



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK SKLEROZ TANILI AKCİĞER TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN
HASTALARDA AKCİĞER FİBROZİSİ İLE DKK2 DÜZEYLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİ

Dr. Nezahat Ekici

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KONYA

2024



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK SKLEROZ TANILI AKCİĞER TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN
HASTALARDA AKCİĞER FİBROZİSİ İLE DKK2 DÜZEYLERİARASINDAKİ
İLİŞKİ**

Dr. Nezahat Ekici

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: DR.ÖĞR. ÜYESİ HİLAL AKAY ÇİZMECİOĞLU

KONYA

2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemimde ve tez sürecimin her aşamasında yanımda olan, anlayışı, misyonu ve mesleki tecrübeleri ile bana yol gösteren tez danışmanım büyük şansım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hilal AKAY ÇİZMECİOĞLU'na,

İç hastalıkları eğitim sürecim boyunca eğitimime katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK başta olmak üzere Prof. Dr. Recep Tunç Prof. Dr. Adem Küçük, Doç. Dr. Muharrem Keskin, değerli hocam ve abim Doç. Dr. İsmail Baloğlu ve diğer öğretim üyelerine Uzm. Dr. Çağrı Ergün ve Uzm. Dr. Betül Ergün başta olmak üzere diğer uzmanlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık sürecimin ilk gününden itibaren bütün sıkıntılarımla paylaştığım, zor zamanlarımda yanımda olan kendi benliğimin farkına vardırıp beni destekleyen canım babam Nuri EKİCİ, annem Durdane EKİCİ ve ortaokul, lise, üniversite hazırlık ve uzmanlık sınavına hazırlık dönemimde her türlü fedakarlıkta bulunan canım halam Zeynep EKİCİ' ye canım arkadaşlarım Dr. Seçil Özden'e ve Dr. Yeşim Nergiz'e şükranlarımı sunarım.

İç hastalıkları klinik sorumlu hemşireleri Türkay Korkmaz,, Filiz Ateş, Nazife Köksal ve servis hemşirelerine, personellerine teşekkür ederim.

Dr Nezahat Ekici

Nisan 2024

Konya

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xvii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. SİSTEMİK SKLEROZ	3
2.1.1. Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2. Etyolojisi.....	4
2.1.3. Patogenez.....	4
2.1.3.1. Mikrovasküler Hasar.....	5
2.1.3.2. İnflamasyon.....	6
2.1.3.3. Fibrozis	6
2.1.3.4. Otoantikörler	7
2.1.4. Sınıflandırma Kriterleri	8
2.1.5. Klinik Sınıflama	12
2.1.5.1. Jenaralize Skleroderma	12
2.1.5.2. Lokalize Skleroderma	12
2.1.5.3. Sine Skleroderma	13
2.1.5.4. Overlap (Çakışma) Sendromu.....	13
2.1.5.5. Pre Skleroderma.....	13
2.1.6. Klinik Bulgular	14
2.1.6.1. Cilt Tutulumu.....	14
2.1.6.2. Raynaud Fenomeni	16
2.1.6.3. Dijital Ülserler	17
2.1.6.4. Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	17
2.1.6.5. Kalp Tutulumu	18
2.1.6.6. Pulmoner Sistem Tutulumu	19
2.1.6.7. Böbrek Tutulumu	21
2.1.6.8. İskelet-Kas-Tendon Tutulumu	21
2.1.7. Tedavisi	24
2.1.7.1. Cilt Tutulumunun Tedavisi	24
2.1.7.2. Raynaud Fenomeninin Tedavisi.....	24
2.1.7.3. Dijital Ülserin Tedavisi	25
2.1.7.4. Gastrointestinal Sistem Tutulumunun Tedavisi	26
2.1.7.5. Renal Krizin Tedavisi	26
2.1.7.6. Pulmoner Sistem Tutulumu Tedavisi.....	27
2.2. WNT SİNYAL İLETİM YOLAĞI.....	27
2.2.1. Wnt İleti Yolağı Mekanizması.....	27
2.2.2. Wnt Yolağı Çeşitleri.....	29

2.2.2.1.	Klasik Yolak	29
2.2.2.2.	Non-Kanonik Yolak.....	30
2.2.2.3.	PCP-Non Kanonik Yolak.....	30
2.2.2.4.	Wnt Sinyal Yolağı İnhibisyonu	30
2.3.	DİCKKOPF PROTEİNLER.....	31
2.3.1.	Dickkopf Protein-2	32
3.	GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1.	ARAŞTIRMANIN AMACI, TİPİ ve HASTA SEÇİMİ	34
3.2.	NUMUNELERİN TOPLANMASI	34
3.3.	NUMUNELERİN ÇALIŞILMASI	35
3.4.	BT ve HRCT DEĞERLENDİRİLMESİ.....	35
3.5.	VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	35
4.	BULGULAR.....	37
5.	TARTIŞMA.....	52
6.	SONUÇ VE ÖNERİLER	56
7.	KAYNAKÇA.....	57

KISALTMALAR DİZİNİ

ACA	: Anti-sentromer antikor
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ACR	: American College of Rheumatology
ANA	: Anti-nükleer antikor
Anti RNP III	: Anti-ribonükleer protein III
APC	: Adenomatöz Polipozis Coli
BİP	: Wnt-1 Taşıyıcı Protein
BOLD MR	: Kan Oksijenlenme Düzeyine Bağlı Manyetik Rezonans
BTX-A	: Botulinum Toksin A
BTX-B	: Botulinum Toksin B
CBP	: Creb Bağlayıcı Protein
CK-1	: Casein Kinaz 1
CRP	: C-Reaktif Protein
CREST	: Kalsinosis Cutis, Raynaud Fenomeni, Özefageal Dismotilite, Sklerodaktili, Telenjiektazi
DkSSc	: Diffüz Sistemik Sklerozis
DLCO	: Akciğer Karbonmonoksit Difüzyon Testi
DKK2	: Dickkopf ile İlişkili Protein 2
EndoMT	: Endotelial Mezenşimal Dönüştürücü Peptid
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ET-1	: Endotelin-1
FVC	: Fonksiyonel Vital Kapasite
Fz Reseptör	: Frizzled reseptör
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GSK-3	: Glikojen Sentaz 3
HRCT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
HSIL	: Yüksek dereceli intraepitelial neoplazi
ICAM	: İntersellüler Adezyon Molekülü
IVIG	: İntra Venöz İmmün Globülin
ILD	: İntersitisyel Akciğer Hastalığı

İİP	: İdiyopatik İntersitisyel Pnömoni
LEF 1	: Lenfoid Enkanser Faktör 1
LFA-1	: Lenfosit Fonksiyonu İle İlişkili Antijen 1
LIP	: Lenfositik İntersitisyel Pnömoni
LkSSc	: Limitli Sistemik Skleroz
LRP 5/6	: Lipoprotein Reseptör İlişkili Protein 5/6
LSIL	: Düşük Dereceli İntraepitelyal Neoplazi
MMF	: Mikofenolat Mofetil
MTX	: Metotreksat
NK	: Doğal Öldürücü
NOS	: Nitrik Oksit Sentataz
NSAİD	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaç
NSIP	: Non-Spesifik İntersitisyel Pnömoni
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PAH	: Pulmoner Arteryal Hipertansiyon
PCP	: Planar Hücre Polaritesi
PHt	: Pulmoner Hipertansiyon
PM-Scl	: Polimiyozit Sklerodermal Antijen
RDW	: Eritrosit Dağılım Genişliği
Rf	: Raynaud Fenomeni
RT-PCR	: Revers Transkriptaz Polimeraz Zincir Reaksiyonu
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatöz
SS-A/SS-B	: Anti-Ro/Anti-La
sFRP	: Sekreter Frizzled Related Protein
SSc	: Sistemik Skleroz
TCF	: T Hücre Spesifik Faktör
TGF-beta	: Transforming Growth Factor-beta
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü 1
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
WNT	: Wingless Protein

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1 : Sitokinlerin fibroblast kollajen metabolizması üzerindeki etkisi.....	5
Tablo-2: Doku kültüründe skleroderma dermal fibroblastların özellikleri.....	7
Tablo-3: Sistemik Sklerozis İle İlişkili Otoantikorlar.....	8
Tablo-4: ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri 2013	9
Tablo-5: ACR/EULAR Sistemik Skleroz Sınıflamasının Kullanılmaması Gereken Durumlar	9
Tablo-6: Sistemik Sklerozis Hastalık Aktivite İndeksi ESCSG Skoru.....	10
Tablo-7: Skleroderma Medsger Hastalık Şiddet Skalası.....	11
Tablo-8: Sistemik Sklerozis Alt Tipleri.....	13
Tablo-9: Sistemik Sklerozis Spektrumu Hastalıkların Gruplandırılması.....	14
Tablo-10: Sistemik Sklerozis Klinik Araştırmalar Konsorsiyonu Hasar Skalası	21
Tablo 11: Çalışmamızın katılımcılarının cinsiyet ve yaş dağılımları	37
Tablo 12: Çalışma katılımcılarının tanı yaşı ve hastalık süresi-ay olarak dağılımlar.....	38
Tablo 13: Çalışmamızda Sigara İçme Durumunun Hasta ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılması.....	39
Tablo 14: Çalışmamızda ANA Pozitifliğinin Hasta ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılması...39	
Tablo 15: Çalışmamızda Anti-Scl 70 Pozitifliğinin Hasta Grubunda Karşılaştırılması.....	39
Tablo 16: Çalışmada PAB Bakılan Hastaların Gruplara Göre Karşılaştırılması.....	40
Tablo 17: SSc Hastalarında İlaç Kullanım Oranları ve Akciğer Tutulumu ile İlişkisi.....	41
Tablo18: Çalışmamızın katılımcılarının tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması....	42
Tablo 19: Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	43
Tablo 20: Böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	44
Tablo 21: Kan Lipid Profili ve Pankreatik Enzimlerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması	45

Tablo 22: Vitamin, Demir ve Tiroid Hormon Düzeyleri Açısından Grupların Karşılaştırılması	45
Tablo 23: DKK2 düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	46
Tablo 24: Hastalık Durumlarına Göre Cinsiyetler Arasında DKK2 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	47
Tablo 25: DKK2 düzeylerinin her üç grupta yaş ve hemogram parametreleri ile korelasyonu.....	48
Tablo 26: DKK2 düzeylerinin her üç grupta inflamasyon parametreleri ile korelasyonu	49
Tablo 27: DKK2 düzeylerinin her üç grupta böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri ile korelasyonu	50
Tablo 28: DKK2 düzeylerinin her üç grupta karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili ve pankreas enzimleri ile korelasyonu	50
Tablo 29: DKK2 düzeylerinin her üç grupta vitamin ve demir parametreleri ile korelasyonu.....	51
Tablo 30: DKK2 düzeylerinin her üç grupta tiroid hormon parametreleri ile korelasyonu	52



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Sistemik Sklerozis El Tutulumu Aşamaları.....	15
Şekil 2.2: Rodnan Cilt Skoru.....	16
Şekil 2.3: Digital ülserli skleroderma	17
Şekil 2.4: Sistemik Sklerozis ve İç Organ Tutulumu.....	18
Şekil 2.5: Toraks Bt'de NSIP Paterni ve Özafagus Dilatasyonu.....	19
Şekil 2.6: Wnt Sinyal Yolu Aktivasyonu	30
Şekil 2.7: Çalışmaya Dahil Edilen Katılımcıların Gruplara Göre Dağılımı.....	37
Şekil 2.8: DKK2 düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması	44

ÖZET

Sistemik Skleroz Tanısı Konan Hastalarda DKK2 Seviyeleri ile AkciğerFibrozisi Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Dr.Nezahat EKİCİ,UZMANLIKTEZİ, KONYA,2024

Amaç: Bu tez projemizde sistemik sklerozis (skleroderma) tanısı alıp akciğer tutulumu olan ve tutulum görülmeyen hastalarda Dickkopf protein 2 düzeyinin tutulum ile ilişkisini değerlendirmeyi hedefledik.

Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi (NEÜ) Tıp Fakültesi Hastanesi Dahiliye Anabilimdalı Romatoloji bilimdalı poliklinik ve servislerinde takipli 60 sistemik skleroz tanısı almış hasta kayıt altına alındı.Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi gibi demografik bilgileri alındıktan sonra anamnez, fizik muayene, kan tahlilleri ve görüntülemeleri ile hastalığın tutulum tipi belirlendi. Diffüz (sistemik) tutulumu olanlar çalışmaya dahil edildi. Hastane kayıtlarından yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ve toraks tomografisi raporlarına göre interstisyel akciğer hastalığı araştırılıp var veya yok şeklinde kayıt edildi. Hasta ve kontrol grubunun ependorf tüplerine konularak ayrılan serumları, serum DKK2 düzeyi analiz edilene kadar -80 derecede saklandı. HemhastahemdekontrolgrubundaserumDKK2 düzeyleri hemogram ve biyokimyasal parametreleri bakıldı. Hastalık ile ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular:Çalışmamıza, 30'u akciğer tutulumu olan sistemik skleroz (SSc) hastası, 30'u akciğer tutulumu olmayan SSc hastası ve 30'u sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 90 katılımcı dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların %81.1'i (n: 73) kadın olup, gruplar arasında cinsiyet dağılımları benzerdir (p: 0.446).

Tüm katılımcıların %81.1'i (73/90) kadın olup, gruplar arasında cinsiyet dağılımları benzerdir (p=0.446).

Hastaların yaşlarına bakıldığında, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması (37.23 ± 10.08), SSc hastalarının yaşlarına göre (55.57 ± 11.03) anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur. Başka bir deyişle, SSc hastalarının yaşları anlamlı olarak daha yüksektir.

Çalışmadaki SSc hastalarında tanı yaşı ve hastalık süresi de ayrıca değerlendirilmiştir. Tanı yaşı SSc hastalarında ortalama 48.55 ± 10.69 yıl olup; akciğer tutulumu olanlarda tanı yaşı (52.37 ± 11.50), akciğer tutulumu olmayanlara (44.73 ± 8.38) kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0.005$).

Hastalık süresine bakıldığında ise; bu parametre normal dağılmadığından iki grup arası karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapılmış ve değerler ortanca (25-75.persentil) cinsinden ifade edilmiştir. SSc hastalarında ortanca hastalık süresi 108 ay (25-75p=36-126 ay) olup; bu süre akciğer tutulumu olanlarda daha kısadır (ortanca 66 ay vs. 120 ay), ancak aradaki fark sınırdan anlamsız çıkmıştır ($p=0.056$).

Çalışmamızda sigara içme durumlarına bakıldığında, akciğer tutulumu olan SSc hastalarının sigara içicisi olmama oranı (%80) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0.010$).

SSc hastaları ile kontrol grubu katılımcılarının ANA pozitifliği durumlarına bakıldığında, sağlıklı kontrol grubunda pozitiflik oranı %20 iken, SSc hastalarında ANA pozitifliği oranı %90 olup anlamlı oranda daha yüksektir ($p<0.001$).

SSc hastaları ile kontrol grubu katılımcılarının Anti-Scl70 pozitifliği durumlarına bakıldığında, kontrol grubunda hiçbir hastada Anti-Scl70 pozitif gelmezken, SSc hastalarının %65'inde pozitif saptanmıştır. Akciğer tutulumu olmayan hastalarda Anti-Scl70 pozitiflik oranı %70 iken, olanlarda ise %60'dır ve SSc hastalarında akciğer tutulumu ile Anti-Scl 70 pozitifliği arasında bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.417$).

Pulmoner arter basıncı (PAB), SSc hastaların hepsine bakılamamış olsa da, çalışmamızda takip edilen 60 SSc hastasının 51'inde PAB bakılmıştır. Bunların 22'si akciğer tutulumu olmayan, 29'u ise akciğer tutulumu olan SSc hastalarıdır. Kontrol grubunda hiçbir katılımcının PAB değeri ölçülmediği için bu analizde kontrol grubu analiz dışı bırakılmıştır.

SSc hastalarında akciğer tutulumu varlığına göre PAB karşılaştırıldığında; akciğer tutulumu olmayan 22 hastada PAB için ortanca değer 29 (25-75p=26-32) olarak belirlenmiştir, buna karşın akciğer tutulumu olan 29 hastada ise PAB ortanca değeri 32 (25-75p=28-42) olarak kaydedilmiştir. Akciğer tutulumu olan SSc hastalarının PAB değeri daha yüksek olsa da, gruplar arasındaki fark sınırdan anlamlı çıkmamıştır ($p=0.063$).

İlaç kullanım durumlarına bakıldığında, sağlıklı kontrol grubunda sadece 1 hastanın prednizon kullandığı belirlenirken, diğer kontrol grubu hastalarının hiçbirinde ilaç kullanım öyküsü olmadığı belirlenmiştir. SSc hastalarında ise ilaç kullanım oranı %93.3 olarak belirlenmiştir.

SSc hastalarında en sık kullanılan ilaçların Nifedipin, Prednizolon ve Hidroksiklorokin olduğu belirlenmiştir. İlaç kullanımları açısından akciğer tutulumu olan ve olmayan SSc hastaları karşılaştırıldığında, üç ilaç hariç tüm ilaçların kullanım oranları benzerdir. Sadece siklofosamid ($p=0.049$), kolşisin ($p=0.049$) ve AZA ($p=0.014$), akciğer tutulumu olan SSc hastalarında anlamlı olarak daha yüksek oranda kullanılan ilaçlar olarak belirlenmiştir.

Çalışmamızda akciğer tutulumu olan SSc hastalarında DKK2 düzeyleri ortanca değeri 9.08 (7.45 – 12.21) iken, akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarında bu değer 8.89 (7.78 – 10.11) olarak belirlenmiştir. Bu iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0.615$).

Ancak, sağlıklı kontrol grubunda DKK2 düzeyleri, hem akciğer tutulumu olan hem de olmayan SSc hastalarından anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0.011$).

Cinsiyet ile DKK2 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.140$). Çalışmamız verilerine göre kadınlarda ortanca DKK2 düzeyleri (8.81) erkeklere kıyasla (7.40) hafif yüksek olsa da, aradaki fark istatistiksel anlamlı düzeye erişememiştir.

Cinsiyetlere göre hastalık durumunun varlığı ve şiddeti ile DKK2 arasındaki ilişki incelendiğinde kontrol grubunda ve akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarında kadınlarda DKK2 düzeyleri erkeklere kıyasla hafif yüksektir ancak aradaki fark anlamlı değildir (sırasıyla $p=0.266$ ve $p=0.152$). SSc tutulumu olan erkek hastalarda ise DKK2 düzeyleri kadınlardan hafif daha yüksektir, ancak aradaki fark yine anlamlı düzeyde değildir ($p=0.978$). DKK2 düzeyleri hiçbir grupta yaş, beyaz küre sayısı ve nötrofil sayısı ile ilişkili bulunmamıştır.

Akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarında DKK2 düzeyleri ile lenfosit düzeyleri arasında pozitif, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($p=0.015$). Yani akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarında DKK2 düzeyleri arttıkça lenfosit sayısı da anlamlı olarak artmaktadır.

DKK2 düzeyleri ile monosit sayısı, hemoglobin düzeyleri ve platelet sayısı ile de hiçbir grupta anlamlı ilişki saptanmamıştır.

DKK2 düzeyleri hiçbir grupta sedimantasyon ve CRP değerleri ile anlamlı korelasyon göstermemiştir.

DKK2 düzeyleri, pulmoner tutulumu olmayan grupta, üre düzeyleri ile negatif, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon göstermiştir ($p=0.016$). Yani bu hasta grubunda üre düzeyleri artarken DKK2 düzeyleri azalmaktadır.

Yine aynı grupta, pulmoner tutulumu olmayan SSc hastalarında, DKK2 düzeyleri ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif yönlü, çok kuvvetli ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Bu hastalarda DKK2 düzeyleri arttıkça ürik asit düzeyleri de artmaktadır ($p<0.001$).

DKK2 düzeyleri, pulmoner tutulumu olmayan grupta, trigliserid düzeyleri ile pozitif, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon göstermiştir ($p=0.004$). Yani bu hasta grubunda trigliserid düzeyleri artarken DKK2 düzeyleri de artmaktadır.

DKK2 düzeyleri ile D vitamini, B12 vitamini, folik asit, ferritin, demir ve demir bağlama kapasiteleri arasında hiçbir grupta anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

DKK2 düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında, sadece sağlıklı kontrol grubunda, negatif, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır ($p=0.023$). Buna göre sağlıklı kontrollerde DKK2 düzeyleri arttıkça TSH düzeyleri azalmaktadır (tam tersi de geçerlidir).

SSc hastalarında DKK2 düzeyleri ile tiroid fonksiyon testleri arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

Sonuç: Çalışma konumuz olan Sklerodermalı 60 hastada DKK-2 düzeyleri ile akciğer tutulumu arasında SSc'li pulmoner tutulum olan hastalarda DKK-2 protein düzeyi yüksek bulunmuş fakat bu yükseklik bir anlam teşkil etmemiştir.

Hasta bireylerde cinsiyete göre DKK-2 protein düzeyi karşılaştırmasında kadın-erkek cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştır.

Sistemik sklerozlu hastalarda akciğer tutulumu ileri yaşlarda görülmüştür. Akciğer tutulumu olan grubun yaş ortalaması gruplar arasında en yüksektir.

Sistemik sklerozisli hastalarda DKK-2 düzeyi ile hemogram parametlerinden sadece lenfosit düzeyi ile pozitif korelasyon saptanmıştır.

Çalışmamızda dikkat çekici bir başka sonuç DKK-2 düzeyleri ile hiçbir grupta sedimentasyon ve crp arasında istatistiki yönden anlamlı ilişki olmayışıdır.

Hastalarımızın hiçbirinde skleroderma renal kriz ve kardiyal tutulum görülmemesi hem SSc tedavi alanında gösterilen ilerleme hem de sağlık hizmetlerine ulaşımın kolaylaşp hastaların farkındalığının arttığı yönünde yorumlandı.

Bu çalışma ile ilk kez skleroderma ve dickkopf protein 2 arasındaki ilişki irdelenmiş ve literatüre katkı yapmak amaçlanmıştır. Daha geniş hasta popülasyonları ile daha çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik sklerozis, Pulmoner tutulum, İdiyopatik Pulmoner Fibroz, Dickkopf protein 2 WNT Sinyal yolu İnhibitörü



ABSTRACT

The Relationship Between Lung Fibrosis and DKK2 Level in Patients with and Without Lung Involvement Diagnosed with Systemic Sclerosis

Dr.Nezahat EKİCİ,Specialty Thesis, KONYA, 2024

Objective:In this research project, we aimed to evaluate the relationship between dipckof protein 2 level and involvement in patients diagnosed with systemic sclerosis with and without lung involvement.

Materials and methods: 80 patients diagnosed with systemic sclerosis who were followed up in the outpatient clinics and services of Necmettin Erbakan University (NEU) Meram Faculty of Medicine Hospital, Department of Internal Medicine, Department of Rheumatology, were recorded. After obtaining the patients' demographic information such as age, gender, and disease duration, the type of disease involvement was determined by anamnesis, physical examination, blood tests and imaging. Those with diffuse (systemic) involvement were included. According to high-resolution computed tomography and thorax tomography reports from hospital records, interstitial lung disease was investigated and recorded as present or absent. The serums of the patient and control groups were placed in Eppendorf tubes and stored at -80 degrees until the serum DKK2 level was analyzed. Serum DKK2 levels, hemogram and biochemistry were measured in both patient and control groups. Its relationship with the disease was evaluated.

Results:A total of 90 participants were included in our study, 30 of whom were systemic sclerosis (SS) patients with lung involvement, 30 of whom were SS patients without lung involvement, and 30 of whom were healthy control groups. 81.1% (n: 73) of all participants were women, and gender distributions were similar between groups (p: 0.446).

81.1% (73/90) of all participants were women, and gender distributions were similar between groups (p = 0.446).

Considering the ages of the patients, the average age of the healthy control group (37.23 ± 10.08) was found to be significantly younger than the age of the SSc patients (55.57 ± 11.03). In other words, the ages of SSc patients are significantly higher.

Age at diagnosis and disease duration were also evaluated in SSc patients. Mean and standard

deviation values are given for the age at diagnosis, which complies with normal distribution, and t-test was applied in independent groups for comparison. The average age at diagnosis in SS patients is 48.55 ± 10.69 years; The age at diagnosis in patients with lung involvement (52.37 ± 11.50) was significantly higher compared to those without lung involvement (44.73 ± 8.38) ($p=0.005$).

When looking at the duration of the disease; Since this parameter is not normally distributed, comparison between the two groups was made with the Mann-Whitney U test and the values are expressed as median (25-75th percentile). The median disease duration in SSc patients is 108 months (25-75p=36-126 months); This period is shorter in those with lung involvement (median 66 months vs. 120 months), but the difference was borderline insignificant ($p=0.056$). In our study, the median value of DKK2 levels in SSc patients with lung involvement was 9.08 (7.45 – 12.21), while this value was determined as 8.89 (7.78 – 10.11) in SSc patients without lung involvement. It was determined that there was no significant difference between these two groups ($p=0.615$).

When we look at the smoking status in our study, the rate of non-smokers (80%) in SSc patients with lung involvement was found to be significantly higher ($p = 0.010$).

Considering the ANA positivity status of SSc patients and control group participants, while the positivity rate is 20% in the healthy control group, the ANA positivity rate in SS patients is 90% and is significantly higher ($p<0.001$).

When the Anti-Scl70 positivity status of SSc patients and control group participants was examined, while no patient in the control group was Anti-Scl70 positive, it was found positive in 65% of SSc patients. While the Anti-Scl70 positivity rate was 70% in patients without lung involvement, it was 60% in those with lung involvement, and there was no relationship between lung involvement and SCL70 positivity in SSc patients ($p = 0.417$).

Although pulmonary artery pressure (PAP) could not be measured in all SSc patients, PAP was measured in 51 of the 60 SSc patients followed in our study. 22 of these are SSc patients without lung involvement, and 29 are SSc patients with lung involvement. Since no participant's PAP value was measured in the control group, the control group was excluded from this analysis.

When PAP was compared according to the presence of lung involvement in SSc patients; In 22 patients without lung involvement, the median value for PAP was determined as 29 (25-75p=26-32), whereas in 29 patients with lung involvement, the median PAP value was

recorded as 32 (25-75p=28-42). Although SSc patients with lung involvement had higher PAP values, the difference between the groups was not borderline significant ($p=0.063$).

When drug use status was examined, it was determined that only one patient in the healthy control group used prednisone, while none of the other control group patients had a history of drug use. The drug use rate in SS patients was determined as 93.3%.

It has been determined that the most commonly used drugs in SS patients are Nifedipine, prednisolone and hydroxychloroquine. When SS patients with and without lung involvement are compared in terms of drug use, the use rates of all drugs except three drugs are similar. Only cyclophosphamide ($p: 0.049$), colchicine ($p: 0.049$) and AZA ($p: 0.014$) were determined as the drugs used at a significantly higher rate in SS patients with lung involvement.

However, DKK2 levels in the healthy control group were significantly lower than in SSc patients both with and without lung involvement ($p=0.011$).

No significant relationship was found between gender and DKK2 levels ($p=0.140$). According to our study data, although the median DKK2 levels in women (8.81) were slightly higher than in men (7.40), the difference did not reach statistical significance.

When the relationship between the presence and severity of the disease condition and DKK2 is examined according to gender, DKK2 levels in women are slightly higher than in men in the control group and in SSc patients without lung involvement, but the difference is not significant ($p=0.266$ and $p=0.152$, respectively). In male patients with SSc involvement, DKK2 levels are slightly higher than in females, but the difference is still not significant ($p=0.978$). DKK2 levels were not associated with age, white blood cell count and neutrophil count in any group.

It was determined that there was a positive, moderate and significant correlation between DKK2 levels and lymphocyte levels in SSc patients without lung involvement ($p=0.015$). In other words, as DKK2 levels increase in SSc patients without lung involvement, the number of lymphocytes also increases significantly.

No significant relationship was found between DKK2 levels and monocyte count, hemoglobin levels and platelet count in any group.

DKK2 levels did not show a significant correlation with sedimentation and CRP values in any group.

DKK2 levels showed a negative, moderate and significant correlation with urea levels

in the group without pulmonary involvement ($p=0.016$). In other words, while urea levels increase in this patient group, DKK2 levels decrease.

Again, in the same group, a positive, very strong and significant correlation was detected between DKK2 levels and uric acid levels in SSc patients without pulmonary involvement. As DKK2 levels increase in these patients, uric acid levels also increase ($p<0.001$).

DKK2 levels showed a positive, moderate and significant correlation with triglyceride levels in the group without pulmonary involvement ($p=0.004$). In other words, as triglyceride levels increase in this patient group, DKK2 levels also increase.

No significant correlation was detected between DKK2 levels and vitamin D, vitamin B12, folic acid, ferritin, iron and iron binding capacities in any group.

A negative, moderate and significant correlation was detected between DKK2 levels and TSH levels only in the healthy control group ($p=0.023$). Accordingly, as DKK2 levels increase in healthy controls, TSH levels decrease (and vice versa).

There is no significant correlation between DKK2 levels and TSH in SSc patients.

Conclusion: In our study subject, 60 patients with scleroderma, the difference between DKK-2 levels and lung involvement was found to be high in patients with SSc and pulmonary involvement, but this level was not significant.

When comparing DKK-2 protein levels according to gender in patient individuals, no statistically significant difference was found between male and female gender.

Lung involvement has been seen at older ages in patients with systemic sclerosis. The average age of the group with lung involvement is the highest among the groups.

In patients with systemic sclerosis, a positive correlation was found between the DKK-2 level and the lymphocyte level among hemogram parameters.

Another striking result in our study is that there is no statistically significant relationship between DKK-2 levels and sedimentation and CRP in any group.

The fact that none of our patients had scleroderma renal crisis or cardiac involvement was interpreted as both the progress made in the field of SSc treatment and the ease of access to health services and increased awareness of patients.

With this study, the relationship between scleroderma and Dickkopf protein 2 was

examined for the first time and it was aimed to contribute to the literature. It was concluded that more studies with larger patient populations are needed.

Keywords: Systemic sclerosis, Pulmonary involvement, Idiopathic Pulmonary Fibrosis, Dickkopf protein 2 WNT Signaling pathway Inhibitor



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sistemik Sklerozis (SSc) deriyi ve vücudun diğer organlarını etkileyen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, sklerodermada da vücudun bağışıklık sisteminin bazı hücrelerinin anormal davranışı (kendi dokusuna karşı saldırması) sonucu gelişen otoimmün hadiseler rol oynar. Sklerodermada ana bulgu, cildin kalınlaşması ve gerginliğidir. Yalnızca deride değil akciğerler, böbrekler, kalp, bağırsak sistemi gibi vücudun birçok bölgesinde, inflamasyon ve skarlaşma görülür [1].

Akciğer en sık etkilenen organlardan birisidir. Pulmoner fibrozis mortalitenin %35-40'ından sorumlu tutulmaktadır [2].

Hastalık ilk olarak 1980 American College of Rheumatology (ACR) sınıflama kriterlerine göre sınıflandırılmıştır. (Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, 1980). Buna göre tek major kriter; metokarpo-falangeal veya metatarso-falangeal eklemlerin proksimalinde ciltte kalınlaşmanın varlığıdır. Diğer üç minör kriter ise; sklerodaktili, parmak uçlarında kalıcı iskemik değişiklikler (dijital pitting skarlar ve/veya dijital ülserler, parmak yastıkçıklarının kaybı) ve baziller pulmoner fibrozistir. Sistemik Sklerozis diyebilmek için bir major kriter veya iki minör kriter şartı aranmaktadır [3].

Skleroderma; Lokalize Skleroderma ve Sistemik Skleroz olmak üzere başlıca iki alt gruba ayrılmaktadır. Lokalize skleroderma grubunda; Morfea, Lineer skleroderma, Skleroderma en coup de sabre yer alır. Buna karşın sistemik skleroz grubu ise ikiye ayrılır; limitli kutanöz Sistemik skleroz (lkSSc) ve diffüz kutanöz Sistemik skleroz (dkSSc) olarak adlandırılmıştır.

Hastalığın majör komplikasyonları renal, pulmoner ve kardiyak tutulumlardır. ACE (anjiyotensin converting enzim) enzim inhibitörlerinin kullanıma girmesi ile renal komplikasyonlar azalmış akciğer komplikasyonları daha ön plana çıkmıştır. SSc'da akciğer tutulumu %60-80 oranında saptanır [2][3].

SSc-ILD'li (İnterstisyel Akciğer Hastalığı) hastaların büyük çoğunluğunda akciğer hasarı, spesifik olmayan interstisyel pnömoni (NSIP) olarak adlandırılan bir modelle karakterizedir. Histopatolojik olarak NSIP, değişen derecelerde pulmoner inflamasyon ve fibrozis ile tanınır; bazı formlar öncelikli olarak inflamatuvar (hücreyel NSIP) ve bazı formları

öncelikli olarak fibrotiktir (fibrotik NSIP). NSIP'nin fibrotik formu görülen hastalar, hücresel NSIP'li hastalarla karşılaştırıldığında daha kötü sonuçlarla karşılaşacaktır [3][4].

Wnt sinyal iletim kaskadı memeli canlılar aleminde gelişim üzerine ana düzenleyici kaskad olarak görev alır [5]. Wnt sinyal yolu kök hücre biyolojisinde, doku ve organ rejenerasyonunda, kalsiyum dengesinin sağlanmasında ve homeostatik regülasyonun düzenlenmesinde önemlidir [6]. Wnt sinyal ailesi günümüzden 42 yıl önce Nüsse ve Varmus tarafından 1982'de keşfedilmiş olup 2006'da Golstein ve dostları, 2008'de Marston ve öğrencilerinin, 2011'de Harari ve arkadaşlarının, 2012'de Niehrs ve Acebron'un çalışmaları sonucu hücre büyümesi, çoğalması, hücre iskeleti ile ilintili bir yolak olduğu kabul görmüştür [7][8][9].

2012 sonrasında yapılan daha detaylı bilimsel deneylerde Wnt sinyal yolağının sadece hücre büyüme ve gelişiminde değil eşzamanlı hücre yapılanması, şekillenme sürecinde de rolü olduğu gösterilmiştir [10]. Bu yolağın anormal aktivasyonunun pek çok tümör tipinin gelişiminde rol oynadığı keşfedilmiştir [11]. Örnek vermek gerekir ise hepatosellüler kanser, kolon adenokarsinomu, pankreas kanseri, meme kanseri gibi. Wnt'nin çalışma düzeneğini anlayabilmek için yapılan deneylerde üç adet yolak tanımlanmıştır [12].

1-Wnt/ β -katenin (Kanonik/Klasik) Yolu

2-Wnt/ Ca^{2+} (Kanonik olmayan) Yolu

3-Wnt/Planar Hücre Polaritesi (PCP) (Kanonik olmayan) Yolu

Dickkopf proteinlerin başta Wnt sinyal ileti yolağında sadece inhibisyonla sorumlu olduğu düşünülürken araştırılma sürecinin doğal işleyişi sonucu bazı durumlarda indükleyici olarak da görev aldığı gösterilmiştir [13].

Wnt sinyalinin kontrolü hücre dışı proteinler üzerinden wnt ligandın antagonizasyonu/inhibisyonu ile denetlenir. Wnt ligand inhibitörleri arasında bir karboksilesteraz enzim ailesine dahil olan Notum enzimi, Dickkopf protein ailesinden DKK1, DKK2, DKK3 ve DKK4 sayılabilir [14].

Tez çalışmamızda incelediğimiz DKK2 proteini, Wnt/ β -katenin kaskadı üzerinden etki eden sinyal inhibisyonunda görevli bir moleküldür [15].

Bu çalışmamızda akciğer tutulumu olmayan SSc hastaları, akciğer tutulumu olan SSc hastaları ve sağlıklı kontrollerin serumunda DKK-2,hemogram parametleri, elektrolitler,böbrek fonksiyon testleri, karaciğer enzim düzeyleri,D vitamini, B12, folik asit,demir,DBK,ferritin düzeyi bakılacak ve bu belirteçlerin pulmoner fibrozis üzerine etkisi araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİSTEMİK SKLEROZ

Sistemik sklerozla ilgili olabilecek ilk bilgiler Hipokrat ve Galen'e kadar uzanmasına karşın ilk kez 1753 yılında Carlo Curzio tarafından cildinde sertleşme ve gerilmeden yakınan 17 yaşında bir kadın hasta tarif edilmiştir [16].1800'lü yıllarda hastalığın terminolojisinde farklı terimler kullanılmıştır. 'Sclerodermie' kelimesini ilk kez 1847 yılında Gintrac kullanmış, Osler ve Matsui tarafından da hastalığın sistemik özellikleri betimlenmiştir [17].

Winterbauer, 1964 yılında, daha sonraları CREST Sendromu (Calsinosis Kutis,Reynaud fenomeni,Eusofagial Dismotilite,Sklerodaktili,Telenjektazi) olarak adlandırılacak olan sınırlı kutanöz form sklerodermayı tanımlamıştır [18].

Skleroderma (sistemik skleroz olarak da bilinen hastalık), Yunan dilinde "sert cilt" anlamına gelmektedir. Ciltte kalınlaşma ve sertleşmeyle, skar dokusu oluşumuyla giden kronik bir hastalıktır [19].

Sistemik sklerozun (SSc; sklerodermie) patogenezi karmaşık mekanizmalara bağlı olup tam olarak anlaşılamamıştır. İmmün aktivasyon, vasküler hasar ve yapısal olarak normal kollajenin artan miktarlarıyla birlikte hücre dışı matriksin aşırı sentezinin bu hastalığın gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir [20].

2.1.1. Epidemiyolojisi

Sistemik sklerosisin insidansı ve prevalansı ırk, coğrafi bölge ve yaşa bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika'da prevalansı, Doğu Asya'ya göre daha yüksek bulunmuştur. Dünyada insidansı milyonda 4 ile 56 arasında olup prevalansı milyonda 38 ile 443 arasında görülmektedir [21].

Kadın erkek oranı 5/1 olup genellikle başlangıç yaşı 30-50 yaş aralığındadır.

2.1.2. Etyolojisi

Sistemik sklerozisin kesin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ancak genetik ve çevresel faktörlerin sistemik skleroz gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. HLA DRB1 * 1104, DQA1 * 0501 ve DQB1 * 0301 gibi spesifik insan lökosit antijenleri (HLA) ve PTPN22, NLRP1, STAT4 ve IRF5 gibi HLA olmayan lokuslar sistemik skleroz etiyolojisinde rol oynamaktadır [23].

Otoimmün hastalıklarda ortak genetik faktör olarak değerlendirilen İnterferon Düzenleyici Faktör 5, Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü ve protein tirozin fosfataz da Ssc'nin genetik zemininde olduğu düşünülmektedir [23][24].

Çevresel, infeksiyöz ve mesleki maruziyetlerinde Ssc etiyolojisinde rol oynadığı bilinmektedir. Ssc'li hastalarda sitomegalovirüs, parvovirüs B19 ve Epstein-Barr virüslerine karşı artmış serum antikor düzeyleri görülmüştür [23]. Slika ve organik çözücüler (beyaz ispirto, aromatik çözücüler, klorlu çözücüler ve ketonlar) ile Ssc başlangıcı arasında ilişki olduğu öne sürülmüş ve aynı zamanda meme implantları, deodorant ve parfüm içeriklerinde yer alan metallerinde hastalık başlangıcında etkili olduğu bildirilmiştir [25].

Sigara kullanım öyküsü sistemik skleroz başlangıcında etkili olmadığı ancak hastalığın seyrinde vasküler, pulmoner ve gastrointestinal sistem bulgularında anlamlı derecede kötüleşmeye yol açtığı gözlemlenmiştir [24][25].

2.1.3. Patogenez

Antiendotelial hücre antikorları ve lenfositlerin aracılık ettiği endotelial hücre apoptozunun sklerodermada patojenik bir mekanizma olduğu öne sürülmüştür [26].

Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve endotelial lökosit adezyon molekülü-1 (E-selektin) gibi adezyon molekülleri, sitokinlere ve inflamasyonu takip eden diğer faktörlere yanıt olarak yukarı doğru düzenlenir ve damar endoteline zarar verir. Bu endotelial yapışma molekülleri, T ve B hücreleri, nötrofiller, monositler, doğal öldürücü (NK) hücreler ve trombositler üzerindeki spesifik integrinlere bağlanır. Bu etkileşim, bu hücrelerin yapışmasına ve ardından sızıntılı endotel yoluyla hücre dışı matrise göç etmesine neden olur.

Makrofajlar, mast hücreleri, eozinofiller ve bazofiller hastalıklı dokuda çok sayıda ve aktif formda bulunurlar. Bu hücreler ürettikleri mediyatörlerle endotel ve fibroblast fonksiyonlarını degistirebilirler. Sklerodermada gelisen immün yanıtın en belirgin hedefleri endotel hücreleri ve fibroblastlardır[27].

Tablo-1 : Sitokinlerin fibroblast kollajen metabolizması üzerindeki etkisi

Fibroblast Yanıtı	Sitokinler
Fibroblast kemotaksi artışı	TGF- β , IL-4, TNF- α/β , PDGF, IFN- γ
Fibroblast çoğalması	IL-1, FGF, PDGF, IL-6, EGF, ET-1, IL-17
Artmış kollajen sentezi	TGF- β , IL-1, IL-4, IGF
Azalmış kollajen sentezi	IFN- γ , IFN- α , relaksin, EGF, TNF- α
Artmış kollajenaz sentezi	IL-1 α/β , TNF- α/β
Azalmış kollajenaz sentezi	TGF- β
Artmış TIMP sentezi	IL-1 α/β , TGF- β
Azalmış TIMP sentezi	IL-6

EGF:Epidermal büyüme faktörü, ET:Endotelin, FGF:Fibroblast büyüme faktörü, PDGF:Platelet kaynaklı büyüme faktörü, TGF:Dönüştürücü büyüme faktörü, TIMP: Metaloproteinaz doku inhibitörü, TNF:Tümör nekroz faktör

IL-2, IL-4, IL-6 ve IL-8 gibi dolasımda yüksek düzeyde saptanan sitokinlerin, kollajen sentezini uyardığı düşünülmektedir. Dolayısıyla bu sitokinler hastalığın başlaması ve sürmesinden sorumlu tutulur. Bağ dokusu hücrelerinin özelliklerindeki değişme (artan kollajen, fibronektin ve glikozaminoglikan sentezi) ve endotel hücre hasarının immünolojik olayların sonucu geliştiği düşünülmektedir[28].

2.1.3.1. Mikrovasküler Hasar

Reynoud fenomeni (Rf), soğuğa, sığağa ve emosyonel stres durumlarına karşı abartılı vasküler yanıttır. Klinik olarak parmakların derisinde keskin sınırlı renk değişikliği ile kendini belli eder. Primer reynoud fenomeni reversible bir kan akım bozukluğu olarak değerlendirilirken vakaların %15 inin sekonder reynoud fenomenine dönebileceği unutulmamalıdır[31].

Sekonder reynoud fenomeni, altta yatan bir hastalığa bağlı ortaya çıkan durumu tarif eder. Örneğin migren, fibromiyalji, sistemik lupus eritematöz ve dermatomiyozit/polimiyozit tanıli hastalarda ilerleyen dönemlerde sekonder reynoud geliştiği gösterilmiştir[31].

Küçük arterlerdeki endotelial hasar nitrik oksid (NO) ve prostasiklin gibi vazodilatör sitokinlerin azalmasına, endotelin-1 gibi vazokonstriktör sitokinlerin artışına neden olur[30].

Hasar ilerledikçe kapıl sayısı azalır. Damar lümeni daralır. Damarın tunica intima ve medya tabakası kalınlaşır. Doku hipoksisi gelişir. Doku hipoksisi sonucunda anjiogenez uyarılır. VEGF (Vasküler Endotelial Growth Faktör) salınır. Bu salınım o kadar şiddetli olur ki sonuçta damar yapılımdan çok vasküler hasarın derinleştiği bir süreç ortaya çıkar[31].

2.1.3.2. İnflamasyon

Hem doğal bağışıklığın hem de kazanılmış bağışıklığın SSc'de bozulması ve patogeneze rol paylaşması muhtemeldir. Aşağıdaki çalışmalar bu sonucu desteklemektedir: Endotel hücrelerinde endotelial lökosit adezyon molekülü-1'in (E-selektin) ekspresyonu, SSc'nin erken inflamatuvar hasarındaki mononükleer hücre infiltrasyonunun derecesi ile ilişkilidir[32]. SSc'li hastalardan elde edilen lenfositlerin alt popülasyonları, yani aktive edilmiş-sitotoksik ve indükleyici T hücreleri ve doğal öldürücü (NK) hücreler endotele yapışma konusunda artmış bir yeteneğe sahiptir[33].

SSc'li hastalardan alınan ve hücre dışı matrise göç eden mononükleer hücreler, CD3, CD4, CD45, insan lökosit antijeni (HLA)-DR ve lenfosit fonksiyonuyla ilişkili antijen-1 (LFA-1) dahil olmak üzere aktive edilmiş T hücrelerinin farklılaşma işaretleyicilerini eksprese eder. Bu hücrelerin yüzeylerinde beta 1 ve beta 2 sınıfıninkiler de dahil olmak üzere, fibroblastlar, tip I ve IV kollajenler, fibronektin ve laminin dahil diğer hücrelere bağlanmayı kolaylaştıran integrin moleküllerinin alt kümeleri bulunur[34].

SSc'li hastaların kanı, sağlıklı kontrollere kıyasla endotelial hücre kaplı kollajen matrisine in vitro göç eden bu tür aktive edilmiş CD3 ve CD4 çift pozitif hücrelerin daha yüksek bir oranını içerir(yüzde 71'e karşı yüzde 56) [35]. Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin SSc'nin patogenezinde rol oynamasının muhtemel olduğuna dair artan bir anlayış vardır. Genetik ve fonksiyonel çalışmalar, SSc'li hastaların derisinde ve akciğerinde monosit veya makrofaj hücrelerinin artmış infiltrasyonuna ilişkin kanıtların yanı sıra, bunların reseptörlerinin ekspresyonunun ve fonksiyonunun da değiştiğine dair kanıtlar sağlamıştır[36].

2.1.3.3. Fibrozis

Fibrozis akciğer, kalp ve kan damarları, yemek borusu, mide ve böbrek, bağırsaklar gibi iç organlarda hasara neden olur[37].

Fibrozis bir kez yerleştğinde, organ disfonksiyonu geri dönüşsüz olabilir. Bu nedenle cilt fibrozisinin seyrini etkilemek amaçlı, yaygın cilt tutulumu olan hastalarda erken dönemde farklı immünosüpresif ajanlar kullanılmaktadır. Ne yazık ki, bu ilaçların kullanımı için rehber olacak tatmin edici kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır[38].

Endotelin-1 denilen peptit yapı hem vazokonstruksiyonda hem de miyofibroblast aktivasyonunda görev almaktadır. Vasküler endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından üretilir[39]. TGF-beta ile beraber miyofibroblast aktivasyonunda rol alırlar.

Endotelyal mezenşimal dönüştürücü peptid (EndoMT), TGF- β ve ET-1 ile uyandırılır. Fibroblastlarda profibrotik etki gösterir[40].

Tablo-2: Doku kültüründe skleroderma dermal fibroblastların özellikleri

Artırılmış
Kolajen I ve III mRNA ve protein üretimi
Proteoglikan sentezi
Fibronektin sentezi
Prolil ve lisil hidroksilaz enzim aktivitesi
PDGF reseptör ifadesi
IL-1 ve IL-6'nın üretimi
Serumdan bağımsız çoğalma
ICAM-1'in yüzey ifadesi ve dökülmesi
Kollajenaz salgısı
Anti-Fas kaynaklı apoptoza duyarlılık
Azaltılmış
Kollajen jel matris kültüründe Kollajen I mRNA aşağı regülasyonu
Kollajenaz üretimi
Rekombinant EGF, endotelin-1'e proliferatif yanıt

2.1.3.4. Otoantikörler

Anti-nükleer antikor (ANA) Ssc'li çoğu hastada pozitif saptanır[41]. Aynı zamanda topoizomeras-1 (Anti-scl 70), anti sentromer antikor (ACA), RNA polimeraz, polimiyozit skleroderma antijen (PM-Scl) sistemik skleroze özgü otoantikörler olarak kabul görür[42].

Anti-TP1 antikorlu genellikler diffüz tip sklerodermada ve intersitisyel akciğer hastalığı ile ilişkilidir[43].

ACA antikorlu genellekle limitli skleroderma ile ilişkilendirilmiştir[44].

Anti-RNA polimeraz III antikorlu diffüz tip skleroderma ile ilişkilendirilmiştir. Aynı zamanda cilt tutulumu olan Ssc'li hastalarda bu tutulumun hızlı ilerleyeceğini ve renal kriz

riski ile ilişkilidir[45].

Anti-Scl 70 antikorlu, DNA topoizomera 1 e karşı oluşmuştur[46]. Ssc tanılı 131 hasta ile yapılan bir çalışmada Anti-scl 70 pozitifliği %41,5 oranında pozitif görülür iken; 665 dSSc hastası ile yapılan başka bir çalışmada %70 oranında pozitif görülmüştür[47][48].

Anti-sentromer antikorlar limitli cilt tutulumu ve pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkilidir. SSc'de sensitivitesi %20-40 arasında değişkenlik gösterirken, spesifitesi %90' ın üzerindedir[49].

Anti-U3 RNP(fibrilların) antikorları fibrozis ve pulmoner hipertansiyona bağlı ağır akciğer tutulumu olan olgularda saptanırken, hastalığın özellikle ilk 2 yılında ağır bağırsak tutulumu ile ilişkilendirilmektedir[50].

Anti-PM-Scl antikorları pozitifliği miyozitli olgularda ve polimiyozit/SSc overlap sendromunda görülür[51].

Tablo-3: Sistemik Sklerozis İle İlişkili Otoantikorlar

SSc İlişkili Antikorlar	Prevalans	Kutanöz Alt Tipi	Organ Tutulumu ve İlişkili Hastalıklar
Anti-Topoizomera I	%9.4-42	Diffüz	İAH, renal kriz, erken dönemde digital ülserler
Anti-Sentromer	%20-40	Limitli	PAH, geç dönemde digital ülserler
Anti-RNA polimeraz III	%11	Diffüz	Yüksek malignensi riski, renal kriz, gastrik vasküler ektazi
Anti-U3 RNP	%4-10	Diffüz/Limitli	İAH, PAH, renal kriz, miyozit, miyokardiyal tutulum
Anti-U1 RNP	%6-7	Limitli	Miks bağ doku hastalığı, artrit, miyozit
Anti Th/To	%2-5	Limitli	İAH, PAH, miyozit
Anti-PM/Scl	%2	Limitli	Miyozit overlap

2.1.4. Sınıflandırma Kriterleri

Hastalık ilk olarak 1980 American College of Rheumatology (ACR) sınıflama kriterlerine göre sınıflandırılmıştır . (Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee,1980)[52].

Buna göre tek major kriter; metokarpofalangeal veya metatarsofalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte kalınlaşmanın varlığıdır. Diğer üç minör kriter ise; sklerodaktili, parmak uçlarında kalıcı iskemik değişiklikler (dijital pitting skarlar ve/veya dijital ülserler, parmak yastıkçıklarının kaybı) ve bibaziller pulmoner fibrozistir. Sistemik sklerozis diyebilmek için bir major kriter veya iki minör kriter şartı aranmaktadır. Bu sınıflama kriterlerinin spesifitesi % 98 sensitivitesi ise % 97 olarak hesaplanmıştır[53].

Tablo-4:ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri 2013

Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması (yeterli kriter)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (yalnızca yüksek olanı skorlama)	Şiş (Puffy) parmaklar	2
	Sklerodaktili	4
Parmak ucu lezyonları (yalnızca yüksek olanı skorlama)	Parmak ucu ülserleri	2
	Pitting skar	3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
PAH ve/veya İntersitisyel Akciğer Hastalığı	PAH	2
	İAH	2
Raynaud Fenomeni		3
Sistemik Sklerozis İlişkili Otoantikorlar	Anti-sentromer antikor	3
	Anti-scl 70 antikor	
	Anti-RNA polimeraz antikor	
	3	

Tablo-5:ACR/EULAR Sistemik Sklerozis Sınıflamasının Kullanılmaması Gereken Durumlar

1) Parmakları içermeyen deri kalınlaşması içeren hastalıklar
2) SSc benzeri hastalıklar (Nefrojenik sklerozan fibrozis, generalize morfea, eosinofilik fasiit, skleroderma diabetikorum, skleromikstedema, eritromelalji, porfiriya, liken sklerozis, graft versus

2.1.4.1 Hastalık Şiddeti ve Aktivitesini Tanımlama

Sistemik sklerozun neden olduğu kalıcı yapısal ve anatomik olan bozukluklar hastalığın hasarı olarak adlandırılmaktadır. Hastalığın şiddeti dendiğinde bu hasar ve aktiviteyi kapsayan bir kavram düşünülebilir.

Hastalık aktivitesi çoğu zaman stabil giden bir durumun alevlenmesi olarak düşünülüp reversible bir durum olabilir ve bu yönü ile hasar tanımından ayrılır.

Uluslararası genel geçer kurallar çerçevesinde bir hastayı tanımlarken her hekim ve sağlık sektöründe hizmet veren görevlilerin anlayacağı şekilde bir tanım oluşturmak için bir takım gruplamalar, tanımlamalar ve sınıflandırmalar yapılmıştır.

2012 yılında düzenlenen EUSTAR aktivite skalası ilk geliştirilen skaladır ve 2017 de revize edilmiştir. Buna göre cilt semptomlarında kötüleşme (1,5 puan), digital ülser varlığı (1,5 puan), Rodnan Skoru >18 (1,5 puan), DLCO <%70 ölçülmesi (1 puan), CRP >1 mg/dl üzerinde olması (2,25 puan) ve tendon sürtünme sesi alınması (2,25 puan) 0-10 arası bir ölçekte puanlanarak medyan değer 2,5 üzeri şiddetli hastalık olarak tanımlanmıştır[54].

Tablo-6: Sistemik Sklerozis Hastalık Aktivite İndeksi ESCSG Skoru

Değişkenler	Puan
Modifiye Rodnan Deri Skoru >14	1
Skleroödem	0.5
Digital Nekroz	0.5
Artrit	0.5
Akciğer Döfüzyon Kapasitesi <%80	0.5
Saatlik Sedimentasyon Hızı >30 mm/sa	1.5
Hipokomplementemi	1
Son birkaç ayda gelişen vasküler semptomlar (Digital ülser, digital gangren, RF)	0.5

Son birkaç ayda gelişen kardiyak semptomlar	0.5
---	-----

Tablo-7: Skleroderma Medsger Hastalık Şiddet Skalası

		0 (normal)	1 (hafif)	2 (orta)	3 (şiddetli)	4(son dönem)
0 1 2 3 4	Genel Durum	Kilokaybı <%5 Hct >%37 Hb >12.3g/dl	%5-9.9 %33-36.9 11-12.2 g/dl	%10-14.9 %29-32.9 9.7-10.9 g/dl	%15-19.9 %25-28.9 8.3-9.6 g/dl	>%20 <%25 <8.3g/dl
0 1 2 3 4	Vasküler Bulgular	Raynaud yok Veyatedavi gerektirmiyor	Vazodilatatör tedavigerektiren raynaud	Parmakucunda yara	Digitalülser	Digital gangren
0 1 2 3 4	Deri	TDS:0	TDS:1-14	TDS:15-29	TDS:30-39	TDS≥40
0 1 2 3 4	Eklem/ tendon	Pu:0-0.9cm	Pu:1-1.9cm	Pu:2-3.9	Pu:4-4.9cm	Pu≥5 cm
0 1 2 3 4	Kasgücü	Proxkasgücü: normal	Hafifazalmış	Ortaderecede azalmış	Ağır derecede azalmış	Harekete yardımcı cihaz kullanıyor
0 1 2 3 4	Sindirim sistemi	Normal özofagogramve incebarsakpasaj grafisi	Distalözofagus hipoperitalizmi veya patolojik incebarsakgrafisi	Antibiyotik gerektiren bakteriyal çoğalma	Malabsorbsi yonveya psödo-obstrüksiyon	Hiperalime ntasyon ihtiyacı
0 1 2 3 4	Akciğerler	DLCO≥%80 ZVK≥%80 sPAP<35 mmHg Fibroz yok	%70-79 %70-79 35-49mmHg Fibroz var Bibazilerraller	%50-69 %50-69 50-64mmHg	<%50 <%50 ≥65mmHg	oksijen tedavisi
0 1 2 3 4	Kalp	EKG:Normal SVEF:≥%50	İletibozukluğu %45-49	Aritmi %40-44	Tedavi gerektiren aritmi %30-39	KKY <%30

0 1 2 3 4	Böbrekler	Renalkriz yok ve kreatin <1.3	Renalkriz hikayesi var ve kreatin <1.5	Renalkriz hikayesi var ve kreatin:1.5-2.4	Renal kriz hikayesi var ve kreatin:2.5-5	Renalkriz hikayesi var ve kreatin ≥ 5 veya diyaliz ihtiyacı var
-----------	-----------	-------------------------------	--	---	--	--

2.1.5. Klinik Sınıflama

2.1.5.1. Jeneralize Skleroderma

Limitli Sistemik Sklerozis: Fibrotik cilt değişiklikleri elde metacarpofalangeal eklem distalinde, diz ve dirseklerin distalinde görülür. Gövde ve proksimal ekstremiteler korunmuştur. RF, telenjektaziler, PHt gibi vasküler belirtiler sıklıkla görülür. CREST Sendromu ile beraberliği birçok yayında gösterilmiştir[55][56][57].

Diffüz Sistemik Sklerozis: Proksimal ekstremiteler ve gövde tutulumu görülür. Raynaud fenomeni, cilt tutulumu, gastrointestinal fibrozis, pulmoner fibrozis, kardiyak ve renal fibrozis ile seyir eder[58].

2.1.5.2. Lokalize Skleroderma

Linear tip: Sıklıkla çocukta görülen formudur. Kol, bacak yada gövdede uzunlamasına bir şerit şeklinde ortaya çıkar. Süreç ilerledikçe kas ve kemiklerde tutulumu dahil olur. Bazen yüzü ve saçlı deriyi de tutabilir. Bu klinikte bir hastada üveit görülme yüzdesi artar[59].

Morfea tip: Ciltte sklerotik doku değişikliklerine sebep olan tek veya birden fazla sklerotik ve enflamatuvar plak içeren idiyopatik bir bağ dokusu bozukluğudur. İki formu mevcuttur: lokalize morfea ve yaygın morfea. Genellikle 40 lı yaşlarda başlar ve kadın cinsiyette fazla görülür. Baş, boyun, gövde ve ekstremitelerde inflamatuvar yamalar ve/veya kalınlaşmış deri bantları ile karakterizedir[60].

Klinik bulgulara ve tutulan dokunun derinliğine göre plak, jeneralize, büllöz, lineer ve derin morfea olarak sınıflandırılır[61].

Aynı zamanda kas-aritküler (miyozit, fasiit, artrit) MSS (baş ağrısı, migren, nöbetler ve epilepsi) ve oküler tutulumlarda eşlik eder[63].

Morfeanın SSc ye evrilmediğini belirtmekte fayda vardır.

2.1.5.3. Sine Skleroderma

Sklerodermanın cilt tutulumu olmadan Raynaud fenomeni, digital ülser, PAH bulgularının olduğu tipidir[62].

2.1.5.4. Overlap (Çakışma) Sendromu

SSc bazen SLE, RA, Polimiyozit veya şögren sendromu ile beraber görülebilir. Bu duruma overlap sendromu adı verilir[63].

2.1.5.5. Pre Skleroderma

Raynaud fenomeni bulunan bir olguda anti-TP 1, ASA gibi sklerodermaya özgü otoantikorlardan birinin bulunması ve/veya tırnak yatağı kapilleroskopik incelemelerde anormallik saptanması olguda skleroderma gelişebileceğine işaret eder ve bu durum preskleroderma olarak isimlendirilir[64].

Tablo-8:Sistemik Sklerozis Alt Tipleri

Klinik alt gruplar	Klinik	Antikorların Hedefi	Hastalığın Seyri
Limitli SSc	Distal cilt fibrozisi ,sklerodaktili ,telenjektazi,Kalsinozis Cutis, Ağır İAH	Sentromer Proteinleri	Raynaud fenomeni diğer bulgulardan önce ortaya çıkabilir Yavaş progresyon ve geç dönemde pulmoner arteriyel hipertansiyon
Diffüz SSc	Proksimal cilt fibrozisi, gövdenin de tutulduğu, dirsek ve dizlere kadar	Topo-izomeraz 1 ve RNA polimeraz III	Hızlı gelişen cilt fibrozisi Renal, kardiyak ve pulmoner erken dönem komplikasyonları
Sine Skleroderma	Cilt tutulumu yoktur	Nükleer ve sentromer proteinler	Raynaud fenomeni, tırnak yatağı kapiller anormallikleri ve PAH
Overlap Sendromu	Başka bağ doku hastalıklarının özellikleri ile beraber	U1 RNP, PM-Scl, Ro ve La Antikorları	Kas iskelet tutulumu Nadiren akciğer fibrozisi, renal kriz

--	--	--	--

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, U1RNP:U1ribonükleoprotein, PM-Scl: Polimiyozit- skleroderma

Tablo-9: Sistemik Sklerozis Spektrumu Hastalıkların Gruplandırılması

LOKALİZE FORMLAR(MORFEA)	SİSTEMİK FORMLAR (SSk)
1. Plak Morfea Plakmorfa - Guttat morfea - Pasini ve Perini atrofoderması - Keloid morfea (nodüler morfea) - Likens sklerozet atrophicus 2. Yaygın Morfea 3. Büllöz Morfea 4. Lineer Skleroderma - Lineer morfea - En coup desabre - Progresif hemifasiyal atrofi 5. Derin Morfea - Subkutanöz morfea - Eozinofilik fasiit - Morfea profunda - Çocukluk çağıının sakat bırakan morfeası	1. Pre-skleroderma 2. Sınırlı deri tutulumlu (lkSSk) 3. Yaygın deri tutulumlu (dkSSk) 4. Sine Skleroderma 5. Overlaps sendromları

2.1.6. Klinik Bulgular

2.1.6.1. Cilt Tutulumu

Deri tutulumu skleroderma ve sklerodermoid hastalıklar (skleromiksödem, sklerödem, nefrojenik sistemik fibrozis, eozinofilik fasiit, kronik graft-versus sendromu) en erken, en sık ve karakteristik bulgusudur[65].

Cilt bulguları ödematöz, atrofik ve indürasyon olarak 3 safhada gerçekleşir.

Ödematöz Aşama: Deride ağrısız yumuşak şişliğin ‘sosis parmak’ olduğu dönemdir.

Gerginlik ve sertlik hissi uyandırır. Ödemin nedeni kısmen dermiste glikozaminoglikanların birikmesi kısmen de lokal iltihap, hidrostatik değişiklikler ve mikrovasküler bozukluklardır.

İndürasyon aşaması: haftalar aylar içerisinde tutulan cilt kalınlaşır. Diffüz kutanöz sklerodermada cilt tutulumu daha hızlı ve şiddetli seyreder. Gövde de tutulabilir. Göğüs derisinde kalınlaşmanın görülmesi iç organ tutulumu olduğuna işaret eder[66].



Ödematöz Faz



Endüratif Faz



Atrofik Faz

Şekil 2.1: Sistemik Sklerozis El Tutulumu Aşamaları

Yüz görünümü çok tipiktir. Fare yüz olarakda bilinen dudaklar incelerek dikine çizgiler gelişir. Ağız açıklığı azalır. Maske yüz görünümü olur[69].

Bu görünüme yağ ve ter bezleri, kıl kökü kaybı gibi deri eklentilerinde değişiklikler eşlik eder.

Boyun ekstansiyona getirildiğinde ciltte horizontal çizgiler görülür. Buna ‘boyun işareti’ denir.

Atrofi Aşaması: Cilt tutulumunun son evresi olan atrofi aşamasıda artık derideki

sertlik azalır. Hasta fonksiyonel olarak daha iyi hale gelir[67].

Cilt biyopsisinde görülebilecek en erken histopatolojik değişiklikler : perivasküler lenfosit infiltrasyonu, ödem ve kollajen fibrillerin dejenarasyonudur. Dermal kollajen doku artışı ve elastik fibrillerin kaybı deride gerilme ve kalınlaşma bulgularının sebebidir. Cildin küçük damarlarındaki intima tabakasında bazofilik ve mukoid doku artışı adventista tabakasında ise kollajen doku artışı görülür.

Bazı hastalarda ellerin ekstensör yüzlerinde, dirseklerde ve diz üzerinde subkutanöz kalsinozis görülebilir. Tanı konulduktan 10 yıl sonra görülmeye başlar[68].

Ciltteki hastalık yayılımını değerlendirmede Modifiye Rodnan Cilt Skoru Skalası kullanılır.

0	1	2	3	Tutulum yok
				Hafif
				Orta
				Ağır

Yüz	Üst kol	Göğüs ön duvarı	Ön kol	El	Parmak	Uyluk	Bacak	Ayak
✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Şekil 2.2: Rodnan Cilt Skoru

17 bölge değerlendirilir. 0: tutulum yok 1: hafif tutulum 2: deri el ile tutulamıyor 3: deri yerinden oynatılamıyor[69].

2.1.6.2. Raynaud Fenomeni

Genellikle soğuğa çoğu zaman sıcaklık ve emosyonel değişikliklere bağlı ortaya çıkan uç ekstremitelerdeki vazospastik atak durumudur. Bu durum primer veya altta yatan bir hastalığa bağlı sekonder (skleroderma gibi) görülebilir. Burun, dil, kulak kepçesinde de görülebilir. Solukluk, siyanoz ve hiperemik olarak 3 fazlı renk değişikliği görülür.

Vazokonstrüksiyon sebebi ile solukluk görülür. Oksijensiz kanın sekestrasyonu nedeni ile siyanotik görünüm olur. Dokunun reperfüzyonu sonucu hiperemi görülür[70].

2.1.6.3. Dijital Ülserler

Hastaların yaklaşık %30-60 unda görülür. Hemen her zaman mortalite ile ilişkilendirilmiştir. Dijital ülserler enfeksiyon, gangren ve amputasyona neden olabilir[71].

Dijital ülserler, diffüz tip skleroderma tipinde ve anti-topoizomeraz I (anti-scl 70) pozitifliği görülenlerde daha erken dönemlerde gözlenmektedir[72].

Dijital ülser gelişimini önleme tedavisinde ilioprost ve fosfodiesteraz inhibitörleri kullanılır.

Özafagus tutulumu da dijital ülserli hastalarda sık görülür.

Dijital ülserlerin gelişim mekanizması da görüldüğü yere göre farklılık gösterir. Parmak ucunda görülen dijital ülserlerin patofizyolojisinde iskemi ön planda iken, eksterimitelerin ekstansör yüzlerindeki ülserlerde patofizyolojide öncelik mikrotravmalara bağlanmıştır[73].



Şekil 2.3: Digital ülserli skleroderma hastası

2.1.6.4. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Gastrointestinal tutulum mekanizmasını Cohen ve Shögren vaskülopati, fibrozis ve bozulmuş immün aktivasyonu göz önüne alarak 4 komponente sınıflamışlardır: özafagus motor fonksiyonundaki bozulma ve düz kas atrofisine sekonder vasküler hasar (derece 0) , nörojenik bozukluk (derece 1) miyojenik bozukluk (derece 2) ile bağırsak cidarı ileri fibrozu (derece 3) [74]. SSc li hastalarda en sık görülen gastrointestinal sistem organ tutulumu sırası ile özafagus, anoraktal kanal ve ince barsaklardır [75][76].

Gastrointestinal tutulumun en sık semptomu meteorizm(%87,8) olup bunu öksürük/ses kısıklığı (%77,8), mide yanması (%68,9), karın ağrısı (%68), ishal (% 67) ve mide bulantısı (%61) izlemektedir[77].

Kronik öksürük, ses kısıklığı ve mide yanması gastroözafajial reflü hastalığının da SSC'li hastalarda görüldüğünü düşündürmektedir. Kronik GÖRH ve mikroaspirasyonların intersitisyel akciğer hastalığı gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir[78].

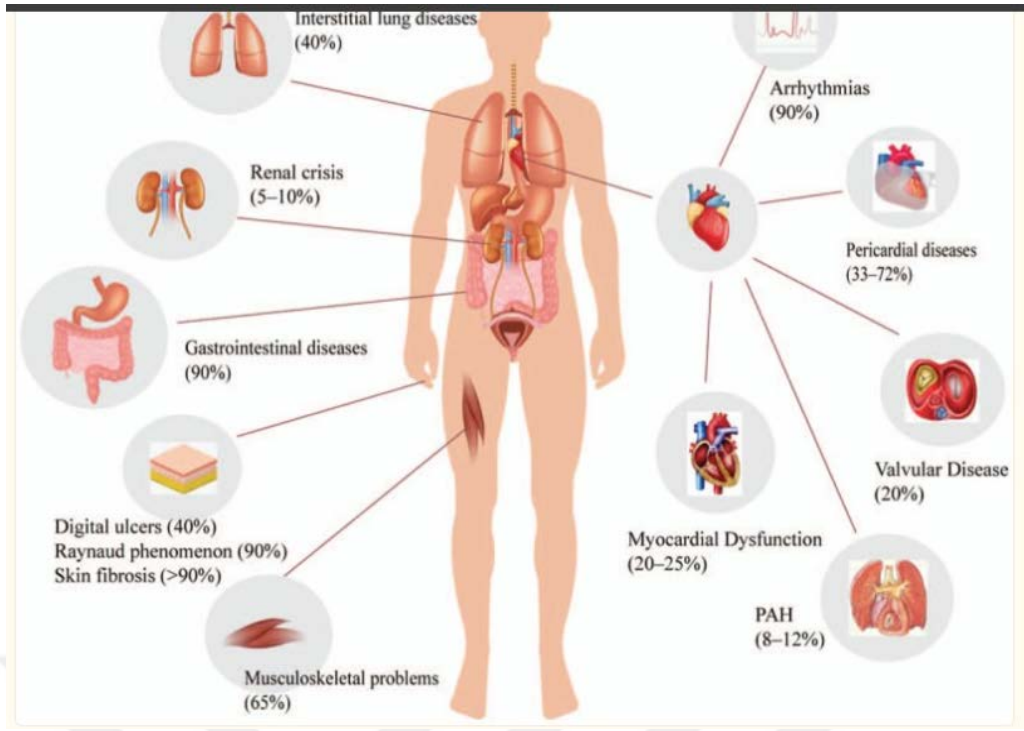
2.1.6.5. Kalp Tutulumu

SSc hastalarında kalp tutulumu ilk olarak Heine tarafından tanımlandı. klinik olarak (perikardit,aritm, iletim bozukluğu, konjestif kalp yetmezliği) %15-30 oranında görülür iken, sub-klinik kardiyak belirtiler olarak (efor dispnesi,çarpıntı, ara ara olan göğüs ağrıları) yaklaşık %60 civarında görülür[79].

Kardiyak değerlendirmenin pekçok testi olmasına rağmen kardiyak semptomların çoğu pulmoner tutulum ile ilişkilidir[80].

Perikard tutulum prevalansı otopsilerde %50 civarında görülür iken klinik olarak perikardit tablosuna nadir rastlanır[81].

Kardiyak tutulumun tanısı miyokard perfüzyon sintigrafisi ile konur.Post-mortem SSc'lu hastalarda yapılan otopsilerde kardiyak fibroz %30 oranında görülmüş iken , SSc'lu hasta kardiyak takibinde kalp yetmezliği görülme yüzdesi %12-15 oranında görülmüştür[82].



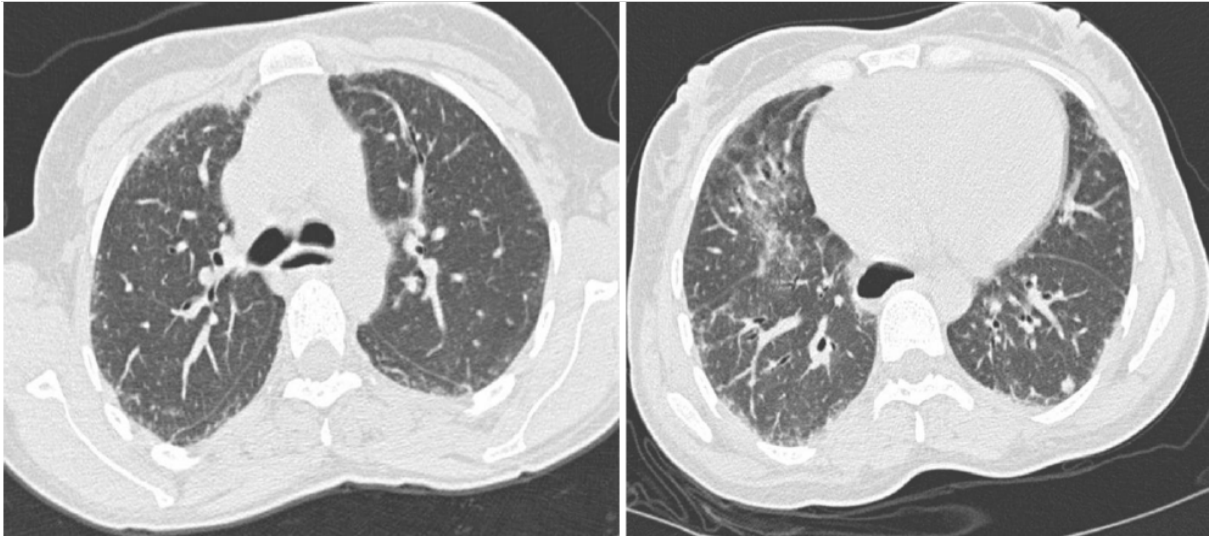
Şekil 2.4: Sistemik Sklerozis ve İç Organ Tutulumu

2.1.6.6. Pulmoner Sistem Tutulumu

Ssc’da akciğer tutulumu %60-80 oranında saptanır. Bu oranın %40 ını intersitisyel akciğer hastalığı (İAH) paterni oluşturur bunu pulmoner vasküler hastalık takip eder[83].

Akciğer tutulumu farklı şekillerde karşımıza çıkmaktadır. İntersitisyel akciğer hastalığı (İAH), pulmoner vasküler hastalık, bronşiektazi,plevral hastalık,spontan pnömotoraks, aspirasyon pnömonisi,malignite,diffüz alveolar hemoraji gibi[84].

Fizik muayenede bazallerde inspiyumda duyulan velcro ralleri spesifiktir[85].



Şekil 2.5: Toraks BT’de non-spesifik intersitisyel pnömoni (NSIP) ve özafagus dilatasyonu

Tanıda altın standart HRCT dir. Erken dönemde bal peteği görüntüsü geç dönemde buzlu cam görünümü radyografik görüntüde hakim paterndir[84].

Tanı anında akciğer hastalığının var olup olmadığını belirlemek için solunum fonksiyon testi (SFT) yapılması önerilir. FEV1/FVC oranındaki azalma restriktif bir harabiyeti düşündürür. Fakat hastalığın erken döneminde SFT nin normal olması İAH’nı dışlamaz[85].

Bronkoalveolar lavaj ve akciğer biyopsisi nadiren endikedir.

Anti-scl 70 antikor, Anti-UIII RNP, Anti-U11-12 RNP antikor pozitifliği İHA ile ilişkilendirilmiştir. [86] Non-spesifik intersitisyel pnömoni paterni HRCT de hastalarda en sık görülen paterndir. Buzlu cam dansiteleri ve bal peteği görüntüsü tipiktir. İnflasyonun ön planda olduğu NSIP paterni Hücresel NSIP olarak isimlendirilir iken fibrozisin önde olduğu patern Fibrotik NSIP olarak adlandırılır. Usual intersitisyel pnömoni (UIP) paterni tomografide fibrotik NSIP ile karışabilmektedir. UIP genellikle traksiyon bronşektazileri, bibaziler retiküler opasiteler, subplevral mikrokist kümeleri ile seyir eder. Buzlu cam alanları NSIP’e göre daha azdır [87].

Pulmoner arteryal hipertansiyon (PAH) SSc hastaların %35-65’inde görülürken sınırlı kutanöz formda (LkSSc) görülme yüzdesi %10 a düşmektedir. PAH olan hastaların tanı anından itibaren 5 yıllık survey %10’dan az olup mortalite nedenlerinin başında gelmektedir. Progresif dispne, düşük derecede DLCO, ekoda yüksek pulmoner arter basıncı (PAB) PAH

tanısını düşündürmekle birlikte Pro-BNP düzeyi görülmelidir. Yüksek saptanması halinde sağ kalp kataterizasyonu için hastalar kardiyologa yönlendirilmelidir [88].

PAH tanısında altın standart sağ kalp kataterizasyonudur. Ancak invaziv bir işlem olması ve hasta/hasta yakınlarının kabulündeki olumsuzluklar hekimleri kataterizasyon öncesi EKO,SFT,HRCT,DLCO gibi non-invaziv işlemlere yönlendirmiştir. EKO da PAB >35 mm/hg ve SFT de akciğer total volümünde azalma olmaksızın DLCO<60 veya FVC/DLCO >1.6 olması PAH ı düşündürür [89].

Morelli ve arkadaşlarının 52 SSc'lu hasta üzerinde yaptığı çalışmada yaygın cilt tutulumu olan hastalarda İAH daha sık gözlenir iken sınırlı cilt tutulumlu hastalarda pulmoner vasküler hastalık daha sık gözlemlenmiştir [90].

Kane ve yardımcısı, sınırlı cilt tutulumu olan hastalarda, anti-sentromer antikorun pozitif olup, İAH'nın daha az gözlemlendiğini bildirmişlerdir [91].

2.1.6.7. Böbrek Tutulumu

Sistemik sklerozda genellikle iki tip böbrek tutulumu izlenir. İlki 'İlerleyici olmayan orta derecede GFR azalması' ve ikincisi 'Renal Kriz' dir [92].

İlerleyici olmayan orta derece GFR azalmasında hastaların serum kreatin değerlerinin normal aralıkta seyir ettiği görülmüştür. Aynı zamanda GFR azalmış hastalarda HT görülme insidansı %60, miyokard tutulumu insidansı %52 oranında arttığı bildirilmiştir [93].

Renal kriz hastalığın en korkulan komplikasyonlarından birisidir. 1990'larda ACE inhibitörlerin kullanıma sunulmasından önceye kadar renal kriz sık görülürken 1990 sonrasında görülme sıklığı azalmıştır. Survey çalışmaları günümüzde SSc'lu hastaların %5-10unda renal kriz görüldüğünü göstermiştir [94].

Ağır böbrek tutulumu hemen daima diffüz cilt tutulumu olan hastalarda gözlenir. Özellikle hastalığın ilk 4 yılı içerisinde hızlı ilerleyici cilt kalınlaşması görülen hastalarda, tendon yaralanması bulunanlarda, yeni-açıklanamayan anemi ve anti-RNA polimeraz III bulunanlarda renal kriz riski yüksektir [95].

2.1.6.8. İskelet-Kas-Tendon Tutulumu

SSc hastalarının üçte biri kas zayıflığından şikayetçidir. %15 inde kas atrofisi vardır. %10 unda serum kreatin kinaz düzeyi (CK) yüksek saptanmıştır [96].

İnflamatuvar miyozit SSc ile birlikte olabilir. Ayrıca kaslarda kullanmamaya bağlı atrofi ve distal kaslarda güçsüzlük gelişir. Hastada miyozit olması inflamatuvar miyozitin varlığına işaret edebilir [97].

Kan oksijenlenme düzeyine bağlı (BOLD) MR görüntülemelerin iskelet kası mikrodolaşımının gösterilmesinde değerli bir araç olduğu anlaşılmıştır [98].

Poliartralji ve çok nadiren poliartrit diffüz tip sistemik sklerozda görülebilir. El parmak fonksiyonu bozulabilir fakat bu daha çok deri sertliğine bağlı fonksiyonel kayıp sonucu gözlenir. Teno-sinoviyal tutulum, karpal tünel sendromu, ekstensör ve fleksör tendonlarda hasar ve kontraktür ile sonuçlanabilir [99].

Tablo-10:Sistemik Sklerozis Klinik Araştırmalar Konsorsiyonu Hasar Skalası

EKLEM KONTRAKTÜRÜ	2	En az 6 aydır olan büyük eklemlerde anatomik nötral pozisyona döndürülemeyen, herhangi bir derecede eklem kontraktürü
SİCCASEMPTOMLARI	3	En az 6 aydır olan tedavigerek tiren kurugöz ve/veyakuru ağız
PROKSİMAL KAS GÜÇSÜZLÜĞÜ	3	En az 6 aydır olan muayenede omuz abduksiyonu ve/veya kalça-diz fleksiyonunda <(5/5) kas gücü
KALSİNOZİS	4	Enfeksiyonla komplike veya cerrahigerek tiren kalsinosis
DİGİTAL ÜLSERASYON	2	En az 6 aydır olan travmayabağılı olmayan, tedaviyedir ençli, distalveya proksimal-ayak interfalangealeklemlerde herhangi bir derecede epidermis, dermis ve/veya subkütan dokuda epitelizasyon kaybı
EKOLARAK; DİGİTAL AMPUTASYON	1	Digital amputasyona gerekliliği (cerrahi veya otoamputasyon)
İTERSTİSYEL AKİĞER HASTALIĞI	2	HRCT’de >%20 tutulum olan orta-ileri interstisyel akciğer hastalığı
EKOLARA K; FVC <%70	4	En az 6 aydır olan respiratuar kas zayıflığı mabağılı olmayan, FVC’de <%70
OKSİJEN İHTİYACI	5	Evde oksijen ihtiyacı
GASTROİNTESTİNAL		
ÖZOFAGEAL DİSMOTİLİTE	1	Tedaviyedir ençli distal disfaji; Endoskopi ile diğer tanımlara karte edilerek (örn; özofageal darlık veya malignite)
ÖZOFAGEAL DARLIK	1	Endoskop veya baryum lügrafi ile konfirme edilen özofageal darlık
GÖRH SEMPTOMLARI	1	ENAZ 6 AY DIROLAN, Tedaviyedir ençli ve endoskopi ile konfirme edilen GÖRH semptomları (pirozis)
GAVE	2	Endoskopi ile konfirme Gastrikantral vasküler tazi (GAVE)

PSÖDO-OBSTRUKSİYON	3	Kusmaveyakonstipasyonvbseptomlargösterenpsödo-obstrüksiyon(Görüntülemelerdeincebağırsakve/veyakalınbağırsaktadilatasyonilebirlikte)
BKİ<18.5KG/M2VEYA>%10 KİLO KAYBI	2	Son1yıldırılanBKİ<18.5kg/m2veya>%10kilo kaybı
KARDİYO VASKÜLER		
PULMONER ARTERİYAL HİPERTANSİYON	2	DinlenmehalindeOrtalama pulmonerarter basıncı $\geq$ 25mmHgve sağkalp kateterizasyonu ile PAWP $\leq$ 15mmHg
EKOLARAK; SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU	5	Deneyimli kardiyolog tarafından yapılan EKO'de Orta-İlerisağ ventrikül disfonksiyonu
MYOKARDİYAL HASTALIK	3	SSc ilişkili miyokardiyal hastalık;iletim kusuruna sekonder senkop, defibrilatör gerektiren aritmi, geçici pacemaker veya ablasyon gerektiren kalp bloğu, transtorasik ekoda sistolik/diastolik disfonksiyon
PERİKARDİYAL EFÜZYON	1	ENAZ 6 AY DIROLAN, TTE'de orta-İleri >1cm perikardiyal efüzyon
SKLERODERMARENAL KRİZ (SRC) ÖYKÜSÜ	3	International Scleroderma Renal Crisis Study Investigators'a göre tanımlanmış Sklerodermarenal kriz öyküsü (Hipertansif veya normotansif)
EK OLARAK; SRC ÖYKÜSÜ VEYA DİĞER SS-İLİŞKİLİ RENAL HASTALIK VE KALICI RENAL HASAR	1	SRC öyküsü veya diğer SS-ilişkili renal hastalık ve kalıcı renal hasar (GFR<45 ml/min/1.73 m ²)
EKOLARAK; GRADE 5 RENAL HASAR VERENAL REPLASMAN TEDAVİSİ İHTİYACI	2	Grade 5 renal hasar verenal replasman tedavisi ihtiyacı

Sistemik Sklerozis Klinik Araştırmalar Konsorsiyonu Hasar Skalası'na göre;

<5 puan düşük hasar

6-12 puan orta hasar

>12 puan yüksek hasar olarak sınıflanmıştır.

Amaç mortalite ve morbitideyi saptamaktır. 2018 yılında doktor Laura Ross ve asistanlarının yaptığı Skleroderma Klinik Araştırmalar Konsorsiyomu Hastalık İndeksi raporu (SCTC-ID), mevcut şiddet ve aktivite ölçümü için kullanılan Avrupa Sklerodermie Denemeler ve Araştırmalar Grubu Aktivite İndeksi (EScSG-AI), Medsger Hasar İndeksi ve Rodnan Cilt Skoru'nda eksiklikler olması üzerine oluşturulmuş ve bilim dünyasına

sunulmuştur[100].

2.1.7. Tedavisi

Günümüze kadar çoğu tıbbi tedavi ortalama bir hasta için tasarlanmıştır. Herkese uyan tek çözüm yaklaşımının bir sonucu olarak, tıbbi tedaviler bazı hastalarda çok başarılı olabilirken heterojen hastalıkları olan bir grup hasta için başarısız olabilir. Terapotik müdahalenin etkinliği bireysel hastalar arasında oldukça değişken olduğundan, SSc'de dahil olmak üzere immünolojik cilt hastalıklarının çoğunun standart tedavisi yoktur. Çünkü aşırı kollojen üretimini durduracak bir ilaç yoktur. Tedaviden beklentimiz semptomların kontrol altına alınması ve komplikasyonların en aza indirilmesidir [101].

2.1.7.1. Cilt Tutulumunun Tedavisi

Uzun yıllardır kullanılan D-Penisilamin ve Rekombinan İnsan Relaksin molekülünün etkisi yapılan çalışmalarda gösterilememiştir. Randomize kör bir çalışmada erken dönem diffüz SSc'da metotreksatın kullanılması etkili bulunmuştur [102].

Metotreksat (MTX) miyozit ile birlikte olan diffüz kutanöz tip SSc'lu olgularda kullanılabilir. Yalnız MTX kullanılması sonucunda görülebilen karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hemogramda pansitopeni tablosu ve teratojenite riski açısından hastalar yakın takip edilmelidir [103].

Mikofenolat mofetil (MMF) ve siklofosfamid, İAH'nın eşlik ettiği SSc'li olgularda tercih edilir[104].

Daha önceleri siklofosfamid, 2006 yılında yapılan çift kör ve randomize bir çalışmada SSc hastalarında deri fibrozu ve akciğer fibrozunda yararlı tek ilaç olarak gösterilmiştir. Ancak siklofosfamid kanserojendir ve uzun süre kullanılamaz. MMF daha sık kullanılmaktadır [104][105].

Biyolojik tedavi ilaçlarından rituksimabın deri tutulumunu hem azalttığını işaret eden hem de etkisi olmadığını gösteren yurtdışı klinik çalışmaları vardır. Tedaviden en çok fayda görülen hasta popülasyonu deri bulgularının henüz ödematöz dönemde olduğu erken evre hastalardır [106][107].

2.1.7.2. Raynaud Fenomeninin Tedavisi

Primer raynaud fenomeni tedavisi semptomatiktir. Soğuktan kaçınmak, tütün ve tütün mamülleri kullanmamak, β -adrenerjik blokerler, ergot alkaloidleri, oral kontraseptif ajanlar,

amfetamin ve kokain gibi maddelerin kullanımı sempatik aktiviteyi tetikleyeceği için sakınılmalıdır. Kafeinli içecek tüketilmesi sonrası vücutta vazospastik rebound etki gelişme riski olabileceğinden çok sınırlı tüketilmelidir [108].

Nikotin vazokonstriktör olduğu için sigara içimi mutlak sonlandırılmalıdır [109].

Hastalara bazen kış dönemlerinde vazodilatatör ajanlar ve kan viskozitesini azaltan ilaçlar önerilebilir. Bu alanda kalsiyum kanal blokerleri, α -blokerler, nitrogliserin, fibrinolizis için karnitin tedavi seçenekleri arasında yer bulmaktadır [110].

Primer Rf tedavisinde bahsi geçen yöntemlerin hepsi sekonder Rf tedavisi içinde geçerlidir. Sekonder Rf tedavisinde yukardaki tedavi modalitelerinden istenilen ölçüde fayda sağlanamaz ise ek olarak trombosit agregasyon inhibisyonu için eicosanoid türevi prostaglandinler ile prostasiklin analogları intravenöz yoldan kullanılarak atakların sıklığı ve şiddetinde azalmalar görüldüğü kanıtlanmıştır[111].

Dolaşım sistemindeki immün kompleksleri azaltmak amaçlı plazmaferez denenebilir [112].

Ketanserin bir selektif serotonin reseptör antagonisti olarak plateletler üzerine olan antiagregan etkilerinden dolayı hastaların %30 un da atakların sıklığını azaltmış, %60 ında tam semptomatik iyileşme sağlamıştır [113].

2.1.7.3. Digital Ülserin Tedavisi

Digital ülser tedavisinde intravenöz iloprost kullanımı önerilmektedir. Genel kaide 5 gün uygulanması yönündedir. Fakat 5 günden uzun kullanımının iyileşme süresini kısalttığını gösteren yayınlar vardır [114][115].

Fosfodiesteraz-5 inhibitörleride digital ülseri tedavi amaçlı kullanılan ilaç tedavi prensipleri arasında yer alır [116].

Endotelin reseptör antagonisti bosentanin yeni digital ülser gelişmesini önlediği gösterilmiştir [117].

Cerrahi olmayan lokal uygulamalar arasında botulinum toksin A uygulaması 60 SSc'lu hastada el başına 90 ünite enjekte edildikten sonra 2,5 yıl gözlemlendi. Hastaların %48 inde digital ülser iyileşmesi %100 ünde ağrıda azalma gözlemlenmiştir [118].

Cerrahi müdahale iskemik digital ülserli hastalarda bir seçenek olarak düşünülebilir. Stellar ganglionun birkaç kere yapılan lidokainli blokaj ile servikotorasik sempatektominin potansiyel cevabının yararlılığı konusunda tartışmalar devam etmektedir [119].

2.1.7.4. Gastrointestinal Sistem Tutulumunun Tedavisi

GÖRH tedavisi için yemek stili değişimi ile beraber yatak başı yükseltilmesi PPI ve H2 reseptör blokerleri reçete edilebilir [120].

Dismolite sorunu olan hastalar prokinetiklerden fayda sağlayabilir. Düşük yağ ve fiberli yüksek kalorili sıvı diyet hastalarda rahatlamaya yardımcı olmaktadır [121].

Diyareden müzdarip hastalara loperamid ve probiyotikler yardımcı olabilir.

İnce bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma hali tedavisinde rifaksim, amoxicilin-clavulanic asid, ciprofloxacın ve metranidazol verilebilir. Omeprazol bu durumda kullanılmamalıdır [122].

Fekal inkontinas durumunda pelvik taban rehabilitasyonu, sakral sinir stimülasyonu işlemleri uygulanabilir.

2.1.7.5. Renal Krizin Tedavisi

ACE inhibitörlerinin kullanıma girmesinden sonra SSc'lu hastalarda SRC (skleroderma renal kriz) görülme yüzdesi azalmıştır. Pittsburg veri tabanından elde edilen veriler 30 yıllık bir dönemde mortalitede %42 den % 4 e düşme göstermiştir [123].

Önleyici tedbirler arasında kan basıncının düzenlenmesi, proteinüri miktarı ve gfr düzeylerinin tayini için rutin periyotlarda poliklinik kontrolü, yüksek doz steroid kullanımından kaçınmak fayda sağlayacaktır [124].

ACE inhibitör dozu maximuma çıkılmasına rağmen yüksek tansiyon ile seyir eden hastalarda tedaviye anjiotensin reseptör blokerleri eklenebilir lakin ACE inhibitörleri başlamadan ARB kullanımının bir faydası gösterilememiştir [125].

Kalsiyum kanal blokerleri ve alfa-blokerlerde tedaviye ek seçenekler arasında düşünülebilir.

Kompleman aktivasyonu olan ve geleneksel renal tedaviye dirençli renal krizli hastalarda Eculizumab yakın zamanda olası bir tedavi seçeneği olarak sunulabilir. Eculizumab C5 e karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. C5a ve C5b-9 oluşumunu inhibe eder. Endotel

hasarını önlemiş olur [126].

Anti-ADAMTS-13 antikorları ile ilişkili trombotik mikroanjiopati gelişebilecek hastalarda plazma değişimi düşünülebilir [127].

Hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği durumunda hasta acil hemodiyalize alınabilir.

2.1.7.6. Pulmoner Sistem Tutulumu Tedavisi

MMF daha iyi tolere edilebilirlik ve yan etki profilinin siklofosfamide göre daha az olması nedeni ilk tercih ilaçtır. Hedef dozu günde 1,5-3 gram arasındadır ve ikiye bölünmüş dozlar halinde verilir [128].

Son dönem renal hastalık gelişen olgularda MMF dozu azaltılmalıdır [129].

Kortikosteroidler ILD-SSc hasta gruplarında tek başına verilmesinin yararı gösterilememiştir. MMF, rituksimab veya siklosporin tedavisine paydaş verilebilir [130].

Ritüksimab CD + B hücreleri hedef alır. Monoklonal antikor grubu ilaçlardır. Daoussis ve arkadaşları 8 SSc li hastaya 4 siklus rituksimab verip 2 yıl gözlemledirler. FVC önemli derecede iyileşme gösterirken DLCO üzerine bir etki görülmedi [131][132].

Azatiyopürin DLCO ve FVC yi azalttığı için pulmoner tutulumu olan hastada önerilmemektedir [133].

Tocilizumab ve siklofosfamid immünmodülatör ilaç sınıfındadır. Plasebo ile karşılaştırılığında tocilizumabın pulmoner tutulumdaki artışı azalttığı ispatlanmıştır [133].

Nintedanib tirozin kinaz inhibitörüdür. İdiyopatik pulmoner fibrozda etkinliği kanıtlanmıştır. Fibrozan İAH'de FVC'yi ileştirdiği görülmüştür. Karaciğer yetmezliğinde kullanımı kontrendikedir. Gebelik planı olan hastalar ilaca başlamamalı ve/veya ilacı bıraktıktan 12 hafta sonra gebelik planı düşünülmelidir [134].

Hızlı ilerleyen organ tutulumu olan grupta hemotopoetik kök hücre transplantasyonu EULAR tarafından önerilir.

2.2. WNT SİNYAL İLETİM YOLAĞI

2.2.1. Wnt İleti Yolağı Mekanizması

Wingless proteini, 34 yıl önce meme karsinomlu bir farenin kanser dokusundan klonlanmış gendir. Drosophila cinsi sinek türünde bulunan Int-11 geni ile benzerlik gösterdiği

anlaşılıncı 1991 senesinde bu iki genin ismi birleştirilip Wnt geni olarak turetilmiştir [135].

Wnt gen ailesi uyesi proteinlerin reseptörleri sistein aminoasidinden zengin bölgeler içerir. Wnt gen ailesi uyesi proteinler, reseptörüne bağlandığında oluşan kompleks N-terminal ucu ile endoplazmik retikuluma yönelir. Burada bir takım posttranslasyonel modifikasyonlar sonucu işlevsel halini alır [136].

Wnt'nin peptid yapısındaki omurgasına glukoz molekülleri ęeřitli bölgelerden bağlanabilir. Bu bağlantısa görev alan enzim oligosakkaril-1 transferazdır [137].

Diğer modifikasyon ise endoplazmik retikulum zarında yer alan 'Porcupine' denen transmembran proteini tarafından Wnt yapısındaki sistein aminoasitlerine palmitat eklenmesidir. Palmitat takılmasından sonra Wnt kompleksi hidrofobik yapısını kazanır [138].

Wnt'nin hidrofobik özellik taşıması ona iki önemli işlev kazandırmaktadır. İlki endoplazmik retikulumdan golgiye oradan stoplazmaya geğişte hidrofobik özellik sayesinde kolayca geğiş sağlanmaktadır. İkincisi sinyal amplifikasyonunu arttırmasıdır [139].

Lipid modifikasyonun ne gibi bir etki ortaya koyduğu henüz anlaşılamamıştır.

Wnt proteininin son şeklini almasında immünoglobulin ağır zincir 1 taşıyıcı proteinin (BİP) rolü büyüktür. BİP'in rolü Wnt ye salgı yeteneği kazandırmaktır [140].

BİP, Wnt ile endoplazmik retikulum içerisinde birleşir. Wnt'nin 3 boyutlu şekil almasını sağlar. Işlev yapabilecek hale gelen Wnt, endoplazmik retikulunun tomurcuklanarak oluşturduğu transfer sağlayan veziküller içerisinde sitoplazmaya verilir. Oradan golgi kompleksine taşınır [141].

Golgi kompleksinden ayrılan Wnt proteini etkisini iki şekilde gösterir. Öncelikle uzaktaki bir hücreyi etkileyebilmek için Wnt daha golgi içerisinde iken golgi kompleksinin trans yüzünde yer alan kargo reseptörüne bağlanmalıdır. Bu kargo reseptör, yedi sarmallı transmembran proteindir ve Wntless olarak isimlendirilmiştir. Bağlanma sonucu Wnt-kargoreseptör kompleksi oluşur. Bu komplekse sitozolde yer alan retromer denen bir protein yapışır. Wnt-kargoreseptör-retromer üçlü yapısı golgi hücresinden ayrılır. Endozoma yönelir. Endozom zarı ile birleşip Wnt endozomun içine geride kalan yapı sitozole verilir [142].

Endozom içindeki Wnt lipoproteinlerle birleşip ardından endozom dışına doğru yönelir. Zardan vezikül kopması şeklinde ayrılır. Vezikül iğeriği ekzositoz ile hücre stoplazmasına boşaltılır. Ekstrasellüler sıvıya geçen 'Wnt-lipoprotein kompleks' uzaktaki

hedef hücreyi etkileme potansiyeline sahiptir [142].

Golgi hücresinden dışarıya verilen Wnt-retromer ikilisi retromerin yokluğunda endozoma gidemediği görülmüştür. Golgi cisimi içinde kalan Wnt endozomla birleşmeksizin dışarı verilir ve hücre zarı ile birleşir. Ekzositoz ile hücreler arası boşluğa yol alır. Wnt bu haliyle yakındaki hücreleri etkileyebilir [142].

Wnt hücreler arası boşlukta glikozaminoglikanlar ile birleşip hedef hücreye yönelir. Hedef hücrenin zarında bulunan Frizzled (Fz) ve LRP 5/6 (düşük yoğunluklu lipoprotein taşıyıcı protein) ya bağlanır. Böylece sinyal akışının sağlanabilmesi için gerekli üçlü yapı oluşturulmuş olur. Wnt ligandın Fz reseptörüne ve yardımcı reseptörler olan LRP5/6 bağlanması, axin fonksiyonunu baskılayarak sitozolik β -katenini stabilize eder. Stabilize β -katenin, TCF-1,3,4 ve LEF complex transkripsiyon faktörlerini aktive ederek çekirdeğe yönelmek üzere yer değiştirirler. Çekirdeğe giren β -katenin, transkripsiyon faktör ailesi üyelerinden olan TCF/LEF'e P300 ve katenin bağlayıcı protein yardımı ile bağlanarak hücre proliferasyonunu sağlayacak çok sayıda Wnt geninin transkribe edilmesini sağlar. Sinyal ileti sistemi tetiklenmiş olur [143]. Wnt proteinlerinin embriyonik kök hücre oluşmasında, sinir sistemi gelişiminde, hücre adezyonu, hücre polaritesi, hücre şekillenme ve farklılaşmasındaki rolü halen tam aydınlatılamamıştır [144].

2.2.2. Wnt Yolağı Çeşitleri

Günümüze kadar 3 farklı Wnt sinyal yolu tanımlanmıştır.

1. Wnt/ β - Katenin Yolu (Klasik/Kanonik Yolak)
2. Wnt/Ca Yolu (Non-Kanonik Yolak)
3. Wnt/Planar Hücre Polaritesi Yolu (PCP-Non Kanonik Yolak)

2.2.2.1. Klasik Yolak

β - Katenin sitoplazmada bulunan bir moleküldür. Wnt sinyali ile etkileştiğinde çekirdeğe taşınır.

Çekirdekte çok sayıda gen ekspresyonuna neden olur. Bu yolak kanser gelişiminde rol oynayan primer yolaktır [145].

Bu yol çok sıkı şekilde kontrol edilir sadece ihtiyaç duyulduğu an aktive edilir. Bu sinyal yolunun temel bileşenleri yıkım kompleksi diye anılan axin-adenomatöz polipozis coli (APC) ve glikojen sentaz kinaz (GSK) proteinleridir. APC ve GSK'in inhibisyonu DVL

(Dishvelled), Kazein Kinaz (CK) ve β - Katenindir [145].

2.2.2.2. Non-Kanonik Yolak

Wnt-Kalsiyum (non-kanonik) yolağı ile ilgili ilk bilgiler ilk defa zebra balığı embriyosu ile yapılan çalışmalarda edinilmiştir. Bu yolak Wnt proteinin hedef hücre zarına bağlanması ile etkileşime başlar. Başlama sinyali hücre içerisinde kalsiyumun artması ile sonuçlanır. Artan kalsiyum hücre içinde kalsiyum-kalmodülin bağımlı protein kinaz II ve protein kinaz C yi aktifler. Protein kinaz II kalsinörin ve kalsinörin bağımlı transkripsiyon faktörlerini aktifler. Bu yolağın hücre farklılaşması ve gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir [146].

2.2.2.3. PCP-NonKanonik Yolak

İlk defa Drosophila cinsi kanatsız sinek türünde tanımlanan bu yolak hücre iskeleti diziliminden ve hücre göçünden sorumludur. İnsanlardaki rolü henüz aydınlatılamamıştır [146].

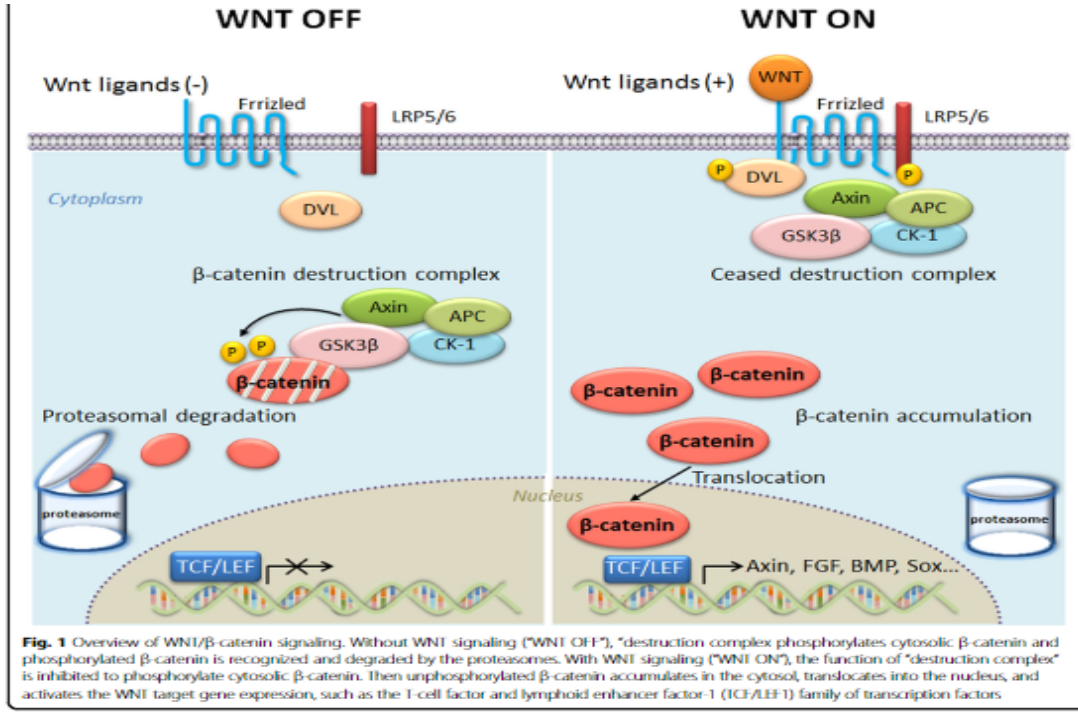
2.2.2.4. Wnt Sinyal Yolağı İnhibisyonu

Wnt nin Fz/LRP 5-6 reseptörlerine bağlanmasının önlenmesi sekreded frizzled related proteinleri (sFRP), inhibitor of Wnt production-2 (IWP-2), Wnt inhibitory faktör 1 (WIF1), sclerostin ve dickkopf proteinleri ile gerçekleşir [147].

sFRP 1-2-3-4-5 ve WIF 1, sisteinden zengin bölgeleri ile Wnt ligandlarını bağlar. Böylece Wnt nin Fz reseptöre bağlanmasını engellemek yoluyla inhibisyon yapar [147].

IWP-2, membrana bağlı bir O-asetil transferaz olan Pourcine'yi etkisiz hale getirir. Wnt'nin palmitoilasyonunu seçici olarak susturur. LRP 5/6 ve DVL'nin fosforilasyonunu bloke eder. β - Kateninbirikimini bloke eder. Embriyonik kök hücrelerde kendini yenileme engellenir [148].

Sclerostin; osteositlerden salgılanan, osteojenik farklılaşmayı ve kemik oluşumunu negatif yönde etkileyen, osteoklastogenezi ve kemik rezorpsiyonunu teşvik eden Wnt yolağının bir inhibitörüdür. Kemik dokusu üzerinden etki gösterir [149].



Şekil 2.6:Wnt Sinyal Yolu Aktivasyonu

Kanonik β-katenin bağımlı Wnt yolu ve bunun Dkk-1 (Dickkopf-ilişkili protein 1) tarafından inhibisyonu. Wnt ON: Kanonik Wnt sinyal yolu, bir Wnt ligandının bir Frizzled reseptörüne ve onun koreseptörü LRP'sine (düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörü ile ilgili protein) 5/6 bağlanmasıyla başlatılır, bu da adaptör protein Dvl'nin (darmadağınık) aktivasyonuna yol açar. Ve β-katenin yıkım kompleksinin (GSK-3β [glikojen sentaz kinaz 3β], aden, adenomatöz poliposis kolu [APC] ve CK-1 [kazein kinaz-1] içeren) plazma zarına alınması. Bu, β-katenin yıkım kompleksinin inaktivasyonu ile sonuçlanır ve β-katenin birikimine ve nükleer translokasyonuna yol açar. Çekirdeğe girdikten sonra, β-katenin, TCF/LEF (T-hücre faktörü/lenfoid güçlendirici faktör) ile moleküler bir kompleks oluşturur ve birkaç hedef genin transkripsiyonunu indükler. Wnt OFF: Dkk-1, Wnt ile LRP5/6 etkileşimini rekabetçi bir şekilde inhibe ederek ve LRP5/6 reseptörünün endositozu ve bozulmasını destekleyen transmembran protein Krm (Kremen) ile üçlü bir kompleks oluşturarak kanonik Wnt sinyalini antagonize eder. İnaktif Wnt/β-katenin sinyali, sitoplazmik β-katenin'in β-katenin yıkım kompleksi tarafından fosforilasyonuna ve ardından ubiquitin-proteazom sistemi yoluyla fosforile edilmiş β-katenin'in bozulmasına yol açar. β-katenin bozunması havuzunu tüketir ve çekirdeğe yer değiştirmesini önler; bu nedenle, Wnt hedef gen ifadesi bastırılır.

2.3. DİCKKOPF PROTEİNLER

Dickkopf proteinleri 4 üyeden oluşan, evrimsel olarak korunmuş 250-330 aminoasitin oluşturduğu gen ailesidir. DKK-1,2,3 ve 4 olarak adlandırılmışlardır. DKK-1,2 ve 4'ün ağırlıkları 25-29 kDa arasında değişmektedir. DKK-3'ün ağırlığı 38 kDa olarak hesaplanmıştır. Dickkopf proteinleri sistein aminoasidinden zengin bölgeler içerir. Amino-

terminal sistein domain (cys-1) ve karboksi terminal domain (cys-2) olarak iki domain bulunur. Dickkopf proteinleri Wnt ile direkt bağlantı yapmazlar. Wnt'yi hücre dışından etkilerler. DKK 1-2-4 değişik afinitelerde LRP 5/6'ya bağlanır. Oluşan DKK-LRP ikilisi Kremen proteini ile etkileşir. Hücre içine alınır. Yıkımı başlatır [150].

Geçmişten günümüze kadar işlevleri belli belirsiz anlaşılmış olsada bu alanda bilim insanlarının araştırmaları halen sürmektedir [151].

DKK-1, hücre zarında bulunan ko-reseptörü LRP 5/6 ve Kremen'e bağlandığı zaman DKK 1-LRP 5/6 ve Kremenden oluşan üçlü yapının hücre içine alınması gerçekleşir. Wnt, Fz reseptörüne bağlanamaz. Böylece Wnt sinyali inhibe olur. Doktor John Henderson ve arkadaşları 2021 yılında SSc'li hastalarda DKK-1 molekülünün deri ve kandaki düzeylerine bakmışlar, deride anlamlı derecede düşük bulunurken kandaki düzeyi ile net bir ilişki kurulamamıştır. Çalışmanın sonucunda DKK-1'in deri fibrozisinde negatif düzenleyici olduğu ortaya çıkmıştır [152]. Wnt'nin kemik oluşumu sürecindeki etkisi göz önüne alınırsa DKK-1'in kemik oluşumu inhibisyonunda da görev aldığı söylenebilir [153].

DKK-3, dickkopf protein ailesinin en fazla ağırlığa sahip olan ve işleyiş mekanizması diğer Dickkopf proteinlerinden farklı olan üyesidir. Kremen1-2 ve LRP6 ile etkileşime girmez. Renal hücreli karsinom, prostat kanseri ve lenfoblastik lösemilerde hücre dizilerinde DNA hipermetilasyonu ile DKK-3 inaktivitesi kanıtlanmıştır [154].

DKK-4, mide ve kolon karsinomunda kanserli dokuda anlamlı derecede yüksek seviyede ölçülmüştür [155].

2.3.1. Dickkopf Protein-2

Dickkopf protein ailesinden hakkında en çok araştırma yapılan üyesi DKK-1'dir. Bunu DKK-3 takip eder. DKK-2 çalışma alanında en bakir konulardan birtanesidir. DKK-2'nin Wnt sinyal iletimi üzerinde hem inhibitör hem eksitator özelliği vardır [156][157].

DKK-2 karsinogenezde dual rol alır. Ewing sarkomda kanser hücrelerinde DKK-2 seviyesi artmışken renal cell karsinom ve over kanserinde DKK-2 düzeyleri düşük görülmüştür [158].

DKK-2 proteini ile yapılmış literatürde sınırlı çalışma vardır. DKK-2'nin DKK-1 ve 3 ile birlikte kalp, diş, böbrek, damak ve uzuvların tomurcuklandığı embriyogenetik dönemde rol oynadığı 1999 yılında Paula Monaghan ve asistanları tarafından ispatlanmıştır [159].

2010 yılının Şubat ayında Bin Yang ve çalışma arkadaşları 100 HCC'li karaciğer dokusu ve 15 non-HCC sirotik karaciğer dokusunda fibrozis ile DKK-2 ve DKK-3 ün ilişkisini araştırmış hem HCC'li dokuda hem non-HCC sirotik dokuda DKK-2 ve 3 seviyesi yüksek belirlenmiştir [160].

Eylül 2012'de Jihn Zhu ve yardımcılarının 50 adet epitelyal over karsinomlu dokuda, 20 adet benign tümör dokusunda, 8 adet normal dokuda karsinogenez ve DKK-2 ilişkisi araştırılmış olup epitelyal over karsinomlu dokuda DKK-2'nin ekspresyonu ve metilasyonu artmış saptanmıştır [161].

2017 yılında 109 meme karsinomlu hasta ve 21 normal hasta popülasyonunda DKK-2'nin apoptoz ve check-point noktaları ile bağlantısını irdeleyen Junhao Mu ve ekibi meme karsinomlu hasta tümör dokusunda %86,7'sinde DKK-2 hipermetilasyonu saptanmasına karşılık normal meme dokusunda %19 oranında görülmüştür. G0/G1 hücre döngüsünün durdurulmasını sağlayıp apoptozu indüklediği gösterildi. Ancak mekanizması tam olarak aydınlatılamadı [162].

Yine 2017 yılında Can Wang ve ekibinin kolorektal kanser ve DKK-2 ilişkisi konulu çalışmasında tümör hücreli dokuda RT-PCR yöntemi ile DKK-2'nin prometer bölgesinde hipermetilasyon gösterilmiş bu haliyle Wnt yolak inhibisyonu ortadan kalkmış haliyle kolorektal kanser oluşumu ile süreç sonlanmıştır [163].

2021 yılında doktor Jing Yang ve arkadaşları metabolik sendromlu hasta grubunda yağ doku üzerinde DKK-2 protein ekspresyonunu çalışmışlar ve metabolik sendromlu hastalarda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır [164].

2021 yılında Münih'te Maximillians Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde over kanseri tanılı 156 hastada DKK-2 düzeyleri ve kanser mekanizması ilişkisi araştırılmış DKK-2'nin G protein bağlı östrojen reseptörüne bağlanıp progresyonu durdurduğu gösterilmiştir [165][166].

2022 yılında servikal intraepitelyal neoplazili hastalarda tümörlü hücrede DKK-2 metillenmesinin arttığı neoplazili hücre ekspresyonun azaldığı gözlenlenmiştir [167].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI, TİPİ ve HASTA SEÇİMİ

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastahanesi Romatoloji ve Genel Dahiliye bölümüne başvuran, 2013 ACR/EULAR tanı kriterlerini sağlayan sistemik sklerozis tanısı alan hastalar çalışmamıza dahil edildi. Bu hastalardan aktif inflamasyonu olanlar, gebe olanlar, kronik obstruktif akciğer hastalığı olanlar, astım tanısı olanlar, malign hastalığı olanlar, 18 yaşından küçükler ve 70 yaşını aşkın hastalar dışlandı. Kontrol grubu için ek hastalığı olmayan sağlıklı genel dahiliye polikliniğe başvuran bireyler seçildi. Hasta ve kontrol gruplarından anamnez alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Çalışmaya alınma tarihi, klinik özellikleri ve semptomları kayıt edildi. Aydınlatılmış onam formu okundu ve hastalardan imzası alındı. Hasta grubu ve kontrol grubunun kan tetkiklerine ve görüntülemelerine hastahanemiz kayıtlarından bakıldı. Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan onay yazısı sonucu çalışma gerçekleştirildi. (Karar Sayısı:2023/4132 Toplantı Tarihi: 06 Ocak 2023).Hastaların ve gönüllü sağlıklıların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, akciğer tutulumu olup olmadığı not edildi. Hasta popülasyonu cilt tutulum seviyesine göre sınırlı ve/veya diffüz olarak gruplandırıldı. Akciğer tutulumu olanlara öksürük, hemoptizi, nefes darlığı, balgam çıkarma gibi şikayetlerinin olup olmadığı soruldu. Hastaların görüntüleme (toraks tomografisi, akciğer grafisi,yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografi) raporları ve pulmoner arter basıncı sonucuna göre akciğer tutulumu tanısı konuldu. Sedim, c-reaktif protein, hemoglobin, lökosit, lenfosit, nötrofil, monosit, platelet, üre, ürik asit, kreatin, sodyum, potasyum, kalsiyum,laktat dehidrogenaz, total protein, albumin, lipid paneli, karaciğer fonksiyon testleri, d vitamini, b12 vitamini, folik asit ve anemi parametreleri ile tiroid fonksiyon testleri hastahanemiz bilgi yönetim sisteminden alındı. Çalışmanın finansal desteği Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Koordinatörlüğü tarafından karşılandı.

3.2. NUMUNELERİN TOPLANMASI

Hasta grupları çalışmaya dahil edildikleri gün istenilen kan tetkiklerini vermek üzere hastahanemiz kan alma birimine yönlendirildi. Kan alma biriminde istenen tetkiklere ek 1 tüp sarı kapaklı jelli vakumlu tüpe 5 cc kan ön kol fossa antekubitiden alındı. Alınan örnek bekletilmeden gastroenteroloji polikliniğimizde bulunan Nüve NF1200 markalı santrüfuj cihazında 3000 devirde 5 dk santrüfuj yapıldı. Serum örnekleri 1,5 mililitrelik epandorf

tüpüne aktarıldı. Gastroenteroloji bölümünde bulunan -80 C° ye kadar soğutma özelliği olan derin dondurucuda muhafaza edildi.

3.3. NUMUNELERİN ÇALIŞILMASI

Numuneler santrüfjü edilip çalışılacağı zamana kadar geçen 1 aylık sürede -80 C° de derin dondurucuda muhafaza edildi. Ependorf tüpleri çalışmanın yapılacağı laboratuvara gideceği gün sabahı dondurucudan çıkartıldı. Laboratuvara gönderildi. +4 C° de tüp içindeki serumun çözülmesi beklendi. Örnekler Farmasina Tıbbi Ve Kimyevi Ürünler isimli laboratuvarda çalışıldı.

Serum DKK-2 düzeyi ELISA yöntemi ile spesifik kitler yardımıyla üretici firma prosedürlerine uygun olarak ölçüldü. (SUNRED Biotechnology Company Catalogue No: 201-12-2656 Human Dickkopf Related Protein 2 ELISA Kit Shanghai China) Her bir numunenin verisi ayrı ayrı kayıt altına alındı. Girişi yapıldı.

3.4. BT ve HRCT DEĞERLENDİRİLMESİ

Toraks bilgisayarlı tomografi (Toraks BT) ve high resolution computerize tomograf (HRCT) görüntülemeleri 2002 yılında yayımlanan ve 2018 yılında güncellenen Amerikan Toraks Derneği-Avrupa Solunum Derneği raporunda yer alan sınıflamalar doğrultusunda İdiyopatik Pulmoner Fibroz (İPF), Kriptojenik Fibrozan Alveolitis (CFA), Non-spesifik İntersitisyel Pnömoni (NSIP), Kriptojenik Organize Pnömoni (COP), Akut İntersitisyel Pnömoni (AİP), Lenfositik İntersitisyel Pnömoni (LİP), Respiratuar Bronşiolitis-İntersitisyel Akciğer Hastalığı (RB-ILD) olarak değerlendirildi[168].

HRCT’de buzlu cam, intersitisyel kalınlaşma, multiple nodüller, bal peteği görünümü değerlendirildi.

HRCT’de %20’nin üzerinde tutulum olması yaygın, %20 ve altında tutulum olması sınırlı akciğer hastalığı olarak raporlandı.

Progresyon durumu yıllık çekilen BT ve HRCT görüntülemelerde yeni gelişen buzlu cam alanları, yeni oluşan retikülasyon görüntüsü, artmış bal peteği görünümü ve azalmış lobar hacim ile korele ilişkilendirildi.

3.5. VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için sırasıyla ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (p25- p75) biçiminde, kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%)

şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında çapraz tablo istatistikleri kullanılmıştır (Ki-kare, Fisher). Verilerin normallik dağılımı analizlerinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanılmıştır. Normal dağılım gösteren parametrik özellikteki veriler Student t-testi ve ANOVA ile, normal dağılıma uymayan non-parametrik veriler ise Mann Whitney U ve Kruskal Wallis testleri ile karşılaştırılmıştır. Çoklu grupların değerlendirilmesinde, post-hoc analizler için Tukey testi kullanılmıştır. Korelasyon analizleri için Pearson korelasyon analizi kullanılmış ve 0-0.25: zayıf korelasyon, 0.25-0.50: orta düzeyde korelasyon, 0.50-0.75: kuvvetli korelasyon ve 0.75-1.00: çok kuvvetli korelasyon olarak kabul edilmiştir.

Güven aralığı %95 kabul edilerek sonuçlar $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızdaki tüm verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) programının 29.0 versiyonu (IBM, Armonk, NY, USA) kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmamıza, 30'u akciğer tutulumu olan sistemik skleroz (SSc) hastası, 30'u akciğer tutulumu olmayan SSc hastası ve 30'u sağlıklı kontrol grubu olmak üzere toplam 90 katılımcı dahil edilmiştir.



Şekil 2.6. Çalışmaya dahil edilen katılımcıların gruplara göre dağılımı

Tüm katılımcıların %81.1'i (n:73) kadın olup, gruplar arasında cinsiyet dağılımları benzerdir (p=0.446).

Hastaların yaşlarına bakıldığında, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması (37.23 ± 10.08), SSc hastalarının yaşlarına göre (55.57 ± 11.03) anlamlı olarak daha küçük bulunmuştur. SSc hastalarının yaşları anlamlı olarak daha yüksektir.

Çalışma katılımcılarının yaş ve cinsiyet dağılımları Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Çalışmamızın katılımcılarının cinsiyet ve yaş dağılımları

		Sağlıklı Kontrol Grubu (n: 30)	Akciğer Tutulumu olmayan SSc Hastaları (n: 30)	Akciğer Tutulumu olan SSc Hastaları (n: 30)	P değeri
Cinsiyet	Kadın	23 (%76.7)	25 (%83.3)	25 (%83.3)	0.446

	Erkek	7 (%23.3)	5 (%16.7)	5 (%16.7)	
Yaş, yıl, ort±SS		37.23 ± 10.08	51.3 ± 8.98	59.83 ± 11.36	<0.001**

****Karşılaştırmalarda Pearson ki-kare ve bağımsız gruplarda t-test kullanılmış olup anlamlı çıkan p değerleri koyu renkli ve ** işareti ile gösterilmiştir.**

SSc hastalarında tanı yaşı ve hastalık süresi de ayrıca değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan tanı yaşı için ortalama ve standart sapma değerleri verilmiş, karşılaştırmada bağımsız gruplarda t-testi uygulanmıştır. Tanı yaşı SSc hastalarında ortalama 48.55 ± 10.69 yıl olup; akciğer tutulumu olanlarda tanı yaşı (52.37±11.50), akciğer tutulumu olmayanlara (44.73±8.38) kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir (p=0.005).

Hastalık süresine bakıldığında ise; bu parametre normal dağılmadığından iki grup arası karşılaştırma Mann-Whitney U testi ile yapılmış ve değerler ortanca (25-75.persentil) cinsinden ifade edilmiştir. SSc hastalarında ortanca hastalık süresi 108 ay (25-75p: 36-126 ay) olup; bu süre akciğer tutulumu olanlarda daha kısadır (ortanca 66 ay vs. 120 ay), ancak aradaki fark sınırdan anlamsız çıkmıştır (p=0.056).

Tablo 12. Çalışma katılımcılarının tanı yaşı ve hastalık süresi-ay olarak dağılımları

	Total SSc Hastaları (n:30)	Akciğer Tutulumu Olmayan SSc Hastaları (n: 30)	Akciğer Tutulumu Olan SSc Hastaları (n: 30)	P değeri
Tanı Yaşı, yıl, ort±SS	48.55±10.69	44.73±8.38	52.37±11.50	0.005*
Hastalık Süresi, ay, ortanca (25p-75p)	108(36-126)	66 (36-120)	120 (36-132)	0.056**

Karşılaştırmalarda sırasıyla tanı yaşı için *bağımsız gruplarda t-testi, hastalık süresi için ise **Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Anlamlı çıkan p değeri koyu renkle gösterilmiştir.

Çalışmamızda sigara içme durumlarına bakıldığında, kontrol grubundakilerin %60'ı aktif içici iken, SSc hastalarında bu oran %13.3 olarak tespit edilmiştir. Eski içicilik oranı da sırasıyla %3.3 ve %25 olup, sigara içme durumu açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir (p<0.001).

Akciğer tutulumu olan SSc hastalarının sigara içicisi olmama oranı (%80) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır (p=0.010).

Ayrıntılar Tablo 13'de gösterilmektedir.

Tablo 13. Çalışmamızda Sigara İçme Durumunun Hasta Grubunda Karşılaştırılması

	Akciğer Tutulumu Olmayan SSc Hastaları (n: 30)	Akciğer Tutulumu Olan SSc Hastaları (n: 30)	P değeri
Sigara İçmiyor	13 (%43.3)	24 (%80)	0.010*
Sigara İçiyor	5 (%16.7)	3 (%10)	
Eski İçici	12 (%40)	3 (%10)	

*Karşılaştırmalarda Pearson ki-kare testi kullanılmış ve anlamlı çıkan p değeri koyu renkli * işareti ile gösterilmiştir.*

SSc hastaları ile kontrol grubu katılımcılarının ANA pozitifliği durumlarına bakıldığında, sağlıklı kontrol grubunda pozitiflik oranı %20 iken, SSc hastalarında ANA pozitifliği oranı %90 olup anlamlı oranda daha yüksektir ($p<0.001$).

ANA pozitiflik durumu Tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Çalışmamızda ANA Pozitifliğinin Hasta ve Kontrol Grubunda Karşılaştırılması

	Sağlıklı Kontrol Grubu (n: 30)	SSc Hastaları (n: 60)	P değeri
ANA Pozitif	6 (%20)	54 (%90)	<0.001*
ANA Negatif	24 (%80)	6 (%10)	

*Karşılaştırmalarda Pearson ki-kare testi kullanılmış ve anlamlı çıkan p değeri koyu renkli * işareti ile gösterilmiştir.*

SSc hastaları ile kontrol grubu katılımcılarının Anti-Scl 70 pozitifliği durumlarına bakıldığında, kontrol grubunda hiçbir hastada Anti-Scl 70 pozitif gelmezken, SSc hastalarının %65’inde pozitif saptanmıştır ($p<0.001$). Akciğer tutulumu olmayan hastalarda Anti-Scl 70 pozitiflik oranı %70 iken, olanlarda ise %60’dır ve SSc hastalarında akciğer tutulumu ile Anti-Scl 70 pozitifliği arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Anti-Scl 70 pozitiflik durumuna ilişkin ayrıntılar Tablo 15’de gösterilmiştir.

Tablo15.Çalışmamızda Anti-Scl 70 Pozitifliğinin Hasta Grubunda Karşılaştırılması

	Akciğer Tutulumu Olmayan SSc Hastaları (n: 30)	Akciğer Tutulumu Olan SSc Hastaları (n: 30)	P değeri
Anti-Scl70 Negatif	12 (%40)	9 (%30)	0.417
Anti-Scl70 Pozitif	18 (%60)	21 (%70)	

*Karşılaştırmalarda Pearson ki-kare testi kullanılmış ve anlamlı çıkan p değeri koyu renkli * işareti ile gösterilmiştir.*

Pulmoner arter basıncı (PAB) da SSc hastalarında analiz edilmiştir. Her hastanın sistemde PAB sonucu görülememiş olup, çalışmamızda takip edilen 60 SSc hastasının 51'inde PAB değeri görülmüş olup, bunların 22'si akciğer tutulumu olmayan, 29'u ise akciğer tutulumu olan SSc hastalarıdır. Kontrol grubunda hiçbir katılımcının PAB değeri ölçülmediği için bu analizde kontrol grubu analiz dışı bırakılmıştır.

Buna göre; akciğer tutulumu olmayan 22 hastada PAB için ortanca değer 29 (25-75p: 26-32) olarak belirlenmiştir. Buna karşın akciğer tutulumu olan 29 hastada ise PAB ortanca değeri 32 (25-75p: 28-42) olarak kaydedilmiştir. Akciğer tutulumu olan SSc hastalarının PAB değeri daha yüksek olsa da, gruplar arasındaki fark sınırdan anlamlı çıkmamıştır (p: 0.063).

Ayrıntılar Tablo 16'te gösterilmiştir.

Tablo 16. Çalışmada PAB Bakılan Hastaların Gruplara Göre Karşılaştırılması

	Akciğer Tutulumu olmayan SS Hastaları (n: 22)	Akciğer Tutulumu olan SS Hastaları (n: 29)	P değeri
PAB, ortanca (25-75p)	29 (26 – 32)	32 (28 – 42)	0.063

Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmış ve anlamlı fark saptanmamıştır.

İlaç kullanım durumlarına bakıldığında, sağlıklı kontrol grubunda sadece 1 hastanın metilprednizon kullandığı belirlenirken, diğer kontrol grubu hastalarının hiçbirinde ilaç kullanım öyküsü olmadığı belirlenmiştir. SSc hastalarında ise ilaç kullanım oranı %93.3 olarak belirlenmiştir.

SSc hastalarında en sık kullanılan ilaçların Nifedipin, metilprednizolon ve hidroksiklorokin olduğu belirlenmiştir. İlaç kullanımları açısından akciğer tutulumu olan ve

olmayan SSc hastaları karşılaştırıldığında, üç ilaç hariç tüm ilaçların kullanım oranları benzerdir. Sadece siklofosfamid (p: 0.049), kolşisin (p: 0.049) ve AZA (p: 0.014), akciğer tutulumu olan SSc hastalarında anlamlı olarak daha yüksek oranda kullanılan ilaçlar olarak belirlenmiştir.

Tablo 17. SSc Hastalarında İlaç Kullanım Oranları ve Akciğer Tutulumu ile İlişkisi

	Akciğer Tutulumu Olmayan SSc Hastaları (n: 30)	Akciğer Tutulumu Olan SSc Hastaları (n: 30)	P değeri
İlaç Alan	28 (%93.3)	28 (%93.3)	1.000
İlaç Almayan	2 (%6.7)	2 (%6.7)	

Kullanılan İlaç	Akciğer tutulumu olmayan grup	Akciğer Tutulum Olan Grup	P değeri
Prednizolon	11 (%36.7)	12 (%40)	0.791
Hidroksiklorokin	11 (%36.7)	11 (%36.7)	1.000
ASA	9 (%30)	12 (%40)	0.417
İloprost	12 (%40)	13 (%43.3)	0.793
Siklofosfamid	3 (%10)	9 (%30)	0.049*
Nifedipin	21 (%70)	19 (%63.3)	0.584
Nintedanip	1 (%3.3)	2 (%6.7)	0.554
Pentoksifilin	8 (%26.7)	8 (%26.7)	1.000
Diltiazem	3 (%10)	4 (%13.3)	0.688
Kolşisin	3 (%10)	9 (%30)	0.049*
AZA	6 (%20)	15 (%50)	0.014*
Bosentan	8 (%26.7)	7 (%23.3)	0.766
MTX	8 (%26.7)	5 (%16.7)	0.347
MMF	13 (%43.3)	7 (%23.3)	0.100
Sildenafil	2 (%6.7)	3 (%10)	0.640
Amlodipin	2 (%6.7)	0 (%0)	0.150
Ramipril	1 (%3.3)	0 (%0)	0.313

**Karşılaştırmalarda Pearson ki-kare testi kullanılmış ve anlamlı çıkan p değerleri koyu renkli işareti ile gösterilmiştir.*

Tam Kan Sayımı: SS hastaları ve sağlıklı kontrollerin tam kan sayımı değerlendirmesinde, lenfosit harici tüm parametreler normal dağılıma uygunluk göstermediğinden, hepsi ortanca ve 25-75.persentil değeri ile gösterilmiş ve karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Lenfosit değeri normal dağılıma uygunluk gösterdiğinden ortalama ve standart sapma ile ifade edilmiş ve iki grup arası karşılaştırmada lenfosit için bağımsız gruplarda t testi kullanılmıştır.

Buna göre; sağlıklı kontrol grubu ile SSc hastaları arasında, beyaz küre ($p=0.976$), nötrofil ($p=0.716$), monosit ($p=0.069$) ve platelet değerleri açısından anlamlı fark yoktur.

SSc hastalarında lenfosit sayısı anlamlı olarak daha düşük ($p=0.033$), hemoglobin düzeyleri de sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0.013$).

Tam kan sayımı parametreleri Tablo 18’da gösterilmiştir.

Tablo18. Çalışmamızın katılımcılarının tam kan sayımı parametrelerinin karşılaştırılması

	Sağlıklı Kontrol Grubu (n: 30)	SS Hastaları (n: 60)	P değeri
Beyaz küre, ortanca (25-75p)	6,810 (6,080 – 8,900)	6,850 (5,980 – 8,550)	0.976
Nötrofil, ortanca (25-75p)	4,170 (3,370 – 5,000)	4,265 (3,345 – 5,630)	0.716
Lenfosit, ortalama $\pm$ std sapma	2,227 $\pm$ 754	1,881 $\pm$ 692	0.033*
Monosit, ortanca (25-75p)	525 (460 – 690)	635 (510 – 770)	0.069
Hemoglobin, ortanca (25-75p)	13.5 (13.0 – 14.0)	12.8 (11.5 – 13.6)	0.013**
Platelet, ortanca (25-75p)	275,500 (238,000 – 301,000)	272,000 (220,000 – 332,500)	0.959

*Karşılaştırmalarda *bağımsız gruplarda t-testi ve **Mann-Whitney U testi kullanılmış olup anlamlı çıkan p değerleri koyu renkli ve yıldız işareti ile gösterilmiştir.*

Karaciğer Fonksiyon Testleri:SSc hastaları ile sağlıklı kontroller arasında AST ($p=0.945$), GGT ($p=0.101$), albümin ($p=0.158$) ve total protein ($p=0.325$) düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Buna karşın ALT düzeyleri SSc hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür (14 vs. 18) ($p=0.036$). LDH değeri ise SSc hastalarında anlamlı olarak daha yüksektir (211 vs. 167) ($p<0.001$).

Karaciğer fonksiyon testlerine dair değerlendirme sonuçları Tablo 19’te gösterilmektedir.

Tablo 19. Karaciğer Fonksiyon Testlerinin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Sağlıklı Kontrol Grubu (n: 30)	SS Hastaları (n: 60)	P değeri
--	-----------------------------------	-------------------------	----------

AST, ortanca (25-75p)	17.5 (13 - 25)	18 (14 - 21)	0.945
ALT, ortanca (25-75p)	18 (14 - 27)	14 (10.5 - 22)	0.036**
GGT, ortanca (25-75p)	22.5 (17 - 30)	16 (12 - 28)	0.101
LDH, ortanca (25-75p)	167 (150 - 189)	211 (180 - 273)	<0.001**
Albumin, ortanca (25-75p)	4 (4 - 4.2)	4 (3.8 - 4)	0.158
Total Protein, ortanca (25-75p)	6.9 (6.8 - 7)	6.7 (6 - 7.4)	0.325

*Karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmış olup anlamlı çıkan p değerleri koyu renkli ve * işareti ile gösterilmiştir.*

Böbrek Fonksiyon Testleri ve Elektrolitler

Böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri açısından yapılan karşılaştırmada, sağlıklı kontrol grubunda üre değeri biraz daha düşük olsa da (24.22 ± 6.60 vs. 24.22 ± 6.60) arasındaki fark anlamlı düzeyde değildir ($p=0.089$). Buna karşın kreatinin değerleri SSc hastalarında anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0.044$). Ürik asit değerleri de SSc hastalarında anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0.001$). Elektrolit düzeylerinden ise sadece sodyum, SSc hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.001$). Diğer elektrolit düzeyleri sağlıklı kontrollerle SSc hastalarında benzer bulunmuştur.

Böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeylerinin gruplar arasındaki karşılaştırması Tablo 20’te gösterilmektedir.

Tablo 20. Böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	Sağlıklı Kontrol Grubu (n: 30)	SS Hastaları (n: 60)	P değeri
Üre, ort $\pm$ SS	24.22 ± 6.60	24.22 ± 6.60	0.089
Kreatinin, ortanca (25-75p)	0.7 (0.7 - 0.8)	0.7 (0.6 - 0.73)	0.044**
Ürik asit, ortanca (25-75p)	5.3 (4.3 - 6)	4.2 (3.3 - 5)	0.001**
Sodyum, ortanca (25-75p)	137 (135 - 138)	140 (138 - 141)	<0.001**
Potasyum, ortanca (25-75p)	4 (3.9 - 4.3)	4.2 (4 - 4.5)	0.059
Kalsiyum, ortanca (25-75p)	9.4 (9 - 9.7)	9 (9 - 9.6)	0.207
Magnezyum, ortanca (25-75p)	2 (1.9 - 2)	2 (1.9 - 2)	0.568

*Karşılaştırmalarda üre için bağımsız gruplarda t-testi, diğer parametreler için Mann-Whitney U testi kullanılmış, anlamlı çıkan p değerleri koyu renkli ve * işareti ile gösterilmiştir.*

Lipid profili açısından yapılan değerlendirmede ise, total kolesterol ve LDL kolesterol değerleri normal dağılıma uygunluk gösterdiğinden, bu iki parametre ortalama $\pm$ SS ile gösterilmiş ve karşılaştırmada bağımsız gruplarda t-testi kullanılmıştır. Hem total kolesterol hem de LDL kolesterol değerleri iki grup için benzer bulunmuştur (sırasıyla $p=0.690$ ve $p=0.181$).

Diğer parametreler normal dağılıma uymadığından, ortanca ve 25-75.persentil değerleri ile ifade edilmiş ve karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Buna göre; trigliserid değerleri SSc hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.027$). Amilaz değerleri de SSc hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.001$). HDL kolesterol ve lipaz değerleri ise iki grup için benzerdir.

Ayrıntılar Tablo 21’da gösterilmektedir.

Tablo 21. Kan Lipid Profili ve Pankreatik Enzimlerin Gruplar Arasında Karşılaştırılması

	Sağlıklı Kontrol Grubu (n: 30)	SSc Hastaları (n: 60)	P değeri
Total Kolesterol, ort $\pm$ SS	181.3 $\pm$ 34.1	178.3. $\pm$ 33.4	0.690
Trigliserid, ortanca (25-75p)	106 (91 – 161)	144 (105 – 190)	0.027*
LDL Kolesterol, ort $\pm$ SS	90.2 $\pm$ 31.4	97.2 $\pm$ 33.14	0.181
HDL Kolesterol, ortanca (25-75p)	50 (43 – 61)	46 (40 – 54.3)	0.164
Amilaz, ortanca (25-75p)	34 (23 – 49)	62 (47 – 82)	<0.001*
Lipaz, ortanca (25-75p)	31 (25 – 39)	37.5 (26 – 54)	0.107

*Karşılaştırmalarda total kolesterol ve LDL kolesterol için bağımsız gruplarda t-testi; diğer parametreler için Mann-Whitney U testi kullanılmış olup anlamlı çıkan p değerleri koyu renkli ve * işareti ile gösterilmiştir.*

Serum vitamin, demir ve tiroid hormon düzeyleri için analizler yapılmıştır. Bu parametreler içinde sadece demir bağlama kapasitesi normal dağılıma uygunluk göstermiştir ve bu parametre $ort \pm SS$ ile gösterilmiş, karşılaştırmalarında bağımsız gruplarda t-testi kullanılmıştır. Diğer tüm parametreler normal dağılıma uygunluk göstermemiştir ve analizlerinde Mann-Whitney U testi kullanılmıştır.

Yapılan değerlendirmede, SSc hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında D vitamini düzeyleri ($p=0.214$), B12 vitamini ($p=0.223$), ferritin ($p=0.932$), Demir bağlama kapasitesi ($p=0.128$), serbest T4 düzeyleri ($p= 0.665$) ve TSH ($p=0.694$) düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Serum folik asit düzeyleri, SSc hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir ($p=0.016$). Serum demir düzeyleri ise SSc hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür ($p<0.001$).

Tablo 22. Vitamin, Demir ve Tiroid Hormon Düzeyleri Açısından Grupların Karşılaştırılması

	Sağlıklı Kontrol Grubu (n: 30)	SS Hastaları (n: 60)	P değeri
D vitamini, ortanca (25-75p)	17.5 (11 - 24)	15 (10 - 20)	0.214
B12 vitamini, ortanca (25-75p)	329 (257 - 423)	358 (271 - 493)	0.223
Folik Asit, ortanca (25-75p)	6.5 (4.5 - 9.2)	9 (7.2 - 11.3)	0.016*
Ferritin, ortanca (25-75p)	37 (12 - 79)	33 (22.2 - 54)	0.932
Demir, ortanca (25-75p)	78.5 (59 - 100)	54.5 (40 - 67.5)	<0.001*
Demir Bağlama Kapasitesi, ort ± SS	248.6±66.2	268.2±52	0.128
Serbest T4, ortanca (25-75p)	1.12 (1 - 1.23)	1.09 (1 - 1.3)	0.665
TSH, ortanca (25-75p)	1.89 (1.42 - 2.68)	1.68 (1.18 - 2.75)	0.694

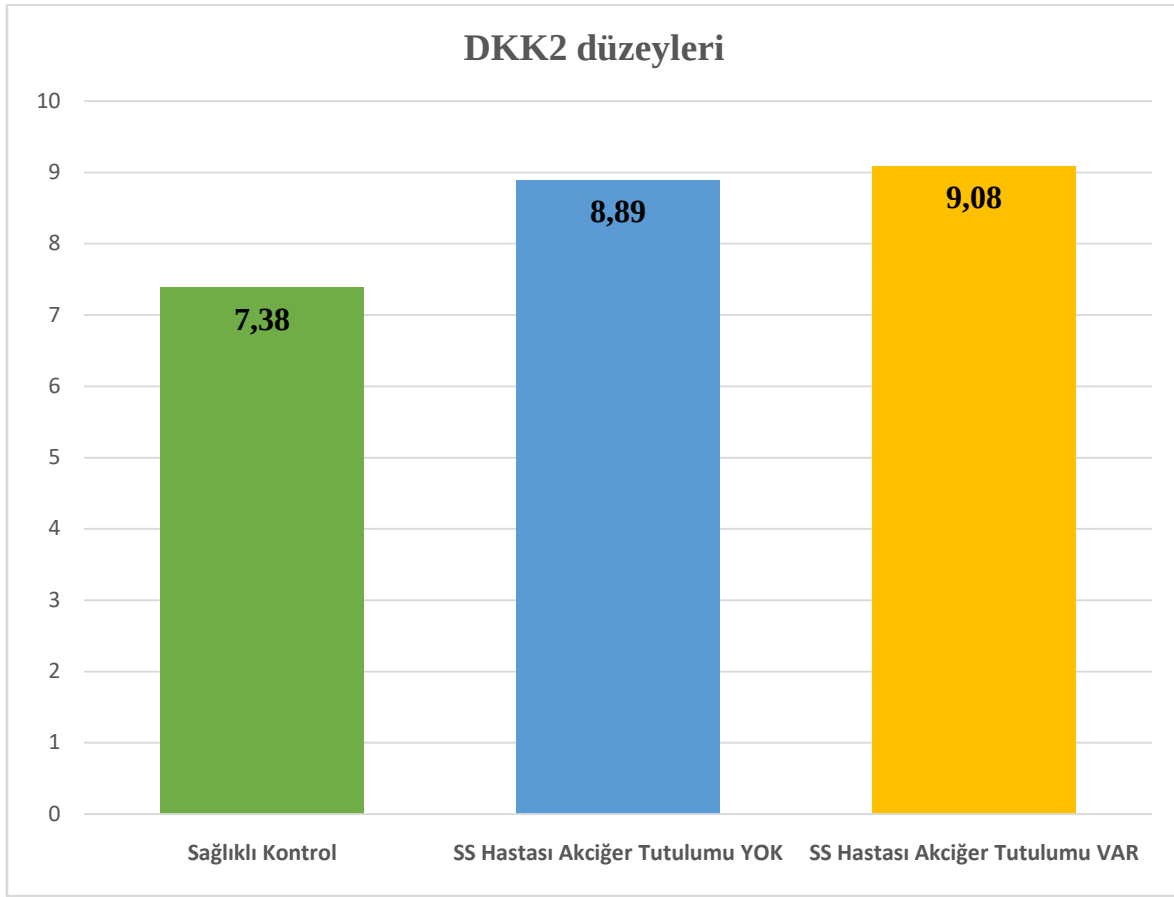
*Karşılaştırmalarda demir bağlama kapasitesi için bağımsız gruplarda t-testi; diğer parametreler için Mann-Whitney U testi kullanılmış olup anlamlı çıkan p değerleri koyu renkli ve * işareti ile gösterilmiştir.*

Çalışmamızda bakılan en önemli parametrelerden biri de DKK2 düzeyleridir. DKK2 değerleri normal dağılıma uygunluk göstermediğinden, ortanca ve 25-75.persentil değerleri ile ifade edilmiş ve gruplar arası karşılaştırmalar için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Bu analize göre, çalışmamızda akciğer tutulumu olan SSc hastalarında DKK2 düzeyleri ortanca değeri 9.08 (7.45 – 12.21) iken, akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarında bu değer 8.89 (7.78 – 10.11) olarak belirlenmiştir. Bu iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0.615$).

Ancak, sağlıklı kontrol grubunda DKK2 düzeyleri, hem akciğer tutulumu olan hem de olmayan SSc hastalarından anlamlı olarak daha düşüktür ($p: 0.011$).

Ayrıntılar Şekil-2.7 ve Tablo 23’de gösterilmektedir.



Şekil 2.7. DKK2 düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

Tablo 23. DKK2 düzeylerinin gruplar arasında karşılaştırılması

	DKK2 düzeyleri medyan (IQR25-75)	P değeri
Sağlıklı Kontrol	7.38 (5.47 - 9)	0.011**
SSc Hastası Akciğer Tutulumu YOK	8.89 (7.78 - 10.11)	
SSc Hastası Akciğer Tutulumu VAR	9.08 (7.45 - 12.21)	

****Karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanılmış olup anlamlı çıkan p değerleri koyu renkli ve ** işareti ile gösterilmiştir.**

Sosyodemografik faktörlere göre yapılan değerlendirmede; cinsiyet ile DKK2 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.140$). Çalışmamız verilerine göre kadınlarda ortalama DKK2 düzeyleri (8.81) erkeklere kıyasla (7.40) hafif yüksek olsa da, aradaki fark istatistiksel anlamlı düzeye erişememiştir.

Cinsiyetlere göre hastalık durumunun varlığı ile DKK2 arasındaki ilişki de incelenmiştir. Buna göre; kontrol grubunda ve akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarında kadınlarda DKK2 düzeyleri erkeklere kıyasla hafif yüksektir ancak aradaki fark anlamlı değildir (sırasıyla $p=0.266$ ve $p=0.152$). SSc tutulumu olan erkek hastalarda ise DKK2 düzeyleri kadınlardan hafif daha yüksektir, ancak aradaki fark yine anlamlı düzeyde değildir ($p=0.978$).

Ayrıntılar Tablo 24’de gösterilmektedir.

Tablo 24. Hastalık Durumlarına Göre Cinsiyetler Arasında DKK2 Düzeylerinin Karşılaştırılması

		DKK2 Düzeyleri			p değeri
		Medyan	25p	75p	
Sağlıklı Kontrol	Kadın (n: 23)	7.58	6.03	9.58	0.266
	Erkek (n: 7)	7.09	3.56	7.4	
SS Hastası Akciğer Tutulumu YOK	Kadın (n: 25)	9	8.13	10.11	0.152
	Erkek (n: 5)	7.42	6.88	7.78	
SS Hastası Akciğer Tutulumu VAR	Kadın (n: 25)	8.68	7.45	12.21	0.978
	Erkek (n: 5)	9.47	8.2	10.65	

****Karşılaştırmalarda Kruskal-Wallis testi kullanılmış olup anlamlı çıkan p değerleri koyu renkli ve ** işareti ile gösterilmiştir.**

Çalışmamızın ana sonuç parametresi olan DKK2 düzeyleri ile diğer parametreler arasındaki ilişki de ayrıca incelenmiştir. Her bir grubun kendi içinde DKK2 değerleri ile sosyodemografik özellikler ve laboratuvar bulguları korele edilmiştir. Buna göre;

- DKK2 düzeyleri hiçbir grupta yaş, beyaz küre sayısı ve nötrofil sayısı ile ilişkili bulunmamıştır.
- Akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarında DKK2 düzeyleri ile lenfosit düzeyleri arasında pozitif, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($p=0.015$). Yani akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarında DKK2 düzeyleri arttıkça lenfosit sayısı da anlamlı olarak artmaktadır.
- DKK2 düzeyleri ile monosit sayısı, hemoglobin düzeyleri ve platelet sayısı ile de hiçbir grupta anlamlı ilişki saptanmamıştır.

DKK2 düzeyleri ile yaş ve tam kan sayımı parametreleri arasındaki ilişki Tablo 25’de gösterilmektedir.

Tablo 25. DKK2 düzeylerinin her üç grupta yaş ve hemogram parametreleri ile korelasyonu

		DKK2, Sağlıklı Kontrol Grubu (n: 30)	DKK2, AC Tutulumu Olmayan SS Grubu (n: 30)	DKK2, AC Tutulumu Olan SS Grubu (n: 30)
Yaş	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.276	0.222	0.163
	Anlamlılık (p değeri)	0.139	0.239	0.39
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Beyaz küre sayısı	Pearson korelasyon katsayısı (r)	0.13	-0.013	-0.102
	Anlamlılık (p değeri)	0.493	0.946	0.593
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Nötrofil sayısı	Pearson korelasyon katsayısı (r)	0.246	-0.178	0.006
	Anlamlılık (p değeri)	0.189	0.348	0.977
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Lenfosit sayısı	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.153	0.441*	-0.199
	Anlamlılık (p değeri)	0.418	0.015	0.291
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Monosit sayısı	Pearson korelasyon katsayısı (r)	0.205	-0.046	-0.126
	Anlamlılık (p değeri)	0.277	0.809	0.507
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Hemoglobin sayısı	Pearson korelasyon katsayısı (r)	0.049	0.217	-0.185
	Anlamlılık (p değeri)	0.798	0.25	0.328
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Platelet Sayısı	Pearson korelasyon katsayısı (r)	0.167	-0.08	-0.277
	Anlamlılık (p değeri)	0.378	0.673	0.139
	Kişi sayısı (n)	30	30	30

**Pearson korelasyon testi kullanılmış olup anlamlı çıkan değerler koyu renk ile işaretlenerek gösterilmiştir.*

DKK2 düzeyleri ile inflamasyon parametreleri olan sedimantasyon ve CRP düzeyleri arasındaki ilişkiye de ayrıca bakılmıştır.

- DKK2 düzeyleri hiçbir grupta sedimantasyon ve CRP değerleri ile anlamlı korelasyon göstermemiştir.

DKK2 düzeyleri ile inflamasyon parametreleri arasındaki ilişki Tablo 26’de gösterilmektedir.

Tablo 26. DKK2 düzeylerinin her üç grupta inflamasyon parametreleri ile korelasyonu

		DKK2, Sağlıklı Kontrol Grubu (n: 30)	DKK2, AC Tutulumu Olmayan SS Grubu (n: 30)	DKK2, AC Tutulumu Olan SS Grubu (n: 30)
Sedimentasyon	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.245	0.153	-0.269
	Anlamlılık (p değeri)	0.191	0.418	0.15
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
CRP	Pearson korelasyon katsayısı (r)	0.138	0.081	-0.221
	Anlamlılık (p değeri)	0.467	0.669	0.24
	Kişi sayısı (n)	30	30	30

**Pearson korelasyon testi kullanılmış olup anlamlı çıkan değerler sarı ile işaretlenerek gösterilmiştir.*

DKK2 düzeyleri ile böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri arasındaki ilişkiye de bakılmıştır.

- DKK2 düzeyleri, akciğer tutulumu olmayan grupta, üre düzeyleri ile negatif, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon göstermiştir ($p=0.016$). Yani bu hasta grubunda üre düzeyleri artarken DKK2 düzeyleri azalmaktadır.
- Yine aynı grupta, akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarında, DKK2 düzeyleri ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif yönlü, çok kuvvetli ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Yani bu hastalarda DKK2 düzeyleri arttıkça ürik asit düzeyleri de artmaktadır ($p<0.001$).
- DKK2 düzeyleri ile diğer böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

DKK2 düzeyleri ile böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 27’de gösterilmektedir.

Tablo 27. DKK2 düzeylerinin her üç grupta böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri ile korelasyonu

		DKK2, Sağlıklı Kontrol Grubu (n: 30)	DKK2, AC Tutulumu Olmayan SS Grubu (n: 30)	DKK2, AC Tutulumu Olan SS Grubu (n: 30)
Üre	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.112	-0.436*	0.095
	Anlamlılık (p değeri)	0.555	0.016	0.616
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Ürik Asit	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.14	0.855**	-0.185
	Anlamlılık (p değeri)	0.46	<0.001	0.328
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Kreatinin	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.236	-0.161	-0.07
	Anlamlılık (p değeri)	0.209	0.396	0.713
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Sodyum	Pearson korelasyon katsayısı (r)	0.033	-0.215	-0.12
	Anlamlılık (p değeri)	0.865	0.253	0.526
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Potasyum	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.007	-0.218	-0.018
	Anlamlılık (p değeri)	0.969	0.247	0.927
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Kalsiyum	Pearson korelasyon katsayısı (r)	0.066	0.141	-0.255
	Anlamlılık (p değeri)	0.727	0.458	0.174
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Magnezyum	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.027	-0.218	-0.103
	Anlamlılık (p değeri)	0.888	0.248	0.588
	Kişi sayısı (n)	30	30	30

****Pearson korelasyon testi kullanılmış olup anlamlı çıkan değerler koyu renk ile işaretlenerek gösterilmiştir.***

DKK2 düzeyleri ile karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili ve pankreas enzimleri arasındaki ilişkiye de bakılmıştır.

- DKK2 düzeyleri, akciğer tutulumu olmayan grupta, trigliserid düzeyleri ile pozitif, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon göstermiştir (p=0.004). Yani bu hasta grubunda trigliserid düzeyleri artarken DKK2 düzeyleri de artmaktadır.
- DKK2 düzeyleri ile karaciğer fonksiyon testleri, diğer lipid profili parametreleri ve pankreas enzimleri arasında hiçbir grupta anlamlı ilişki saptanmamıştır.

DKK2 düzeyleri ile karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili ve pankreas enzimleri arasındaki ilişki Tablo 28’de gösterilmektedir.

Tablo 28. DKK2 düzeylerinin her üç grupta karaciğer fonksiyon testleri, lipid profili ve pankreas enzimleri ile korelasyonu

		DKK2, Sağlıklı Kontrol Grubu (n: 30)	DKK2, AC Tutulumu Olmayan SS Grubu (n: 30)	DKK2, AC Tutulumu Olan SS Grubu (n: 30)
AST	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.185	0.227	-0.086
	Anlamlılık (p değeri)	0.328	0.227	0.651
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
ALT	Pearson korelasyon katsayısı (r)	0.162	0.12	0.038
	Anlamlılık (p değeri)	0.394	0.529	0.841
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
GGT	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.21	-0.016	0.065
	Anlamlılık (p değeri)	0.265	0.932	0.734
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
LDH	Pearson korelasyon katsayısı (r)	0.003	0.096	-0.041
	Anlamlılık (p değeri)	0.986	0.614	0.831
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Albümin	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.003	0.21	-0.338
	Anlamlılık (p değeri)	0.988	0.265	0.067
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Total Protein	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.303	0.205	-0.196
	Anlamlılık (p değeri)	0.104	0.276	0.298
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Total Kolesterol	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.235	0.009	-0.085
	Anlamlılık (p değeri)	0.211	0.962	0.653
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Trigliserid	Pearson korelasyon katsayısı (r)	0.176	0.506**	-0.332
	Anlamlılık (p değeri)	0.352	0.004	0.073
	Kişi sayısı (n)	30	30	30

HDL Kolesterol	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.311	-0.13	0.252
	Anlamlılık (p değeri)	0.094	0.493	0.179
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
LDL Kolesterol	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.056	-0.108	-0.011
	Anlamlılık (p değeri)	0.77	0.571	0.952
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Amilaz	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.043	0.061	-0.082
	Anlamlılık (p değeri)	0.823	0.747	0.667
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Lipaz	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.323	0.154	-0.067
	Anlamlılık (p değeri)	0.082	0.416	0.725
	Kişi sayısı (n)	30	30	30

**Pearson korelasyon testi kullanılmış olup anlamlı çıkan değerler koyu renk ile işaretlenerek gösterilmiştir.*

DKK2 düzeyleri ile vitamin ve demir düzeyleri arasındaki ilişkiye de bakılmıştır.

- DKK2 düzeyleri ile D vitamini, B12 vitamini, Folik asit, ferritin, demir ve demir bağlama kapasiteleri arasında hiçbir grupta anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

DKK2 düzeyleri ile vitamin ve demir düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 29’de gösterilmektedir.

Tablo 29. DKK2 düzeylerinin her üç grupta vitamin ve demir parametreleri ile korelasyonu

		DKK2, Sağlıklı Kontrol Grubu (n: 30)	DKK2, AC Tutulumu Olmayan SS Grubu (n: 30)	DKK2, AC Tutulumu Olan SS Grubu (n: 30)
D Vitamini	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.214	0.219	0.16
	Anlamlılık (p değeri)	0.257	0.244	0.4
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
B12 Vitamini	Pearson korelasyon katsayısı (r)	0.027	-0.066	0.107
	Anlamlılık (p değeri)	0.889	0.731	0.575
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Folik Asit	Pearson korelasyon katsayısı (r)	0.171	0.248	-0.153
	Anlamlılık (p değeri)	0.366	0.186	0.419
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Ferritin	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.254	0.309	-0.334

	Anlamlılık (p değeri)	0.175	0.097	0.071
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Demir	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.293	0.113	-0.315
	Anlamlılık (p değeri)	0.117	0.554	0.09
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
Demir Bağlama Kapasitesi	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.131	-0.086	-0.051
	Anlamlılık (p değeri)	0.491	0.653	0.788
	Kişi sayısı (n)	30	30	30

**Pearson korelasyon testi kullanılmış olup anlamlı çıkan değerler koyu renk ile işaretlenerek gösterilmiştir.*

DKK2 düzeyleri ile tiroid hormonları arasındaki ilişkiye de bakılmıştır.

- DKK2 düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında, sadece sağlıklı kontrol grubunda, negatif, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (p=0.023). Buna göre sağlıklı kontrollerde DKK2 düzeyleri arttıkça TSH düzeyleri azalmaktadır (tam tersi de geçerlidir).
- SSc hastalarında DKK2 düzeyleri ile TSH arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.
- DKK2 ile T4 düzeyleri arasında hiçbir grupta anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

DKK2 düzeyleri ile tiroid hormon parametreleri arasındaki ilişki Tablo 30'de gösterilmektedir.

Tablo 30. DKK2 düzeylerinin her üç grupta tiroid hormon parametreleri ile korelasyonu

		DKK2, Sağlıklı Kontrol Grubu (n: 30)	DKK2, AC Tutulumu Olmayan SS Grubu (n: 30)	DKK2, AC Tutulumu Olan SS Grubu (n: 30)
TSH	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.415*	-0.053	0.032
	Anlamlılık (p değeri)	0.023	0.782	0.867
	Kişi sayısı (n)	30	30	30
T4	Pearson korelasyon katsayısı (r)	-0.159	0.159	-0.189
	Anlamlılık (p değeri)	0.403	0.401	0.318
	Kişi sayısı (n)	30	30	30

**Pearson korelasyon testi kullanılmış olup anlamlı çıkan değerler koyu renk ile işaretlenerek gösterilmiştir.*

5. TARTIŞMA

Sistemik sklerozis deri kalınlaşması, vasküler disfonksiyon, iç organ fibrozisi ile seyir eden kronik ilerleyici bağ dokusu hastalığıdır. Toplumda nadir görülen bir hastalık olması yanında en sık kadınlarda gözlenir [4]. Bizim çalışmamızda da katılımcıların %66,6'sını hasta grubu %33,4'ünü sağlıklı kontrol grubu oluşturmaktaydı. Ayrıca katılımcıların % 81.1'ini kadın cinsiyet %18,9'unu erkek cinsiyet oluşturmaktaydı.

Tüm katılımcılarda kadın/erkek oranı 4:1 olup diğer gruplar arasında da kadın/erkek oranı benzer bulundu. Diğer çalışmalarda da kadın/erkek oranı 3:1-5:1 olup çalışmamızla uyumlu idi [169].

SSc başlangıç yaşı literatürde farklılık göstermekle birlikte yaygın kanı 30-50 yaş arası başlangıçtır [170]. Bizim çalışmamızda da ortalama yaş benzer aralıkta bulunmuştur.

Tanı yaşı SSc hastalarında ortalama 48.55 ± 10.69 yıl olup; akciğer tutulumu olanlarda tanı yaşı (52.37 ± 11.50), akciğer tutulumu olmayanlara (44.73 ± 8.38) kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir ($p: 0.005$).

Çalışmamızda sigara içme durumlarına bakıldığında, kontrol grubundakilerin %60'ı aktif içici iken, SSc hastalarında bu oran %13.3 olarak tespit edilmiştir. Eski içicilik oranı da sırasıyla %3.3 ve %25 olup, sigara içme durumu açısından iki grup arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p < 0.001$).

Aynı zamanda akciğer tutulumu olan SSc hastalarının sigara içme durumlarına bakıldığında sigara içicisi olmama oranı (%80) anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır ($p=0.010$).

Literatürde SSc hastaları ile sigara içicilik arasındaki bağıntıyı araştıran ilk çalışma 1978 yılında doktor Randal Bjerke ve yardımcılarının 39 SSc'lu hastada (17 sigara içen 22 sigara içmeyen) yaptığı çalışmadır. Hastaların çoğunda İAH tutulumuna ait kanıtlar vardı (artmış statik geri tepme basıncı ve azalmış DLCO). Kısıtlayıcı sürecin ciddiyeti sigara içmeyenlerde içenlere göre daha fazla idi ama FEV1/FVC tüm hastalarda normal idi [171].

2009 yılında Silvia Quadrelli başkanlığında yapılan 46 SSc hastada araştırılan sigara içiciliği ile pulmoner fonksiyon paternleri çalışmasında sigara içen grupta total akciğer kapasitesi ve fonksiyonel rezidüel volümün azaldığı fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığını gösterdi [172].

ANA sistemik skleroz hastalarına özgün olmayıp herhangi bir hastalık durumunda da pozitif saptanabilir. Literatürde SSc'da ANA pozitifliği %80-90 görülmektedir. Çalışmamızdaki SSc hastaları ile kontrol grubunun ANA pozitifliği durumlarına bakıldığında, sağlıklı kontrol grubunda pozitiflik oranı %20 iken, SSc hastalarında ANA pozitifliği oranı %90 olup anlamlı oranda daha yüksektir ($p<0.001$) [173].

Anti-Scl 70, skleroderma hastalığına özgün antijenlerden biridir. Genelde diffüz form sklerodermada pozitif saptanır. Akciğer fibrozu ile ilişkilendirilmiştir. Bizim hasta popülasyonumuzda Anti-Scl 70, %70 pozitif bulunmuştur. Akciğer fibrozisi olanlarda Anti-Scl 70 yüzdesi %60'dır. SSc hastalarında akciğer tutulumu ile Anti-Scl 70 pozitifliği arasında bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.417$).

SSc hastalarında ekokardiyografi ile PAB yüksekliği tanısı (>25 mm/hg) görülme yüzdesi %13, sağ kalp kataterizasyonu ile %8 civarındadır [174].

Özellikle hastalık süresi üç yılı geçenlerde bu oran %20 olarak saptanmıştır. Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa ülkelerinde sistemik skleroza bağlı pulmoner arteriyel hipertansiyon, idiyopatik pulmoner hipertansiyondan sonra en sık PAH nedenidir. Hincheliff ve yardımcılarının 2011 yılında 237 katılımcıdan oluşan PHAROS çalışmasında SSc ile İAH ve PHt ilişkisi araştırılmış sınırlı tip SSc'lu hastalarda PAB daha yüksek ölçülmüştür [175]. Bu çalışmada da pulmoner arter basıncı (PAB) SSc hastalarında analiz edilmiştir. Her hastada PAB bakılamamış olsa da, çalışmamızda takip edilen 60 SSc hastasının 51'inde PAB bakılmıştır, bunların 22'si akciğer tutulumu olmayan, 29'u ise akciğer tutulumu olan SSc hastalarıdır. Kontrol grubunda hiçbir katılımcının PAB değeri ölçülmediği için bu analizde kontrol grubu analiz dışı bırakılmıştır.

SSc hastalarında akciğer tutulumu varlığına göre PAB karşılaştırılması yapılmıştır. Buna göre; akciğer tutulumu olmayan 22 hastada PAB için ortalama değer 29 (25-75p=26-32) olarak belirlenmiştir, buna karşın akciğer tutulumu olan 29 hastada ise PAB ortalama değeri 32 (25-75p=28-42) olarak kaydedilmiştir. Akciğer tutulumu olan SSc hastalarının PAB değeri daha yüksek olsa da, bu çalışmada gruplar arasındaki fark sınırdan anlamlı çıkmamıştır ($p=0.063$).

Hasta popülasyonunda tam kan sayımı değerleri incelendiğinde sağlıklı kontrol grubu ile SSc hastaları arasında, beyaz küre ($p=0.976$), nötrofil ($p=0.716$), monosit ($p=0.069$) ve platelet değerleri açısından anlamlı fark yoktur.

SSc hastalarında lenfosit sayısı anlamlı olarak daha düşük ($p=0.033$), hemoglobin düzeyleri de sağlıklı kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0.013$).

2020 yılında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan retrospektif bir çalışmada 50 sistemik sklerozis hastasının (29 LkSSc-21dkSSc) hemogram parametrelerinde monosit sayısı düşük saptanmış olup bizim SSc'li hasta sayımız fazla olduğu için değişiklik gösterebileceği düşünüldü. <https://dspace.trakya.edu.tr/xmlui/handle/trakya/7840>

2022 yılında doktor Dilek Tezcan ve arkadaşlarının 'Sistemik Sklerozis'te Hematolojik Parametrelerin Rolü' çalışmasında 174 SSc hastasında hemogram parametreleri bakılmış İAH'lı SSc hastalarında platelet, nötrofil, beyaz küre ve lenfosit ile hasta grupları arasında anlamlı bir fark olmadığı, RDW ve sedimentasyon düzeyinin İAH'lı hastalarda İAH olmayan gruba göre yüksek görüldüğü anlaşılmıştır[176][177]. Bizim çalışmamızda RDW düzeyine bakılmadı. Diğer parametrelerden lenfosit ve hemoglobin anlamlı düşük saptandı.

Literatüre göre SSc hastalarında eritrositer sistem patolojisinin en sık sebebi demir eksikliğine bağlı mikrositik anemidir. Nedeni nispeten sık görülen gastro-intestinal mikro hemorajiler ve karpuz mide olarak tanımlanmış durum olan gastrik antral vasküler ektazi halidir [178].

Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak sistemik sklerozis hastalarında demir düzeyi anlamlı düşük bulunmuştur.

Karaciğer fonksiyon testlerinde gruplar arasında AST ($p=0.435$), ALT ($p=0.161$) ve GGT ($p=0.592$) düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Fakat LDH düzeyi SSc hastalarında kontrollere kıyasla daha yüksek görüldü. Akciğer tutulumu olan SSc hastalarında ise en yüksek düzeyde idi.

LDH düzeyi enjeksiyon, ağır fiziksel aktivite, karaciğer hasarı sonrası, böbrek hastalıklarına bağlı, birtakım ilaçların kullanımına bağlı ve kan alımı sonrası yükselebilir. Çalışmamızda hasta grubunda LDH yüksekliği görülmesi örnek alınan kanın o an çalışılması, hasta gruplarında ilaç kullanım öyküsü olması gibi nedenlere bağlı olabileceği ön görüldü. Çünkü hastalarımız arasında kronik karaciğer hastalığı olan yahut böbrek yetmezlik tanılı hasta yoktu.

LDH'ın akciğer tutulumu olan grupta anlamlı bulunması iskemi/asidoz/hiposi durumlarında yükselmesi sonucu dolaşımın bozulması ve perfüzyonun tam sağlanamaması ile ilgili olduğunu düşündürdü.

Albümin düzeyine bakıldığında, sağlıklı kontrol ve SSc hastalarında anlamlı fark bulunmamıştır. 2004 yılında yapılan benzer bir çalışmada SSc hastalarında iskemi/hipoksi/asidoz sonrası serum biyokimyasal parametreleri karşılaştırılmasında albumin

düzeyi düşük bulunmuştur. İskemi sonrası reperfüzyonda albumin düşüklüğü mekanizması tam aydınlatılamamış olup daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır[179].

Lipid profili incelendiğinde trigliserid değerleri SSc hastalarında anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.027$). HDL kolesterol ve lipaz değerleri ise iki grup için benzerdir.

Sklerodermada gastro-intestinal sistemde en sık tutulan organ özağustur. Bunu sırası ile mide-ince barsak, kolon, rektum, pankreas ve karaciğer izler. Pankreas tutulumu nadirdir. Literatürde geçmişten günümüze kadar 2021 yılı Mayıs ayında tesadüfî bir sistemik sklerozis hastasında intraduktal papiller müsinöz neoplazm bildirilmiştir [180].

Pankreatik enzimler açısından yapılan değerlendirmede amilaz değerleri de SSc hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir ($p<0.001$).

Daha önce sistemik sklerozisli hastalarda pankreatik enzim ilişkisi araştırılmamış olup çalışmamız bu alanda yapılan ilk çalışmadır.

Dickkopf protein ailesi literatürde 25-30 yıl önce keşfedilen önemi, işleyişi ve mekanizması halen aydınlatılmaya devam edilen bir gruptur. Bu aile DKK-1, DKK-2, DKK-3, DKK-4'den oluşur. Wnt sinyal yolu inhibisyonunda görevlidir. Daha çok kolorektal kanser, meme kanseri, pankreas kanser, hepatosellüler kanser, ewing sarkom gibi tümör onkogenezi alanı ile ilişki bulunmuştur. Şu ana kadar yapılan çalışmalarda DKK-1 ve 4'ün Wnt sinyal yolunu inhibe ettiği buna karşın DKK-2 ve 3'ün bu yolağı hem aktive hem inhibe ettiği gösterilmiştir [181]. Ailenin en çok incelenen üyesi DKK-1'dir. Akciğer kanseri, nöroblastom, embriyolarda kafa gelişimi, ewing sarkomda DKK-1 inhibisyonunun bu tümörlerde progresyon ile uyumlu olduğu gösterilmiştir [182].

DKK-2'nin kanser patolojisindeki dual rolü ile ilgili onkogen ve tümör baskılayıcı özelliklerin her ikisi de DKK-2'ye atfedilmiştir.

Ancak Sistemik Sklerozis ile DKK-2 proteini arasındaki ilişki bugüne kadar irdelenmemiştir. Çalışmamız bu alanda öncü bir çalışmadır.

Eldeki verilerimize göre çalışmamızda akciğer tutulumu olan SSc hastalarında DKK2 düzeyleri ortanca değeri 9.08 (7.45 – 12.21) iken, akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarında bu değer 8.89 (7.78 – 10.11) olarak belirlenmiştir. Bu iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p=0.615$).

Ancak, sağlıklı kontrol grubunda DKK2 düzeyleri, hem akciğer tutulumu olan hem de olmayan SSc hastalarından anlamlı olarak daha düşüktür ($p=0.011$).

Sosyodemografik faktörlere göre yapılan değerlendirmede; cinsiyet ile DKK2 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p=0.140$). Çalışmamız verilerine göre

kadınlarda ortalanca DKK2 düzeyleri (8.81) erkeklere kıyasla (7.40) hafif yüksek olsa da, aradaki fark istatistiksel anlamlı düzeye erişememiştir.

DKK2 düzeyleri hiçbir grupta yaş, beyaz küre sayısı ve nötrofil sayısı ile ilişkili bulunmamıştır. Akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarında DKK2 düzeyleri ile lenfosit düzeyleri arasında pozitif, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon olduğu belirlenmiştir ($p=0.015$).

DKK2 düzeyleri ile monosit sayısı, hemoglobin düzeyleri ve platelet sayısı ile de hiçbir grupta anlamlı ilişki saptanmamıştır.

DKK2 düzeyleri ile inflamasyon parametreleri olan sedimantasyon ve CRP düzeyleri arasındaki ilişkiye de ayrıca bakıldı. DKK2 düzeyleri hiçbir grupta sedimantasyon ve CRP değerleri ile anlamlı korelasyon göstermedi.

DKK2 düzeyleri ile böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri arasındaki ilişkiye de bakılmıştır. DKK2 düzeyleri, pulmoner tutulumu olmayan grupta, üre düzeyleri ile negatif, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon göstermiştir ($p=0.016$).

Yine aynı grupta DKK2 düzeyleri ile ürik asit düzeyleri arasında pozitif yönlü, çok kuvvetli ve anlamlı bir korelasyon saptanmıştır. Yani bu hastalarda DKK2 düzeyleri arttıkça ürik asit düzeyleri de artmaktadır ($p<0.001$).

DKK2 düzeyleri ile diğer böbrek fonksiyon testleri ve elektrolit düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Çalışmamızda DKK2 düzeyleri ile tiroid hormonları arasındaki ilişkiye de bakıldı.

DKK2 düzeyleri ile TSH düzeyleri arasında, sadece sağlıklı kontrol grubunda, negatif, orta düzeyde ve anlamlı bir korelasyon saptandı. Buna göre sağlıklı kontrollerde DKK2 düzeyleri arttıkça TSH düzeyleri azalmaktadır (tam tersi de geçerlidir).

SSc hastalarında DKK2 düzeyleri ile TSH arasında anlamlı bir korelasyon yoktur.

DKK2 ile T4 düzeyleri arasında hiçbir grupta anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda Anti-sentromer antikor düzeylerinin olmaması ve hastalık aktivite indekslerin kullanılmaması çalışmanın eksik yönüydü. Aynı zamanda çalışma tek merkezli idi.

Çalışmamızda pulmoner tutulumu olan hastaları değerlendirmeye alırken altı dakika yürüme test sonuçları, solunum fonksiyon testleri ve DLCO verilerini kullanmamış olmamız bu çalışmanın değersiz noktası idi. Sonraki yapılacak çalışmalarda SFT ve DLCO'dan yararlanılması daha anlamlı sonuçlar ortaya koyabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmadan çıkarılan sonuçlar şunlardır:

1- SSc akciğer fibrozu ile DKK2 düzeyleri arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır.

2- Eldeki veriler DKK-2'nin öneminin belirlenebilmesi veya hastalık tanı ve progresyonunda kullanılabilmesi için pekçok analize ihtiyaç duyulduğunu göstermiştir.

3- SSc tanılı hasta gruplarında bugüne kadar yapılan hemogram parametreleri araştırmalarında ortak nokta demir düzeyinin düşük bulunmasıdır. Diğer parametreler hakkında objektif bir sonuca varabilmek için başka araştırmacılarında literatüre katkısı gereklidir.

4- SSc hastalarında renal kriz ve kardiyak tutulumu olan bireyler çalışmamıza dahil edilemedi. Bu profildeki hastalara rastlanmadı. Buda hastalığın takip ve tedavisinde Türkiye'de sağlık sisteminin başarısı ve ulaşılabilir hizmet ağına bağlı düşünüldü. Bu gruplar ile ilgili veriler için başka araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5- DKK-2'nin sistemik skleroz ve bağ doku-otoimmün hastalıklar ile ilişkisi günümüze kadar tam olarak aydınlatılamamıştır.

6- Dickkopf-2 protein ailesi, yakın geçmişte araştırılmaya başlanan bakir bir konudur. Öncelikle diğer grup üyelerinin kanser patolojisindeki rolü nispeten bilindiğinden DKK-2 de kanser alanında araştırılmaya başlanmış fakat bağ doku-otoimmün hastalıklar ile ilgili literatür taramasında bir yazı görülemeyip yüksek olasılık ile ilk araştırma bizim çalışmamızdır.

7.KAYNAKÇA

- [1] V. Nanavaty *et al.*, “DNA Methylation Regulates Alternative Polyadenylation via CTCF and the Cohesin Complex,” *Mol. Cell*, 2020, doi: 10.1016/j.molcel.2020.03.024.
- [2] S. Assassi and J. Varga, “Systemic sclerosis (scleroderma),” in *The Autoimmune Diseases*, 2019. doi: 10.1016/B978-0-12-812102-3.00031-2.
- [3] E. Hachulla *et al.*, “Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Definition of a screening algorithm for early detection (the ItinérAIR- Sclérodermie Study),” *Rev. Med. Interne*, 2004, doi: 10.1016/j.revmed.2004.01.019.
- [4] J. Varga and D. Abraham, “Systemic sclerosis: A prototypic multisystem fibrotic disorder,” *Journal of Clinical Investigation*. 2007. doi: 10.1172/JCI31139.
- [5] C. Denton, “Pathogenesis of systemic sclerosis (scleroderma) - UpToDate,” *Up ToDate Waltham, MA*, 2020.
- [6] Y. Komiya and R. Habas, “Wnt signal transduction pathways,” *Organogenesis*. 2008. doi: 10.4161/org.4.2.5851.
- [7] B. Goldstein, H. Takeshita, K. Mizumoto, and H. Sawa, “Wnt signals can function as positional cues in establishing cell polarity,” *Dev. Cell*, 2006, doi: 10.1016/j.devcel.2005.12.016.
- [8] J. Y. Lee, D. J. Marston, T. Walston, J. Hardin, A. Halberstadt, and B. Goldstein, “Wnt/Frizzled Signaling Controls *C. elegans* Gastrulation by Activating Actomyosin Contractility,” *Curr. Biol.*, 2006, doi: 10.1016/j.cub.2006.08.090.
- [9] N. Pode-Shakked *et al.*, “Resistance or sensitivity of Wilms tumor to anti-FZD7 antibody highlights the Wnt pathway as a possible therapeutic target,” *Oncogene*, 2011, doi: 10.1038/onc.2010.549.
- [10] L. Mo *et al.*, “Protective effect of Huang Gan formula in 5/6 nephrectomized rats by depressing the Wnt/ β -catenin signaling pathway,” *Drug Des. Devel. Ther.*, 2015, doi: 10.2147/DDDT.S81157.
- [11] M. K. Mohammed *et al.*, “Wnt/ β -catenin signaling plays an ever-expanding role in stem cell self-renewal, tumorigenesis and cancer chemoresistance,” *Genes and Diseases*. 2016. doi: 10.1016/j.gendis.2015.12.004.
- [12] J. Huelsken and W. Birchmeier, “New aspects of Wnt signaling pathways in higher vertebrates,” *Current Opinion in Genetics and Development*. 2001. doi: 10.1016/S0959-437X(00)00231-8.

- [13] H. Wang *et al.*, “Concurrent hypermethylation of SFRP2 and DKK2 activates the Wnt/ β -catenin pathway and is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer,” *Mol. Cells*, 2017, doi: 10.14348/molcells.2017.2245.
- [14] S. Kakugawa *et al.*, “Notum deacylates Wnt proteins to suppress signalling activity,” *Nature*, 2015, doi: 10.1038/nature14259.
- [15] A. Kikuchi, S. Matsumoto, and R. Sada, “Dickkopf signaling, beyond Wnt-mediated biology,” *Semin. Cell Dev. Biol.*, 2022, doi: 10.1016/j.semcdb.2021.11.003.
- [16] I. Capusan, “Curzio’s case of scleroderma,” *Ann. Intern. Med.*, 1972, doi: 10.7326/0003-4819-76-1-146_2.
- [17] J. A. Savin, “Osler and the skin,” *Br. J. Dermatol.*, 2000, doi: 10.1046/j.1365-2133.2000.03581.x.
- [18] Y. Geffroy, R. Colin, and J. Hemet, “CIRRHOSE BILIAIRE PRIMITIVE ET SCLERODERMIE,” *Med. Chir. Dig.*, 1973.
- [19] V. John, “Clinical manifestations and diagnosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults,” *UpToDate*. 2020.
- [20] S. I. Nihtyanova and C. P. Denton, “Pathogenesis of systemic sclerosis associated interstitial lung disease,” *J. Scleroderma Relat. Disord.*, 2020, doi: 10.1177/2397198320903867.
- [21] M. D. Mayes *et al.*, “Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population,” *Arthritis Rheum.*, 2003, doi: 10.1002/art.11073.
- [22] R. Adigun and S. S. Bhimji, *Systemic Sclerosis (CREST syndrome)*. 2018.
- [23] M. Aringer and G. Riemekasten, “Relevance of immunomodulatory therapy for interstitial lung disease in systemic sclerosis,” *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology*. 2021. doi: 10.1016/j.berh.2021.101672.
- [24] P. Chaudhary *et al.*, “Cigarette smoking is not a risk factor for systemic sclerosis,” *Arthritis Rheum.*, 2011, doi: 10.1002/art.30492.
- [25] K. H. Costenbader and E. W. Karlson, “Cigarette smoking and autoimmune disease: What can we learn from epidemiology?,” *Lupus*. 2006. doi: 10.1177/0961203306069344.
- [26] K. Eguchi, “Apoptosis in autoimmune diseases,” *Internal Medicine*. 2001. doi: 10.2169/internalmedicine.40.275.
- [27] L. A. O’Reilly and A. Strasser, “Apoptosis and autoimmune disease,” *Inflammation Research*. 1999. doi: 10.1007/s000110050369.

- [28] N. S. L. Goh *et al.*, “Interstitial lung disease in systemic sclerosis: A simple staging system,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2008, doi: 10.1164/rccm.200706-877OC.
- [29] S. R. Del Giacco *et al.*, “Raynaud’s phenomenon and scleroderma associated with silicone gel breast implants: An example of Asia syndrome,” *Eur. J. Inflamm.*, 2012, doi: 10.1177/1721727X1201000209.
- [30] P. E. Carreira, M. Martín-López, and J. L. Pablos Álvarez, “Esclerodermia,” *Med.*, 2017, doi: 10.1016/j.med.2017.01.003.
- [31] A. Dima, I. Berza, D. N. Popescu, and M. I. Parvu, “Nailfold capillaroscopy in systemic diseases: short overview for internal medicine,” *Romanian journal of internal medicine = Revue roumaine de medecine interne*. 2021. doi: 10.2478/rjim-2021-0007.
- [32] C. P. Denton *et al.*, “Serial circulating adhesion molecule levels reflect disease severity in systemic sclerosis,” *Rheumatology*, 1995, doi: 10.1093/rheumatology/34.11.1048.
- [33] L. Rudnicka *et al.*, “Adhesion of peripheral blood mononuclear cells to vascular endothelium in patients with systemic sclerosis (scleroderma),” *Arthritis Rheum.*, 1992, doi: 10.1002/art.1780350710.
- [34] R. Jerjen, M. Nikpour, T. Krieg, C. P. Denton, and A. M. Saracino, “Systemic sclerosis in adults. Part I: Clinical features and pathogenesis,” *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022. doi: 10.1016/j.jaad.2021.10.065.
- [35] R. J. Prescott, A. J. Freemont, C. J. P. Jones, J. Hoyland, and P. Fielding, “Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma,” *J. Pathol.*, 1992, doi: 10.1002/path.1711660307.
- [36] M. R. York, “Novel insights on the role of the innate immune system in systemic sclerosis,” *Expert Review of Clinical Immunology*. 2011. doi: 10.1586/eci.11.40.
- [37] J. Caetano, S. I. Nihtyanova, J. Harvey, C. P. Denton, and V. H. Ong, “Distinctive clinical phenotype of anti-centromere antibody-positive diffuse systemic sclerosis,” *Rheumatol. Adv. Pract.*, 2018, doi: 10.1093/rap/rky002.
- [38] S. M. de Oliveira, I. L. de Azevedo Teixeira, C. N. França, M. C. de Oliveira Izar, and C. Kayser, “Microparticles: potential new contributors to the pathogenesis of systemic sclerosis?,” *Adv. Rheumatol.*, 2023, doi: 10.1186/s42358-023-00299-y.
- [39] A. Becker, “Coronary Atherosclerosis Revisited. A Pathologist’s View,” *Acta Med. Scand.*, 1985, doi: 10.1111/j.0954-6820.1985.tb08802.x.
- [40] S. Piera-Velazquez, Z. Li, and S. A. Jimenez, “Role of endothelial-mesenchymal transition (EndoMT) in the pathogenesis of fibrotic disorders,” *American Journal of Pathology*. 2011. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.06.001.

- [41] S. Piera-Velazquez, F. A. Mendoza, and S. A. Jimenez, "Endothelial to Mesenchymal Transition (EndoMT) in the pathogenesis of human fibrotic diseases," *Journal of Clinical Medicine*. 2016. doi: 10.3390/jcm5040045.
- [42] J. B. Vulsteke *et al.*, "Identification of new telomere- and telomerase-associated autoantigens in systemic sclerosis," *J. Autoimmun.*, 2023, doi: 10.1016/j.jaut.2022.102988.
- [43] J. B. Vulsteke *et al.*, "OP0094 IDENTIFICATION OF NEW AUTOANTIGENS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS THROUGH IMMUNOPRECIPITATION COMBINED WITH LIQUID CHROMATOGRAPHY-TANDEM MASS SPECTROMETRY," *Ann. Rheum. Dis.*, 2022, doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.593.
- [44] J. Perurena-Prieto *et al.*, "POS1332 ANTI-NUCLEAR VALOSIN-CONTAINING PROTEIN-LIKE AUTOANTIBODIES ARE ASSOCIATED WITH A NEW CLINICAL PHENOTYPE IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS: LIMITED CUTANEOUS SUBSET WITH RECALCITRANT CALCINOSIS AND HIGHER RISK OF CANCER," 2023. doi: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.834.
- [45] "Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: An introduction," *Arthritis Care Res. (Hoboken)*., 2002, doi: 10.1002/art.10381.
- [46] P. Q. Hu, N. Fertig, T. A. Medsger, and T. M. Wright, "Molecular Recognition Patterns of Serum Anti-DNA Topoisomerase I Antibody in Systemic Sclerosis," *J. Immunol.*, 2004, doi: 10.4049/jimmunol.173.4.2834.
- [47] M. R. Pokeerbux *et al.*, "Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: Data of a French multicenter cohort of incident patients, systematic review and meta-analysis of the literature," *La Rev. Médecine Interne*, 2017, doi: 10.1016/j.revmed.2017.10.343.
- [48] V. Pradhan *et al.*, "Clinical and autoimmune profile of scleroderma patients from Western India," *Int. J. Rheumatol.*, 2014, doi: 10.1155/2014/983781.
- [49] K. T. Ho and J. D. Reveille, "The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma," *Arthritis Research and Therapy*. 2003.
- [50] M. G. Lazzaroni and P. Airò, "Anti-RNA polymerase III antibodies in patients with suspected and definite systemic sclerosis: Why and how to screen," *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2018. doi: 10.1177/2397198318786158.
- [51] V. D. Steen, "Autoantibodies in systemic sclerosis," *Semin. Arthritis Rheum.*, 2005, doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.03.005.
- [52] P. Q. Hu, N. Fertig, T. A. Medsger, and T. M. Wright, "Correlation of serum anti-DNA

- topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis,” *Arthritis Rheum.*, 2003, doi: 10.1002/art.10977.
- [53] X. Yu, J. Wax, G. Riemekasten, and F. Petersen, “Functional autoantibodies: Definition, mechanisms, origin and contributions to autoimmune and non-autoimmune disorders,” *Autoimmunity Reviews*. 2023. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103386.
- [54] G. Valentini *et al.*, “The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: Derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index,” *Ann. Rheum. Dis.*, 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209768.
- [55] S. P. Grebeldinger, J. M. Tomić, G. V. Vijatov-Djurić, B. S. Radojčić, N. M. Vučković, and J. N. Čulafić, “Dystrophic calcifications and Raynaud’s phenomenon in an eight-year old girl,” *Srp. Arh. Celok. Lek.*, 2014, doi: 10.2298/SARH1404239G.
- [56] J. J. Paik, R. Hirpara, J. A. Heller, L. K. Hummers, F. M. Wigley, and A. A. Shah, “Thrombotic complications after radial arterial line placement in systemic sclerosis: A case series,” *Semin. Arthritis Rheum.*, 2016, doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.03.015.
- [57] Y. Kempanna, “P28 Recalcitrant exuberant digital calcinosis cutis in a patient of CREST syndrome - A case report,” *Rheumatol. Adv. Pract.*, 2022, doi: 10.1093/rap/rkac067.028.
- [58] M. Pugazhenth, D. Cooper, B. S. Ratnakant, A. Postlethwaite, and L. Carbone, “Hypercapnic respiratory failure in systemic sclerosis,” *J. Clin. Rheumatol.*, 2003, doi: 10.1097/01.RHU.0000049714.86978.77.
- [59] T. Constantin *et al.*, “Development of minimum standards of care for juvenile localized scleroderma,” *European Journal of Pediatrics*. 2018. doi: 10.1007/s00431-018-3144-8.
- [60] A. Bisso-Andrade, “Esclerodermia morfea generalizada,” *Rev. la Soc. Peru. Med. Interna*, 2022, doi: 10.36393/spmi.v35i4.699.
- [61] Achmad Satya Negara and Arie Kusumawardhani, “Kasus Morfea Tipe Linier (En Coup de Sabre) pada Wanita Berusia 20 Tahun,” *MEDICINUS*, 2023, doi: 10.56951/medicinus.v36i2.121.
- [62] S. P. Toya and G. E. Tzelepis, “The many faces of scleroderma sine scleroderma: A literature review focusing on cardiopulmonary complications,” *Rheumatology International*. 2009. doi: 10.1007/s00296-009-0878-7.
- [63] M. S. Jangala, V. P. K. R. Lomati, and A. R. Purma, “Scleroderma overlap syndrome with interstitial lung disease and pulmonary artery hypertension,” *J. Taibah Univ. Med. Sci.*, 2016, doi: 10.1016/j.jtumed.2015.10.004.

- [64] S. Bustabad, B. Rodríguez-Lozano, J. J. Bethencourt, and E. Delgado, "Preesclerodermia," *Seminarios de la Fundacion Espanola de Reumatologia*. 2011. doi: 10.1016/j.semreu.2011.07.006.
- [65] B. Y. Reddy and B. M. Hantash, "Cutaneous Connective Tissue Diseases: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment," *Open Dermatol. J.*, 2009, doi: 10.2174/1874372200903010022.
- [66] D. Giuggioli, A. Manfredi, F. Lumetti, M. Colaci, and C. Ferri, "Scleroderma skin ulcers definition, classification and treatment strategies our experience and review of the literature," *Autoimmunity Reviews*. 2018. doi: 10.1016/j.autrev.2017.11.020.
- [67] S. Y.A. *et al.*, "Defining skin ulcers in systemic sclerosis: A systematic literature review of skin ulcer definitions and a preliminary consensus-based new SSc skin ulcer definition," *Arthritis Rheumatol.*, 2016.
- [68] C. Muangchan *et al.*, "The 15% Rule in Scleroderma: The Frequency of Severe Organ Complications in Systemic Sclerosis. A Systematic Review," *Journal of Rheumatology*. 2013. doi: 10.3899/jrheum.121380.
- [69] D. Khanna *et al.*, "Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis," *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2017. doi: 10.5301/jsrd.5000231.
- [70] S. T. Valdovinos and G. J. Landry, "Raynaud Syndrome," *Techniques in Vascular and Interventional Radiology*. 2014. doi: 10.1053/j.tvir.2014.11.004.
- [71] E. Hachulla *et al.*, "Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: Single-center retrospective longitudinal study," *J. Rheumatol.*, 2007.
- [72] L. Mouthon, S. Poiraudau, M. Vernon, K. Papadakis, L. Perchenet, and D. Khanna, "Psychometric validation of the Hand Disability in Systemic Sclerosis-Digital Ulcers (HDISS-DU®) patient-reported outcome instrument," *Arthritis Res. Ther.*, 2020, doi: 10.1186/s13075-019-2087-4.
- [73] H. S., G. S., G. O., T. E., and E. T., "Raynaud phenomenon in Edirne," *Heart Surg. Forum*, 2011.
- [74] S. Cohen, R. Fisher, W. Lipshutz, R. Turner, A. Myers, and R. Schumacher, "The pathogenesis of esophageal dysfunction in scleroderma and Raynaud's disease.," *J. Clin. Invest.*, 1972, doi: 10.1172/JCI107084.
- [75] T. Schmeiser *et al.*, "Profile of gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis," *Rheumatol. Int.*, 2012, doi: 10.1007/s00296-011-1988-6.
- [76] R. W. Sjogren, "Gastrointestinal features of scleroderma," *Current Opinion in*

- Rheumatology*. 1996. doi: 10.1097/00002281-199611000-00012.
- [77] S. Szamosi, Z. Szekanecz, and G. Szűcs, “Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients,” *Rheumatol. Int.*, 2006, doi: 10.1007/s00296-006-0146-z.
 - [78] S. Rose, M. A. Young, and J. C. Reynolds, “Gastrointestinal manifestations of scleroderma,” *Gastroenterol. Clin. North Am.*, 1998, doi: 10.1016/S0889-8553(05)70021-2.
 - [79] A. P. Bogdanov, A. G. Malov, S. V. Moiseev, and N. G. Guseva, “The assessment of left ventricular diastolic function in patients with systemic scleroderma by radionuclide ventriculography,” *Ter. Arkh.*, 1995.
 - [80] S. J.R., “Pulmonary arterial hypertension in the connective tissue diseases-the new era of evidence,” *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013.
 - [81] A. A. G., W. D., and S. K., “A rare presentation of scleroderma renal crisis following silicone breast implant rupture,” *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2014.
 - [82] A. Celikkol, R. Mercan, S. Guzel, and A. Yilmaz, “Cardiovascular disease risk prediction in scleroderma,” *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 2023, doi: 10.1590/1806-9282.20220936.
 - [83] S. H. Lee and L. J. Rubin, “Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension,” *Journal of Internal Medicine*. 2005. doi: 10.1111/j.1365-2796.2005.01542.x.
 - [84] A. Young *et al.*, “Prevalence, Treatment, and Outcomes of Coexistent Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis,” *Arthritis Rheumatol.*, 2019, doi: 10.1002/art.40862.
 - [85] D. Jain, E. S. Randhawa, G. J. Criner, and E. Narewski, “Pulmonary Function Test Predictors of Pulmonary Vascular Resistance in Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease (CTD-ILD),” 2021. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2021.203.1_meetingabstracts.a1802.
 - [86] L. M. Rooper and F. B. Askin, “Pathology of systemic sclerosis,” in *Scleroderma: From Pathogenesis to Comprehensive Management*, 2016. doi: 10.1007/978-3-319-31407-5_12.
 - [87] H. M. and V. J., “Systemic sclerosis/scleroderma: A treatable multisystem disease,” *American Family Physician*. 2008.
 - [88] D. TEZCAN, Ç. TURAN, S. HAKBİLEN, and S. YİLMAZ, “Role of Hematological Parameters in Systemic Sclerosis Patients with Pulmonary System Involvement,” *J. Contemp. Med.*, 2022, doi: 10.16899/jcm.1141481.

- [89] M. L. Smith, "Update on pulmonary fibrosis: Not all fibrosis is created equally," *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 2016, doi: 10.5858/arpa.2015-0288-SA.
- [90] S. Morelli *et al.*, "Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis," *Am. J. Med.*, 1995, doi: 10.1016/S0002-9343(99)80157-0.
- [91] G. C. Kane, J. Varga, E. F. Conant, P. W. Spirn, S. Jimenez, and J. E. Fish, "Lung involvement in systemic sclerosis (scleroderma): Relation to classification based on extent of skin involvement or autoantibody status," *Respir. Med.*, 1996, doi: 10.1016/S0954-6111(96)90291-7.
- [92] M. Chrabaszcz *et al.*, "Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update," *Kidney and Blood Pressure Research*. 2020. doi: 10.1159/000507886.
- [93] E. Wielosz, M. Dryglewska, A. Górak, E. Łyś, and M. Majdan, "Arterial hypertension in systemic sclerosis," *Postep. Dermatologii i Alergol.*, 2022, doi: 10.5114/ada.2022.120881.
- [94] M. Scheen *et al.*, "Renal involvement in systemic sclerosis," *Autoimmunity Reviews*. 2023. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103330.
- [95] F. Reggiani, G. Moroni, and C. Ponticelli, "Kidney Involvement in Systemic Sclerosis," *Journal of Personalized Medicine*. 2022. doi: 10.3390/jpm12071123.
- [96] S. Partovi *et al.*, "Impaired skeletal muscle microcirculation in systemic sclerosis," *Arthritis Res. Ther.*, 2012, doi: 10.1186/ar4047.
- [97] A. C. Justo, F. S. Guimarães, A. S. Ferreira, M. S. Soares, P. S. Bunn, and A. J. Lopes, "Muscle function in women with systemic sclerosis: Association with fatigue and general physical function," *Clin. Biomech.*, 2017, doi: 10.1016/j.clinbiomech.2017.05.011.
- [98] L. Ross *et al.*, "Using magnetic resonance imaging to map the hidden burden of muscle involvement in systemic sclerosis," *Arthritis Res. Ther.*, 2022, doi: 10.1186/s13075-022-02768-z.
- [99] E. Siegert *et al.*, "Systemic sclerosis-associated myositis features minimal inflammation and characteristic capillary pathology," *Acta Neuropathol.*, 2021, doi: 10.1007/s00401-021-02305-3.
- [100] L. Ross, M. Baron, and M. Nikpour, "The challenges and controversies of measuring disease activity in systemic sclerosis," *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2018. doi: 10.1177/2397198318765061.
- [101] A. N. Sapadin and R. Fleischmajer, "Treatment of scleroderma," *Archives of*

- Dermatology*. 2002. doi: 10.1001/archderm.138.1.99.
- [102] D. Khanna, "Diagnosis and treatment of systemic and localized scleroderma," *Expert Review of Dermatology*. 2011. doi: 10.1586/edm.11.26.
- [103] S. Ebata, A. Yoshizaki-Ogawa, S. Sato, and A. Yoshizaki, "New Era in Systemic Sclerosis Treatment: Recently Approved Therapeutics," *Journal of Clinical Medicine*. 2022. doi: 10.3390/jcm11154631.
- [104] A. I., F. R., V. P., and V. C., "Systemic sclerosis refractory disease: From the skin to the heart," *Autoimmunity Reviews*. 2011.
- [105] D. P. Tashkin *et al.*, "Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease," *N. Engl. J. Med.*, 2006, doi: 10.1056/nejmoa055120.
- [106] V. Smith *et al.*, "Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: An open-label clinical and histopathological study," *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, doi: 10.1136/ard.2008.095463.
- [107] R. Lafyatis *et al.*, "B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis," *Arthritis Rheum.*, 2009, doi: 10.1002/art.24249.
- [108] C. D. Smith and R. J. R. Mckendry, "CONTROLLED TRIAL OF NIFEDIPINE IN THE TREATMENT OF RAYNAUD'S PHENOMENON," *Lancet*, 1982, doi: 10.1016/S0140-6736(82)91508-2.
- [109] B. Coleiro *et al.*, "Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine," *Rheumatology*, 2001, doi: 10.1093/rheumatology/40.9.1038.
- [110] H. Ennis, M. Hughes, M. E. Anderson, J. Wilkinson, and A. L. Herrick, "Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon," *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. doi: 10.1002/14651858.CD002069.pub5.
- [111] J. Y. Jung, S. Y. Yoon, H. A. Kim, M. H. Han, J. Woo, and C. H. Suh, "Successful treatment of severe pulmonary arterial hypertension with iloprost in a patient with systemic sclerosis," *Int. J. Rheum. Dis.*, 2016.
- [112] M. J. G. O'Reilly, G. Talpos, V. C. Roberts, J. M. White, and L. T. Cotton, "Controlled trial of plasma exchange in treatment of Raynaud's syndrome," *Br. Med. J.*, 1979, doi: 10.1136/bmj.1.6171.1113.
- [113] T. J. M. Cleophas, H. J. J. Van Lier, J. F. M. Fennis, and A. Van't Laar, "Treatment of Raynaud's Syndrome with Adrenergic Alpha-Blockade with or without Beta-Blockade," *Angiology*, 1984, doi: 10.1177/000331978403500104.
- [114] C. Jamart *et al.*, "Iloprost Duration for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: French

- Retrospective Study at Two Centers and Literature Review,” *Front. Med.*, 2022, doi: 10.3389/fmed.2022.878970.
- [115] T. Colasanti *et al.*, “The Prostacyclin Analogue Iloprost Modulates CXCL10 in Systemic Sclerosis,” *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, doi: 10.3390/ijms231710150.
- [116] R. T. Alekperov, L. P. Ananyeva, E. G. Korzeneva, and E. O. Cheremukhina, “Efficacy and safety of sildenafil in patients with systemic scleroderma,” *Ter. Arkh.*, 2013.
- [117] M. Chamaillard, I. Heliot-Hosten, J. Constans, and A. Taïeb, “Bosentan as a rescue therapy in scleroderma refractory digital ulcers [11],” *Archives of Dermatology*. 2007. doi: 10.1001/archderm.143.1.125.
- [118] G. Lautenbach, R. Dobrota, C. Mihai, O. Distler, M. Calcagni, and B. Maurer, “Evaluation of botulinum toxin A injections for the treatment of refractory chronic digital ulcers in patients with systemic sclerosis,” *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2020.
- [119] Marcoccia A, Salvucci C, Di Carlo M, Caravelli G, Bosco M, and Mazzini P, “Successful Treatment of medically refractory scleroderma digital gangrene with long-term continuous brachial plexus block,” *Int. J. Anesthesiol. Pain Res.*, 2019, doi: 10.36811/ijapr.2019.110002.
- [120] X. N. *et al.*, “Clinical characteristics and outcome of intestinal pseudo-obstruction in patients with systemic lupus erythematosus,” *Gastroenterology*, 2013.
- [121] C. Şahan and T. Üçer, “Skleroderma ve gastrointestinal sistem,” *Ondokuz Mayıs Univ. Tıp Derg.*, 2002.
- [122] A. Di Ciaula *et al.*, “Gastrointestinal symptoms and motility disorders in patients with systemic scleroderma,” *BMC Gastroenterol.*, 2008, doi: 10.1186/1471-230X-8-7.
- [123] A. C. Desbois and P. Cacoub, “Systemic sclerosis: An update in 2016,” *Autoimmunity Reviews*. 2016. doi: 10.1016/j.autrev.2016.01.007.
- [124] V. K. Shanmugam and V. D. Steen, “Renal disease in scleroderma: An update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management,” *Current Opinion in Rheumatology*. 2012. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283588dcf.
- [125] M.-L. U., “Systemic Sclerosis management in 2017,” *Eur. J. Clin. Invest.*, 2017.
- [126] O. Kowal-Bielecka *et al.*, “Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis,” *Ann. Rheum. Dis.*, 2017, doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
- [127] P. T. T. Pham *et al.*, “Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: Case report and review of the literature,” *American Journal of Transplantation*. 2005. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.01035.x.
- [128] C. A. Bounia and S. N. C. Liossis, “Cell Depletion Treatment in Resistant Systemic

- Sclerosis Interstitial Lung Disease,” *Mediterranean Journal of Rheumatology*. 2022. doi: 10.31138/MJR.33.1.1.
- [129] M. F. Álvarez-Barreneche, C. J. Velásquez-Franco, and M. A. Mesa-Navas, “Interstitial pulmonary disease in patients with systemic sclerosis. Narrative review of the literature,” *Iatreia*, 2017, doi: 10.17533/udea.iatreia.v30n3a03.
- [130] D. S. Domiciano *et al.*, “A long-term prospective randomized controlled study of non-specific interstitial pneumonia (NSIP) treatment in scleroderma,” *Clin. Rheumatol.*, 2011, doi: 10.1007/s10067-010-1493-4.
- [131] D. Daoussis *et al.*, “Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis,” *Clin. Exp. Rheumatol.*, 2012.
- [132] M. Elhai *et al.*, “Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: A prospective cohort study,” *Ann. Rheum. Dis.*, 2019, doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214816.
- [133] B. Ruaro *et al.*, “The treatment of lung involvement in systemic sclerosis,” *Pharmaceuticals*. 2021. doi: 10.3390/ph14020154.
- [134] E. U. Cidon, “Nintedanib. Vargatef®,” in *The Easy Book of Cancer Pharmacology*, 2016.
- [135] A. Buket; SUNGUROĞLU, “Wnt sinyal yolağı ve kanser,” *Ankara Sa*, 2016, doi: 10.1501/ashd_00000000118.
- [136] M. Ilyas, “Wnt signalling and the mechanistic basis of tumour development,” *Journal of Pathology*. 2005. doi: 10.1002/path.1692.
- [137] A. Kolluri and M. Ho, “The Role of Glypican-3 in Regulating Wnt, YAP, and Hedgehog in Liver Cancer,” *Frontiers in Oncology*. 2019. doi: 10.3389/fonc.2019.00708.
- [138] R. A. Chavarria, M. Game, B. Arbelaez, C. Ramnarine, Z. K. Snow, and F. W. Smith, “Extensive loss of Wnt genes in Tardigrada,” *BMC Ecol. Evol.*, 2021, doi: 10.1186/s12862-021-01954-y.
- [139] K. M. Cadigan and A. B. Ramakrishnan, “Wnt target genes and where to find them,” *F1000Research*. 2017. doi: 10.12688/f1000research.11034.1.
- [140] M. J. Ferkowicz, M. C. Stander, and R. A. Raff, “Phylogenetic relationships and developmental expression of three sea urchin Wnt genes,” *Mol. Biol. Evol.*, 1998, doi: 10.1093/oxfordjournals.molbev.a025986.
- [141] N. A. Auger, J. G. Medina-Feliciano, D. J. Quispe-Parra, S. Colón-Marrero, H. Ortiz-

- Zuazaga, and J. E. García-Arrarás, “Characterization and Expression of Holothurian Wnt Signaling Genes during Adult Intestinal Organogenesis,” *Genes (Basel)*, 2023, doi: 10.3390/genes14020309.
- [142] J. Fenner *et al.*, “Wnt Genes in Wing Pattern Development of Coliadinae Butterflies,” *Front. Ecol. Evol.*, 2020, doi: 10.3389/fevo.2020.00197.
- [143] C. Niehrs, “Function and biological roles of the Dickkopf family of Wnt modulators,” *Oncogene*. 2006. doi: 10.1038/sj.onc.1210054.
- [144] R. Janssen, M. Pechmann, and N. Turetzek, “A chelicerate Wnt gene expression atlas: novel insights into the complexity of arthropod Wnt-patterning,” *Evodevo*, 2021, doi: 10.1186/s13227-021-00182-1.
- [145] S. J. Cho, Y. Vallès, V. C. Giani, E. C. Seaver, and D. A. Weisblat, “Evolutionary dynamics of the wnt gene family: A lophotrochozoan perspective,” *Mol. Biol. Evol.*, 2010, doi: 10.1093/molbev/msq052.
- [146] A. Kusserow *et al.*, “Unexpected complexity of the Wnt gene family in a sea anemone,” *Nature*, 2005, doi: 10.1038/nature03158.
- [147] Y. Bai, H. Nie, Z. Wang, and X. Yan, “Genome-wide identification and transcriptome-based expression profiling of Wnt gene family in *Ruditapes philippinarum*,” *Comp. Biochem. Physiol. - Part D Genomics Proteomics*, 2020, doi: 10.1016/j.cbd.2020.100709.
- [148] J. Du, X. Zhang, J. Yuan, X. Zhang, F. Li, and J. Xiang, “Wnt gene family members and their expression profiling in *Litopenaeus vannamei*,” *Fish Shellfish Immunol.*, 2018, doi: 10.1016/j.fsi.2018.03.034.
- [149] J. Delgado-Calle, A. Y. Sato, and T. Bellido, “Role and mechanism of action of sclerostin in bone,” *Bone*, 2017, doi: 10.1016/j.bone.2016.10.007.
- [150] Y. C. Hsueh, C. P. Hodgkinson, and J. A. Gomez, “The role of Sfrp and DKK proteins in cardiomyocyte development,” *Physiological Reports*. 2021. doi: 10.14814/phy2.14678.
- [151] F. Marini, F. Giusti, G. Palmini, and M. L. Brandi, “Role of Wnt signaling and sclerostin in bone and as therapeutic targets in skeletal disorders,” *Osteoporosis International*. 2023. doi: 10.1007/s00198-022-06523-7.
- [152] J. Henderson, S. Pryzborski, R. Stratton, and S. O'Reilly, “Wnt antagonist DKK-1 levels in systemic sclerosis are lower in skin but not in blood and are regulated by microRNA33a-3p,” *Exp. Dermatol.*, 2021, doi: 10.1111/exd.14136.
- [153] P. Goes, C. Dutra, L. Lösser, L. C. Hofbauer, M. Rauner, and S. Thiele, “Loss of Dkk-

- 1 in Osteocytes Mitigates Alveolar Bone Loss in Mice With Periodontitis,” *Front. Immunol.*, 2019, doi: 10.3389/fimmu.2019.02924.
- [154] Y. Gohara *et al.*, “Novel extracellular role of REIC/Dkk-3 protein in PD-L1 regulation in cancer cells,” *J. Mol. Med.*, 2023, doi: 10.1007/s00109-023-02292-w.
- [155] Y. Tsukui, T. Yamaguchi, S. Maekawa, S. Takano, T. Sato, and N. Enomoto, “Dickkopf-4 gene expression is associated with differentiation and lymph node metastasis in colorectal cancer,” *JGH Open*, 2019, doi: 10.1002/jgh3.12177.
- [156] K. Hauer *et al.*, “DKK2 mediates osteolysis, invasiveness, and metastatic spread in ewing sarcoma,” *Cancer Res.*, 2013, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-1492.
- [157] H. Hirata *et al.*, “Wnt antagonist gene DKK2 is epigenetically silenced and inhibits renal cancer progression through apoptotic and cell cycle pathways,” *Clin. Cancer Res.*, 2009, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0558.
- [158] S. Zhang, J. Zhu, and W. Di, “O755 EPIGENETIC SILENCING OF DKK2 AND COMPONENTS OF THE WNT SIGNAL PATHWAYS IN THE HUMAN OVARIAN CARCINOMA,” *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 2012, doi: 10.1016/s0020-7292(12)61185-0.
- [159] A. P. Monaghan *et al.*, “Dickkopf genes are co-ordinately expressed in mesodermal lineages,” *Mech. Dev.*, 1999, doi: 10.1016/S0925-4773(99)00138-0.
- [160] B. Yang *et al.*, “Methylation of Dickkopf-3 as a prognostic factor in cirrhosis-related hepatocellular carcinoma,” *World J. Gastroenterol.*, 2010, doi: 10.3748/wjg.v16.i6.755.
- [161] J. Zhu, S. Zhang, L. Gu, and W. Di, “Epigenetic silencing of DKK2 and Wnt signal pathway components in human ovarian carcinoma,” *Carcinogenesis*, 2012, doi: 10.1093/carcin/bgs278.
- [162] J. Mu *et al.*, “Dickkopf-related protein 2 induces G0/G1 arrest and apoptosis through suppressing Wnt/ β -catenin signaling and is frequently methylated in breast cancer,” *Oncotarget*, 2017, doi: 10.18632/oncotarget.17055.
- [163] C. Wang *et al.*, “Dickkopf-related protein 2 is epigenetically inactivated and suppresses colorectal cancer growth and tumor metastasis by antagonizing Wnt/ β -catenin signaling,” *Cell. Physiol. Biochem.*, 2017, doi: 10.1159/000471861.
- [164] J. Yang and B. yin Shi, “Dickkopf (Dkk)-2 is a beige fat-enriched adipokine to regulate adipogenesis,” *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2021, doi: 10.1016/j.bbrc.2021.02.068.
- [165] Z. Chen *et al.*, “The lncRNA-GAS5/miR-221-3p/DKK2 Axis Modulates ABCB1-

- Mediated Adriamycin Resistance of Breast Cancer via the Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway,” *Mol. Ther. Nucleic Acids*, 2020, doi: 10.1016/j.omtn.2020.01.030.
- [166] P. Fraungruber *et al.*, “G Protein-Coupled Estrogen Receptor Correlates With Dkk2 Expression and Has Prognostic Impact in Ovarian Cancer Patients,” *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.564002.
- [167] X. Zhang *et al.*, “Promoter methylation analysis of DKK2 may be a potential biomarker for early detection of cervical cancer,” *Asian Biomed.*, 2022, doi: 10.2478/abm-2022-0022.
- [168] C. Rotondo *et al.*, “Subclinical coronary atherosclerosis, detected by computer tomography with coronary calcium score, and the occurrence of major cardiovascular events at 5 years of follow-up in a cohort of patients with systemic sclerosis,” *Eur. J. Intern. Med.*, 2023, doi: 10.1016/j.ejim.2023.06.003.
- [169] C. DENTON, “Scleroderma?clinical and pathological advances,” *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.*, 2004, doi: 10.1016/s1521-6942(04)00042-7.
- [170] O. Distler and S. Gay, “Sklerodermie,” *Internist*. 2010. doi: 10.1007/s00108-009-2405-z.
- [171] R. D. Bjerke, D. P. Tashkin, P. J. Clements, S. K. Chopra, H. Gong, and M. Bein, “Small airways in progressive systemic sclerosis (PSS),” *Am. J. Med.*, 1979, doi: 10.1016/0002-9343(79)90528-X.
- [172] S. A. Quadrelli, L. Molinari, L. M. Ciallella, M. Bosio, and A. Salvado, “Patterns of pulmonary function in smoking and nonsmoking patients with progressive systemic sclerosis,” *Rheumatol. Int.*, 2009, doi: 10.1007/s00296-008-0824-0.
- [173] A. Man, M. K. Connolly, and R. W. Simms, “Systemic Sclerosis,” in *Interdisciplinary Approaches to Overlap Disorders in Dermatology and Rheumatology*, 2022. doi: 10.1007/978-3-319-18446-3_6.
- [174] H. ERKEN PAMUKCU *et al.*, “Pulmonary hypertension screening in patients with systemic sclerosis, in a tertiary center, in Turkey; a cross-sectional original study,” *Turkish J. Clin. Lab.*, 2020, doi: 10.18663/tjcl.630633.
- [175] M. Hinchcliff, A. Fischer, E. Schiopu, and V. D. Steen, “Pulmonary hypertension assessment and recognition of outcomes in scleroderma (PHAROS): Baseline characteristics and description of study population,” *J. Rheumatol.*, 2011, doi: 10.3899/jrheum.101243.
- [176] R. Baetta and C. Banfi, “Dkk (Dickkopf) Proteins,” *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2019, doi: 10.1161/atvbaha.119.312612.

- [177] X. L. Liu, C. C. Li, K. J. Liu, C. Y. Cui, Y. Z. Zhang, and Y. Liu, "The influence of fluoride on the expression of inhibitors of Wnt/ β -catenin signaling pathway in rat skin fibroblast cells," *Biol. Trace Elem. Res.*, 2012, doi: 10.1007/s12011-012-9333-9.
- [178] G. Gyger and M. Baron, "Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management," *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2015. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.007.
- [179] D. Borderie, Y. Allanore, C. Meune, J. Y. Devaux, O. G. Ekindjian, and A. Kahan, "High ischemia-modified albumin concentration reflects oxidative stress but not myocardial involvement in systemic sclerosis," *Clin. Chem.*, 2004, doi: 10.1373/clinchem.2004.034371.
- [180] A. Azzam, M. Azzam, and S. Arif, "Intraductal Papillary Mucinous Neoplasm of the Pancreas Arising in a Patient With Limited Cutaneous Systemic Sclerosis," *Cureus*, 2021, doi: 10.7759/cureus.15197.
- [181] I. Giralt *et al.*, "Dickkopf proteins and their role in cancer: A family of wnt antagonists with a dual role," *Pharmaceuticals*. 2021. doi: 10.3390/ph14080810.
- [182] X. He *et al.*, "Expression and methylation of Dickkopf-1 in the pathogenesis and malignant transformation of oral submucous fibrosis," *J. Oral Pathol. Med.*, 2020, doi: 10.1111/jop.13096.