



T.C.

**HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**LRG1 MOLEKÜLÜNÜN SKLERODERMADAKİ ROLÜ,
SKLERODERMA KLİNİK BULGULAR İLE KOLERASYONU,
TGF β , VEGF, IL-6, TNF- α DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlknur GÖKDEMİR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Edip UÇAR

HATAY-2022

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**LRG1 MOLEKÜLÜNÜN SKLERODERMADAKİ ROLÜ,
SKLERODERMA KLİNİK BULGULAR İLE KOLERASYONU,
TGF β , VEGF, IL-6, TNF- α DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlknur GÖKDEMİR

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Edip UÇAR

Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından
21.TU.011 proje numarası ile desteklenmiştir.

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
HATAY MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

LRG1 MOLEKÜLÜNÜN SKLERODERMADAKİ ROLÜ, SKLERODERMA KLİNİK BULGULAR İLE KOLERASYONU, TGFβ, VEGF, IL-6, TNF-α DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. İlknur GÖKDEMİR

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

(İmza).....

Prof. Dr Yusuf Önlen
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

(İmza).....

Prof.Dr.Hasan Kaya
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

(İmza).....

Prof. Dr Edip Uçar
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof.Dr.Edip Uçar
2. Dr.Öğr.Üyesi.Gezmiş Kimyon
3. Prof.Dr.Adnan Taş

III. İÇİNDEKİLER

III. İÇİNDEKİLER	iii
IV. TABLOLAR LİSTESİ.....	v
V. ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
VI. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	vii
VII. TEŞEKKÜR	ix
VIII. ÖZET.....	xi
IX. ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Skleroderma.....	3
2.1.1. Epidemiyoloji.....	3
2.1.2. Etyopatogenez.....	3
2.1.3. Tanı Kriterleri	8
2.1.4. Klinik Bulgular	10
2.1.5. Tedavi	13
2.1.6. Lösinden Zengin Alfa 2 Glikoprotein 1 (LRG1).....	14
2.1.7. Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF β).....	14
2.1.8. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF).....	15
2.1.9. İnterlökin 6 (IL-6).....	16
2.1.10. Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1. Hasta Popülasyonu	18
3.2. Klinik Verilerin Araştırılması.....	19
3.3. Kan Örneklerinin Hazırlanması.....	19
3.4. Kullanılan Cihazlar.....	19
3.5. ELİSA Ölçümleri	19
3.5.1. LRG1 Ölçümü.....	20
3.5.2. TGF- β Ölçümü.....	20
3.5.3. TNF- α Ölçümü.....	20

3.5.4. IL-6 Ölçümü	20
3.5.5. VEGF Ölçümü	21
3.6. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	38
7. KAYNAKLAR	39
8. EKLER.....	53
Ek-1. Etik Kurul Onay Formu	53
Ek-2. Bilgilendirilmiş Onam Formu	54
9. ÖZGEÇMİŞ	55

IV. TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. 1980 ACR tanı kriterleri (42)	9
Tablo 2. ACR/EULAR 2013 Skleroderma sınıflandırma kriterleri	9
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	22
Tablo 4. Hasta grubun ek hastalık durumu	23
Tablo 5. Hasta grubunda hastalık süresi ve ilk semptom süresi	24
Tablo 6. Hasta grubunda organ tutulumu ve klinik bulgular	24
Tablo 7. Hasta grubun aldığı tedaviler	25
Tablo 8. Hasta grubuna ait otoantikörlerin dağılımı	25
Tablo 9. Hasta grubuna ait klinik bulgular	26
Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	26
Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun LRG1, TGF- β , TNF- α , IL-6 ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 12. Ek hastalığı olan ve olmayan hastalarda LRG1, TGF- β , TNF- α , IL-6 ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması	28
Tablo 13. Hasta grubun klinik bulguları ile LRG1 değerlerinin karşılaştırılması	29
Tablo 14. Hasta grubuna ait biyobelirteçler arasındaki korelasyonlar	29
Tablo 15. Hasta grubuna ait laboratuvar değerleri arasındaki korelasyonlar	30
Tablo 16. SSc hastalarının tanısında serum LRG1 seviyesinin ROC analizi	30

V. ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sklerodermanın patofizyolojisi (24)	5
Şekil 2. LRG1, TGF- β , TNF- α , IL-6 ve VEGF düzeylerinin gruplara göre değerleri.....	28
Şekil 3. SSc hastalarının tanısında serum LRG1 seviyesinin ROC analizi.....	31



VI. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ACA	: Antisentromer Antikoru
ACR	: American College of Rheumatology
ANA	: Anti-Nükleer Antikor
AUC	: Area Under The Curve
CMV	: Sitomegalovirüs
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EBV	: Epstein-Barr virus
ET-1	: Endotelin-1
EULAR	: European League Against Rheumatism
EUSTAR	: Avrupa Skleroderma Araştırma Grubu
GİS	: Gastrointestinal Sistem
İL-4	: İnterlökin-4
İL-6	: İnterlökin-6
İL-7	: İnterlökin-17
İL-10	: İnterlökin-10
İL-13	: İnterlökin-13
JNK	: C-Jun N-Terminal Kinaz
LRG1	: Leucine Rich Alpha-2 Glycoprotein 1
MAPK	: Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz
MHC	: Majör Histo-Uyumluluk Kompleksi
MMP-1	: Matriks Metalloproteinaz - 1
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor
PLGF	: Plasental Büyüme Faktörü
PPI	: Proton Pompa İnhibitörleri
RF	: Raynaud Fenomeni
SBO	: Small Bacterial Overgrowth
SSc	: Systemic Sclerosis
TACE	: TNF-Alpha Converting Enzyme
TGFβ	: Transforming Growth Factor

TNF α : Tumor Necrosis Factor-Alpha
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor



VII. TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve tecrübesiyle ben dahil tüm asistanlarına yol gösterici olan aynı zamanda tez hazırlığı süresince Yardımlarını aldığım değerli hocalarım Prof.Dr. Başhekim Yardımcısı Sayın Edip Uçar'a ve Sayın Dr.Öğr. Üyesi Gezmiş Kimyon'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimizde tecrübeleriyle Bize ışık tutan, özgüven aşılayan başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı ve Rektör Sayın Prof.Dr. Hasan Kaya'ya, , Mkü Sağlık ve Araştırma Hastanesi Dekan Yardımcısı Sayın Prof.Dr. Muhammet Murat Çelik'e, Sayın Prof.Dr. Mehmet Demir'e Sayın Prof.Dr. Faruk Hilmi Turgut'a, Sayın Doç.Dr. Eren Gürkan'a, Sayın Dr.Öğr. Üyesi Müge Özsan Yılmaz'a Sayın Dr.Öğr. Üyesi Mete Pekdiker'e, Sayın Doç.Dr. Gül İlhan'a, Sayın Dr.Öğr. Üyesi Murat Kaçmaz'a, Sayın Dr.Öğr. Üyesi İsa Dede'ye, yine bizlere Göğüs Hastalıkları bölümü olarak kendi asistanları gibi yol gösteren, bilgi birikimlerini aşılayan, Mkü Sağlık ve Araştırma Hastanesi Başhekim Yardımcısı Doç.Dr. Cenk Babayiğit ve yine Bizlere bir hocadan fazlası, canı gönülden yanımızda duran Doç.Dr. Nursel Dikmen'e Teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca iyi ve kötü günümde yanımda olan Kıdemlilik tecrübesini aşılayan Esra Kiriktir ve Gökçen Arslan'a, yine her anlamda Desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Nurel Çiçek ve Zeynep Hatık'a en içten Teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalışmayı keyifli hale getiren en zor zamanlarda kol kanat geren tıbbi sekreter arkadaşlarım Tülay Çekinmez, Eda Alıcıoğlu ve Gamze Arslan'a ve diğer bizlere emeği geçmiş hemşire arkadaşlarımıza teşekkürlerimi borç bilirim.

Tezimi hazırlarken benden desteğini esirgemeyen Sayın Dr.Öğr. Üyesi Serdar Doğan'a, hem tezimde Hem asistanlık sürecimde her anlamda yanımda olan Ela Arslan Gökpınar'a teşekkür ederim.

Eğitim ailede başlar, kendisi de eğitimci olan varlığımı borçlu olduğum anneme, canım Kardeşim İlker Şahin'e, her zaman koruyup kollayan çok sevgili annem babam Refika Gökdemir ve Ali Ethem Gökdemir'e, çok sevdiğim kardeşlerim

Dr. Sümeyra Gökdemir, İsa Ferhat Gökdemir ve Çağatay Gökdemir'e ve can eşim, bana bu bölümü yazdıran, asistanlık sürecinde sayesinde zor günlerimi atlattığım can yoldaşım, herşeyim Dr.Cemil Emre Gökdemir'e sonsuz teşekkürler.



VIII. ÖZET

LRG1 MOLEKÜLÜNÜN SKLERODERMADAKİ ROLÜ, SKLERODERMA KLİNİK BULGULAR İLE KOLERASYONU, TGF β , VEGF, IL-6, TNF- α DÜZEYLERİ İLE İLİŞKİSİ

Amaç: Çalışmamızın amacı LRG1 molekülünün sklerodermadaki rolünü, skleroderma klinik bulgular ile korelasyonunu ve TGF β , VEGF, IL-6, TNF- α düzeyleri ile ilişkisini incelemektir.

Materyal ve Metot: Prospektif çalışmanın örneklemini, Eylül 2020 – Eylül 2021 ayları arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğinde SSc tanısı alan 40 hasta ve 40 sağlıklı birey kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklı bireylerin serumunda LRG1, TGF β , VEGF, IL-6 ve TNF- α düzeyleri ölçüldü. Çalışmadan elde ettiğimiz bulgular istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında LRG1, TGF β , VEGF, IL-6 ve TNF- α düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi. Hastaların LRG1 ortalaması $253,99 \pm 52,26$, kontrol grubunda yer alan bireylerin LRG1 ortalaması ise $189,18 \pm 30,67$ idi ($p < 0,001$). Hastaların TGF- β ortalaması $548,95 \pm 588,93$, kontrol grubunda yer alan bireylerin TGF- β ortalaması ise $310,68 \pm 101,80$ idi ($p = 0,016$). Hastaların TNF- α ortalaması $180,40 \pm 142,31$, kontrol grubunda yer alan bireylerin TNF- α ortalaması ise $114,76 \pm 25,43$ idi ($p = 0,003$). Hastaların IL-6 ortalaması $44,58 \pm 36,05$, kontrol grubunda yer alan bireylerin IL-6 ortalaması ise $28,53 \pm 6,56$ idi ($p = 0,007$). Hastaların VEGF ortalaması $747,96 \pm 562,36$, kontrol grubunda yer alan bireylerin VEGF ortalaması ise $434,25 \pm 196,36$ idi ($p = 0,022$). LRG1 seviyeleri ile TNF- α arasında pozitif orta düzeyde bir korelasyon tespit edildi. SSc hastalarının LRG1 seviyeleri ile klinik bulguları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Yapılan ROC analizi neticesinde SSc hastalarının tanısında serum LRG1 düzeyinin başarılı bir performansa sahip olduğu tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında LRG1, TGF β , VEGF, IL-6 ve TNF- α düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi. LRG1 seviyeleri ile TNF- α arasında pozitif orta düzeyde bir korelasyon tespit edildi. SSc hastalarının LRG1 seviyeleri ile klinik bulguları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. LRG1'in SSc patogenezindeki rolünün belirlenmesi için prospektif tasarımı ve geniş hasta kohortunda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz, skleroderma, LRG1, TGF β , VEGF, IL-6, TNF- α

IX. ABSTRACT

THE ROLE OF LRG1 MOLECULE IN SCLERODERMA, ITS COLERATION WITH CLINICAL FINDINGS OF SCLERODERMA, ITS RELATIONSHIP WITH TGF β , VEGF, IL-6, TNF- α LEVELS

Aim: The aim of our study is to examine the role of LRG1 molecule in scleroderma, its correlation with scleroderma clinical findings and its relationship with TGF β , VEGF, IL-6, TNF- α levels.

Method: The sample of the prospective study consisted of 40 patients diagnosed with SSc in the Rheumatology outpatient clinic of Hatay Mustafa Kemal University Medical Faculty Hospital between September 2020 and September 2021 and the control group of 40 healthy individuals. LRG1, TGF β , VEGF, IL-6 and TNF- α levels were measured in the serum of all patients and healthy individuals participating in the study. The findings obtained from the study were evaluated statistically.

Results: In our study, a statistically significant difference was found between the patient and control groups in terms of LRG1, TGF β , VEGF, IL-6 and TNF- α values. The mean LRG1 of the patients was $253,99 \pm 52,26$, and the mean of LRG1 of the individuals in the control group was $189,18 \pm 30,67$ ($p < 0,001$). The mean TGF- β of the patients was $548,95 \pm 588,93$, and the mean of TGF- β of the individuals in the control group was 310.68 ± 101.80 ($p = 0,016$). The mean TNF- α of the patients was $180,40 \pm 142,31$, and the mean of TNF- α of the individuals in the control group was $114.76 \pm 25,43$ ($p = 0,003$). The mean IL-6 of the patients was $44,58 \pm 36,05$, and the mean of IL-6 of the individuals in the control group was $28,53 \pm 6,56$ ($p = 0,007$). The mean VEGF of the patients was $747,96 \pm 562,36$, and the mean VEGF of the individuals in the control group was $434,25 \pm 196,36$ ($p = 0,022$). A moderate positive correlation was detected between LRG1 levels and TNF- α . No significant correlation was found between LRG1 levels and clinical findings of SSc patients. As a result of the ROC analysis, it was determined that the serum LRG1 level had a successful performance in the diagnosis of SSc patients.

Conclusion: In our study, a statistically significant difference was found between the patient and control groups in terms of LRG1, TGF β , VEGF, IL-6 and TNF- α values. A moderate positive correlation was detected between LRG1 levels and TNF- α . No significant correlation was found between LRG1 levels and clinical findings of SSc patients. More comprehensive studies are needed in a prospective design and in a large patient cohort to determine the role of LRG1 in the pathogenesis of SSc.

Key words: Systemic sclerosis, scleroderma, LRG1, TGF β , VEGF, IL-6, TNF- α

1. GİRİŞ

Skleroderma veya sistemik skleroz (SSc), özellikle deri, gastrointestinal sistem, akciğer, kalp ve böbrek dahil olmak üzere etkilenen organların bağ dokusunu tutan nadir, ciddi bir hastalıktır. Hastalığın ayırt edici özelliği, fibröz ve doku disfonksiyonu ile sonuçlanan kolajen ve diğer hücre dışı matris proteinlerinin aşırı üretimi ve birikimidir. SSc'nin etiyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır, ancak immünolojik mekanizmaların, vasküler endotelial hücre hasarının ve fibroblastların aktivasyonunun patolojik tabloda yer aldığı düşünülmektedir (1,2).

Bağışıklık hücreleri tarafından salınan büyüme faktörlerinin ve çeşitli sitokinlerin SSc'nin patofizyolojisinde rol oynadığına inanılmaktadır. Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF-Vascular endothelial growth factor), Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta (TGF β -Transforming Growth Factor), tümör nekroz faktör- α (TNF α) ve interlökin-4 (IL-4), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10), interlökin-13 (IL-13) ve interlökin-17 (IL-17) gibi sitokinler serumda ve etkilenen dokularda anormal seviyelerde saptanmıştır (3). Bu faktörlerin SSc tanılı hastalarda kolajen üretiminin ekspresyonunu arttırdığı ve bunun da aşırı fibrözise neden olduğu düşünülmektedir. Özellikle TGF- β , uzun süredir SSc de dahil olmak üzere fibrotik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. SSc'li hastaların fibrotik deri ve akciğerlerinde TGF- β ile düzenlenen genlerin ekspresyonu, bu sitokinin patogenezin merkezi aracısı olduğuna işaret eden hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (4).

Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1 (LRG1-Lösinden zengin alfa-2 glikoprotein-1) 1977'de insan serumundan izole edilen bir plazma glikoproteinidir (5). LRG1'in endotelial hücreler, nötrofiller, makrofajlar ve karaciğer hücreleri tarafından eksprese edildiği rapor edilmiştir (6-8). LRG1'in kesin işlevi bilinmemektedir, ancak elde edilen kanıtlar hücre apoptozisi, hücre proliferasyonu ve neovaskülarizasyonunda rol oynadığını göstermektedir (9). LRG-1'in endotelial dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β) sinyalini modüle ederek anjiyogenezi desteklediği yakın zamanda rapor edilmiştir (9).

Bu çalışmada anjiyogenenin göstergesi olan ve çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda artan LRG1 molekülünün sklerodermadaki rolünün, skleroderma klinik bulgular ile korelasyonunun ve TGF β , VEGF, IL-6, TNF- α düzeyleri ile ilişkisinin belirlenmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Skleroderma

Skleroderma veya sistemik skleroz (SSc), derinin ve birden çok iç organın progresif fibrozu ve mikrovaskülatürede ciddi değişiklikler ile karakterize, etiyolojisi henüz bulunamayan sistemik otoimmün bir hastalıktır (10). Vasküler hasar, SSc patogenezinde erken bir olaydır ve fibrozisin başlangıcından önce ortaya çıkabilir (11). Skleroderma terimi temelde farklı iki klinik şekli kapsar: ciltle sınırlı kutanöz skleroderma/morfea; ve bir multiorgan hastalığı olan sistemik skleroderma/sistemik skleroz (12).

2.1.1. Epidemiyoloji

Ender bir hastalık olan skleroderma, Doğu Asya ile karşılaştırıldığında Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika bölgesinde SSc prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda, en yüksek yaygınlık (100 000'de 47), Kanada'daki yerli halkta gösterilmiştir. Fenotipik farklılıklar, yaşla birlikte hastalık ciddiyetinde ve daha fazla multiorgan tutulumu ile karşımıza çıkmaktadır. Cinsiyet dağılımında, diffüz kutanöz SSc'nin göreceli prevalansının, organ tutulumu ve hastalık ciddiyetinin kadınlara karşı erkeklerde arttığı görülmektedir. Yeni çalışmalar, kadınlarda pulmoner arteriyel hipertansiyon oranının daha yüksek olduğunu bildiren önceki bulgularla artık çelişmektedir. Ayrıca, düşük medyan hane gelirinin etkisinin, skleroderma hastalarında ölüm riskini artıran bir faktör olarak öne sürülmektedir (13). Hastalık her yaş grubunda görülebilmekle birlikte 15-45 yaş arası yıllık insidans hızı artış göstermektedir (14).

2.1.2. Etyopatogenezi

Skleroderma (sistemik skleroz, SSc), ciltte ve diğer birçok organda ilerleyici fibrozis ile giden, oldukça karışık ve halen tam olarak anlaşılamamış, heterojen bir

romatizmal hastalıktır. Çevresel ve genetik faktörler sistemik sklerozun etiyolojisine katkıda bulunur ve kronik, kendi kendini güçlendiren bir enflamatuar süreci tetikleyerek vasküler değişikliklere, otoimmüniteye ve fibrozise yol açar (15). SSc’de endotel hasarın vasküler hasarı başlatan temel mekanizma olduğu düşünülmektedir (16).

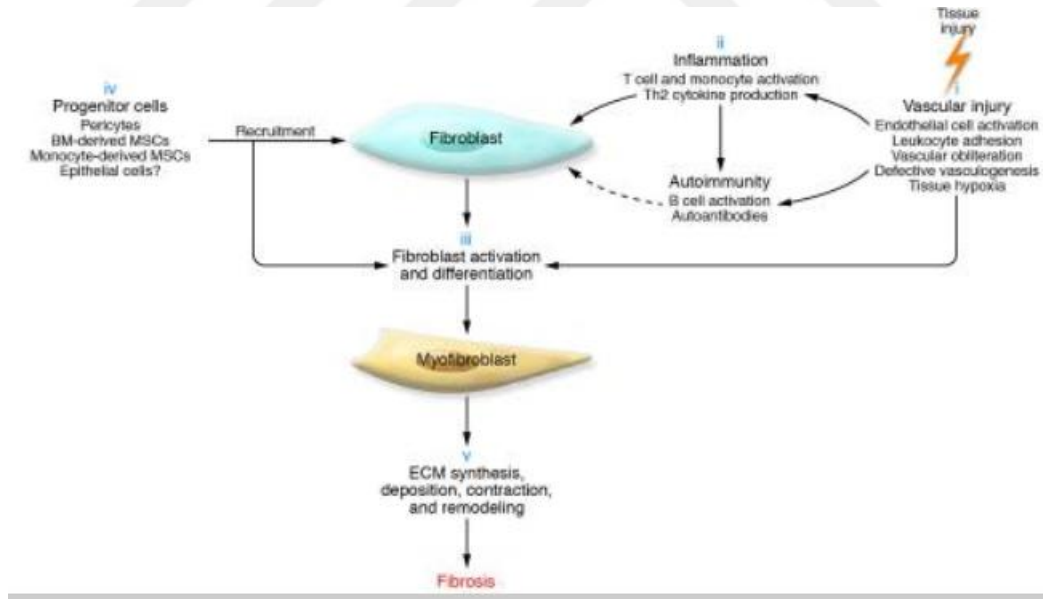
Yapılan çalışmalarda öncelikli olarak genetik faktörlerin rolü yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Sistemik sklerozda ailesel kümelenme düşük olarak saptanmakla beraber birinci derece akrabalarda 13 kat, kardeşlerde 15 kat daha sık görülmektedir (17). Sistemik skleroz hastalarının monozigot ikizlerinde yüzde 4,7 oranında hastalık saptanmışken, yüzde 90 oranında Anti-Nükleer Antikor (ANA) pozitifliği saptanmış olup sistemik sklerozlu hastaların aile bireylerinde ANA pozitifliği oranı anlamlı düzeyde artmış olarak tespit edilmiştir (18). SSc ile bağlantılı en güçlü genetik ilişkiler, majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) ile ilişkilidir. Sistemik skleroz ilişkili HLA haplotipleri Hispaniklerde ve Beyazlarda DRB1*1104, DQB1*0301 ve DQA1*0501, Afro-Amerikanlarda DRB1*0804, DQB1*0301 ve DQA1*0501 olarak bulunmuş. DPB1*1301 antitopoizomeras-1 pozitifliği ile DQB1*0501 ve DQB1*26 anti-sentromer antikor pozitifliği ile ilişkili bulunmuştur (19).

Çevresel faktörlerin etkisi sonucu epigenetik değişikliklerin sistemik skleroz başlaması ve ilerlemesine neden olduğuna dair araştırmalar literatürde yer almaktadır. En çok araştırılan, sistemik sklerozla ilişkili olduğu düşünülen madde kristal silikadır. Hausteine ve arkadaşları 80 hasta ve 160 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada silika maruziyeti olanların sistemik skleroz oranını topluma göre 25 ile 50 kat daha yüksek tespit etmişlerdir. Beyaz ispiroto, aromatik çözücüler, klorlu çözücüler, trikloroetilen ve ketonlar; ve organik çözücü maruziyeti kümülatif maruziyet sonucu skleroderma riskinin artmış bulunduğu diğer maddelerdir (20).

Çeşitli viral ve bakteriyel ajanların kalıtsal olarak yatkınlığı bulunan kişilerde sistemik skleroza sebep olabilen otoimmün patogenezi tetiklediğine dair araştırmalar mevcuttur (21). Sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonunun TGF-1 beta ve PDGF-A ve B gibi büyüme faktörü düzeylerini arttırdığı, vasküler intimal tabakada apoptozisi tetiklediği fareler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca farklı çalışmalarda latent CMV enfeksiyonu sonrası oluşan UL94 proteinin SSc’ye özgü

otoantikorlarla etkileşmesi sonucu endotelial apoptozisin ve fibroblastların aktifleştigi öne sürülmüştür. 21 Ssc hastasıyla yapılan bir çalışmada 12 hastanın kemik iliğinde ParvovirüsB19 DNA'sı gösterilmişken kontrol grubu hastalarının hiçbirinde ParvovirüsB19 DNA'sı saptanmamıştır (22).

Sklerodermanın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte sistemik skleroz (Ssc) vasküler anormallikler ve aşırı kollagen sentezi ile karakterize bir bağ dokusu hastalığıdır. Fibroblastlar tarafından hücre dışı matriks aşırı üretimi, vasküler hiperreaktivite ve doku hipoksisi ortamında endotel hücreleri, mononükleer hücreler (lenfositler ve monositler) ve fibroblastlar arasındaki anormal etkileşim sonucu ortaya çıkar (23). SSc'nin patogenezi mikrovasküler hasarlanma ile başlatılır. Bu, fibroz gelişiminde önemli bir hadise olan fibroblast aktivasyonunu indüklemeye doğrudan ve dolaylı rollere sahip olan inflamasyon ve otoimmüniteyi aktive eder. Etkilenen dokulardaki fibroblastların ve öncüllerinin sayısı, kaçakçılığın yanı sıra mezenkimal hücrelerin farklılaşmasıyla da artar. Lezyona uğramış dokudaki aktive miyofibroblastlar, fibrozis ile sonuçlanan bir dizi işlevi yerine getirir (24).



Şekil 1. Sklerodermanın patofizyolojisi (24)

SSc'nin patogenezinde gerçekleşen ilk olay vasküler yaralanma ve aktivasyondur (25). Vasküler hasarın histopatolojik kanıtı fibrozdan önce mevcuttur ve Raynaud fenomeni olarak adlandırılan el ve ayak parmaklarında epizodik ve geri

dönüşümlü soğuk kaynaklı vazospazm gibi klinik belirtiler hastalığın ilk ortaya çıkan bulgusudur. SSc ile ilişkili vaskülopatinin ileri dönemlerinde kutanöz telenjiektazi, tırnak kıvrımı kapiller değişiklikleri, gastrik antral vasküler ektazi, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve skleroderma renal krizi ortaya çıkar (26). İskemik reperfüzyon hasarı, immünolojik uyarı veya diğer sebeplerden dolayı meydana gelen endotelial hasar, endotelin-1 (ET-1) üretiminde artışa ve prostasiklin salınımında azalmaya sebep olmaktadır (27). Aktive endotel hücreleri, lökositlerin endotelyuma yapışmasını ve ayrıca vasküler düz kas hücresi proliferasyonunu ve fibroblast aktivasyonunu destekleyen güçlü bir vazokonstriktör olan ET-1'i serbest bırakır. SSc hastalarından alınan kanda ve bronkoalveolar lavaj sıvılarında ET-1 seviyeleri yükselir (28,29). Mikrovasküler yaralanma ve hasar, intimal ve medial tabakaların hipertrofisi, ilerleyici lümen daralması ve obliterasyon ile sonuçlanan adventisyal fibrozis ile vasküler remodelinge yol açar (30). Endotelial hücre apoptozu ile birlikte süreç, geç evre hastalığı olan SSc hastalarının kılcal damarlarında azalma ve düzensiz damar morfolojisi ile sonuçlanır. Mikrovaskülerite kaybı, normalde VEGF ve reseptörlerinin güçlü ekspresyonunu indükleyen doku hipoksisi ile ilişkilidir (31). Hipoksi, güçlü bir VEGF indükleyicisidir ve SSc'de kronik VEGF aşırı ekspresyonuna neden olabilir. VEGF'nin kontrolsüz aşırı ekspresyonunun, azalmış kan akışı ile kaotik damarların oluşumuna yol açtığı için anjiyogenez üzerinde zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Böylece hipoksi, vasküler hastalık ve doku fibrozisini artırarak SSc'nin patogenezinde merkezi bir rol oynayabilir (32). Görünür bir paradoks, doku hipoksisi ve devam eden anjiyojenik dürtü karşısında, SSc'nin anjiyogenez eksikliği ve kan damarlarının ilerleyici kaybolması ile ilişkili olmasıdır. Son araştırmalar, anjiyogenezdeki başarısızlığın BM'den üretilen CD34⁺ dolaşımdaki endotel progenitör hücrelerindeki azalmanın yanı sıra bunların olgun endotelial hücrelere farklılaşmalarının bozulmasından kaynaklandığını göstermektedir (33,34). SSc'de dolaşan endotel progenitör hücrelerindeki azalmanın BM'nin tükenmesinden mi, periferik dolaşımdaki progenitör hücrelerin yok edilmesinden mi, yoksa başka mekanizmalardan mı kaynaklandığı henüz çözülmemiştir (24).

Birkaç sitokin ve büyüme faktörü, bağışıklık hücreleri tarafından üretilir böylece SSc'nin enflamatuar ve fibrotik süreçlerinde kritik bir rol oynadığına inanılır. TNF- α , TGF β ve IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 ve IL-17, gibi anormal sitokin

seviyeleri serumda ve etkilenen dokularda bulunmuştur. SSc'li hastalarda diğer işlevlerin yanı sıra, bu sitokinlerin, fibroblastlar tarafından aşırı kollajen üretimini teşvik ettiği ve aşırı fibrozise yol açtığı düşünülmektedir. Monositler ve makrofajlar esas olarak TNF- α , TGF β , IFN- α , IL-1 ve IL-13 üretir. Lezyonel makrofajlar ayrıca trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) ana kaynağıdır. Birçok çalışma, SSc'de organ fibrozunun gelişiminde TGF- β ile uyum içinde çalışan PDGF'yi suçlamıştır. Bu bulgular, skleroderma derisinde ve akciğer fibroblastlarında fibrojenez destekleyen bir TGF β ve IL-1 α 'ya bağlı otokrin PDGF-A/PDGF reseptörü sinyal döngüsünün varlığını göstermiştir (35).

IL-6 SSc'nin patogeneğinde yer alır. Özellikle fibroblast aktivasyonunda, kollajen sentezinde ve ardından gelen fibroziste sitokin aşırı üretiminin patolojik bir rolü olduğunu düşündürmektedir. IL-6 aktiviteleri B ve T lenfositlerin proliferasyonunu ve farklılaşmasını uyarır, antikor üretimini artırır, T hücrelerini aktive eder, hematopoietik öncülleri farklılaşmak için uyarır, lenfoid olmayan hücrelerin proliferatif kapasitesini etkiler ve akut faz protein yanıtını aktive eder. Yakın tarihli bir çalışma, erken dcSSc'li hastalarda IL-6'nın serum ve cilt düzeylerinin önemli ölçüde arttığını ve bir monoklonal anti-IL-6-reseptör antikorunun farelerde bleomisin kaynaklı dermal fibroz gelişimini önlediğini bildirmiştir (36).

TGF- β , SSc hastaları için iyi bilinen güçlü bir fibrozis indükleyicisidir. TGF- β 'nın bağlanması takiben TGF- β reseptörünün aktivasyonu, sitoplazmada fosforilasyonu ve SMAD proteinlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. TGF- β ayrıca MAPK (Mitojenle Aktive Olan Protein Kinaz) sinyal dalını, C-Jun N-terminal kinazı (JNK), p38, ERK 1 ve ERK2'yi aktive eder (37). Hem sağlıklı hem de SSc hastalarında dermal fibroblastlardan TGF- β indüklenen kollajen üretiminin p38'e bağlı olduğu bulunmuştur. JNK aktivasyonu da fibrozis ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bir çalışmada ERK aktivasyonu, cilt fibroblast kollajenleri I ve III üretimini inhibe ederken, p38 aktivasyonu kollajen I üretimini indüklediği gösterilmiştir (38).

Sklerodermalı hastalardan alınan periferik kanın mononükleer hücreleri, artmış seviyelerde interlökin IL-13 eksprese eder. Ayrıca, ilgili skleroderma deri fibroblastlarından matriks metalloproteinaz - 1 (MMP - 1) ekspresyonu, TNF- α

tarafından uyarılmaya dirençlidir. Yapılan bir çalışmada ilgili mekanizmaları açıklığa kavuşturmak için IL-13'ün normal ve sklerodermalı dermal fibroblast hatlarında serin / treonin kinaz B / protein kinaz B'nin (Akt) bu yanıtta TNF- α ile indüklenen MMP - 1 ekspresyonu üzerindeki etkisi incelenmiştir ve dermal fibroblast hatları, değişen IL-13 konsantrasyonlarının varlığında TNF- α ile uyarıldığı düşünülmüştür. Toplam Akt ve pAkt, Western blot analizleri kullanılarak nicelendirilmiştir. Fibroblastlar, IL-13 varlığında Akt inhibitörü VIII ile veya bu olmadan tedavi edilmiş ve ardından TNF - α uyarımı uygulanmıştır. TNF- α stimülasyonu üzerine normal dermal fibroblastlar, SSc fibroblastlarından daha fazla MMP-1 salgılamıştır. MMP-1'deki bu artış, fibroblastlar IL-13 ve TNF- α ile birlikte inkübe edildiğinde kaybolur. IL-13, dermal fibroblastlarda pAkt seviyelerinde önemli bir artışa neden olurken, Akt inhibitörü VIII, IL-13'ün kültürlenmiş fibroblastların TNF- α 'ya tepkisi üzerindeki baskılayıcı etkilerini tersine çevirerek MMP-1 ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. IL-13'ün TNF- α ile uyarılmış normal ve skleroderma dermal fibroblastta MMP-1'i baskıladığı gösterilmiştir. Akt inhibitörü VIII, IL-13'ün MMP-1 ekspresyonu ve protein sentezi üzerindeki baskılayıcı etkisini tersine çevirebilir. Yapılan böyle bir çalışmada, IL-13'ün Akt aracılı bir yolla TNF- α 'ya yanıt olarak MMP-1 ekspresyonunu düzenlediğini ve skleroderma gibi fibrotik hastalıklarda rol oynayabileceğini göstermektedir (39).

2.1.3. Tanı Kriterleri

Sistemik Skleroz tanısında Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından 1980 yılında yapılan çalışmalar sonucu belirlenen kriterler kullanılmaktaydı. 1980 ACR sınıflandırması için 1 majör kriter ile birlikte 2 minör kriter daha gerekliydi (40). Ancak, bu kriterlerin erken SSc'li hastalar için doku hasarını göstermede yeterli olmaması ve düşük duyarlılık sebebiyle 2013'te ACR/European League Against Rheumatism (EULAR)'ın aldığı ortak karar ile yeni sınıflandırma kriterleri ortaya çıkmıştır (41). 1980 ACR tanı kriterleri ve ACR/EULAR 2013 tanı kriterleri aşağıda yer alan tablolarda verilmiştir.

Tablo 1. 1980 ACR tanı kriterleri (42)

Majör Kriter
•Parmaklarda ve metakarpafalangeal ya da metatarsafalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte simetrik kalınlaşma, indurasyon ve sertleşme bulunması (Bu değişiklikler ekstremitelerin tamamını, yüz - boyun ve gövdeyi etkileyebilir)
Minör Kriter
• Sklerodaktili • Bibaziller pulmoner fibrosis • Dijital pitting skar

*Tanı için 1 major kriter veya 2 ya da daha fazla minör kriterin varlığı gereklidir.

Tablo 2. ACR/EULAR 2013 Skleroderma sınıflandırma kriterleri

Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması (yeterli kriter)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (yanlızca yüksek olanı skorlayın)	Şiş (puffy) parmaklar	2
	Sklerodaktili	4
Parmak ucu lezyonları (yanlızca yüksek olanı skorlayın)	Parmak ucu ülserleri	2
	Pitting	3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
PAH ve/veya İnterstisyel Akciğer Hastalığı (maksimum skor 2)	PAH	2
	İntertisyel akciğer hastalığı	2
Raynaud fenomeni		3
Sistemik skleroz ilişkili otoantikorlar (maksimum skor 3)	Anti-sentromer-antikor	3
	Anti-scl70-antikor	
	Anti-RNA polimeraz 3	

* Çalışmalara alınacak hastalarda kullanılmalıdır. Parmakları içermeyen deri kalınlaşması olan hastalarda veya skleroderma benzeri hastalık varlığı ile kliniğin daha iyi açıklandığı durumlarda kullanılması uygun değildir. Sistemik skleroz klasifikasyonu için toplam skor ≥ 9 olmalı (Sensitivite %91, Spesifite %92) **ACR:** American College of Rheumatology, **EULAR:** European League Against Rheumatism, **PAH:** pulmoner arteriyel hipertansiyon

2.1.4. Klinik Bulgular

2.1.4.1. Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni, soğuk, sıcak ve duygusal stres sonucu arter ve arteriyollerin vazokonstrüksiyonuna bağlı olarak 15-20 dakika sürebilen, önce beyaz sonrasında mavi renkli keskin sınırlı görünümüdür. Tek bir parmakta başladıktan sonra simetrik olarak diğer parmaklara yayılır (43). Raynaud fenomeninin etiyolojisinde hastalık bulunamaması halinde primer Raynaud fenomeni olarak tanımlanır. Primer Raynaud Fenomeni 15-30 yaşlarında ve kadınlarda daha sık görülmekte olup, primer Raynaud fenomeninin takiben hastalarda hipertansiyon, aterosklerozis, diyabetes mellitus gibi sistemik hastalıklar görülebilir (44). Sekonder Raynaud fenomeni, vazospazmı tetikleyen pek çok mekanizma olduğu için pek çok hastalıkta görülebilir. Anormal kapilleroskopi bulguları, otoantikör pozitifliği ve otoimmün hastalıkları düşündürecek diğer laboratuvar ve klinik (digital pitting, ülser ...) bulgular, asimetrik tutulum, 40 yaş üzeri olmak, erkek cinsiyet daha çok sekonder Raynaud fenomeni lehine düşündürmekte olup etiyolojinin aydınlatılması gerekmektedir (45).

2.1.4.2. Cilt Tutulumu

Cilt sklerozu, genellikle öncelikle eller ve parmaklarda gelişen SSc'nin diagnostik bir bulgusudur. SSc'de erken dönemde ortaya çıkan parmaklar ile başlayan ödem bir kutanöz belirtisidir. Giderek şişen parmakların derisinin kalınlaşmaya başlaması ile parmakların kısıtlanmasına neden olan skleroz (sklerodaktili) oluşur. Ayrıca vasküler yetmezlik ve lokal iskemiden dolayı parmak uçlarında ağrıya sebep olan dijital ülserler görülmektedir. Bu gelişen dijital ülserler sonucu gangren, atrofi ve oto-ampütasyona yol açabilir (46).

SSc ile ilişkili tipik yüz özellikleri arasında Telenjektaziler, ağız açıklığının kısıtlılığı ve gaga şeklinde bir burun SSc'nin neden olduğu spesifik yüz özellikleridir. Ağız çevresinde radyal çizgilenme de olabilir. Perioral bölgedeki cilt tutulumu ve palpebral aralıkta daralma karakteristik yüz görünümüne sebep olur (46). Sınırlı SSc'de cilt tutulumu daha yavaş ilerler, genelde parmaklar, yüz ve el tutulumuyla sınırlı kalır. Diffüz kutanöz SSc'de ekstremiteler ve yüz tutulumuna ek olarak gövdede de tutulum görülebilir. Cilt bulguları, daha şiddetli ve daha hızlı seyreder; ayrıca göğüs

cildinde sertliğin oluşması, iç organ tutulumuna işaret eder (47). Sistemik sklerozda cilt tutulumuna bağlı gittikçe kalınlaşan, parlak, gergin ve cilt altına yapışık hale gelen bir doku oluşur; bunun sonucunda kaslarda, tendonlarda ve eklemlerin hareketlerinde kısıtlılık oluşur ve el parmaklarında fleksiyon kontraktürleri gelişir (46).

2.1.4.3. Pulmoner Tutulum

SSc'de yüksek mortalite oranlarına neden olan durumların başında pulmoner tutulum gelmektedir (48). SSc'de görülen iki çeşit pulmoner tutulum vardır. Bunlar; Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) ve İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH)'dır. Bu iki tutulumun spesifik klinik göstergesi nefes darlığıdır.

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), akciğer parankiminin ve interstisyumun enfeksiyöz olmayan hastalıklarından oluşan heterojen bir gruptur ve değişken inflamatuvar ve fibrozis paternleri vardır. Genellikle kronik olarak ilerleyici bir seyir izler ve daha sonra akciğerlerin tüm kompartmanlarında ilerleyici hasara ve fonksiyonel bozulmaya yol açar. SSc dahil olmak üzere birçok inflamatuvar romatizmal hastalık, İAH şeklinde akciğer tutulumuna yol açabilir. İAH, şu anda SSc'li hastalarda hastalıkla ilişkili en yaygın ölüm nedenidir. (49). Avrupa Skleroderma Araştırma (EUSTAR) grubu, yaygın deri tutulumlu sistemik skleroz vakaların %53'ünde ve sınırlı deri tutulumlu sistemik skleroz vakaların %35'inde İAH olduğunu bildirmiştir. SSc'li hastalarda İAH gelişimi veya ilerlemesi için risk faktörleri; yaygın deri tutulumlu sistemik skleroz, Afrikalı-Amerikalı etnik köken, ileri yaşta başlayan hastalık, kısa hastalık süresi ve Antipoizomeraz-1 pozitifliği. Anti-sentromer antikor pozitifliği, İAH gelişimi için koruyucu olarak bulunmuştur (50,51).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Grup 1 Pulmoner Hipertansiyon olarak sınıflandırılan PAH, hastalığın pulmoner vasküler tutulumundan kaynaklanan SSc'nin majör bir komplikasyonunu temsil etmektedir. SSc ilişkili 18 PAH (SSc-PAH)'da görülen yüksek mortalite, muhtemelen sağ ventrikül (RV) sistolik disfonksiyonu ve Grup 1 olmayan diğer pulmoner hipertansiyon fenotiplerinin bir arada bulunmasına bağlıdır. SSc hastalarının yaklaşık %10'u PAH'tan etkilenmektedir. Hem ABD hem de Avrupa kayıtlarında idiyopatik PAH'dan sonra en sık görülen ikinci PAH nedenidir. SSc-PAH insidansı bir çalışmada 100 hasta-yılı başına 0,61 vaka olarak rapor edilmektedir. PAH, sınırlı deri tutulumlu sistemik sklerozda daha yaygındır (51,52).

2.1.4.4. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Sistemik skleroz gastrointestinal sistem içinde en çok özefagusta tutulum gösterir. Özefagus dışında, SSc'deki diğer gastrointestinal sistem (GİS) komplikasyonları genellikle hafiftir, ancak morbiditeyi azaltmak için erken teşhis edilmelidir (53). Özofagus hastaların yüzde 50 ile 80inde etkilenmekte olup SSc özofagusta dismotiliteye, gaströzofagial reflü hastalığına, özofajite, Barrett özofagusuna, özofagial kandidiyazise neden olabilir. Hastalarda odinofaji, disfaji, heartburn semptomları görülür. Sistemik skleroza bağlı mide tutulumlarından en sık gastroparezi görülmektedir. Şiddetli tutulum olması halinde hastalarda bulantı, kusma malabsorbsiyona rastlanmaktadır. Gastrik vasküler ektazi (GAVE) diğer adıyla “ karpuz mide ” hastalarda gastrointestinal kanama ve demir eksikliği anemisine neden olmaktadır, SSc hastalarının yüzde birinde görülmektedir (54,55).

2.1.4.5. Kardiyak Tutulum

SSc'li hastalarda kardiyak tutulum hastalığın kötü prognozlu olduğunu gösterir. Bu hastalar efor sonucu oluşan dispne, çarpıntı hissi ve göğüs ağrısı semptomlarıyla kliniğe başvurabilir. SSc'li hastalarda yapılan otopsilerde perikard tutulum prevalansı %50'nin üzerindedir. Klinikte akut perikardit durumu perikard tutulumu olsa bile nadiren görülmektedir. Yapılan postmortem çalışmalarında; hastaların genelinde miyokardda fibrozis saptanmasına rağmen klinik olarak konjestif kalp yetmezliği hastaların yalnızca %10'unda görülmektedir. Kardiyak tutulumu olan SSc'li hastalarda perikardit, konjestif kalp yetmezliği, ileti ve aritmi bozuklukları görülen semptomlardandır (56,57).

2.1.4.6. Renal Tutulum

SSc'de iki çeşit böbrek tutulumu görülmektedir. Bunlar; %20-30 oranında görülen progresif olmayan orta derecede glomerüler filtrasyon hızı azalması ve SSc renal krizidir. SSc'de mikroanjiopatiye bağlı böbrek tutulumunun olması renal kriz tablosuna yol açabilir. Renal kriz tablosu, diffüz kutanöz SSc tanılı hastaların 12 yaklaşık %10'unda çoğunlukla hastalığın ilk zamanlarında ortaya çıkar ve prognozu etkileyen önemli nedenlerden biridir. Yapılan survey çalışmalarında, bütün SSc'li hastaların yalnızca %10'unda renal kriz gelişebileceği; renal krizde baş ağrısı, dispne,

akciğer ödemi, görme bozukluğu, göz dibi bulgusu gibi malign hipertansiyon semptomlarının eşlik ettiği saptanmıştır. Diffüz cilt tutulumu olan hastalarda genelde ağır böbrek tutulumu görülür. Renal kriz gelişme riski hastalığın ilk 4 yılı içinde hızlı ilerleyen deri kalınlaşması, açıklanamayan ve yeni gelişmiş anemisi olanlarda ve anti RNA polimeraz III bulunanlarda daha fazladır; kortikosteroid kullanan hastalarda bu risk daha fazladır. SSc'li hastalarda deri tutulumu progresif seyrediyorsa bu hastalarda hiperreninemi ve hipertansif ensefalopatiyle birlikte malign hipertansiyon görülebilir. SSc'li hastaların idrar tahlillerinde proteinüri ve mikroskopik hematüri görülebilir. Bu hastalar takibe alınıp tedavi edilmezse ileriki zamanlarda progressif böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir. Bazen kan basıncında yükselme olmaksızın mikroanjiopatik hemolitik anemi bulguları tesbit edilebilir. Renal tutulumu olan SSc'li hastaların anjiyografik incelemelerinde, renal arterler ve arteriollerde yaygın oklüziv mikroanjiopati görülebilir; bu arter ve arteriollerin histopatolojik incelemesinde intimal hiperplazi ve damar duvarında fibrinoid nekroz görülebilir (58-60).

2.1.5. Tedavi

SSc tedavisinde yer alan medikal tedavi, hastalık sonucu ortaya çıkan organ tutulumuna yönelik olmayı amaçlamaktadır. Bununla beraber klinik muayene ve hast aile hekimin ortak görüşü de önemli arz eder. Klinik muayene sırasında bireysel özellikler de dikkate alınarak, uygulanacak tedavinin etkinliği ve güvenliği ile görülebilecek yan etkiler dikkate alınmalıdır (61).

Medikal tedavi seçeneği olarak; Raynaud fenomeni tedavisi için kalsiyum kanal blokerleri (CCBs), immünosüpresif ajanlar ve steroidler (metotreksat, siklofosfamid, mikofenolat mofetil), ağrılar için analjezikler ve gastrointestinal sisteme bağlı semptomların tedavisi için de proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılmaktadır (62).

SSc tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda mikofenolatın ve hematopoietik kök hücre transplantasyonunun sağkalımı uzattığını bildirilmiştir. Siklofosfamidle yanıt alınamayan SSc kaynaklı intestisyel akciğer hastalığında mikofenolat, imatinib ve rituksimab'ın etkili olduğu bildirilmiştir. Biyolojik ilaçların ve metotreksatın artrit üzerinde etkili olabileceği düşünülmektedir. Miyokardiyal fibroz için henüz uygun bir

tedavi seçeneği bulunmamıştır. Bağırsak fibrozu için önerilen tedavilerin etkisinin semptomatik olduğu bildirilmiştir (63). Halen, deri değişikliklerini tamamen yok eden bir ilaç veya rehabilitasyon yöntemi bulunmamıştır.

2.1.6. Lösinden Zengin Alfa 2 Glikoprotein 1 (LRG1)

İlk olarak 1977'de tanımlanan LRG1, lösün açısından zengin 20-30 amino asitlik tekrarlardan oluşan 50 kD'lik molekül ağırlığına sahip bir plazma glikoproteindir. Glikoprotein molekülünün %23'ü karbonhidrat içerir ayrıca aminoasit bileşiminin % 17'sini oluşturan lösün bakımından zengin motifli tekrarlayan dizilerden oluşur (64,65). Birçok araştırmada anjiyogeneze, hücre göçünde, hücre adezyonunda, granülositik farklılaşmasında ve fibroziste rolünün olduğu bunun yanı sıra TGF- β reseptör II yolu sinyal yolağı ile hücrede hayatta kalma ve apoptozda rol oynadığı gösterilmiştir (66- 69). LRG1 özellikle hepatositler ve nötrofillerde eksprese edilir ancak ekspresyonu TNF- α , IL-1 β ve IL-6 ve gibi inflamatuvar sitokinler aracılığıyla birçok hücre tipinde indüklenir (66, 70-74).

LRG-1, romatoid artrit, idiyopatik pulmoner fibrozis, inflamatuvar barsak hastalığı, kawasaki hastalığı ve astım gibi inflamatuvar hastalıklarda artış gösterir. Ayrıca kolorektal, pankreas dâhil olmak üzere çeşitli kanser türlerinde artmış serum LRG-1 değerleri görülmüştür (75-78). LRG-1'in oküler hastalıkta ve potansiyel olarak kanser gibi diğer hastalıklarda patojenik anjiyogenezi kontrol etmek için oldukça umut verici bir terapötik hedef olabileceği öne sürülmüştür. Diyabetik nefropatide anjiyogeneze oluşumunda LRG1, TGF- β 'nın aksesuar reseptörü endogline bağlanarak proanjiyogenik Smad 1/5/8 sinyal yolağının aktivasyonunu artırır. Böylece LRG1 endotel hücre proliferasyonunu ve göçünü arttırarak etki eder (79).

2.1.7. Transforme Edici Büyüme Faktörü Beta (TGF β)

TGF- β (TGF-Beta); hücre proliferasyonu, apoptoz, farklılaşma, otofaji, immün yanıt ve yara iyileşmesi gibi biyolojik yanıtları düzenlemesinin yanı sıra fibrotik hastalıkların patogeneğinde yer alan en önemli sitokindir (80). Embriyonik dönemde organogenez ve gelişim için olduğu kadar postnatal dönemde hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, motilite ve adezyonu için esansiyeldir (81).

TGF- β 'nın yaklaşık %80 aminoasit benzerliği gösteren 3 izoformu bulunur: TGF- β 1, TGF- β 2 ve TGF- β 3. Makrofajlar, lenfositler, epitel hücreleri, fibroblastlar, perisitler, endotel hücreleri ve trombositler gibi birçok farklı hücre tipi, hasar veya inflamasyon durumunda TGF- β izoformları üretebilmektedir (82). Yaralanma tipine ve etkilenen organa bağlı olarak sentez kaynağı değişebilmektedir. Pulmoner fibrozdaki başlıca hücresel TGF- β kaynaklarının alveolar makrofajlar ve metaplastik tip II alveolar epitel hücreleri olduğu gösterilmiştir (83). TGF- β yaralanma nedeninden bağımsız olarak artar ve bu artış de novo sentez ve salgılanmanın yanında hücre dışı matriste proteoglikan, kollajen veya fibronektine bağlı halde bulunan latent TGF- β 'nın aktive edilmesinden kaynaklanır (82). Oksidatif stres, Toll benzeri reseptör sinyalleri ve proinflamatuvar sitokinler (IL-1 β , TNF- α , IL-6 vb.) TGF- β ekspresyonunu uyarabilir (82).

2.1.8. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (VEGF)

Vasküler Endotelyal Growth Faktör ilk olarak tümör çalışmalarında permeabilite faktörü olarak tespit edilmiştir. Daha sonra endotel hücre proliferasyonu ve anjiogeneizde önemli rol oynayan moleküllerden olduğu görülmüştür. Bu grup protein endotel hücre proliferasyonu ve hücre göçünü sağlayarak yeni damar oluşumuna zemin hazırlamaktadır. VEGF, Nitrik Oksit (NO) salınımını uyararak vazodilatasyonu sağlamaktadır. Ayrıca VEGF monosit, makrofaj gibi hücreler için kemotaktik uyarı sağlamaktadır. VEGF ailesinin 7 üyesi bulunmakta olup VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F ve PGF olarak adlandırılır. Tüm tiplerinde aynı homolog domainleri bulunmaktadır. VEGF'nin santral bölgesinde sistin düğümü yapısı bulunur. Anti paralel β -tabakalı monomerler birleşip dimerik VEGF yapısını oluşturur (84).

VEGF'in embriyonel gelişim aşamasında fizyolojik yeni damar oluşumu, yara iyileşmesi, ovulasyon, menstrüel siklus, kan basıncı regülasyonu ve gebelik süreci gibi pekçok olayda anjiogeneiz kontrolünde önemli rolü vardır. Ayrıca Diyabetik Retinopati, Tümörler, Psöriyazis, Makula Dejenerasyonu gibi patolojik anjiogeneiz olan durumlarda da VEGF gen ekspresyonunda artış olduğu bilinmektedir (84).

VEGF/VEGFR ilişkisi, anjiogenez sürecinde kilit bir basamaktır. VEGF, endotelial hücrelerin oluşup çoğalması için ana faktörlerden biridir. Endotelial hücreler Bcl-2 ve A1 gibi apoptoz önleyici proteinlerin ekspresyonunu uyarmaktadır. VEGFR-1 ve VEGFR-2 endotel hücrelerinde eksprese edilip VEGF'nin bu reseptörlere bağlanması reseptörleri aktifleştirerek sinyal iletimini sağlar. Endotelial hücre çoğalması, hücre göçü ve vasküler geçirgenlik artışını major olarak VEGFR-2 üzerinden gerçekleştirir (84).

2.1.9. İnterlökin 6 (IL-6)

184 aminoasitten oluşan yaklaşık 26 kD'luk bir sitokin olan IL-6 reseptörü iki alt birimden oluşmaktadır. Bunlardan biri 80 kD'luk bağlanma proteini iken, diğeri sinyal iletiminden sorumlu gp130'dur (85). IL-6'nın başlıca sentez edildiği hücreler makrofajlar, monositler, T ve B lenfositler, fibroblastlar, endotel hücreleri keratinositler, astrositler, mezenşimal hücreler ve kemik iliği stromal hücreleridir. Hipotalamusu etkileyerek ateşe neden olan ve akut faz proteinlerinin karaciğer tarafından üretilmesini sağlayan proinflamatuvar bir sitokindir. Aynı zamanda IL-6, immünglobulin eksprese eden plazma hücrelerinin farklılaşması için de gereklidir (86).

IL-6, enflamasyonun kontrolünde, bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde, hematopoezde, tümör oluşumunda, hücre farklılaşmasında ve çoğalmasında rol oynayan pleotropik bir sitokindir. Aynı zamanda T hücre aktivasyonunda, IL-2 sentezinin stimülasyonunda ve B hücrelerinden immünglobulin yapımının uyarılmasında rol oynamaktadır. IL-6'nın hücre siklusunun devamı ve apoptoz inhibisyonunda yeri olduğu bilinmektedir ve bu nedenle tümör gelişiminde IL-6'nın önemli bir rolü vardır. Otoimmün hastalıklar ve kanser gibi kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde IL-6 üretiminde bozuklukların da etkisi mevcuttur (87).

2.1.10. Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α)

TNF temel olarak stabil homotrimerler olarak düzenlenmiş bir tip II transmembran proteini olarak üretilir. Bu membrana bağlı formdan, metaloproteaz TNF- α dönüştürücü enzim (TACE) tarafından proteolitik bölünme yoluyla salınır ve çözünebilir forma dönüşür. TNF- α mikroorganizmalara, özellikle gram negatif bakteri

lipopolisakkaritlerine karşı geliştirilen immün yanıtta başlıca makrofajlar tarafından üretilmektedir. Monositler ve makrofajlar, TNF- α 'nın temel kaynağıdır, ancak diğer hücre tiplerinin, özellikle T ve B lenfositlerin ve büyük granüler lenfositlerin, uyarılması sonucu TNF- α ürettiği gösterilmiştir. İnflamasyon gelişiminde, sitokinlerin uyarımında önemli rolü vardır (88).

TNF- α , hücre yüzeyinde bulunan reseptörlerine bağlanması ile hücre içinde yer alan çok sayıda sinyal ileti mekanizmasını tetikler ve sonuçta apoptoz, nekroz, anjiyogenez, immün hücre aktivasyonu, diferansiyasyonu ve hücre migrasyonunu uyandır. Bu etkiler tümör gelişiminde ve progresyonunda ve tümöre karşı immün yanıt oluşumunda önemli rol oynar (88).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Randomize kontrollü prospektif çalışmamız, Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun LRG1 molekülünün Sklerodermadaki rolü, Skleroderma klinik bulgular ile kolerasyonu, TGF β , VEGF, IL-6, TNF- α düzeyleri ile ilişkisi sayılı izni (Ek-1) ve 21.TU.011 numaralı Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi BAP projesi desteği (Ek-2) ile gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Popülasyonu

Çalışmamıza Eylül 2020 - Eylül 2021 ayları arasında Hatay Mustafa Kemal Üniversite Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran 18-80 yaş arası 2013 ACR/EULAR Skleroderma Klasifikasyon Kriterleri'ne (41) göre SSc tanısı alan 40 hasta dahil edilmiştir. Hasta grubu ile yaş açısından benzer özelliklere sahip 40 sağlıklı birey kontrol grubu olarak alınmıştır. Çalışmaya katılmayı katılan tüm bireylerden Helsinki etik konular bildirgesinin şartlarına uyularak tıbbi onam alınmıştır (Ek-3).

Dahil Edilme Kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- SSc tanısı almış olmak
- Okuryazar olmak
- Çalışmaya katılmayı gönüllü olarak kabul etmek

Dışlama kriterleri:

- 18 yaş altında olanlar
- SSc dışında başka romatolojik ve otoimmün hastalığı olanlar
- Aktif enfeksiyonu olanlar
- Gebe olanlar

3.2. Klinik Verilerin Araştırılması

Çalışmaya katılan tüm bireylerin yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (vki) gibi demografik verileri kaydedildi. Detaylı anamnezleri alındıktan sonra sistemik ve romatolojik fizik muayeneleri yapıldı.

Hasta grubundaki bireylerin semptomların başlama süreleri, organ ve sistem tutulumu ile ilgili semptomlar, ek hastalıkları ve çalışmaya alınma esnasında almış olduğu tedaviler kaydedildi. Daha önceden bakılmış olan ANA, Anti-Scl70, Anti-SSA ve Anti-SSB antikoru kaydedildi. Hasta grubundaki bireylerin ACR/EULAR 2013 hastalık skorları ve Modifiye Rodnan Cilt Skor (MRCS)'ları ölçülüp kaydedildi (41,89).

3.3. Kan Örneklerinin Hazırlanması

Çalışmaya katılan tüm kişilerden jelli sarı kapaklı biyokimya tüplerine (BD Vacutainer SST II Advance) 5 ml kan örneği alındı. Alınan kanlar 20 dk bekletildikten sonra 1500 xg'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi ve süpernatantları ayrılıp porsiyonlanarak analizler için çalışma gününe kadar – 80 derecede saklandı.

3.4. Kullanılan Cihazlar

Numunelerin saklanması için derin dondurucu (New Brunswick Scientific U570), Soğutmalı Santrifüj (Thermo Scientific SL 16 R, UK) ve numunelerin porsiyonlanması için kalibre edilmiş pipet (Thermo Scientific, FINNI PIPETTE F2 Finland) kullanıldı.

3.5. ELİSA Ölçümleri

Serum LRG1, TGF- β , TNF- α , IL-6 ve VEGF düzeyleri Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya ABD ELİSA Laboratuvarı'nda çalışıldı. ELISA yöntemiyle ölçülen parametreler için Thermo Fisher Scientific Multiscan Go (Finland) cihazı kullanıldı.

3.5.1. LRG1 Ölçümü

LRG1 tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Fine Test LRG1 ELISA Kit, Cat. No:EH2007) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç ng/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 7,813-500 ng/mL ve hassasiyet 4,688 ng/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV<% 8 ve inter-assay için CV<% 10'dur.

3.5.2. TGF- β Ölçümü

TGF- β tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Fine Test TGF- β ELISA Kit, Cat. No: EH0287) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç pg/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 31,25-2000 pg/mL ve hassasiyet 18,75 pg/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV<% 8 ve inter-assay için CV<% 10'dur.

3.5.3. TNF- α Ölçümü

TNF- α tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Fine Test TNF- α ELISA Kit, Cat. No:EH0302) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç pg/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 15,625-1000 pg/mL ve hassasiyet 9.375 pg/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV<% 8 ve inter-assay için CV<% 10'dur.

3.5.4. IL-6 Ölçümü

IL-6 tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Fine Test IL-6 ELISA Kit, Cat. No: EH0201) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç pg/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 4,688-300 pg/mL ve hassasiyet 2,813 pg/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV<% 8 ve inter-assay için CV<% 10'dur.

3.5.5. VEGF Ölçümü

VEGF tayini için sandviç ELISA yöntemi ile çalışan (Fine Test VEGF ELISA Kit, Cat. No:EH0327) marka ticari kit kullanıldı. Optik dansite 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Konsantrasyonlar 4P-logic kalibrasyon eğrisi kullanılarak hesaplandı. Sonuç pg/mL olarak ifade edildi. Analiz aralığı 31,25-2000 pg/mL ve hassasiyet 18,75 pg/mL'dir. Presizyon, intra-assay CV<% 8 ve inter-assay için CV< % 10'dur.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerin tamamının normal dağılıma uymadıkları belirlendi. Tanımlayıcı istatistik gösteriminde sayı (%), ortalama±standart sapma değerleri kullanıldı. Hasta-Kontrol gruplamasına göre laboratuvar değerlerinin karşılaştırılmasında Independent-samples T-Test ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta-Kontrol gruplamasına göre kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablolar oluşturuldu, sayı (n), yüzde (%) ve ki kare (χ^2) test istatistiği verildi. Sayısal değişkenler arasındaki ilişkiyi ölçmek için Spearman korelasyon analizi kullanıldı. LRG1 biyobelirtecinin tanı testi olarak duyarlılık ve özgüllük değerlendirilmesinde ROC analizi yapıldı. İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanılmıştır. Korelasyon katsayısı (r); 0,000-0,249 arası zayıf; 0,250-0,499 arası orta; 0,500-0,749 arası güçlü; 0,750-1,000 arası çok güçlü ilişki olarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi p<0.05 olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmada yer alan hastaların %90,0'ı (n=36) kadın, %10,0'u (n=4) erkek, kontrol grubunda yer alan bireylerin %87,5'inin (n=35) kadın, %12,5'inin (n=5) erkek olduğu belirlendi. Hasta ile kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,843$) (Tablo 3).

Hasta bireylerin yaş ortalaması $47,88\pm10,13$ kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması $48,21\pm11,02$ 'dir. Hasta kontrol grupları arasında yaş değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,856$) (Tablo 3).

Hasta bireylerin boy ortalaması $162,55\pm6,66$ kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması $169,35\pm8,11$ 'dir. Hasta kontrol grupları arasında boy değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0,001$) (Tablo 3).

Hasta bireylerin kilo ortalaması $64,58\pm11,35$ kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması $73,70\pm11,27$ 'dir. Hasta kontrol grupları arasında kilo değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,001$) (Tablo 3).

Hasta bireylerin VKİ ortalaması $24,40\pm3,80$ kontrol grubunda yer alan bireylerin yaş ortalaması $25,59\pm2,54$ 'dir. Hasta kontrol grupları arasında VKİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,067$) (Tablo 3).

Hasta grubunda 34 hastanın hiç sigara içmediği ve 2 hastanın aktif sigara içtiği tespit edildi. Kontrol grubunda 28 katılımcının hiç sigara içmediği ve 9 katılımcının da aktif sigara içtiği tespit edildi. Hasta kontrol grupları arasında sigara içme durumları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p=0,075$)(Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Değişkenler	Kontrol (n=40)	Hasta (n=40)	p
Cinsiyet (n/%)			
Kadın	35 (87,5)	36 (90,0)	0,843*
Erkek	5 (12,5)	4 (10,0)	
Yaş (Ort±SS)	48,21±11,02	47,88±10,13	0,856**
Boy (cm) (Ort±SS)	169,35±8,11	162,55±6,66	<0,001***
Kilo (kg) (Ort±SS)	73,70±11,27	64,58±11,35	0,001***
VKİ (kg/m ²) (Ort±SS)	25,59±2,54	24,40±3,80	0,067**
Sigara (sayı/%)			
Hiç içmemiş	28 (70,0)	34 (85,0)	
Eski içici	3 (7,5)	4 (10,0)	0,075*
Aktif içici	9 (22,5)	2 (5,0)	

n: Sayı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, * Ki-kare Testi, **Mann-Whitney U Test, ***Independent-samples T-Test

Hasta bireylerin 12'sinde (%15,0) ek hastalık mevcut idi. Mevcut ek hastalıkların dağılımına baktığımızda; 5 (%6,3) hastada diyabet, 6 (%7,5) hastada hipertansiyon, 2 (%2,5) hastada hiperlipidemi, 2 (%2,5) hastada astım/koah, 2 (%2,5) hastada kardiyovasküler hastalık ve 3 (%3,8) hastada malignite var idi (Tablo 4).

Tablo 4. *Hasta grubun ek hastalık durumu*

	Hasta (n=40)
	n (%)
Ek Hastalık	
Yok	28 (35,0)
Var	12 (15,0)
Diyabet	5 (6,3)
Hipertansiyon	6 (7,5)
Hiperlipidemi	2 (2,5)
Astım/Koah	2 (2,5)
Kardiyovasküler hastalık	2 (2,5)
Malignite	3 (3,8)

n: Sayı

Hasta bireylerin hastalık süresi ortalaması $10,18 \pm 9,19$ yıl iken, ilk semptom süresi ortalaması ise $2,18 \pm 3,46$ yıl idi (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta grubunda hastalık süresi ve ilk semptom süresi

	Hasta (n=40) Ort±SS
Hastalık süresi (yıl)	10,18 ± 9,19
İlk semptom süresi (yıl)	2,18 ± 3,46

n: Sayı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Hasta grubunun organ tutulumu ve klinik bulguları Tablo 6’da görülmektedir. Çalışmaya alınan 40 hastanın 20’sinde (%25,0) GİS tutulumu, 29’unda (%36,3) akciğer tutulumu ve 5’inde (%6,3) pulmoner arteriyel hipertansiyon mevcut idi. Dijital ülser varlığı 10 (%12,5) hastada, telanjiektazi varlığı 16 (%20,0) hastada ve kalsinozis varlığı 2 (%2,5) hastada mevcut idi.

Tablo 6. Hasta grubunda organ tutulumu ve klinik bulgular

	Hasta (n=40) n (%)
GİS tutulumu	20 (25,0)
Akciğer tutulumu	29 (36,3)
PAH	5 (6,3)
Dijital ülser	10 (12,5)
Telanjiektazi	16 (20,0)
Kalsinozis	2 (2,5)

n: Sayı, GİS: Gastrointestinal Sistem, PAH: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Hastalar çalışmaya alındıkları zaman klinik tutulumlarına göre çeşitli tedaviler almaktaydı. Hastaların çalışmaya alınma esnasında aldıkları tedaviler Tablo 7’de görülmektedir.

Tablo 7. Hasta grubun aldığı tedaviler

	Hasta (n=40) n (%)
Siklofosfamid	9 (11,3)
Ritüksimab	4 (5,0)
Azatiyoprin	4 (5,0)
Mikofenolat mofetil	3 (3,8)
Metotreksat	9 (11,3)
Plaquenil	18 (22,5)
Kalsiyum kanal blokörü	3 (3,8)
Steroid	11 (13,8)
Bosentan	9 (11,3)
Masitentan	1 (1,3)
İloprost	12 (15,0)
Sildenafil	1 (1,3)
Pentoksifilin	11 (13,8)

n: Sayı

Hastaların 31'inde (%38,8) ANA pozitif, 9'unda (%11,3) ise negatif idi. Anti-scl70 antikor 7 (%8,8) hastada pozitifken, 33 (%41,3) hastada negatif idi. Anti-SSA 10 (%12,5) hastada pozitifken, 30 (%37,5) hastada negatif idi. Anti-SSB 1 (%1,3) hastada pozitifken, 39 (%48,8) hastada negatif idi (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta grubuna ait otoantikorların dağılımı

Değişkenler	Hasta (n=40)	
	Pozitif n (%)	Negatif n (%)
ANA	31 (77,5)	9 (22,5)
Anti-scl70	7 (17,5)	33 (82,5)
Anti-SSA	10 (25,0)	30 (75,0)
Anti-SSB	1 (2,5)	39 (97,5)

n: Sayı, ANA: Antinükleer Antikor

Hasta bireylerin ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma skor ortalaması $9,48 \pm 3,80$, modifiye rodnan deri skor ortalaması $14,17 \pm 10,13$ idi (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubuna ait klinik bulgular

		Hasta (n=40)
		Ort±SS
ACR 2013		9,48 ± 3,80
Modifiye Rodnan		14,17 ± 10,13
Deri Skoru		

n: Sayı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma

Hasta ve kontrol grubunun serum WBC, HB, HCT, PLT, kreatinin, BUN, AST ve ALT seviyelerinin istatistiksel analizi Tablo 10’de gösterilmiştir.

Hastaların HB ortalaması 12,12±1,87, kontrol grubunda yer alan bireylerin HB ortalaması ise 14,19±1,73’dür (Tablo 10) (p<0,001).

Hastaların HCT ortalaması 38,74±7,37, kontrol grubunda yer alan bireylerin HCT ortalaması ise 42,43±4,34’dür (Tablo 10) (p<0,001).

Tablo 10. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=40)	Hasta (n=40)	p
	Ort±SS	Ort±SS	
WBC	7,18±2,26	7,64±2,60	0,468*
HB	14,19±1,73	12,12±1,87	<0,001**
HCT	42,43±4,34	38,74±7,37	<0,001*
PLT	279,28±66,41	289,70±76,34	0,517**
Kreatinin	0,70±0,21	0,67±0,33	0,178*
BUN	11,40±4,22	12,08±4,32	0,757*
AST	29,30±27,51	28,28±18,05	0,885*
ALT	28,05±17,87	24,85±19,56	0,211*

n: Sayı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, *Mann-Whitney U Test, ** Independent-samples T-Test

Hasta ve kontrol grubunun serum LRG1, TGF-β, TNF-α, IL-6 ve VEGF seviyelerinin istatistiksel analizi Tablo 11’de gösterilmiştir.

Hasta ve kontrol grubu arasında LRG1 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p<0,001$). Hastaların LRG1 ortalaması $253,99\pm52,26$, kontrol grubunda yer alan bireylerin LRG1 ortalaması ise $189,18\pm30,67$ 'dir (Tablo 11).

Hasta ve kontrol grubu arasında TGF- β değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,016$). Hastaların TGF- β ortalaması $548,95\pm588,93$, kontrol grubunda yer alan bireylerin TGF- β ortalaması ise $310,68\pm101,80$ 'dir (Tablo 11).

Hasta ve kontrol grubu arasında TNF- α değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,003$). Hastaların TNF- α ortalaması $180,40\pm142,31$, kontrol grubunda yer alan bireylerin TNF- α ortalaması ise $114,76\pm25,43$ 'dür (Tablo 11).

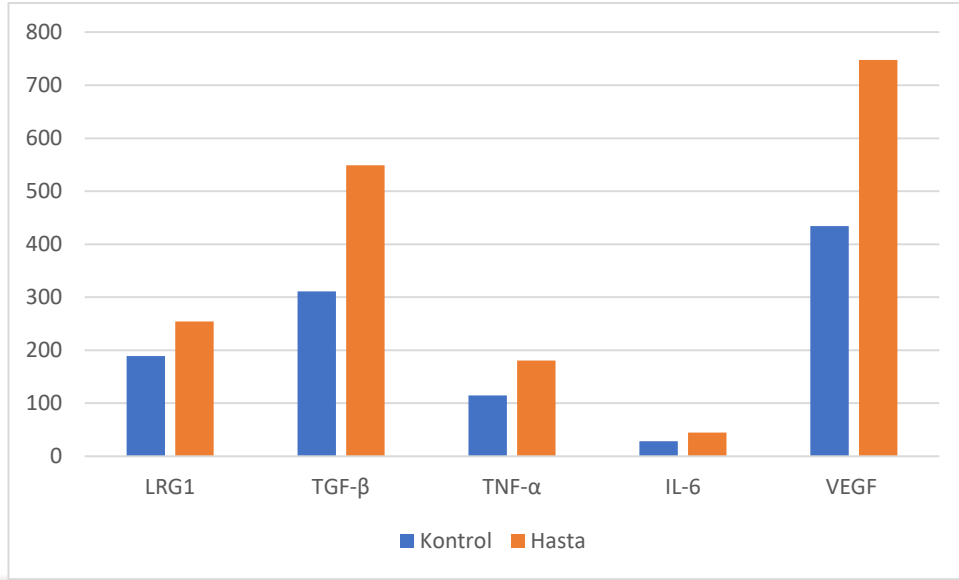
Hasta ve kontrol grubu arasında IL-6 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,007$). Hastaların IL-6 ortalaması $44,58\pm36,05$, kontrol grubunda yer alan bireylerin IL-6 ortalaması ise $28,53\pm6,56$ 'dür (Tablo 11).

Hasta ve kontrol grubu arasında VEGF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edildi ($p=0,022$). Hastaların VEGF ortalaması $747,96\pm562,36$, kontrol grubunda yer alan bireylerin VEGF ortalaması ise $434,25\pm196,36$ 'dır (Tablo 11).

Tablo 11. Hasta ve kontrol grubunun LRG1, TGF- β , TNF- α , IL-6 ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=40)	Hasta (n=40)	p
	Ort $\pm$ SS	Ort $\pm$ SS	
LRG1	189,18 $\pm$ 30,67	253,99 $\pm$ 52,26	<0,001*
TGF- β	310,68 $\pm$ 101,80	548,95 $\pm$ 588,93	0,016*
TNF- α	114,76 $\pm$ 25,43	180,40 $\pm$ 142,31	0,003**
IL-6	28,53 $\pm$ 6,56	44,58 $\pm$ 36,05	0,007**
VEGF	434,25 $\pm$ 196,36	747,96 $\pm$ 562,36	0,022**

n: Sayı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, * Independent-samples T-Test, **Mann-Whitney U Test



Şekil 2. LRG1, TGF-β, TNF-α, IL-6 ve VEGF düzeylerinin gruplara göre değerleri

Hasta grubunda ek hastalık açısından serum LRG1, TGF-β, TNF-α, IL-6 ve VEGF seviyelerinin karşılaştırılması Tablo 12’de gösterilmiştir. Ek hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında LRG1, TGF-β, TNF-α, IL-6 ve VEGF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (sırasıyla; $p=0,715$, $p=0,309$, $p=0,238$, $p=0,275$, $p=0,836$)(Tablo 12).

Tablo 12. Ek hastalığı olan ve olmayan hastalarda LRG1, TGF-β, TNF-α, IL-6 ve VEGF değerlerinin karşılaştırılması

	Ek hastalık yok (n=28)	Ek hastalık var (n=12)	p
	Ort±SS	Ort±SS	
LRG1	256,01±52,09	249,29±54,69	0,715*
TGF-β	611,70±620,28	402,52±501,91	0,309*
TNF-α	163,24±87,86	220,46±224,40	0,238**
IL-6	40,44±22,90	54,24±56,36	0,275**
VEGF	803,09±634,47	619,01±327,56	0,836**

n: Sayı, Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, * Independent-samples T-Test, **Mann-Whitney U Test

Hasta grubunda klinik bulgular açısından serum LRG1 seviyelerinin karşılaştırılması Tablo 13’te gösterilmiştir. Hastalarda klinik bulguları ile LRG1

seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (sırasıyla; $p=0,697$, $p=0,834$, $p=0,675$, $p=0,742$, $p=0,267$, $p=0,725$).

Tablo 13. Hasta grubun klinik bulguları ile LRG1 değerlerinin karşılaştırılması

		LRG1 (Ort±SS)	P*
GİS tutulumu	Var	257,48 ± 55,53	0,697
	Yok	250,74 ± 51,33	
Akciğer tutulumu	Var	255,07 ± 53,89	0,834
	Yok	251,13 ± 50,09	
PAH	Var	263,72 ± 44,51	0,675
	Yok	252,89 ± 54,49	
Dijital Ülser	Var	250,09 ± 29,64	0,742
	Yok	256,69 ± 60,09	
Telanjiektazi	Var	266,01 ± 53,87	0,267
	Yok	246,73 ± 51,71	
Kalsinozis	Var	241,60 ± 26,72	0,725
	Yok	255,35 ± 53,95	

Ort: Ortalama, SS: Standart Sapma, * Independent-samples T-Test, **Mann-Whitney U Test

Hasta grubuna ait LRG1, TGF- β , TNF- α , IL-6 ve VEGF değerleri arasındaki korelasyonlar Tablo 14’de gösterilmiştir. LRG1 ile TNF- α arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon olduğu ($r=0,251$, $p=0,030$), TGF- β ile TNF- α arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu ($r=0,235$, $p=0,041$), TNF- α ile IL-6 arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0,949$, $p<0,001$).

Tablo 14. Hasta grubuna ait biyobelirteçler arasındaki korelasyonlar

	LRG1		TGF- β		TNF- α		IL-6		VEGF	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
LRG1	1,000	.	-0,022	0,850	0,251	0,030	0,217	0,063	0,168	0,152
TGF-β	-0,022	0,850	1,000	.	0,235	0,041	0,220	0,059	0,122	0,296
TNF-α	0,251	0,030	0,235	0,041	1,000	.	0,949	<0,001	0,104	0,375
IL-6	0,217	0,063	0,220	0,059	0,949	<0,001	1,000	.	0,217	0,065
VEGF	0,168	0,152	0,122	0,296	0,104	0,375	0,217	0,065	1,000	.

r: Spearman korelasyon katsayısı, * $p<0,05$

Hasta grubuna ait laboratuvar değerleri arasındaki korelasyonlar Tablo 15’de gösterilmiştir. WBC ile TNF- α arasında pozitif yönde zayıf düzeyde bir korelasyon olduğu ($r=0,246$, $p=0,030$), WBC ile IL-6 arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon olduğu ($r=0,285$, $p=0,013$), WBC ile VEGF arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon olduğu saptandı ($r=0,266$, $p=0,019$).

Tablo 15. Hasta grubuna ait laboratuvar değerleri arasındaki korelasyonlar

	LRG1		TGF- β		TNF- α		IL-6		VEGF	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
WBC	-0,044	0,703	0,098	0,393	0,246	0,030	0,285	0,013	0,266	0,019
HB	-0,187	0,106	0,005	0,965	-0,162	0,155	-0,141	0,246	-0,077	0,506
HCT	-0,190	0,100	0,047	0,684	-0,119	0,300	-0,055	0,635	0,047	0,684
PLT	-0,019	0,872	-0,056	0,625	-0,027	0,814	0,047	0,689	0,128	0,267
Kreatinin	-0,100	0,390	0,113	0,323	-0,021	0,857	-0,032	0,785	-0,147	0,202
BUN	-0,046	0,690	0,108	0,347	0,111	0,332	0,097	0,403	-0,023	0,846
AST	-0,047	0,686	0,072	0,531	0,139	0,226	0,187	0,105	0,023	0,845
ALT	-0,118	0,309	-0,022	0,851	0,016	0,887	0,046	0,694	-0,102	0,375

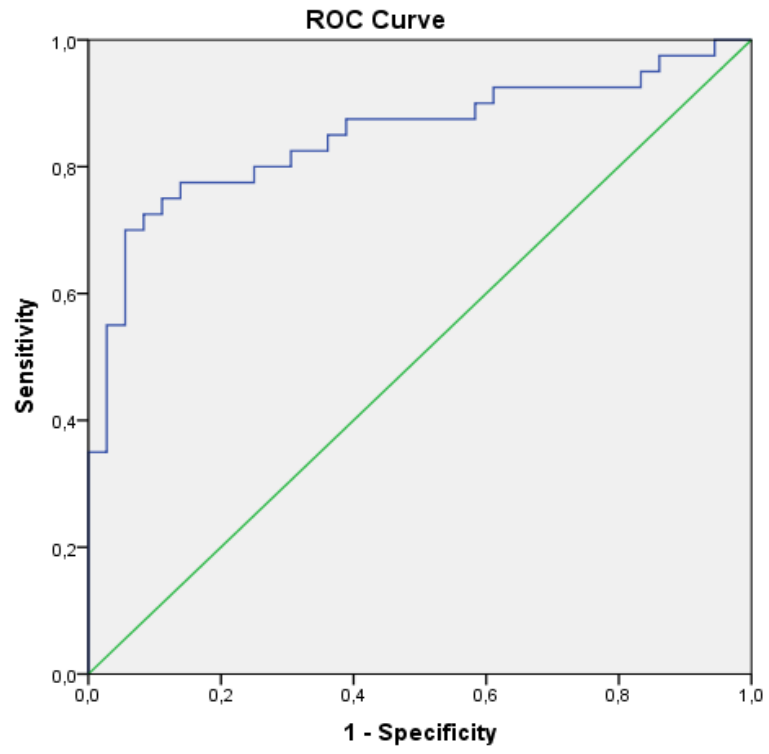
r: Spearman korelasyon katsayısı, * $p<0,05$

SSc tanısı için ideal serum LRG1 cut-off değeri ROC analizi ile 212,40 ng/mL olarak tespit edildi. ROC eğrisinin altında kalan alan değeri (AUC) 0,849 idi. Bu alana ait güven aralığı 0,759 ve 0,940 olarak tespit edildi. Bu nokta en uygun kesim noktası olarak alındığında elde edilen sensitivite 0,775 ve spesifite 0,778 idi. Elde edilen alan istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ($p<0,001$)(Tablo 16)(Şekil 3).

Tablo 16. SSc hastalarının tanısında serum LRG1 seviyesinin ROC analizi

	LRG1
AUC	0,849
95 % CI	0,759-0,940
Sensitivity %	77,5
Specificity %	77,8
P	<0,001
Cut-off	212,40

AUC: Area Under The Curve



Şekil 3. SSc hastalarının tanısında serum LRG1 seviyesinin ROC analizi

5. TARTIŞMA

SSc her yaştaki bireyleri etkileyebilmekle beraber 15-45 yaş arası yıllık insidans hızı artış göstermektedir (14). Çalışmamıza katılan 40 hastanın ortalama yaşı $47,88 \pm 10,13$ olarak tespit edildi. Alba ve arkadaşlarının yaptığı 1037 hastalık kohort çalışmasında hastaların ortalama yaşı 45 ± 15 olarak bulunmuştur (89). Hu ve arkadaşları tarafından 448 hasta ile yapılan kohort çalışmasında ise araştırmamıza benzer şekilde ortalama yaş $42,8 \pm 12,1$ yıl olarak bulunmuştur (90).

SSc hastalarında organ tutulumu ve cilt tutulumu hastalığın karakteristik özelliğidir. Literatürde GİS tutulumu SSc hastalarının %90'ından fazla (94), akciğer tutulumu yaklaşık %80 (95) ve PAH oranı yaklaşık %10 civarında (96) bildirilmiştir. Çalışmamızda GİS tutulum oranı %25,0, akciğer tutulum oranı %36,3 ve pulmoner arteriyel hipertansiyon oranı %6,3 olarak tespit edildi. Çalışmamızda organ tutulumlarının daha düşük olarak bulunması, çalışmamızın kesitsel niteliğinden kaynaklanan kısıtlılıklarındandır. Çalışmamızda 16 (%30,4) hastada telenjektazi tespit edilmiş olup, Coffey ve arkadaşlarının 83 hasta ile 1980-2018 yılları arasında yaptığı çalışmada tespit edilen %46 oranına kısmen benzerdir (97). Çalışmamıza katılan hastaların %12,5'inde dijital ülser tespit edildi. Morrisrore ve arkadaşlarının 1579 SSc hastasıyla yaptıkları çalışmada hastaların %48,6'sında dijital ülser geliştiği gözlenmiştir (98). Çalışmamızda dijital ülser prevalansın düşük bulunması, araştırmamızın kesitsel nitelikte olmasıyla ilişkilendirilebilir. Sistemik sklerozda kalsinosis prevalansı %18 ile %49 arasında değişmektedir (99). Çalışmamızda 2 hastada kalsinosis tespit edilmiş olup oran olarak %2,5'e denk gelmektedir. Çalışmamızın kesitsel nitelikte olması daha düşük oranda bulunmasına neden olmuş olabilir.

SSc hastalarının yüzde 95'inde otoantikor pozitifliği mevcuttur. ANA, SSc'li hastaların %90'ında pozitif olarak görülmektedir (100). Anti-scl-70 antikoru, birçok etnik gruptaki SSc hastalarının %20-30'unda pozitif saptanmıştır ve SSc'de yüksek

oranda spesifiktir (101). Talotta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 81 SSc hastasının 74 (%91,3)'ünde ANA, 19 (%23,4)'unda Antiscl-70 pozitifliği saptanmıştır (102). Radic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 49 hastanın 49'unda ANA pozitif, 28'inde Anti-scl-70 pozitif olarak bildirilmiştir (103). Çalışmamızda hastaların 31 (%77,5)'inde ANA pozitif, 7 (%17,5)'sinde Anti-Scl-70 pozitif olarak tespit edildi. Bulgularımızın literatürden daha düşük oranlarda bulunması çalışmamızın kesitsel niteliğinden kaynaklanan kısıtlılıklarındandır. Çalışmamızda hastaların 10 (%25,0)'unda Anti-SSA pozitif, 1 (%2,5)'inde Anti-SSB pozitif tespit edildi. Anti-SSA/Ro ve Anti-SSB/La antikorları, SSc dahil olmak üzere otoimmün koşulları olan hastalarda değerlendirilmiştir (104,105). Bu antikorların otoimmün koşullarla ilişkisi, özellikle sistemik lupus eritematozus (SLE), subakut kutanöz lupus ve Sjögren sendromunda (SjS) iyi kurulmuş olsa da, SSc'deki rolü halen belirsizdir (106-108).

SSc patogenezinde vaskülopati, fibrozis gibi farklı süreçler bulunmaktadır. Endojen ve ekzojen çevresel faktörlerin bir araya gelmesiyle kalıtsal yatkınlığı olan kişilerde hastalık patogenezi tetiklenir. SSc patofizyolojisi progresif ilerleyen bir süreç olup, mikrovasküler hasarla başlar. Takiben otoimmün yanıt ve inflamasyon son olarak fibrozis görülür.

Sitokinler hücre fonksiyonu ve hücreler arası iletişimi düzenleyen protein yapılardır. Sitokinler arasında enfeksiyon ajanlarına ve inflamasyonu tetikleyen olaylara karşı bulunan IL'ler, lenfokinler ve TNF- α gibi hücre sinyal molekülleri bulunmaktadır. SSc'de, hastalığın patogenezinde önemli olabilecek veya patobiyolojinin yararlı belirteçleri olabilecek birçok sitokin veya büyüme faktörü rol oynamaktadır. Sitokinler tedavi için diğer romatolojik hastalıklarda olduğu gibi SSc'de de mantıklı hedefler olabilir. SSc'de, sitokinlere yönelik tedavi yöntemleri in vivo olarak hastalık patogenezinde güçlü bir bakış açısı sağlayabilir ve böylece hedefe yönelik biyolojik tedavi yöntemleri sayesinde farklı tedavi seçenekleri geliştirebilir (109). SSc hastaların serumlarında bu potansiyel biyobelirteçlerinin varlığından bahsedilmiş olsa da geniş ölçekli çalışma sayısı oldukça azdır. Biz de bulgularımızı literatürde var olan çalışmalar ile karşılaştırdık.

TGF- β , uzun süredir SSc dahil olmak üzere fibrotik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. SSc'li hastaların fibrotik deri ve akciğerlerinde TGF- β ile

düzenlenen genlerin ekspresyonu, bu sitokinin patogenezin merkezi aracısı olduğuna işaret etmektedir (4). Kuźnik-Trocha ve arkadaşlarının 2020 yılında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada; 64 SSc hastasının serumunda TGF- β konsantrasyonu kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Kontrol değerleri ile karşılaştırıldığında TGF- β düzeyindeki ortalama artış %145 olarak bildirilmiştir (110). Çalışmamızda serum TGF- β düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Kontrol grubunda serum TGF- β düzeylerinin ortalaması $310,68 \pm 101,80$, hasta grubunda serum TGF- β düzeylerinin ortalaması $548,95 \pm 588,93$ idi. Bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

TNF- α , enfeksiyonlara karşı ilk konak yanıtında ve çeşitli sistemik immün aracılı hastalıkların patogenezinde merkezi bir role sahiptir. Çalışmalar, bu sitokinin bağ dokusu hastalıklarının patogenezindeki önemli bir olu olduğunu işaret etmektedir. SSc'li hastalarda serum TNF- α seviyelerinin yükseldiği ve pulmoner fibröz ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişimini desteklediği bildirilmiştir (111-113). Bu yüksek konsantrasyonlar hastalığın daha hızlı ilerlemesine neden olan prognostik bir faktör olduğunu göstermektedir. Dantas ve arkadaşlarının 2018 yılında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada; 56 SSc hastasının serumunda TNF- α seviyelerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda SSc hastalarının serumundaki TNF- α konsantrasyonu, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde daha yüksek saptanmıştır (114). Pehlivan ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada; 16 SSc hastasının serumunda TNF- α seviyelerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda SSc hastalarının serumundaki TNF- α konsantrasyonu, kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır (115). Çalışmamızda serum TNF- α düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Kontrol grubunda serum TNF- α düzeylerinin ortalaması $114,76 \pm 25,43$, hasta grubunda serum TNF- α düzeylerinin ortalaması $180,40 \pm 142,31$ idi. Bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

IL-6'nın hem insan hem de hayvan modellerinde SSc'nin patogenezinde önemli bir rolü olduğu gösterilmiştir ve SSc'de yüksek IL-6 seviyeleri rapor edilmiştir (116,117). Yapılan bir çalışma, IL-6 genindeki polimorfizmlerin SSc gelişimine duyarlılıkta önemli olduğunu göstermiştir (118). Sato ve arkadaşlarının 2001 yılında SSc hastaları ile yaptıkları çalışmada serum IL-6 seviyeleri kontrol grubuna kıyasla

daha yüksek saptanmıştır. Ohtsuka ve arkadaşlarının 2010 yılında 39 SSc hastası ile yaptıkları çalışmada; hasta grubundaki serum IL-6 seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır (119). Khan ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada; 68 SSc hastasının serumundaki IL-6 seviyelerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda serum IL-6 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır (120). Çalışmamızda serum IL-6 düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Kontrol grubunda serum IL-6 düzeylerinin ortalaması $28,53 \pm 6,56$, hasta grubunda serum IL-6 düzeylerinin ortalaması $44,58 \pm 36,05$ idi. Bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Anjiyogenezin ana düzenleyicisi olan VEGF ekspresyonunun SSc hastalarında yükseldiği bildirilmiştir (121,122). Ancak bunun fibrozis patogenezindeki rolü ve SSc'nin bozulmuş anjiyogenezine katkısı varsayımsal olarak kalmaktadır. Disler ve arkadaşlarının 2002 yılında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada; 43 SSc hastasının serumunda VEGF seviyelerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda SSc hastaları ve kontrol grubu arasında serum VEGF seviyelerinde anlamlı farklılık saptanmıştır. Ayrıca anti-Scl70 otoantikorları pozitif olan hastalarda daha yüksek serum VEGF seviyeleri saptanmıştır (123). Yine Distler ve arkadaşlarının 2004 yılında 15 SSc hastası ile yaptıkları çalışmada; hastalardan alınan deri biyopsilerinde VEGF seviyeleri araştırılmıştır. SSc hastalarında VEGF ve reseptörlerinin seviyelerinin arttığı saptanmıştır (121). Shenavandeh ve arkadaşlarının 2016 yılında yaptıkları randomize kontrollü çalışmada; 44 SSc hastasının serumunda VEGF seviyelerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda sağlıklı kontrollere kıyasla [SSc](#) hastalarının serumlarında daha yüksek VEGF seviyeleri saptanmış ve [SSc'de bir anjiyojenik faktör](#) olarak VEGF'nin aşırı üretiminin [patofizyolojide](#) önemli bir rol oynayabileceği bildirilmiştir (124). Çalışmamızda serum VEGF düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Kontrol grubunda serum VEGF düzeylerinin ortalaması $434,25 \pm 196,36$, hasta grubunda serum VEGF düzeylerinin ortalaması $747,96 \pm 562,36$ idi. Bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda TGF- β , TNF- α , IL-6 ve VEGF değerleri arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. TGF- β ile TNF- α arasında pozitif yönde zayıf bir korelasyon olduğu ($r=0,235$, $p=0,041$), TNF- α ile IL-6 arasında pozitif yönde güçlü bir korelasyon olduğu tespit edildi ($r=0,949$, $p<0,001$).

Anjiyogenezin göstergesi olan ve çeşitli inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda artan LRG1 molekülü bir serum glikoproteinidir. Nötrofiller, makrofajlar, hepatositler ve intestinal epitel hücreleri tarafından üretilir. LRG1'in immün yanıt, hücre proliferasyonu, hücre göçü, hücre apoptozisi ve neovaskülarizasyonda rol oynadığı bildirilmiştir (9). LRG1 özellikle hepatositler ve nötrofillerde eksprese edilir ancak ekspresyonu IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler aracılığıyla birçok hücre tipinde indüklenir (66,70-74).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada fibroblastlarda LRG1'in, PPAR β / δ tarafından düzenlenmesinin, cilt sağlığı ve hastalığında PPAR β / δ ve TGF β 1 sinyal ağlarını entegre eden önemli bir sinyal iletim kanalı olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada fibrotik cilt hastalıklarında PPAR β / δ 'nin rolünü anlamak için, fibroblast seçici PPAR β / δ geninin baskılandığı bir fare (FSPCre- *Pparb/d*^{-/-}) modeli oluşturulmuştur. FSPCre- *Pparb/d*^{-/-} farelerin dermisinde LRG1 seviyesinin azaldığı saptanmıştır. Fibroblastlarda PPAR β / δ 'nin seçici olarak baskılanması, azaltılmış LRG1 ekspresyonu ile dermal fibrozise neden olduğu bildirilmiştir (125). Bu çalışma ile LRG1'in fibrozda TGF β sinyalinin bir modülatörü olarak işlev gördüğü gösterilmiştir. Nakajiwa ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları çalışmada; bleomisin kaynaklı SSc modelinde deri ve akciğer fibrozunun ilerlemesinde LRG1'in rolünü araştırmışlardır. LRG geninin baskılandığı farelerde TGF β ve Smad2/3'ün ekspresyonlarının önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. SSc hastalarında serum LRG seviyeleri kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Çalışmanın sonunda LRG'nin TGF β ve Smad3 sinyali aracılığıyla SSc modelinde fibrötik süreçleri desteklediği, LRG'nin insanlarda SSc için bir biyobelirteç ve ayrıca potansiyel bir terapötik hedef olabileceği bildirilmiştir (126). Hong ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptıkları çalışmada diyabetik fare modelinde LRG1'in anjiyogenigenezi tetiklediği gösterilmiştir. LRG1'in TGF β 'yı etkileyerek anjiyogenez arttırdığı sonucuna varılmıştır (127). Çalışmamızda serum LRG1 düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p<0,001). Kontrol grubunda serum LRG1 düzeylerinin ortalaması 189,18 $\pm$ 30,67, hasta grubunda serum LRG1 düzeylerinin ortalaması 253,99 $\pm$ 52,26 idi. Bulgularımız literatür ile benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda LRG1 ile TGF- β , TNF- α , IL-6 ve VEGF değerleri arasındaki korelasyonlar incelenmiştir. LRG1'in özellikle hepatositler ve nötrofillerde eksprese

edildiği, ancak ekspresyonu IL-6, IL-1 β ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler aracılığıyla birçok hücre tipinde indüklendiği göz önüne alındığında aralarında anlamlı bir ilişki beklenmektedir. Çalışmamızda sadece LRG1 seviyeleri ile TNF- α arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon tespit edildi ($r=0,251$, $p=0,030$).

Çalışmamızda SSc hastalarının LRG1 seviyeleri ile klinik bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememesi SSc hastalığının pek çok sistemi etkileyen, heterojen bir hastalık olması ile ilişkili olup, daha büyük örneklemelerle araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

SSc tanısında hastalığın doğru tanımlanması, erken terapötik müdahale için halen zorluk teşkil etmekte olup, acilen yeni biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Çalışmamızda; ROC analizi neticesinde serum LRG1 lmnn SSc'yi tayin etmede tanısal değer olduğu tespit edildi ($p<0,001$). Bu anlamda serum LRG1'in diğer klinik ve patolojik bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde tanısal ve prognostik açıdan önemli bilgiler sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Daha önce SSc ile LRG1, TGF β , VEGF, IL-6 ve TNF- α seviyelerinin bir arada değerlendirildiği bir çalışmanın mevcut olmaması nedeniyle bizim çalışmamız bu konudaki ilk çalışmadır.

Çalışmamızda hasta grubunun LRG1, TGF β , VEGF, IL-6 ve TNF- α seviyeleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek tespit edildi. Ayrıca LRG1 seviyeleri ile TNF- α arasında pozitif yönde orta düzeyde bir korelasyon tespit edildi. Yapılan ROC analizi neticesinde SSc hastalarının tanısında serum LRG1 düzeyinin başarılı bir performansa sahip olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda SSc hastalarının LRG1 seviyeleri ile klinik bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilememesi SSc hastalığının pek çok sistemi etkileyen, heterojen bir hastalık olması ile ilişkili olup, daha büyük örneklemlemlerle araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

LRG1'in tam moleküler mekanizmalarını keşfetmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Çalışmanın sonuçlarının doğrulanması için prospektif tasarımda ve geniş hasta kohortunda yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. SSc ile LRG1 ve LRG1 ile diğer biyobelirteçler arasındaki ilişkinin gösterilmesi hastalık patogenezinin anlaşılmasına, hastalığa yatkınlık oluşturan durumların belirlenmesine ve kişisel tedavi modalitelerinin geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. White, B., Bauer, E. A., Goldsmith, L. A., Hochberg, M. C., Katz, L. M., Korn, J. H., ... & Steen, V. D. (1995). Guidelines for clinical trials in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism*, 38(3), 351-360.
2. Matucci-Cerinic, M., Steen, V. D., Furst, D. E., & Seibold, J. R. (2007). Clinical trials in systemic sclerosis: lessons learned and outcomes. *Arthritis research & therapy*, 9(2), 1-9.
3. Fuschiotti, P. (2016). Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis. *ImmunoTargets and therapy*, 5, 21.
4. Lafyatis, R. (2014). Transforming growth factor β —at the centre of systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology*, 10(12), 706-719.
5. Haupt, H., & Baudner, S. (1977). Isolation and characterization of an unknown, leucine-rich 3.1-S-alpha2-glycoprotein from human serum (author's transl). *Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie*, 358(6), 639-646.
6. Shirai, R., Hirano, F., Ohkura, N., Ikeda, K., & Inoue, S. (2009). Up-regulation of the expression of leucine-rich α 2-glycoprotein in hepatocytes by the mediators of acute-phase response. *Biochemical and biophysical research communications*, 382(4), 776-779.
7. Serada, S., Fujimoto, M., Terabe, F., Iijima, H., Shinzaki, S., Matsuzaki, S., ... & Naka, T. (2012). Serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a disease activity biomarker in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 18(11), 2169-2179.
8. O'Donnell, L. C., Druhan, L. J., & Avalos, B. R. (2002). Molecular characterization and expression analysis of leucine-rich α 2-glycoprotein, a novel marker of granulocytic differentiation. *Journal of leukocyte biology*, 72(3), 478-485.
9. Wang, X., Abraham, S., McKenzie, J. A., Jeffs, N., Swire, M., Tripathi, V. B., ... & Greenwood, J. (2013). LRG1 promotes angiogenesis by modulating endothelial TGF- β signalling. *Nature*, 499(7458), 306-311.

10. Jimenez SA. Role of endothelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of the vascular alterations in systemic sclerosis. *ISRN rheumatology*. 2013;2013:835948.
11. Asano Y, Sato S. Vasculopathy in scleroderma. *Seminars in immunopathology*. 2015;37(5):489-500.
12. Sticherling M. Systemic sclerosis - the dermatological perspective. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2019;17(7):716-28.
13. Calderon LM, Pope JE. Scleroderma epidemiology update. *Current opinion in rheumatology*. 2021;33(2):122-7.
14. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger TA, Jr. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis and rheumatism*. 1997;40(3):441-5.
15. Long Y, Chen W, Du Q, Zuo X, Zhu H. Ubiquitination in Scleroderma Fibrosis and Its Treatment. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2383.
16. Liakouli V, Cipriani P, Marrelli A, Alvaro S, Ruscitti P, Giacomelli R. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2011;10(10):590-4.
17. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis and rheumatism*. 2001;44(6):1359-62.
18. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Jr., Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(7):1956-63.
19. Arnett, F. C., Gourh, P., Shete, S., Ahn, C. W., Honey, R. E., Agarwal, S. K., ... & Reveille, J. D. (2010). Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(5), 822-827.

20. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Current opinion in rheumatology*. 2000;12(6):520-6.
21. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmunity reviews*. 2008;8(1):36-40.
22. Molina V, Shoenfeld Y. Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity. *Autoimmunity*. 2005;38(3):235-45.
23. Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2003;2(3):152-7.
24. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(3):557-67.
25. Kahaleh MB, Sherer GK, LeRoy EC. Endothelial injury in scleroderma. *The Journal of experimental medicine*. 1979;149(6):1326-35.
26. Kahaleh MB. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Current opinion in rheumatology*. 2004;16(6):718-22.
27. Schachna L, Wigley FM. Targeting mediators of vascular injury in scleroderma. *Current opinion in rheumatology*. 2002;14(6):686-93.
28. Vancheeswaran R, Azam A, Black C, Dashwood MR. Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin. *The Journal of rheumatology*. 1994;21(7):1268-76.
29. Cambrey AD, Harrison NK, Dawes KE, Southcott AM, Black CM, du Bois RM, et al. Increased levels of endothelin-1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with systemic sclerosis contribute to fibroblast mitogenic activity in vitro. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 1994;11(4):439-45.
30. Flavahan NA, Flavahan S, Mitra S, Chotani MA. The vasculopathy of Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2003;29(2):275-91, vi.
31. Distler O, Distler JH, Scheid A, Acker T, Hirth A, Rethage J, et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient

- skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circulation research*. 2004;95(1):109-16.
32. Beyer C, Schett G, Gay S, Distler O, Distler JH. Hypoxia. Hypoxia in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis research & therapy*. 2009;11(2):220.
 33. Goldring SR, Goldring MB. Bone and cartilage in osteoarthritis: is what's best for one good or bad for the other? *Arthritis research & therapy*. 2010;12(5):143.
 34. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet (London, England)*. 2004;364(9434):603-10.
 35. Fuschiotti P. Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis. *ImmunoTargets and therapy*. 2016;5:21-35.
 36. Desallais L, Avouac J, Fréchet M, Elhai M, Ratsimandresy R, Montes M, et al. Targeting IL-6 by both passive or active immunization strategies prevents bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(4):R157.
 37. Ihn H. The role of TGF-beta signaling in the pathogenesis of fibrosis in scleroderma. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2002;50(5):325-31.
 38. Brown M, O'Reilly S. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clinical and experimental immunology*. 2019;195(3):310-21.
 39. Brown Lobbins ML, Shivakumar BR, Postlethwaite AE, Hasty KA. Chronic exposure of interleukin-13 suppress the induction of matrix metalloproteinase-1 by tumour necrosis factor α in normal and scleroderma dermal fibroblasts through protein kinase B/Akt. *Clinical and experimental immunology*. 2018;191(1):84-95.
 40. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*. 1980;23(5):581-90.
 41. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(11):1747-55.

42. Masi, A. T., & Subcommittee For Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. (1980). Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism*, 23(5), 581-590.
43. Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. *Medicine*. 1980;59(6):393-408.
44. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1990;16(1):75-91.
45. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis and rheumatism*. 2003;48(11):3023-30.
46. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48 Suppl 3:iii14-8.
47. Daoussis D, Antonopoulos I, Liossis SN, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Treatment of systemic sclerosis-associated calcinosis: a case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2012;41(6):822-9.
48. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;69(10):1809-15.
49. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *The American journal of medicine*. 1969;46(3):428-40.
50. Rossi GA, Bitterman PB, Rennard SI, Ferrans VJ, Crystal RG. Evidence for chronic inflammation as a component of the interstitial lung disease associated with progressive systemic sclerosis. *The American review of respiratory disease*. 1985;131(4):612-7.
51. Chang B, Wigley FM, White B, Wise RA. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(11):2398-405.

52. Steen VD, Powell DL, Medsger TA, Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*. 1988;31(2):196-203.
53. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62(11):1088-93.
54. Manetti M, Milia AF, Benelli G, Messerini L, Matucci-Cerinic M, Ibba-Manneschi L. The gastric wall in systemic sclerosis patients: a morphological study. *Italian journal of anatomy and embryology = Archivio italiano di anatomia ed embriologia*. 2010;115(1-2):115-21.
55. Ingraham KM, O'Brien MS, Shenin M, Derk CT, Steen VD. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: demographics and disease predictors. *The Journal of rheumatology*. 2010;37(3):603-7.
56. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2009;34(6):1219-63.
57. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2009;48 Suppl 3:iii45-8.
58. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(11):2437-44.
59. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, Medsger TA, McDonald RH, Jr., Steen VD, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine*. 1983;62(6):335-52.
60. Almeida I, Faria R, Vita P, Vasconcelos C. Systemic sclerosis refractory disease: from the skin to the heart. *Autoimmunity reviews*. 2011;10(11):693-701.
61. Kowal-Bielecka, O., Fransen, J., Avouac, J., Becker, M., Kulak, A., Allanore, Y., ... & Müller-Ladner, U. (2017). Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(8), 1327-1339.

62. Brijs, J., Arat, S., Westhovens, R., Lenaerts, J. L., & De Langhe, E. (2019). Treatment adherence in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Musculoskeletal Care*, 17(1), 44-53.
63. Giacomelli, R., Afeltra, A., Alunno, A., Baldini, C., Bartoloni-Bocci, E., Berardicurti, O., ... & Tzioufas, A. G. (2017). International consensus: What else can we do to improve diagnosis and therapeutic strategies in patients affected by autoimmune rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, spondyloarthritides, systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome and Sjogren's syndrome)? The unmet needs and the clinical grey zone in autoimmune disease management. *Autoimmunity Reviews*, 16(9), 911-924.
64. Takahashi, N., Takahashi, Y., & Putnam, F. W. (1985). Periodicity of leucine and tandem repetition of a 24-amino acid segment in the primary structure of leucine-rich alpha 2-glycoprotein of human serum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 82(7), 1906-1910.
65. Haupt, H., & Baudner, S. (1977). Isolation and characterization of an unknown, leucine-rich 3.1-S-alpha2-glycoprotein from human serum (author's transl). *Hoppe-Seyler's Zeitschrift fur physiologische Chemie*, 358(6), 639-646.
66. O'Donnell, L. C., Druhan, L. J., & Avalos, B. R. (2002). Molecular characterization and expression analysis of leucine-rich α 2-glycoprotein, a novel marker of granulocytic differentiation. *Journal of leukocyte biology*, 72(3), 478-485.
67. Saito, K., Tanaka, T., Kanda, H., Ebisuno, Y., Izawa, D., Kawamoto, S., ... & Miyasaka, M. (2002). Gene expression profiling of mucosal addressin cell adhesion molecule-1+ high endothelial venule cells (HEV) and identification of a leucine-rich HEV glycoprotein as a HEV marker. *The Journal of Immunology*, 168(3), 1050-1059.
68. Kobe, B., & Kajava, A. V. (2001). The leucine-rich repeat as a protein recognition motif. *Current opinion in structural biology*, 11(6), 725-732.
69. Weivoda, S., Andersen, J. D., Skogen, A., Schlievert, P. M., Fontana, D., Schacker, T., ... & Jemmerson, R. (2008). ELISA for human serum leucine-rich alpha-2-glycoprotein-1 employing cytochrome c as the capturing ligand. *Journal of immunological methods*, 336(1), 22-29.
70. Serada, S., Fujimoto, M., Ogata, A., Terabe, F., Hirano, T., Iijima, H., ... & Naka, T. (2010). iTRAQ-based proteomic identification of leucine-rich α -2 glycoprotein as a

novel inflammatory biomarker in autoimmune diseases. *Annals of the rheumatic diseases*, 69(4), 770-774.

71. Fujimoto, M., Serada, S., Suzuki, K., Nishikawa, A., Ogata, A., Nanki, T., ... & Naka, T. (2015). Brief Report: Leucine-Rich α 2-Glycoprotein as a Potential Biomarker for Joint Inflammation During Anti-Interleukin-6 Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 67(8), 2056-2060.
72. Serada, S., Fujimoto, M., Terabe, F., Iijima, H., Shinzaki, S., Matsuzaki, S., ... & Naka, T. (2012). Serum leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a disease activity biomarker in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 18(11), 2169-2179.
73. Kimura, Y., Yanagimachi, M., Ino, Y., Aketagawa, M., Matsuo, M., Okayama, A., ... & Mori, M. (2017). Identification of candidate diagnostic serum biomarkers for Kawasaki disease using proteomic analysis. *Scientific reports*, 7(1), 1-12.
74. Honda, H., Fujimoto, M., Miyamoto, S., Ishikawa, N., Serada, S., Hattori, N., ... & Naka, T. (2016). Sputum leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a marker of airway inflammation in asthma. *PLoS One*, 11(9), e0162672.
75. Zhang, Q., Huang, R., Tang, Q., Yu, Y., Huang, Q., Chen, Y., ... & Wang, X. (2018). Leucine-rich alpha-2-glycoprotein-1 is up-regulated in colorectal cancer and is a tumor promoter. *OncoTargets and therapy*, 11, 2745.
76. Zhang, X., Pek, S. L., Tavintharan, S., Sum, C. F., Lim, S. C., Ang, K., ... & Kumari, N. (2019). Leucine-rich α -2-glycoprotein predicts proliferative diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*, 33(9), 651-656.
77. Andersen, J. D., Boylan, K. L., Jemmerson, R., Geller, M. A., Misemer, B., Harrington, K. M., ... & Skubitz, A. P. (2010). Leucine-rich alpha-2-glycoprotein-1 is upregulated in sera and tumors of ovarian cancer patients. *Journal of ovarian research*, 3(1), 1-14.
78. Kakisaka T, Kondo T, Okano T, Fujii K, Honda K, Endo M, et al. Plasma proteomics of pancreatic cancer patients by multi-dimensional liquid chromatography and twodimensional difference gel electrophoresis (2D-DIGE): up-regulation of leucine-rich alpha-2- glycoprotein in pancreatic cancer. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2007;852(1-2):257-67.

79. Haku S, Wakui H, Azushima K, Haruhara K, Kinguchi S, Ohki K, et al. Early Enhanced Leucine-Rich α -2-Glycoprotein-1 Expression in Glomerular Endothelial Cells of Type 2 Diabetic Nephropathy Model Mice. *BioMed research international*. 2018;2018:2817045-.
80. Meng, X. M., Nikolic-Paterson, D. J., & Lan, H. Y. (2016). TGF- β : the master regulator of fibrosis. *Nature Reviews Nephrology*, 12(6), 325-338.
81. Saito, A., Horie, M., & Nagase, T. (2018). TGF- β signaling in lung health and disease. *International journal of molecular sciences*, 19(8), 2460.
82. Frangogiannis, N. G. (2020). Transforming growth factor- β in tissue fibrosis. *Journal of Experimental Medicine*, 217(3).
83. Coker, R. K., Laurent, G. J., Jeffery, P. K., Du Bois, R. M., Black, C. M., & McAnulty, R. J. (2001). Localisation of transforming growth factor β 1 and β 3 mRNA transcripts in normal and fibrotic human lung. *Thorax*, 56(7), 549-556.
84. Heidenreich, R., Röcken, M., & Ghoreschi, K. (2009). Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *International journal of experimental pathology*, 90(3), 232-248.
85. Khan, M. M. (2008). Role of cytokines in immunopharmacology, p 33–59.
86. Groux, H., Cottrez, F., Rouleau, M., Mauze, S., Antonenko, S., Hurst, S., ... & Coffman, R. L. (1999). A transgenic model to analyze the immunoregulatory role of IL-10 secreted by antigen-presenting cells. *The Journal of Immunology*, 162(3), 1723-1729.
87. Palomares, O., Martin-Fontecha, M., Lauener, R., Traidl-Hoffmann, C., Cavkaytar, O., Akdis, M., & Akdis, C. A. (2014). Regulatory T cells and immune regulation of allergic diseases: roles of IL-10 and TGF- β . *Genes & Immunity*, 15(8), 511-520.
88. Tas, F., Karabulut, S., Yasasever, C. T., & Duranyildiz, D. (2014). Serum transforming growth factor-beta 1 (TGF- β 1) levels have diagnostic, predictive, and possible prognostic roles in patients with melanoma. *Tumor Biology*, 35(7), 7233-7237.

89. Alba, M. A., Velasco, C., Simeón, C. P., Fonollosa, V., Trapiella, L., Egurbide, M. V., ... & Espinosa, G. (2014). Early-versus late-onset systemic sclerosis: differences in clinical presentation and outcome in 1037 patients. *Medicine*, 93(2).
90. Hu, S., Hou, Y., Wang, Q., Li, M., Xu, D., & Zeng, X. (2018). Prognostic profile of systemic sclerosis: analysis of the clinical EUSTAR cohort in China. *Arthritis research & therapy*, 20(1), 1-9.
91. Hughes, M., Pauling, J. D., Armstrong-James, L., Denton, C. P., Galdas, P., & Flurey, C. (2020). Gender-related differences in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews*, 19(4), 102494.
92. Tamaki, T., Mori, S., & Takehara, K. (1991). Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Archives of dermatological research*, 283(6), 366-371.
93. Temiz Karadag, D., Karakas, F., Tekeoglu, S., Yazici, A., Isik, O. O., & Cefle, A. (2019). Validation of Turkish version of the Scleroderma Health Assessment Questionnaire. *Clinical rheumatology*, 38(7), 1917-1923.
94. Kumar, S., Singh, J., Rattan, S., DiMarino, A. J., Cohen, S., & Jimenez, S. A. (2017). pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 45(7), 883-898.
95. Morales-Cárdenas, A., Pérez-Madrid, C., Arias, L., Ojeda, P., Mahecha, M. P., Rojas-Villarraga, A., ... & Anaya, J. M. (2016). Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*, 15(11), 1094-1108.
96. Launay, D., Sobanski, V., Hachulla, E., & Humbert, M. (2017). Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. *European respiratory review*, 26(145).
97. Coffey, C., Radwan, Y., Sandhu, A., Crowson, C. S., Bauer, P., Matteson, E., & Makol, A. (2021). POS0838 Epidemiology And Trends In Survival Of Systemic Sclerosis In Olmsted County: A Population-Based Study (1980-2018).
98. Morrisroe, K., Huq, M., Stevens, W., Rabusa, C., Proudman, S. M., & Nikpour, M. (2016). Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC pulmonary medicine*, 16(1), 1-8.

99. Valenzuela, A., Song, P., & Chung, L. (2018). Calcinosis in scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology*, 30(6), 554-561.
100. Kavanaugh, A., Tomar, R., Reveille, J., Solomon, D. H., & Homburger, H. A. (2000). Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Archives of pathology & laboratory medicine*, 124(1), 71-81.
101. Kuwana, M. (2017). Circulating anti-nuclear antibodies in systemic sclerosis: utility in diagnosis and disease subsetting. *Journal of Nippon Medical School*, 84(2), 56-63.
102. Talotta, R., Bongiovanni, S., Letizia, T., Rigamonti, F., Ditto, M. C., Atzeni, F., ... & Sarzi-Puttini, P. (2017). Measurement of serum klotho in systemic sclerosis. *Disease Markers*, 2017.
103. Radić, M., Kaliterna, D. M., Fabijanić, D., & Radić, J. (2010). Prevalence of systemic sclerosis in Split–Dalmatia county in Southern Croatia. *Clinical rheumatology*, 29(4), 419-421.
104. Schulte-Pelkum, J., Fritzler, M., & Mahler, M. (2009). Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmunity reviews*, 8(7), 632-637.
105. Rhodes, D. A., Ihrke, G., Reinicke, A. T., Malcherek, G., Towey, M., Isenberg, D. A., & Trowsdale, J. (2002). The 52 000 MW Ro/SS-A autoantigen in Sjögren's syndrome/systemic lupus erythematosus (Ro52) is an interferon- γ inducible tripartite motif protein associated with membrane proximal structures. *Immunology*, 106(2), 246-256.
106. Hudson, M., Pope, J., Mahler, M., Tatibouet, S., Steele, R., Baron, M., & Fritzler, M. J. (2012). Clinical significance of antibodies to Ro52/TRIM21 in systemic sclerosis. *Arthritis research & therapy*, 14(2), 1-9.
107. Peene, I., Meheus, L., Veys, E. M., & De Keyser, F. (2002). Diagnostic associations in a large and consecutively identified population positive for anti-SSA and/or anti-SSB: the range of associated diseases differs according to the detailed serotype. *Annals of the rheumatic diseases*, 61(12), 1090-1094.
108. Yoshimi, R., Ueda, A., Ozato, K., & Ishigatsubo, Y. (2012). Clinical and pathological roles of Ro/SSA autoantibody system. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012.

109. Raja, J., & Denton, C. P. (2015, September). Cytokines in the immunopathology of systemic sclerosis. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 37, No. 5, pp. 543-557). Springer Berlin Heidelberg.
110. Kuźnik-Trocha, K., Winsz-Szczotka, K., Komosińska-Vassev, K., Jura-Półtorak, A., Kotulska-Kucharz, A., Kucharz, E. J., ... & Olczyk, K. (2020). Plasma glycosaminoglycan profiles in systemic sclerosis: associations with MMP-3, MMP-10, TIMP-1, TIMP-2, and TGF-beta. *BioMed research international*, 2020.
111. Pehlivan Y, Onat A, Ceylan N, et al. Serum leptin, resistin and TNF-alpha levels in patients with systemic sclerosis: the role of adipokines in scleroderma. *Int J Rheum Dis*. 2012;15:374–9.
112. Zbiciak-Nylec, M., Wcisło-Dziadecka, D., & Brzezińska-Wcisło, L. (2020). Factors affecting the concentration of soluble tumour necrosis factor- α receptor type I in the blood serum of patients with localized scleroderma. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 37(4), 524.
113. Hasegawa, M., Sato, S., Nagaoka, T., Fujimoto, M., & Takehara, K. (2003). Serum levels of tumor necrosis factor and interleukin-13 are elevated in patients with localized scleroderma. *Dermatology*, 207(2), 141-147.
114. Dantas, A. T., de Almeida, A. R., Sampaio, M. C. P. D., Cordeiro, M. F., de Oliveira, P. S. S., de Ataíde Mariz, H., ... & da Rocha Pitta, M. G. (2018). Different profile of cytokine production in patients with systemic sclerosis and association with clinical manifestations. *Immunology Letters*, 198, 12-16.
115. Pehlivan, Y., Onat, A. M., Ceylan, N., Turkbeyler, I. H., Buyukhatipoglu, H., Comez, G., ... & Tarakcioglu, M. (2012). Serum leptin, resistin and TNF- α levels in patients with systemic sclerosis: the role of adipokines in scleroderma. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 15(4), 374-379.
116. O'reilly, S., Cant, R., Ciechomska, M., & Van Laar, J. M. (2013). Interleukin-6: a new therapeutic target in systemic sclerosis?. *Clinical & Translational Immunology*, 2(4), e4.
117. Muangchan, C., & Pope, J. E. (2012). Interleukin 6 in systemic sclerosis and potential implications for targeted therapy. *The Journal of rheumatology*, 39(6), 1120-1124.

118. Cénit, M. C., Simeón, C. P., Vonk, M. C., Callejas-Rubio, J. L., Espinosa, G., Carreira, P., ... & Spanish Scleroderma Group. (2012). Influence of the IL6 gene in susceptibility to systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, 39(12), 2294-2302.
119. Sato, S., Hasegawa, M., & Takehara, K. (2001). Serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 correlate with total skin thickness score in patients with systemic sclerosis. *Journal of dermatological science*, 27(2), 140-146.
120. Khan, K., Xu, S., Nihtyanova, S., Derrett-Smith, E., Abraham, D., Denton, C. P., & Ong, V. H. (2012). Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(7), 1235-1242.
121. Distler, O., Distler, J. H., Scheid, A., Acker, T., Hirth, A., Rethage, J., ... & Gay, S. (2004). Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circulation research*, 95(1), 109-116.
122. Mackiewicz, Z., Sukura, A., Povilėnaitė, D., Ceponis, A., Virtanen, I., Hukkanen, M., & Kontinen, Y. T. (2002). Increased but imbalanced expression of VEGF and its receptors has no positive effect on angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clinical and experimental rheumatology*, 20(5), 641-646.
123. Distler, O., Del Rosso, A., Giacomelli, R., Cipriani, P., Conforti, M. L., Guiducci, S., ... & Matucci-Cerinic, M. (2002). Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Research & Therapy*, 4(6), 1-10.
124. Shenavandeh, S., Tarakemeh, T., Sarvestani, E. K., & Nazarinia, M. A. (2017). Serum vascular endothelial growth factor (VEGF), soluble VEGF receptor-1 (sVEGFR-1) and sVEGFR-2 in systemic sclerosis patients: relation to clinical manifestations and capillaroscopy findings. *The Egyptian Rheumatologist*, 39(1), 19-24.
125. Sng, M. K., Chan, J. S. K., Teo, Z., Phua, T., Tan, E. H. P., Wee, J. W. K., ... & Tan, N. S. (2018). Selective deletion of PPAR β/δ in fibroblasts causes dermal fibrosis by attenuated LRG1 expression. *Cell discovery*, 4(1), 1-16.
126. Nakajima, H., Nakajima, K., Serada, S., Fujimoto, M., Naka, T., & Sano, S. (2021). The involvement of leucine-rich α -2 glycoprotein in the progression of skin and lung

fibrosis in bleomycin-induced systemic sclerosis model. *Modern Rheumatology*, 31(6), 1120-1128.

127. Hong, Q., Zhang, L., Fu, J., Verghese, D. A., Chauhan, K., Nadkarni, G. N., ... & Lee, K. (2019). LRG1 Promotes Diabetic Kidney Disease Progression by Enhancing TGF- β -Induced Angiogenesis. *Journal of the American Society of Nephrology*, 30(4), 546-562.



8. EKLER

Ek-1. Etik Kurul Onay Formu

HATAY MKÜ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Skleroderma hastalarında LRG-1 molekülünün rolü ile TGFβ, VEGF, IL-6 ve TNF'a düzeyleri ve klinik parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2020/109

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	01/10/2020-117	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU		1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU		1	Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 02	Tarih: 01/10/2020		
	KARAR 02- Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölümü İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof.Doç. Dr.Edip UÇAR'ın "Skleroderma hastalarında LRG-1 molekülünün rolü ile TGFβ, VEGF, IL-6 ve TNF'a düzeyleri ve klinik parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesi" isimli çalışması görüşülmüş olup; çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve etik kurallara uygun bulunmuş olup; çalışmanın finans kaynağı olarak gösterilen, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nden (BAP) çalışmanın maddi olarak desteklendiğine dair alınan belgelerin Kurulumuza ulaştıktan sonra Çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	PROF.DR.NAZAN SAVAŞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	K
Prof.Dr.,Nazan SAVAŞ	Halk Sağlığı	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒
Prof.Dr. Aydin KALACI	Ortopedi ve Travmatoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒
Prof.Dr. Burçin ÖZER	Tıbbi Mikrobiyoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fak			
Doç.Dr. Neslihan PINAR	Tıbbi Farmakoloji	MKÜ T.A.S. Tıp Fak			
Doç.Dr. Erhan YENİ	Aile Hekimliği	MKÜ T.A.S. Tıp Fak			

Etik Kurul
Unvanı/Adı
İmza:

Ek-2. Bilgilendirilmiş Onam Formu

T.C
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ ETİK KURULU
Gönüllülerin Bilgilendirilmiş Olur / (Rıza) Formu
(Hasta Grubu)

Araştırmanın Konusu : LRG1 molekülünün Sklerodermadaki rolü, skleroderma klinik bulgular ile kolerasyonu, TGFβ, VEGF ,IL-6, TNF - α düzeyleri ile ilişkisi
Araştırmanın Amacı: LRG1 molekülünün Sklerodermadaki rolü, skleroderma klinik bulgular ile kolerasyonu, TGFβ, VEGF ,IL-6, TNF - α düzeyleri ile ilişkisi
Araştırmaya Katılma Süresi: Örnek alım süresince
Araştırmaya Katılacak Yaklaşık Hasta Sayısı: 80

Sayın Gönüllü;

Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Romatoloji Bölümü'nde takip ve tedavi edilen sklerodermalı hastalarda klinik seyri inceleyen bir araştırma gerçekleştirilecektir. Bu çalışmayı yapabilmek için rutin poliklinik kontrolünde alınan kan ve idrar örneklerine ilaveten kolunuzdan 8 cc (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alacağımız bu kandan, hastalığınızla ilişkili olan bir takım maddelerin düzeyi ölçülecektir. Bu aşamada başarısız olduğunda bir kez daha kan vermeniz istenebilir. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında enfeksiyon riski vardır.

Yapılacak testlerin getirebileceği olası riskler: Yapılacak testin getirebileceği herhangi bir risk yoktur.

Yapılacak testlerin getireceği olası yararlar: Böyle bir analiz ilgili hastalığınız olanyarayabilir ve ileride tedavisi için yeni fikirler vermesi muhtemeldir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz ve çalışmadan ayrılabilirsiniz. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr.İlknur Gökdemir'i 0(326) 2291000 no'lu iş telefonlarından arayabileceğimi veya Mustafa Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları A.B.D'daki adresinden ulaşabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

GÖNÜLLÜ	
Adı Soyadı:	Telefon : (0)
Adresi:	Faks : (0)
İmza	
ARAŞTIRMACI	

9. ÖZGEÇMİŞ

İlköğretimimi Özel Diltaş İlköğretim Okulu ve Vali Necati Çetinkaya’da tamamladım. Lise öğrenimimi Meram Anadolu Lisesi’nde, yükseköğrenimimi 2015’te Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi’nde bitirdim. İhtisasıma başlamadan önce 3 yıl Antakya Toplum Sağlığı Merkezi’nde pratisyen hekim olarak görev yaptım. İç Hastalıkları ihtisasıma 2018 yılında Mustafa Kemal Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı’nda başladım, halen bu klinikte görev yapmaktayım.

