

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA SERUM FGF-23 ve
KLOTHO DÜZEYLERİNİN KAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIĞI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ASLI BOZDEMİR

DANIŞMAN
PROF. DR. VELİ ÇOBANKARA

DENİZLİ-2022

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA SERUM FGF-23 ve
KLOTHO DÜZEYLERİNİN KAROTİS İNTİMA MEDIA
KALINLIĞI İLE İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. ASLI BOZDEMİR

DANIŞMAN
PROF. DR. VELİ ÇOBANKARA

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 19.04.2021 tarihli ve 2021TIPF009 no'lu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ-2022

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde emeği geçen İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm ğretim üyelerine, yan dal araştırma görevlilerine, tez çalışmamda bilgisi ve desteğiyle yanımda olan tez danışmanım Prof. Dr. Veli ÇOBANKARA 'ya teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Yaşar ENLİ 'ye ve Araş. Gör. Dr. Hasan Ali DEMİR'e; Radyoloji Anabilim Dalı 'ndan Doç. Dr. Furkan UFUK'a ve Araş. Gör. Dr. Ayşe Rüksan ÜTEBEY'e,

Tüm uzmanlık eğitimi süresince çalışma fırsatı bulduğum çok değerli çalışma arkadaşlarıma,

Eğitim hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen ve her koşulda yanımda olan sevgili aileme sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Aslı BOZDEMİR

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|------|
| TEZ ONAY FORMU | iii |
| TEŞEKKÜR | iv |
| İÇİNDEKİLER | v |
| TABLolar DİZİNİ | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | viii |
| KISALTMALAR | ix |
| ÖZET..... | xii |
| SUMMARY | xiv |
| GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. TANIM | 3 |
| 2.2 EPİDEMİYOLOJİ | 4 |
| 2.3. ETİYOLOJİ..... | 4 |
| 2.3.1. Genetik Faktörler | 4 |
| 2.3.2. Çevresel Faktörler | 5 |
| 2.4. PATOGENEZ | 6 |
| 2.5. SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ | 8 |
| 2.6. KLİNİK BULGULAR | 9 |
| 2.6.1. Raynaud Fenomeni | 9 |
| 2.6.2. Cilt Tutulumu..... | 10 |
| 2.6.3. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu | 12 |
| 2.6.4. Gastrointestinal Tutulum | 13 |
| 2.6.5. Pulmoner Tutulum | 14 |
| 2.6.6. Kardiyak Tutulum..... | 17 |
| 2.6.7. Renal Tutulum | 17 |
| 2.6.8. Diğer Tutulum..... | 17 |
| 2.7. AYIRICI TANI..... | 18 |
| 2.8. OTOANTİKOR TESTLERİ VE LABORATUVAR BULGULARI..... | 18 |
| 2.9. TEDAVİ | 19 |

| | |
|--|----|
| 2.9.1. Raynaud Fenomeni Tedavisi | 19 |
| 2.9.2. Cilt Tutulumu Tedavisi | 19 |
| 2.9.3. Kas İskelet Sistemi Tutulumu Tedavisi | 20 |
| 2.9.4. Pulmoner Tutulum Tedavisi | 20 |
| 2.9.5. Kardiyak Tutulum Tedavisi | 21 |
| 2.9.6. Gastrointestinal Tutulum Tedavisi | 21 |
| 2.9.7. Renal Kriz Tedavisi | 22 |
| 2.10. FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 23 (FGF-23) | 22 |
| 2.11. KLOTHO | 23 |
| 2.12. FGF-23 VE KLOTHO İLİŞKİSİ..... | 25 |
| 2.13. FGF-23 ve KLOTHO’NUN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ..... | 26 |
| 2.14. KAROTİS İNTİMA MEDIA KALINLIĞI | 28 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM..... | 30 |
| 3.1. LABORATUVAR ANALİZLERİ | 31 |
| 3.2. RADYOLOJİK TETKİKLER..... | 33 |
| 3.2.1. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü | 33 |
| 3.3. İSTATİKSEL ANALİZ | 34 |
| 4. BULGULAR..... | 35 |
| 5. TARTIŞMA | 45 |
| 6. SONUÇ..... | 62 |
| 7. KAYNAKÇA | 64 |

TABLolar DİZİNİ

| | |
|--|-----------|
| Tablo 1. 2013 ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri | 8 |
| Tablo 2. ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterlerindeki öğelerin/alt öğelerin tanımları..... | 9 |
| Tablo 3. SSc de otoantikolar ve klinik ilişkileri..... | 18 |
| Tablo 4. Laboratuvar analizlerinde kullanılan yöntemler ve cihazlar | 32 |
| Tablo 5. SSc hastalarının demografik verileri, klinik özellikleri, biyokimyasal ve hormonal parametreleri | 35 |
| Tablo 6. Sistemik Sklerozlu Hastaların Klinik özellikleri..... | 36 |
| Tablo 7. SSk hastalarının kullandıkları ilaçlar | 37 |
| Tablo 8. SSk hastalarının ve sağlıklı kontrollerin demografik verileri, klinik özellikleri, biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması..... | 38 |
| Tablo 9. Hastalık süresine göre SSk tanılı hastaların demografik, klinik, biyokimyasal ve hormonal parametreleri..... | 39 |
| Tablo 10. SSk hastalarında hastalık süresine göre kullanılan tedaviler | 41 |
| Tablo 11. Sistemik skleroz interstiyel akciğer hastalığı tanısı olan hastalar ile olmayan hastalar arasındaki demografik, klinik, biyokimyasal ve hormonal parametrelerin değerlendirilmesi | 42 |
| Tablo 12. Sistemik Sklerozlu hastalarda FGF-23, Klotho, FGF23/ Klotho indeksi düzeylerinin karotis intima media kalınlığı, yaş, vki ve hastalık süresi ile ilişkisinin değerlendirilmesi..... | 43 |
| Tablo 13. Sistemik Sklerozlu hastalarda FGF-23, Klotho, FGF23/Klotho indeksi düzeylerinin laboratuvar parametreleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi | 44 |

ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1. Modifiye Rodnan Cilt Skoru | 12 |
| Şekil 2. Klotho yapısı | 25 |
| Şekil 3. Ultrasonografide Karotis İntima Media kalınlığı ölçümü | 33 |

KISALTMALAR

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
- ACE:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim
- ACR:** Amerikan Romatoloji Derneği
- ANA:** Antinükleer antikor
- ASE:** Amerikan Ekokardiyografi Derneği
- CIMT:** Karotis intima media kalınlığı
- DIF:** Distal interfalangeal eklem
- DkSSc:** Diffüz Kutanöz Sistemik Skleroz
- DLCO:** Karbon monoksit difüzyon akciğer kapasitesi
- DMARD:** Modifiye eden antiromatizmal ilaçlar
- ECM:** Ekstrasellüler matriks
- EULAR:** Avrupa Romatizma Birliği
- EUSTAR:** Avrupa Skleroderma Çalışma ve Araştırma Grubu
- FGF:** Fibroblast büyüme faktörü
- FGFR:** Fibroblast büyüme faktör reseptör
- FRAX:** Kırık Riski Değerlendirme Aracı
- FVC:** Zorunlu vital kapasite
- GAVE:** Gastrik antral vasküler ektazi
- HIF1 α :** Hipoksi ile indüklenebilir faktör 1-alfa
- HLA:** İnsan lökosit antijeni
- HRCT:** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
- IAH:** İnterstisyel akciğer hastalığı

IL: İnterlökin

IRF 5: İnterferon düzenleyici faktör 5

KBH: Kronik böbrek hastalığı

KKB: Kalsiyum kanal blokeri

LVH: Sol ventrikül hipertrofisi

MCP-1: Monosit kemotaktik protein 1

MKF: Metakarpofalangeal eklem

MMF: Mikofenalat mofetil

MRSS: Modifiye Rodnan cilt skoru

NADPH: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat

NaPi: Sodyum bağımlı fosfat taşıyıcısı

NF kB: Nükleer faktör kappa b

NO: Nitrik oksit

NSIP: Nonspesifik interstisyel pnömoni

NYHA: New York Kalp Derneği

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PDE5: Fosfodiesteraz 5 inhibitörü

PDGF: Platelet kökenli büyüme faktörü

PIF: Proksimal interfalangeal eklem

PTPN22: Reseptör olmayan tip 22 protein tirozin fosfataz

ROS: Reaktif oksijen radikalleri

RTX: Rituksimab

SFT: Solunum fonksiyon testi

SSk: Sistemik skleroz

SkSSk: Sınırlı kutanöz sistemik skleroz

STAT4: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 4 aktivatörü

TGF- β : Dönüştürücü büyüme faktörü beta

Th1: T-helper

TNF: Tümör nekroz faktör

TRPC6: Geçici reseptör potansiye iyon kanalı c6

UIP: Olağan interstisyel pnömoni

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü 1

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

ÖZET

Sistemik Skleroz Hastalarında Serum FGF-23 ve Klotho Düzeylerinin

Karotis İntima Media Kalınlığı İle İlişkisi

Dr Aslı BOZDEMİR

Sistemik skleroz cilt ve/veya iç organları tutabilen, fibrozis ile karakterize nadir görülen bağ doku hastalığıdır. Lokalize skleroderma ve sistemik skleroz olmak üzere temelde iki ana grup tanımlanmıştır. Sistemik sklerozun üç ana ayırt edici özelliği; immün disfonksiyon, vaskülopati ve fibrozistir. Sistemik sklerozlu hastalarda akciğer fibrozu, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve kardiyak tutulum önde gelen mortalite sebeplerindedir. Sistemik sklerozun karmaşık patofizyolojisi, hastalığın farklı karakteristik özellikleri nedeniyle, serum FGF-23 ve klothonun sistemik sklerozda ki potansiyel rolünü, aynı zamanda sistemik sklerozlu hastalarda karotis intima media kalınlığı ile serum klotho ve FGF-23 düzeylerinin ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi romatoloji polikliniğine başvuran 2013 ACR / EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri'ni karşılayan sistemik skleroz tanısı almış 18-65 yaş arası 43 kişi (hasta grubu) ve 43 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) toplam 86 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılardan üre, kreatinin, aspartat transaminaz, alanin transaminaz, albumin, parathormon, kalsiyum, fosfor, 25 hidroksi vitamin D, C-reaktif protein, eritosit sedimentasyon hızı, düzeltilmiş kalsiyum, serum FGF-23 ve α -klotho düzeyleri analiz edildi. Tüm katılımcıların ultrasonografi ile karotis intima media kalınlıkları ölçüldü. Sistemik sklerozlu hastaların poliklinik dosya kayıtlarından faydalanılarak hastalık süresi, almakta oldukları ilaç tedavileri, ANA, ANA boyanma paterni ve sistemik tutulumları kaydedildi.

FGF-23 düzeyi SSk hastalarında, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,001$). Alfa klotho seviyelerinde ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,262$). SSk hastalarında ortalama karotis intima media kalınlığı ($p<0,001$) ve karotis arterlerinde plak varlığı ($p=0,007$) sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

SSk hastalarımızda FGF-23(p=0,086, r:0,265), α -klotho (p=0,820, r:0,036) , FGF23/ α -klotho (p=0,90, r=0,019) ile CIMT arasında korelasyon saptanmadı. FGF-23 seviyesi ile albumin arasında negatif korelasyon (p=0,001, r=0,489), CRP(p=0,025 r=0,342) ve sedimentasyon (p=0,017 r=0,362) arasında ise pozitif korelasyon olduğunu tespit edildi.

Sistemik sklerozda interstisyel akciğer hastalığı olan ve olmayan alt grup hasta analizlerimizde ise; interstisyel akciğer hastalığı olanların FGF-23 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0,031). Her iki grup arasında α -klotho düzeylerinde ve karotis intima media kalınlığı arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı.

Bu verileri değerlendirdiğimizde özellikle FGF-23'ün sistemik sklerozun patogenezinde, hastalığın aktivitesinde, hastalığın prognozunda, hastalığa bağlı gelişebilecek komplikasyonlar ve gelecekteki teröpatik hedefler konusunda önemli rolü olabileceğini düşünüyoruz. Serum FGF-23 ve α -klotho düzeylerinin sistemik sklerozda endotel disfonksiyonu ve onun klinik yansıması olan intima media kalınlığı ile ilişkisi görünmemektedir. Literatürde bu ilişkiyi değerlendiren henüz yapılmış başka bir çalışma yoktur. Çalışma 43 sistemik sklerozlu büyük bir grubu içerse de, sistemik sklerozlu populasyonun büyüklüğüne göre, nispeten küçük olup daha kapsamlı araştırmaların farklı sonuçlara sebep olabileceğini düşünüyoruz. Sistemik sklerozun patogenezinde hala açıklanamayan noktalar olup, yapılan birçok çalışmaya rağmen küratif tedavisi olmayan bu hastalıkta daha büyük popülasyonlu, çok merkezli ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz, FGF-23, klotho, karotis intima media, endotel disfonksiyonu

SUMMARY

Serum FGF-23 and Klotho Levels in Systemic Sclerosis Patients

Relationship with Carotid Intima Media Thickness

Dr Ash BOZDEMİR

Systemic sclerosis is a rare connective tissue disease. It is characterized by rapid growth of fibrous tissue that leads to scarring of skin and internal organs. There are two primary types of scleroderma: localized scleroderma and systemic sclerosis. The distinctive features of systemic sclerosis are immune dysfunction, vasculopathy, and fibrosis. Lung fibrosis, pulmonary arterial hypertension and cardiac involvement are the leading causes of mortality in patients with systemic sclerosis. Systemic sclerosis has a complex pathophysiology and different characteristics of the disease. We aimed to evaluate the potential role of serum FGF-23 and klotho levels in systemic sclerosis and their relationship with carotid intima media thickness in patients with systemic sclerosis.

Patients who applied to Pamukkale University Medical Faculty Hospital rheumatology outpatient clinic and fulfill the 2013 ACR / EULAR Systemic Sclerosis Classification Criteria were included. Forty three patients (patient group) and 43 healthy volunteers (control group) aged 18-65 years were included in the study. Urea, creatinine, aspartate transaminase, alanine transaminase, albumin, parathormone, calcium, phosphor, 25 hydroxy vitamin d, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, corrected calcium, serum FGF-23 and α -klotho levels of all participants were analyzed. Carotid intima media thickness of all participants was measured by ultrasonography. Disease duration, drug treatments, ANA, ANA staining pattern, and systemic involvement were recorded in all patients.

FGF-23 level was found to be significantly higher in SSc patients compared to the healthy control group ($p<0,001$). There was no significant difference in Alpha klotho levels between the two groups ($p=0,262$). The mean carotid intima-media thickness ($p<0,001$) and the presence of plaque in the carotid arteries ($p=0,007$) were found to be significantly higher in SSc patients compared to the control group.

No correlation was found between FGF-23 ($p=0,086$, $r:0,265$), α -klotho ($p=0,820$, $r:0,036$), FGF23/ α -klotho ($p=0,90$, $r=0,019$) levels and carotid intima media thickness in our SSc patients. We found a negative correlation between FGF-23 level and albumin ($p=0,001$, $r=0,489$). We found a positive correlation between FGF-23 level and CRP ($p=0,025$ $r=0,342$) and sedimentation ($p=0,017$, $r=0,362$).

We analyzed patients with systemic sclerosis in subgroups with or without interstitial lung disease. FGF-23 levels were found to be significantly higher in patients with interstitial lung disease ($p=0,031$). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of α -klotho levels and carotid intima media thickness. When we evaluate these data, we think that FGF-23 may have an important role in the pathogenesis of systemic sclerosis, activity of the disease, prognosis of the disease, complications that may develop due to the disease and future therapeutic targets. Serum FGF-23 and α -klotho levels are not associated with intima media thickness in patients with Systemic Sclerosis. There is no other study in the literature evaluating this relationship yet. Although the study included a large group of 43 patients with systemic sclerosis, it is relatively small in relation to the size of the population with systemic sclerosis, and we think that more comprehensive studies may lead to different results. There are still unexplained points in the pathogenesis of systemic sclerosis. Despite many studies, there is still no curative treatment for systemic sclerosis. We believe that further multicenter studies with larger populations are needed in this disease.

Keywords: Systemic sclerosis, FGF-23, klotho, carotid intima media, endothelial dysfunction

GİRİŞ VE AMAÇ

Skleroderma nadir görülen bir bağ doku hastalığıdır. Son birkaç yıldır patofizyolojisinin anlaşılmasında önemli ilerleme kaydedilmiş olmasına rağmen hastalarda önemli morbidite ve mortaliteye neden olmaya devam etmektedir. Skleroderma; lokalize skleroderma ve sistemik skleroz olarak iki ana forma ayrılabilir (1).

Sistemik skleroz, endotel disfonksiyonu, mikrovasküler hasar ve artmış doku fibrozu ile karakterize kronik otoimmün hastalıktır. Sistemik sklerozda çeşitli sistemik belirtiler, iç organ tutulumu ile ilişkilidir. Mikrovasküler hastalık sistemik sklerozun (SSk) önemli özelliği olmasına rağmen, kardiyovasküler hastalık olarak kabul edilen makrovasküler hastalığın son on yılda SSk'de, sağlıklı deneklere kıyasla arttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklardaki artış; romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi diğer otoimmün hastalıklarda iyi tanımlanmıştır. SSk'de ateroskleroz hakkında çelişkili veriler bulunmasına rağmen, SSk'de ki artmış kardiyovasküler hastalığın aterosklerozdan mı yoksa hastalıkla ilgili süreçlerden mi kaynaklandığı henüz net değildir (2).

FGF23, endokrin FGF ailesine ait olup hormon benzeri bir FGF olarak işlev görür. Esas olarak kemikteki osteositler tarafından salgılanan 32-kDa ağırlığında, fosfat hemostazını düzenleyen fosfatürik ve kalsitriol inhibitör protein olarak ifade edilir. Fizyolojik işlevini ko-faktör olarak α -klotho ile FGFR'ler aracılığıyla gösterir. FGF-23 ekspresyonu sağlıklı yetişkinlerde gastrointestinal sistem, bağışıklık sistemi, üreme sistemi ve kardiyovasküler sistemde yalnızca minimal olarak ifade edilir. Patolojik durumlarda, FGF23'ün kemik, kalp, karaciğer ve böbreklerde aşırı derecede arttığı gösterilmiştir. Yüksek FGF23 serum seviyeleri, evre 3–4 kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ve genel populasyonda endotel disfonksiyonu ve küçük damar hastalığı, inme ve beyin enfarktüsü ile ilişkilidir (3).

Sistemik sklerozlu hastalar, klinik belirtiler olmasa bile endotel disfonksiyonu ve endotel hasarı yaşarlar. Sistemik sklerozlu hastalarda intima media kalınlığı ile endotel disfonksiyonun klinik uygulanabilirliği değerlendirilmiş ve ultrasonografik yöntemlerle endotel disfonksiyonun saptanabilir olduğu gösterilmiştir (4). Ateroskleroz yaşamın erken dönemlerinde başlayan ilerleyici, kronik, inflamatuvar bir

tablodur. Bu süreçteki en önemli değişim endotelyal disfonksiyon ve intima media kalınlığında artıştır. Ateroskleroz erken dönemde teşhis edilerek kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi önlenebilir. Literatür incelendiğinde FGF-23, klotho düzeyleri ile sistemik skleroz arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar sınırlıdır. Çeşitli hastalıklarda FGF-23, klotho düzeyleri ile aterosklerozun önemli göstergelerinden olan karotis intima media kalınlığı ile arasındaki ilişkiyi gösteren araştırmalar mevcuttur. Değerlendirebildiğimiz kadarıyla literatürde sistemik sklerozlu hastalarda buna benzer bir çalışmayı tespit edemedik. Sistemik sklerozlu hasta grubunda endotel disfonksiyonu, inflamatuvar ve immun aktiviteyi göz önüne aldığımızda; bu çalışmada amacımız sistemik sklerozlu hastalarda FGF-23, klotho düzeyi ile karotis intima media kalınlığı arasında ilişkiyi araştırmak, elde edilecek veriler ile hastalığın patogenezi ve tedavisi ile ilgili bilimsel katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TANIM

Skleroderma, derinin kalınlaşması ile giden karmaşık bir patogeneze sahip bir bağ dokusu hastalığıdır. Skleroderma lokalize skleroderma ve sistemik skleroz (SSk) olmak üzere iki forma ayrılabilir. Skleroderma kelimesi ilk olarak 1836'da bir yetişkindeki cilt değişikliklerini tanımlamak için kullanılmıştır.

Lokalize skleroderma, sistemik sklerozdan oldukça farklı belirgin kutanöz özelliklere sahiptir. Her ikisi de otoimmün hastalık olarak kabul edilse de lokalize skleroderma iç organları etkilemez. Lokalize skleroderma morfolojik görünümüne dayalı olarak; sınırlı morfea, genaralize morfea ve lineer skleroderma olmak üzere üç ana tipte tanınır (5). Antinükleer antikorlar (ANA), lokalize skleroderma vakalarının %50' ye kadarında mevcut olabilir; bununla birlikte, anti-sentromer, anti-SCL70 ve anti-RNA polimeraz III gibi daha spesifik otoantikorlar yoktur. Lokalize skleroderma artmış mortalite ile ilişkili değildir (1).

Sistemik skleroz cilt ve iç organlarda fibrozis, vaskülopati ile karakterize immün sistem aracılı karmaşık multisistemik bir hastalıktır. Sistemik skleroz da; Sınırlı kutanöz SSk (önceden CREST sendromu olarak bilinir), diffüz kutanöz SSk, SSk sine skleroderma ve SSk overlap sendromunu içerir (6)

Sınırlı kutanöz sistemik skleroz (SkSSk), dirseklerin distalinde, dizlerin distalinde ve/veya gövde tutulumu olmaksızın yüzün deri kalınlaşması ile ilişkilidir(1). Ayrıca, SkSSk 'li hastaların, pulmoner arter hipertansiyon, özofagus darlığı ve bağırsak hareketliliğinde bozulma, emilim bozukluğu şeklinde ciddi bağırsak hastalığı geliştirme riski yüksektir. SkSSk 'de antisentromer antikorlara sahip olma olasılığı daha yüksektir (6).

Diffüz kutanöz sistemik skleroz (DkSSk), dirseklerin proksimalinde, dizlerin proksimalinde, yüz ve/veya gövde de olabilen cilt kalınlaşması ile ilişkilidir.(1) DkSSk'li hastaların antitopoizomeraz I veya anti-RNA polimeraz III antikorları geliştirmesi daha olasıdır. DkSSk hastaları, diğer SSk türlerine kıyasla daha yüksek akciğer fibrozu, kalp ve böbrek tutulumu riskine sahiptir (6).

SSk sine skleroderma, nadir bir skleroderma formudur. Cilt tutulumu olmaksızın; telanjiektazi, viseral organların fibrozu, tipik SSk serolojisi gibi özelliklerle karakterizedir (6).

SSk overlap sendromu; Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE) veya dermatomyozit gibi başka bir otoimmün romatolojik hastalık ile birlikteliği olan sendromdur (6).

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Sistemik skleroz literatürde nadir görülen bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle veriler coğrafi bölgeye, teşhisin dayandığı kriterlere, populasyon büyüklüğüne ve çalışma tasarımına göre farklılıklar gösterir. Hastalık tipik olarak 40-50 yaş arasında başlar (7). Kadınlarda insidans ve prevalans erkeklere göre beş kat daha yüksektir (8). Kadınlar, erkeklere göre daha erken yaşta SSk geliştirme eğilimindedir. Afrika kökenli hastalar daha erken yaşta ve daha şiddetli SSk geliştirme riski taşımaktadır (1). Yalnızca 2006-2016 yılları arasında yapılan çalışmalar dahil edildiğinde SSk prevalansının Tayvan'da 100.000'de 3,8'den, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 100.000'de 50'ye kadar değiştiği, 11.574 kişiden oluşan havuzlanmış örnekleme prevalansın 100.000'de 23 olduğu tespit edilmiştir. SSk insidansı ise Hollanda'da 100.000 kişi-yılda 0.77'den , ABD'de 100.000 kişi-yılda 5.6'ya kadar değişmektedir (7).

Türkiye'de ise 2011 de Havsa 'da 17.835 kişinin dahil olduğu romatizmal hastalıkların prevalansı araştırmasında sistemik skleroz prevalansı % 0.022 tespit edilmiştir (9).

2.3. ETİYOLOJİ

Sistemik sklerozun kesin etiyojisi tam olarak anlaşılammıştır. Genetik ve çevresel faktörlerin SSk gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (1).

2.3.1. Genetik Faktörler

Sistemik skleroz ile genetik çalışmalar ilk olarak aile araştırmalarında incelenmiştir. Amerikan kohort analizlerinde (703 aileyi kapsayan) SSk'nin, SSk 'lı ailelerde (%1,6) genel popülasyona (%0.026) göre daha sık meydana geldiği bulunmuştur (10). En büyük SSk ikiz çalışması, 24'ü monozigotik ve 18'i dizigotik ikiz

olmak üzere 42 ikiz çiftini içermiş olup monozigotik ve dizigotik ikizlerde konkordans oranı benzer bulunmuştur. Fakat bu uyum oranı diğer otoimmün romatizmal hastalıklardan daha düşük tespit edilmiştir (10). SSk hastalarının ailelerinde, otoimmün tiroid hastalıkları, SLE gibi diğer otoimmün hastalıkları geliştirme riski yüksek olup bu da SSk ve diğer otoimmün hastalıklar arasında paylaşılan genetik bileşenin olduğunu göstermektedir (11).

İmmün disregülasyon, SSk'nin karakteristik patojenik özelliklerinden biri olup, insan lökosit antijeni (HLA) potansiyel genetik faktörlerden biri olarak kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. HLA-B, C, DRA, DRB1, DRB5, DQA1, DQB1, DMB, DOA, DPA1, DPB1 ve DPB2 dahil olmak üzere on iki farklı gen lokusunun SSk ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (10). Bir dizi çalışma, HLA sınıf II genlerinin SSk' nin kendisinden ziyade SSk ile ilişkili otoantikorlarla ilişkili olduğunu fakat; HLA sınıf II alellerinin etnik gruplar arasında farklı olduğunu göstermiştir (10) Ayrıca HLA dışı lokuslar da (PTPN22, NLRP1, STAT4 ve IRF5 gibi) SSk etiyojisinde suçlanmıştır (1).

2.3.2. Çevresel Faktörler

Sistemik sklerozda kimyasallar en çok öne sürülen etiyojik ajanlar olmuşlardır. Özellikle SSk gelişimi ile ilgili slika, solventler, slika meme implantları, epoksi reçineleri, kaynak dumanları, pestisitler ve saç boyalarından şüphelenilmiştir. Vinil klorür ve toksik yağ sendromu gibi diğer kimyasal ajanlarla da ilişkili skleroderma benzeri bozukluklar bildirilmiştir. Bazı kemoterapi ajanları, iştah kesiciler ve L-hidroksitriptofan gibi birkaç ilaç, potansiyel olarak SSk veya SSk benzeri gelişme ile ilişkili olarak bir vaka raporu veya vaka serisi olarak tanımlanmıştır (12). SSk gelişiminde çeşitli bakteriyel ve viral enfeksiyöz ajanlar (Helikobakter pilori, sitomegalovirüs, parvovirüs B19, Epstein-Barr virüsü ve retrovirüsler) ilişkilendirilmiştir. Enfeksiyöz ajanların, moleküler benzerlik veya direkt endotelial hücre hasarı yaparak, SSk etiopatogenezine katkı sağladığı düşünülmektedir. Enfeksiyöz ajanlar ile SSk ilişkilendiren önemli bilgiler olsa da doğrudan nedensel ilişki kurmak halen eksiktir (13).

2.4. PATOGENEZ

SSk'nin patogenezi karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmamıştır. Hastalığın ayırt edici özellikleri vasküler hasar, otoimmünite ve doku fibrozisidir.

Virüsler, çevresel maruziyetler, otoantikolar, proteolitik enzimler ve inflamatuvar sitokinler dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından vasküler hasar tetiklenir. Vasküler hasar endotel hücre aktivasyonuna yol açar (1). SSc hastalarında endotel hücreleri tarafından artan monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) ve vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ekspresyonunun da inflamasyonu arttırdığı gösterilmiştir (6). Aktive endotel hücreleri ayrıca güçlü bir vazokonstriktör olan Endotelin-1 serbest bırakır ve lökositlerin yapışmasını, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve fibroblastların aktivasyonunu destekler (1). SSk'li hastaların plazmasında, akciğer veya kalp biyopsilerinde bulunan artan endotelin-1 seviyeleri ve düşük prostasiklin seviyeleri vazokonstriksiyon, inflamasyon ve vasküler yeniden şekillenmeyi artırdığı gösterilmiştir (14).

Adezyon moleküllerinin aşırı ekspresyonu ayrıca, trombositlerin, trombotik ve fibrinolitik kaskadların aktivasyonuna sebep olur. Aktive endotel hücreleri mezenkimal hücrelere dönüşür. Aktive trombositler de; tromboksan-A₂, PDGF ve TGF- β 'yı serbest bırakır ve trombini aktive ederek pıhtılaşma, tromboz, vazokonstriksiyon ve fibroblast aktivasyonuna yol açar. Böylece doku hipoksisi gelişir. SSk'li hastalarda, kronik doku hipoksisi ve oksidatif strese yol açan azalmış anjiyogeneze ek olarak yaygın mikroanjiyopati ile birlikte kompensatuvar vasküler onarım mekanizması bozulur (1)

Mikrovasküler yaralanma ve hasar, intimal ve medial tabakaların hipertrofisi ve ilerleyici lümen daralması ve obliterasyon ile sonuçlanan adventisyal fibrozis ile vasküler yeniden şekillenmeye yol açar. Endotelial hücre apoptozu ile birlikte süreç, geç evre hastalığı olan SSc hastalarında görülen kan damarlarının çarpıcı bir şekilde yokluğu ile sonuçlanır. Mikrovaskülatür kaybı, normal olarak vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve reseptörlerinin güçlü ekspresyonunu indükleyen doku hipoksisi ile ilişkilidir. Doku hipoksisi ve devam eden anjiyojenik etki karşısında, SSk'nin anjiyogenez eksikliği ve kan damarlarının ilerleyici kaybolması belirgin bir paradoks oluşturmaktadır (15). Son çalışmalar, vaskülojenezdeki başarısızlığın, kemik

iliğinden üretilen CD34+ dolaşımdaki endotelial progenitör hücrelerdeki azalmanın yanı sıra bunların olgun endotelial hücrelere farklılaşmalarının bozulmasından kaynaklandığını göstermektedir (16).

Doğal ve hümmoral immun sisteminin her ikisi de SSc patogeneğinde rol almaktadır. Fibrotik hastalıkların patogeneğinde T-helper 1/T-helper 2 (Th1/Th2) sitokinlerinde bir dengesizlik vardır. SSk'li hastalar, Th1-Th2 sitokin dengesinde Th2 baskınlığına doğru nispi bir kayma gösterir (15). SSk hastaların bronkoalveolar lavaj sıvılarında yapılan proteomik analiz sonuçları da baskın Th2 sitokin profilini doğrulamaktadır (17).

Th2 baskınlığı; TGF- β , IL-4, IL-5, IL-13 gibi daha fazla pro-fibrotik sitokinler ve Interferon- γ gibi daha az anti-fibrotik sitokin salınımına yol açmakta bu da kollajen sentezi, miyofibroblast transdiferansiasyonu ile daha fazla fibrozise sebep olmaktadır. Aktive edilmiş makrofajlar, monositler ve dendritik hücreler T-hücrelerini ve B-hücrelerini aktive ederek ve ayrıca pro-fibrotik ve pro-inflamatuar sitokinler üreterek vasküler hasarı ve fibrozu desteklemektedir (1)

SSk de otoantikorların üretimi, hipergamaglobulinemi B lenfositlerin patogeneğinde ki rolünü desteklemektedir. B hücre fonksiyonlarında ki anormalliklerin otoantikor üretiminden bağımsız olarak sistemik otoimmünitenin indüklenmesine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (18).

Fibrozis, SSk'nin baskın patolojik bulgusudur ve gastrointestinal sistem (ağızdan rektuma kadar herhangi bir yer), tiroid bezi, tükürük bezleri ve hatta penil kan damarları dahil olmak üzere diğer organlarda görülebilir (1)

SSk de fibrotik süreç, fibroblasttaki aşırı aktivasyona, yeniden programlamaya ve normal homeostatik özelliklerin kaybına dayanır. Son çalışmalar çoklu hücre tiplerinin miyofibroblastlara yol açtığını, fibroblastların ve miyofibroblastların heterojen olduğunu ve çok sayıda (öncelikle immün) hücrenin fibroblastların aktive edilmiş bir miyofibroblastlara geçişi üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir. SSk'de, bu farklılaşma süreci, TGF- β ve Wnt / β - Catenin sinyalleme gibi iyi bilinen sinyalleşme basamaklarının yanı sıra epigenetik yeniden programlama ve tanımlanmış bir dizi hücresel yolağı içerir.

Miyofibroblastlar, hem ekstrasellüler matriks (ECM) sentezine katılarak hem de kontraktil düz kas hücrelerinin hücre iskelet özelliklerini göstererek bağ dokusunun yeniden şekillenmesini düzenler (19).

2.5. SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ

Sistemik skleroz tanısında 1980 yılında Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) tarafından geliştirilen sınıflandırma kriteri kullanılmakta iken, erken evre SSk lı hastaların tanı almasındaki düşük duyarlılık ve SSk hakkındaki bilgilerdeki ilerlemeler nedeni ile ACR ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) SSk için yeni sınıflandırma kriteri ortaya sundu (20). Bu kriterler puana dayalı olup skoru 9 veya daha fazla olan hastalar SSk olarak sınıflandırılabilir (1).

Tablo 1. 2013 ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri

| Madde | Alt madde | Skor |
|--|---|--------|
| Parmaklardan metakarpofalangeal eklemlerin proksimaline uzanan bilateral cilt kalınlaşması | - | 9 |
| Sadece parmaklarda cilt kalınlaşması | Ödemli (puffy) parmaklar Sklerodaktili(MKF ve DIF arası) | 2 4 |
| Parmak ucu lezyonları | Parmak ucu ülserleri Parmak ucu pitting skarları | 2 3 |
| Telenjektazi | - | 2 |
| Anormal tırnak kapiller paterni | - | 2 |
| Raynoud fenomeni | | 3 |
| Akciğer hastalığı (maksimum skor 2) | İntersitisyel akciğer hastalığı Pulmoner arteriyel hipertansiyon | 2 2 |
| SSk ile ilişkili otoantikör pozitifliği | Anti-sentromer Anti-topoizomeraz Anti-RNA polimeraz III | 3 |
| * Total skoru ≥ 9 olan hastalar kesin SSk tanısı alır. Total skor, her bir kategorideki saptanan maksimum puanların toplamı ile belirlenir. *MKF: Metakarpofalangeal eklem DIF distal interfalangeal eklem | | |

Tablo 2. _ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterlerindeki öğelerin/alt öğelerin tanımları

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

2.6. KLİNİK BULGULAR

Sistemik skleroz, mikro ve makro vasküler hastalığa dönüşen endotel hasarı ve ardından cilt, akciğerler, böbrekler, kalp ve gastrointestinal sistemi içeren klinik semptomların ortaya çıkması ile karakterizedir (21). Etkilenen bireyler arasında klinik sunumda önemli farklılıklar olan multisistemik bir hastalıktır (1).

2.6.1. Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni, soğuk ve/veya duygusal strese yanıt olarak epizodik renk değişiklikleri, soğukluk/solukluk, siyanoz ve hiperemi ile karakterize vazospastik bir

hastalıktır (22). Prevalans tahminlerinin %4 ila %30 arasında değiştiği gösterilmiştir (23).

Primer raynaud fenomeni; kan damarlarında ve/veya bunların innervasyonunda fonksiyonel değişiklikler ile karakterize selim bir durumdur. Genellikle otoantikorların negatif olması, tırnak kapilleroskopi bulgusunun normal olması ile karakterizedir. Tanımı gereği aşıkar bir bağ dokusu hastalığına ilerlemesi beklenmez; fakat bazı çalışmalarda ilk olarak primer raynaud fenomeni tanısı alan kişilerin %12-%20' sinde sekonder raynoud fenomeni geliştiği öne sürölmektedir(22).

Sekonder raynoud fenomeni; iskemik cilt lezyonları, pozitif otoantikorlar, kapilleroskopik anormallikler ve bağ doku hastalıklarının düşündüren klinik özellikler ile karakterizedir (23).

Raynaud fenomeni SSk'nin erken bir özelliğidir ve SSk'li hastaların %95'inden fazlasında göröölür. Hastalar üç rengi (beyaz-mor-kırmızı) birlikte bildirmeyebilir. Özellikle Sınırlı kutanöz SSk'de visseral tutulumdan birkaç yıl önce gelişebilir; ancak Diffüz kutanöz SSk'de Raynaud'lar cilt değişikliklerinden hemen sonra veya aynı anda ortaya çıkabilir. SSk'de Raynaud'un neden olduğu vazospastik hasar, altta yatan nonvaskülitik vaskülopati ve damar esnekliğinin kaybına yol açıp komplike hale gelebilir. Dijital pitting, dijital ülserasyon ve otoampütasyona yol açabilir (1).

2.6.2. Cilt Tutulumu

Deri tutulumu SSk'nin en belirgin özelliğidir ve değişen derecelerde ve şiddette SSk'li hemen hemen tüm hastalarda mevcuttur. Cilt tutulumunun üç aşaması; ödematöz faz, endüratif/fibrotik faz, atrofik fazdır (24).

Ödematöz faz, puffy parmak evresi olarak da bilinir. İnflmasyon ve ellerde non-pitting ödem ile ilişkilidir ve birkaç ay sürebilir. Kaşıntı, yanma ağrısı ve eritem yaygındır. Ödem alttaki yapıların sıkışmasına neden olabilir ve karpal tünel sendromu gibi kompresyon nöropatileri yaygındır (1).

Endüratif faz/ fibrotik faz; tekrarlayan iskemik krizler trofik değişikliklere yol açar. Ekstremitelerin distal kısımlarının derisi kalınlaşır gerilir, gergin parlak bal mumu benzeri bir görönüm oluşur. Parmaklar daha ince ve solgun göröölür, salar dökölür. Tutulum her zaman parmaklarda başlar (sklerodaktili), metakarpofalangeal eklemlerin

proksimaline kadar uzanır. Cilt kalınlaşmasının bir sonucu olarak fleksiyon kontraktürleri gelişir, eklem derisi kıvrımları kaybolur, eklemler fleksiyonda sabitlenir ve eller pençe görünümünü alabilir (24).

Kutanöz ve yumuşak doku sklerozu yüzü de etkiler. Yüz derisi sertleşir, mimik kıvrımları kaybolur, dudaklar incelik ve burun keskinleşir, yüzdeki tüyler dökülür. Alt ve üst dudakta derin kırışıklıklar oluşur. Yüz tutulumu ile ifade kaybı oluşur maske yüz veya fare yüz görünümü oluşur (25).

Mikrostomi, perioral yumuşak doku sklerozuna bağlı ağız açıklığının azalmasıdır. SSk'nin %52-80'inde meydana gelen SSk'nin ana oral tutulumudur. Diş çürükleri, periodontal hastalıklar veya diğer oral enfeksiyonlara sebep olabilir (24). SSk de hiper ve hipopigmentasyon dahil çeşitli kutanöz pigmenter değişiklikler tarif edilmiştir. En karakteristik cilt pigmentasyon değişikliği tuz-biber benzeri görünümdür (26).

Atrofik faz; genellikle yıllar sonra ortaya çıkar ve bazen görülebilir. Bu faz sırasında özellikle gövde ve üst kollardaki cilt, subkutan doku fibrotik olmasına rağmen yumuşamaya ve klinik olarak normal cilde dönmeye başlayabilir (1).

Telenjiektaziler SSk'de kılcal damarların genişlemesine bağlı olarak özellikle ellerde, yüzde, mukozal yüzeylerde ve bazen de gövdede sık görülmektedir.

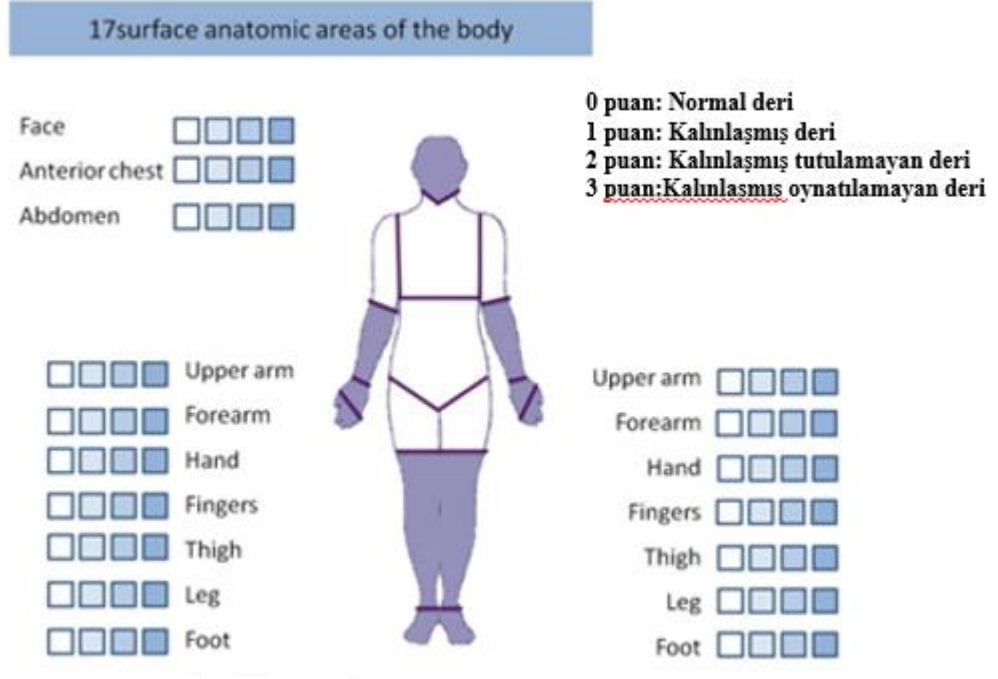
Basınç uygulandığında telanjektaziler solarlar. Telenjektazi sayısının pulmoner hipertansiyon riskinin artması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (1). SSk'nin cilt tutulumunun diğer bir sık görülen özelliği, doku hipoksisi, kronik inflamasyon, mekanik stres veya lokal travma nedeniyle serum kalsiyum ve fosfor düzeylerinden bağımsız olarak subkutan dokuda kalsiyum birikmesidir. Kalsinozis hastaların neredeyse dörtte birini etkiler antisentromer antikör varlığı ile ilişkilidir. Lezyonlar ekstremitelere simetrik ve nadiren gövdeye dağılmış olarak beyaz papüller veya sert kıvamlı subkutan nodüller ile karakterizedir (27)

Kalsinozis lokal ağrı, inflamasyon, irritasyon, cilt ülserasyonu ve ikincil enfeksiyon, kas atrofisi, eklem kontraktürlerine neden olur. Tanı genellikle klinik olarak veya düz grafi ile konur (24).

SSk'deki cilt tutulumu ve şiddeti Modifiye Rodnan cilt skoru (mRSS) (Resim 1) ile değerlendirilir (28). Toplam 51 puan için 17 noktada cilt kalınlığını ölçen onaylanmış

bir testtir. Rodnan cilt skorunun kaydedilmesi teknik olarak basit, özel ekipman gerektirmemesine ve invaziv olmamasına rağmen, hastalığın dalgalı doğal seyri nedeni ile hastalığın değerlendirilmesi zorlaşır (29).

Şekil 1. Modifiye Rodnan Cilt Skoru (24)



Yüksek frekanslı ultrason, farklı cilt kalınlıklarını ayırt edip dermal kalınlığın kesin değerlendirmesini yapar; fakat klinik uygulamada benimsenmesi henüz yaygın değildir. Erken cilt tutulumu da dahil olmak üzere, SSk'deki nispeten bilinmeyen hastalık patogenezine ve değerlendirmesine ilişkin yeni bilgiler yüksek frekanslı ultrason tarafından sağlanabilir. Aynı zamanda dijital ülserlerin hem değerlendirilmesinde hem de takibinde faydalı olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca, son zamanlarda yapılan birkaç çalışma, sistemik sklerozda cilt tutulumunu araştırırken elastosonografinin kullanıldığını bildirmiştir (28).

2.6.3. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

SSk'li hastaların hemen hepsinde kas-iskelet sistemi semptomları görülür. Kas iskelet sistemi bulguları arasında; yumuşak doku değişiklikleri, tendon kılıflarının ve fasyanın fibrozisi sonucu gelişen tendon sürtünme sesi/tendon krepitasyonu, terminal falankslarda rezorpsiyon (akro-osteoliz), sinovit/tenosinovit, yumuşak doku

kalsifikasyonları ve proksimal kas güçsüzlüğü yer alabilir (28). Fleksör tenosinovit ve/veya karpal tüneldeki kalsifiye birikimlere bağlı karpal tünel sendromu görülebilir (30). Artralji, SSk hastalarında çok yaygındır hastaların %38 ila %97'sinde görüldüğü bildirilmiştir. Eklem semptomları, hastalığın başlangıcında veya öncesinde ortaya çıkabilir. SSc'li 7286 hastayı içeren Avrupa Skleroderma Çalışma ve Araştırma Grubu (EUSTAR) veri tabanından yapılan bir analizde, sinovit sıklığı %15 olarak bulunmuştur (31).

SSk'li hastaların %10' unda polimiyozite benzer bir inflamatuvar miyopati veya miyozit görülebilir. SSk'de doğrudan kas tutulumu nedeniyle kas fibrozisi ve atrofiye yol açan bir miyopati de görülebilir. Bu hastalarda hafif derecede yüksek kas enzimleri olabilir. Biyopside fibrozis ve atrofi görülür; fakat inflamasyon çok azdır veya hiç olmaz. SSk'deki miyopati, genel olarak kötü prognozla da ilişkilidir (1).

2.6.4. Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal sistem, sistemik sklerozda en sık etkilenen iç organ sistemidir. SSk, özofagustan anorektuma kadar gastrointestinal yolun herhangi bir bölgesinde fonksiyon bozukluğuna yol açabilir (32).

Oral kavite tutulumu; hastaların yaklaşık %20 sinde çiğneme zorluğu ve kötü diş hijyeni, dil frenulumunda kalınlaşma, periodontal hastalıklar, mandibular rezorbsiyon gelişir. Hastaların yaklaşık %25inde orofaringeal disfaji rapor edilmiştir. Diffüz SSk tanılı hastalarda dil kanseri insidansında artış bildirilmiştir (33).

Özefagus tutulumu; semptomlar alt özefagus sfikter basıncının azalmasına ve peristaltizmin azalmasına bağlanmıştır. Gastroözefageal reflüye bağlı mide yanması, kronik öksürük, ses kısıklığı; özefagus dismotilitesine bağlı disfaji, odinofaji ve göğüs ağrısı gibi semptomlar görülebilir(34). Barrett's özofagusu ve adenokarsinom varlığının da SSk'li hastalarda arttığı bildirilmiştir (35). Özofagus hastalığı uzun süre asemptomatik kalabilir. Asemptomatik dönemde hastaların dörtte üçünde akciğer tomografisinde özofagus dilatasyonu ve endoskopide özofagus anormallikleri görülebilir (34). Son veriler, asemptomatik hastalarda bile, SSk'deki özofagus hastalığının interstisyel akciğer hastalığının gelişimi ile bağlantılı olduğuna ve

gastroözefageal reflüsü olan hastaların interstisyel akciğer hastalığı geliştirdiğine işaret etmesi nedeni ile özel ilgi konusu olmuştur (36).

Özofagus tutulumu ile pulmoner hastalık arasında nedensel bir ilişki kanıtlanmasa bile, SSk'li hastalarda, mide salgılarının trakeobronşiyal aspirasyonu sonucunda zamanla pulmoner fibrozise yol açtığı varsayılmaktadır (34).

Mide tutulumu; gastrik antral vasküler ektazi (GAVE) ve gastropareziyi içerir. GAVE'li hastaların çoğu demir eksikliği anemisi ile başvurur, ancak GAVE'nin kendisi SSk hastalığının özelliği olabilir. SSk'de gastroparezi, midedeki otonomik disfonksiyondan kaynaklanır, bu da mide kompliyansının bozulmasına ve mide boşalmasının gecikmesine neden olur. SSk hastalarının %50 kadarı erken doyma, bulantı, şişkinlik ve karın ağrısından şikayet etmektedir(37).

Alt gastrointestinal sistem tutulumu; ince bağırsak tutulumu ile ilişkili ana klinik durumlar, kronik intestinal pseudo-obstrüksiyon, pnömatozis sistoides intestinalis (ince bağırsak duvarındaki havanın neden olduğu radyolüsent kistlerle karakterize nadir bir radyografik tanı), ince bağırsakta aşırı bakteri üremesi ve jejunal divertiküllerdir. Hastalarda bulantı, kusma, şişkinlik, karında şişkinlik/ağrı, ishal veya malabsorpsiyona bağlı sistemik semptomlar gibi çok çeşitli semptomlar vardır (33).

SSk'li hastaların %20-50'sinde kolon tutulur. Bozulmuş gastrokolik yanıtla bağlı olarak kolonik motilitede azalma söz konusudur. Konstipasyon, toksik megakolon, transvers ve sigmoid kolon volvulusu, telenjektazi, stenoz ve ayrıca geniş ağızlı divertiküller görülebilir (37). Ayrıca azalmış anal sfinkter tonusu, rektal prolapsusa ve inkontinansa yol açabilir (1).

SSk ile ilişkili en yaygın karaciğer hastalığı, aynı zamanda anti-sentromer oto-antikoru ile de ilişkili olan primer biliyer sirozdur. SSk de otoimmün hepatit, idiyopatik portal hipertansiyon, nodüler rejeneratif hiperplaziye bağlı intrahepatik portal hipertansiyon ve primer sklerozan kolanjit gibi durumlarda bildirilmiştir (37).

2.6.5. Pulmoner Tutulum

Pulmoner hastalıklar, SSk'li hastalarda en önemli mortalite nedenidir. İnterstisyel akciğer hastalığı ve/veya pulmoner hipertansiyon SSk nin karakteristik tutulumudur. Daha az görülen belirtiler ise plörit, obstrüktif hava yolu hastalığı, aspirasyon

pnömonisi, pulmoner hemoraji ve kriptojenik organize pnömonidir. SSk'deki pulmoner hastalık, klinik olarak asemptomatik hastalıktan ciddi morbiditeye sahip ilerleyici solunum yetmezliğine kadar değişebilir (1).

İnterstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), SSc'de ölümlerin sırasıyla %33 ve %28'ini oluşturan önde gelen iki ölüm nedenidir. Sistemik skleroz ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (İAH) olan hastaların sağkalımının 10 yılda %29-69 olduğu bildirilmektedir. Erken otopsi çalışmaları hastaların %100'ünde parankim tutulumu olduğunu göstermiştir. SSk-İAH hastalarının sıklığı ve prognozu göz önüne alındığında, pulmoner hastalığı potansiyel olarak geri döndürülebilir bir aşamada erken tanımlamaya çalışmak esastır. Hastalar, tanı anında Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (HRCT) ve Solunum Fonksiyon Testi (SFT) ile İAH şiddeti değerlendirmesi ve ardından İAH ilerleme riskinin değerlendirilmesi ile sınıflandırılmalıdır. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde, HRCT' deki hastalığın kapsamının hem mortalite hem de İAH progresyonunun bağımsız bir öngörücüsü olduğu sonucuna varılmıştır (38).

SSk de interstisyel akciğer hastalığı anti-topoizomeraz antikoru olan hastalarda, olmayan hastalara göre daha yaygın olduğu ve antisentromer antikoru olan kişilerde nispeten daha nadir olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar (2012 ve 2019 arasında) ile; anti-nötrofil sitoplazmik antikoru, antikardiolipin, anti-U11/U12, anti-Th/To, anti-PM-Scl, antiRo 52 ve anti-NOR90 dahil olmak üzere diğer otoantikoru da İAH ile ilişkili bulunmuştur. Otoantikoru ek olarak, araştırmacılar, SSk de İAH öngörücüleri olarak moleküler belirteçlerin rolüyle giderek daha fazla ilgilenmektedir. Bu moleküler belirteçler arasında sitokinler (IL-6 ve IL-34), kemokinler (CXCL4 ve CCL18), enzimler (kitinaz-1 ve lisil oksidaz), matris proteinleri (tenascin-C ve kırkırdak oligomerik matris proteini), enflamatuvar proteinler (serum amiloid A) ve pnömosit ürünleri (yüzey aktif madde proteini D gibi) yer almaktadır. Mikro-RNA'lar da araştırılmıştır ve geriye dönük çalışmalarda hastalığın öngörücüleri olarak tanımlanabileceği birkaç aday vardır (39)

SSk de İAH progresif hastalığı solunum fonksiyon testleri ile değerlendirildiğinde; zorunlu vital kapasite (FVC) seviyelerinde başlangıca göre >%10 veya FVC'de \geq %5 ila <%10 nispi düşüş ve Karbon monoksitin Difüzyon Akciğer Kapasitesinde (DLCO)

\geq %15 nispi düşüş olarak tanımlanır. Tek başına DLCO aynı zamanda mortalitenin en tutarlı öngörücülerinden biridir(38). SSk ile ilişkili en sık interstisyel akciğer hastalığı paterni %78 oranında nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) bulunmuştur, çoğunlukta fibrotik alt tiptir (%76). Kalan hastalarda olağan interstisyel pnömoni (UIP) ve diğer IAH paternleri gözlenmiştir. IAH paterni mortalite ile ilişkili değildir (40). SSk nin en yaygın HRCT bulguları; buzlu cam görünümü ve NSIP ın özelliklerini yansıtan retiküler görünümdür (41) Bu patern alveoler inflmasyondan ziyade fibrozise bağlı traksiyon bronşiektazisi ile ilişkilidir (42).

Nadiren de pulmoner fibrozisin histolojik UIP modelini yansıtan bal peteği görünümü mevcuttur. Plöroparankimal fibroelastaz yakın zamanda tanımlanmış İAH olup SSk li bir dizi hastada da bildirilmiştir. IAH ile birlikte bulunan amfizem, kombine pulmoner fibrozis ve amfizem olarak adlandırılır, SSk' de de görülür. İlginç bir şekilde, SSk-IAH ve amfizemi olan hastaların bir kısmı asla sigara içmemiştir, bu da amfizemin patogeneğinde inflamatuvar/fibrotik süreçlerin olası bir rolü olduğunu düşündürmektedir (40).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon sistemik skleroz hastaların %8 ila 12'sinde meydana gelir. Hastalığın erken döneminde asemptomatik olma eğilimindedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişen hastalar genellikle 60 yaş üstü, kadın cinsiyet (%84),sınırlı kutanöz skleroderma (%90) ve difüzyon kapasitesi (DLCO) < %50 olan hastalardan oluşmaktadır (43). Anti sentromer antikor, U1-RNP ve U3-RNP antikorlarının pozitifliği PAH riskini artırır. Bu hastalarda NT-proBNP kan seviyeleri yükselebilir, (1).

SSk'de PAH'ın yüksek prevalansı göz önüne alındığında, yıllık tarama yaygın olarak önerilir, ardından diğer ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon belirtileri olsun veya olmasın triküspit yetersizlik jet hızı yükselmişse (> 2.8 m/s) sağ kalp kataterizasyonu önerilir. Diğer ekokardiyografik pulmoner hipertansiyon işaretleri interventriküler septumun düzleşmesi, yüksek erken diyastolik pulmoner yetersizlik hızı (> 2,2 m/s) ve sağ atriyum alanı > 18 cm² olmasıdır. PAH tanısı, sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmalıdır (43).

2.6.6. Kardiyak Tutulum

SSk'nin kardiyak belirtiler arasında; kardiyak fibrozis, miyozit, iletim sistemi anormallikleri, koroner arter hastalığı, perikardiyal hastalık ve kalp yetmezliği bulunur. Tahmini klinik prevalansı %15 ila %35dir (44).

Hastalık ilerledikçe, küçük koroner arterlerin ve arteriyollerin kalıcı yapısal anormallikleri, koroner akış rezervinin azalmasına neden olarak miyokardiyal mikrodolaşım bozukluklarına yol açabilir (45). Miyokardiyal fibrozis SSk'de daha sonra ortaya çıkar ve diyastolik ve sistolik disfonksiyona yol açar (46).

Her iki ventrikül de miyokardiyal fibrozdan etkilenebilir, bu da miyokard dokusunun gevşemesinde bozulmaya, ventrikül kütlesinde artışa ve diyastol sırasında ventrikül duvarlarının hareketinde azalmaya neden olabilir. Bazı çalışmalarda SSk'de kardiyak tutulumun gelişmesinde ateroskleroz ve makrovasküler kalp hastalığının ana rolü olduğu kabul edilmektedir (44).

2.6.7. Renal Tutulum

Böbrek tutumu; SSk nin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Bazı bireyler başlangıçta asemptomatiktir. Hafif proteinüri, mikroskobik hematüri de görülebilir. Hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu gelişinceye kadar hastalık yavaş bir seyir izleyebilir(47). Renal kriz romatolojideki birkaç acil durumdan biridir.

Malign hipertansiyon, oligürik akut böbrek yetmezliği, pulmoner ödem ve vakaların yaklaşık %40'ında mikroanjyopatik hemolitik anemi, ensefalopati ve nöbetlerle birlikte merkezi sinir sistemi tutulumu ile karakterizedir (47). Renal kriz gelişimi için risk faktörleri arasında Afrikalı-Amerikalı ırk, perikardiyal efüzyon, palpabl tendon krepitasyonları, yeni başlangıçlı anemi, DkSSk, anti-RNA polimeraz III antikoru ve yüksek doz (veya hatta kronik düşük doz) kortikosteroid kullanımı yer alır. Renal kriz için kötü prognostik faktörler ise erkek cinsiyet, ileri yaş başlangıç ve 3 mg/dL'den fazla serum kreatinin bulunmasıdır (1).

2.6.8. Diğer Tutulum

Tiroid bezinin fibrozisine bağlı hipotiroidizm SSk'li hastaların %15 kadarında görülür. Ayrıca otoimmün tiroid hastalıkları (Hashimoto tiroiditi ve Graves hastalığı) SSk'li

hastalarda daha sık görülür. SSk'li hastalar, primer biliyer siroz, sekonder Sjögren sendromu gibi diğer otoimmün hastalıklar için ve depresyon gibi psikolojik bozukluklar açısından da yüksek risk altındadır (1).

2.7. AYIRICI TANI

Sistemik skleroz klinik bir tanıdır. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken başlıca hastalıklar; eozinofilik fasiit, skleromiksödem, sklerödem, nefrojenik sistemik fibrozis, eozinofili myalji sendromu, toksik yağ sendromudur (1)

2.8. OTOANTİKOR TESTLERİ VE LABORATUVAR BULGULARI

Sistemik sklerozda antinükleer antikor varlığı hastaların %90-95'inde saptanabilir. SSk için spesifik birkaç otoantikörler vardır. Bunlar anti topoizomeraz I, anti sentromer antikor, RNA polimeraz III enzimini hedef alan anti RNA polimeraz III, fibronükleer proteinleri hedef alan anti-U11/U12 RNP, anti-U1 RNP, anti-U3 RNP ve nükleoler antijenleri hedef alan anti-Th/To, antiNOR 90, anti-Ku, antiRuvBL1/2 ve anti-PM/Scl otoantikörleridir.

Belirli bir antikor tipinin saptanması, olası bir organ tutulumunu, prognozu tahmin etmede önemlidir ve tedavi üzerinde etkisi olabilir (48).

Tablo 3. SSc de otoantikörler ve klinik ilişkileri (48).

| Antinükleer antikorlar | Prevalans | Tip | Organ tutulumu ve ilişkili hastalıklar |
|--|-----------|------------------|---|
| Anti-topoizomeraz I (Scl-70) | % 9.4–42 | Diffüz | İAH, renal kriz, hastalığın erken döneminde dijital ülserler |
| Anti-sentromer antikor (ACA) | % 20–40 | Sınırlı | PAH, hastalığın geç döneminde dijital ülserler |
| Anti-RNA polimeraz III | % 11 | Diffüz | Yüksek malignite riski, renal kriz, gastrik antral vasküler ektazi |
| Anti-U3 RNP | % 4–10 | Diffüz / Sınırlı | İAH, PH, renal kriz, miyokardiyal fibroz, gastrointestinal tutulum, miyozit |
| Anti-U1 RNP | % 6–7 | Sınırlı | MKDH, artrit, miyozit |
| Anti-Th/To | % 2–5 | Sınırlı | İAH, PH miyozit |
| Anti-NOR 90/hUBF | % 4.8 | Sınırlı | Romatoid artrit, Sjögren sendromu |
| Anti-U11/U12 RNP | % 3 | Diffüz / Sınırlı | İAH, PH |
| Anti-PM/Scl | % 2 | Sınırlı | Miyozit overlap |
| Anti-Ku | % 1.5–5 | Sınırlı | Miyozit, artrit |
| İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı MKDH: mikst konnektif doku hastalığı PAH: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon PH: Pulmoner hipertansiyon | | | |

SSk hastalarında anemi gelişebilir hastaların tam kan sayımı ile değerlendirilmesi önerilir. 24 saatlik idrar proteini veya spot idrar proteini/kreatinin oranı ile birlikte böbrek fonksiyonu yakından izlenmelidir. İnflamatuvar belirteçler genellikle normaldir, ancak aktif inflamatuvar miyopati veya inflamatuvar artriti olan hastalarda bu belirteçlerde önemli bir yükselme görülebilir. Kreatin kinaz ve aldolaz dahil olmak üzere kas enzimleri, özellikle inflamatuvar miyopati mevcut olduğunda yükselebilir (1).

2.9. TEDAVİ

Hastalığın doğal seyrini değiştirebilecek kesin bir tedavi veya evrensel olarak kabul edilmiş hastalık modifiye edici bir ajan yoktur. Ajanlardan herhangi birinin etkinliğini doğrulayan büyük randomize kontrollü çalışmaların genel bir eksikliği olmasına rağmen, çeşitli ajanlar SSk'nin çeşitli belirtileri için incelenmiştir. Siklofosfamid, mikofenolat mofetil, metotreksat), azatioprin ve hidroklorokin bunlardan bazılarıdır. Siklosporin, infliximab ve rituksimab hakkında sınırlı veri vardır (1).

2.9.1. Raynaud Fenomeni Tedavisi

İlk tedavi yaklaşımı, sigara içme ve soğuğa maruz kalma gibi vazokonstriksiyonu şiddetlendiren aktivitelerden kaçınmak, yaşam tarzı değişikliğidir. Birinci basamak tedaviler nitratları, fosfodiesteraz 5 inhibitörlerini (PDE5) ve kalsiyum kanal blokerlerini (KKB) içerir. KKB'ler, hem vazokonstriktif atak şiddetini hem de haftalık ortalama atak sayısını azaltır. KKB'ler kontrendike ise, veriler sınırlı olmakla birlikte anjiyotensin reseptör blokerleri, serotonin geri alım inhibitörleri ve bosentan gibi endotelin reseptör antagonistleri tedaviye yardımcı olabilir. Tedavi seçiminden bağımsız olarak, tüm hastalar nazal dekonjestanlar ve amfetaminler gibi vazokonstriksiyona neden olan ilaçlardan kaçınmalıdır (49).

2.9.2. Cilt Tutulumu Tedavisi

Metotreksat, siklofosfamid, mikofenolat mofetil, siklosporin, azatioprin gibi ajanlar cilt tutulum için kullanılmıştır. İntravenöz immünoglobulinin SSk'de uzun hastalık seyrinde cilt tutulumu üzerinde faydasının gösterildiği çalışmalar mevcuttur. Antifibrotik tedavi olarak rituksimab ve D-penisilamin de denenmiştir (50).

Antihistaminikler ve topikal nemlendirici ajanlar kaşıntıya yardımcı olabilir. Telenjektaziler genellikle herhangi bir tedavi gerektirmez, ancak lazer tedavisi

kozmetik amaçlı düşünülebilir. Kalsinoziste hiçbir tıbbi tedavinin etkili olduğu kanıtlanmamıştır (1).

2.9.3. Kas İskelet Sistemi Tutulumu Tedavisi

Farmakolojik tedaviler daha çok destekleyici ve semptomatiktir. Artraljisi olan hastalarda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar tercih edilebilir. İnflamatuvar artritte ise düşük doz kortikosteroidler tercih edilebilir ancak renal kriz riski taşıyan hastalarda dikkatli olunmalıdır. İnflamatuvar artrit hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar), TNF inhibitörleri ile de tedavi edilebilir.

Tocilizumab ve bir kostimülator sinyal modulatorü olan abatacept'in, 20 hastayı kapsayan küçük bir gözlemsel çalışmada refrakter SSk artritinin tedavisinde güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Biyolojik DMARD'ların etkinliğini ve güvenliğini belirlemek için yeterli takipli büyük kontrollü randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (51).

Metotreksat ve azatioprin gibi immünosupresif ajanlar, SSk'deki inflamatuvar miyozitin tedavisinde etkilidir. SSk'de noninflamatuvar miyopatinin tedavisi zordur ve fizik tedavi ve egzersizler immünosupresif ajanlardan daha faydalıdır (1).

2.9.4. Pulmoner Tutulum Tedavisi

SSk-İAH için tedavi süresi, sürekli bir fayda sağlamak için 1 yıldan uzun olmalıdır; mikofenolat mofetil (MMF), siklofosfamid ile tedavi, akciğer fonksiyonunda, radyografik fibroziste ve yaşam kalitesinde kısa süreli iyileşmelere yol açar. MMF, siklofosfamide göre daha güvenli ve daha iyi tolere edilmektedir (52).

Siklofosfamid ve MMF dirençli vakalarda rituksimab (RTX) tercih edilebilmektedir. Yakın tarihli prospektif bir çalışmada RTX ile tedavi edilen grup ile RTX almayan grup karşılaştırılmış hastalar arasında akciğer fonksiyonunda farklılık görülmemiştir. Araştırmacılar bunun nedeninin RTX almak üzere seçilen hastaların daha şiddetli ve ilerleyici bir akciğer hastalığı olmasından kaynaklandığını düşünmektedir. Yakın tarihli yapılan bir diğer randomize kontrollü çalışmada ise; RTX ile tedavi edilen grup ile siklofosfamid tedavisi alan grup karşılaştırılmıştır. RTX ile tedavi edilen grupta 6 ay içerisinde zorlu vital kapasitede bir iyileşme gösterilmiştir. Siklofosfamidin ise etkisi yoktur (53).

Yakın zamanda yapılan randomize kontrollü çalışmada (SENSCIS çalışması) tirozin kinaz inhibitörü olan nintedanibin FVC deki düşüş oranını azaltarak İAH ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir. Nintedanib alan hastaların %76 sında diyare bildirmiştir. SSk ile ilişkili alt gastrointestinal sistem tutulumu olan hastaları tedavi ederken bu advers etki dikkate alınmalıdır (54).

Pulmoner arteriyal hipertansiyon tedavisi için fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (tadalafil, sildenafil), endotelin reseptör antagonistleri (bosentan, sitakssentan, ambrisentan, masitentan) ve/veya prostasiklin analogları (epoprostenol, treprostinil, beraprost, iloprost) tercih edilebilir (1).

Soluble guanilat siklaz aktivatörü olan riociguat ve selektif prostosiklin agonisti selexipag pulmoner arteriyal hipertansiyon için yeni gelişen tedavilerdendir (52).

2.9.5. Kardiyak Tutulum Tedavisi

Mevcut tedavi kılavuzları arasında kardiyak spesifik tedavi önerisi bulunmamaktadır (55). Skleroderma ile ilişkili kardiyak tutulumda immünosupresif ajanların veya vazodilatör tedavisinin herhangi bir etkinliğine dair bir kanıt yoktur(1) Şu anda, SSk'deki kardiyak etkilerle karşı karşıya kaldığımızda, yapabileceğimiz şey, hastalığın erken evresinde semptomatik tedavi ve müdahaledir (44).

2.9.6. Gastrointestinal Tutulum Tedavisi

Gastroözefagial reflüsü olan hastalar alkol, nikotin ve nonsteroid antiinflmatuar ilaçlardan uzak durmalıdır. Yatağın başı geceleri yükseltilmelidir. Hastalar yatmadan birkaç saat önce yemek yemekten kaçınmalı ve küçük öğünler almalıdır. Bu yaklaşım sadece reflüyü iyileştirmekle kalmaz, aynı zamanda aspirasyonu da en aza indirir (56). Histamin H2 blokerler yerine proton pompa inhibitörleri önerilmektedir. Özellikle eroziv özofajiti olan hastalarda yüksek dozlarda proton pompa inhibitörleri kullanılabilir. Gastroparezisi olan hastalar proton pompa inhibitörlerine ek olarak metoklopramid gibi motilite ajanlarından yararlanabilir. İnce bağırsakta aşırı bakteri üreme sendromu olan hastaların antibiyotiklere ihtiyacı olabilir (1).

2.9.7. Renal Kriz Tedavisi

Renal Kriz Tedavisi hipertansiyon, retinopati ve pulmoner ödem gibi renal kriz ile ilişkili diğer komplikasyonları önlemek için erken teşhis ve agresif tedavi çok önemlidir. Birinci basamak tedavi olarak ACE inhibitörleri önerilmektedir.

ACE'in tolere edilen maksimum dozlarında kan basıncı kontrolü yetersiz kalırsa, diğer antihipertansif ilaçlar (ikinci seçenek olarak kalsiyum kanal blokerleri ve üçüncü basamak tedavi olarak diüretikler veya alfa blokerler) eklenmelidir.

Anjiyotensin II reseptör blokerleri, yalnızca ACE-I'ye karşı toleransı olmayan hastalarda kullanılmalıdır. Antihipertansif tedavinin hedefi, hipotansiyondan kaçınarak sistolik kan basıncını 24 saatte 20 mm/hg ve diyastolik kan basıncını 10 mm/hg normal aralığa düşürmektir. ACE-I'in profilaktik olarak kullanımını destekleyecek herhangi bir kanıt bulunmamaktadır (57).

Glukokortikoidler, renal krizi teşvik etme potansiyel riskinden dolayı SSK hastalarında dikkatli kullanılmalıdır. SSK'nin diğer belirtilerinin tedavisi için glukokortikoidlere ihtiyaç duyulursa, düşük doz tercih edilmelidir (58).

Renal krizde plazma değişiminin kullanımına ilişkin hiçbir klinik çalışma verisi bulunmamaktadır. Sistemik kompleman aktivasyonu olan ve konvansiyonel tedaviye dirençli ciddi renal vakalarında, C5 bloker olan eculizumab, yakın zamanda olası bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (57).

2.10. FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ 23 (FGF-23)

Fibroblast büyüme faktörü (FGF) ailesi, benzer bir çekirdek protein dizisini ve yapısını paylaşan yirmi iki üyeden oluşur. Molekül kütleleri 17 kDa ile 34 kDa arasında değişir. FGF ailesi ayrıca dizi homolojilerine ve filogenilerine göre yedi alt aileye sınıflandırılır: FGF1, FGF4, FGF7, FGF8, FGF9, FGF11 ve FGF19 dur. Yedi alt aile otokrin-parakrin, intrakrin ve endokrin olmak üzere farklı etki biçimlerine sahiptir (59).

İnsan FGF reseptör (FGFR) ailesi ise FGFR1- FGFR 4 olmak üzere dört üyeden oluşur. Yapısal olarak, FGFR'ler, N terminalinde hücre dışı bir ligand bağlama alanı (üç immunoglobulin alanından D1-D3 oluşur) ve tek geçişli bir transmembran alanını

içerir. C terminalinde ise sitoplazmik tirozin kinaz alanı mevcuttur. D1 ve D2 alanları, sırasıyla reseptör oto-inhibisyonundan ve ligand-reseptör bağlanmasından sorumludur. Hem D1 hem de D2 alanları, asit kutusu olarak adlandırılan aspartik asitler açısından zengin bir dizi aracılığıyla bağlanır (59).

FGF-23 ilk kez 2000 yılında otozomal dominant hipofosfatemik raşitizm, yüksek FGF-23 serum seviyeleri ile sonuçlanan X'e bağlı hipofosfatemik raşitizm hastalarında bir gen mutasyonu yoluyla tanımlandı.

FGF-23, 12. Kromozomda bulunan FGF23 geni tarafından kodlanan 32 kDa'lık, karaciğer hatta kalp dokusu gibi farklı dokular tarafından da üretilip salgılanabilmesine rağmen, esas olarak uzun kemiklerdeki osteositler ve osteoblastlar tarafından sentezlenen bir proteindir. Endokrin etkiye sahip olan FGF19 alt ailesine aittir. Dolaşımda intakt protein ve C terminal protein olmak üzere iki formda görülür. FGF-23, tüm FGFR'ler için düşük bir afiniteye sahiptir ve reseptörlere bağlanması için bir kofaktör gerekebilir (60).

Diyet ile fosfat alımı osteositlerden FGF23'ün üretimini ve salgılanmasını uyarır. FGF-23 proksimal tübülde sodyum bağımlı fosfat taşıyıcılarının (NaPi-2a ve NaPi-2c) hücre yüzey ekspresyonunu down-regüle ederek fosfat atılımını arttırmak için doğrudan böbreği etkiler ve böylece FGF-23 serum fosfat seviyelerini düşürür. Ayrıca, 25-hidroksivitamin D'yi aktif formu olan 1,25 dihidroksivitamin D'ye dönüştüren enzim olan renal 1- α -hidroksilazı inhibe ederek dolaşımdaki aktif D vitamini seviyelerini azaltır. Paratiroid bezinden de parathormon salgılanmasını azaltır (61). FGF23 ayrıca distal renal tübüllerde kalsiyum ve sodyum reabsorpsiyonunun önemli bir uyarıcısıdır (62).

Kronik böbrek hastalığında (KBH) yüksek fosfor yükünden kaynaklı fosfor atılımını arttırmak üzere serum FGF 23 seviyeleri normale göre 1000 kata kadar artar. FGF-23 KBH dışında kalp yetmezliği, sepsis ve kardiyovasküler komplikasyonlara bağlı mortalitenin göstergesi olarak görünmektedir (63).

2.11. KLOTHO

Kuro ve ark. ilk kez 1997 yılında insanlardaki erken yaşlanmaya benzer bir fenotip sergileyen mutant bir fare bildirdi. Klotho adını Yunan mitolojisinin yaşam ipliğini

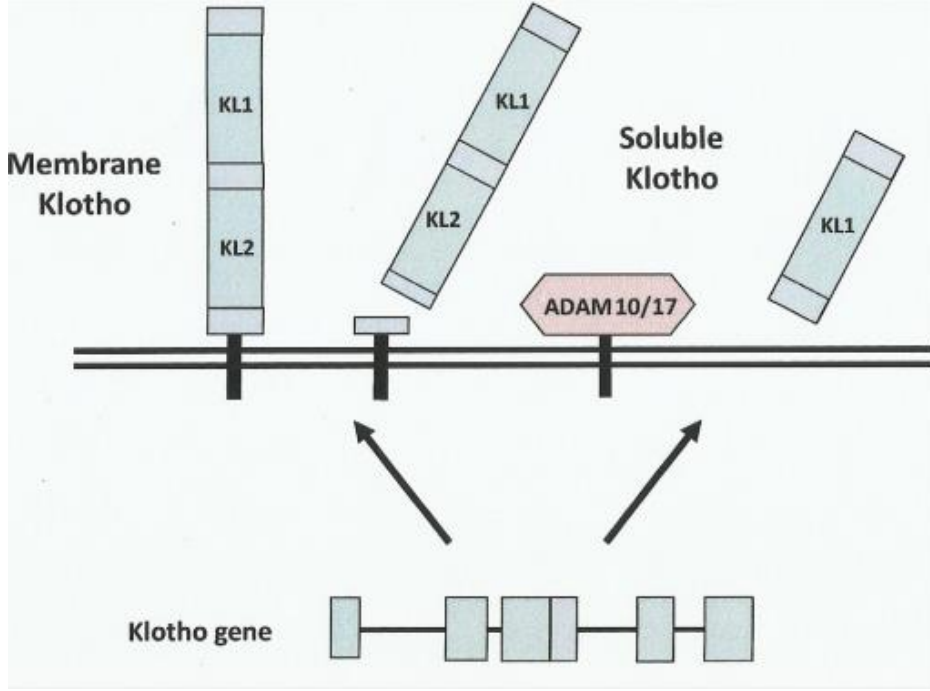
ölen tanrıçasından almış olup; kısa yaşam süresi, multi organ dejenerasyonu, vasküler kalsifikasyon, kardiyovasküler hastalıklar Klotho geninin ortadan kaldırılmış ekspresyonuna atfedildi. Klotho α - β ve γ klotho izoformlarını içeren tek geçişli transmembran proteindir. β -Klotho esas olarak karaciğerde eksprese edilir, ancak böbrek, bağırsak ve dalakta da bulunur (64). Beta Klotho'nun baskın işlevleri, safra asidi sentezi, glukoz alımı ve yağ asidi metabolizmasını içerir(65). FGF-21 ve FGF-19 dahil olmak üzere fibroblast büyüme faktörü ailesinin üyelerinin aktivitesini düzenler. γ -Klotho deride ve böbrekte eksprese edilir ve henüz rolleri çok net değildir(64).

Alfa-Klotho, insanlarda arteriyel, epitelyal, endokrin, üreme ve nöronal dokular dahil olmak üzere çeşitli doku tiplerinde eksprese edilir. İnsan alfa-Klotho geni beş ekson ve dört introndan oluşur ve 13. Kromozom üzerindedir (65).

Membran bağlı Klotho, bir KL geni tarafından kodlanan 130 kDa'lık tek geçişli bir transmembran proteindir. Klotho proteininin ekstraselüler kısmı 440 aminoasitlik KL-1 ve KL-2 olarak adlandırılan iki tekrar dizisi içerir (66) Bu tekrarlar arasındaki bağlantı, potansiyel bir proteolitik bölünme bölgesi olan dört temel amino asitten (Lys-Lys-Arg-Lys) oluşan bir dizi oluşturur (67).

Klotho proteininin hücre dışı alanı, metalloproteinazlar ADAM-10, ADAM-17 ve β -sekretaz 1 tarafından hücre zarından bölünebilir ve ayrılabilir. Hem serbest bırakılan hücre dışı alanın tamamı hem de ayrılmış KL1 ve KL2, çözünür Klotho parçacıkları olarak adlandırılır (66).Klotho'nun çözünür formu kan, idrar ve beyin omurilik sıvısında tespit edilmiştir(67).

Şekil 2. Klotho yapısı (67)



Hem membrana bağlı Klotho hem de çözünür Klotho, fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF reseptörleri 1-4'e bağlanma) için koreseptör proteinleri olarak hizmet eder. Klotho birçok sinyal yolunu düzenlemek için bağımsız olarak işlev görür. Ayrıca insülin/insülin like growth faktör-1 sinyal yolunu inhibe eder, transkripsiyon faktör ailesinden olan FOX proteinlerini aktive ederek antioksidan enzimlerin üretilmesine (örneğin; katalaz ve manganez bağımlı süperoksit dismutaz) oksidatif stresin azaltılmasına neden olur. TNF-alfa kaynaklı oksidatif hasarı da baskılar. TNF-alfa dahil olmak üzere birçok proinflamatuar genin transkripsiyon faktörü olan nükleer faktör kappa B (NF kB) nin çekirdeğe translokasyonunu önler. Klotho ayrıca profibrotik dönüştürücü büyüme faktörü $\beta 1$ ve Wnt/ β -katenin sinyalleşmesini de baskılar (66).

2.12. FGF-23 VE KLOTHO İLİŞKİSİ

FGF-23, hücre yüzey zarı a-Klotho varlığında FGFR 1c, 3c ve 4'ü aktive eder, ancak FGFR-2'yi etkinleştirmez. FGF-23'ün N-terminali ve a-Klotho'nun KL2 alanı, FGFR'ler ile etkileşime girer. FGF-23'ün C-terminali de, aktif üçlü reseptör kompleksini oluşturmak için KL1 ve KL2 alanları tarafından oluşturulan bir cebe bağlanır. Çözünür klotholarında FGF-23 ten bağımsız işlevleri vardır. Son yıllarda

FGF- 23 ün, membrana bağılı a-Klotho yokluğunda FGF reseptörlerini doğrudan aktive edebileceğini göstermiştir (68). FGF -23 ün a-Klotho ya bağılı işlevleri; mineral metabolizması (Parathormon, 1,25 dihidroksi vitamin, kalsiyumun etkileri), inflamasyon, kardiyovasküler homeostaz (renin anjiotensin aldosteron sistemi, sempatik sinir sistemi) enerji metabolizması (insülin direncini indükleyebilir) ve hematopoez (Eritropoietin, demir eksikliği ve HIF1 α dahil olmak üzere eritropoezi düzenleyen faktörler, kemik ve kemik iliğinde FGF-23 ekspresyonunu uyarır) dir(68). Birkaç grup, FGF-23'ün a-Klotho yokluğunda FGFR'leri aktive edebileceğini öne sürmüştür. Bu etkiler kalpte, nötrofillerde ve karaciğerde rapor edilmiştir(68).FGF-23 ün miyokarda FGFR4 üzerinden sol ventrikül hipertrofisine etkisi olduğu (69), enfeksiyona karşı konakçı yanıtını bozmak için nötrofillerde FGFR2'yi doğrudan aktive ettiği (70), sitokin üretimini uarmak için hepatositlerde de FGFR2'yi doğrudan aktive ettiği ileri sürülmektedir (66).

2.13. FGF-23 ve KLOTHO'NUN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

Yüksek FGF23 serum seviyeleri, evre 3-4 KBH, endotel disfonksiyonu, küçük damar hastalığı, felç ve beyin enfarktüsü ile ilişkilendirilmiştir. Dolaşımdaki artmış FGF23 seviyelerinin de vasküler kalsifikasyonu etkileyip etkilemediği hala açık bir sorudur. Voigt ve ark. normal böbrek fonksiyonu olan deneklerden alınan kalsifiye karotis aterosklerotik lezyonlarda FGF23 birikimini tanımlamışlardır. Kantitatif gerçek zamanlı PCR analizi, insan koroner arter dokusunda FGF23'ün gen ekspresyonunu doğrulamıştır. Bu da FGF23'ün damarlarda potansiyel bir parakrin etkisi olduğunu düşündürür (3).

Toplam 1199 yayından 1204 katılımcı ile yapılan 2021 Ağustos ayında yayınlanan kronik böbrek hastalarında çözünebilir klotho düzeyi ile vasküler kalsifikasyon arasındaki korelasyonu araştıran bir meta analizde KBH hastalarında azalmış sKlotho seviyesi ile artmış vasküler kalsifikasyon riski arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (71). FGF23'ün α -klotho varlığında ve yokluğunda insan koroner arter endotel hücrelerinde nitrik oksit sentezi, reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve detoksifikasyon üzerindeki etkilerini değerlendirmek için in vitro deneyler yapılmıştır. FGFR1 ve α -klotho insan koroner arterlerinin intimasında mevcuttur. Ek olarak, kültürlenmiş insan koroner arter endotel hücreleri FGFR'lerini ve a-klothoyu eksprese eder. FGF23,

FGFR1'in fosforilasyonunu spesifik olarak uyarır ve böylece reseptörü aktive eder. FGF23, ADAM17'nin ekspresyonunu arttırarak çözünür α -klotho'nun salgılanmasına da neden olur (3).

FGF23, a-klotho varlığında endotelial NO sentazın aktivasyonu ile NO salınımını uyarır. FGF-23 NADPH oksidaz 2'nin aktivasyonu ile FGF reseptörüne bağlı reaktif oksijen radikallerinin (ROS) oluşumunu da arttırır. Ek olarak FGF 23, a –klotho varlığında süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerini detoksifiye eden ROS detoksifiye edici enzimlerin ekspresyonunu uyarır, bu da FGF23'ün neden olduğu ROS üretiminin antioksidan mekanizmalar tarafından nötralize edildiğini gösterir. Nötralize edici bir antikör kullanılarak a-klotho'nun inhibisyonu gerçekleştiğinde ise FGF-23 ile uyarılan endotelial NO sentaz aracılı NO sentezinin azaldığı, süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin bloke edilerek ROS yıkılmasının azaltıldığı fakat; NADPH oksidaz 2 sinyalleşmesini ve ROS oluşumunun etkilenmediği görülmüştür. Bunlar oksidatif strese neden olup endotel disfonksiyonunu teşvik edebilir (72).

Son çalışmalar FGF-23'ün kalp üzerindeki olumsuz etkilerini kanıtlamıştır. FGF-23'ün kardiyomyositler üzerinde prohipertrofik etkisinin FGFR bağlı ancak klothodan bağımsız olarak meydana geldiği bulunmuştur. FGF-23'ün böbreklerden sodyum renal geri elimini arttırdığı buna bağlı olarak hipertansiyona ve sol ventrikül hipertrofisine (LVH) yol açtığı öne sürülmüştür. Buna karşılık başka yazarlar ise FGF-23'ün hiperfosfatemiyi yokluğunda kardiyak hipertrofiyi indüklediğini öne sürmüştür. FGF-23'ün LVH'nin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğunda henüz net değildir. Kalpte miyokard infarktüsü sonucunda da FGF-23 seviyelerinde artış olduğu görülmüştür. FGF-23 ile aritmiye (özellikle atrial fibrilasyon) yatkınlık arasında da güçlü bir ilişki bulunmuştur (73).

FGF-23 kardiyak miyositlerde FGFR-4 ü aktive edebilir, a klothodan bağımsız şekilde kan basıncı artışı ve kardiyak hipertrofiye sebep olabilir (74). Ayrıca FGF-23 ün hem in vitro hem de in vivo olarak miyokardiyal fibrozisi desteklediğini gösteren çalışmalarda mevcuttur. Bu etki; β -katenin aktivasyonunun aracılık ettiği TGF- β , kollajen I ve III birikimi ile ilişkilendirilmiştir (75).

Yapılan deneysel çalışmalar, klotho eksikliği olan farelerde kardiyak hipertrofi ve kardiyak fonksiyon bozukluğu olduğunu; buna karşılık Klotho'yu aşırı eksprese eden

farelerin ise kardiyak disfonksiyondan korunduğunu göstermiştir. Klotho eksikliği olan fareler, hiperfosfatemi ve aşırı derecede artan serum FGF-23 seviyeleri ile karakterize edilmiştir Klotho'nun yokluğunda meydana gelen kardiyak değişikliklerin Klotho eksikliğinin doğrudan bir sonucu mu yoksa aşırı derecede artan serum FGF-23 tarafından mı indüklendiği açık değildir (73).

Hücresele düzeyde, dolaşımdaki klotho'nun, Wnt/b-katenin yolunun bir antagonisti olarak kalpteki TRPC6 (geçici reseptör potansiye iyon kanalı C6) kanallarının aşağı regülasyonu yoluyla kardiyoprotektif bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kalsifiye insan aort kapakçıklarının daha düşük klotho seviyelerine sahip olduğu ve klotho uygulamasının renal ve kardiyak fibrozisi azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (76).

2.14. KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI

Karotis intima media kalınlığı (CIMT) asemptomatik hastalarda ve bilinen aterosklerotik hastalığı olanlarda kardiyovasküler risk hakkında bilgi sahibi olmada önemli bir ölçümdür. Asemptomatik bireylerde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, artan CIMT değerleri, daha yüksek inme, miyokard enfarktüsü (MI) veya kardiyovasküler mortalite riskini gösterir. Karotis plağının tanımlanması bu riski daha da artırır (77).

Vasküler hastalıkların erken evresi insanlarda endotel disfonksiyonudur. Endotel fonksiyonunu değerlendirmek için birçok non-invaziv test tercih edilebilir. Karotis intima media kalınlığı da bu testlerden biridir (78).

CIMT değerleri yaşa ve cinsiyete özgüdür ve erkeklerin kadınlara göre ortalama olarak daha yüksek CIMT'si vardır. Bu nedenle, normatif mutlak CIMT değerleri eskidir ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda belirtilen 0,9 mm gibi önceki normatif CIMT eşik değerleri kullanılmamalıdır. Amerikan Ekokardiyografi Derneği'ne (ASE) göre 75 persentil üzerindeki CIMT değerleri anormal olarak kabul edilmelidir. CIMT dağılımının 75. persentilleri 24 tıp merkezini kapsayan bir araştırma ile araştırılmış 25 yaş altı kadın ve erkeklerde 0,5 ve 0,51 mm, 80 yaş üstü sağlıklı bireylerde 0,80 ve 0,83 mm olarak belirlenmiştir.

Risk faktörlerini hesaba katıp (vücut yağ dağılımı ve ilişkili metabolik sendrom, subklinik inflamasyon, insülin direnci ve glukoz metabolizmasındaki prediyabetik bozukluklar gibi) CIMT için yaş ve cinsiyete özgü normal değerler ise önceki çalışmalarda bildirilen değerlere göre daha düşüktür. 18-29, 30-39, 40-49 ve 50-59 yaş sınıflarına göre referans limitleri kadınlarda 0,47, 0,59, 0,67 ve 0,70 mm, erkeklerde 0,47, 0,62, 0,72 ve 0,80 mm olarak tahmin edilmiştir (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran 2013 ACR / EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri'ni karşılayan sistemik skleroz tanısı almış 18-65 yaş arası 43 kişi (hasta grubu) ve 43 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) toplam 86 katılımcı çalışmaya dahil edildi. Çalışma Helsinki bildirgesine uygun olarak yapıldı ve bilgilendirilmiş hasta onamları alındı.

Overlap sendromu olanlar, karaciğer hastalığı, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlar, çeşitli maligniteler, tiroid/paratiroid fonksiyon bozukluğu olanlar, ciddi kalp kapak patolojileri, NYHA Class III ve Class IV kalp yetmezliği olanlar, son 6 haftada akut koroner sendrom ve akut serebrovasküler olay geçirenler, gebeler, emzirme döneminde olanlar, akut enfeksiyon kliniği olanlar, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi tanısı olanlar, sigara kullananlar, son 6 ay içinde D vitamini tedavisi almış olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Sağlıklı gönüllülerin ve hastaların demografik bilgileri kayıt altına alındı. Vücut kitle indeksi (VKİ) , ağırlık (kg) / boy×boy (m²) formülü ile hesaplandı. Sistemik sklerozlu hastaların poliklinik dosya kayıtlarından faydalanılarak hastalık süresi, almakta oldukları ilaç tedavileri, önceden bakılmış olan ANA, ANA testinin boyanma paterni ve sistemik tutulumları kaydedildi.

Çalışmamızda sistemik sklerozlu hastalarımızın solunum fonksiyon testlerini de değerlendirdik. Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi, yalnızca alveolar ve endotelyal yüzeyler arasındaki interstisyel boşluğu değil, aynı zamanda akciğer vasküler yatağının bütünlüğünü de değerlendirdiği için en önemli fonksiyonel testtir. Ayrıca, DLCO'nun HRCT'de IAH'nın yaygınlığına ilişkin en iyi tahmini sağladığı gösterilmiştir (79). FEV1/FVC Obstrüksiyon varlığını saptamada kullanılan bir parametre olup sağlıklı bir bireyde normal değeri %70–80'dir (80). Çalışmamızda da FEV1/FEVC oranı cut off değerini %70 kabul ettik.

Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesi düşüklüğünün şiddeti de önemlidir. %DLCO beklenen >%60 ise hafif, %40–60 ise orta, <%40 ise ağır difüzyon kusuru söz konusudur (80).Çalışmamızda hemogloblin değerine göre düzeltme yapılmış DLCO

kullandık ve DLCO kesme değerini %60 kabul ettik. SSk hafif formdan iç organ tutulumuna kadar değişen klinik heterojeniteye sahip olup hastalık sureside oldukça önemlidir. SSk ile yapılan önceki çalışmalarda da 5 yıllık kesme değeri hastalığın erken evresini temsil edilmesi amacı ile kullanılmıştır (81). Biz de çalışmamızda erken/ geç evre hastalık suresi için cutoff değerini 5 yıl olarak belirledik

Aynı anda hem FGF-23 hem klothoda ki değişiklikleri yansıtabilmek için 2018 yılında Kotylo ve ark. tarafından FGF23/ α -Klotho şeklinde yeni bir indeks tanımlamıştır (82). Biz de alışmamızda FGF-23/ α -Klotho indeksini sistemik sklerozlu hastalarda karotis intima media kalınlığı, yaş, vki, hastalık suresi, laboratuvar parametreleri ile ilişkisinin değerlendirilmesinde kullandık.

Çalışma ncesinde Pamukkale Üniversitesi Tıbbi Etik Kurulundan (28.01.2021 tarihli, karar no:1) onay alındı. Çalışma kitleri ve kullanılan malzemeler bilimsel araştırma projesi (BAP) kurulu tarafından finanse edildi (Proje no: 2021TIPF009).

3.1. LABORATUVAR ANALİZLERİ

Kan rnekleleri 12 saat açlık sonrasında sabah saat 08: 00'da alındı. Çalışmaya dahil edilen tüm katılımcılardan üre, kreatinin, aspartat transaminaz (AST), alanin transaminaz (ALT), albumin, parathormon, kalsiyum, fosfor, D vitamini, C-reaktif protein, eritosit sedimentasyon hızı aynı gün çalışıldı. Düzeltilmiş kalsiyum için; "Düzeltilmiş kalsiyum = Total Kalsiyum + $[0,8 \times (4,0 - \text{Albumin})]$ " formülü kullanıldı. Katılımcıların tüm biyokimya verileri Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarı'nda analiz edildi. Laboratuvar analizlerinde kullanılan yöntem ve cihazlar Tablo 4 'te belirtilmiştir.

Tablo 4. Laboratuvar analizlerinde kullanılan yöntemler ve cihazlar

| ANALİZ | KULLANILAN CİHAZ | KULLANILAN YÖNTEM |
|-------------|--|---|
| D vitamini | Roche Cobas 8000 – e801 ünitesi (Roche DiagnosticBasel, İsviçre) | ECLIA (Elektrokemilüminesans) – Yarışmalı |
| Parathormon | Roche Cobas 8000 – e801 ünitesi | ECLIA (Elektrokemilüminesans) – Sandviç |
| AST | Roche Cobas 8000 – e702 ünitesi | Fotometri, Enzimatik |
| ALT | Roche Cobas 8000 – e702 ünitesi | Fotometri, Enzimatik |
| Albümin | Roche Cobas 8000 – e702 ünitesi | Fotometri, kolorimetrik test (bromkrezol yeşili) |
| Üre | Roche Cobas 8000 – e702 ünitesi | Fotometri, Üreaz ve glutamat dehidrojenaz ile kinetik test |
| Kreatinin | Roche Cobas 8000 – e702 ünitesi | Fotometri,kinetik kolorimetrik test (Jaffé yöntemi) |
| Kalsiyum | Roche Cobas 8000 – e702 ünitesi | Fotometri, Spektrofotometri (5 nitro 5' metil BAPTA) |
| Fosfor | Roche Cobas 8000 – e702 ünitesi | Fotometri, amonyum molibdatın fosfor ile kompleks oluşturması |
| CRP | Roche Cobas 8000 – e702 ünitesi | Fotometri, İmmünotürbidimetri |
| ESR | Vision (YHLO - Shenzhen, China) | EDTA'lı mor kapaklı primer tüpten çalışılır Infrared LED lamba ve karşılığı detektör tüp boyunca yukarı aşağı hareket ederek ışık geçirgenlik değişimini 10 saniyede bir ölçer. Bu değişiklik ESR ile koreledir. 20 dakikada sonuç vermektedir. |

Serum FGF-23 düzeylerini belirlemek için Human Fibroblast Growth Factor -23 (FGF-23) c-Terminal ELISA Kit kullanıldı. Kit ölçüm aralığı 3.12 pg/ml-200 pg/ml, sensitivitesi 0.78 pg/ml 'dir. Plazma klotho düzeylerini belirlemek için Human Klotho ELISA Kit kullanıldı. Kit klothonun alfa formuna spesifikti. Kit ölçüm aralığı 0.156 ng/ml-10 ng/ml, sensitivitesi 0.039 ng/ml 'dir. FGF-23 (Catalog number CUSABIO-E10113h) ve Klotho (Catalog number CUSABIO-E13235h) için üretici firmanın önerileri doğrultusunda aynı prosedür uygulandı.

Her kuyucuğa 100 µl standart ve numune eklendi, üstü yapışkan şerit ile kapatıldı 37 derecede 2 saat inükübe edildi. İnkübasyon sonrasında her kuyunun sıvısı çıkarıldı fakat yıkanmadı. Her kuyucuğa 100µl Biotin-antikör eklendi ve 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Süre sonunda kuyucuklar aspire edilerek 3 kez yıkandı. Son yıkamadan sonra,

kalan yıkama Tamponu aspire edilerek çıkarıldı. Plaka ters çevirildi ve temiz kağıt havlulara bastırıldı.

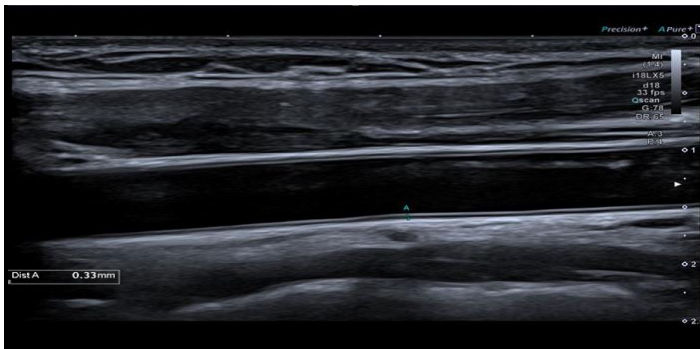
Her kuyucuğa 100µl HRP-avidin eklendi 37°C'de 1 saat inkübe edildi. Kuyucuklar tekrar aspire edildi ve 5 kez yıkandı. Işıktan muhafaza olacak şekilde her kuyucuğa 90µl TMB Substrat eklendi. 37°C'de 15-30 dakika inkübe edildi. Her kuyuya 50µl Durdurma Solüsyonu eklendi ve iyice karıştırılması sağlandı. 450 nm'ye ayarlanmış bir mikroparka okuyucu kullanarak her kuyunun optik yoğunluğu 5 dakika içinde belirlendi.

3.2. RADYOLOJİK TETKİKLER

3.2.1. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

Tüm ultrasonografi incelemeleri klinik değerlendirme ile aynı gün 12 saat açlık sonrasında, vakalara karşı kör olan 5 yıllık deneyime sahip radyolog tarafından yapıldı. Karotis intima media kalınlığı sırtüstü pozisyonda nötral solunum sırasında değerlendirildi. Sağ ve sol ortak karotis arterin plak olmayan alanlarından, karotis bifurkasyonunun 1 cm proksimalinden, 3 farklı noktadan olacak şekilde intima media kalınlık ölçümleri alındı. Bu ölçümlerin ortalaması intima media kalınlığı olarak kabul edildi. Ölçümler Canon Aplio i800 (Canon Medical Systems, Otawara, Tochigi, Japan) ultrason cihazında Multi-Frequency Ultra-wideband iDMS Linear (i18LX5) prob kullanılarak yapıldı.

Şekil 3. Ultrasonografide Karotis İntima Media kalınlığı ölçümü



3.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Araştırmanın örneklem hesabı için G*Power 3.1 programı kullanıldı. SSk ile sağlıklı kontroller arasındaki yapılmış olan çalışmalardan yola çıkarak FGF-23 ve Klotho düzeyleri arasındaki farklılığın etki büyüklüğü ($d=0,7$) olarak alındı. Tip 1 hata düzeyi (α) 0,05 alınıp çalışmanın güç düzeyi ($1-\beta$) de 0,95 alınarak araştırma için her iki gruptan en az 42 kişi alınması gerektiği hesaplanmıştır.

Analizler SPSS 22,0 programı ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri ile yapıldı. İki grup arasında normal dağılan paramaterelerin karşılaştırılmasında Student T test, normal dağılmayan parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Wwhitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi square ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sonuçlar $\text{mean}\pm\text{sd}$, median (min-max) ve n (%) olarak sunuldu. Tüm testlerde $p<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran 2013 ACR / EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri'ni karşılayan Sistemik Skleroz tanısı almış 18-65 yaş arası 43 kişi (hasta grubu) ve 43 sağlıklı gönüllü (kontrol grubu) toplam 86 katılımcı çalışmaya dahil edildi. SSk tanılı toplam 43 hastanın; 39 u kadın, ortalama yaş $50,3 \pm 12,6$, ortalama hastalık süresi $9,0 \pm 6,3$ idi.

SSc hastalarının demografik verileri, klinik özellikleri, biyokimyasal ve hormonal parametreleri tablo -5 de özetlenmiştir.

Tablo 5. SSc hastalarının demografik verileri, klinik özellikleri, biyokimyasal ve hormonal parametreleri

| | |
|--|---------------------------|
| Yaş (yıl) mean±sd (min-max) | 50,3±12,6 (27,0-65,0) |
| SSc hastalık süresi (yıl) mean±sd (min-max) | 9,0±6,3 (2,0-28,0) |
| VKİ (kg/m ²) mean±sd (min-max) | 25,3±3,6 (17,1-34,0) |
| Cinsiyet n(%) | |
| Erkek | 4 (9,3) |
| Kadın | 39 (90,7) |
| AST (IU/L) mean±sd (min-max) | 18,7±5,4 (10,0-30,0) |
| ALT(IU/L) mean±sd (min-max) | 15,5±7,4 (2,0-32,0) |
| Üre (mg/dL) mean±sd (min-max) | 24,3±7,4 (13,0-45,0) |
| Kreatinin (mg/dL) mean±sd (min-max) | 0,70±0,13 (0,26-0,96) |
| Kalsiyum (mg/dL) mean±sd (min-max) | 9,4±0,5 (8,1-10,5) |
| Düzeltilmiş Kalsiyum (mg/dL) mean±sd (min-max) | 9,1±0,4 (8,4-10,0) |
| Albumin (g/L) mean±sd (min-max) | 43,9±3,8 (33,8-50,3) |
| Fosfor (mg/dL) mean±sd (min-max) | 3,2±0,6 (1,0-4,7) |
| 25-Hidroksi Vitamin D (ng/ml) mean±sd (min-max) | 20,6±17,4 (4,0-86,8) |
| CRP (mg/L) mean±sd (min-max) | 4,4±6,2 (0,1-29,7) |
| Sedimentasyon (1.saat) (mm/sa) mean±sd (min-max) | 23,3±23,8 (2,0-120,0) |
| PTH (ng/L) mean±sd (min-max) | 65,1±33,1 (20,7-168,1) |
| FGF-23 (pg/ml) mean±sd (min-max) | 21,5±9,7 (8,3-57,5) |
| Klotho (pg/ml) mean±sd (min-max) pg/ml | 627,9±872,4 (96,0-5551,0) |
| CIMT (mm) mean±sd (min-max) | 0,62±0,11 (0,41-0,90) |
| Carotiste plak n(%) | 9 (20,9) |

SSk’li hastaların poliklinik dosya kayıtlarından faydalanılarak hastalık süresi, aldıkları tedaviler, önceden bakılmış olan ANA, ANA testinin boyanma paterni, akciğer tutulumları ve HRCT bulgularına göre tutulum paternleri, sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner arteriyel hipertansiyon kesin tanı alan hastalar ve fonksiyonel akciğer değerlendirilmeleri (FEV1/FVC oranı hemoglobin düzeylerine göre düzeltilmiş akciğer difüzyon kapasitesi) analiz edilmiş olup tablo-6 de gösterilmiştir.

Tablo 6. Sistemik Sklerozlu Hastaların Klinik özellikleri

| | |
|-------------------------------------|------------------------|
| ANA pozitif n(%) | 41 (95,3) |
| ANA homojen boyanma n(%) | 17 (39,5) |
| ANA sitoplazmik boyanma n(%) | 5 (11,6) |
| ANA nükleer boyanma n(%) | 3 (7,0) |
| ANA benekli boyanma n(%) | 15 (34,9) |
| ANTİ SCL 70 pozitif n(%) | 16 (37,2) |
| ANTİ Sentromer Antikor pozitif n(%) | 12 (27,9) |
| Pulmoner Hipertansiyon varlığı n(%) | 4 (9,3) |
| Intersitisyel akciğer tutulumu n(%) | 23 (53,5) |
| Akciğer tutulum paterni n(%) | |
| Yok | 20 (64,5) |
| NSIP | 19 (44,2) |
| OIP | 3 (7,0) |
| LIP | 1 (2,3) |
| FEV1/FVC % mean±sd (min-max) | 81,8±6,9 (64,4-99,8) |
| FEV1/FVC % n(%) | |
| %70 altı | 2 (4,65) |
| %70 üstü | 41 (95,3) |
| dlco % mean±sd (min-max) | 63,8±19,7 (29,0-105,0) |
| dlco % n(%) | |
| %60 altı | 19 (44,2) |
| %60 üstü | 24 (55,8) |

SSk hastalarının %95,3 ‘ünde (41 hasta) antinükleer antikor pozitif saptandı. Boyanma paternleri analiz edildiğinde homojen boyanma paterni (%39,5) en sık rastlanılan boyanma paterni olup, onu %34,9 ile benekli boyanma paterni izledi. Ayrıca hastaların %37,2’sinde (16 hasta) Anti-SCL 70 pozitif, %27,9’ unda (12 hasta) ise anti sentromer antikor pozitif saptandı.

Akciğer tutulumları ve radyolojik olarak tutulum paternleri değerlendirilen hastaların %53,5'inde (23 hasta) interstisyel akciğer hastalığı tespit edildi. İnterstisyel akciğer hastalarının içerisinde en sık görülen tutulum paterni ise %82,6 ile (19 hasta) NSIP olurken, LIP paterni %4,3 (1 hasta) ile en az görülen tutulum paterni olarak kaydedildi.

SSk hastalarının FEV1/FEVC oranı ortalama $81,8 \pm 6,9$ idi. Hastaların % 4,65'inde (2 hasta) FEV1/FVC oranı %70'den düşük saptandı. DLCO değerlerinin ortalaması ise $63,8 \pm 19,7$ idi. Hastaların %44,2'sinde (19 hasta) DLCO değeri %60'ın altında bulundu.

Hastaların kullandıkları ilaçlar ve günlük prednizolon dozu tablo-7 de gösterilmiştir.

Tablo 7. SSk hastalarının kullandıkları ilaçlar

| | |
|------------------------------|-----------|
| Siklofosfamid ted n(%) | 15 (34,9) |
| Mikofenalat mofetil ted n(%) | 16 (37,2) |
| Azatioprin ted n(%) | 5 (11,6) |
| Rituksmab ted n(%) | 8 (18,6) |
| Metotreksat ted n(%) | 11 (25,6) |
| Steroid ted n(%) | 20 (46,5) |
| Prednizolon doz mg /gün n(%) | |
| 0 | 23 (53,5) |
| 1,25 | 1 (2,3) |
| 2,5 | 6 (14,0) |
| 3,75 | 1 (2,3) |
| 5,0 | 8 (18,6) |
| 7,5 | 2 (4,7) |
| 10,0 | 2 (4,7) |

Hastaların %46,5'i (20 hasta) steroid tedavisi almakta olup, %80'i (16 hasta) düşük doz (<7,5 mg/gün), %20'si (4 hasta) orta doz (7,5-30 mg /gün) prednizolon kullanmaktaydı. Steroid tedavisini sırasıyla mikofenalat mofetil (16 hasta, %37,2) siklofosfamid (15 hasta, %34,9), metotreksat (11 hasta, %25,6) izlemekteydi. En az kullanılan tedavi ise 5 hasta ile (% 11,6) azatioprindi.

SSk hastalarımızın ve sağlıklı kontrollerin demografik verileri, klinik özellikleri, biyokimyasal ve hormonal parametrelerin karşılaştırılması tablo-8 de özetlenmektedir.

Tablo 8. SSk hastalarının ve sağlıklı kontrollerin demografik verileri, klinik özellikleri, biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin karşılaştırılması

| | SSC'li hasta N=43 | Sağlıklı grup N=43 | P değeri |
|---|----------------------|-----------------------|----------|
| Yaş (yıl) mean±sd | 50,3±12,6 | 50,2±9,8 | 0,739 |
| Cinsiyet n(%) | | | 1,000 |
| Erkek | 4 (9,3) | 4 (9,3) | |
| Kadın | 39 (90,7) | 39 (90,7) | |
| VKİ (kg/m ²) median (min-max) | 25,2 (17,1-34,0) | 25,2 (17,9-31,2) | 0,839 |
| AST median (min-max) | 18,0 (10,0-30,0) | 15,0 (9,0-33,0) | 0,035 |
| ALT median (min-max) | 15,0 (2,0-32,2) | 14,0 (7,0-40,0) | 0,739 |
| Üre median (min-max) | 24,0 (13-45) | 25,0 (12,0-45,0) | 0,545 |
| Kreatinin median (min-max) | 0,71 (0,26-0,96) | 0,69 (0,51-0,98) | 0,928 |
| Kalsiyum mean±sd | 9,4±0,5 | 9,2±0,2 | 0,035 |
| Düzeltilmiş Kalsiyum mean±sd | 9,1±0,4 | 8,9±0,3 | 0,007 |
| Albumin mean±sd | 43,9±3,8 | 44,0±1,9 | 0,811 |
| Fosfor median (min-max) | 3,4 (1,0-4,7) | 3,5 (2,4-4,4) | 0,321 |
| Vitamin D median (min-max) | 16,2 (4,0-86,8) | 18,4 (5,9-63,4) | 0,175 |
| CRP median (min-max) | 1,69 (0,09-29,7) | 1,36 (0,23-10,74) | 0,132 |
| ESR median (min-max) | 21,0 (2,0-120,0) | 10,0 (2,0-41,0) | 0,051 |
| PTH median (min-max) | 60,8 (20,7-168,1) | 50,9 (32,4-105,0) | 0,302 |
| FGF-23 median (min-max) | 21,1 (8,3-57,5) | 14,3 (8,3-35,8) | <0,001 |
| Klotho median (min-max) | 409,0 (96,0-5551,0) | 336,0 (140,0-1172,0) | 0,262 |
| CIMT mean±sd | 0,62±0,11 | 0,49±0,10 | <0,001 |
| Carotiste plak n(%) | 9 (20,9) | 1 (2,3) | 0,007 |
| min: minimum, max: maksimum, Sd: standart sapma VKİ: Vücut Kitle İndeksi | | | |

Ssk hastalarının %90,7 sini (39 hasta), sağlıklı kontrollerin %90,7 sini (39 sağlıklı kontrol) kadınlar oluşturmaktaydı. Yaş ortalaması SSk'li hastalarda 50,3±12,6, kontrol grubunda 50,2±9,8 idi. Her iki grup karşılaştırıldığında yaş, cinsiyet, VKİ (kg/m²) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,739, p=1, p=0,839). ALT, üre, kreatinin, albumin, fosfor, 25-hidroksi vitamin D, crp, sedimentasyon, parathormon seviyelerinde iki grup arasında anlamlı farklılık

saptanmadı. AST düzeyi SSk hastalarında, kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,035$). SSk hastalarda ortalama kalsiyum ($9,4\pm0,5$ 'e karşı $9,2\pm0,2$, mg/dl; $p=0,035$) ve düzeltilmiş kalsiyum ($9,1\pm0,4$ 'e karşı $8,9\pm0,3$, mg/dl; $p=0,007$) seviyeleri sağlıklı kontrollerden daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

FGF-23 düzeyi SSk hastalarında, kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$). Klotho seviyelerinde ise iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,262$). SSk hastalarında ortalama karotis intima media kalınlığı, kontrol grubundan daha yüksek ($0,62\pm0,11$ 'e karşı $0,49\pm0,10$, mm; $p<0,001$) ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. SSk hastalarının %20,9 'unda (9 hasta) karotis arterlerinde plak tespit edilirken, kontrol grubun %2,3 'ünde (1 hasta) plak tespit edildi ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p=0,007$).

Hastalık süresine göre SSk'li hastaların demografik, klinik, biyokimyasal ve hormonal parametrelerinin özellikleri tablo-9 da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastalık süresine göre SSk tanılı hastaların demografik, klinik, biyokimyasal ve hormonal parametreleri

| | Hastalık süresi ≤ 5 yıl n=15 | Hastalık süresi >5 yıl n=28 | P değeri |
|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|----------|
| Yaş (yıl) mean+sd | 46,9 \pm 13,2 | 52,2 \pm 12,1 | 0,188 |
| Cinsiyet n(%) | | | 0,602 |
| Erkek | 2 (13,3) | 2 (7,1) | |
| Kadın | 13 (86,7) | 26 (92,9) | |
| VKİ (kg/m ²) mean+sd | 26,7 \pm 3,3 | 24,6 \pm 3,6 | 0,055 |
| AST median (min-max) | 18,0 (11,0-24,0) | 17,5 (10,0-30,0) | 0,939 |
| ALT mean+sd | 16,6 \pm 8,5 | 14,9 \pm 6,8 | 0,486 |
| Üre mean+sd | 24,8 \pm 7,8 | 24,1 \pm 7,3 | 0,778 |
| Kreatinin mean+sd | 0,71 \pm 0,10 | 0,68 \pm 0,15 | 0,425 |
| Kalsiyum mean+sd | 9,3 \pm 0,5 | 9,5 \pm 0,4 | 0,285 |
| Düzeltilmiş kalsiyum mean+sd | 9,1 \pm 0,3 | 9,1 \pm 0,4 | 0,709 |
| Albumin mean+sd | 42,9 \pm 4,5 | 44,4 \pm 3,4 | 0,225 |
| Fosfor median (min-max) | 3,2 (1,0-4,7) | 3,5 (2,5-4,1) | 0,177 |
| Vitamin D median (min-max) | 13,0 (5,8-33,0) | 18,1 (4,0-86,8) | 0,257 |
| CRP median (min-max) | 1,61 (0,09-15,98) | 1,91 (0,18-29,70) | 0,541 |
| ESR median (min-max) | 13,0 (2,0-58,0) | 24 (2,0-120,0) | 0,358 |

| | | | |
|---|---------------------|----------------------|--------------|
| PTH median (min-max) | 66,8 (46,6-168,1) | 54,8 (20,7-163,0) | 0,103 |
| ANA pozitif n(%) | 13 (86,7) | 28 (100,0) | 0,048 |
| ANTİ SCL 70 pozitif n(%) | 4 (26,7) | 12 (42,9) | 0,295 |
| ANTİ Sentromer Antikor pozitif n(%) | 5 (33,3) | 7 (25,0) | 0,723 |
| FGF-23 median (min-max) | 21,1 (8,3-28,0) | 20,9 (9,9-57,5) | 0,211 |
| Klotho median (min-max) | 394,0 (96,0-5551,0) | 427,0 (111,0-1135,0) | 0,929 |
| CIMT median (min-max) | 0,61 (0,41-0,75) | 0,63 (0,43-0,90) | 0,156 |
| Carotiste plak n(%) | 1 (6,7) | 8 (28,6) | 0,129 |
| Digital ülser varlığı n(%) | 5 (33,3) | 11 (39,3) | 0,700 |
| Pulmoner Arteriyal Hipertansiyon varlığı n(%) | 1 (6,7) | 3 (10,7) | 1,000 |
| Intersitisyel akciğer tutulumu n(%) | 5 (33,3) | 18 (64,3) | 0,052 |
| Akciğer tutulum paterni n(%) | | | |
| Yok | 10 (66,7) | 10 (35,7) | 0,246 |
| NSIP | 4 (26,7) | 15 (53,6) | |
| OIP | 1 (6,7) | 2 (7,1) | |
| LIP | 0 (0,0) | 1 (3,6) | |
| FEV1/FVC % mean±sd | 82,6±6,2 | 81,5±7,2 | 0,623 |
| FEV1/FVC % n(%) | | | 0,295 |
| %70 altı | 0(0,0) | %70 altı 2(7,2) | |
| %70 üstü | 15 (100,0) | %70 üstü 26 (92,8) | |
| DLCO % mean+sd | 69,4±16,8 | 60,8±20,8 | 0,177 |
| DLCO % n(%) | | | 0,019 |
| %60 altı | 3 (20,0) | 16 (57,1) | |
| %60 üstü | 12 (80,0) | 12 (42,9) | |

Erken evre ve geç evre hastalar arasında; VKİ (p=0,05), AST (p=0,93), ALT (p=0,48), üre (p=0,77), kreatinin (p=0,42), kalsiyum (p=0,28), düzeltilmiş kalsiyum (p=0,70), albumin (p=0,22), fosfor(p=0,17), 25-OH Vitamin D (p=0,25), CRP (p=0,54), sedimentasyon (p=0,35), PTH (p=0,10) seviyeleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Geç evre hastaların tamamı ANA pozitif (28 hasta), erken evre hastaların %86,7'si (13 hasta) ANA pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,048). Her iki grupta Anti Scl 70 pozitifliği (p=0,29) ve anti sentromer antikor(p=0,72) pozitifliği, FGF-23

(p=0,21) , Klotho (p=0,92), karotis intima media kalınlığı (p=0,15) karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Karotis arterde plak, digital ülser olması, pulmoner arteriyel hipertansiyon varlığı, interstisyel akciğer hastalığına sahip olmak geç evre hastalarında daha yüksek oranda saptandı; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,12, p=0,70, p=1, p:0,05).

Erken evre hastalarda en sık görülen akciğer tutulum paterni NSIP %26,7 (4 hasta) olup geç evre hastalarda da NSIP paterni %53,6 (15 hasta) en sık görülen tutulum paterni idi. Her iki grupta da en az görülen akciğer tutulum paterni LIP olarak tespit edildi.

DLCO % değeri erken evre hastalarda ortalama $69,4 \pm 16,8$ iken; geç evre hastalarda $60,8 \pm 20,8$ tespit edildi bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,17) .Erken evre hastaların %20'sinde (3 hasta) DLCO değeri <60 , %80 'inde (12 hasta) >60 idi. Geç evre hastaların %57,1 (16 hasta) inde DLCO değeri <60 iken, %42,9'unda (12 hasta) >60 saptandı, bu fark iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,019).

Erken evredeki hastaların %60'ı (9 hasta) steroid tedavisi almakta iken; metotreksat tedavisi alanların oranı %33,3 ile ikinci sıradaydı. Geç dönemde ise siklofosamid (%42,9, 12 hasta) ve mikofenalat mofetil (%42,9, 12 hasta) tedavisi eşit oranda en çok tercih edilen tedaviler arasındaydı. Geç evre hastaların %28,6 sı rituksimab (8 hasta) tedavisi almasına karşı; erken evrede rituksimab tedavisinin tercih edilmediği görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,036). SSk hastalarının hastalık sürelerine göre aldıkları tedaviler Tablo-10 da özetlenmiştir.

Tablo 10. SSk hastalarında hastalık süresine göre kullanılan tedaviler

| | Hastalık süresi ≤ 5 yıl n=15 | Hastalık süresi >5 yıl n=28 | P değeri |
|------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|--------------|
| Siklofosamid ted n(%) | 3 (20,0) | 12 (42,9) | 0,134 |
| Mikofenalat mofetil ted n(%) | 4 (26,7) | 12 (42,9) | 0,295 |
| Azatioprin ted n(%) | 3 (20,0) | 2 (7,1) | 0,210 |
| Ritüksimab ted n(%) | 0 (0,0) | 8 (28,6) | 0,036 |
| Metotreksat ted n(%) | 5 (33,3) | 6 (21,4) | 0,473 |
| Steroid ted n(%) | 9 (60,0) | 11 (39,3) | 0,194 |

SSk tanılı, interstiyel akciğer hastalığı tanısı olan hastalar ile olmayan hastalar arasında alt grup analizleri gerçekleştirdik. Bu iki grup arasındaki demografik, klinik, biyokimyasal ve hormonal parametreler Tablo-11 de gösterilmiştir.

Tablo 11. Sistemik skleroz interstiyel akciğer hastalığı tanısı olan hastalar ile olmayan hastalar arasındaki demografik, klinik, biyokimyasal ve hormonal parametrelerin değerlendirilmesi

| | IAH olan n=23 | IAH olmayan n=20 | P değeri |
|---------------------------------------|----------------------|---------------------|----------|
| Yaş (yıl) mean±sd | 53,0±11,7 | 47,4±13,2 | 0,147 |
| Cinsiyet n(%) | | | |
| Erkek | 1 (4,3) | 3 (15,0) | 0,602 |
| Kadın | 22 (95,7) | 17 (85,0) | |
| BMI (kg/m ²) mean±sd | 25,2±3,3 | 25,5±4,0 | 0,738 |
| AST median (min-max) | 17,0 (11,0-28,0) | 18,0 (10,0-30,0) | 0,912 |
| ALT mean±sd | 14,5± 7,1 | 16,7±7,7 | 0,353 |
| Üre median (min-max) | 24,0 (15,0-40,0) | 24,0 (13,0-39,0) | 0,643 |
| Kreatinin mean±sd | 0,69±0,13 | 0,69±0,14 | 0,984 |
| Kalsiyum median (min-max) | 9,3 (8,7-10,5) | 9,5 (8,1-10,0) | 0,394 |
| Düzeltilmiş Kalsiyum median (min-max) | 9,1 (8,6-10,0) | 9,1 (8,4-9,4) | 0,789 |
| Albumin median (min-max) | 43,4 (36,0-49,3) | 45,3 (33,8-50,3) | 0,051 |
| Fosfor median (min-max) | 3,5 (2,6-4,7) | 3,3 (1,0-4,1) | 0,387 |
| Vitamin D median (min-max) | 17,2 (4,0-79,7) | 14,6 (5,8-86,8) | 0,961 |
| CRP median (min-max) | 2,63 (0,18-21,87) | 1,45 (0,09-29,70) | 0,134 |
| ESR median (min-max) | 25,0 (2,0-120,0) | 9,0 (2,0-158,0) | 0,105 |
| PTH median (min-max) | 58,4 (22,3-168,1) | 61,9 (20,7-115,0) | 0,942 |
| ANA pozitif n(%) | 22 (95,7) | 19 (95,0) | 0,919 |
| ANTI SCL 70 pozitif n(%) | 11 (47,8) | 5 (25,0) | 0,122 |
| ANTI Sentromer Antikor pozitif n(%) | 1 (4,3) | 11 (55,0) | <0,001 |
| FGF-23 median (min-max) | 21,6 (9,9-57,5) | 16,8 (8,3-32,1) | 0,031 |
| Klotho median (min-max) | 440,0 (134,0-5551,0) | 394,0 (96,0-1998,0) | 0,893 |
| CIMT mean±sd | 0,63±0,13 | 0,60±0,10 | 0,437 |
| Carotiste plak n(%) | 6 (26,1) | 3 (15,0) | 0,467 |
| Digital ülser varlığı n(%) | 7 (30,4) | 9 (45,0) | 0,324 |
| Pulmoner Hipertansiyon varlığı n(%) | 3 (13,0) | 1 (5,0) | 0,610 |
| Akciğer tutulum paterni n(%) | Yok | | |
| NSIP | 0 (0,0) | 20 (100,0) | <0,001 |
| OIP | 19 (82,6) | 0 (0,0) | |
| LIP | 3 (13,0) | 0 (0,0) | |
| | 1 (4,3) | 0 (0,0) | |
| FEV1/FVC % median (min-max) | 83,3 (64,4-99,8) | 80,5 (73,6-95,6) | 0,223 |
| FEV1/FVC % (n(%) | | | 0,780 |
| % 70 altı | 2 (9,6) | 0 (0,0) | |
| %70 üstü | 22 (91,3) | 19 (100) | |
| DLCO % mean±sd | 58,2±18,1 | 70,3±20,0 | 0,043 |
| DLCO % n(%) | | | 0,018 |

| | | | |
|------------------------------|-----------|------------|--------------|
| %60 altı | 14 (60,9) | 5 (25,0) | |
| %60 üstü | 9 (39,1) | 15 (75,0) | |
| Siklofosfamid ted n(%) | 13 (56,5) | 2 (10,0) | 0,001 |
| Mikofenalat mofetil ted n(%) | 12 (52,2) | 4,0 (20,0) | 0,029 |
| Azatioprin ted n(%) | 2 (8,7) | 3 (15,0) | 0,650 |
| Ritüksmab ted n(%) | 7 (30,4) | 1 (5,0) | 0,033 |
| Metotreksat ted n(%) | 2 (8,7) | 9 (45,0) | 0,006 |
| Steroid ted n(%) | 11 (47,8) | 9 (45,0) | 0,853 |

SSk-İAH olmayan hastalarda anti sentromer antikor pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$). FGF-23 değerleri ise SSk-İAH olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,031$). Her iki grup arasında klotho düzeylerinde, karotis intima media kalınlığı arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. Karotiste plak İAH olan grupta daha sık görülmesine rağmen (%26,1'e karşı %15) her iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p=0,46$). DLCO ortalama değerleri SSk-İAH olan grupta daha düşük olarak saptandı ($58,2\pm 18,1$ ' e karşı $70,3\pm 20,0$) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,043$). Siklofosfamid, mikofenalat mofetil, ritüksimab SSk-İAH olan grupta medikal tedavide daha çok tercih edilmekte olup istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,029$, $p=0,033$). Metotreksat SSk-İAH olmayan grupta daha sık tercih edilen ilaç olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,006$).

Sistemik sklerozlu hastalarımızda FGF-23, Klotho, FGF23/Klotho düzeylerini yaş, VKİ, hastalık süresi, biyokimyasal ve hormonal parameterleri ile ilişkisi Tablo 12 ve Tablo 13 de gösterilmiştir.

Tablo 12. Sistemik Sklerozlu hastalarda FGF-23, Klotho, FGF23/ Klotho indeksi düzeylerinin karotis intima media kalınlığı, yaş, bmi ve hastalık süresi ile ilişkisinin değerlendirilmesi.

| | Yaş | BMI | Hastalık süresi | CİMT |
|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| FGF-23 | $r=0,193$ $p=0,215$ | $r=-0,249$ $p=0,486$ | $r=0,223$ $p=0,150$ | $r=0,265$ $p=0,086$ |
| Klotho | $r=0,104$ $p=0,507$ | $r=0,058$ $p=0,711$ | $r=-0,171$ $p=0,273$ | $r=-0,036$ $p=0,820$ |
| FGF23/ Klotho indeksi | $r=-0,214$ $p=0,168$ | $r=0,049$ $p=0,753$ | $r=0,025$ $p=0,872$ | $r=-0,019$ $p=0,903$ |

FGF-23 seviyelerinin albümin düzeyi ile negatif korelasyonu ($p=0,001$, $r=-0,489$) olduğunu, CRP ($p=0,025$, $r=0,342$) ve sedimentasyon düzeyi ($p=0,017$, $r=0,362$) ile pozitif korelasyonu olduğunu tespit ettik.

Tablo 13. Sistemik Sklerozlu hastalarda FGF-23, Klotho, FGF23/Klotho indeksi düzeylerinin laboratuvar parametreleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi

| | Ast | Alt | Üre | Kreatinin | Ca | Düz Ca | Albumin | Fosfor | Vit D | CRP | ESR | PTH |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| FGF-23 | r=0,51 p=0,334 | r=0,095 p=0,544 | r=0,138 p=0,377 | r=-0,186 p=0,232 | r=0,218 p=0,160 | r=0,010 p=0,951 | r=-0,489 p=0,001 | r=0,216 p=0,164 | r=0,063 p=0,688 | r=0,342 p=0,025 | r=0,362 p=0,017 | r=0,227 p=0,143 |
| Klotho | r=0,056 p=0,721 | r=0,134 p=0,392 | r=0,095 p=0,544 | r=0,071 p=0,650 | r=0,165 p=0,292 | r=0,156 p=0,319 | r=-0,085 p=0,586 | r=0,096 p=0,539 | r=0,068 p=0,664 | r=0,004 p=0,982 | r=0,174 p=0,265 | r=0,039 p=0,804 |
| FGF23/Klotho indeksi | r=0,034 p=0,830 | r=0,025 p=0,874 | r=0,023 p=0,884 | r=-0,189 p=0,226 | r=0,024 p=0,877 | r=0,153 p=0,327 | r=-0,243 p=0,117 | r=0,004 p=0,982 | r=0,061 p=0,696 | r=0,248 p=0,109 | r=0,079 p=0,615 | r=0,192 p=0,218 |

5.TARTIŞMA

Endotel hücrelerinin hasarı ve aktivasyonu SSk'de erken dönemde görülür. Hasarlanan endotel hücrelerinden artan seviyelerde endotelin-1 ve von Willebrand faktörü ve düşük seviyelerde nitrik oksit ve endotelial nitrik oksit sentaz üretilir. Vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasında ortaya çıkan dengesizlik, vasküler tonusu değiştirerek doku hipoksisine katkıda bulunur. Reaktif oksijen türleri de SSk'nin başlamasına ve ilerlemesine katılarak hasarı daha da arttırır. Ayrıca vaskülojen ve anjiogenezin telafi edici mekanizmaları düzensiz olup etkisiz kalmaktadır (83). Vasküler hasar sonucunda intimal proliferasyon, küçük arterlerin ve arteriyollerin obliterasyonuna ayrıca kapiller disfonksiyon ve nekroza yol açan lümen daralmasına sebep olabilir. Mikrovasküler patolojik değişiklikler cilt ile sınırlı olmayıp akciğer, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistem gibi iç organları da etkiler (84).

Endotel disfonksiyonun birçok kronik inflamatuvar bağ dokusu hastalığında önemli klinik etkileri mevcuttur. Özellikle sistemik kronik inflamatuvar bağ dokusu hastalarında meydana gelen vaskülopati, hızlanmış ateroskleroz yolu ile kardiyovasküler olay riskinde, morbidite ve mortalitede artışa sebep olur (85).

Son yıllarda yapılan çalışmalar sistemik sklerozlu hastaların artmış kardiyovasküler hastalık riskine sahip olduğunu göstermektedir. Hesselvig ve ark. lokalize sklerodermalı toplam 697 hasta ve sistemik sklerozlu 1.962 hasta ve referans popülasyondaki 5.428.380 kişi ile yaptıkları kohort çalışmasında, sistemik sklerozun önemli bir kardiyovasküler hastalık risk faktörü olduğunu göstermiştir. Lokalize skleroderma ve kardiyovasküler hastalığı olan hastalar arasında ise bir ilişki görülmemiştir. (86).

Bağ dokusu hastalıklarında kronik inflamasyonun, değişen lipid profillerinin, otoantikörlerinin, endotelial disfonksiyonun aterosklerozu teşvik ettiği bilinmektedir. Au ve ark. tarafından yapılan SSk hastaları ile sağlıklı kontroller arasında ateroskleroz oranlarının karşılaştırıldığı meta analiz çalışmasında; SSk hastalarında koroner ateroskleroz, periferik vasküler hastalık ve serebrovasküler kalsifikasyon prevalansının daha yüksek olduğu ve SSk hastalarında CIMT'nin arttığı gösterilmiştir (87).

SSk'de makrovasküler hasar daha az sıklıkta görülsede; büyük arterlerin sertliğinde artış, plak varlığı, artan CIMT kalınlığı, artmış myokard infarktüsü gibi anormallikler ile karşılaşılmaktadır. Madej ve ark. SSk'li hastalarda klinik belirti yokluğunda bile endotel disfonksiyonu ve hasarını göstermek için yaptıkları çalışmada hasta grupta %13 daha yüksek CIMT'ye tespit etmiştir (4). Szucs ve ark. ile Domsic ve ark. ise sistemik sklerozlu hastalarda ve kontrollerde CIMT'nin benzer olduğunu göstermiştir (83,84).

Klotho, mineralizasyon, elektrolitik denge, insülin duyarlılığı, hücre yenilenmesi ve onarım süreçlerinde yer alır. Klotho ekspresyonu olmayan transgenik farelerde, hızlandırılmış yaşlanma, cilt atrofisi, akciğer amfizemi, osteoporoz, gecikmiş yara iyileşmesi ve vasküler kalsifikasyon ile karakterize bir fenotip geliştiği görülmüştür (89).

Dolaşımda artan FGF23 seviyeleri, patolojik kardiyak yeniden şekillenme, sol ventrikül hipertrofisi ve miyokardiyal fibrozis ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir. Deneysel çalışmalar, FGF23'ün kardiyak miyositlerin hipertrofik büyümesini teşvik ettiğini göstermektedir. Hücresel düzeyde, FGF23, kardiyak miyositlerde ve kardiyak fibroblastlar, vasküler düz kas ve koroner arterlerdeki endotelial hücreler ve inflamatuvar makrofajlar dahil olmak üzere eksprese edilir. Mevcut veriler, kardiyak miyositler tarafından salgılanan FGF23'ün, fibroblastlarda fibroz ile ilişkili yolları indüklemek için miyositlerdeki pro-fibrotik faktörleri ve dolayısıyla parakrin bir şekilde kardiyak fibrozu uyarabildiğini göstermektedir. Yüksek FGF23 serum seviyeleri, sırasıyla evre 3-4 kronik böbrek hastalığı olan hastalarda ve genel populasyonda endotel disfonksiyonu ve küçük damar hastalığı, felç ve beyin enfarktüsü ile ilişkilendirilmiştir (3).

Çalışmamızda serum FGF-23 ve klotho düzeylerinin sistemik skleroz ve komplikasyonlarının fizyopatolojisinde ki rolünü aynı zamanda ateroseklerozun endotel fonksiyon bozukluğunun erken belirleyicisi olan karotis intima media kalınlığı ile ilişkisini değerlendirdik.

Çin'de SSk tanılı 470 hastada yapılan retrospektif çalışmada yaş ortalaması 50.44 ± 12.31 yıl tespit edilmiştir (89). Talotta ve ark. yaptığı çalışmada da 69 SSk hastanın (61 kadın, ortalama yaş 64.5 ± 12.5 yıl, ortalama hastalık süresi 9.1 ± 6.7 yıl) idi (91)

Trombetta ve ark. yaptığı çalışmada da 154 hastanın 131'i kadın ve 21'i erkekti. Yaş ortalaması 59 ± 15 yıldır ortalama hastalık süresi $6,5 \pm 6,3$ yıl arasında değişmekte idi (92). Sonuç olarak SSk kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Literatürde kadın/erkek oranının 3:1 ile 14,5:1 e kadar değiştiği gösterilmiştir (93).

Çalışmamızda ise SSk, kadınlarda daha sık tespit ettik; kadın erkek oranı 9,75:1 olup literatür ile uyumludur. Hastalık süresi ise $9,0 \pm 6,3$ arasında değişmektedir. Kadınlarda sık görülmesi konusunda X kromozomu ile bağlantılı genler, östradiolun rolü olduğu hala tartışmalıdır (94).

Trombetta ve ark. yaptığı çalışmada Anti-sentromer antikorları, SSk hastalarının %56,4'ünde, Anti-Scl-70 ise %28,2'sinde saptanabildi (92).

Talotta ve ark. yaptığı çalışmada %91,3' ünde antinükleer antikorlar saptandı. SSk hastaların %41'i nde antisentromer antikor ve %23,4 ünde anti-Scl-70 antikorları pozitif (89). Talotta ve ark. yaptığı başka bir çalışmada ise hastaların %98,1'inde ANA pozitif, %50'sinde anti sentromer antikor pozitif, %24,1'inde anti-Scl-70 pozitif saptandı (95).

Kotyla ve ark. yaptığı çalışmada hastaların %62,5'inde anti-Scl-70 pozitif iken, %25 inde anti sentromer antikor pozitif (82).

Çalışmamızda ise SSk hastalarının %95,3'ünde (41 hasta) antinükleer antikor pozitif saptadık. Ayrıca hastaların %37,2'sinde (16 hasta) anti-Scl 70 pozitif, %27,9 'unda (12 hasta) ise anti sentromer antikor pozitif. Literatürdeki diğer çalışmalarda değerlendirdiğimizde hasta sayıları, organ tutulumu, klinik bulguları vb. değişkenlik gösterebilir sonuçlarımızda büyük farklılıklar yoktu.

Orlandi ve ark. yaptığı derlemede bilgisayarlı tomografi ile saptanan SSk interstisyel akciğer hastalığı prevelansı alt tiplere ve İAH 'yi tanımlamak için kullanılan kriterlere bağlı olarak %47-%84 arasında değişebileceği bildirilmiştir (96).

Doğu Asya'da yapılan meta analiz çalışmasında toplam 5250 SSk'lı hasta analiz edilmiş ve Doğu Asyada SSk ile ilişkili İAH havuzlanmış prevelansı %56 olarak bulunmuştur. Çin'de SSk-İAH prevelansı %72, Japonya'da %46 ve Kore'de %51 dir(97). SSk hastalarında en sık görülen HRCT paterni, NSIP ardından da UIP'i düşündüren radyolojik anormalliklerdir.

Mulkoju ve ark. yaptığı çalışmada da DkSSk'nin %81'i ve SkSSk'nin %71'inde NSIP paterni en sık görülen İAH paterni olmuştur (98).

Çalışmamızda SSk hastaların %53,5'inde İAH tespit ettik ve en sık görülen tutulum paterni ise %44,2 ile NSIP 'tı. Bulgularımız literatürdeki çalışmaları desteklemektedir.

SSk tanılı hastalarda İAH tanısı için solunum fonksiyon testleri tamamlayıcı test olarak kullanılabilir. Özellikle FVC ve DLCO bu açıdan önemlidir. SSk hastalarda %10'dan fazla FVC düşüşü ,%15'ten fazla DLCO düşüşü mortalitenin öngörücüsüdür (99).

Düşük bir FEV 1 /FVC oranı, obstruktif hava yolu hasarını düşündürürken, normal bir oran, normal spirometri veya restriktif bozukluğu gösterir. DLCO, akciğerlerin gaz değiştirme yeteneğini yansıtır; amfizem, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner vasküler hastalık ve anemide azalır (100).

Showalter ve ark. SSk ile ilişkili İAH çalışmasında FVC ve DLCO değerleri için kesme noktalarını araştırmışlardır. 265 hastayı incelediklerinde hastaların %43'ünde DLCO normal ($\geq 60\%$) üstü saptanmıştır. $DLCO < 62$ SSK-İAH için optimal eşik değer kabul edilmiştir(101). Çalışmamızda DLCO için kesme değerini %60 olarak belirledik.

Hastalarımızın %95,3 'ünde FEV1/FVC oranı %70'in üstünde olup restriktif akciğer hastalığı ile uyumlu idi. Sadece iki hastamızda obstruktif akciğer hastalığı komponentide mevcuttu. Hastalarımızın %44,2' sinde DLCO değerini %60'ın altında bulduk bu da restriktif paterni desteklemekteydi.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon, sistemik sklerozun sık ve ciddi bir komplikasyonu olup hastaların %8 ile %12'sinde görülür (43). Çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak hastalarımızın %9,3'ünde pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısı mevcuttu. SSk tanılı hastalarımızı özellikle İAH, pulmoner hipertansiyon komplikasyonu açısından yakın takip etmekte ve bunu önemsemekteyiz.

SSk için şu an küratif bir tedavi bilinmemektedir. Bu nedenle SSk hastalarında terapötik hedef semptomatolojiktir. İmmünsüpresif ajanları kutanöz ve visseral fibrotik süreci kontrol etmede başarılı olup SSk da immünsüpresif tedaviyi birinci basamak ilaç olarak etkin kılmaktadır (102).

Kotylo ve ark. yaptığı çalışmada SSk tedavisi için hastaların %40'ı steroid, %37,5'i siklofosamid, %25'i mikofenolat mofetil, %20,8'i metotreksat, %8,3'ü azatiyoprin tedavisi almaktaydı (82).

Çalışmamızda ise hastalarımızın %46,5'i steroid tedavisi almakta olup, %80'i düşük doz (<7,5 mg/gün) prednizolon kullanmaktaydı. Steroid tedavisini sırasıyla mikofenolat mofetil (%37,2), siklofosamid (%34,9), metotreksat (%25,6) izlemekteydi. Bu sonuçlar SSk hastalarındaki immünsüpresif tedavi yönetiminin büyük oranda diğer çalışmalar ile benzer olduğunu göstermektedir.

SSk hastalarımızı ve sağlıklı kontrol grubumuzu demografik veriler, klinik özellikler, biyokimyasal ve hormonal parameterler açısından karşılaştırdık.

An ve ark. yaptığı meta analiz çalışmasında sağlıklı insanlara kıyasla SSk hastalarının düşük D vitamini düzeylerinin olduğu, yaygın tip SSk hastalarının sınırlı tip SSk hastalarıyla karşılaştırıldığında daha düşük D vitamini seviyeleri sergilediği gösterilmiştir. SSc hastalarında yetersiz D vitamini durumu, yetersiz güneş ışığına maruz kalma ve yetersiz alım ve emilim ile sonuçlanan cilt veya mukoza kalınlaşması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(103)

Ülkemizde D vitamini düzeyleri hakkında literatürde çok fazla çalışma yoktur. Ege bölgesinde yaşayan sağlıklı erişkinlerde D vitamini eksikliği prevelansı çalışmasında Ortalama serum 25-Hidroksi vitamin D konsantrasyonu 16.9 ± 13.09 ng/mL saptanmıştır, Hastaların %74,9'unda 25-Hidroksi vitamin D eksikliği (<20 ng/mL), %13,8'inde yetersizlik (20-29.99 ng/mL), %11,3'ü yeterli 25 OH vitamin D (≥ 30 ng/mL) düzeyde tespit edilmiştir (104). İstanbul'da üniversite hastanesine başvuran 2488 hasta ile yapılan araştırmada ise hastaların %66'sında D vitamini yetersizliği, %24'ünde ise D vitamini eksikliği tespit edilmiştir (105). Çalışmamızda SSk hastalarımızın 25-Hidroksi vitamin D ortalama düzeylerini ($20,6 \pm 17,4$) bulduk. SSk hastalarımızın %60,4'ünde (26 hasta) 25-Hidroksi vitamin D eksikliği (<20 ng/mL), %27,9' unda (12 hasta) yetersizlik (20-29.99 ng/mL), %11,6 'sında ise yeterli düzeyde olduğunu tespit ettik. Sağlıklı kontrol grubunun %58,1 inde (25 kontrol) 25-Hidroksi vitamin D eksikliği (<20 ng/mL), %23,2 sinde (10 kontrol) yetersizlik (20-29.99 ng/mL), %18,6 (8 kontrol) yeterli düzeyde tespit edilmiştir. Bu veriler SSk hastalarımızda yetersiz D vitamini durumunu desteklemektedir. SSk hastalarımız ile

sağlıklı grubumuzun arasında ise 25-Hidroksi vitamin D düzeyleri arasında anlamlı fark saptamadık ($p=0,17$). Sağlıklı kontrol grubumuzda da D vitamini yetersizliğin olması, iki grup arasında D vitamini düzeyinde anlamlı farklılığın oluşmamasına sebep olduğunu düşünüyoruz.

SSk hastalarında FGF-23 düzeylerinin değerlendirildiği literatürde çok fazla çalışma yoktur. Nieto ve ark. yaptığı çalışmada SSk hastaları ve sağlıklı kontroller arasında FGF-23 seviyelerinde anlamlı bir fark gösterilmemiştir ($p= 0.662$). Kalsinozisli hastalarda ise FGF-23 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur ($p= 0.028$) (106).

Nieto ve ark. diğer bir çalışmada SSk kadın hastalarda Kırık Riski Değerlendirme Aracı (FRAX) ile serum FGF-23 düzeyleri arasındaki ilişkiyi sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı olarak değerlendirmişlerdir. SSk kadın hastalar ve sağlıklı kontroller arasında FGF-23 seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamış ($p=0,66$), FRAX indeksi ile pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (107).

Ahmadi ve ark. 60 skleroderma hastasında serum Klotho, FGF-23, intakt PTH ve vitamin D düzeylerini sağlıklı kontrollerle (30 sağlıklı) karşılaştırmalı olarak değerlendirmiş. Skleroderma hastalarında serum Klotho ve 25- Hidroksi Vitamin D seviyeleri sağlıklı kontrollerdekinden daha düşük, ($p<0.001$), serum FGF-23 seviyelerinde ise anlamlı bir fark gösterilememiştir ($p =0.202$) (108).

Meksika'da Guerra ve ark. 29 SSk tanılı hastada FGF23'ün akciğer tutulumunun bir belirteci olarak uygulanabilirliğini değerlendirmek için yaptığı çalışmada ise; serum FGF-23 seviyeleri, SSk'li hastalarda kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.01$) (109).

Talotta ve ark. yaptığı çalışmada SSk hastaları (69 hasta) sağlıklı kontrollere (77 kontrol) göre daha düşük serum klotho konsantrasyonuna sahip bulunmuştur; fakat serum klotho konsantrasyonu ile Medsger skorları arasında, mRSS, serum kreatinin, hastalık süresi, hastaların yaşı, ESR ve CRP arasında bir ilişki gösterilememiştir (91).

Hajjalilo ve ark. SSk (60 hasta) ve sağlıklı kontroller (60 kontrol) ile yaptığı çalışmada ise serum α -Klotho düzeyleri hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur ($p=0,001$) (110).

Talotta ve ark. yaptığı diğer çalışmada SSk ve sağlıklı kontroller karşılaştırılmış, iki grup yaş açısından eşleştirildiğinde, hastalarda kontrollere kıyasla serum klotho seviyelerinin önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir ($p<0,001$) (89).

Kotylo ve ark. D vitamini , α -Klotho, FGF23 düzeylerini ve bu parametreler ile hastalık aktivitesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için, SSk ve sağlıklı gönüller ile yaptıkları çalışmada FGF-23 seviyelerini SSk hastalarında kontrollere göre daha düşük ($p<0,001$), α -Klotho düzeylerini ise her iki grupta benzer bulmuşlardır. Aynı anda hem FGF-23 hem klothoda ki değişiklikleri yansıtabilmek için FGF23/ α -Klotho şeklinde yeni bir indeks tanımlamışlardır. FGF23/ α -Klotho indeksi ile hastalık aktivitesi arasında ilişkili bulunmuştur(82).

Klothonun endotelial stabiliteye katkısı, oksidatif stresi azaltması, TGF- β 'yı antagonize ederek kollojen birikimini inhibe etmesi, klotho eksikliği durumunda IL6 gibi bazı sitokinlerin salgılanmasını arttırması, TGF- β 1 ve VEGF üzerinden akciğer fibrozusunu önleyebilmesi gibi SSk patogenezinde çeşitli rollerde olabilir (89).Yüksek inflamatuvar durumlarda renal klotho ekspresyonunun azalmasına bağlı SSk hastalarında artan inflamatuvar durum ve inflamatuvar belirlere bağlı klotho düzeyinin bu hastalarda düşük olduğunu bildiren görüşlerde mevcuttur (108)

Mazotta ve ark. in vitro deneyler sonucunda, SSk'lı hastalarda mikrovasküler hasarı yavaşlatmak için yeni bir terapötik seçenek olarak klotho peptid analoglarının seçenek olabileceğini tartışmaktadır (111).

Mostafidi ve ark. 30 sağlıklı futbolcu üzerinde klotho düzeylerini değerlendirdiği çalışmada, düzenli aerobik egzersizin, plazma klotho seviyelerini arttırabileceği ve bunun egzersizle ilişkili yaşlanma karşıtı etkilerin bir açıklaması olabileceği görüşü bildirmiştir (112).

SSk 'de tipik vaskülopati endotel disfonksiyonu olmakla birlikte esasen küçük damar seviyelerinde patoloji ortaya çıksada diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi bu hastalıkta da morbidite ve mortaliteye yol açan artan ateroskleroz riski taşıyan yaygın kardiyovasküler hastalıklarda tanımlanmıştır. Otoimmün hastalıklarında ateroskleroz gelişiminde geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörlerinin (artmış inflamasyon, artmış lipid oksidasyonu, endotel disfonksiyonu...) etkileşiminin etiolojide önemi

vurgulanmıştır. SSk ile makrovasküler tutulum ile ilgili yapılan çalışmalarda SSk hastalarında daha sık aterosklerotik plak tanımlanmıştır hatta intima media kalınlığında artış olmasa bile hastalarda plak tespit edilmiştir (113).

Tyrell ve ark. yaptığı RA, SLE ve SSk dahil olmak üzere romatizmal hastalıklarda CIMT değerlendiren bir meta-analizi çalışmasında, sağlıklı, yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollere kıyasla CIMT'nin bu popülasyonda önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir(114).

SSk'li hastalarda kontrollere göre daha yüksek bir CIMT gösterilen başka çalışmalar da mevcuttur buna rağmen, bir dizi bireysel çalışma SSk'li hastalarda CIMT'de artış tespit etmemiştir (115).

Çalışmamızda serum FGF-23 düzeylerini sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek bulduk ($p<0,001$). SSk hastalarımızda hastalık süresi ile FGF-23 düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu. İAH olan SSk hastalarımızda ise FGF-23 düzeyi İAH olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek idi ($p=0,031$). Klotho düzeylerinde ise her iki grup arasında anlamlı fark bulmadık ($p=,262$).

Çalışmamızda SSk hastalarımızda CIMT ($p<0,001$) ve karotiste plak varlığını ($p=0,007$) sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı tespit ettik. Hastalarımızda FGF-23, klotho, FGF23/Klotho ile CIMT, VKİ, hastalık süresi, biyokimyasal ve hormonal parametreler arasında ki korelasyonu değerlendirdik. SSk hastalarımızda FGF-23, klotho, FGF23/Klotho ile CIMT arasında bir korelasyon yoktu. FGF-23 seviyesi ile albumin arasında negatif korelasyon, CRP ve sedimentasyon arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit ettik.

SSk ve sağlıklı kontroller arasında yapılan literatürdeki çalışmalara baktığımızda klotho seviyelerinde farklı sonuçların mevcut olduğunu, hatta sağlıklı bireylerde bile klotho düzeylerinin çeşitli faktörler ile değişkenlik gösterebileceğini gördük.

Klothonun; SSk patogenizinde, tanı, tedavi ve SSk'ye bağlı komplikasyonların gelişimi sürecinde hangi rolü üstlendiği, ayrıca klotho seviyelerini etkileyen parametrelerin de aydınlatılması konusunda daha büyük ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Smic ve ark. yaptığı derlemede FGF23 ün, daha fazla FGF23 üretimini indükleyen proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını uyardığı, inflamasyon ve FGF23 arasında pozitif bir geri besleme döngüsü olduğu; farelerde yüksek FGF23 seviyelerinin, C-reaktif protein ve IL6'nın hepatik ve serum seviyelerinin artmasına neden olduğundan bahsedilmiştir. FGF23'ün eritropoez, demir homeostazi, immün hücre fonksiyonu, inflamasyon ve FGF23 fazlalığı ile bağlantılı diğer patolojik koşullara katkıda bulunmadaki rolleri ise hala araştırılmaktadır (116).

FGF-23 seviyelerinin SSk hastalarındaki özellikle inflamatuvar yanıtla bağlı olarak hastalığın patogenezinde önemli rol oynayabileceği görüşündeyiz. Özellikle SSk-İAH olan grubumuzda FGF-23 seviyelerinin yüksek tespit edilmesi; SSk hastalarımızda FGF-23 ün sedimentasyon, albümin, CRP ile korelasyonunu göz önüne aldığımızda hastalığın aktivitesi, hastalığın prognozu, hastalığa bağlı gelişebilecek komplikasyonlar, gelecekteki teröpatik hedefler konusunda FGF-23 ün önemli rolü olabileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda SSk tanılı hastalarımızı, hastalık süresine göre (süre \leq 5yıl, süre $>$ 5yıl) erken evre ve geç evre olarak; İAH olan ve İAH olmayan olarak alt gruplarda da analiz ettik.

Erken SSk'li hastalar, Raynoud fenomeni dışındaki ilk hastalık belirtilerinden sonraki ilk 3 ila 5 yıl içinde iç organ tutulumu geliştirme açısından en yüksek risk altındadır. Eklem kontraktürleri, miyopati, İAH, miyokardiyal tutulum ve renal kriz gelişimi hastalığın ilk 5 yılında meydana gelir. Deri kalınlığı artan kişilerde iç organ tutulumu riskinin de arttığı belirtilmektedir

Beş yıllık hastalıktan sonra, tipik olarak, SkSSk veya dkSSk'li kişilerde pulmoner arteriyel hipertansiyon ortaya çıkar (117).

Khanna ve ark. yaptığı derlemede SSk'nın hızlı ilerleyebileceğini tahmin eden bazı bulgular tanımlanmış olup başlıcaları; anti-Scl-70 antikoru, hızla kötüleşen cilt kalınlaşması, son zamanlarda $>$ 15 mg/gün prednizon kullanımı, HRCT'de orta-şiddetli fibrozis, DLCO $<$ %60, sigara kullanımındır(118).

Homberrgh ve ark. yaptığı 735 hastanın katıldığı çok merkezli çalışmada SSk tanısından itibaren ilk 5 yıl içinde gelişen organ tutulumları ve sağ kalımları analiz

edilmiştir. Bu hastaların 5.yıllarında %23'ünde akciğer hastalığı geliştirdiği,%8'inde pulmoner arteriyel hipertansiyon geliştiği ve DLCO larının %55 olduğu görülmüştür (81).

SSk tanılı 695 hastanın 10 yıl boyunca EUSTAR veri tabanında ileriye yönelik izlendiği çalışmada ise Modifiye Rodnan Cilt Skorunun başlangıcından 1 yıl sonra zirve yaptığı, hastaların%25'inde raynaud fenomeni başlangıcından sonraki ilk yılda yaygın kutanöz tutulum geliştiği, sonraki 2 yılda bu olasılığın %36'ya yükseldiği ve digital ülser geliştirme olasılığının, 10 yıllık gözlemin sonunda maksimum %70'e yükseldiği görülmüştür (119).

Son yıllarda çeşitli veriler, iç organ tutulumunun erken ve asemptomatik fazdan beri mevcut olduğunu göstermiş ve hastalığın prognozunu belirlemiştir. Progresyon gösteren hastalarda, spesifik SSk otoantikör pozitifliği, progresyon göstermeyen hastalarda ANA pozitifliği anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. Antisentromer antikörün daha yüksek pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimi riskiyle ilişkili olduğu, anti-topoizomeraz I pozitifliğinin ise IAH ve digital ülser riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (120).

Raynaud fenomeni, puffy finger, hastalığa özgü otoantikörler ve kapillarioskopi ile saptanan mikrovasküler değişikliklerle karakterize "Çok erken SSk"tanımı ortaya atılmıştır (121).

Lepri ve ark. çok erken SSk tanısı alan hastalarda özofagus ve anorektal tutulumu incelemişlerdir. Bu hastalarda özofagus ve anorektal bozuklukların sıklıkla saptandığını tespit etmişlerdir. Elde edilen bu sonuçlarda çok erken SSk'nin gastrointestinal tutulumu ile karakterize olduğunu göstermiştir (122).

SSk tanılı hastalarda asemptomatikken bile organ tutulumları olabileceği, bu nedenle özellikle önemli mortalite nedenlerinden olan akciğer tutulumu, kardiyak tutulum konusunda hastaların düzenli ve erken dönemde taranması konusunda görüşler mevcuttur.

Çalışmamızda karotiste plak, digital ülser varlığı, pulmoner arteriyel hipertansiyon varlığı, interstisyel akciğer hastalığı geç evre hastalarda daha yüksek orandaydı bu da

hastalığın süresi ilerledikçe organ tutulumu riskinin arttığını desteklemektedir. Fakat iki grup değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Hasta sayısının kısıtlı olması, erken/geç evre ayırımında hastalık süresinin 5 yıl olarak kabul edilmesi (literatürdeki çalışmalarda hastalığın süresi konusunda ortak net bir kesme değeri görülmemiştir, hastalığın erken dönemlerinde organ tutulumunu göz önüne aldığımızda erken /geç evre hastalık süresinin kesme değeri konusunda ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz), hastalığın küratif bir tedavisinin olmaması ve retrospektif olarak bu komplikasyonları sadece var ya da yok olarak değerlendirdiğimiz için istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmadığını düşünüyoruz.

Geç evre hastaların tamamında ANA pozitiflik sıklığı anlamlı olarak daha yüksekti. ANA pozitifliği SSk özgü olmayıp hastalarımızın %95,3 gibi yüksek bir oranında pozitif saptanmıştır, sadece 2 hastamızda ANA negatiftir. Bu 2 hastamızın erken evrede olması ve geç evre hasta sayımızın daha yüksek olması sebebi ile anlamlı farklılık oluştuğunu, istatistik ne kadar anlamlı sonuç verse de hastalık süresinin bu konuda etkili olmadığını düşünüyoruz.

Daha çok progresif hastalık ve pulmoner arteriyal hipertansiyon riski ile ilişkilendirilen anti sentromer antikor pozitifliğini değerlendirdiğimizde ise iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Tüm hastalarımız değerlendirildiğinde anti sentromer antikor pozitifliği literatür ile uyumlu iken hasta süresine göre alt gruplara ayırdığımızda; hasta sayının azalması, SkSSk ve DkSSk gibi alt analizler yapılmamış olması, iki grup arasında hastalık süresi ile sistemik organ tutulumu açısından istatistiksel fark olmaması nedeni ile anlamlı farklılık tespit edemediğimizi düşünmekteyiz.

Geç evre hastalarımızda DLCO %60< olması, erken evre hastalarımızda da DLCO %60>olması istatistiksel olarak anlamlıydı. Özellikle asemptomatik erken evre hastaların radyasyona maruz kalmak istememesi, görüntüleme yöntemleri ve solunum fonksiyon testlerinin ulaşabilirliğinin zorluğu, hastaların klinik tezahürlerinin farklılığı nedeni ile tanının gecikmesi, tedaviye başlanma sürecinin gecikmesi, tedaviye rağmen bazı hastalarda İAH progresyonunun devam etmesinin bu sonuçlara sebep olduğunu düşünüyoruz.

Son gelişmelere rağmen, SSk tedavisi için onaylanmış, hastalığı modifiye edici etkili bir tedavi şu anda mevcut değildir. SSk için yeni tedavi stratejileri, bağışıklık aktivasyonu, bağışıklık aracılı iltihaplanma, vaskülopati ve fibrozis ile ilgili olanlar dahil olmak üzere bu patojenetik yollar hedeflenmektedir (123).

Metotreksat, erken cilt hastalığında, inflamatuvar artrit ve dermatomyozitte (124); siklofosamid ilerleyici cilt hastalığı ve interstisyel akciğer hastalığında (123), mikofenalat mofetil özellikle İAH'si olan veya metotreksatı tolere edemeyen ilerleyici cilt hastalığı olan hastalar için tercih edilmektedir.

Çalışmamızda ise geç evre hastalarımızda siklofosamid, mikofenalat mofetil, rituksimabın daha sık tercih edildiği görüldü. Bunun geç evre hastalarımızda organ tutulumunun daha sık görülmesinin sonucu olduğunu düşünüyoruz.

Ritüksimabın sistemik sklerozda kullanımı ilgi çekicidir. EUSTAR kohortuna kayıtlı hastalarla yürütülen bir vaka kontrol çalışmasında, ritüksimabın özellikle cilt ve akciğer hastalığı olan hastalar için umut verici bir tedavi olduğu gösterilmiştir (125). Caldas ve ark. yaptığı Mayıs 2020'ye kadar yayınlanan, SSk'de rituksimab kullanımına ilişkin klinik deneyleri içeren sistematik bir inceleme SSk ile ilişkili İAH ve kutanöz fibrozis tedavisi için umut verici bir strateji olduğunu göstermiştir (126).

Moradzadeh ve ark. yaptığı meta analiz çalışmasında ise rituksimabın, SSk hastalarında cilt skorunu ve hastalık indekslerini iyileştirdiği ve organ tutulumunu stabilize ettiği gösterilmiştir (127). Hafif klinik özelliklere sahip SSk hastaları dikkatle izlenmeli daha şiddetli bir hastalığa dönüşecekleri zaman terapötik stratejiyi değiştirme konusunda dikkatli olunmalıdır.

Çalışmamızda rituksimabı erken evrede kullanan hastamız yoktu. Geç evrede rituksimab kullanımını istatistiksel olarak anlamlıydı bu durumun organ tutulum sıklığı ile ilişkisi olabileceğini düşünüyoruz.

Bildiğimiz kadarıyla literatürde SSk hastalarında hastalık süresi ile FGF-23, klotho düzeylerini karşılaştıran bir çalışma yoktur. Biz de çalışmamızda FGF-23, klotho düzeylerinin hastalık süresi ile ilişkili olmadığını tespit ettik. Daha büyük ve kapsamlı gruplarda bu değerlendirmenin gözden geçirilmesinin farklı sonuçlar ortaya

koyabileceğini, belki de hastalık süresini tanımlarken zamandan ziyade bu proteinlerin seviyelerinin yol gösterebileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda SSk tanımlı hastalarımızı, İAH olan ve İAH olmayan olarak alt gruplarda analiz ettik. SSk'de interstisyel akciğer hastalığının anti-topoizomeraz antikorları olan hastalarda, olmayan hastalara göre daha yaygın olduğu ve antisentromer antikorları olan kişilerde nispeten daha nadir olduğu bilinmektedir (39). Anti-Scl-70 varlığı, hastalık şiddeti ve mortalite için önemli bir risk faktörüdür (128).

Landini ve ark. yaptığı 2332 SSk-İAH olan hastaların sistemik derlemesinde anti-sentromer antikorları hastaların %16,8'inde pozitif, anti-topoizomeraz I antikorları ise hastaların %39,9'u için pozitif saptanmıştır (129).

Çalışmamızda anti-Scl-70 antikorları İAH olan grupta daha yüksek oranda pozitif tespit edilmiştir (%47,8'e karşı, %25) fakat iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir. Hasta sayımızın yetersiz olması nedeni ile istatistiksel fark oluşmadığını düşünüyoruz. Anti sentromer antikor ise İAH olmayan hastalarımızın %55'inde olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$). Bu bulgularımız anti sentromer antikorlarının anti-Scl-70 'e göre İAH ile nispeten daha az ilişkili olduğunu desteklemektedir.

Goh ve ark. yaptığı SSk- İAH olan 162 hastanın incelenmesinde de DLCO ortalama değerleri $56,2 \pm 16,6$ saptanmıştır (130).

Tashkin ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada HRCT ile değerlendirilemeyen SSk-İAH olan hastalarda, pulmoner hipertansiyon yokluğunda DLCO'nun İAH değerlendirmede en iyi genel tahmini sağladığı gösterilmiştir. FVC yaygın olarak kullanılmasına rağmen SSk-İAH değerlendirmede en iyi ölçüm parametresi olamayacağı öne sürülmüştür (131).

Ruaro ve ark. yaptıkları derleme çalışmasında; SSk-İAH de gözlenen azalmış DLCO seviyelerinin, alveolar hacimdeki azalmanın, alveolar-kapiller membranın kalınlaşmasının değişken bir kombinasyonundan kaynaklandığı, bozulmuş DLCO'nun genellikle İAH ve pulmoner arteriyel hipertansiyona ilişkili olduğu ifade edilmiştir. FVC/TLC'de azalma ve parankimal akciğer tutulumunun klinik ve/veya radyolojik belirtileriyle birlikte izole bir DLCO bozukluğu akciğer vaskülopatisine atfedilmiştir (132).

SSk hastalarda solunum fonksiyon testlerinin güvenilirliği de çok tartışmalıdır. SSk'li 256 hasta incelenmiş, radyografik İAH'li hastalar arasında (n=188; %71), Hastaların %31'inde (59 hasta) FVC normal (beklenen \geq %80) bulunmuştur. 256 hastanın 151'inde doğru DLCO ölçümleri mevcut olup; hastaların %43'ünde (65 hasta) beklenen DLCO \geq %60 tespit edilmiştir (101).

DLCO, SSk-İAH'de akciğer tutulumunu değerlendirmek için önemli bir parametre olsada, FVC ve DLCO değerleri İAH dışındaki SSk hastalık süreçlerinden etkilenebilir. Örneğin; FVC ye göre DLCO daki orantısız azalma pulmoner arteriyal hipertansiyon gelişimi ile ilişkili olabilir (128).

Çalışmamızda da İAH tutulumuna bağlı olarak SSk-İAH olan hastaların ortalama DLCO düzeyleri anlamlı olarak daha düşük saptandı (% 58,2 \pm 18,1e karşı 70,3 \pm 20,0, p=0,043).

Klinik deneyler, immünosupresan tedavinin SSk-İAH'li hastalarda faydalı olabileceğini bazı hastalarda tedaviye rağmen İAH progresyonu yaşayabileceğini göstermiştir (133).

EUSTAR araştırma grubunun yaptığı, SSk-İAH'li 3000'den fazla hastayı içeren retrospektif bir çalışma hastaların %71'ine seçici olmayan immünosupresif tedavinin reçete edildiğini bildirmiştir (134).

Standart tedavi geleneksel olarak immünosupresanların, özellikle mikofenolat mofetil veya siklofosfamidin kombinasyonlarından oluşmuştur. Bu immünosupresanlar, hedefe yönelik biyolojik ve antifibrotik tedavilerle desteklenebilirken, otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu ve akciğer transplantasyonu refrakter vakalar için ayrılmıştır (39).

Çalışmamızda İAH olan grupta siklofosfamid (%56,5), mikofenolat mofetil (%52,2) ve rituksimab (%30,4) anlamlı olarak en sık tercih edilen tedavi olmuştur (sırasıyla p=0,001, 0,029, 0,033). Metotreksat ise İAH olmayan grupta anlamlı olarak daha çok tercih edilen tedavidir (p=0,006). SSk-İAH 'li hastalarımızda öncelikle tercih ettiğimiz tedavi seçenekleri literatür ile uyumludur.

Siklofosfamid ve mikofenolat mofetil etkinliği birçok çalışmada karşılaştırılmıştır. Tashkin ve ark. yaptığı randomize kontrollü çalışmada mikofenolat mofetilin

siklofosfamide göre daha yüksek etkinliğe sahip olabilir hipotezi doğrulanamamıştır fakat daha iyi tolere edilebilirliği ve toksisite nedeni ile mikofenalat mofetil tercihi desteklenmiştir (135).

MA ve ark. yaptığı meta analiz çalışmasında mikofenalat mofetil ve siklofosfamidin etkinliği ve yan etkileri analiz edilmiştir. Mikofenalat mofetil grubu ile siklofosfamid grubu arasında FVC değişikliğinde anlamlı fark olmadığı, mikofenalat mofetilin DLCO iyileştirmesi açısından siklofosfamide göre daha üstün bulunduğu, mikofenalat mofetilin daha iyi bir güvenlik profili sergilediği tespit edilmiştir (99).

Çalışmamızda siklofosfamid (13 hasta, %56,5) ve mikofenalat mofetil (12 hasta % 52,2) tercihi birbirine çok yakın bulunmuştur. Çalışmalar güvenlik anlamında mikofenalat mofetil üzerinde uzlaşmış görülmüşse, etkinlik anlamında birbirine üstünlüğü hala tartışmalıdır. Tedavi tercihlerinde özellikle gelişmekte olan ülkelerde maliyetide göz önüne aldığımızda kliniğimizde mikofenalat mofetil kullanım oranının dikkat çekici olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda tedavilerin yan etki profillerinin analiz edilmemesi ise tercih nedenimizi güvenlik profili nedeni ile oluştuğunun açıklama konusunda kısıtlılık oluşturmaktadır.

FGF-23 birçok farklı hastalıkta çalışılmış olsa da, literatürde sistemik skleroz ve FGF-23 arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok az çalışma olduğunu, FGF-23 ile akciğer hastalıkları konusunda çalışmaların ise devam ettiğini biliyoruz.

Krick ve ark. tarafından hava yolu epitel hücrelerinin sigara dumanına ve FGF-23 maruziyeti interlökin-1 β salınımında önemli bir artışa neden olduğu (136), kronik obstrüktif akciğer hastalığında plazma FGF-23 seviyelerinin önemli ölçüde arttığı; Gulati ve ark. tarafından FGF-23 düzeyleri ile KOAH alevlenme sıklığının ilişkili olduğu gösterilmiştir (137).

Barnes ve ark. yaptığı çalışmada ise idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda klotho seviyelerinin azaldığı, FGF-23 seviyelerinin belirgin bir şekilde yükseldiği göstermiştir (138)

Yakın zamanda Feger ve ark. akciğerde vasküler tonus ve endotelial proliferasyonun kritik bir düzenleyicisi olan endotelin-1 reseptörünün, FGF23'ün hücrel üretimini

kontrol ederek, bu molekölü klinik açıdan anlamlı bir potansiyel biyobelirteç olarak konumlandırdığını göstermiştir (139).

Feger ve ark. yaptığı çalışma sonrasında FGF23'ün akciğer tutulumunun bir belirteci olarak uygulanabilirliğini değerlendirmek için çok yakın zamanlı bir çalışma gerçekleştirmiştir. Meksika'da Guerra ve ark. tarafından toplam 23 sağlıklı birey, 29 SSk'li hasta değerlendirilmiştir. İzole İAH olan 4 hasta, izole pulmoner hipertansiyonu olan 5 hasta, İAH ve pulmoner hipertansiyon olan 4 hasta olmak üzere 13 hasta pulmoner tutulumu olan grupta çalışmaya alınmıştır. Literatürde SSk'lı hastalarda akciğer tutulumu FGF-23 ilişkisini değerlendiren başka bir çalışma yoktur.

Guerra ve ark. yaptığı bu çalışmada serum FGF23 seviyeleri, SSk'li hastalarda kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur ($p = 0.01$). Fakat FGF-23 ile hastalık şiddeti arasında bir ilişki gözlemlenmemiştir. Akciğer tutulumu olan hastaların FGF-23 seviyeleri, akciğer tutulumu olmayan gruba göre daha yüksek ($p = 0.02$) bulunmuş fakat; akciğer tutulum paternine göre farklılık gösterilememiştir (109).

Tüm bu çalışmaları değerlendirdiğimizde SSk'de pulmoner tutulum üzerinde FGF-23'ün rolü olabileceğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda SSk-İAH (23 hasta) olan grupta FGF-23 düzeyleri, İAH olmayan (20 hasta) gruba göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p=0,031$). Bu sonuç literatürdeki diğer tek çalışmayı desteklemekle birlikte, SSk hastalarda akciğer tutulumunu değerlendirmede, tedavi stratejilerinde yeni bir biyobelirteç olabileceği konusuna göz kırpmaktadır. Sadece İAH alt başlığının değerlendirilmesi, hastalık aktivitesinin değerlendirilmemesi, hasta sayısının az olması çalışmamızın kısıtlılıklarındandır. FGF-23 ve SSk'de pulmoner tutulumu değerlendirmek için daha kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Talotta ve ark. yaptığı serum klotho düzeylerinin değerlendirildiği çalışmada hastalar kalsinozis, dijital ülserler, akciğer fibrozu, ekokardiyografik pulmoner arteriyal hipertansiyon belirtileri, hastalık alt tipinin varlığına göre alt gruplara ayrıldığında, serum klotho konsantrasyonunda anlamlı bir fark gözlenmemiştir (89).

Hajjalilo ve ark. yaptığı çalışmada serum klotho düzeyleri ile organ tutulumunun şiddeti arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (110).

Çalışmamızda da İAH ile klotho seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p=0,89).

Ciccone ve ark. SSk'nin karotis intima media kalınlığı ile ilişkisini değerlendirmiştir. SSk grubunda kontrol grubuna göre CIMT anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir. Fakat CIMT hastalık aktivitesi ve ilaç kullanımı ile korelasyon göstermemiştir. Artmış CIMT ziyade SSk li hastaların karotid arterlerinde aterosklerotik plak gelişime eğiliminin önemli olduğu düşünülmektedir(140)

Schiopu ve ark. yaptığı SSk ve sağlıklı kontrollerin kıyaslandığı çalışmada CIMT bir farklılık yok iken SSk hastalarında daha fazla karotis plağı gösterilmiştir(141).

Frerix ve ark. yaptığı çalışmada da SSk hastalarında daha fazla aterosklerotik plak görülmüştür (142). Çalışmamızda ise İAH olan ve olmayan gruplar arasında diğer çalışmalara benzer şekilde CIMT anlamlı fark görülmemiştir. Karotiste plak İAH olan grupta sık olmasına rağmen hasta sayısının yetersizliği nedeni ile anlamlı fark bulamadığımızı düşünüyoruz.

Tüm verilerimiz doğrultusunda SSk hastalığının karmaşık dünyasını aydınlatma konusunda daha kapsamlı ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

6. SONUÇ

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran 2013 ACR / EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri'ni karşılayan Sistemik Skleroz tanısı almış (hasta grubu) ve sağlıklı gönüllülerin (kontrol grubu) incelendiği bu çalışmanın sonuçlarına göre;

1. FGF-23 düzeyi SSk hastalarında, kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).
2. Klotho seviyelerinde ise SSk ve sağlıklı kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,262$).
3. SSk hastalarında ortalama karotis intima media kalınlığı, sağlıklı kontrol grubundan daha anlamlı olarak daha yüksek ($0,62 \pm 0,11$ 'e karşı $0,49 \pm 0,10$, mm; $p < 0,001$) saptandı.
4. SSk hastalarının %20,9 'unda (9 hasta) karotis arterlerinde plak tespit edilirken, kontrol grubun %2,3 'ünde (1 hasta) plak tespit edildi ve iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,007$).
5. SSk hastaları, erken evre (hastalık süresi $5 \leq$ yıl) ve geç evre (hastalık süresi > 5 yıl) olarak alt gruplarda incelendiğinde iki grup arasında; VKİ ($p = 0,05$), AST ($p = 0,93$), ALT ($p = 0,48$), üre ($p = 0,77$), kreatinin ($p = 0,42$), kalsiyum ($p = 0,28$), düzeltilmiş kalsiyum ($p = 0,70$), albumin ($p = 0,22$), fosfor ($p = 0,17$), 25-Hidroksi Vitamin D ($p = 0,25$), CRP ($p = 0,54$), sedimentasyon ($p = 0,35$), PTH ($p = 0,10$) düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
6. Geç evre hastaların tamamı ANA pozitif, erken evre hastaların %86,7'si ANA pozitif ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p = 0,048$).
7. Erken evre ve geç evre hastalar karşılaştırıldığında anti-Scl-70 pozitifliği ($p = 0,29$) ve anti sentromer antikor ($p = 0,72$) pozitifliği, serum FGF-23 düzeyi ($p = 0,21$), Klotho düzeyi ($p = 0,92$), karotis intima media kalınlığı ($p = 0,15$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

8. Erken evre hastaların %20'sinde DLCO değeri $\%60 <$, $\%80$ 'inde $\%60 >$ idi. Geç evre hastaların %57,'inde DLCO değeri $\%60 <$ iken, %42,9'unda $>\%60$ saptandı, bu fark iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,019$).
9. Geç evre hastaların %28,6'sı rituksimab (8 hasta) tedavisi almasına karşı; erken evrede rituksimab tedavisinin tercih edilmediği görüldü ve bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,036$).
10. SSk-İAH olmayan hastalarda anti sentromer antikor pozitifliği anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p<0,001$).
11. FGF-23 değerleri ise İAH olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0,031$).
12. SSk- İAH olan ve olmayan grup arasında klotho düzeylerinde, karotis intima media kalınlığı arasında istatistiksel olarak bir fark saptanmadı. Karotiste plak İAH olan grupta daha sık görülmesine rağmen ($\%26,1$ 'e karşı $\%15$) her iki grupta istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ($p=0,46$).
13. DLCO ortalama değerleri İAH olan grupta daha düşük olarak saptandı ($58,2\pm 18,1$ ' e karşı $70,3\pm 20,0$) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,043$).
14. Siklofosfamid, mikofenolat mofetil, rituksimab İAH olan grupta medikal tedavide daha sık kullanılmakta olup istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,029$, $p=0,033$).
15. Metotreksat İAH olmayan grupta daha sık tercih edilen ilaç olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,006$).
16. SSk hastalarımızda FGF-23, klotho, FGF23/Klotho indeksi ile CIMT arasında bir korelasyon yoktu.
17. FGF-23 seviyelerinin albümin düzeyi ile negatif korelasyonu ($p=0,001$, $r=-0,489$) olduğunu, CRP($p=0,025$, $r=0,342$) ve sedimentasyon düzeyi ($p=0,017$, $r= 0,362$) ile pozitif korelasyonu olduğu tespit edildi.

7. KAYNAKÇA

1. Adigun R, Goyal A, Bansal P HA. Systemic Sclerosis. StatPearls Publ. 2021;
2. Ozen1 G, Inanc1 N, Unal1 AU, Korkmaz2 F, Sunbul3 M, Mustafa, et al. Subclinical Atherosclerosis in Systemic Sclerosis: Not Less Frequent Than Rheumatoid Arthritis and Not Detected With Cardiovascular Risk Indices. 2016;
3. Gottfried R, De Borst M, Leifheit-Nestler M, Haffner D. Paracrine effects of FGF23 on the Heart. 2018;9:1.
4. Dropiński J, Pacholczak-Madej R, Kuzmiersz P, Bazan-Socha S, Kosalka-Węgiel J, Iwaniec T, et al. Endothelial dysfunction in patients with systemic sclerosis. Adv Dermatol Allergol. 2020;495–502.
5. Arkachaisri T, Fertig N, Pino S, Medsger TA. Serum autoantibodies and their clinical associations in patients with childhood- and adult-onset linear scleroderma. A single-center study. J Rheumatol. 2008;35(12):2439–44.
6. Alhendi FJ, Werth VP, Sollecito TP, Stoopler ET. Systemic sclerosis: Update for oral health care providers. Spec Care Dent. 2020;40(5):418–30.
7. Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Int J Rheum Dis. 2019;22(12):2096–107.
8. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema E V, Holmqvist M. Systematic review and meta analysis Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. 2021.
9. Çakir N, Pamuk ÖN, Dervis E, Imeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. Rheumatol Int. 2012;32(4):895–908.
10. Ota Y, Kuwana M. Updates on genetics in systemic sclerosis. Inflamm Regen [Internet]. 2021;41.

11. Arora-Singh RK, Assassi S, Del Junco DJ, Arnett FC, Perry M, Irfan U, et al. Autoimmune diseases and autoantibodies in the first degree relatives of patients with systemic sclerosis . 2010;
12. Rubio-Rivas M, Moreno R, Corbella X. Occupational and environmental scleroderma. Systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2017;36(3):569–82.
13. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev.* 2008;8(1):36–40.
14. Maurer B, Distler A, Suliman YA, Gay RE, Michel BA, Gay S, et al. Vascular endothelial growth factor aggravates fibrosis and vasculopathy in experimental models of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(10):1880–7.
15. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest .* 2007;117:557. Available from: <http://www.jci.org>
16. Papa N Del, Quirici N, Soligo D, Scavullo C, Cortiana M, Borsotti C, et al. Bone Marrow Endothelial Progenitors Are Defective in Systemic Sclerosis. *ARTHRITIS Rheum.* 2006;54(8):2605–15.
17. Rottoli P, Magi B, Perari MG, Liberatori S, Nikiforakis N, Bargagli E, et al. Cytokine profile and proteome analysis in bronchoalveolar lavage of patients with sarcoidosis, pulmonary fibrosis associated with systematic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis. *Proteomics.* 2005;5(5):1423–30.
18. Bosello S, De Luca G, Tolusso B, Lama G, Angelucci C, Sica G, et al. B cells in systemic sclerosis: A possible target for therapy. *Autoimmun Rev.* 2011;10(10):624–30.
19. Korman B. Evolving insights into the cellular and molecular pathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Transl Res.* 2019;209:77–89.
20. Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. *Curr Vasc Pharmacol.* 2021;
21. Merashli M, Alves JD, Ames PRJ. Clinical relevance of antiphospholipid

- antibodies in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017 Apr 1;46(5):615–24.
22. Ingegnoli F, Ughi N, Crotti C, Mosc M, Tani C. Outcomes, rates and predictors of transition of isolated Raynaud’s phenomenon: A systematic review and meta-analysis. *Swiss Med Wkly.* 2017;147(39–40):1–11.
 23. Secchi ME, Sulli A, Grollero M, Pizzorni C, Parodi M, Paolino S, et al. Raynaud’s phenomenon. Vol. 56, *Reumatismo.* 2004.
 24. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3).
 25. Salem B, Rim BH, Sihem BK, Maher B (2013) Oral manifestations of systemic sclerosis. *Pan Afr Med J* 16:114.
 26. Ee HL, Tan SH, Ee M. Reticulate hyperpigmented scleroderma: A new pigmentary manifestation. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30(2):131–3.
 27. Onishi S, Homma Y, Hasegawa H, Yasukawa M (2013) Multipletumoral calcinosis in systemic sclerosis. *Intern Med* 52:2689.
 28. Ruaro B, Santiago T, Hughes M, Lepri G, Poillucci G, Baratella E, et al. The Updated Role of Ultrasound in Assessing Dermatological Manifestations in Systemic Sclerosis. 2021;
 29. Connolly MK. Systemic sclerosis (scleroderma): remaining challenges. *Ann Transl Med.* 2021;9(5):438.
 30. Jacques T, Sudoł-Szopińska I, Larkman N, O’Connor P, Cotten A. Musculoskeletal Manifestations of Non-RA Connective Tissue Diseases: Scleroderma, Systemic Lupus Erythematosus, Still’s Disease, Dermatomyositis/Polymyositis, Sjögren’s Syndrome, and Mixed Connective Tissue Disease. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2018;22(2):166–79.
 31. Sandler RD, Matucci-Cerinic M, Hughes M. Musculoskeletal hand involvement in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(2):329–34.

32. Kaniecki T, Abdi T, McMahan ZH. A practical approach to the evaluation and management of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(3):101666.
33. Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis.
34. Voulgaris TA, Karamanolis GP. *World Journal of Clinical Cases* Esophageal manifestation in patients with scleroderma Conflict-of-interest statement. 2021;
35. Segel MC, Campbell WL, Medsger TA, Roumm AD. Systemic sclerosis (scleroderma) and esophageal adenocarcinoma: Is increased patient screening necessary? *Gastroenterology*. 1985;89(3):485–8.
36. Marie I, Dominique SP, Levesque H, Ducrotté P, Denis P, Hellot M-F, et al. Esophageal Involvement and Pulmonary Manifestations in Systemic Sclerosis. 2001.
37. Frech TM, Mar D. *Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis*. *Rheum Dis Clin North Am* 2018 Febr.
38. Ruaro B, Confalonieri M, Matucci-Cerinic M, Salton F, Confalonieri P, Santagiuliana M, et al. pharmaceuticals The Treatment of Lung Involvement in Systemic Sclerosis. 2021;
39. Perelas A, Silver RM, Arrossi A V., Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304–20.
40. Mackintosh JA, Stainer A, Barnett JL, Renzoni EA. Systemic Sclerosis Associated Interstitial Lung Disease: A Comprehensive Overview. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(2):208–26.
41. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NSL, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: Comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*. 2004;232(2):560–7.

42. Wells AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Press Medicale*. 2014;43(10):e329–43.
43. Lechartier B, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Press Medicale*. 2021;50(1).
44. Nie L-Y, Wang X-D, Zhang T, Xue J. Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. 2019; Available from: www.cmj.org
45. Kahan A, Nitenberg A, Foulst J-M, Amor B, Lutfalla G, Roucayrol J-C, Et Al. Decreased Coronary Reserve I N Primary Scleroderma Myocardial Disease.
46. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis.
47. Ponticelli C, Doria A, Moroni G. Renal disorders in rheumatologic diseases: the spectrum is changing (Part 1: connective tissue diseases). *J Nephrol*. 2021;34(4):1069–80.
48. Rudnicka1 AS& JC& MT& L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;
49. Faculty Opinions Emerging treatments for scleroderma/systemic sclerosis. 2021;
50. Almeida I, Faria R, Vita P, Vasconcelos C. Systemic sclerosis refractory disease: From the skin to the heart. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2011;10(11):693–701.
51. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):507–18.
52. McMahan ZH, Volkmann ER. An update on the pharmacotherapeutic options and treatment strategies for systemic sclerosis. *Author Manuscr*. 2020;
53. Zanatta E, Codullo V, Avouac J, Allanore Y. Systemic sclerosis: Recent insight in clinical management. *Jt Bone Spine* . 2020;87(4):293–9.
54. Oliver Distler, M.D., Kristin B. Highland, M.D., Martina Gahlemann, M.D., Arata Azuma, M.D., Aryeh Fischer, M.D., Maureen D. Mayes, M.D., Ganesh Raghu, M.D., Wiebke Sauter, Ph.D., Mannaig Girard, M.Sc., Margarida Alves,

- M.D., Emmanuelle Clerisme-Beaty, M. for the STI. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380:2518–46.
55. Bruni C, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021;35(3):101668.
 56. Ebert EC. Esophageal disease in progressive systemic sclerosis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2008;11(1):64–9.
 57. 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 Press Res.* 2020;45(4):532–48.
 58. Zhao M, Wu J, Wu H, Sawalha AH, Lu Q. Clinical Treatment Options in Scleroderma: Recommendations and Comprehensive Review. 2016;1:3.
 59. Phan P, Ballav Saikia B, Sonnaila S, Agrawal S, Alraawi Z, Krishnaswamy T, et al. cells The Saga of Endocrine FGFs. 2021;
 60. Vázquez-Sánchez S, Poveda J, Navarro-García JA, González-Lafuente L, Rodríguez-Sánchez E, Ruilope LM, et al. An Overview of FGF-23 as a Novel Candidate Biomarker of Cardiovascular Risk. *Front Physiol.* 2021;12(March):1–19.
 61. Richter B, Faul C. FGF23 actions on target tissues-with and without Klotho. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9(MAY).
 62. Hoeflich A, Hatch NE, Erben RG. Physiological Actions of Fibroblast Growth Factor-23. *Physiol Actions Fibroblast Growth Factor-23 Front Endocrinol.* 2018;9:267.
 63. Schumacher D, Schuh A. Cardiac FGF23: a new player in myocardial infarction. *Discov (Craiova)* . 2019; Available from: <https://clinicaltrials.gov>
 64. Buchanan S, Combet E, Stenvinkel P, Shiels PG. Klotho, Aging, and the Failing Kidney. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Aug 27;11.
 65. Sachdeva A, Gouge J, Kontovounisios C, Nikolaou S, Ashworth A, Lim K, et

- al. cancers Klotho and the Treatment of Human Malignancies.
66. Typiak M, Piwkowska A. *Molecular Sciences Antiinflammatory Actions of Klotho: Implications for Therapy of Diabetic Nephropathy*. 2021;
 67. Buendía P, Ramírez R, Aljama P, Carracedo J. Klotho Prevents Translocation of NFκB. *Vitam Horm*. 2016;101:119–50.
 68. Quarles LD. FGF-23 and α-Klotho Co-Dependent and Independent Functions HHS Public Access. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019;28(1):16–25.
 69. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, Singh S, Sloan A, Yanucil C, et al. Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metab*. 2015;22(6):1020–32.
 70. Jan Rossaint, Jessica Oehmichen, Hugo Van Aken, Stefan Reuter, Hermann J. Pavenstädt, Melanie Meersch, Mark Unruh and AZ. FGF23 signaling impairs neutrophil recruitment and host defense during CKD. 2016;
 71. Castello Costa Girardi A, Sorelli Carneiro-Ramos M, Printza N, Ye J, Li S, Liu Q, et al. Correlation Between Soluble Klotho and Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Front Physiol* | www.frontiersin.org. 2021;1:711904. Available from: www.frontiersin.org
 72. Richter B, Haller J, Haffner D, Leifheit-Nestler M. Klotho modulates FGF23-mediated NO synthesis and oxidative stress in human coronary artery endothelial cells.
 73. Enrique Fernandez B, Lorena Della Penna S, María Puyó A, Alberto Navarro-García J, Ruiz-Hurtado G, González-Lafuente L, et al. Fibroblast Growth Factor-23-Klotho Axis in Cardiorenal Syndrome: Mediators and Potential Therapeutic Targets. *Front Physiol*. 2021;12:775029.
 74. Garikapati¹ K, , Daniel Goh^{1 2}, Shaun Khanna^{1 2} and Krishna Echampati¹. Uraemic Cardiomyopathy: A Review of Current Literature. *Clin Med Insights Cardiol Vol*. 2021;15:1–9.

75. Hao H, Li X, Li Q, Lin H, Chen Z, Xie J, et al. FGF23 promotes myocardial fibrosis in mice through activation of β -catenin. Vol. 7.
76. Rroji M, Figurek A, Spasovski G. Should We Consider the Cardiovascular System While Evaluating CKD-MBD?
77. Kabłak-Ziembicka A, Przewłocki T, Soliman O. Clinical Medicine Clinical Significance of Carotid Intima-Media Complex and Carotid Plaque Assessment by Ultrasound for the Prediction of Adverse Cardiovascular Events in Primary and Secondary Care Patients. *J Clin Med.* 2021;10:4628.
78. Balta S. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Markers of Vascular Disease. 2021;
79. Ruaro B, Baratella E, Confalonieri P, Wade B, Marrocchio C, Geri P, et al. High-Resolution Computed Tomography: Lights and Shadows in Improving Care for SSc-ILD Patients. 2021;
80. Toraks T, Değerlendirme DS, Raporu U. Turkish Thoracic Society Consensus Report: Interpretation of Spirometry. *Turk Thorac J.* 2019;20(1).
81. van den Hombergh WMT, Knaapen-Hans HKA, van den Hoogen FHJ, Carreira P, Distler O, Hesselstrand R, et al. Prediction of organ involvement and survival in systemic sclerosis patients in the first 5 years from diagnosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2019;
82. Kotyla PJ, Kruszczyńska A, Owczarek AJ, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Clinical Medicine Fibroblast Growth Factor 23 to Alpha-Klotho Index Correlates with Systemic Sclerosis Activity: A Proposal for Novel Disease Activity Marker. 2018; Available from: www.mdpi.com/journal/jcm
83. Zanin-Silva DC, Santana-Gonçalves M, Kawashima-Vasconcelos MY, Oliveira MC. Management of Endothelial Dysfunction in Systemic Sclerosis: Current and Developing Strategies. *Front Med.* 2021 Dec 22;8.
84. Romano E, Rosa I, Fioretto BS, Matucci-Cerinic M, Manetti M, Ferreira-Dias G, et al. New Insights into Profibrotic Myofibroblast Formation in Systemic Sclerosis: When the Vascular Wall Becomes the Enemy. 2021;

85. Wienke J, Mertens JS, Garcia S, Lim J, Wijngaarde CA, Yeo JG, et al. Biomarker profiles of endothelial activation and dysfunction in rare systemic autoimmune diseases: Implications for cardiovascular risk. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2021;60(2):785–801.
86. Jeanette Halskou HESSELVIG¹, Kristian KOFOED¹, Jashin J. WU², Lene DREYER³ GG and OA. Localized Scleroderma, Systemic Sclerosis and Cardiovascular Risk: A Danish Nationwide Cohort Study. 2018; Available from: www.medicaljournals.se/acta
87. Au K, Singh MK, Bodukam V, Bae S, Maranian P, Ogawa R, et al. Atherosclerosis in Systemic Sclerosis A Systematic Review and Meta-Analysis. *ARTHRITIS Rheum*. 2011;63(7):2078–90.
88. Domsic RT, Dezfulian C, Shoushtari A, Ivanco D, Kenny E, Kwoh CK, et al. Endothelial Dysfunction is Present Only in the Microvasculature and Microcirculation of Early Diffuse Systemic Sclerosis Patients NIH Public Access. Vol. 32, *Clin Exp Rheumatol*. 2014.
89. Talotta R, Bongiovanni S, Letizia T, Rigamonti F, DITto MC, Atzeni F, et al. Measurement of Serum Klotho in Systemic Sclerosis. *Dis Markers*. 2017;2017.
90. Juan Chen ¹, Chenxi Yang ², Jie Pan ², Cheng Zhao ², Zhanrui Chen ², Jing Wen ², Fei Dong ², Xiaoling Liao ² LL ². Clinical features and prognostic factors of systemic sclerosis in Guangxi, China: Retrospective, single-center study of long-term survival in 470 patients. *Int J Rheum Dis*. 2021;25(2):182–91.
91. R. Talotta¹, F. Atzeni¹, S. Bongiovanni¹, M.C. Ditto¹, T. Letizia², T. Vago², V. Varisco¹, F. Rigamonti¹, A. Batticciotto¹, M. Antivalle¹ PSP. AB0635 Measurement of Serum Alpha-Klotho in Systemic Sclerosis Patients: Results from A Pivotal Study. *Ann Rheum Dis*. 2016;
92. Chiara Trombetta A, Smith V, Gotelli E, Ghio M, Paolino S, Pizzorni C, et al. Vitamin D deficiency and clinical correlations in systemic sclerosis patients: A retrospective analysis for possible future developments. 2017;

93. Hughes M, Pauling JD, Armstrong-James L, Denton CP, Galdas P, Flurey C. Gender-related differences in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev.* 2020;19(4).
94. Lazzaroni MG, Piantoni S, Angeli F, Bertocchi S, Franceschini F, Airò P. A Narrative Review of Pathogenetic and Histopathologic Aspects, Epidemiology, Classification Systems, and Disease Outcome Measures in Systemic Sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* . 2022;(0123456789).
95. R. Talotta¹, F. Rigamonti¹, T. Letizia², S. Bongiovanni¹, M.C. Ditto¹, M. Antivalle¹, S. Santandrea¹, F. Atzeni³, T. Vago² PS-P. Serum klotho concentrations inversely correlate with the severity of nailfold capillaroscopic patterns in patients with systemic sclerosis.
96. Martina Orlandi ¹, Gemma Lepri ¹, Arianna Damiani ¹, Simone Barsotti ², Marco Di Battista ², Veronica Codullo ³, Alessandra Della Rossa ⁴, Serena Guiducci ¹ YA ⁵. One year in review 2020: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38:3–17.
97. Qiu M, Nian X, Pang L, Yu P, Zou S, Pengfei Yu C. Prevalence and risk factors of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in East Asia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2021;24:1449–59.
98. Mulkoju R, Saka VK, Rajaram M, Kumari R, Negi VS, Mohapatra MM, et al. Pulmonary Manifestations in Systemic Sclerosis: Hospital-Based Descriptive Study. 2020;
99. Ma X, Tang R, Luo · Mei, Zeng Z, Shi Y, Tang · Bingsi, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. 1:3.
100. Heckman EJ, O’connor GT, Author J. Pulmonary Function Tests for Diagnosing Lung Disease HHS Public Access Author manuscript. *JAMA.* 2015;313(22):2278–9.
101. Showalter K, Hoffmann A, Rouleau G, Aaby D, Lee J, Richardson C, et al. Performance of forced vital capacity and lung diffusion cut-points for associated radiographic interstitial lung disease in systemic sclerosis HHS

Public Access. *J Rheumatol.* 2018;45(11):1572–6.

102. Carmen Bobeica, 1,* Elena Niculet, 1 Alin Laurentiu Tatu, 2, 3, 4 Mihaela Craescu, 1,* Dan Vata, 5 Laura Statescu, 5 Alina Viorica Iancu, 1, 2 Carmina Liana Musat, 1 Miruna Luminita Draganescu, 3 Cristian Onisor, 1 Mihaela Lungu, 3 Silvia Fotea, 3,* Aurel 6 and Laura Gheuca-Solovastru5. Old and new therapeutic strategies in systemic sclerosis (Review). *Exp Ther Med.* 2022;
103. An L, Sun M-H, Chen F, Li J-R. vitamin D levels in systemic sclerosis patients: a meta-analysis. 2017;11–3119.
104. Hekimsoy Z, Dinç G, Kafesçiler S, Onur E, Güvenç Y, Pala T, et al. Vitamin D status among adults in the Aegean region of Turkey. 2010. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2458/10/782>
105. Cigerli O, Parildar H, Unal AD, Tarcin O, Erdal R, Demirag NG. Vitamin D deficiency is a problem for adult out-patients? A university hospital sample in Istanbul, Turkey. *Public Health Nutr.* (7):1306–13.
106. Cantero-Nieto L, Alvarez-Cienfuegos A, García-Gómez JA, Martin J, González-Gay MA, Ortego-Centeno N. Role of fibroblast growth factor-23 in calcinosis in women with systemic sclerosis. *Acta Reumatol Port.* 2020;45(4):259–64.
107. Cantero-Nieto L, Álvarez-Cienfuegos A, García-Gómez JA, Ríos-Fernández R, Robledo G, Ortego-Centeno N. Association Between FGF-23 Levels and Risk of Fracture in Women With Systemic Sclerosis. *J Clin Densitom.* 2021;24(3):362–8.
108. Ahmadi R, Hajjalilo M, Ghorbanihaghjo A, Mota A, Raeisi S, Bargahi N, et al. FGF-23, Klotho and Vitamin D Levels in Scleroderma. Vol. 46, *Iran J Public Health.* 2017.
109. Amezcua-Guerra LM, Mora-Ramirez M, Vancini G, Jimenez-Rojas V, Márquez-Velasco R. Fibroblast Growth Factor 23 Levels in Pulmonary Involvement Associated With Systemic Sclerosis: A Proof-of-concept Study. *J Rheumatol.* 2022;jrheum.211156.

110. Hajjalilo M, Noorabadi P, Sepideh ·, Tekantapeh T, Mahdavi AM. Endothelin-1, α -Klotho, 25(OH) Vit D levels and severity of disease in scleroderma patients. 2017;37:1651–7.
111. Mazzotta C, Manetti M, Rosa I, Romano E, Blagojevic J, Bellando-Randone S, et al. Proangiogenic effects of soluble α -Klotho on systemic sclerosis dermal microvascular endothelial cells. *arthritis reserarch Ther.* 2017;
112. Mostafidi E, Moeen A, Nasri H, Ghorbani A, Ardalan M. Serum Klotho Levels in Trained Athletes. *Nephro Urol Mon.* 2016;8(1):30245.
113. Sciarra I, Vasile M, Carboni A, Stefanantoni K, Iannace N, Angelelli C, et al. Subclinical atherosclerosis in systemic sclerosis: Different risk profiles among patients according to clinical manifestations. *Int J Rheum Dis.* 2021;24(4):502–9.
114. Tyrrell PN, Beyene J, Feldman BM, Mccrindle BW, Silverman ED, Bradley TJ. Clinical and Population Studies Rheumatic Disease and Carotid Intima-Media Thickness A Systematic Review and Meta-Analysis. 2010;
115. Gene-Siew Ngian*1, 2, Joanne Sahhar3, Ian P Wicks1 2 and Sharon Van Doornum1. Cardiovascular disease in systemic sclerosis – an emerging association? 2010.
116. Simic P, Babitt JL. Regulation of FGF23: Beyond Bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2021;
117. Young A, Khanna D. Systemic sclerosis: commonly asked questions by rheumatologists. *J Clin Rheumatol.* 2015;21(3):149–55.
118. Khanna D, Denton CP. Evidence-based Management of Rapidly Progressing Systemic Sclerosis. 2009;
119. Wirz EG, Jaeger VK, Allanore Y, Riemekasten G, Hachulla E, Distler O, et al. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: A 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1285–92.

120. Bellando-Randone S, Matucci-Cerinic M. Very early systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2019;33(4):101428.
121. 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. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):476–81.
122. Lepri G, Guiducci S, Bellando-Randone S, Giani I, Bruni C, Blagojevic J, et al. Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. Available from: <http://ard.bmj.com/>
123. Martina E, Offidani A, Benfaremo D, Svegliati S, Paolini C, Agarbati S, et al. Systemic Sclerosis: From Pathophysiology to Novel Therapeutic Approaches. 2022;
124. Jane L Zhu, 1 Samantha M Black, 1 Henry W Chen, 1 and Heidi T Jacobs* 1. Emerging treatments for scleroderma/systemic sclerosis. *Fac Opin.* 2021;
125. Jordan S, Distler JHW, 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. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(6):1188–94.
126. Vieira MM, Caldas F, Kesley †, Morais De Azevedo P, Clara De França Nunes A, Hugo De Oliveira V, et al. Is rituximab effective for systemic sclerosis? A systematic review and meta-analysis.
127. Moradzadeh M, Aghaei M, Mehrbakhsh Z, Arab-Bafrani Z, Abdollahi N. Efficacy and safety of rituximab therapy in patients with systemic sclerosis disease (SSc): systematic review and meta-analysis.
128. Fischer A, Patel NM, Volkmann ER. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: Focus on Early Detection and Intervention. 2019;
129. Piantoni S, Korsten P, Landini N, Orlandi M, Bruni C, Carlesi E, et al. Computed Tomography Predictors of Mortality or Disease Progression in

Systemic Sclerosis-Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *Front Med* | www.frontiersin.org. 2022;1:807982. Available from: www.crd.york.ac.uk/prospero/

130. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1670–8.
131. Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng C, Kim HJ, Goldin J, Clements P, et al. Relationship between quantitative radiographic assessments of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis. 2014;(Ild):1–8.
132. Ruaro B, Confalonieri M, Salton F, Wade B, Baratella E, Geri P, et al. pharmaceuticals The Relationship between Pulmonary Damage and Peripheral Vascular Manifestations in Systemic Sclerosis Patients. 2021;
133. Volkmann ER, Tashkin DP. Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(11):2045–56.
134. Adler S, Huscher D, Siegert E, Allanore Y, Czirják L, Delgado F, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease-individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis Research Ther*. 2018;
135. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate Mofetil versus Oral Cyclophosphamide in Scleroderma-related Interstitial Lung Disease: Scleroderma Lung Study II (SLS-II), a double-blind, parallel group, randomised controlled trial HHS Public Access.
136. Krick S, Grabner A, Baumlin N, Yanucil C, Helton S, Grosche A, et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho contribute to airway inflammation. *Eur Respir J*. 2018;52:1800236.
137. Gulati S, Wells JM, Urdaneta GP, Balestrini K, Vital I, Tovar K, et al. Fibroblast

Growth Factor 23 is Associated with a Frequent Exacerbator Phenotype in COPD: A Cross-Sectional Pilot Study. *Int J Mol Sci Artic.* 2019; Available from: www.mdpi.com/journal/ijms

138. Barnes JW, Duncan D, Helton S, Hutcheson S, Kurundkar D, Logsdon NJ, et al. Role of fibroblast growth factor 23 and klotho cross talk in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2019;317:141–54.
139. Feger M, Ewendt | Franz, Menzel M, Hocher B, Föllner | Michael. Endothelin receptor B controls the production of fibroblast growth factor 23. 2020;
140. Ciccone MM, Scicchitano P, Zito A, Cortese F, Rotondo C, Coladonato L, et al. Evaluation of differences in carotid intima-media thickness in patients affected by systemic rheumatic diseases.
141. Schiopu E, Au KM, McMahon MA, Kaplan MJ, Divekar A, Singh RR, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis is increased in systemic sclerosis and is associated with serum proteins: a cross-sectional, controlled study of carotid ultrasound. *Rheumatology.* 2014;53:704–13.
142. Marc Frerix, corresponding author¹ Johannes Stegbauer, ² Alexander Kreuter ³ and Stefan Markus Weiner⁴. Atherosclerotic plaques occur in absence of intima-media thickening in both systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus: a duplexsonography study of carotid and femoral arteries and follow-up for cardiovascular events. 2014.