel skrolama’ sistemi ile puanlandırıldı(tablo 2.1)

3.6 Solunum Parametrelerinin Değerlendirilmesi

Hastaların vizit sırasında bakılan solunum fonksiyon testleri, karbon monoksit difüzyon testi, 6 dakika yürüme testi sonuçları bir Göğüs Hastalıkları uzmanı ile değerlendirildi.

Karbon monoksit difüzyon testi (DLCO), tablo- 3.1’de görüldüğü gibi Türk Toraks Derneği Uzlaş Raporuna göre hafif, orta, ağır ve normal olarak sınıflandırıldı(157).

Solunum fonksiyon testlerinde, intersitisyel akciğer hastalıklarında özellikle FVC’nin yeri çok önemlidir ve hastalık şiddeti ile FVC değerinde düşme beklenir. Biz de çalışmamızda Showalter ve arkadaşlarının çalışmasını baz alarak $FVC < \%80$ değerini düşük, $FVC > \%80$ değerini normal olarak kabul edip gruplandırma yaptık(105).

DLCO Kaybının Derecesi	DLCO % beklenen
Hafif	>%60 - %80
Orta	>%40 - %60
Ağır	<%40

Tablo 3-1. DLCO kaybının derecelendirilmesi (157)

(DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi)

6 dakika yürüme testinde yürünen mesafe >440 m ise iyi, 440-165 m ise orta, <165 m ise kötü performans olarak değerlendirildi(158).

Hasta grupta intersitisyel akciğer hastalıklarında da kullanılan ‘GAP skoru’ puanlama sistemine göre puanlama yapıldı (tablo 3.2) (159).

	0	1	2	3
Cinsiyet	K	E	-	-
Yaş	<60	61-65	>65	-
FVC	>75	50-75	<50	-
DLCO	>55	36-55	<35	Yapamayan

Evre	1	2	3
Puan	0-3	4-5	6-8

Tablo 3-2. GAP skorlama

(FVC: Zorlu Vital Kapasite, DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi)

Hastalara bir Kardiyoloji uzmanı tarafından ekokardiyografi çekildi ve sistolik pulmoner arteriyel basınçları (PAB) hesaplandı. Daha sonra sistolik PAB değeri 30 mmHg ve üzeri olanlar yüksek, 20 mmHg ve üzeri olanlar orta, 20 mmHg’nın altında olanlar düşük olarak değerlendirilip gruplandırma yapıldı.

3.7 İstatistik

İstatistik değerlendirme bir biyoistatistik uzmanı ile yapıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerde ortalama ve standart

sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, dağılımların kontrol edilmesinde Kolmogorov-Simirnov testi kullanıldı. Parametrik dağılım gösteren değişkenler için Student T test, parametrik dağılım göstermeyen değişkenler de Mann Whitney U testi kullanıldı.

Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmada yer alan hasta bireylerin %93,2'si (n=41) kadın, %6,8'i (n=3) erkek, kontrol grubunda yer alanların ise %95,1'i (n=39) kadın, %4,9'u (n=2) erkek olduğu görüldü. Hasta ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0,546) (tablo 4-2).

Hasta bireylerin yaş ortalaması 52,6±9,1 olup, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması 49,5±7,4'tür. Hasta ile kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmedi (p=0,092) (tablo 4-1).

Hasta bireylerin kilo ortalaması 70,5±13,0 olup, kontrol grubundaki bireylerin kilo ortalaması 73,1±13,9'dur. Hasta ile kontrol grubu arasında kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (p=0,385) (tablo 4-1).

Hasta bireylerin vücut kitle indeksi (VKİ) ortalaması 27,7±5,4 olup, kontrol grubundaki bireylerin VKİ ortalaması 28,2±4,8'dir. Hasta ile kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi (p=0,661) (tablo 4-1).

	Hasta				Kontrol				
	N	Mean±SD	Median	Min-Max	N	Mean±SD	Median	Min-Max	p
Yaş (yıl)	44	52,6±9,1	52	32-65	41	49,5±7,4	49	35-65	0,092
VKİ (kg/m ²)	44	27,7±5,4	27,9	17,6-41,1	41	28,2±4,8	27,3	19,7-41,5	0,661
Kilo (kg)	44	70,5±13,0	70,0	45-102	41	73,1±13,9	70,0	48-120	0,385

Tablo 4-1. Hasta ve kontrol grubunun yaş, kilo, VKİ kıyaslaması.

(VKİ; vücut kitle indeksi)

Hasta bireylerin alkol kullanım oranı %2,3 (n=1) olup, kontrol grubunda alkol kullanım oranı %2,4'tür (n=1). Hasta ile kontrol grubu arasında alkol kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık izlenmedi(p=1,000) (tablo 4-2).

Hasta bireylerin sigara kullanım oranı %43,2 (n=19), kontrol grubundaki bireylerin sigara kullanım oranı %12,2'dir (n=5). Hasta ile kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlendi (p=0,002).

Hasta bireylerin ek hastalık bulundurma oranı %70,4 (n=31) olup, kontrol grubunda ek hastalık bulundurma oranı %18,2'dir (n=6). Hasta ile kontrol grubu arasında ek hastalık bulundurma açısından istatistiksel olarak farklılık izlendi(p=0.001).

	Hasta		Kontrol		
	n	%	n	%	p
Cinsiyet					
Erkek	3	6,8	2	4,9	0,546
Kadın	41	93,2	39	95,1	
Sigara					
Kullanmayan	25	56,8	36	87,8	0,002
Kullanan	19	43,2	5	12,2	
Alkol					
Kullanmayan	43	97,7	40	97,6	1,000
Kullanan	1	2,3	1	2,4	
Ek hastalık					
Yok	13	29,6	27	81,8	0.001
Var	31	70,4	6	18,2	

Tablo 4-2. Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, sigara, alkol ve ek hastalık bulundurma karşılaştırılması

Bahsi geçen ek hastalıklar dışlama kriterlerinin dışında kalan hastalıklardır.

Hastalık süresi ortalama $8,9 \pm 6,8$ yıldır. Modifiye Rodnan skoru ortalama $8,7 \pm 8,6$ 'dır. Pitting skar bulunması ortalama $1,2 \pm 2,2$ 'dir. Raynaud fenomeni görülen 42 hastanın ortalama Raynaud görülme süresi $11,7 \pm 6,4$ 'tür. 44 hastada ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine göre alınan puan ortalaması $15,2 \pm 5,6$ 'dır (tablo 4-3).

	N	Mean $\pm$ SD	Median	Min-Max
Skleroderma Süresi/Yıl	44	$8,9 \pm 6,8$	7	1-24
Modifiye Rodnan Skoru	44	$8,7 \pm 8,6$	6	0-36
Pitting Skar (adet)	44	$1,2 \pm 2,2$	0	0-10
Raynaud Fenomeni Süresi/Yıl	42	$11,7 \pm 6,4$	10	1-24
ACR/EULAR sınıflandırma puanı	44	$15,2 \pm 5,6$	14,5	9-28

Tablo 4-3. Hastalık süresi, Raynaud süresi, pitting skar, modifiye Rodnan skoru, ACR/EULAR sınıflandırma puanı

Hasta bireylerin %68,2'si (n=30) 5 yıl ve üzerinde bir sürede skleroderma tanısı ile takipliydi. Hasta bireylerin %13,6'sı (n=6) diffüz tutulumlu, %70,5'i limitli tutulumlu ve %15,9'u (n=7) overlap SSc idi. Hastaların %88,6'sında (n=39) telenjiyektazi mevcuttu. Hasta bireylerin %95,5'inde (n=42) Raynaud fenomeni mevcuttu. (tablo 4-4)

Hasta bireyler hastalık tutulumuna göre çeşitli tedaviler almaktaydılar. Hastaların %13,6'sı (n=6) metotreksat, %2,3 'ü (n=1) leflunomid, %13,6'sı (n=6) azotiyopürin, %40,9'u (n= 18) hidroksiklorokin, %13,6'sı (n=6) kolşisin, %29,5'u (n=13) mikofenolat mofetil, %34,1'i (n=15) glukokortikoid, %11,4'i (n=5) endotelin antagonisti, %11,4'i (n=5) fosfodiesteraz-5 inhibitörü, %2,3'ü (n=1) prostosiklin analogu, %2,3'ü (n=1) siklofosfamid, %2,3'ü (n=1) pirfenidon kullanmaktaydı. Hastaların bir tanesi ek hastalık olarak ankilozan spondilit bulunması nedeni ile golimumab, bir tanesi de ek hastalık olarak romatoid artrit bulundurması sebebi ile abatasept kullanmaktaydı.

	Hasta	
	N	%
SKLERODERMA		
5 yıldan fazla süre	30	68,2
5 yıldan az süre	14	31,8
Skleroderma Tipi		
Diffüz tip	6	13,6
Limitli tip	31	70,5
Overlap tipi	7	15,9
Telenjektazi		
Var	39	88,6
Yok	5	11,4
Raynaud		
Var	42	95,5
Yok	2	4,5

Tablo 4-4. Skleroderma süresi ve alt tipi, telenjektazi ve Raynaud fenomeni bulundurma

Hasta bireylerin %90,9'unda (n=40) ANA pozitifliği, %16,3'ünde (n=7) anti-ds DNA pozitifliği, %2,3'ünde (n=1) anti-Sm pozitifliği, %14,0'ünde (n=6) anti- Scl70 pozitifliği, %14,0'ünde (n=6) anti-SSA pozitifliği, tamamında anti-SSB negatifliği, %14,0'ünde (n=6) anti-RNP pozitifliği, %9,3'ünde (n=4) Mi-2 pozitifliği, %4,7'sinde (n=2) Ku pozitifliği, %20,9'unda (n=9) Ro-52 pozitifliği, %4,7'sinde (n=2) DSF-70 pozitifliği, %30,2'sinde (n=13) CENP B pozitifliği, %4,7'sinde (n=2) PCNA pozitifliği, %11,6'sında (n=5) AMA-M2 pozitifliği, %9,3'ünde (n=4) PM-Scl100 pozitifliği, %4,7'sinde (n=2) anti histon antikor pozitifliği, %7,0'sinde (n=3) nükleozom pozitifliği, %2,3'ünde (n=1) anti ribozomal P pozitifliği mevcuttu (tablo 4-5).

	N	%
ANA		
-	4	9,1
+	40	90,9
ANTI-DS DNA		
-	36	83,7
+	7	16,3
ANTI-Sm		
-	42	97,7
+	1	2,3
ANTI SCL-70		
-	37	86,0
+	6	14,0
ANTI-SSA		
-	37	86,0
+	6	14,0
ANTI-SSB		
-	43	100,0
ANTI-RNP		
-	37	86,0
+	6	14,0

Tablo 4-5. Hastaların antikor pozitiflik oranları

(**ANA:** Antinükleer Antikor, **Anti-dsDNA :** Anti-double stranded DNA, **Anti-SM:** Anti Smith, **ANTI-SSA:** Anti Sjögren's Syndrome Related Antijen A, **ANTI-SSB:** Anti Sjögren's Syndrome Related Antijen B, **Anti RNP:** Anti Ribonükleik Asit Polimeraz Antikor)

Hasta ve kontrol grubunun serum hemogram ve biyokimya değerlerinin karşılaştırılması tablo 4-6'da gösterilmiştir.

Hasta bireylerin lenfosit (LYM) ortalaması $1,91 \pm 0,8$ olup, kontrol grubunun LYM ortalaması $2,22 \pm 0,6$ 'dır (tablo 4-6) ($p=0,048$). Hasta grubunun ortanca LYM değerinin, kontrol grubuna göre istatistik anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.

Hasta bireylerin lenfosit yüzdesi (%LYM) ortalaması $26,5 \pm 8,0$ olup, kontrol grubunun %LYM'si $31,3 \pm 7,1$ 'dir (tablo 4-6) ($p=0,005$).

Hasta grubundaki immatür granülosit (IG) ortalaması $0,051 \pm 0,1$ olup, kontrol grubun IG ortalaması $0,023 \pm 0,02$ 'dir (tablo 4-6) ($p=0,023$).

Hasta grubundaki immatür granülosit yüzde (%IG) ortalaması $0,61 \pm 0,6$ olup, kontrol grubundaki %IG'si $0,30 \pm 0,2$ 'dir (tablo 4-6) ($p=0,006$).

Hasta grubundaki sedimentasyon ortalaması $27,0 \pm 21,2$ olup, kontrol grubunda $18,9 \pm 11,9$ 'dur (tablo 4-6) ($p=0,045$).

Hasta grubunun ortanca IG ve Sedimentasyon değerinin, kontrol grubuna göre istatistik anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı.

Gruplar arasında LTBP2 ölçümü açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bu nedenle bir cut-off değeri elde edilemedi.

	Hasta				Kontrol				
	N	Mean $\pm$ SD	Median	Min-Max	N	Mean $\pm$ SD	Median	Min-Max	P
WBC	44	$7,2 \pm 1,7$	6,8	4-12,7	40	$7,32 \pm 2,4$	6,9	4,0-19,6	0,798
RBC	44	$4,65 \pm 0,6$	4,63	3,7-6,6	40	$4,59 \pm 0,4$	4,58	3,6-5,3	0,542
HGB	44	$13,1 \pm 1,6$	13,4	9,9-18,3	40	$12,9 \pm 1,7$	12,9	8,3-16	0,580
HCT	44	$39,7 \pm 4,8$	39,6	30,3-59,5	40	$40,6 \pm 8,8$	39,3	30,9-89,7	0,542
PLT	44	$289,3 \pm 80,6$	290	148-585	40	$289,2 \pm 56,9$	292	173-439	0,995

MCV	44	85,5±6,3	85,5	71,6-110,8	40	85,2±5,6	85,7	69,7-96,3	0,832
MCH	44	28,3±2,6	28,1	21,4-37,3	40	28,1±2,7	28,3	20,2-31,9	0,753
MCHC	44	33,0±1,2	33	29,9-35,2	40	32,9±1,7	33,2	27,9-35,9	0,667
RDW	44	14,5±1,6	14,1	11,9-18,9	40	14,0±2,4	13,2	11,8-23,2	0,360
LYM	44	1,91±0,8	1,71	0,6-4,8	40	2,22±0,6	2,1	1,0-4,4	0,048
%LYM	44	26,5±8,0	26,0	11,3-42,4	40	31,3±7,1	30,8	18,0-50,4	0,005
MONO	44	0,66±0,2	0,62	0,3-1,2	40	0,61±0,3	0,52	0,3-1,7	0,407
%MONO	44	9,3±2,8	8,9	4,3-16,2	40	8,31±2,2	8,5	3,8-12,3	0,076
NEU	44	4,39±1,3	4,25	2,7-8,2	40	4,29±1,9	4,27	1,6-14,3	0,792
%NEU	44	60,7±9,2	61,3	41,7-79,3	40	57,3±7,8	59,2	40,1-73,1	0,073
BASO	44	0,046±0,003	0,04	0,01-0,16	40	0,039±0,01	0,04	0,01-0,07	0,204
%BASO	44	0,62±0,3	0,5	0,2-1,5	40	0,57±0,2	0,5	0,2-1,3	0,408
EOS	44	0,21±0,2	0,15	0-1	40	0,17±0,1	0,14	0-0,5	0,302
%EOS	44	2,83±2,6	2,2	0,2-15,1	40	2,46±1,6	1,9	0,3-7,2	0,439
PDW	44	12,4±2,0	12,1	8,6-16,9	40	11,9±2,0	11,7	8,3-16,7	0,374
MPV	44	10,6±0,9	10,5	9,0-12,7	40	10,3±0,9	10,2	8,2-12,4	0,075
PCT	44	0,30±0,01	0,29	0,2-0,6	40	0,29±0,1	0,29	0,2-0,5	0,555
NRBC	44	0,0002±0,001	0	0-0,01	40	0,001±0,03	0	0-0,01	0,138
%NRBC	44	0,005±0,03	0	0-0,2	40	0,02±0,1	0	0-0,2	0,138

IG	44	0,051±0,1	0,02	0,01-0,42	40	0,023±0,02	0,02	0,01-0,09	0,023
%IG	44	0,61±0,6	0,35	0,1-3,3	40	0,30±0,2	0,30	0,1-1,0	0,006
ESR	43	27,0±21,2	18	3-91	36	18,9±11,9	15,5	8-74	0,045
Glukoz	44	92,2±14,3	90	68-147	40	95,5±13,5	94,5	67-138	0,278
CRP	44	6,96±14,0	1,6	0,1-82,3	40	6,36±16,4	2,7	0,1-103,7	0,857
GFR	44	94,8±16,1	96,19	58,6-127,3	40	96,6±10,5	99,9	70,5-119,3	0,553
ÜRE	44	32,2±12,5	31	14-69	40	29,4±8,4	27,5	16-60	0,245
Kreatinin	44	0,71±0,1	0,71	0,4-1,0	40	0,74±0,1	0,71	0,5-1,2	0,279
Na	44	139,3±2,1	139	135-145	40	139,2±2,9	139	133-147	0,932
K	44	4,33±0,4	4,4	3,4-5,1	40	4,47±0,3	4,4	3,9-5,2	0,075
ALT	43	20,7±12,3	16	7-64	40	18,9±7,3	16,5	10-36	0,420
AST	43	21,6±9,3	19	11-50	40	20,4±5,5	20	13-36	0,487
TSH	44	2,24±1,4	2,03	0,5-5,9	40	1,95±1,7	1,44	0-7,9	0,399
T4	44	0,99±0,1	1,02	0,7-1,3	40	1,01±0,1	1,01	0,8-1,5	0,724
LDL	44	108,5±26,1	109,3	55,6-161	40	118,5±27,7	117,7	73,9-202,5	0,091
VLDL	44	24,2±20,0	19,4	5,4-138,4	40	28,5±40,6	18,5	6,2-249,8	0,533
Trigliserid	44	120,9±100,1	97	27-692	40	142,5±203,3	92	31-1249	0,533
Total Kolesterol	44	188,2±35,3	180	138-328	40	197,7±43,9	188	140-380	0,276
Hdl	44	55,4±15,9	56,4	29,1-83,0	40	52,2±10,4	52,2	22,4-72,9	0,280

Ürik Asit	44	4,8±0,9	4,9	3,0-6,6	38	4,7±1,0	4,6	2,9-7,8	0,774
Albümin	44	45,5±4,0	46,5	33-53	40	45,8±3,4	46	37-52,0	0,689
HBA1C	44	5,45±0,5	5,4	4,7-7,3	40	5,6±0,5	5,6	4,5-6,5	0,104
LTBP 2	44	3,51±2,8	3,31	0,1-11,6	41	2,89±1,7	3,07	0,1-6,5	0,223

Tablo 4-6. Hasta ve kontrol grubunun hemogram ve biyokimya verilerinin kıyaslaması

(WBC; beyaz kan hücresi, RBC; kırmızı kan hücresi, HGB; hemoglobin, HCT; hemotokrit, PLT; platelet, MCV; ortalama gövde hacmi, MCH; ortalama gövde hemoglobini, MCHC; ortalama gövde hemoglobin konsantrasyonu, RDW; kırmızı kan hücresi dağılım genişliği, LYM; lenfosit, MONO; monosit, NEU; nötrofil, BASO; bazofil, EOS; eozinofil, PDW; platelet dağılım genişliği, MPV; ortalama platelet hacmi, PCT; volüm başına düşen platelet yüzdesi, plateletkrit, NRBC; çekirdekli kırmızı kan hücreleri, IG; immatür granülosit, ESR; eritrosit sedimentasyon hızı, CRP; C reaktif protein, GFR; glomerüler filtrasyon hızı, Na; sodyum, K; potasyum, ALT; alanin aminotransferaz, AST; aspartat aminotransferaz, TSH; trioid stimüle edici hormon, T4; tiroksin, LDL; düşük yoğunluk lipoprotein, VLDL; çok düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL; yüksek yoğunluklu lipoprotein, HBA1C; hemoglobin A1C, LTBP2; latent transforming growth faktör 2)

Hasta gruplarındaki sistolik PAB, proteinüri ve pro-NT-BNP değerleri ortalaması tablo 4-7’de verildiği gibidir. Sistolik PAB değeri ile LTBP2 arasında bir ilişki bulunamadı. Pro-NT BNP ile LTBP2 arasında bir ilişki bulunamadı. Spot idrarda bakılan proteinüri değerleri ile LTBP2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.

	N	Mean±SD	Median	Min-Max
Eko/Pab (mmHg)	43	27,4±7,1	27	13-42
Pro-NT BNP (pg/ml)	44	23,9±24,1	13,1	10-113,9
Proteinüri (mg/gün)	42	105,5±75,0	80	5-422

Tablo 4-7. Sistolik pulmoner arter basıncı, pro-NT BNP ve spot idrar proteinüri değerlerinin ortalaması

(EKO: Ekokardiyografi, PAB: Pulmoner Arter Basıncı, NT-proBNP :N terminal pro Brain Natriüretik Peptit)

Hasta grubun solunum fonksiyon testleri, karbon monoksit difüzyon kapasitesi ve 6 dakika yürüme testlerinin ortalaması tablo 4-8’de verilmiştir.

	N	Mean±SD	Median	Min-Max
FVC	41	85,9±17,0	88	48-131
FEV1	41	86,4±20,4	87	40-128
FEV1/FVC	41	84,4±8,7	84	56-99
FEF %25-75	41	77,7±28,1	74	29-147
FEF %50	40	80,9±33,1	75	26-175
PEF	41	61,9±23,1	60	18-106
TLC	40	4,9±0,6	4,77	4,1-6,9
RV	40	1,79±0,2	1,785	1,3-2,4
RV/TLC	40	37,3±3,1	37	31-43
FRC N2	40	2,69±0,2	2,65	2,4-3,5
DLCO	36	69,8±29,3	66	4-173
DLCO/VA	36	78,4±19,6	76,5	10-119
VA	37	90,9±34,6	81	42-222
DLCO/FVC	40	0,76±0,4	0,7577	0-1,9
6 DK YÜRÜME TESTİ BAŞLANGIÇ SPO2	39	96,6±2,2	97	90-100
6 DK YÜRÜME TESTİ BİTİŞ SPO2	38	95,9±2,7	97	86-99
6 DK YÜRÜME TESTİ MESAFE(M)	39	401,3±124,5	425	50-650

Tablo 4-8. Hastaların solunum fonksiyon testi, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, altı dakika yürüme testi ortalamaları

(**FVC:** Zorlu Vital Kapasite, **FEV₁** : Spirometride İlk Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim, **FEF:** Zorlu Ekspirasyon Akışı, **PEF:** Zirve Ekspiratuar Akım Hızı, **TLC:** Total Akciğer Kapasitesi, **RV:** Rezidü Volüm, **DLCO:** Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi, **VA:** Alveolar Volüm)

Hastalar PAB, DLCO, FVC ve 6 dakika yürüme testinde alınan mesafeye göre sınıflandırıldı. Gap skoru hesaplandı (tablo 4-9). DLCO ile LTBP2 değerleri arasında anlamlı ilişki görmedik. DLCO gruplandırılarak LTBP2 ilişkisine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulgu izlenmedik. FVC ve diğer solunum fonksiyon testi parametreleri ile LTBP2 arasında anlamlı ilişki izlenmedik. FVC sınıflandırıldığında LTBP2 değerleri arasında anlamlı ilişki görmedik. Altı dakika yürüme testine göre bakılan başlangıç ve bitiş oksijen satürasyonu (SPO2), alınan toplam mesafe (metre cinsinden) değerleri ile LTBP2 arasında anlamlı bir ilişki görmedik. Altı dakika yürüme testinde alınan mesafe gruplandırıldığında LTBP2 ile arasında yine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlemedik. GAP skoru ile LTBP2 arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Sistolik PAB değerleri ile LTBP2 arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Sistolik PAB değerleri sınıflandırıldığında LTBP2 arasında yine anlamlı bir ilişki görmedik.

Hasta grubundaki veriler ile LTBP2 korelasyonlarının incelenmesi aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir. Hastaların demografik özellikleri ile LTBP2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi (tablo 4-10). Warrick Skoru ile LTBP2 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (tablo 4-10).

Solunum fonksiyon testleri, DLCO, 6 dakika yürüme testi ve GAP skoru ile LTBP2 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki izlenmedi (tablo 4-11).

	Hasta	
	N	%
Dlco Sınıflama		
Normal	11	25,0
Hafif	13	29,5
Orta	11	25,0
Ağır	9	20,5
Fvc Sınıflama		
Bilinmiyor/yapamadı	3	6,8

Düşük	15	34,1
Normal	26	59,1
Mesafe Skoru (m)		
İyi	16	36,4
Orta	19	43,2
Kötü	4	9,1
Bilinmiyor/yapamadı	5	11,4
GAP Skoru		
1	40	90,9
2	3	6,8
Sistolik PAB Skoru (mmHg)		
Düşük	8	18,2
Orta	18	40,9
Yüksek	18	40,9

Tablo 4-9. FVC, DLCO, altı dakika yürüme testi mesafe skoru, GAP skoru ve sistolik PAB değerleri ortalaması

		Yaş	VKİ	Skleroderma Süresi/Yıl	Modifiye Rodnan Skoru
LTBP 2	r	0,01	0,14	0,25	-0,05
	p	0,927	0,380	0,094	0,748

		Pitting Skar	Raynaud Süresi/Yıl	Eular Sınıflandırma	Warrick Skoru
LTBP 2	r	-0,02	0,18	0,06	0,03
	p	0,892	0,242	0,681	0,851

Tablo 4-10. Hasta klinik ve demografik özellikleri, modifiye rodnan skoru ve Warrick skoru ile LTBP2 arasındaki ilişki

		FVC	FEV1	FEV1/FVC	FEF %25-75	FEF%50
LTBP 2	r	-0,01	0,03	0,04	0,07	-0,01
	p	0,934	0,985	0,779	0,677	0,960

		PEF	TLC	RV	RV/TLC	FRC N2
LTBP 2	r	0,02	0,08	0,02	0,04	0,08
	p	0,884	0,630	0,916	0,805	0,629

		DLCO	DLCO/VA	VA	DLCO /FVC
LTBP 2	r	0,27	-0,06	0,24	0,23
	p	0,114	0,747	0,152	0,159

		BAŞLANGIÇ SPO2	BİTİŞ SPO2	MESAFE (M)	GAP PUAN
LTBP 2	r	0,01	0,10	0,11	-0,24
	p	0,947	0,531	0,494	0,128

Tablo 4-11. Solunum fonksiyon testleri, DLCO , altı dakika yürüme testi ve GAP skoru ile LTBP2 ilişkisi

Hastaların hemogram ve biyokimya değerleri ile LTBP2 korelasyonuna bakıldığında nötrofil sayısı (NEU) ile arasında ters korelasyon izlendi (tablo 4-12) ($r=-0,35$, $p=0,019$).

		WBC	RBC	HGB	HCT	PLT	MCV	MCH	MCHC	RDW
LTBP 2	r	-0,23	0,06	0,01	-0,01	0,01	-0,03	-0,06	-0,05	0,01
	p	0,137	0,709	0,959	0,969	0,961	0,820	0,681	0,726	0,964

		LYM	MONO	NEU	BASO	EOS	LYM%	MONO%	NEU%
LTBP 2	r	0,03	-0,17	-0,35*	-0,13	0,13	0,20	-0,01	-0,21
	p	0,854	0,263	0,019	0,381	0,417	0,185	0,995	0,160

		BASO%	EOS%	PDW	MPV	PCT	NRBC	NRBC%	IG	IG%
LTBP 2	r	-0,06	0,21	0,09	0,02	0,005	0,23	0,23	-0,01	-0,03
	p	0,718	0,178	0,556	0,912	0,972	0,123	0,123	0,972	0,867

		SEDİM	GLUKOZ	CRP	EGFR	ÜRE	Kreatinin	Na	K
LTBP 2	r	-0,03	-0,24	0,08	-0,05	-0,29	0,02	0,14	0,24
	p	0,840	0,118	0,595	0,730	0,059	0,892	0,357	0,115

		Alt	Ast	Tsh	T4	Ldl	Vldl	Trigliserid	T.Kolesterol
LTBP 2	r	0,06	0,24	-0,09	-0,06	-0,09	-0,08	-0,08	0,02
	p	0,691	0,112	0,553	0,679	0,526	0,589	0,589	0,907

		HDL	ÜRİK ASİT	ALBÜMİN	HBA1C	PROTEİNÜRİ	PRO-BNP
LTBP 2	r	0,33*	-0,03	-0,08	-0,03	0,05	0,05
	p	0,030	0,823	0,592	0,807	0,752	0,759

Tablo 4-12. Hastaların hemogram ve biyokimya değerleri ile LTBP2 ilişkisi

LTBP2 ile HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptandı(tablo 4-12) ($r=0,33$, $p=0,030$).

Skleroderma hastalarını 5 yıldan az süredir hasta olanlar ve 5 yıldan uzun süredir hasta olanlar olarak iki gruba ayırdık. Bu iki grubun LTBP2 ile ilişkisini inceledik. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görmedik(tablo4-13).

	Skleroderma < 5 yıl olarak			Skleroderma > 5 yıl			
	N	Median	Min-Max	N	Median	Min-Max	p
LTBP2	14	2,82	0,1-8,9	30	3,67	0,1-11,6	0,138

Tablo 4-13. Hastalık süresi ile LTBP2 ilişkisi

Hastaların Modifiye Rodnan Skoru ile hemogram ve biyokimyasal değerleri arasında ilişki olup olmadığına baktık. Modifiye Rodnan Skoru ile hemogram arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görmedik(tablo 4-14).

		WBC	RBC	HGB	HCT	PLT	MCV	MCH
MODİFİYE RODNAN SKORU	r	-0,074	-0,204	-0,243	-0,152	-0,015	-0,031	-0,058
	p	0,635	0,184	0,111	0,324	0,922	0,844	0,71

		MCHC	RDW	LYM	MONO	NEU	BASO
MODİFİYE RODNAN SKORU	r	-0,108	0,009	0,013	0,189	-0,005	-0,046
	p	0,486	0,956	0,933	0,22	0,972	0,765

		EOS	PDW	MPV	PCT	NRBC	IG
MODİFİYE RODNAN SKORU	r	-0,221	0,083	0,195	0,082	-0,261	0,122
	p	0,149	0,591	0,205	0,595	0,087	0,429

Tablo 4-14. Hemogram değerleri ile Modifiye Rodnan Skoru ilişkisi

Modifiye Rodnan Skoru ile LTBP2 arasında anlamlı ilişki görmedik. İncelenen diğer ESR, CRP, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, tiroid fonksiyon testleri, proteinüri (mg/gün), pro-NT BNP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görmedik(tablo 4-15).

		LTBP 2	CRP	ESR	GFR	ÜRE	KREATİNİN
MODİFİYE RODNAN SKORU	r	-0,05	-0,019	0,096	0,031	0,073	0,042
	p	0,748	0,901	0,541	0,843	0,64	0,788

		Na	K	ALT	AST	TSH	T4	GLUKOZ	HBA1C
MODİFİYE RODNAN SKORU	r	0,061	-0,055	-0,227	0,149	-0,047	-0,222	0,148	-0,195
	p	0,692	0,723	0,143	0,34	0,762	0,148	0,338	0,204

		LDL	VLDL	TRİGLİSERİD	T.KOLESTEROL	HDL
MODİFİYE RODNAN SKORU	r	-0,092	-0,192	-0,192	-0,267	-0,112
	p	0,554	0,211	0,211	0,08	0,469

		ÜRİK ASİT	ALBÜMİN	PROTEİNÜRİ	PRO-NT BNP
MODİFİYE RODNAN SKORU	r	-0,291	0,142	-0,203	0,08
	p	0,056	0,359	0,197	0,606

Tablo 4-15. Hastaların biyokimyasal değerleri ile Modifiye Rodnan Skoru arasındaki ilişki

5. TARTIŞMA

Skleroderma her yaşta görülebilen bir hastalık olmasına rağmen en sık olarak 40-50 yaş aralığında geliştiği izlenmiştir(160). Bizim çalışmamıza katılan hasta grubunun yaş ortalaması $52,6 \pm 9,12$ dir. AlMehmadi ve arkadaşlarının yaptığı sistematik tarama çalışmasında 113 çalışmaya alınan 2143 hastanın yaş ortalaması 48.5 olup bizim çalışmamıza benzerdir(161).

Hastalarda cinsiyet dağılımı ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Kadın/erkek oranı 3:1'den 8:1'e kadar değişiklik göstermektedir(162). Bizim çalışmamıza katılan skleroderma hastalarının %93,2'si kadın hasta idi. Bizim çalışmamızdaki kadın hasta sayısının oranının biraz daha fazla olmasının nedeni sklerodermanın nadir bir hastalık olması ve çalışmanın kesitsel olması olabilir.

Çalışmamıza alınan hastaların kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), alkol kullanımı gibi diğer demografik özellikleri ile sağlıklı grubun demografik özellikleri benzer dağılım göstermekteydi.

Hasta bireylerin klinik özelliklerine bakıldığında Raynaud fenomeni hastalarımızın %95,5'inde bulunmaktaydı. Meta-analizler göstermiştir ki SSc hastalarında Raynaud fenomeni >95 görülür(15). Bu yönüyle bizim hasta profilimiz de meta-analiz sonuçları ile uyumludur. Raynaud fenomeni hastalığın ilk bulgusu olabilir ve genellikle hastalıktan önce ortaya çıkar. Hasta bireylerin ortalama Raynaud fenomeni süresi $11,7 \pm 6,4$ idi. Telenjektaziler yüzeysel postkapiller venlerde genişlemeler şeklinde görülür ve SSc hastalarında %40-%70 arasında değişen değerlerde görülür(163). Bu çalışmada hastaların %88,6'sında yüz, gövde, ekstremiteler ve karın bölgesi gibi değişen alanlarda telenjektaziler izlenmiştir ve bu oran beklenen orana yakın olmakla birlikte biraz daha fazladır. İğne deliği boyutlarında konkav keratinize çöküntüler olarak tanımlanan pitting skarlar SSc hastalarında Maeda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada %39 görüldüğü bildirilmiştir(164). Bu çalışmada hastaların %36'sında pitting skar mevcuttu ve bu yönüyle oranlar birbirine benzerlik göstermektedir. Dijital ülserlerin ise her altı hastanın birinde gelişmesi beklenir(165). Bizim çalışmamızdaki hasta bireylerde aktif dijital ülser yoktu. Bu durum hasta dışlama kriterlerimiz dahilinde 65 yaş üstü hastaların çalışmaya dahil edilmemesi ve dijital ülserlerin hastalığın ilerleyen evrelerinde görülmesi ile ve çalışmanın kesitsel

olması ile ilgili olabilir. SSc hastalarında %18-49 arasında kalsinozis görülmektedir(166). Bizim çalışmamızda kalsinozisi olan hasta yoktu. Bunun sebebi hastalara kalsinozis açısından görüntüleme yapılmayıp sadece fizik muayene ile değerlendirilmeleri ve çalışmanın kesitsel çalışma olması olabilir.

Hastalık alt tipleri olarak limitli kutanöz tutulumlu SSc %70.5, diffüz kutanöz tutulumlu SSc %13.6, overlap SSc %15.9 olarak saptandı. Sine SSc hastamız yoktu. Meridor ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada 105 hasta alt tiplerine ayrılmıştır ve bunların %64'ü limitli kutanöz tutulumlu SSc, %18'i diffüz kutanöz tutulumlu SSc, %18'i sine SSc, ve hastaların %21'inde overlap SSc olduğu görülmüştür(167). Bizim çalışmamızda lcSSc hasta oranı Meridor ve arkadaşlarının çalışmasında saptadığı oranın üzerindeydi.

Skleroderma hastalarında otoantikorlar yüksek ölçüde görülür. Anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği SSc hastalarında %90-95 pozitif gözlenir. Anti topoizomerez I (anti Scl70) antikorun SSc hastalarındaki prevalansı %9.4-%42 arasında değişmektedir. Anti sentromer antikor (ACA) %20-%40 arasında görülmektedir. Anti RNA polimeraz III antikor (ARA) %11 görülmektedir(168). Bizim çalışmamızda laboratuvarımızda immünfloresan tekniğiyle bakılan ANA pozitifliği %90,9'du. Sentromer patern olarak yorumlanan ANA pozitif hasta oranı %43'tü. Anti-Scl70 antikor pozitifliği %14 olarak görüldü. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz otoantikor pozitifliği literatürdeki gözlenen değerlere benzerdi. Ayrıca diğer bazı nadir antikor birliktelikleri de tanımlanmıştır. Skleroderma hastalarında Anti-U3 RNP %4-10 hastada, anti-Ku %1.5-5 hastada, anti-PM/Scl %2 pozitiflik gösterebilir(168). Bizim çalışmamızdaki hasta bireylerde anti-RNP %14, anti- PM/Scl %9.3, anti-Ku %4.7 oranlarında pozitiflik göstermiş olup yine literatürdekine benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Skleroderma patogenezinde genetik ve çevresel faktörlerin tetikleyici unsur oluşturmasıyla başlayan mikrovaskülopati ve otoimmünite süreci inflamasyona ve son olarak da fibrozise sebep olmaktadır. Fibrotik süreç tam olarak aydınlatılamasa da günümüzde hala bu safhada rol oynayabilecek mediyatörler ve bunların inhibisyonu ile tedaviye katkı sağlanıp sağlanamayacağı araştırmaları devam etmektedir.

Patogeneizde bahsi geçen birçok sitokin ve mediyatör olmasına rağmen, TGF- β aralarında en çok fibroziste rol alması ile suçlanandır. Nieto ve arkadaşlarının 56 SSc hastası ve 120 sağlıklı kontrol üzerinde yaptığı bir çalışmada

serum TGF- β izoformları düzeyine ve cilt biyopsilerinde TGF- β ve reseptörlerine bakılmıştır. TGF- β izoformlarının hepsinin serum seviyeleri kontrol grubuna göre düşük izlenmiştir. Cilt biyopsilerinde ise TGF- β 1, TGF- β reseptör 1, TGF- β reseptör 2 seviyeleri SSc hastalarında kontrol grubuna göre yüksek izlenmiştir(169). Asano ve arkadaşlarının yaptığı bir hücre kültürü çalışmasında SSc fibroblastlarında, sağlıklı kişilerin fibroblastlarına göre toplam TGF- β reseptör sayısında artış olduğu fakat sadece hücre yüzeyindeki reseptör sayılarına bakıldığında hasta ve kontrol grubunda benzer olduğu bildirilmiştir(170). Dziadzio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 27 diffüz tutulumlu SSc, 20 limitli kutanöz tutulumlu SSc ve 22 sağlıklı kontrol grubunda aktif ve total TGF- β 1 serum düzeyleri karşılaştırılmıştır. Total serum TGF- β 1 düzeylerinde her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemiştir. Fakat, aktif serum TGF- β 1 seviyeleri diffüz tutulumlu hastalarda diğer iki gruba göre anlamlı düşük izlenmiştir(171). Trocha ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 64 SSc hastası ile 42 sağlıklı kontrol grubu arasında serum TGF- β seviyeleri kıyaslanmıştır ve SSc hastalarında kontrol grubuna göre TGF- β seviyesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlenmiştir(172). Tüm bu ve benzeri çalışmalar göz önüne alındığında TGF- β 'nın her ne kadar patogeneze rol aldığı bilinse de pratik ve güvenli bir ölçüm yöntemi olmadığı, birçok hücrede ve mekanizmada rol aldığı için serum seviyelerinin tam olarak hangi faktörlerden etkileneceğinin belirlenememesi nedeni ile serum TGF- β düzeyleri güvenilir olmayabilir. Bu sebeple skleroderma hastaları için pratik bir yöntemle belirlenebilecek tanı ve prognoz belirteci arayışı devam etmektedir.

Transforming growth faktör beta (TGF- β)'nın hücreden salınırken LLC kompleks ile bağlantılı bir şekilde, SLC içinde salındığından ve beraberindeki latent bağlayıcı proteinlerin TGF- β üzerindeki etkisi bilinmektedir. Latent TGF- β bağlayıcı protein ailesinden olan LTBP2 özellikle akciğer, aorta gibi elastik dokulardan bolca eksprese edilir ve çeşitli bağlanma bölgeleri ile direkt ve dolaylı olarak fibrozis üzerinde etkisi vardır. Enomoto ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, patogenezinde fibrozisin rol aldığı bilinen bir hastalık olan idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) hastalarında, 116 hasta ve 31 sağlıklı kontrol grubu ile serum LTBP2 düzeylerini kıyaslamışlar ve hasta grubta sağlıklı gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek serum LTBP2 düzeyi olduğunu görmüşlerdir(173). Lu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada SSc hastaları ile

sağlıklı kontrol grubunun plazma LTBP4 seviyeleri kıyaslanmıştır ve SSc hastaları grubunun sağlıklı kontrol grubuna göre plazma LTBP4 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek görülmüştür. Fakat limitli kutanöz tutulumlu SSc hastalarında sağlıklı gruba kıyasla anlamlı bir fark izlenememiştir. Akciğer fibrozisi ve özefagus tutulumu olan hastalarda plazma LTBP4 ve TGF- β düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur(174). Skleroderma hastalarında serum LTBP2 düzeyi ile ilgili yapılmış bir çalışma literatürde yoktur. Çalışmaya aldığımız 44 hastada serum LTBP2 ortalama değerini $3,51 \pm 2.8$ ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda $2,89 \pm 1.7$ ng/ml olarak bulduk. Her iki grubun ortalama serum LTBP2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı($p=0.223$). Ayrıca skleroderma diffüz ve limitli tutulumlu SSc olarak ikiye ayrıldığında ve sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Hastaların akciğer tutulumu değerlendirilirken rutin muayenede kullanılan solunum fonksiyon testleri (SFT), karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), 6 dakika yürüme testi, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) kullanıldı. Grosicka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum surfactant protein D seviyeleri 41 skleroderma hastası ve 15 sağlıklı kontrol arasında bakılmıştır. Bir yıl gözlem yapıp solunum fonksiyon testleri (FVC, VC), DLCO ve HRCT değişiklikleri gözlemlenmiştir. Çalışmada surfactant protein D artışı DLCO'daki azalma ile orantılı bulunmuştur(175). Ayrıca diffüz tutulumlu SSc ile limitli tutulumlu SSc kıyaslandığında, diffüz tutulumlu SSc hastalarında surfactant protein D anlamlı olarak yüksek görülmüştür. Bizim çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubunu LTBP2 değerleri açısından kıyasladığımızda FVC, TLC, VC, DLCO değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamadık. Gawlik ve arkadaşlarının yaptığı 38 akciğer tutulumu olan SSc hastası ve 39 sağlıklı kontrol birey bulunduran çalışmada interleukin (IL) -17, IL-23, IL-21 değerleri çalışılmıştır. SSc hastalarında IL-17 ve IL-23 istatistiksel olarak anlamlı düşük izlenmiş olup IL-21 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek seyrettiği görülmüştür. Aynı çalışmada hastaların akciğer tutulumu solunum fonksiyon testleri, DLCO, HRCT ve 6 dakika yürüme testi ile değerlendirilmiştir. Warrick skorlama sistemi ile akciğer tutulumu değerlendirilmiş ve IL-17'nin Warrick skoru ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. IL-23'ün 6 dakika yürüme testi, total akciğer kapasitesi, DLCO ile negatif korele olduğu saptanmıştır(176). Biz de hasta grubumuzun

akciğer tutulumunu değerlendirirken bir Göğüs Hastalıkları Uzmanı ile Warrick skorlaması yaptık ve serum LTBP2 değerleri ile korelasyonunun olup olmadığını inceledik. Warrick skorları ile LTBP2 düzeyleri arasında korelasyon saptayamadık. Altı dakika yürüme testinin mesafe skoru ile LTBP2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göremedik. Meier ve arkadaşlarının yaptığı 36 SSc ilişkili akciğer tutulumu olan hastanın serum metabolitlerinin değerlendirildiği çalışmada, intersitisyel akciğer hastalıklarında mortalite tahmin skoru olarak da kullanılan GAP skoru ile xanthosine arasında pozitif korelasyon olduğu izlenmiştir(177). Bizim çalışmamızda da hastaların GAP skoru incelenmiştir ve LTBP2 ile GAP skoru arasında korelasyon görülmemiştir. Bunun sebebi çalışmanın kesitsel olup, şiddetli akciğer tutulumu olan çok az hasta bulundurması olabilir. Skleroderma nadir bir hastalık olduğundan çalışmaya aldığımız hasta sayımız göreceli olarak azdır ve daha fazla hasta sayısı ile yapılan çalışmalarda daha iyi korelasyon analizleri yapılabilir.

Çalışmamızda sklerodermanın tutulumlarından biri olan pulmoner arteriyel hipertansiyon ile LTBP2 arasındaki ilişkiyi de inceledik. LTBP2'nin büyük vasküler yapılardan sekrete olduğunu da göz önünde tutarak bir kardiyolog tarafından yapılan ekokardiyografi bulgularından sistolik pulmoner arteriyel basınç (PAB) verilerini aldık. Serum LTBP2 düzeyi ile sistolik PAB arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığını gördük. Daha önce LTBP2 ile sistolik PAB arasında ilişkiyi inceleyen bir çalışma literatürde yoktur.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda skleroderma hastalarında akciğer tutulumu ilişkisi ile latent transforming growth faktör beta binding protein 2 (LTBP2) ilişkisini inceledik. İç Hastalıkları Romatoloji polikliniğine başvuran skleroderma hastalarını ve İç Hastalıkları polikliniğine kontrol amaçlı başvuran bireyleri çalışmamıza dahil ettik. Kişilerin onamı dahilinde kesitsel çalışma gerçekleştirdik. SSc hastaları ile kontrol grubu arasında LTBP2 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadık. Akciğer tutulumunu solunum fonksiyon testleri, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, 6 dakika yürüme testi, GAP skoru, Warrick skoru ile belirledik. Bu testlerin hiçbir değeri ile LTBP2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ve ilişki görmedik.

Hastaların klinik ve laboratuvar verilerini de LTBP2 seviyeleri ile inceledik. LTBP2 ile nötrofil sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon saptadık. LTBP2 ile HDL arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönlü korelasyon saptadık. Bunun dışında bakılan tüm hemogram, lipid profili, tiroid fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, spot idrar proteinüri, NT-pro BNP, CRP, ESR, elektrolit değerleri arasında anlamlı bir ilişki izlemedik. Hastaların pitting skarı, dijital ülseri, modifiye Rodnan skoru, ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri skoru, kalsinozisi, Raynaud fenomeni varlığı ve süresi, hastalık tanısı süresi gibi klinik özellikleri ile LTBP2 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görmedik.

Hastaların sistolik PAB değerleri ile PAB'ye göre yapılan sınıflama ile LTBP2 arasında anlamlı ilişki izlenmedi. Hastaların FVC, DLCO, hastalık alt tipi ve altı dakika yürüme testi aldığı mesafeye göre ayrı ayrı sınıflandırıldı. Hiçbir sınıflandırma ile LTBP2 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ve ilişki görmedik.

Çalışmamız serum LTBP2 değeri ile skleroderma arasındaki ilişkiyi inceleyen literatürdeki ilk çalışma olma özelliği taşımaktadır. Bu çalışmada serum LTBP2 düzeyleri ile SSc'nın akciğer tutulumu arasında anlamlı bir ilişki olmadığını ortaya koyduk. Fakat çalışmanın kesitselliği, hastalığın nadir bir hastalık oluşu nedeni ile çalışmaya az sayıda hasta dahil edebilmiş olmamız çalışmamızın

kısıtlılıkları arasındadır. Bu konuda çok sayıda hasta dahil edilerek yapılacak çalışmalar ile SSc hastalığının etyopatogenezini aydınlatmada LTBP'lerin rolü ile ilgili daha kapsamlı bilgi vereceğini düşündüğümüz çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2018;32(2):223-40.
2. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet (London, England)*. 1996;347(9013):1453-8.
3. LeRoy EC, Mercurio S, Sherer GK. Replication and phenotypic expression of control and scleroderma human fibroblasts: responses to growth factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1982;79(4):1286-90.
4. Corrin B, Butcher D, McAnulty BJ, Dubois RM, Black CM, Laurent GJ, et al. Immunohistochemical localization of transforming growth factor-beta 1 in the lungs of patients with systemic sclerosis, cryptogenic fibrosing alveolitis and other lung disorders. *Histopathology*. 1994;24(2):145-50.
5. Varga J, Pasche B. Transforming growth factor beta as a therapeutic target in systemic sclerosis. *Nature reviews Rheumatology*. 2009;5(4):200-6.
6. Todorovic V, Rifkin DB. LTBP, more than just an escort service. *Journal of cellular biochemistry*. 2012;113(2):410-8.
7. Verrecchia F, Mauviel A, Farge D. Transforming growth factor-beta signaling through the Smad proteins: role in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2006;5(8):563-9.
8. Kantola AK, Ryyänen MJ, Lhota F, Keski-Oja J, Koli K. Independent regulation of short and long forms of latent TGF-beta binding protein (LTBP)-4 in cultured fibroblasts and human tissues. *Journal of cellular physiology*. 2010;223(3):727-36.
9. Bultmann I, Conradi A, Kretschmer C, Sterner-Kock A. Latent transforming growth factor β -binding protein 4 is downregulated in esophageal cancer via promoter methylation. *PloS one*. 2013;8(5):e65614.
10. Gibson MA, Hatzinikolas G, Davis EC, Baker E, Sutherland GR, Mecham RP. Bovine latent transforming growth factor beta 1-binding protein 2: molecular cloning, identification of tissue isoforms, and immunolocalization to elastin-associated microfibrils. *Molecular and cellular biology*. 1995;15(12):6932-42.
11. Hirani R, Hanssen E, Gibson MA. LTBP-2 specifically interacts with the amino-terminal region of fibrillin-1 and competes with LTBP-1 for binding to this microfibrillar protein. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*. 2007;26(4):213-23.
12. Saharinen J, Keski-Oja J. Specific sequence motif of 8-Cys repeats of TGF-beta binding proteins, LTBP, creates a hydrophobic interaction surface for binding of small latent TGF-beta. *Molecular biology of the cell*. 2000;11(8):2691-704.
13. Menz C, Parsi MK, Adams JR, Sideek MA, Kopecki Z, Cowin AJ, et al. LTBP-2 Has a Single High-Affinity Binding Site for FGF-2 and Blocks FGF-2-Induced Cell Proliferation. *PloS one*. 2015;10(8):e0135577.
14. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nature reviews Disease primers*. 2015;1:15002.
15. Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clinical medicine (London, England)*. 2020;20(6):580-7.
16. Meier FM, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012;71(8):1355-60.
17. Kucharz EJ, Kopeć-Mędrek M. Systemic sclerosis sine scleroderma. *Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University*. 2017;26(5):875-80.
18. Pope JE. Scleroderma overlap syndromes. *Current opinion in rheumatology*. 2002;14(6):704-10.
19. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Current opinion in rheumatology*. 2012;24(2):165-70.
20. Peoples C, Medsger TA, Jr., Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *Journal of scleroderma and related disorders*. 2016;1(2):177-240.
21. Arnett FC, Howard RF, Tan F, Moulds JM, Bias WB, Durban E, et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis and rheumatism*. 1996;39(8):1362-70.

22. Siracusa LD, McGrath R, Ma Q, Moskow JJ, Manne J, Christner PJ, et al. A tandem duplication within the fibrillin 1 gene is associated with the mouse tight skin mutation. *Genome research*. 1996;6(4):300-13.
23. Maul GG, Jimenez SA, Riggs E, Ziemnicka-Kotula D. Determination of an epitope of the diffuse systemic sclerosis marker antigen DNA topoisomerase I: sequence similarity with retroviral p30gag protein suggests a possible cause for autoimmunity in systemic sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1989;86(21):8492-6.
24. Hamamdžić D, Harley RA, Hazen-Martin D, LeRoy EC. MCMV induces neointima in IFN- γ R^{-/-} mice: intimal cell apoptosis and persistent proliferation of myofibroblasts. *BMC musculoskeletal disorders*. 2001;2:3.
25. Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA, Jr., Cammarata RJ. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners' pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Annals of internal medicine*. 1967;66(2):323-34.
26. Silman AJ, Jones S. What is the contribution of occupational environmental factors to the occurrence of scleroderma in men? *Annals of the rheumatic diseases*. 1992;51(12):1322-4.
27. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *The New England journal of medicine*. 2000;342(11):781-90.
28. Nietert PJ, Sutherland SE, Silver RM, Pandey JP, Knapp RG, Hoel DG, et al. Is occupational organic solvent exposure a risk factor for scleroderma? *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(6):1111-8.
29. Maître A, Hours M, Bonnetterre V, Arnaud J, Arslan MT, Carpentier P, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(12):2395-401.
30. James TN. The toxic oil syndrome. *Clinical cardiology*. 1994;17(9):463-70.
31. Silver RM, Heyes MP, Maize JC, Quearry B, Vionnet-Fuasset M, Sternberg EM. Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *The New England journal of medicine*. 1990;322(13):874-81.
32. Hamaguchi Y. Drug-induced scleroderma-like lesion. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology*. 2022;71(2):163-8.
33. Johnson KL, Nelson JL, Furst DE, McSweeney PA, Roberts DJ, Zhen DK, et al. Fetal cell microchimerism in tissue from multiple sites in women with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(8):1848-54.
34. Black CM. The aetiopathogenesis of systemic sclerosis: thick skin--thin hypotheses. The Parkes Weber Lecture 1994. *Journal of the Royal College of Physicians of London*. 1995;29(2):119-30.
35. Pearson JD. The endothelium: its role in scleroderma. *Annals of the rheumatic diseases*. 1991;50 Suppl 4(Suppl 4):866-71.
36. Levin ER. Endothelins. *The New England journal of medicine*. 1995;333(6):356-63.
37. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis and rheumatism*. 1991;34(8):978-83.
38. Yamane K, Miyauchi T, Suzuki N, Yuhara T, Akama T, Suzuki H, et al. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(10):1566-71.
39. Asano Y, Sato S. Vasculopathy in scleroderma. *Seminars in immunopathology*. 2015;37(5):489-500.
40. Bucca C, Cicolin A, Guida G, Heffler E, Brussino L, Rolla G. Exhaled nitric oxide (FENO) in non-pulmonary diseases. *Journal of breath research*. 2012;6(2):027104.
41. Stein CM, Tanner SB, Awad JA, Roberts LJ, 2nd, Morrow JD. Evidence of free radical-mediated injury (isoprostane overproduction) in scleroderma. *Arthritis and rheumatism*. 1996;39(7):1146-50.
42. Ogawa F, Shimizu K, Muroi E, Hara T, Hasegawa M, Takehara K, et al. Serum levels of 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, are elevated in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2006;45(7):815-8.
43. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9434):603-10.
44. Sgönc R, Gruschwitz MS, Boeck G, Sepp N, Gruber J, Wick G. Endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis is induced by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity via CD95. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(11):2550-62.

45. Romano E, Rosa I, Fioretto BS, Matucci-Cerinic M, Manetti M. Increased Circulating Soluble Junctional Adhesion Molecules in Systemic Sclerosis: Association with Peripheral Microvascular Impairment. *Life* (Basel, Switzerland). 2022;12(11).
46. Denton CP, Bickerstaff MC, Shiwen X, Carulli MT, Haskard DO, Dubois RM, et al. Serial circulating adhesion molecule levels reflect disease severity in systemic sclerosis. *British journal of rheumatology*. 1995;34(11):1048-54.
47. Rudnicka L, Majewski S, Blaszczyk M, Skiendzielewska A, Makiela B, Skopinska M, et al. Adhesion of peripheral blood mononuclear cells to vascular endothelium in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis and rheumatism*. 1992;35(7):771-5.
48. Stummvoll GH, Aringer M, Grisar J, Steiner CW, Smolen JS, Knobler R, et al. Increased transendothelial migration of scleroderma lymphocytes. *Annals of the rheumatic diseases*. 2004;63(5):569-74.
49. Needleman BW. Immunologic aspects of scleroderma. *Current opinion in rheumatology*. 1992;4(6):862-8.
50. York MR. Novel insights on the role of the innate immune system in systemic sclerosis. *Expert review of clinical immunology*. 2011;7(4):481-9.
51. Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis and rheumatism*. 2003;49(3):399-412.
52. Loeys BL, Gerber EE, Riegert-Johnson D, Iqbal S, Whiteman P, McConnell V, et al. Mutations in fibrillin-1 cause congenital scleroderma: stiff skin syndrome. *Science translational medicine*. 2010;2(23):23ra0.
53. Bunn CC, Black CM. Systemic sclerosis: an autoantibody mosaic. *Clinical and experimental immunology*. 1999;117(2):207-8.
54. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory research*. 2019;20(1):13.
55. Basu D, Reveille JD. Anti-scl-70. *Autoimmunity*. 2005;38(1):65-72.
56. Cavazzana I, Vojinovic T, Airo P, Fredi M, Ceribelli A, Pedretti E, et al. Systemic Sclerosis-Specific Antibodies: Novel and Classical Biomarkers. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2023;64(3):412-30.
57. Shi-Wen X, Denton CP, McWhirter A, Bou-Gharios G, Abraham DJ, du Bois RM, et al. Scleroderma lung fibroblasts exhibit elevated and dysregulated type I collagen biosynthesis. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(7):1237-44.
58. Wei J, Ghosh AK, Sargent JL, Komura K, Wu M, Huang QQ, et al. PPAR γ downregulation by TGF β in fibroblast and impaired expression and function in systemic sclerosis: a novel mechanism for progressive fibrogenesis. *PloS one*. 2010;5(11):e13778.
59. Palumbo-Zerr K, Zerr P, Distler A, Fliehr J, Mancuso R, Huang J, et al. Orphan nuclear receptor NR4A1 regulates transforming growth factor- β signaling and fibrosis. *Nature medicine*. 2015;21(2):150-8.
60. Gilbane AJ, Denton CP, Holmes AM. Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells. *Arthritis research & therapy*. 2013;15(3):215.
61. Trojanowska M, Wu LT, LeRoy EC. Elevated expression of c-myc proto-oncogene in scleroderma fibroblasts. *Oncogene*. 1988;3(4):477-81.
62. Fuschiotti P. Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis. *ImmunoTargets and therapy*. 2016;5:21-35.
63. Bonner JC. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases. *Cytokine & growth factor reviews*. 2004;15(4):255-73.
64. Trojanowska M. Role of PDGF in fibrotic diseases and systemic sclerosis. *Rheumatology* (Oxford, England). 2008;47 Suppl 5:v2-4.
65. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, Berardi G, Falcione M, Danza FM, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015;44(4):428-36.
66. Koch AE, Kronfeld-Harrington LB, Szekanecz Z, Cho MM, Haines GK, Harlow LA, et al. In situ expression of cytokines and cellular adhesion molecules in the skin of patients with systemic sclerosis. Their role in early and late disease. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology*. 1993;61(5-6):239-46.
67. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(10):963-74.
68. Chizzolini C. T cells, B cells, and polarized immune response in the pathogenesis of fibrosis and systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology*. 2008;20(6):707-12.

69. Fuschiotti P. Role of IL-13 in systemic sclerosis. *Cytokine*. 2011;56(3):544-9.
70. Mathes AL, Christmann RB, Stifano G, Affandi AJ, Radstake TR, Farina GA, et al. Global chemokine expression in systemic sclerosis (SSc): CCL19 expression correlates with vascular inflammation in SSc skin. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(10):1864-72.
71. Codullo V, Baldwin HM, Singh MD, Fraser AR, Wilson C, Gilmour A, et al. An investigation of the inflammatory cytokine and chemokine network in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(6):1115-21.
72. Tiev KP, Hua-Huy T, Kettaneh A, Gain M, Duong-Quy S, Tolédano C, et al. Serum CC chemokine ligand-18 predicts lung disease worsening in systemic sclerosis. *The European respiratory journal*. 2011;38(6):1355-60.
73. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, Christmann RB, Marijnissen RJ, Stawski L, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *The New England journal of medicine*. 2014;370(5):433-43.
74. Volkmann ER, Tashkin DP, Kuwana M, Li N, Roth MD, Charles J, et al. Progression of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: The Importance of Pneumoproteins Krebs von den Lungen 6 and CCL18. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2019;71(12):2059-67.
75. Lafyatis R. Transforming growth factor β --at the centre of systemic sclerosis. *Nature reviews Rheumatology*. 2014;10(12):706-19.
76. Rice LM, Padilla CM, McLaughlin SR, Mathes A, Ziemek J, Goummih S, et al. Fresolimumab treatment decreases biomarkers and improves clinical symptoms in systemic sclerosis patients. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(7):2795-807.
77. Sandusky SB, McGuire L, Smith MT, Wigley FM, Haythornthwaite JA. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(2):165-9.
78. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48 Suppl 3:iii14-8.
79. Wu W, Jordan S, Graf N, de Oliveira Pena J, Curram J, Allanore Y, et al. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(5):648-56.
80. Belch JJ. Raynaud's phenomenon: its relevance to scleroderma. *Annals of the rheumatic diseases*. 1991;50 Suppl 4(Suppl 4):839-45.
81. Herrick AL, Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2020;34(1):101474.
82. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2020;19(3):102458.
83. Ferrelli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2017;53(3):306-36.
84. Song P, Li S, Lewis MA, Fiorentino DF, Chung L. Clinical Associations of Degos-Like Lesions in Patients With Systemic Sclerosis. *JAMA dermatology*. 2023;159(3):308-13.
85. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *Journal of scleroderma and related disorders*. 2017;2(1):11-8.
86. Pope JE. Musculoskeletal involvement in scleroderma. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2003;29(2):391-408.
87. Frech TM, Mar D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2018;44(1):15-28.
88. Marie I, Ducrotte P, Antonietti M, Herve S, Levesque H. Watermelon stomach in systemic sclerosis: its incidence and management. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2008;28(4):412-21.
89. Sallam H, McNearney TA, Chen JD. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23(6):691-712.
90. Marie I, Ducrotte P, Denis P, Menard JF, Levesque H. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48(10):1314-9.
91. Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42(1):5-12.

92. Fynne L, Worsøe J, Gregersen T, Schlageter V, Laurberg S, Krogh K. Gastrointestinal transit in patients with systemic sclerosis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(10):1187-93.
93. Thoua NM, Abdel-Halim M, Forbes A, Denton CP, Emmanuel AV. Fecal incontinence in systemic sclerosis is secondary to neuropathy. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107(4):597-603.
94. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, Black CM, Denton CP, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut*. 2006;55(3):388-94.
95. Gigante A, Leodori G, Pellicano C, Villa A, Rosato E. Assessment of kidney involvement in systemic sclerosis: From scleroderma renal crisis to subclinical renal vasculopathy. *The American journal of the medical sciences*. 2022;364(5):529-37.
96. Chrabaszcz M, Małyszko J, Sikora M, Alda-Malicka R, Stochmal A, Matuszkiewicz-Rowinska J, et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney & blood pressure research*. 2020;45(4):532-48.
97. Nie LY, Wang XD, Zhang T, Xue J. Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chinese medical journal*. 2019;132(23):2865-71.
98. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine*. 2002;81(2):139-53.
99. Perelas A, Arrossi AV, Highland KB. Pulmonary Manifestations of Systemic Sclerosis and Mixed Connective Tissue Disease. *Clinics in chest medicine*. 2019;40(3):501-18.
100. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest*. 2008;134(3):601-5.
101. Kane GC, Varga J, Conant EF, Spirn PW, Jimenez S, Fish JE. Lung involvement in systemic sclerosis (scleroderma): relation to classification based on extent of skin involvement or autoantibody status. *Respiratory medicine*. 1996;90(4):223-30.
102. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(11):2398-405.
103. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TD, Maurer B, Jordan S, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(12):3256-61.
104. Plastiras SC, Karadimitrakakis SP, Ziakas PD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(4):598-602.
105. Showalter K, Hoffmann A, Rouleau G, Aaby D, Lee J, Richardson C, et al. Performance of Forced Vital Capacity and Lung Diffusion Cutoffs for Associated Radiographic Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2018;45(11):1572-6.
106. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165(12):1581-6.
107. Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(2):330-6.
108. Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *The European respiratory journal*. 2020;55(5).
109. Tan G, Lian X, Zhu Z, Wang Z, Huang F, Zhang Y, et al. Use of Lung Ultrasound to Differentiate Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pneumonia From Community-Acquired Pneumonia. *Ultrasound in medicine & biology*. 2020;46(10):2651-8.
110. Hoffmann-Vold AM, Aaløkken TM, Lund MB, Garen T, Midtvedt Ø, Brunborg C, et al. Predictive value of serial high-resolution computed tomography analyses and concurrent lung function tests in systemic sclerosis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2015;67(8):2205-12.
111. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008;134(2):358-67.

112. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, Silver RM. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2010;40(1):73-88.
113. Vonk MC, Vandecasteele E, van Dijk AP. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases, new evidence and challenges. *European journal of clinical investigation*. 2021;51(4):e13453.
114. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(9):2412-23.
115. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis and rheumatism*. 2009;60(6):1831-9.
116. Haque A, Kiely DG, Kovacs G, Thompson AAR, Condliffe R. Pulmonary hypertension phenotypes in patients with systemic sclerosis. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*. 2021;30(161).
117. Jung E, Suh CH, Kim HA, Jung JY. Clinical Characteristics of Systemic Sclerosis With Interstitial Lung Disease. *Archives of rheumatology*. 2018;33(3):322-7.
118. Chung WS, Lin CL, Sung FC, Hsu WH, Yang WT, Lu CC, et al. Systemic sclerosis increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(9):1639-45.
119. Günther S, Jaïs X, Maitre S, Bérezné A, Dorfmueller P, Seferian A, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis and rheumatism*. 2012;64(9):2995-3005.
120. Gupta S, Gupta A, Rehman S, Ocak I, Domsic RT, Schneider F, et al. Pulmonary veno-occlusive disease is highly prevalent in scleroderma patients undergoing lung transplantation. *ERJ open research*. 2019;5(1).
121. Thompson AE, Pope JE. A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. *British journal of rheumatology*. 1998;37(12):1320-3.
122. Yee BL, Varada NL, Rahimi OM, Palma CF, Al-Taweel OS, Ahsan CH. Scleroderma as an Uncommon Cause of Pericardial Effusion. *Kansas journal of medicine*. 2022;15:257-8.
123. Yoon J, Finger DR, Pina JS. Spontaneous pneumothorax in scleroderma. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2004;10(4):207-9.
124. Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, Pohl D, Parodi A, Cittadini G, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(5):408-13.
125. Hanai S, Kobayashi Y, Ito R, Maejima Y, Nakagomi D. Methotrexate-associated pneumonitis. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2022;115(5):305-7.
126. van den Bosch L, Luppi F, Ferrara G, Mura M. Immunomodulatory treatment of interstitial lung disease. *Therapeutic advances in respiratory disease*. 2022;16:17534666221117002.
127. Quadrelli SA, Molinari L, Ciallella LM, Bosio M, Salvado A. Patterns of pulmonary function in smoking and nonsmoking patients with progressive systemic sclerosis. *Rheumatology international*. 2009;29(9):995-9.
128. Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Spagnolo P, et al. Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2013;12(3):374-9.
129. Kıvanç T, Ekici Z, Yılmaz S, Oner Eyüboğlu F. [Pulmonary involvement of scleroderma presenting with nodules]. *Tuberkuloz ve toraks*. 2012;60(4):370-4.
130. Pugazhenthir M, Cooper D, Ratnakant BS, Postlethwaite A, Carbone L. Hypercapnic respiratory failure in systemic sclerosis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2003;9(1):43-6.
131. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis and rheumatism*. 2013;65(12):3194-201.
132. Takei R, Arita M, Kumagai S, Ito Y, Tokioka F, Koyama T, et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2018;23(4):385-91.
133. Paik JJ. Myopathy in scleroderma and in other connective tissue diseases. *Current opinion in rheumatology*. 2016;28(6):631-5.
134. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2013;43(3):335-47.

135. Walker UA, Tyndall A, Ruzsat R. Erectile dysfunction in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68(7):1083-5.
136. Bhadauria S, Moser DK, Clements PJ, Singh RR, Lachenbruch PA, Pitkin RM, et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172(2 Pt 1):580-7.
137. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(11):1747-55.
138. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(3):476-81.
139. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirájk L, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;73(12):2087-93.
140. Denton CP, Hughes M, Gak N, Vila J, Buch MH, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2016;55(10):1906-10.
141. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(8):1841-7.
142. Roustit M, Blaise S, Allanore Y, Carpentier PH, Caglayan E, Cracowski J-LJAotrd. Phosphodiesterase-5 inhibitors for the treatment of secondary Raynaud's phenomenon: systematic review and meta-analysis of randomised trials. 2013;72(10):1696-9.
143. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(8):1327-39.
144. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA, Jr., et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Annals of internal medicine*. 1994;120(3):199-206.
145. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(6):1351-8.
146. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(6):1188-94.
147. Lichtman MK, Otero-Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF- β) isoforms in wound healing and fibrosis. Wound repair and regeneration : official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. 2016;24(2):215-22.
148. Jensen SA, Robertson IB, Handford PA. Dissecting the fibrillin microfibril: structural insights into organization and function. *Structure (London, England : 1993)*. 2012;20(2):215-25.
149. Yadin DA, Robertson IB, McNaught-Davis J, Evans P, Stoddart D, Handford PA, et al. Structure of the fibrillin-1 N-terminal domains suggests that heparan sulfate regulates the early stages of microfibril assembly. *Structure (London, England : 1993)*. 2013;21(10):1743-56.
150. Kanzaki T, Olofsson A, Morén A, Wernstedt C, Hellman U, Miyazono K, et al. TGF-beta 1 binding protein: a component of the large latent complex of TGF-beta 1 with multiple repeat sequences. *Cell*. 1990;61(6):1051-61.
151. Isogai Z, Ono RN, Ushiro S, Keene DR, Chen Y, Mazzieri R, et al. Latent transforming growth factor beta-binding protein 1 interacts with fibrillin and is a microfibril-associated protein. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278(4):2750-7.
152. Robertson IB, Horiguchi M, Zilberberg L, Dabovic B, Hadjiolova K, Rifkin DB. Latent TGF- β -binding proteins. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*. 2015;47:44-53.
153. Anderson SB, Goldberg AL, Whitman M. Identification of a novel pool of extracellular pro-myostatin in skeletal muscle. *The Journal of biological chemistry*. 2008;283(11):7027-35.
154. Hirai M, Horiguchi M, Ohbayashi T, Kita T, Chien KR, Nakamura T. Latent TGF-beta-binding protein 2 binds to DANCE/fibulin-5 and regulates elastic fiber assembly. *The EMBO journal*. 2007;26(14):3283-95.

155. Parsi MK, Adams JR, Whitelock J, Gibson MA. LTBP-2 has multiple heparin/heparan sulfate binding sites. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*. 2010;29(5):393-401.
156. Adamo CS, Zuk AV, Sengle G. The fibrillin microfibril/elastic fibre network: A critical extracellular supramolecular scaffold to balance skin homeostasis. *Experimental dermatology*. 2021;30(1):25-37.
157. Ulubay G, Dilektaşlı AG, Börekçi Ş, Yıldız Ö, Kıyan E, Gemicioğlu B, et al. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry: Türk Toraks Derneği Spirometri Değerlendirme Uzlaşısı Raporu. 2019;20(1):69.
158. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, Ewert R, Lange TJ, Klose H, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2018;107(6):460-70.
159. Fujii H, Hara Y, Saigusa Y, Tagami Y, Murohashi K, Nagasawa R, et al. ILD-GAP Combined with the Charlson Comorbidity Index Score (ILD-GAPC) as a Prognostic Prediction Model in Patients with Interstitial Lung Disease. *Canadian respiratory journal*. 2023;2023:5088207.
160. Moinezhadeh P, Kuhr K, Siegert E, Mueller-Ladner U, Riemekasten G, Günther C, et al. Older age onset of systemic sclerosis - accelerated disease progression in all disease subsets. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(11):3380-9.
161. AlMehmadi BA, To FZ, Anderson MA, Johnson SR. Epidemiology and Treatment of Peripheral Neuropathy in Systemic Sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2021;48(12):1839-49.
162. Hausteiner UF. Systemic sclerosis-scleroderma. *Dermatology online journal*. 2002;8(1):3.
163. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clinics in dermatology*. 2018;36(4):459-74.
164. Maeda M, Matubara K, Hirano H, Watabe H, Ichiki Y, Mori S. Pitting scars in progressive systemic sclerosis. *Dermatology (Basel, Switzerland)*. 1993;187(2):104-8.
165. Pope JE, Denton CP, Johnson SR, Fernandez-Codina A, Hudson M, Nevskaya T. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nature reviews Rheumatology*. 2023;19(4):212-26.
166. Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB, Senet P, Oddis CV, Chizzolini C, et al. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(2):317-25.
167. Meridor K, Sagy I, Molad Y. Anti-Ro/SS-A antibody is associated with worse pulmonary outcome and reduced overall survival in systemic sclerosis. *Modern rheumatology*. 2022;32(6):1086-93.
168. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2020;58(1):40-51.
169. Lomelí-Nieto JA, Muñoz-Valle JF, Baños-Hernández CJ, Navarro-Zarza JE, Godínez-Rubí JM, García-Arellano S, et al. Transforming growth factor beta isoforms and TGF-βR1 and TGF-βR2 expression in systemic sclerosis patients. *Clinical and experimental medicine*. 2023;23(2):471-81.
170. Asano Y, Ihn H, Jinnin M, Tamaki K, Sato S. Altered dynamics of transforming growth factor β(TGF-β) receptors in scleroderma fibroblasts. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(2):384-7.
171. Dziadzio M, Smith RE, Abraham DJ, Black CM, Denton CP. Circulating levels of active transforming growth factor beta1 are reduced in diffuse cutaneous systemic sclerosis and correlate inversely with the modified Rodnan skin score. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2005;44(12):1518-24.
172. Kuźnik-Trocha K, Winsz-Szczotka K, Komosińska-Vassev K, Jura-Półtorak A, Kotulska-Kucharz A, Kucharz EJ, et al. Plasma Glycosaminoglycan Profiles in Systemic Sclerosis: Associations with MMP-3, MMP-10, TIMP-1, TIMP-2, and TGF-Beta. *BioMed research international*. 2020;2020:6416514.
173. Enomoto Y, Matsushima S, Shibata K, Aoshima Y, Yagi H, Meguro S, et al. LTBP2 is secreted from lung myofibroblasts and is a potential biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2018;132(14):1565-80.
174. Lu J, Liu Q, Wang L, Tu W, Chu H, Ding W, et al. Increased expression of latent TGF-β-binding protein 4 affects the fibrotic process in scleroderma by TGF-β/SMAD signaling. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 2017;97(5):591-601.

175. Grosicka A, Manasar A, Kucharz EJ, Kotyla PJ. Serum concentration of surfactant protein D in patients with systemic sclerosis: The potential marker of the interstitial lung disease severity. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2018;32(4):541-9.
176. Olewicz-Gawlik A, Danczak-Pazdrowska A, Kuznar-Kaminska B, Gornowicz-Porowska J, Katulska K, Trzybulska D, et al. Interleukin-17 and interleukin-23: importance in the pathogenesis of lung impairment in patients with systemic sclerosis. *International journal of rheumatic diseases*. 2014;17(6):664-70.
177. Meier C, Freiburghaus K, Bovet C, Schniering J, Allanore Y, Distler O, et al. Serum metabolites as biomarkers in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Scientific reports*. 2020;10(1):21912.

