



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA GASTROİNTESTİNAL  
TUTULUM ÖZELLİKLERİ İLE ANTI MUSKARİNİK  
RESEPTÖR 3 ANTIKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fatma Rukiye UYSAL**

**UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2023**



**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA GASTROİNTESTİNAL  
TUTULUM ÖZELLİKLERİ İLE ANTİ MUSKARİNİK  
RESEPTÖR 3 ANTİKORLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fatma Rukiye UYSAL**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Ali AKDOĞAN**

**ANKARA  
2023**

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleőmesi için gerekli koőulları sağlayan, tezin planlanması, bütçelendirilmesi, yürütülmesi ve yazım sürecinde değerli katkılarını aldığım Sayın Doç. Dr. Ali Akdoğan'a, hasta alımında ve hazırlanmasında bana yardım eden Romatoloji ünitesi öğretim üyelerine ve kıymetli hastane çalıőanlarına, katkılarından ötürü Prof. Dr. Taylan Kav'a, Biyolog Yasin Kıran'a, Uzm. Dr. Gizem Ayan'a, Uzm. Dr. Asya Germe'ye, Uzm. Dr. Mustafa Ekici'ye, Uzm. Dr. Zehra Özsoy'a, Uzm. Dr. Emine Duran'a, Uzm. Dr. Erdiñ Ünalđı'ya, Sek. Büőra Demir'e, desteklerinden ötürü Türkiye Romatoloji Derneği'ne, Düzen Laboratuvarlar grubuna ve bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve dostlarıma teőekkürlerimi sunarım.

**Dr. Fatma Rukiye UYSAL**

## ÖZET

**Uysal FR, Sistemik Skleroz Hastalarında Gastrointestinal Tutulum Özellikleri ile Anti Muskarinik Reseptör 3 Antikorları Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Ünitesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022.** Sistemik sklerozda (SSc) gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu en önde gelen morbidite nedenidir. GİS tutulumu açısından non-invazif biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. GİS tutulumunda, anti muskarinik 3 reseptör (anti M3R) antikorlarının patogenezindeki rolü gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı SSc hastalarında GİS tutulum özellikleri ile anti muskarinik reseptör 3 antikorlarının ilişkisinin araştırılmasıdır. Çalışma 41 SSc tanılı hasta ve 5 sağlıklı kontrol ile yapıldı. Tüm hastaların GİS şikayetleri ayrıntılı olarak sorgulandı. MUST, ESPEN ve UCLA SCTC GIT 2.0 skorları hesaplandı. Anti M3R antikorunu tespit etmek için, sandviç-ELISA testi kullanıldı (MyBioSource, Inc. San Diego, USA). Hastaların 31 (%85,4)'ü kadındı, 32 (%78,0)'inin limitli SSc tanısı vardı, ortalama yaşları 53,6±13,5 yaş, hastalık süresi medyan 15,0 yıl (6,00-21) idi. 37 (%90,2) hastanın GİS tutulumu vardı. Sistemik skleroz hastalarında anti M3R antikorlar titreleri (optik dansite olarak, OD) sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark yoktu (medyan 0,18 OD 0,13-1,65'e karşı 0,25 OD 0,12-0,53; p: 0,61). Hastaların 18 (%46,1)'inde anti M3R antikor pozitifliği. Fekal inkontinansı olan hastalarda olmayanlara göre anti M3R antikor titreleri daha düşük bulundu (medyan 0,13 OD 0,12-0,42'ye karşı 0,40 OD 0,13-2,75; p: 0,05). Kilo kaybı olan hastalarda, olmayanlara göre antikor titrelerinde yüksek olma eğilimi mevcuttu (medyan 0,64 OD 0,13-2,81'e karşı 0,14 OD 0,12-0,26; p: 0,09). Anti sentromer antikor pozitif olan hastaların hepsinde (n=5) anti M3R antikorlar negatif, miyozit olan hastaların tümünde (n=4) pozitif olarak tespit edildi. Total UCLA SCTC GIT 2.0 skoruna göre orta – ağır şiddette GİS tutulumu ile anti M3R antikor titreleri arasında ilişki saptanmadı (hepsi için p: >0.05). MUST skoru ile ESPEN kriterleri kullanılarak belirlenen malnutrisyon riski olan ve olmayan hasta grupları arasında anti M3R antikorları titreleri ve antikor pozitif hasta sayısı farklı değildi (hepsi için p: >0.05). Sonuç olarak bu çalışmada SSc hastalarında önemli oranda anti M3R antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Anti M3 antikor pozitifliği veya titreleri ile total UCLA SCTC GIT skoru veya malnutrisyon riski arasında bir ilişki saptanmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik skleroz, GİS tutulumu, Anti M3R antikoru

## ABSTRACT

**Uysal FR, Evaluation of the Relationship Between Gastrointestinal Involvement Characteristics and Anti Muscarinic Receptor 3 Antibodies in Patients with Systemic Sclerosis. Hacettepe University, Department of Internal Medicine, Rheumatology Unit, Specialization Thesis, Ankara, 2022.**

Gastrointestinal system (GIS) involvement in Systemic Sclerosis (SSc) is the leading cause of morbidity. Non-invasive biomarkers are needed for GI involvement. The role of anti-muscarinic 3 receptor (anti M3R) antibodies in dysmotility has been demonstrated in GIS involvement. In this study, we aimed to evaluate the relation of GIS involvement of patients with SSc with the anti-M3 antibody. This study was conducted with 41 patients with SSc and 5 healthy controls. All patients' GIS complaints were questioned in detail. MUST, ESPEN and UCLA SCTC GIT 2.0 scores were calculated. Sandwich-ELISA assay was used to detect anti M3R antibody (MyBioSource, Inc. San Diego, USA). 31 (85,4%) of the patients were female, 32 (78,0%) had limited SSc, mean age was  $53.6 \pm 13.5$  years, median disease duration was 15,0 years (6,00-21,0). 37 (90,2%) patients had GIS involvement. Anti M3R antibody titers (as optic density, OD) in systemic sclerosis patients were not significantly different between healthy controls (median 0,18 OD 0,13-1,65 vs. 0,25 OD 0,12-0,53; p: 0,61). Anti M3R antibody was positive in 18 (46,1%) patients. Anti M3R antibody titers were found to be lower in patients with fecal incontinence than in those without (median 0,13 OD 0,12-0,42 vs. 0,40 OD 0,13-2,75; p: 0,05). Patients with weight loss tended to have higher antibody titers than those who did not (median 0,64 OD 0,13-2,81 vs. 0,14 OD 0,12-0,26; p: 0,09). Anti M3R antibodies were negative in all patients (n=5) with positive anti-centromere antibodies, and positive in all (n=4) patients with myositis. According to the total UCLA SCTC GIT 2.0 score, no correlation was found between moderate to severe GI involvement and anti M3R antibody titers (p: >0.05 for all). Anti M3R antibody titers and the number of antibody positive patients were not different between groups of patients with and without malnutrition as determined using the MUST score and ESPEN criteria (p: >0,05 for all). As a result, in this study, anti M3R antibody positivity was detected at a significant rate in patients with SSc. No correlation was found between anti M3R antibody

positivity or titers and total UCLA SCTC GIT score or risk of malnutrition.

**Keywords:** Systemic sclerosis, GIS involvement, Anti M3R antibody

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	viii
RESİM ve ŞEKİLLER.....	xi
TABLolar.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sistemik Skleroz.....	3
2.2. Epidemiyoloji .....	3
2.3. Etiyopatogenez .....	3
2.4. Klinik Özellikler .....	4
2.5. Sistemik Skleroz Tanısı .....	6
2.6. Sistemik Skleroz Tedavisi.....	7
2.7. Sistemik Skleroz Prognozu .....	8
2.8. Sistemik skleroz-Gastrointestinal Sistem Tutulumu .....	9
2.8.1. Epidemiyoloji.....	9
2.8.2. Klinik Özellikler.....	10
2.8.3. Sistemik Skleroz Gastrointestinal Sistem Tutulumu Patolojisi .....	12
2.8.4. Sistemik Skleroz Gastrointestinal Tutulum Patogenezi .....	12
2.9. Sistemik Skleroz Hastalarında Ağır GİS Tutulumu .....	15
2.9.1. Sistemik Skleroz Hastalarında GİS Tutulumunun Şiddetinin Belirlenmesi ve Malnutrisyon Değerlendirilmesi .....	16
2.9.2. Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) Skoru.....	16
2.9.3. The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Kriterleri .....	17
2.9. Sistemik Skleroz GİS Tutulumu Tedavisi .....	18
2.10. Anti M3R Antikorları .....	20



3. MATERYAL ve METOD .....	22
3.1. Çalışma Populasyonu.....	22
3.2. Sistemik Skleroz Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi .....	22
3.3. Sistemik Skleroz Hastalarının Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi .....	23
3.4. Sistemik Skleroz Hastalarının Gastrointestinal Sistem Şikayet ve Skorlamalarına Göre Sınıflandırılması ve Üst-Alt GİS Endoskopik Değerlendirme Sonuçları .....	23
3.5. Anti M3R Antikorlarının Değerlendirilmesi.....	24
3.6. İstatistiksel Analiz .....	25
4. BULGULAR .....	26
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler.....	26
4.2. Gastrointestinal Sistem Semptomları .....	27
4.3. Sistemik Skleroz Hastalarının Kullanmakta Oldukları Tedaviler .....	30
4.4. Sistemik Skleroz Hastalarında UCLA SCTC GIT 2.0, MUST Skorları Sonuçları ve ESPEN'e Göre Malnutrisyonun Değerlendirilmesi .....	31
4.5. Anti M3R Antikoru Sonuçları.....	32
4.5.1. Sistemik skleroz Hastalarının Klinik Özellikleri ve anti M3R Antikor Titreleri Arası İlişki .....	32
4.5.2. Sistemik Skleroz Hastalarında Anti M3R Antikor Pozitif ve Negatif Grupların Karşılaştırılması .....	34
4.5.3. Anti M3R Antikor Pozitifliğine Göre Gastrointestinal Sistem Semptomları.....	36
4.5.4. Anti M3R Antikoru Pozitif ve Negatif Sistemik Skleroz Hastalarında UCLA SCTC GIT 2.0, MUST Skorları ve ESPEN Kriterleri.....	37
4.5.5. Anti M3R Antikor titrelerinin UCLA SCTC GIT 2.0, MUST skorları ve ESPEN Kriterleri ile ilişkisinin Değerlendirilmesi .....	39
5. TARTIŞMA .....	41
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	46
7. KAYNAKLAR.....	47
8. EKLER.....	18
EK-1: Ucla SCTC GIT 2.0 Anketi.....	26

EK-2: Anketi .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
EK-3: Etik Kurul Onay Yazısı .....	90

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACR/EULAR</b>	: <i>American Congress of Rheumatology/European League Against Rheumatism</i>
<b>AFR</b>	: Akut Faz Reaktanı
<b>ALT</b>	: Alanin Transaminaz
<b>ANA</b>	: Anti Nükleer Antikor
<b>Anti-CENP</b>	: Anti-Sentromer Antikoru
<b>Anti-KL Antikoru</b>	: Anti-Kardiyolipin Antikoru
<b>Anti M3</b>	: Anti Muskarinik 3
<b>Anti-MDA5</b>	: <i>Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Antibody</i> (Anti- Melanom Farklılaşmasıyla İlişkili Gen 5 Antikoru)
<b>Anti Pm/Scl antikoru</b>	: Anti- Polimyozit/Skleroderma Antikoru
<b>Anti-Scl 70</b>	: Anti-Topoizomeraz Antikoru
<b>BAPEN</b>	: <i>British Association for Parenteral &amp; Enteral Nutrition</i> (İngiliz Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği)
<b>BMI</b>	: <i>Body Mass Index</i> (Vücut Kitle İndeksi)
<b>Cre</b>	: Kreatinin
<b>CRP</b>	: Kompleman Reaktif Protein
<b>Doppler USG</b>	: Doppler Ultrasonografi
<b>dSSc</b>	: Difüz Sistemik Skleroz
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>ELISA</b>	: <i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> (Enzim Bağlı İmmunosorban Tahlili)
<b>EMG</b>	: Elektromyografi
<b>ENS</b>	: Enterik Nöral Sistem

<b>ESH</b>	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b>ESPEN</b>	: The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği)
<b>GAVE</b>	: Gastrik Antral Vasküler Ektazi
<b>Gİ</b>	: Gastrointestinal
<b>GİS</b>	: Gastrointestinal Sistem
<b>GERH</b>	: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
<b>H2 reseptör blokör</b>	: Histamin 2 reseptör blokörü
<b>İAH</b>	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
<b>IP Reseptör</b>	: Prostatiklin I2 Reseptörü
<b>ISSc</b>	: Limitli Sistemik Skleroz
<b>IVIG</b>	: İntravenöz İmmunglobulin
<b>KB monitörizasyonu</b>	: Kan basıncı monitörizasyonu
<b>LES</b>	: Lower Esophagus Sphincter (Alt Özofagus Sfinkteri)
<b>LDH</b>	: Laktat Dehidrojenaz
<b>MR</b>	: Manyetik Rezonans
<b>MUST</b>	: <i>Malnutrition Universal Screening Tool</i> (Evrensel Malnutrisyon Tarama Aracı)
<b>M3</b>	: Muskarinik 3
<b>M3R</b>	: Muskarinik 3 Reseptörü
<b>PAH</b>	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
<b>PBK</b>	: Primer Biliyer Kolanjit
<b>PPI</b>	: Proton Pompa İnhibitörü
<b>SD</b>	: <i>Standart Deviation</i> (Standart Sapma)
<b>SFT</b>	: Solunum Fonksiyon Testi
<b>SIBO</b>	: Small Intestinal Bacterial Overgrowth (İnce Bağırsak Bakteriyel Aşırı Çoğalma)
<b>SKK</b>	: Sağ kalp Kateterizasyonu
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematosus
<b>SSc</b>	: Sistemik Skleroz

<b>TİT</b>	: Tam İdrar Analizi
<b>TPN</b>	: Total Parenteral Nutrisyon
<b>TTE</b>	: Transtorasik Ekokardiyografi

**UCLA SCTC GIT 2.0** : *California University Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium GI Tract 2.0 (California Üniversitesi Los Angeles Skleroderma Klinik Araştırma Konsorsiyumu GI Traktüs 2.0)*

<b>WU</b>	: <i>Wood Units</i>
<b>YRBT</b>	: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
<b>6-DYM</b>	: 6 Dakika Yürüme Testi

## RESİM ve ŞEKİLLER

<b>Şekil 2.1.</b> Sistemik skleroz patogenezi .....	4
<b>Şekil 2.2.</b> Dilate özofagus içinde besin artıkları (A), intestinal obstrüksiyon, pnömatozis sistoides intestinalis (B).....	11
<b>Şekil 2.3.</b> Sistemik Sklerozun GİS Tutulumu Patogenezi Şeması .....	14
<b>Şekil 4.1.</b> Anti M3R antikoru pozitifliğine göre UCLA SCTC GIT 2.0 skoru .....	39

## TABLOLAR

<b>Tablo 2.1.</b> Sistemik skleroz organ tutulumları.....	5
<b>Tablo 2.2.</b> ACR/EULAR sistemik skleroz sınıflandırma kriterleri .....	6
<b>Tablo 2.3.</b> Sistemik skleroz hastalarında organ tutulumlarının belirlenmesinde kullanılan laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri .....	7
<b>Tablo 2.4.</b> Sistemik sklerozda mortalite artışı ile ilişkili durumlar.....	9
<b>Tablo 2.5.</b> Skleroderma Gastrointestinal Sistem Tutulumu Semptomları.....	10
<b>Tablo 2.6.</b> Sistemik skleroz hastalarında ağır gastrointestinal tutulum özellikleri .....	15
<b>Tablo 2.7.</b> MUST skoru hesaplanması .....	17
<b>Tablo 2.8.</b> ESPEN malnutrisyon kriterleri .....	18
<b>Tablo 2.9.</b> Sistemik sklerozda gastrointestinal sistem tutulumunun tedavisi .....	18
<b>Tablo 3.1</b> Sistemik skleroz hastaları için çalışmaya dahil edilme / çıkarılma kriterleri .....	22
<b>Tablo 3.2.</b> Sistemik skleroz hastalarının GİS şikayetlerine göre gruplandırılması .....	24
<b>Tablo 4.1.</b> Sistemik skleroz hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri .....	26
<b>Tablo 4.2.</b> Sistemik skleroz hastalarının gastrointestinal sistem semptomları .....	28
<b>Tablo 4.3.</b> Sistemik skleroz hastalarının kullanmakta olduğu tedaviler .....	30
<b>Tablo 4.4.</b> Sistemik skleroz hastalarında GİS tutulumu gruplarına göre UCLA SCTC GIT-2 skorları.....	31
<b>Tablo 4.5.</b> Sistemik skleroz hastalarında hastalık tipi, otoantikor, organ tutulumları ve immünsüpresif tedavi kullananlarda anti M3R antikor titreleri.....	33
<b>Tablo 4.6.</b> Sistemik skleroz hastalarının anti M3R antikor pozitifliğine göre demografik ve klinik özellikleri. (n=39).....	35
<b>Tablo 4.8.</b> Anti M3R pozitif ve negatif sistemik skleroz hastalarında UCLA SCTC GIT 2.0, MUST skorları ve ESPEN kriterleri .....	37
<b>Tablo 4.9.</b> Sistemik skleroz hastalarında UCLA SCTC GIT 2.0, MUST skorları ve ESPEN kriterleri ile anti M3R antikor titreleri arası ilişki.....	40

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sistemik skleroz vaskülopati, immün aktivasyon ve organlarda ilerleyici fibrozis ile karakterize, mortalitesi yüksek bir bağ dokusu hastalığıdır. Sistemik sklerozda gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu en önde gelen morbidite nedenidir ve sistemik skleroza bağlı mortalitenin üçüncü sıradaki nedenidir.

Sistemik skleroz hastalarının %90'ından fazlasında GİS tutulum olduğu düşünülmektedir. Özofagus tutulumu hastalıkta görülen en sık iç organ tutulumudur. Asemptomatik hastalarda bile manometrik çalışmalar ile GİS dismotilitesi varlığı tespit edilebilir. GİS tutulumunun hastalardaki progresyon hızını öngörmek güçtür. Diffüz deri tutulumu, miyozit varlığı ve anti sentromer antikor negatifliği sistemik sklerozda ağır GİS tutulumu ile ilişkilendirilmiştir. Malnutrisyon GİS tutulumu olan hastalarda kötü prognoz göstergesidir. Sistemik sklerozda anti muskarinik reseptör 3 (anti M3R) antikorların GİS'de nöronal ve kas hasarına neden oldukları düşünülmektedir. Ağır GİS tutulumu olan sistemik skleroz hastalarda; olmayalara göre anti M3R antikor titreleri daha yüksek ve daha fazla sayıda hastada pozitif olarak saptanmıştır.

Sistemik sklerodermada GİS tutulumunun değerlendirilmesi konusunda güçlükler yaşanmaktadır. GİS tutulum şiddetinin belirlenmesinde kullanılması önerilen yöntemlerin çoğunluğu invazif ve/veya klinikte yaygın olarak kullanılmayan özel yöntemlerdir. GİS tutulumu tanı ve tedavisi daha çok hasta semptom ve bulgularına dayandırılmaktadır. Sistemik sklerozda GİS tutulum şiddetini ve tedavi yanıtını daha sistematik değerlendirebilmek amacı ile yeni ölçütler ölçütler geliştirilmeye çalışılmaktadır; *California University Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium* GI Tract 2.0 (UCLA SCTC GIT 2.0) anketi aynı amaçlarla bilimsel çalışmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiştir.

Sistemik sklerozda GİS tutulumu progresyonu riski yüksek hastaları tanımlamak, prognozunu belirlenmek ve tedavi yanıtını değerlendirmek için non-invazif biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Anti M3R antikorlar ile yapılan çalışmalar bu açıdan umut vericidir. Bu çalışmada sistenik skleroz hastalarında GİS tutulumu

özellikleri ve anti M3R antikorlar arası ilişkinin araştırılması planlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sistemik Skleroz

Skleroderma terimi, Yunanca sertleşmiş cilt anlamına gelmektedir (1). Skleroderma lokalize skleroderma ve sistemik sklerozis (sistemik skleroderma) olarak iki ana tipe ayrılmaktadır (2). Sistemik sklerozu lokalize skleroderma formlarından ayıran en büyük özellik iç organ tutulumlarının olmasıdır (1). Sistemik skleroz vaskülopati ve immün aktivasyon sonrası dokularda ilerleyici fibrozis ile karakterize bir bağ dokusu hastalığıdır (3).

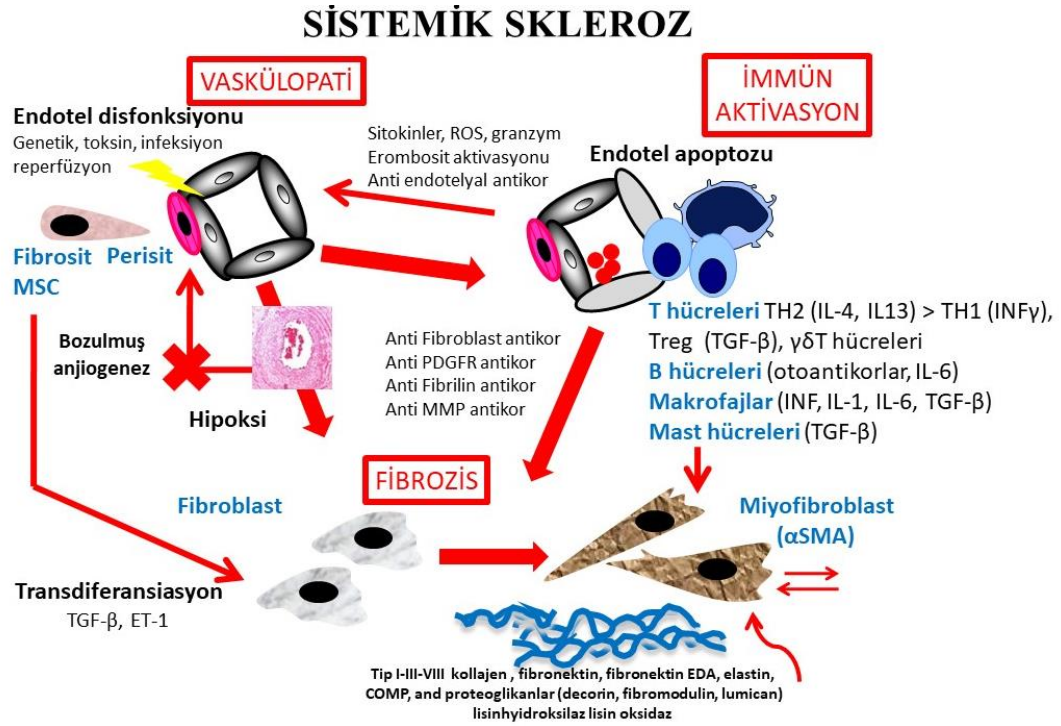
### 2.2. Epidemiyoloji

Sistemik skleroz inflamatuvar fibrotik hastalıkların prototipi olan nadir bir hastalıktır. Her yaşta görülebilir; hastalık en sık 30-50 yaşlar arası başlangıç göstermektedir, çocuklarda daha nadir görülür. Kadınlar daha sıklıkla etkilenmektedir (kadın/erkek: 4-9/1) ancak hastalığın erkeklerde daha ağır seyirli olduğu düşünülmektedir (4-6). Hastalığın prevalansının milyonda 30- 443, insidansının Avrupa ve Amerika Birleşik Devletlerinde’de yapılan çalışmada 100.000 kişide 1-2 aralığında olduğu bildirilmiştir (4, 7).

### 2.3. Etiyopatogenez

Sistemik sklerozun etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel faktörlerin etkisi ile geliştiği kabul edilmektedir (3, 6, 8). Günümüze kadar yapılmış çalışmalarda sistemik skleroz gelişiminde rol aldığı düşünülen genlerin çoğunluğu inflamasyonun kontrolü ve otoimmünite gelişimi ile ilişkilidir (6, 8). Sistemik skleroz patogenezinin üç ana bileşeni vardır: vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozis (Şekil-2.1.). Vasküler hasar ve bozulmuş anjiogenez doku hipoksisine aynı zamanda immün hücre aktivasyonuna ve fibrotik mekanizmaların tetiklenmesine neden olmaktadır (6, 8). İmmün hücre kaynaklı sitokin, büyüme faktörleri ve otoantikorlar vasküler hasarı ve fibrozis gelişimini arttırmaktadır (6, 8). Fibroblastların aktivasyonu kendi salgıladıkları büyüme faktörleri ve eksprese ettikleri reseptörler aracılığı ile; zaman içinde otokrin bir şekilde

devam etmektedir (6, 8).



Şekil 2.1. Sistemik skleroz patogenezi

## 2.4. Klinik Özellikler

Sistemik skleroz hemen her organı tutulumunun görülebileceği bir hastalıktır. Hastalığın tipik bulgusu deri tutulumudur. Erken dönemde deride özellikle el parmaklarında belirgin olan şişlik görülebilir (*puffy fingers*, inflamatuvar faz). Hastalık daha çok deride kalınlaşma, sertleşme, derinin cilt altı dokuya yapışık olduğu ve deri eklerinin kaybolduğu (kıl foliküllerinde, ter bezlerinde kayıp) endüratif faza ait bulgular ile tanınır. Zaman içinde deride kalınlık ve sertleşme azalabilir, deri atrofik bir görünüm alabilir (atrofik faz). Raynaud fenomeni cilt bulgularından yıllar önce başlayabilir ve yine hastalığın tipik bulguları arasında yer alır (3, 6). Hastalık cilt bulgularının yaygınlığına göre ana olarak iki gruba ayrılır; cilt bulguları dirsek ve dizlerin distalinde sınırlıysa limitli sistemik skleroz (ISSc), daha proksimalde tutulum varsa diffüz sistemik skleroz (dSSc) olarak adlandırılmaktadır. Yüz ve boyun derisi tutulumu her iki grupta da görülebilir (9). Cilt tutulumu olmadan sistemik skleroza özgü iç organ tutulumu ile seyreden olgular sine-skleroderma olarak adlandırılır (3, 6).

Cilt tutulumu yaygınlığı iç organ tutulumu ve ciddiyeti ile ilişkilidir. dSSc hastalarında interstisyel akciğer hastalığı, skleroderma renal kriz, kardiak tutulum ISSc hastalarına göre daha sıktır ve ciddi organ tutulumları daha çok erken dönemde ortaya çıkarmaktadır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ISSc hastalarında dSSc hastalarına göre daha yüksek oranda görülen ve sıklıkla hastalığın geç döneminde ortaya çıkan ciddi bir tutulumdur (3, 6). Sistemik skleroz hastalarında görülen organ tutulumları ve sıklıkları tablo 2.1.'de gösterilmektedir. Sistemik skleroza özgül antikorlar hastalık tipi, organ tutulumları ve organ tutulumlarının şiddeti ile ilişkilidir. dSSc'de anti-Scl 70 antikorlar, ISSc'de anti-sentromer antikorlar daha sık görülür. Hastalarda anti-Scl 70 antikorlar interstisyel akciğer hastalığı, anti-sentromer antikorlar PAH, anti-RNA polimeraz III antikorlar skleroderma renal kriz (SRK) gelişimi ile ilişkilidir (3, 6).

**Tablo 2.1.** Sistemik skleroz organ tutulumları

Tutulum tipi	Sıklık
Cilt/kas-iskelet sistemi tutulumu	%96-97
Raynaud fenomeni	>%90
Dijital ülser	%50
Kalsifikasyon	%18-49
Artrit	%36-80
Miyozit	%6-40
Gastrointestinal sistem tutulumu	%90
Pulmoner tutulum	%50-80
İnterstisyel akciğer hastalığı	%50-80
Pulmoner arteriyel hipertansiyon	%5-12
Skleroderma renal kriz	%4-8
Kardiak tutulum	%60-70
Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu	%5
Sol ventrikül diastolik disfonksiyonu	%30-60
Perikardit	%50-60
İleti bozuklukları	%60-70
Kaynaklar: (3, 6, 10-16).	

## 2.5. Sistemik Skleroz Tanısı

Yüz, ekstremit ve gövdede tipik cilt bulguları varlığı olan hastalarda klinikte sistemik skleroz tanısı ve hastalık tipinin belirlenmesi kolaydır. Raynaud fenomeni olan hastalarda kapilleroskopik değerlendirme ve otoantikörlerin taranması erken dönemde sistemik skleroz tanısı konulmasına önemli katkı sağlar. Sistemik skleroz konulu çalışmalarda hastaların seçiminde en sık tablo 2.2’de gösterilen *American Collage of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)* sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır (17).

**Tablo 2.2.** ACR/EULAR sistemik skleroz sınıflandırma kriterleri.\*

Ögeler	Alt ögeler	Ağırlık/Puan <sup>a</sup>
Metakarpofalangeal eklemlere proksimale uzanan her iki elin parmaklarında deri kalınlaşması ( <i>yeterli kriter</i> )		9
Parmaklarda deri kalınlaşması ( <i>sadece yüksek puanı sayın</i> )	Kabarık parmaklar Parmakların sklerodaktilisi ( <i>metakarpofalangeal eklemlerin distalinde, ancak proksimal interfalangeal eklemlerin proksimalinde</i> )	2 4
Parmak ucu lezyonları ( <i>sadece daha yüksek puanı sayın</i> )	Parmak ucu ülseri Parmak ucu Pitting skarı	2 2
Telanjiyektazi		2
Anormal tırnak kıvrımı kılcal damarları		2
Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve/veya interstisyel akciğer hastalığı ( <i>maksimum puan 2</i> )	Pulmoner arteriyel hipertansiyon İnterstisyel akciğer hastalığı	2 2
Raynaud fenomeni		3
SSc ile ilişkili otoantikörler ( <i>antisentromer, anti-topoizomerez I [anti-Scl-70], anti-RNapolimeraz III</i> )	Antisentromer Anti –topoizomerez I Anti-RNA polimeraz III	3
<p>*: Bu kriterler, bir SSc çalışmasına dahil edilmesi düşünülen herhangi bir hasta için geçerlidir. Kriterler parmakları tutmayan deri kalınlaşması olan hastalara veya belirtileri skleroderma benzeri bir bozukluğun daha iyi açıkladığı hastalara (örn. eritromiyalji, porfiri, liken skleroz, graft-versus-host hastalığı, diyabetik keiroartropati) uygulanmamaktadır.</p> <p><sup>a</sup>: Toplam puan, her kategorideki maksimum ağırlık (puan) toplanarak belirlenir. Toplam puanı 9 olan hastalar kesin SSc olarak sınıflandırılır.</p> <p>ACR/EULAR: <i>American Collage of Rheumatology/European League Against Rheumatism.</i></p>		

Sistemik skleroz tanısı konan her hasta organ tutulumları semptom ve bulguları açısından dikkatle değerlendirilmelidir. İleri yaşta (>60 yaş) başlangıçlı ve anti RNA polimeraz III antikoru pozitif hastalarda kanser taraması yapılması önerilmektedir. Tablo 2.3'te sistemik hastalarında organ tutulumları ve ilişkili komplikasyonlarının belirlenmesinde sıklıkla kullanılan laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri gösterilmektedir (3, 6, 18).

**Tablo 2.3.** Sistemik skleroz hastalarında organ tutulumlarının belirlenmesinde kullanılan laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri

	Laboratuvar-görüntüleme yöntemleri
Cilt / kas-iskelet sistemi tutulumu Raynaud fenomeni Dijital ülser Kalsifikasyon Artrit Miyozit	Kapillaroskopi, otoantikolar Direk grafi, Doppler USG, MR Direk grafi AFR, otoantikolar, direk grafi, USG, MR Kas enzimleri, EMG, MR, kas biyopsisi
Gastrointestinal sistem tutulumu	Motilite çalışmaları, endoskopik değerlendirme, direk grafiler, baryum grafileri, rektal USG
Pulmoner tutulum İnterstiyel akciğer hastalığı Pulmoner arteriyelhipertansiyon	Direk grafi, YRBT, SFT, USG, 6-DYM TTE, BNP, 6-DYT, MR, SKK
Skleroderma renal kriz	KB monitörizasyonu, tam kan sayımı, serum Cre, TİT, LDH
Kardiak tutulum Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu Sol ventrikül diastolik disfonksiyonu Perikardit İleti bozuklukları	EKG, direk garfi, kardiak enzimler, holter takibi, BNP,TTE, MR
AFR: Akut faz reaktanları BNP:Brain- natriüretik peptid Cre: Kreatinin, EKG:Elektrokardiyografi EMG: Elektromyografi Doppler USG:Doppler ultrasonografi, KB: Kan basıncı LDH: Laktat dehidrojenaz MR:Manyetik rezonans SFT: Solunum fonksiyon testi TİT: Tam idrar analizi TTE: Transtorasik Ekokardiyografi YRBT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi 6-DYT: 6 dakika yürüme testi. Kaynak: (3, 6, 18)	

## 2.6. Sistemik Skleroz Tedavisi

Son on yılda sistemik skleroz patogenezinin daha iyi anlaşılması ve yapılan klinik çalışmalar ile sistemik skleroz organ tutulumları tedavisinde kayda değer

ilerlemeler sağlanmıştır. Endotelin-1 antagonistleri (bosentan, ambrisentan, macitentan), Nitrik Oksit yolağı üzerine etkili ilaçlar (sildenafil, tadalafil, riociguat), prostoglandin analogları (epoprostenol, iloprost, treprostinil) ve Prostatiklin I2 (IP) agonistleri (seleksipag) önemli bir mortalite nedeni olan PAH tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır (19). Bosentan, iloprost, sildenafil ve tadalafilen bir diğer vaskülopati ilişki komplikasyon olan dijital ülserlerin tedavisi ve önlenmesinde faydanılmaktadır (18, 20). İnterstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda klasik immün süpresif ilaçların (siklofosfamid, mikofenolat mofetil) yanına biyolojik ajan grubundan (tocilizumab, rituksimab) yeni alternatifler eklenmiştir (20-22). Sistemik skleroz tedavisinde nintedanib pulmoner fibrozis tedavisi için kullanım onayı alan ilk anti-fibrotik ilaç olmuştur (23). SRK tedavisinde anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı bu tutulumu ait mortalitede önemli düşüşe neden olmuştur (18, 20). Günümüzde sistemik skleroz patogenezinin üç ana parçasına olan vaskülopati, immün aktivasyon ve fibroze yönelik tedaviler geliştirilmiş olsa da istenilen tedavi başarısına halen ulaşılammıştır. Sistemik skleroz ve komplikasyonlarının erken tanısı mevcut ilaçların başarı şansını arttırabilir. Otolog kemik iliğı nakli erken dönem, ciddi organ tutulum riski olan dSSc'li hastalarda önemli bir tedavi alternatifidir (18, 20). Diğer taraftan sistemik sklerozun gastrointestinal (GİS) tutulumu gibi sık veya mortalitesi yüksek kalp tutulumuna yönelik spesifik tedaviler henüz geliştirilememiştir.

## **2.7. Sistemik Skleroz Prognozu**

Sistemik skleroz tüm inflamatuvar romatizmal hastalıklar içerisinde en kötü prognoza sahiptir. 10 yıllık sağ kalım dSSc hastalarında %60, lSSc hastalarında %80 olarak bildirilmiştir. Pulmoner tutulum sistemik skleroz ilişkili mortalite nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır, kardiyak tutulum, GİS tutulumu ve skleroderma renal kriz mortalite ile ilişkili diğer önemli nedenlerdir (3, 6, 18, 24, 25). Sistemik skleroz hastalarında mortalite ile ilişki faktörler tablo-2.4'de gösterilmektedir Her hastanın mortalite riski organ tutulumlarının ciddiyeti göz önüne alınarak bireysel olarak belirlenmelidir.

**Tablo 2.4.** Sistemik sklerozda mortalite artışı ile ilişkili durumlar

<p><b>Klinik Özellikler</b></p> <p>Diffüz sistemik skleroz</p> <p>Erkek cinsiyet</p> <p>Yaş (tanı yaşı ↑)</p> <p>Siyah ırk</p> <p><b>İç organ tutulumu</b></p> <p>Pulmoner tutulum</p> <p>Kardiak tutulum</p> <p>Renal tutulum (skleroderma renal kriz)</p> <p><b>Laboratuvar bulguları</b></p> <p>Anemi</p> <p>Akut faz yanıtı (yüksek ESH / CRP)</p> <p>Proteinüri</p>
<p>Kısaltmalar: CRP: Kompleman reaktif protein ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı</p> <p>Kaynaklar: (3, 6, 24, 25), (19)</p>

## 2.8. Sistemik skleroz-Gastrointestinal Sistem Tutulumu

### 2.8.1. Epidemiyoloji

Sistemik sklerozun GİS tutulumu, morbiditenin en sık nedeni ve üçüncü sırada mortalite sebebidir (26, 27). GİS tutulumu sınırlı veya difüz hastalıkta meydana gelebilir (26, 28). GİS semptomları %10 hastada hastalık prezentasyonu şeklinde ortaya çıkar (27). GİS tutulumu, tüm hastalık seyrinde ise hastaların %95'ini etkiler, mortalitenin %6-12'si GİS tutulumu nedeniyledir (29). Ağır GİS tutulumu hastaların %8 - 16'sında görülür, bir çalışmada ağır GİS tutulumunun ilk 2 yılda %9 hastada saptanmıştır; ağır GİS tutulumlu hastaların 9 yıllık sürede sadece %15'inin sağ kaldığı bildirilmiştir (30, 31). Malabsorbsiyon kötü prognoza işaret eder, mortalitesi %50 kadar yüksektir (30). Total parantral nütrisyona (TPN) tedavisi alan hastaların çoğu 2 yıl içinde hayatını kaybetmektedir (32). GİS tutulumu, yaşam kalitesini ciddi olarak etkilemektedir; sistemik sklerozlu hastalarda GİS tutulumu depresyonun bir nedeni olarak saptanmıştır (33).

### 2.8.2. Klinik Özellikler

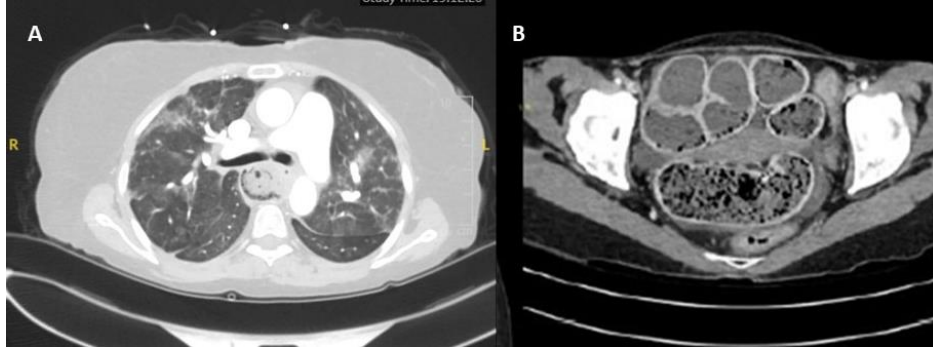
Sistemik sklerozda GİS tutulumu siktir; disfaji, ishal ve / veya kabızlık gibi semptomların iki hastadan birini etkilediği bildirilmiştir (26). En sık tutulan GİS organları sırası ile özofagus, anorektum ve ince bağırsaklardır (34-36). GİS şikayetleri şiddeti her zaman morbidite derecesi ile ilişkili değildir (26). Sistemik sklerozlu hastalarda GİS tutulum yerleri, sıklıkları ve ilişkili semptomlar tablo 2.5’de gösterilmektedir.

**Tablo 2.5.** Sistemik Skleroz Gastrointestinal Sistem Tutulumu Semptomları

Tutulum	Sıklık (%)	Semptomlar
Ağız ve oral kavite	% 30-50	Azalmış ağız açıklığı, ağız kuruluğu-sıkka, orafaringeal disfaji, diş problemleri
Özofagus	% 70-90	Disfaji, odinofaji, reflü, kuru öksürük
Mide	% 50	Erken doyma, distansiyon, karın ağrısı, bulantı-kusma, hematemez, melena
Pankreas	Nadir	Yağlı dışkı, kilo kaybı
Karaciğer	Nadir	Sarılık, bulantı-kusma, kaşıntı, kilo kaybı
İnce bağırsak	% 40-70	Şişkinlik, gaz, kilo kaybı, diyare, karın ağrısı, erken doyma, kusma, distansiyon
Kalın Bağırsak	% 30-50	Kabızlık, distansiyon, kusma, karın ağrısı
Rektum	% 50-70	Fekal inkontinans, rektal prolapsus
Kaynaklar: (29, 35-37), (34)		

Özofagus 2/3 alt kısmının tutulumu tipiktir. Alt özofagus sfinkter basıncında azalma reflü semptomlarının nedenidir. Kasılma bozukluğu veya striktürlere bağlı obstrüksiyon, mukozal ülserasyon, Barret özefagusu ve kanser gelişimi görülebilir (29, 36). Dilate özofagus içinde yemek artıklarına rastanması sık karşılaşılan bulgulardan biridir (Resim-1A). Özofagus tutulumu aspirasyon pnömonisine neden olabilir; interstiyel akciğer hastalığı progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (38). Sistemik skleroz hastalarının %30’unda özofagus tutulumunun asemptomatik olabileceği bildirilmiştir, sistemik skleroz tanısı düşünülen hastaların; özofagusun tutulumu açısından değerlendirilmelerinin tanı aşamasında fayda sağlayabileceği düşünülmektedir (29, 39).





**Şekil 2.2.** Dilate özofagus içinde besin artıkları (A), intestinal obstrüksiyon, pnömatozis sistoides intestinalis (B)

Gastrointestinal sistem boyunca derideki telenjektazilere benzer vasküler lezyonlar görülebilir. Mide çıkışında bu tip vasküler lezyonlar ciddi kanama nedeni olabilir; bu lezyonların tipik görünümü gastrik antral vasküler ektazi (GAVE) olarak adlandırılmaktadır (29, 35). Mide ve bağırsak dismotilitesi intestinal obstrüksiyon gelişimine neden olabilir; 900'den fazla hastanın incelendiği retrospektif bir çalışmada sistemik sklerozlu hastalarda kanıtlanmış akut intestinal psödoobstrüksiyon %3,7 oranında tespit edilmiştir (40). Pnömatozis sistoides intestinalis tablosu (Resim-1B); bağırsak duvarında hava bulunması, yine intestinal dismotilite nedeni ile görülebilir (41). İnce bağırsak bakteriyel aşırı çoğalması (SIBO); motilite bozukluğuna ikincil gelişen kronik ishal ve malnütrisyon nedenlerinden biridir (29, 36).

Kabızlık ve fekal inkontinans kolon tutulumunun en sık semptomlarıdır. Rektal anal inhibitör refleksin yokluğunun fekal inkontinans ana nedeni olduğu düşünülmektedir. Kolon dismotilesi divertikül gelişimi ile ilişkilidir, megakolon görülebilir. Volvulus, kolonik stenoz, sterkorol ülserasyon bildirilmiş diğer tutulum şekilleridir (29, 42, 43).

Primer biliyer sirozun sistemik sklerozda sıklığı %2-2,5 olarak bildirilmiştir (44). Otoimmün hepatit, nodüler rejeneratif hiperplazi, portal hipertansiyon hepatobilier sistemde sistemik skleroz ilişkili bilinen diğer tutulum şekilleridir (29, 45).

Sistemik sklerozda GİS tutulumu olan hastalarda malnütrisyon varlığı kötü prognoz ile ilişkilidir; TPN ihtiyacı olan hastaların mortalite çok yüksektir (26, 29, 36). Sistemik sklerozda malnütrisyon sıklığı %15 - 58 oranında bildirilmiştir (46). Her hasta malnütrisyon açısından takip edilmelidir; basitçe hastaların kilo takibi klinikte

önemli fayda sağlayabilir. Vücut kitle indeksinin (BMI) <18.5 kg/m<sup>2</sup> olması protein - enerji malnutrisyonunun göstergesidir (29, 30, 36)(6,16, 56). GİS tutulumuna bağlı malabsorbsiyon malnutrisyonun önemli nedenlerinden biridir; bu durum geç dönem hastalarda geri dönüşümsüzdür, hastanın TPN ile beslenmesi gerekebilir (26, 29, 36). SIBO malnutrisyona neden olabilir; tedavi ile başarı sağlanabilir (26, 29). Sistemik sklerozda GİS tutulumu dışında ağız açıklığındaki azalma, ağız kuruluğu, yutma güçlüğü nedeni ile oral alım bozukluğu, depresyon, diğer organ sistemlerinde ileri fonksiyon kaybı diğer kilo kaybı – malnutrisyon nedenleridir (46). Malnutrisyon nedeni her hastada dikkatle değerlendirilmelidir.

### **2.8.3. Sistemik Skleroz Gastrointestinal Sistem Tutulumu Patolojisi**

Sistemik skleroz hastalarında gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı görülen patolojik değişiklikler öncelikle hastalığın patofizyolojisindeki üç önemli komponent; vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrosiz, göz önüne alınarak dört derece olarak sınıflandırılmıştır. Asemptomatik hastalarda endotel hücrelerinde ödemin saptanabilir ilk bulgu olduğu öne sürülmüştür (derece 0). İlk semptomların görülmesi ile birlikte perivasküler inflamatuvar hücre infiltrasyon, sinir liflerinde aksonal dejenerasyon ve damar-sinirler çevresinde kollajen birikimi görülmektedir (derece 1). Daha ileri dönem bulguları kas liflerinde atrofi ve fragmentasyon (derece 2) ve bağırsak duvarında kasları içerecek şekilde fibrozisin bulunmasıdır (derece 3). Bağırsak duvarı kaslarında görülen değişiklikler geri dönüşümsüz hasar varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Musküler tabakada hasar sirküler kaslarda longitudinal kaslara göre daha belirgindir (26, 36, 47). Sistemik skleroz hastalarında GİS boyunca görülebilen telangiektazi benzeri vasküler lezyonlar veya kolonda submukozal ve myenterik sinir liflerinde kayıp vasküler ve nöronal hasarın varlığını desteklese de, bağırsak fibrozisinin görüldüğü her alandanda vasküler ve / veya sinir hasarı dokümente edilememiştir (6, 47, 48).

### **2.8.4. Sistemik Skleroz Gastrointestinal Tutulum Patogenezi**

Sistemik skleroz GİS tutulumu patogenezinde diğer organ tutulumlarına benzer şekilde vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozisin rol oynadığı düşünülmektedir. Genel olarak vaskülopatinin diğerlerinden önce geliştiği düşünülür (6, 8, 36,

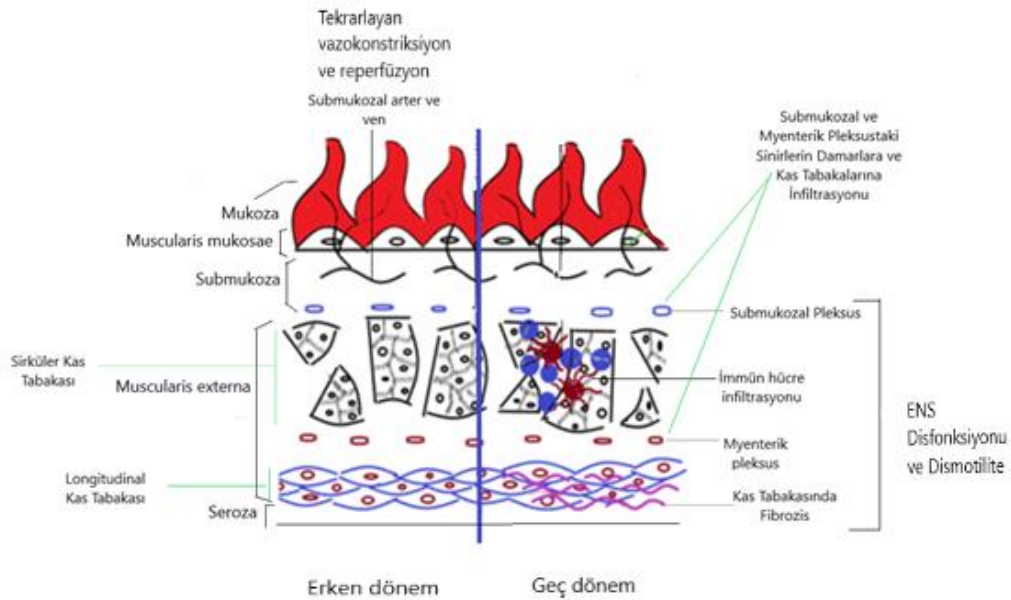
49). Vaskülopatinin gelişiminde birçok farklı genetik ve çevresel faktörün etkili olabileceği öne sürülmüştür (6, 8). Otonomik sinir sistemi disfonksiyonu; sempatik hiperaktivasyon, vazokonstriksiyona yol açarak vaskülopati gelişimi ve ilerlemesinden sorumlu tutulan nedenlerden bir tanesidir (50-52).

Obliteratif vaskülopatinin doku iskemisine yol açarak, immün reaksiyonları ve fibrozisi tetikleyerek; GİS’de de diğer organlara benzer şekilde fonksiyon kayıplarına neden olabileceği düşünülmektedir (3, 29, 34, 36). GİS’de vaskülopati varlığı patolojik incelemeler ve endoskopik yöntemlerle dokümente edilmiştir (47, 53-55). GİS dahil iç organlarımızda Raynaud fenomeni benzeri vazokonstriktif atakların görülebileceği öne sürülmüştür (29, 34, 36).

Sistemik skleroz patogeneğinde makrofajlar, T-B hücreleri aktivasyonun önemli rol aldığı kabul edilmektedir (6, 8). GİS’de perivasküler inflamatuvar hücre infiltrasyonları görülebilir; hastaların mide biyopsilerinin incelendiği bir çalışmada CD4+/CD8+ oranında belirgin bir artışla birlikte endotel/lenfosit aktivasyonunda artış ve Th2 polarizasyonu gösterilmiştir (36, 56). Th2 hücreleri profibrotik interlökin IL-4 ve IL-13 sitokinlerini üretir, ayrıca immunglobulin üretimini indükleyerek humoral immüniteyi de etkilemektedirler (36). Sistemik sklerozlu GİS tutulumu olan hastalarda IL-6’nın artışına neden olan 174C/G polimorfizminin tutulum şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (57). GİS tutulumu olan hastalarda her ne kadar immün hücre aktivasyonu yönünde veri olsa da GİS’de belirgin immün hücre infiltrasyonu genel olarak görülmez (34, 36, 58).

Gastrointestinal sistemin hemen tamamını etkileyen dismotilite, sistemik skleroz GİS tutulumunun en karakteristik özelliğidir. İleri dönem hastalarda; GİS boyunca kas tabakasında yaygın fibrozis varlığı dismotilitenin en önemli nedenidir. Erken dönem yapısal kas hasarı gelişmemiş hastalarda GİS dismotilitenin vaskülopati ve/veya sinir sistemi tutulumu nedeni ile geliştiği düşünülmektedir (34, 36, 58-60). Primer nörojenik patolojiyi destekleyecek şekilde asetilkolin reseptörü agonisti metakolin kullanılarak alt özofagus düz kasında kasılma gözlenirken, asetilkolinesteraz inhibitörü edrofoniuma beklenen yanıt alınmadığı bildirilmiştir (61). Yalnızca sakral sinirin eksternal uyarılması yoluyla fekal inkontinanslı bazı hastalarda görülen klinik düzelme sinir hasarının nöronal kökenini destekleyen bir diğer bulgudur (49, 62).

Gastrointestinal sistemin kontraktilesi esasen myenterik pleksustaki intrinsek nöronlar tarafından kontrol edilmektedir. Enterik sinir sisteminde vagal lifler myenterik ganglion nöronlarında sonlanarak sinaps yapar, efferent lifler myonöral uç kavşak olmaksızın birkaç düz kas lifine uzanmaktadır. Düz kasların çoğu sinirler ile temas etmemekte olup, impuls üretme fonksiyonuna sahiptir (36, 49, 58). Sistemik sklerozda parasempatik uyarıda azalma, sempatik uyarıda artış ile karakterize otonom sinir sistemi disfonksiyonu olduğu bilinmektedir (51, 52). Bununla birlikte hastalarda myenterik nöronlara karşı antikor varlığının tespit edilmesi sinir hasarında otoimmüniteninde katkısı olduğunu göstermektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında sistemik sklerozlu hastalardan elde edilen immünglobulinlerin bağırsak motilitesini yavaşlattığı, asetil kolin agonistleri ile oluşturulan kasılma yanıtını azalttığı gösterilmiştir (63, 64). Daha sonraları myenterik nöron karşı gelişen antikorları anti M3R antikorlar olduğu ve bu antikorların düz kaslardaki bağlanabildikleri gösterilmiştir (65, 66). Sistemik skleroz hastalarının %21’de GİS motilitesini etkileyebilecek anti-ganglionik asetilkolin reseptör antikorlarının bulunduğu bildirilmiştir (67). Anti M3R antikorlarının rolü gösteren şekil 2.2’de görselleştirilmiştir.



**Şekil 2.3.** Sistemik Sklerozun GİS Tutulumu Patogenezi Şeması (26)

Bağırsak duvarı longitudinal kesiti şematik görüntüsü. ENS: Enterik Nöral Sistem.

Sonuç olarak sistemik sklerozlu hastalarda GİS tutulum patognenezinde vaskülopati ve sinir sistemi tutulumu (otonomik disfonksiyon / otoimmünite – otoantikolar) önemli rol oynamaktadır. Otonom disfonksiyon vaskülopatiyeye, vazo - nervorumların tutulumu sinir sistemi disfonksiyonuna katkıda bulunabilir (26, 34, 36). GİS tutulumuna ilişkin semptomların ortaya çıkışında öncelikle sinir tutulumunun sorumlu olduğu düşünülmektedir. GİS’de kasların etkilenmesi ile organlarda kalıcı fonksiyon kaybı gelişmektedir.

### 2.9. Sistemik Skleroz Hastalarında Ağır GİS Tutulumu

Sistemik skleroz hastalarında GIS tutulumu mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (26, 29, 68). GİS tutulumunun hemen her hastada var olması nedeni ile progresif ve mortalitesi yüksek hastaları tanımlamak klinik açıdan önemlidir. Medsger ve Steen kendi hasta serilerinde mortalitesi daha yüksek olan, ağır GİS tutulumuna sahip bir grup tanımlamıştır (Tablo-2.6.) (69). Daha sonra yapılan çalışmalarda diffüz skleroderma, miyozit / varlığı ve anti-sentromer antikor negatifliği kötü prognozlu olan GS tutulumu ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir (31, 35, 70, 71). Bu sonuçlar özellikle erken dönem (hastalık süresi <2 yıl) hastalarda yapılan çalışmalar ile elde edilmiştir (71). Erkek cinsiyet, interstisyel akciğer hastalığı, kalp tutulumu, sıkka semptomları varlığı ağır GİS tutulumu ile ilişkilendirilmiş diğer klinik özelliklerdir ancak her çalışmada benzer sonuçlar elde edilmemiştir (35, 72).

**Tablo 2.6.** Sistemik skleroz hastalarında ağır gastrointestinal tutulum özellikleri

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malabsorbsiyon</li> <li>• Hiperalimentasyon ihtiyacı</li> <li>• Bir veya daha fazla psödoobstrüksiyon epizodu</li> <li>• Son 1 yılda SIBO nedenli antibiyotik kullanımı ile ilişkili &gt;%10 kilo kaybı</li> <li>• Özefagus striktürü</li> </ul>
<p>SIBO: İnce bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma. Kaynak: (69)</p>

Ağır GİS tutulumu olan sistemik skleroz hastalarında anti-sentromer ve anti-Scl 70 antikolar gibi hastalığa spesifik otoantikoların daha az sıklıkla görölmesi ilgi uyandırıcıdır. Bu hastalarda anti-Ku antikoru, anti SRP antikor ve anti-Polimyozit/Skleroderma (anti-PM/Scl) antikor gibi inflamatuvar miyozit ile ilişkili antikoların saptanmış olması, miyozit sıklığındaki artış ile birlikte düşünöldüğünde enterik kasların tutulum ciddiyetinin ağır GİS tutulumunun önemli bir nedeni olabileceğini düşöndürmektedir (35, 70, 71). Ağır GİS tutulumu olan hasta grubunda anti M3R antikolarında sıklığında artış olduğu bildirilmiştir; malabsorbsiyon veya intestinal psödo-obstruksiyonlu sistemik skleroz hastalarının %64'ünde anti M3R antikoların tespit edildiği bildirilmiştir (71).

### **2.9.1. Sistemik Skleroz Hastalarında GİS Tutulumunun Şiddetinin Belirlenmesi ve Malnutrisyon Değerlendirilmesi**

*University of California Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium gastrointestinal tract 2.0* (UCLA SCTC GIT 2.0) anketi (Ek-1), bilimsel çalışmalarda sistemik skleroz hastalarında GIS tutulumunu değerlendirmek amacı ile geliştirilmiş, geçerliliği onaylanmış, uygulanabilir, güvenilir bir ölçektir (73-81). Total skor; yedi kategoride değerlendirme yapılarak ile hesaplanmaktadır: reflü, distansiyon/şişkinlik, inkontinans, ishal, kabızlık, duygusal ve sosyal sağlık durumu (73). UCLA SCTC GIT 2.0 anketinin üst GIS tutulumunu değerlendiren reflü ve distansiyon/şişkinlik ölçeklerinin endoskopik ve manometrik çalışma sonuçları için sensitivitesinin yüksek ancak spesifitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (82). UCLA SCTC GIT 2.0 anket sonuçlarının medikal tedavi değerşikliklerine sklerodermanın gastrointestinal problemler görsel analog skalasına göre daha duyarlı olduğu saptanmıştır (83). UCLA STCT GIT 2.0'ın Türkçe validasyonu yapılmıştır (84).

### **2.9.2. Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) Skoru**

Malnutrisyon tanımı “ Enerji, protein ve diğer besinlerin eksikliği, fazlalığı veya dengesizliğinin doku/vücut formunda, fonksiyonda ve klinik sonuçlar üstünde ölçülebilir olumsuz etkilere neden olan beslenme durumu” şeklindedir (85). İngiliz Parenteral ve Enteral Beslenme Derneği tarafından geliştirilen *Malnutrition Universal*

*Screening Tool* (MUST) skoru, beslenme bozukluğunu tarama araçlarından biridir (Tablo-2.7.)(82). Sistemik skleroz hastaları için özel olarak doğrulanmamıştır, ancak sistemik sklerozda kapsamlı incelenen tek ölçektir (12, 46, 86). Orta derece riskte (1 puan) aktif izlem önerilir, yüksek riskte (2 veya daha yüksek puan) ise yüksek kalorili beslenme desteği müdahalesi gereklidir (82).

**Tablo 2.7.** MUST skoru hesaplanması

<p>MUST skoru: BMI puanı + Kilo kaybı puanı + Akut hastalık etkisi puanı          BMI &gt;20 (&gt;30 Obez için) = 0 puan; BMI 18.5 -20 = 1 puan; BMI &lt;18.5 = 2 puan</p> <p>Kilo kaybı puanı: Son 3-6 ay içinde % &lt;5 kilo kaybı = 0 puan; % 5-10 kilo kaybı = 1 puan; % &gt;10 kilo kaybı= 2 puan</p> <p>Akut Hastalık Etkisi puanı: Hasta akut olarak hastaysa ve &gt;5 gündür besin alımı olmadıysa veya olma olasılığı varsa 2 puan.</p> <p>Toplamda 0 puan:düşük riskli, 1 puan orta riskli, <math>\geq 2</math> puan malnutrisyon için yüksek riskli hastayı belirtir.</p>
--

MUST: Evrensel Malnutrisyon Tarama Aracı

### **2.9.3. *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) Kriterleri**

Malnütrisyon riski *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) kriterleri kullanılarak kolaylıkla değerlendirilebilir (Tablo 2.8). Risk hesaplanırken yaygın olarak BMI ve kilo kaybı yüzdesine kullanılmaktadır ve çoğu merkezde vücut kompozisyonunu tahmin eden cihazların sınırlı mevcut oluşu göz önüne alındığında, yağsız kitle indeksi ölçümü malnutrisyon değerlendirilmesi için şart koşulmamıştır (87, 88).

Sistemik skleroz hastalarında malnutrisyon değerlendirilmesinde ESPEN kriterlerini kullanan çalışmalar yapılmıştır (89, 90).

**Tablo 2.8.** ESPEN malnutrisyon kriterleri

<p>ESPEN malnutrisyon tanımı:</p> <p>1-) BMI 18,5 kg/m<sup>2</sup> altında olması VEYA</p> <p>2-) İstemsiz kilo kaybı (herhangi bir süre boyunca &gt; %10 veya son 3 ayda &gt; %5'ten fazla) VE 70 yaşın üzerindeyse BMI &lt; 20 kg/m<sup>2</sup> veya ≥ 70 yaşın üzerindeyse &lt; 22 kg/m<sup>2</sup> VEYA Yağsız kitle indeksi (<i>Fat Free Mass Index</i>) erkeklerde ve kadınlarda sırasıyla &lt; 15 ve &lt; 17 kg/m<sup>2</sup> olmasıdır.</p>
---

ESPEN: Avrupa Klinik Beslenme ve Metabolizma Derneği

## 2.9. Sistemik Skleroz GİS Tutulumu Tedavisi

Sistemik sklerozda GİS tutulumu sık görülmesine karşın, hastalarda tedavi planı oluşturmakta kullanılması önerilen yöntemlerin invaziv olması ya da tüm merkezlerde bulunmayan özel testleri içermesi nedenleri ile genellikle semptomlar göz önünde tutularak düzenlenmektedir. Semptomlar ve tutulum şiddeti arasında her zaman korelasyon bulunmaması tedavi başarısının önündeki engellerden biridir (26, 29). GİS tutulumunun tedavisi tablo 2.9`da gösterilmektedir.

**Tablo 2.9.** Sistemik sklerozda gastrointestinal sistem tutulumunun tedavisi

Tutulum yeri / tipi	Değerlendirme metodu	Tedavi
<b>Oral kavite</b>		
Azalmış ağız açıklığı / Çiğneme güçlüğü	FM, TM değerlendirmesi	Fizik tedavi?
Diş eti hastalığı/çürük	FM, Diş hekimliği değerlendirmesi	Oral hijyen
Ağız kuruluğu	Tükürük bezi biyopsisi gerekmez	Sık ve az sıvı tüketimi
Temporomandibular eklem tutulumu	Direk grafi / Diş hekimliği değerlendirmesi	Fizik tedavi
Faringeal tutulum (disfaji)	Baryum yutma testi / kas enzimleri	Ağız kuruluğu/miyozit tedavisi
İlaç yan etkisi (kandidiazis, gingival hipertrofi)	FM	Tedavi düzenlenmesi
<b>Özofagus tutulumu</b>		
GERH	Tedavi direnci veya komplikasyon düşünüldüğünde (striktür, ülser, Barret özofagus, adenokarsinom) Üst-GİS endoskopi	Hayat tarzı değişikliği, beslenme önerileri, PPI, H2 reseptörü blokörü
Dismotilite	Manometrik değerlendirme	Prokinetik ajanlar*



**Tablo 2.9. (Devamı) Sistemik sklerozda gastrointestinal sistem tutulumunun tedavisi**

<b>Tutulum yeri / tipi</b>	<b>Değerlendirme metodu</b>	<b>Tedavi</b>
<b>Gastrik tutulum</b>		
Dismotilite	Üst-GİS endoskopi (ülser, <i>H pylori</i> , obstrüksiyon) Gastrik boşalma zamanı sintigrafisi	Düşük yağ ve fiberli, yüksek kalorili sıvı diyet (diyetisyen) Prokinetik ajanlar **, eritromisin, klavunolik asit (mirtazapin, <i>pyridostigmine</i> ) Transkutanöz sinir stimülasyonu
GAVE	Üst-GİS endoskopi	Laser/Argon koagülasyon
<b>İnce bağırsak tutulumu</b>		
Dismotilite	İnce bağırsak sintigrafisi Manometrik çalışma (anestezi gerektirir)	Prokinetik ajanlar** Diyare → Loperamid Diyetisyen önerileri Probiyotikler?
Kronik intestinal obstrüksiyon	Direk grafi	Prokinetik ajanlar ** Octreotid, pyridostigmin Akut batın → Sıvı elektrolit dengesi, dekompresyon
Pnömatosis sistoides intestinalis		Perforasyon riski yüksek
SIBO	Jejunal kültür, H+/metan nefes testi, fekal kalprotektin?	Antibiyotik tedavisi ( <i>rifaximine, amoxicillin-clavulanic acid, ciprofloxacin, metronidazole, doxycycline</i> )
<b>Kalın bağırsak tutulumu</b>		
Dismotilite, konstipasyon	Sintigrafi/kontrastlı tetkik / kolonoskopi	Prokinetik ajanlar** Diyet, osmotik/stimulan laksatifler
Fekal inkontinans	FM, manometri (RAIR)	Pelvik taban FT, sakral sinir stimülasyonu, cerrahi
Volvulus, megakolon, prolapsus		Dekompresyon, cerrahi
<b>Malabsorbsiyon</b>		Beslenme desteği, enteral beslenme, TPN
*Metaklopramid, prucaloprid, buspiron, domperidon, betanekol **Metaklopramid, prucaloprid, domperidon Kısaltmalar: GAVE: Gastrik antral vasküler ektazi FM: Fizik muayene GERH: Gastroözofageal reflü hastalığı GİS: Gastrointestinal H2 reseptör bloker: Histamin 2 reseptör blokeri ° RAIR: <i>Rectoanal Inhibitory Response</i> SIBO: İnce bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma PPI: Proton pompa inhibitörü TPN: Total parenteral nutrisyon <b>Kaynaklar:</b> (19),(91-93)		

İntravenöz immünglobulin (IVIG) tedavisi ile anti M3R antikorların bloke edilebildiği bildirilmiştir (94). GİS tutulumu nedeni ile IVIG tedavisi kullanılan sistemik skleroz hastalarında disfaji, erken doyma, ishal ve fekal inkontinans şikayetlerinde düzelme olduğu bildirilmiştir (95, 96). Yine Sjögren sendromu – dermatomyozit tanıları ile izlenen bir hastada IVIG tedavisi ile mesane ve bağırsak fonksiyonlarında düzelme gözlenmiştir (97). GİS tutulumu olan hastalarda elde edilen bu deneyimler ilgi uyandırıcıdır.

## 2.10. Anti M3R Antikorları

Muskarinik reseptörler (MR), sınıf 1 heterotrimerik G-protein kaplı reseptör üst ailesinin üyesidir (98). MR'nin 5 alt tipi vardır, muskarinik 3 reseptörler (M3R) santral sinir sisteminde ve parasempatik sinir sistemi tarafından uyarılan non-nöral dokularda yaygın olarak bulunur (99, 100). Transgenik fare çalışmaları, düz kas kasılmasında M3R'nin major rolünü göstermiştir (101-103). M3R (-) farelerde düz kas kasılması %77 oranında bozulmaktadır, rezidü kasılmaya muskarinik 2 reseptör aracılık etmektedir (101-103). M3R düz kas kasılması üzerine etkisi hücre içi Ca<sup>2+</sup> artışı yoluyla gerçekleştirmektedir.

Lakrimal-tükrük bezleri, mesane ve bağırsak düz kasları üzerine kontraktıl etkileri dışında M3R kan damarlarında nitrik oksit üretimine aracılık etmektedir (104, 105).

Sistemik sklerozda (71, 104), primer ve sekonder Sjögren sendromunda (104, 106), romatoid artrit (RA) ve Sistemik lupus eritmatozusda (SLE) (106), dermatomyozit, Çölyak hastalığında (97), pansklerotik morfeada (107), primer biliyer sirozda (108) ve pemfigus vulgariste (109) anti M3 reseptör antikorları gösterilmiştir.

Sistemik skleroz hastalarında anti M3R antikorların myenterik nöronların ve GİS düz kasları kontraksiyonu üzerine inhibitör etkileri olduğu kabul edilmektedir (36). Daha sonraları anti M3R antikorları oldukları anlaşılan anti myenterik antikorların GIS'de hem nörollara hemde düz kas hücrelerine bağlanabildikleri gösterilmiştir (110). Hastalığın erken döneminde bu antikorlar myenterik nöronlara daha çok bağlandı, ancak hastalık süresi ile orantılı şekilde hem düz kas hem de

myenterik nöronlara bağlanmada progresif artış görüldüğü bildirilmiştir. Bunun nedeni olarak M3R epitopunda değişiklik olması ve antikorun afinite maturasyonu öne sürülmüştür (111-114).

Episermiste anti M3R antikorlarının hücre proliferasyonu ve differansiasyonu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Anti M3R antikorlarının muskarinik reseptörlere agonistik etkisinin uzun dönemde hücre proliferasyonunu ve diferansiasyonunu inhibisyonu ile sonuçlandığı öne sürülmüştür (115). Parsiyel agonistik etki erken dönemde anti M3R antikorlarına maruziyetin M3R ekspresyonunu arttırması ile ilişkili olabilir (116). Bazı sistemik skleroderma hastalarında beklenenin aksine özofagusta gözlenen hipermotilite anti M3R antikorlarının erken dönemde agonistik aktivite göstermeleri ile açıklanabilir (115-117).

Sjögren sendromda anti M3R antikorlar pozitif hasta grubunda Raynaud fenomeni sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (118). İlginç olarak primer bilier sirozlu hastalarda anti M3R antikor pozitifliği daha iyi klinik gidişli hastalık ile ilişkilidir (108).

Sistemik skleroz hastalarında yapılan her çalışmada anti M3R antikor varlığı aynı oranda tespit edilememiştir (71, 119). Yapılan çalışmalarda anti M3R antikorların saptanmasında farklı amino asit dizilerini içeren (Enzim Bağlı İmmunosorban Tahlili) ELISA kitlerinin kullanılmış olması elde edilen farklı sonuçların nedeni olarak düşünülmüştür (71). Tükürük/göz yaşı bezleri ve GIS'de anti M3R antikorlarının farklı epitopları hedefleyebilecekleri ileri sürülmüştür (71).

### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1. Çalışma Populasyonu

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'na takip edilen sistemik skleroz tanılı hastalar ile yapıldı. Çalışma grubu Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'ne ardışık olarak başvuran 41 SSc tanılı hastanın çalışma kriterlerine uygunluğu değerlendirilerek oluşturuldu (Tablo 3.1). Beş sağlıklı kontrol anti M3R antikor titrelerinin karşılaştırılması amacı ile çalışmaya dahil edildi.

**Tablo 3.1** Sistemik skleroz hastaları için çalışmaya dahil edilme / çıkarılma kriterleri

**Çalışmaya dahil edilme kriterleri:**

- ACR/EULAR klasifikasyon kriterlerini dolduran sistemik skleroz tanılı hasta olmak
- $\geq 18$  yaşında olmak
- Çalışmayı kabul etmek

**Çalışmaya alınmama kriterleri:**

- $< 18$  yaşında olmak
- Gebe ve emziren hastalar
- Çalışmayı kabul etmemek

#### 3.2. Sistemik Skleroz Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Tüm hastaların medikal öyküleri tekrar değerlendirildi ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların demografik özellikleri ve kullanmakta oldukları tedaviler kaydedildi. Hastalık süresi Raynaud fenomeni dışı ilk sistemik skleroz ilişkili semptom veya bulgu sonrası geçen süre olarak hesaplandı. GİS şikayetleri ayrıntılı olarak sorgulandı (anket, ek-1), MUST, ESPEN ve UCLA SCTC GIT 2.0 skorları hesaplandı (ek-2). Hastaların organ tutulumları hasta medikal öyküleri, fizik muayene bulguları ve dosya kayıtları incelenerek belirlendi ve kaydedildi.

Dirsek veya dizlerin (yüz ve boyun hariç) proksimalinde cilt tutulumu olan hastalar dSSc, cilt tutulumu distal bölgelerde sınırlı olan hastalar ISSc hastaları olarak

kabul edildi (9). Raynaud fenomeni ve dijital ülser varlığına hasta öykü ve dosya kayıtları incelenilerek karar verildi. Hastalık süresince herhangi bir zamanda eklem şişliği tarifleyen hastaların artriti olduğu kabul edildi. GİS tutulumu Gİ şikayetleri varlığı ile belirlendi. İnterstisyel akciğer hastalığı varlığının saptanmasında toraks bilgisayarlı tomografisi bulguları, pulmoner arteriyel hipertansiyona sahip hastaların belirlenmesinde sağ kalp kateterizasyon bulguları kullanıldı (ortalama pulmoner arter basıncı  $\geq 25$  mmHg, kama basıncı  $< 15$  mmHg, pulmoner vasküler direnç  $> 3$  *Wood units* (WU). Sistemik skleroz ilişkili kardiyak tutulumu dokümente edilmiş, semptomatik ve bu nedenle tedavi kullanmakta olan hastaların kalp tutulumu olduğu kabul edildi. Hastalarda miyozit varlığı için kas enzimlerinde yükselme ile birlikte EMG ve/veya kas biyopsisi bulguları kullanıldı. Üç aydan uzun süreli ağız kuruluğu ve/veya gıdaları su ile yutmak zorunda olan hastalar ve 3 aydan uzun süreli göz kuruluğu ve/veya gözde yanma batma ve/veya günde  $> 3$  kez göz damlası kullanım öyküsü olan hastalar kaydedildi.

### **3.3. Sistemik Skleroz Hastalarının Laboratuvar Özelliklerinin Değerlendirilmesi**

Sistemik skleroz hastalarının son kontrollerinde veya en yakın zamanda yapılmış olan eritrosit sedimentasyon hızı, CRP, hemoglobin, alanin aminotransferaz (ALT), serum kreatinin ve serum albümin testlerine ait değerler hastane kayıt sistemi taranarak elde edildi ve kaydedildi. SSc hastalarına ait otoantikor (ANA, anti-Scl 70 antikor, anti-CENP ve diğerleri) sonuçlarına hasta dosyaları ve/veya hastane kayıt sistemi taranarak ulaşıldı.

### **3.4. Sistemik Skleroz Hastalarının Gastrointestinal Sistem Şikayet ve Skorlamalarına Göre Sınıflandırılması ve Üst-Alt GİS Endoskopik Değerlendirme Sonuçları**

Sistemik skleroz hastalarının GİS şikayetleri özefagus/gastrik/gastrik-intestinal/intestinal şikayetler olmak üzere dört grupta sınıflandı (tablo 3.2). Özefagus veya gastrik veya gastrik-intestinal şikayetler varlığında; üst gastrointestinal tutulum, gastrik-intestinal veya intestinal sistem şikayetler varlığında alt gastrointestinal tutulum olduğu kabul edildi. Hastaların üst GİS endoskopi veya kolonoskopi tetkikleri

ile değerlendirilip değerlendirilmedikleri sorgulandı. Hasta dosya bilgileri ve hastane kayıtlarından ulaşılabilen tetkik raporlarında bildirilen özellikler not edildi.

**Tablo 3.2.** Sistemik skleroz hastalarının GİS şikayetlerine göre gruplandırılması

Grup	Şikayetler
Özofagus	Reflu, disfaji, göğüste yanma, odinofaji, kronik öksürük
Gastrik	Postprandiyal dolgunluk hissi /erken doyma, midede ağrı, midede yanma, dispepsi <sup>a</sup> , gastroparazi semptomları <sup>b</sup> , bulantı – kusma, hematemez, melena
Gastrik - intestinal	Şişkinlik, karın ağrısı, aşırı gaz
İntestinal	Hematokezya, ishal, SIBO <sup>c</sup> , kabızlık, fekal inkontinans

GİS: gastrointestinal sistem, SIBO:intestinal bakteriyel aşırı çoğalma  
<sup>a</sup>epigastrik ağrı veya midede yanma veya dolgunluk veya erken doyma hissi  
<sup>b</sup>Erken doyma hissi veya bulantı-kusma veya şişkinlik (distansiyon)

Hastalar UCLA SCTC GIT-2.0 skorlarına göre hastalar yok-hafif (skor: 0.00-0.49), orta (skor 0.50-1.00) ve ağır (Skor:1.00-3.00) GİS tutulumu olanlar olarak gruplandırıldı.

MUST skoruna göre malnütrisyon riski düşük (skor: 0), orta (skor: 1) ve yüksek (skor:  $\geq 2$ ) olarak belirlendi. ESPEN malnutrisyon kriterlerine göre hastalar malnutrisyonu olan ve olmayan hastalar şeklinde gruplandırıldı.

### 3.5. Anti M3R Antikorlarının Değerlendirilmesi

Antikorların değerlendirilmesi için alınan serum örnekleri oda sıcaklığında iki saat bekletildikten sonra 20 dakika 1000 devirde santrifüj edildi ve -80 derece koşullarında muhafaza edildi. Anti M3R antikorunu tespit etmek için, sandviç-ELISA testi kullanıldı (MyBioSource, Inc. San Diego, USA). Kullanılan testin anti M3R antikorunu saptama aralığı 3,125-200 ng/ml, duyarlılığı ise 1,875 ng/ml idi. Antikorların tespitinde kullanılan yöntemin araştırmalar için geliştirilmesi ve yüksek sayıda sağlıklı kişide yapılan çalışmalarının olmaması nedenleri ile antikor pozitif hastaların saptanmasında kullanılabilecek bir sınır değeri yoktu. Çalışmada anti M3

antikor pozitifliği için sınır değer; özel laboratuvarın gerçekleştirdiği test koşullarında oluşan konsantrasyon-dansite matriksi göz önünde bulundurularak kitin optimal antijen saptama-dilüsyon aralığının başlangıç değerı olan 6,25 ng/ml (0,291 Optik Dansite, OD) olarak seşildi. Gruplar arası karşılaştırmalar antikor pozitifliği ve titreleri kullanılarak yapıldı.

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler için *Statistical Package for Social Sciences* yazılımı (SPSS version 25.0, IBMVR corp., Armonk, NY, USA) kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogramlar ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak değerlendirildi. Sonuçlarda normal dağılan sürekli değişkenler; ortalama  $\pm$  standart sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenler; medyan (çeyrekler arası aralık (IQR)) olarak, kategorik değişkenler yüzde olarak sunuldu. Sürekli verilerin gruplar arası farklılığına Student's t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. Kategorik değişkenlerin analizi için ki-kare testi veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. İstatistik anlamlı düzeyi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Hastaların çalışma kriterlerine uygunluğu değerlendirildikten sonra, 41 sistemik sklerozlu hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmayı kabul etmeyen hasta olmadı. İki hastanın kan örneği hemolizli olduğundan anti M3R antikor değerlendirmesi yapılamadı. Hastaların %85,4'ü kadındı, ortalama yaşları  $53,6 \pm 13,5$  yaştı. Hastaların 32'inde (%78,0) limitli sistemik skleroz vardı, ortalama hastalık süresi 15,0 (6,00-21,0) yıldır. 19 hastanın anti-kardiyolipin antikorları (anti-KL) sonuçları değerlendirildi, 22 hastanın verisi mevcut değildi. Bunların üçünde anti-KL antikor pozitif. 25 hastanın anti-lupus antikoagülan antikor sonuçları değerlendirildi, 16 hastanın verisi mevcut değildi. 25 hastanın birinde anti-lupus antikoagülanı pozitif.

Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo-4.1.'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Sistemik skleroz hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Değişkenler		n = 41
Yaş		53.6 ± 13.5
Kadın / erkek		35/6
Sigara öyküsü, n (%)	Herhangi bir zamanda	20 (48,8)
	Hiç	21 (51,2)
Hastalık süresi (yıl), medyan (IQR)		15,0 (6,00-21,0)
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ), ortalama (SD)		25,1 ± 5,2
Hastalık tipi, limitli, n (%)		32 (78,0)
Çakışma sendromu, n (%) <sup>*</sup>		7 (17,0)
ANA, n (%)		36 (87,8)
Anti-Sentromer antikor, n (%) <sup>a</sup>		5 (12,2)
Anti-Scl 70 antikor, n (%) <sup>b</sup>		19 (46,3)
Hastalık süresi boyunca Raynaud fenomeni varlığı, n (%)		41 (100,0)
Tanıdan önceki Raynaud fenomeni süresi (yıl)		2,4 ± 2,6
Kardiyak tutulum, n (%)		4 (9,8)



**Tablo 4.1. (Devamı) Sistemik skleroz hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri**

<b>Değişkenler</b>	<b>n = 41</b>
Pulmoner tutulum, n (%)	29 (70,7)
Pulmoner arteriyel hipertansiyon	8 (19,5)
İnterstisyel akciğer hastalığı	29 (70,7)
Myozit, n (%)	4 (9,8)
Artrit, n (%)	5 (12,2)
Skleroderma renal kriz, n (%)	0 (0)
Dijital ülser, n (%)	25 (60,9)
GİS tutulum, n (%)	37 (90,2)
Göz kuruluğu şikayeti, n (%)	15 (36,5)
Ağız kuruluğu şikayeti, n (%)	16 (39,0)
Ağız kuruluğu veya göz kuruluğu şikayeti olanlar, n (%)	24 (58,5)
Hemogloblin (g/dl), ortalama (SD)	12,4 ± 1,1
ALT (U/L), medyan (IQR)	18,0 (11,75-27,25)
Kreatinin (mg/dl), ortalama (SD)	0,71 ± 0,16
Albumin (g/dl), ortalama (SD)	4,1 ± 0,47
Sedimentasyon (mm/saat), medyan (IQR)	18,0 (11,0-25,0)
CRP (mg/dl), medyan (IQR)	0,65 (0,26-1,25)
Anti-Scl 70: Anti topoizomeraz antikor ANA: Anti nükleer antikor ALT: Alanin aminotransferaz CRP: Kompleman reaktif protein GİS: Gastrointestinal sistem, SD: Standart deviasyon *4 hasta myozit, 2 hasta Sjögren sendromu ve 1 hasta romatoid artrit çakışma sendromu vardı . <sup>a</sup> 6 hastanın verisine ulaşamadı. <sup>b</sup> 4 hastanın verisine ulaşamadı.	

#### 4.2. Gastrointestinal Sistem Semptomları

Toplam 37 (%90,2) hastanın gastrointestinal sisteme ait şikayetleri vardı. Hastaların 27'sinin (%58,7) hem alt hem üst GİS'e ait, sekizinin (%17,4) sadece üst GİS, ikisinin (%4,3) sadece alt GİS şikayetleri vardı. Sistemik skleroz hastalarının gastrointestinal sistem semptomları tablo-4.2'de gösterilmektedir.

**Tablo 4.2.** Sistemik skleroz hastalarının gastrointestinal sistem semptomları

	Semptom	n = 41 (%)
ÖZEĞAĞUS	Reflü	28 (68,2)
	Disfaji	23 (56,1)
	Göğüste yanma	20 (48,7)
	Odinofaji	11 (26,8)
	Kronik öksürük	37 (90,2)
MİDE	Postprandiyal dolgunluk hissi	18 (43,9)
	Postprandiyal erken doyma	21(51,2)
	Epigastrik ağrı	14 (34,1)
	Midede yanma	18 (43,9)
	Dispepsi	30 (73,2)
	Gastroparezi Semptomları	24 (58,5)
	Bulantı-Kusma	20 (48,7)
	Hematemez	1 (2,4)
	Melena	1 (2,4)
MİDE-BAĞIRSAK	Şişkinlik	24 (58,5)
	Karın ağrısı	16 (39,0)
	Aşırı gaz	17 (41,5)
BAĞIRSAK	Hematokezya	3 (7,3)
	İshal	16 (39,0)
	Kabızlık	10 (24,4)
	SİBO	3 (7,7)
	Fekal İnkontinans	10 (24,4)
DİĞER	Akut Komplikasyonlar, n (%) *	1 (2,4)
	Kilo Kaybı, n (%)	28 (68,3)
SİBO: İnce bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma *Akut komplikasyonlar: Akut intestinal/kolonik psödoobstruksiyon, perforasyon, volvulus, sterkoral ülserasyon.		

Hastaların hastalık süresi boyunca boyunca %68,0'inde kilo kaybı mevcuttu. Bunların %89,0'unda istemsiz ve/veya GİS/Solunum şikayetleri nedeniyle kilo kaybı olmuştu. Bir hasta kronik intestinal psödoobstrüksiyon (%2,4) nedeni ile takip edilmişti

ve bu hastanın akut psödoobstruksiyon nedeniyle geçirilmiş operasyon öyküsü mevcuttu. Ancak bu hastanın dış merkez operasyon bilgilerine ulaşamadı.

Kronik öksürük şikayeti olan 37 hastanın 27'sinde aynı zamanda pulmoner tutulumu vardı. Kronik öksürük şikayeti olan hasta grubunda olmayanlara göre pulmoner tutulum daha fazlaydı (% 62,1'e karşı %37,9; p: 0,02).

Yirmi sekiz (%71,8) hasta üst GİS endoskopisi, 16 (%47,1) hasta kolonoskopi ile değerlendirilmişti. Toplamda 15 hastanın üst GİS endoskopi raporlarına ulaşıldı. On hastanın kolonoskopi raporu mevcuttu.

Üst GİS endoskopide; iki (%13,3) hastada alt özofagus sfinkteri (LES) disfonksiyonu, 11 (%73,3) hastada gastrit varlığı, iki (%13,3) hastada duodenit, bir (%6,0) hastada kardial ülseri, bir (%6,0) hastada pilor yetmezliği, iki (%13,3) hastada hiperplastik polip, bir (%6,0) hastada intestinal lenfanjiektazi rapor edilmişti. İki (%13,0) hastada üst GİS endoskopisi normal olarak rapor edilmişti. Beş hastanın biyopsi raporlarına ulaşıldı. Üç (%60,0) hastada *H. pylori* gastriti mevcuttu. İki (%40,0) hastada intestinal metaplazi mevcuttu. Raporuna ulaşılanlar arasında patolojik olarak Barret lezyonu saptanan hasta mevcut değildi.

Alt GİS endoskopi raporlarına göre bir (%10,0) hastada spastik kolon, üç (%30,0) hastada anjiodisplazi, bir (%10,0) hastada kolonda malign kitle, üç (%30,0) hastada polip, iki (%50,0) hastada hemoroid mevcuttu. Dört (%40,0) hastanın kolonoskopisi normal olarak değerlendirilmişti. Üç hastanın patoloji raporlarına ulaşıldı. Polip saptanan iki hastanın patolojisi tübüler adenom şeklindeydi, malign kitle saptanan hastanın raporu ise kolon adenokanseri şeklinde bildirilmişti.

Diğer GİS tutulumu, çeşitli görüntüleme ve/veya doku örnekleme yöntemleri ile tespit edilen SSc ile ilişkili LES disfonksiyonu, GAVE, lenfanjiektazi, anjiodisplazi, spastik kolon, divertikülü belirtmekte olup 41 hastanın yedisinde (%17,0) saptandı.

### 4.3. Sistemik Skleroz Hastalarının Kullanmakta Oldukları Tedaviler

Hastaların 36'sı (87,8) gastrointestinal şikayetlerine yönelik ilaç kullanıyordu. %26,8 hasta immünsüpresif tedavi, %68,2 hasta steroid kullanmaktaydı. On yedi (%41,4) hasta sadece kortikosteroid kullanıyordu. Anti-agregan ilaç kullanan 38 hasta vardı. Hastaların kullanmakta olduğu ilaçlar tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.** Sistemik skleroz hastalarının kullanmakta olduğu tedaviler

İlaç	n=41 (%)
<b>GİS üzerine etkili ilaçlar</b>	36 (87,8)
Proton pompa inhibitörü	35 (85,4)
Anti asid / sukralfat	7 (17,1)
Prokinetik ilaç	2 (4,0)
<b>Antiagregan ilaçlar</b>	38 (92,6)
Aspirin	35 (85,4)
Aspirin dışı antiagregan	9 (22,0)
<b>Vazodilatör ilaçlar</b>	33 (80,4)
Kalsiyum kanal blokörü	21 (51,2)
Diğer <sup>+</sup>	12 (30,8)
<b>Kolşisin</b>	16 (39,0)
<b>Kortikosteroid</b>	28 (68,2)
<b>Hidroksiklorokin</b>	11 (26,8)
<b>İmmünsüpresif ilaçlar</b>	11 (26,8)
Mikofenolat mofetil	7 (17,1)
Metotreksat	2 (4,3)
Siklofosfamid	1 (2,5)
Azatiopurin	1 (2,4)
<b>Biyolojik ilaç</b>	
Tocilizumab	0
Rituximab	1 (2,4)
<b>Anti-fibrotik tedavi</b>	3 (7,3)
Nintedanib	3 (7,3)

<sup>+</sup> Endotelin reseptör antagonisti veya fosfodiesteraz inhibitörü, GİS:gastrointestinal sistem.

Reflü şikayeti sıklığı kalsiyum kanal blokörü kullanan ve kullanmayan hastalar arasında farklı değildi (%71,0'e karşı %60,0; p: 0,52). Anti-agregan ilaç kullanan ve kullanmayan hastalar arasında reflü, epigastrik ağrı, epigastrik yanma ve dispeptik şikayetlerin sıklıkları farklı değildi (hepsi için, p > 0.05).

#### 4.4. Sistemik Skleroz Hastalarında UCLA SCTC GIT 2.0, MUST Skorları Sonuçları ve ESPEN'e Göre Malnutrisyonun Değerlendirilmesi

Sistemik sklerozlu hastalar UCLA SCTC GIT 2.0 skoru ile değerlendirildiğinde 26 (%63,4) hasta yok-hafif, on (%24,3) hasta orta, beş (%12,1) hasta ağır şiddette GİS tutulumuna sahipti.

Üst ve alt GİS tutulumu birlikte olan hastalar en yüksek UCLA SCTC GIT 2.0 skoruna sahipti; en düşük skor GİS tutulumu olmayan hastalarda saptandı (tablo 4.4). UCLA SCTC GIT 2.0 skoruna göre orta veya ağır şiddette GİS tutulumu olan hastaların biri hariç hepsi üst + alt GİS tutulumu olan hasta grubundaydı. Sadece üst veya alt GİS tutulumuna sahip olan hastaların UCLA SCTC GIT 2.0 skorları GİS tutulumu olmayan hastalardan yüksek olsa da istatistiksel olarak yalnızca üst + alt GİS tutulumu olan hastalar ve GİS tutulumu olmayan hastalar arasında UCLA SCTC GIT 2.0 GIT 2.0 skorları arası fark vardı (Tablo-4.4).

**Tablo 4.4.** Sistemik skleroz hastalarında GİS tutulumu gruplarına göre UCLA SCTC GIT-2.0 skorları

		Üst GİS tutulumu	Alt GİS tutulumu	Üst + Alt GİS tutulumu	GİS tutulumu yok	p değeri
UCLA SCTC GIT 2.0 skoru, medyan (IQR)		0,26 (0,21-0,43)	1. hasta 0,33 2. hasta 0,00	0,46 (0,31-0,79)	0,00(0,00-0,78)	0.002*
UCLA SCTC GIT 2.0 Skoru	Yok-Hafif	7	2	13	4	0,211
	Orta	1	-	9	-	
	Ağır	-	-	5	-	
*GİS tutulumu olmayan ve üst + alt GİS tutulumu olan gruplar arasında saptanmıştır (p; 0,002), IQR: Çeyreklerarası aralık GİS: Gastrointestinal sistem UCLA SCTS GIT 2.0: California Üniversitesi Los Angeles Skleroderma Klinik Araştırma Konsorsiyumu GI Traktüs 2.0.						

MUST skoruna göre malnütrisyon açısından hastaların 23'ü (%56,0) “düşük” riskli, 9 (%21,9) “orta” ve 9 (%21,9) “yüksek” riskli olarak saptanmıştır. MUST skoruna göre “orta ve yüksek riskli” olan hastaların 17'sinde (%94,0) GİS tutulumu vardı. MUST skoru “orta-yüksek” olanlarda ortalama UCLA SCTC GIT 2.0 skoru medyan 0,37 (IQR: 0,22-0,73), MUST skoru “düşük” olanlarda ise ortalama skor medyan 0,39 (IQR: 0,12-0,51) olarak saptandı (p: 0,42). UCLA SCTC GIT 2.0 skoruna göre “orta-ağır” şiddette GİS tutulumu olan hasta sayısı, MUST skoruna göre “orta-yüksek” riskli hasta grubunda 8 (%44,4) hasta, “düşük” riskli hasta grubunda ise 7 (%30,4) hasta idi (p: 0,35).

ESPEN tanımına göre sırasıyla malnutrisyonu mevcut olan ve olmayan hastalar 8 (%19,5) ve 33 (%75,5) hasta idi. ESPEN tanımına göre sırasıyla malnutrisyonu mevcut olan ve olmayan hastalar arasında ortalama UCLA SCTC GIT 2.0 skoru açısından anlamlı fark yoktu (medyan 0,30 IQR: 0,24-0,85'e karşı 0,42 IQR: 0,15-0,68; p: 0,91). UCLA SCTC GIT-2.0 skoruna göre “orta-ağır” GİS tutulumu olan hastaların üçünde (%20,0) ESPEN'e göre malnutrisyon mevcutken, “yok-hafif” GİS tutulumu olanların beşinde (%19,2) malnutrisyon mevcuttu (p: 1,00).

#### **4.5. Anti M3R Antikoru Sonuçları**

İki hastanın serumu hemolizli olduğu için anti M3R antikor testi 39 sistemik sklerozlu hasta ve 5 sağlıklı kontrolde çalışıldı. Hastalar sağlıklı kontrollere göre daha yaşlıydı ( $37,4 \pm 8,96$  yaşa karşı  $54,2 \pm 13,2$  yaş; p: 0,009). Sağlıklı kontroller ile hastalar arasında cinsiyet dağılımı farklı değildi (kadın / erkek: 4/1'e karşı; kadın/erkek: 33/6'ü; p: 1,00). Sistemik skleroz hastalarında anti M3R antikorlar titreleri sağlıklı kontroller arasında anlamlı fark yoktu (medyan 0,18 OD IQR: 0,13-1,65'e karşı medyan 0,25 OD IQR: 0,12-0,53; p: 0,61). 39 sistemik skleroz hastasının 18 (%46,1)'inde anti M3R antikoru pozitifliği.

##### **4.5.1. Sistemik skleroz Hastalarının Klinik Özellikleri ve anti M3R Antikor Titreleleri Arası İlişki**

Sistemik skleroz hastalarında anti M3R antikor titreleri ve klinik özellikleri ile ilgili veriler tablo 4.5.'te gösterilmektedir. Limitli ve diffüz hastalık tipleri arasında

anti M3R antikor titreleri farklı değildi, anti sentromer antikoru pozitif hastalarda negatiflere göre anti M3R antikor titreleri daha düşüktü (Tablo 4.5.). Hastalık süresi, serum akut faz reaktanları düzeyleri (ESH, CRP) ile anti M3R antikor titreleri arasında korelasyon saptanmadı (hepsi için,  $p > 0.05$ ).

GİS tutulumu olan veya olmayan hastalar arasında anti M3R antikor titreleri benzerken, fekal inkontinansı olan hastalarda olmayanlara göre antikorların titresi daha düşüktü (Tablo 4.5.). Hastalık süresince kilo kaybı tarifleyen hastalarda ise kilo kaybı tariflemeyenlere göre anti M3R antikor titreleri daha yüksekti (Tablo 4.5.).

Çakışma sendromu olan ve olmayan hastalar arasında anti M3R antikor titreleri arasında fark bulunmadı (Tablo 4.5.). Miyoziti olan çakışma sendromlu hastalarda anti M3R antikor düzeyleri miyoziti olmayanlara göre daha yüksekti (Tablo 4.5.).

Miyoziti olan dört hastanın üçünde miyozit spesifik antikor pozitifliği vardı (ikisinde anti-Polimyozit/Skleroderma antikoru (anti PM-Scl) antikoru, birinde “anti-melanom farklılaşmasıyla ilişkili gen 5” antikoru (anti MDA-5 antikoru). Miyozitli diğer hastada miyozit spesifik antikorlar değerlendirilmemişti. Diğer organ tutulumları arasında PAH olan hastalarda olmayanlara göre anti M3R antikorlarının düşük olması dışında farklılık saptanmadı (Tablo 4.5).

**Tablo 4.5.** Sistemik skleroz hastalarında hastalık tipi, otoantikor, organ tutulumları ve immünyüpresif tedavi kullananlarda anti M3R antikor titreleri

Değişkenler	Anti M3R antikor OD titresi (medyan, IQR), n=39		p değeri
Difüz SSc sistemik skleroz	0,74 (0,23-2,43)	(n= 8)	0,26
Limitli sistemik skleroz	0,14 (0,13-1,53)	(n=31)	
Anti –Scl70 antikor (+) <sup>a</sup>	0,18 (0,13-0,98)	(n= 19)	0,98
Anti –Scl70 antikor (-) <sup>a</sup>	0,15 (0,12-2,77)	(n= 18)	
Anti –CENP antikor (+) <sup>c</sup>	0,13 (0,11-0,13)	(n= 5)	<0,01
Anti –CENP antikor (-) <sup>c</sup>	0,55 (0,13-2,43)	(n= 28)	
GİS tutulumu (+)	0,16 (0,13-1,53)	(n= 35)	0,54
GİS tutulumu (-)	1,56 (0,17-2,83)	(n= 4)	
Fekal inkontinans (+)	0,13 (0,12-0,42)	(n=9)	0,05
Fekal inkontinans (-)	0,40 (0,13-2,75)	(n=30)	
Kilo kaybı (+)	0,64 (0,13-2,81)	(n=26)	0,09

Kilo kaybı (-)	0,14 (0,12-0,26)	(n=13)	
Çakışma sendromu (+)	0,48 (0,13-2,97)	(n= 7)	0,19

**Tablo 4.5. (Devamı)** Sistemik skleroz hastalarında hastalık tipi, otoantikör, organ tutulumları ve immünsüpresif tedavi kullananlarda anti M3R antikör titreleri

Değişkenler	Anti M3R antikör OD titresi (Çeyrekler aralığı, IQR), n=39		p değeri
Çakışma sendromu (-)	0,17 (0,13-1,39)	(n= 32)	
Myozit (+)	2,97 (1,10-2,98)	(n=4)	<0,01
Myozit (-)	0,14 (0,13-0,98)	(n= 35)	
Ağız/göz kuruluğu (+)	0,14 (0,12-0,63)	(n= 23)	0,07
Ağız/göz kuruluğu (-)	0,82 (0,13-2,83)	(n= 16)	
İnterstisyel akciğer hastalığı (+)	0,15 (0,13-1,39)	(n=28)	0,37
İnterstisyel akciğer hastalığı (-)	0,48 (0,14-2,79)	(n= 11)	
PAH (+)	0,13 (0,12-0,15)	(n= 8)	0,03
PAH (-)	0,48 (0,13-2,73)	(n= 31)	
Dijital ülser (+)	0,16 (0,13-1,39)	(n=24)	0,96
Dijital Ülser (-)	0,18 (0,13-2,73)	(n= 15)	
İmmünsüpresif tedavi (+)	0,14 (0,12-0,89)	(n= 28)	0,12
İmmünsüpresif tedavi (-)	0,85 (0,13-2,79)	(n= 11)	

GİS: Gastrointestinal sistem, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, OD: Optik dansite, IQR: Çeyrekler aralığı <sup>a</sup>2 hastanın verisine ulaşamadı.. <sup>c</sup> 6 hastanın verisine ulaşamadı.

#### 4.5.2. Sistemik Skleroz Hastalarında Anti M3R Antikör Pozitif ve Negatif Grupların Karşılaştırılması

Anti M3R antikörleri pozitif ve negatif skleroderma hastalarının demografik ve klinik özellikleri tablo 4.6'da gösterilmiştir. Antikör pozitif ve negatif hastalar arasında yaş, hastalık süresi, hastalık tipi dağılımı veya GİS tutulumu sıklığı açısından fark yoktu (Tablo 4.6). Anti sentromer antikör pozitif hiçbir hastada anti M3R antikörü saptanmadı, PAH olan hastalarda olmayanlara göre daha az sayıda anti M3R antikör pozitif hasta vardı (Tablo 4.6). Çakışma sendrom olan ve olmayan hastalar arasında anti M3R antikör sıklığı farklı değildi. Miyoziti olan tüm sistemik skleroz hastalarında anti M3R antikörü pozitif (Tablo 4.6).



**Tablo 4.6.** Sistemik skleroz hastalarının anti M3R antikor pozitifliğine göre demografik ve klinik özellikleri. (n=39)

Değişkenler	Anti M3R pozitif (n=18)	Anti M3R negatif (n=21)	p değeri
Yaş (yıl)	51,9 ± 14,6	56,1 ± 11,9	0,35
Cinsiyet, kadın (%)	15 (83,3)	18 (85,7)	1,00
Hastalık süresi (yıl)	14,1 ± 10,2	15,6 ± 10,6	0,60
Hastalık tipi, diffüz, n (%)	6 (33,0)	2 (9,5)	0,11
Çakışma sendromu, n (%)	4 (22,2)	3 (14,3)	0,68
ANA Pozitifliği, n (%)	15 (83,3)	19 (90,5)	0,58
Anti-Sentromer antikor <sup>a</sup> n (%)	0	5 (23,0)	0,04
Anti – Scl 70 antikor <sup>b</sup> , n (%)	9 (50,0)	10 (47,6)	0,85
Kardiyak tutulum, n (%)	1 (5,6)	2 (9,5)	1,00
Pulmoner tutulum, n (%)	12 (66,0)	16 (76,0)	0,51
Pulmoner arteriyel hipertansiyon, n (%)	1 (6,3)	7 (35,0)	0,05
İnterstisyel akciğer hastalığı, n (%)	12 (66,0)	16 (76,0)	0,43
Gastrointestinal tutulumu, n (%)	15 (83,2)	20 (95,2)	0,31
Myozit, n (%)	4 (22,0)	0	0,03
Artrit, n (%)	2 (11,0)	3 (14,0)	1,00
Dijital ülser, n (%)	11 (61,1)	13 (61,9)	0,95
Göz kuruluğu, n (%)	5 (27,8)	9 (42,9)	0,32
Ağız kuruluğu, n (%)	5 (27,8)	11 (52,4)	0,11
Göz veya ağız kuruluğu, n (%)	8 (44,4)	15 (71,4)	0,08
ANA: anti nükleer antikor Anti-Scl 70: Anti topoizomeraz antikoru <sup>a</sup> 6 hastanın verisine ulaşamadı. <sup>b</sup> 2 hastanın verisine ulaşamadı.			

ESH (medyan (IQR) 15,50 (10,50-28,00)'e karşı medyan (IQR) 19,00 (11,50-24,50; p: 0,56) ve CRP değerleri (medyan (IQR) 0,51 (0,21-1,05)'e karşı medyan

(IQR) 0,69 (0,25-1,44; p: 0,36) anti M3R antikor pozitif ve negatif hasta grupları arasında farklı değildi.

İmmünoşüpresif ve/veya biyolojik tedavi kullanımı ile anti M3R antikor pozitifliği arasında anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmadı (%61,1'e karşı % 38,9; p: 0,17).

#### 4.5.3. Anti M3R Antikor Pozitifliğine Göre Gastrointestinal Sistem Semptomları

Anti M3R antikorları pozitif ve negatif skleroderma hastalarının GİS semptomlarının sıklıkları tablo 4.7'de gösterilmiştir. Hastalık süresi boyunca kilo kaybı öyküsü olan hasta sayısı anti M3R antikoru pozitif hastalarda negatif hastalara göre daha yüksekti, diğer GİS semptomları açısından farklılık saptanmadı (Tablo 4.7).

**Tablo 4.7.** Sistemik skleroz hastalarının anti M3R antikor pozitifliğine göre gastrointestinal sistem semptomları

	Semptom	Anti M3R pozitif, n=18 (%)	Anti M3R negatif, n=21 (%)	P Değeri
ÖZOFAGUS	Reflü	11 (61,1)	16 (76,2)	0,48
	Disfaji	9 (50,0)	13 (61,9)	0,18
	Göğüste yanma	9 (50,0)	11 (52,3)	0,88
	Odinofaji	5 (27,8)	6 (28,5)	0,95
	Kronik Öksürtük	17 (94,5)	19 (90,4)	1,00
MİDE	Postprandiyal dolgunluk hissi	10 (55,5)	11 (52,3)	0,84
	Postprandiyal erken doyma	10 (55,5)	12 (57,1)	0,92
	Midede ağrı	4 (22,2)	9 (42,9)	0,30
	Midede yanma	6 (33,3)	11 (52,3)	0,23
	Dispepsi	12 (66,7)	16 (76,2)	0,72
	Gastroparezi Semptomları	10 (55,6)	13 (61,9)	0,75
	Bulantı-Kusma	8 (44,4)	10 (47,6)	0,84
	Hematemez	0	1 (4,8)	1,00
	Melena	0	1 (4,8)	1,00
MİDE-BAĞIRSAK	Şişkinlik	10 (55,5)	13 (61,9)	0,68
	Karın ağrısı	5 (27,8)	10 (47,6)	0,20
	Aşırı gaz	5 (27,8)	11 (52,4)	0,19
BAĞIRSAK	Hematokezya	1 (5,6)	2 (9,5)	1,00
	İshal	5 (27,8)	9 (42,9)	0,56

	Kabızlık	5 (27,8)	4 (19,0)	0,70
	SIBO	1 (5,6)	2 (9,5)	1,00
	Fekal İnkontinans, n (%)	2 (11,1)	7 (33,3)	0,14
DİĞER	Akut Komplikasyonlar <sup>a</sup> , n (%)	0	1(4)	0,34
	Kilo Kaybı, n (%)	15(83,3)	11(52,4)	0,04
SIBO: İnce bağırsak bakteriyel aşırı çoğalma <sup>a</sup> Akut komplikasyonlar: Akut intestinal/kolonik psödoobstruksiyon, perforasyon, volvulus, sterkoral ülserasyonu içerir.				

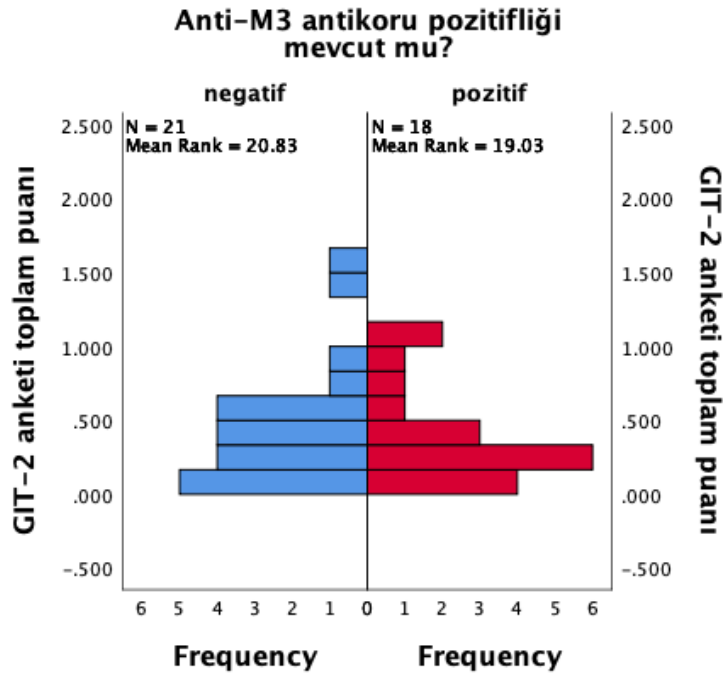
#### 4.5.4. Anti M3R Antikoru Pozitif ve Negatif Sistemik Skleroz Hastalarında UCLA SCTC GIT 2.0, MUST Skorları ve ESPEN Kriterleri

Sistemik skleroz hastalarında anti M3R antikoru pozitif ve negatif gruplar arasında UCLA SCTC GIT 2.0, MUST skorları ve ESPEN malnutrisyon kriterlerine ilişkin veriler Tablo 4.9.'da ve Şekil 4.1.'de gösterilmiştir. Anti M3R antikoru pozitif ve negatif gruplar arasında UCLA SCTC GIT 2.0 skoru, MUST skoru veya ESPEN kriterleri ile yapılan değerlendirmeler arasında fark saptanmamıştır (Tablo 4.9).

**Tablo 4.8.** Anti M3R pozitif ve negatif sistemik skleroz hastalarında UCLA SCTC GIT 2.0, MUST skorları ve ESPEN kriterleri

Değişkenler	Anti M3R antikoru pozitif, n=18	Anti M3R antikoru negatif, N=21	p değeri
Ortalama UCLA SCTC GIT 2.0 skoru, median (IQR)	0,31 (0,17-0,59)	0,42 (0,15-0,65)	0,62
Orta-ağır UCLA SCTC GIT-2.0 skoruna sahip hasta sayısı, n (%)	5 (27,8)	8 (38,1)	0,49
Orta-yüksek riskli MUST skoruna sahip hasta sayısı, n (%)	9 (50,0)	9 (42,9)	0,65
ESPEN'e göre malnutrisyonu olan hasta sayısı, n (%)	3 (16,7)	5 (23,8)	0,70
IQR: Çeyrekler aralığı UCLA SCTC GIT 2.0: California Üniversitesi Los Angeles Skleroderma Klinik Araştırma Konsorsiyumu GI Traktüs 2.0 MUST: Malnutrisyon Evrensel Tarama Aracı ESPEN: <i>The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>			





**Şekil 4.1.** Anti M3R antikor pozitifliğine göre UCLA SCTC GIT 2.0 skoru

UCLA SCTC GIT 2.0 anketine göre hastalar “yok-hafif”, “orta” ve “ağır” GİS tutulumu olarak puanlandırıldı. Bunlardan “yok-hafif” şiddette GİS tutulumu olanların 13’ünde (%72,0) antikor pozitifliği, “orta” şiddette GİS tutulumu olanların 3 (% 16,0)’ünde ve “ağır” GİS tutulumu olanların 2 (%11,0)’sinde antikor pozitifliği saptandı, gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p: 0,67) (tablo-4.10). Ayrıca UCLA SCTC GIT 2.0 puanı 0,00-0,49 olanlar “yok-hafif” tutulum, puanı > 0,50 olan hastalar “orta veya ağır” GİS tutulumu şeklinde ikili gruplandırılarak, anti M3R antikor varlığı farklılığı açısından araştırıldı, “yok-hafif” ve “orta veya ağır” GİS tutulumu olan hastalarda antikor pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı (p: 0,73).

#### **4.5.5. Anti M3R Antikor titrelerinin UCLA SCTC GIT 2.0, MUST skorları ve ESPEN Kriterleri ile ilişkisinin Değerlendirilmesi**

UCLA SCTC GIT 2.0 skorları ve anti M3R antikor titreleri arasında korelasyon yoktu (rho: -0,15; p: 0,34).

Total UCLA SCTC GIT 2.0 skoruna göre “yok- hafif” GİS tutulumu ile “orta –ağır” GİS tutulumu olanlar arasında, MUST skorlarına göre “düşük” malnutrisyon riski olanlar ile “orta- yüksek” malnutrisyon riski olanlar arasında ve ESPEN kriterlerine göre malnutrisyonlu olanlar ile olmayanlar arasında anti M3R antikor düzeylerinde anlamlı fark yoktu (tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Sistemik skleroz hastalarında UCLA SCTC GIT 2.0, MUST skorları ve ESPEN kriterleri ile anti M3R antikor titreleri arası ilişki

Değişkenler	Anti M3R antikor OD titresini (Çeyrekler aralığı, IQR), n=39	p değeri
UCLA SCTC GIT 2.0 skoruna göre yok- hafif GİS tutulumu	0,25 (0,13-2,81) (n=26)	0,25
UCLA SCTC GIT 2.0 skoruna göre orta -ağır GİS tutulumu	0,14 (0,12-1,10) (n=13)	
MUST skoru orta- yüksek riskli	0,31 (0,13-2,72) (n=18)	1,00
MUST skoru düşük riskli	0,18 (0,13-1,32) (n=21)	
ESPEN' e göre malnutrisyon; <i>Var</i>	0,14 (0,13-0,58) (n=8)	0,50
<i>Yok</i>	0,18 (0,13-2,68) (n=31)	
IQR: Çeyrekler aralığı OD: Optik dansite UCLA SCTC GIT 2.0: California Üniversitesi Los Angeles Skleroderma Klinik Araştırma Konsorsiyumu GI Traktüs 2.0 MUST: Malnutrisyon Evrensel Tarama Aracı ESPEN: <i>The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>		

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada sistemik skleroz hastalarında anti M3R antikorlar titreleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında farklılık saptanmadı. Hastaların %46'sında anti M3R antikor pozitifliği vardı. PAH ve fekal inkontinansı olan hastalarda olmayanlara göre anti M3R antikor titreleri daha düşük bulundu. Hastalık süresince kilo kaybı olan hastaların antikor titreleri olmayanlara göre daha yüksekti. Anti sentromer antikor pozitif olan hastaların hepsinde anti M3R antikorlar negatif, miyozit olan hastaların tümünde pozitif olarak tespit edildi. Total UCLA SCTC GIT 2.0 skoru ile anti M3R antikor titreleri arasında ilişki saptanmadı. MUST skoru ile malnutrisyon riski olan ve olmayan hasta grupları arasında anti M3R antikorları titreleri ve antikor pozitif hasta sayısı farklı değildi. ESPEN kriterleri kullanılarak belirlenen malnutrisyonu olan ve olmayan hasta grupları arasında anti M3R antikor titreleri ve antikor pozitif hasta sayısı farklı değildi.

Çalışmaya katılan 41 hastanın %85'i kadındı, %79'u ISSc tanısı ile izleniyordu, % 46'sında anti-Scl 70 antikoru pozitif. Hastaların ortalama hastalık süresi  $14.7 \pm 10.2$  yıldır. GİS tutulumu hastaların %90'ında, interstisyel akciğer hastalığı %70'inde, PAH %19'unda vardı. Hastalarımızın çoğunluğu kadındı ve GIS tutulumu oranı beklenildiği üzere yüksekti (3, 4, 8). Diğer taraftan hastaların büyük çoğunluğu ISSc tanısına sahip olmalarına rağmen hemen hemen yarısında anti-Scl 70 antikoru pozitif, birçok hastanın interstisyel akciğer hastalığı beşte birinin PAH'u vardı. Önceki dönemlerde kliniğimizde yapılan çalışmalar ile karşılaştırdığımızda şimdiki çalışmamızda pulmoner tutulumu olan hasta oranındaki artış pandemi döneminde daha çok ciddi organ tutulumları veya aktif sorunları olan hastaların hastaneye başvurmaları nedeni ile açıklanabilir (11, 12, 46).

Sırası ile reflü(%68), dispepsi(%73), gastroparezi(%58) ve disfaji(%56) en sık GİS şikayetlerdi. En sık görülen şikayetler üst GİS'e (özefagus + mide) ait olsa da GIS tutulumu olan hastaların %73'ü hem üst hem hem alt GİS şikayetlerine sahipti. Sıklık sırasına göre ishal (%39), kabızlık (%24) ve fekal inkontinans (%24) alt GİS (ince + kalın bağırsak) tutulumu ile ilişkili şikayetleriydi. Sistemik sklerozda özefagusun en

sık tutulan iç organdır ve tutulum sıklığı %70-90 oranında yüksektir. İnce bağırsak tutulumu % 40 -70, rektum tutulumu % 70'e varan oranlarda bildirilmiştir; GİS tutulumu sıklığı hastalık süresince artmaktadır (34-37). Hastalarımızın ortalama hastalık süresi göz önüne alındığında bulgularımız genel olarak literatür ile uyumluydu. Rektal inkontinas sıklığının hastaların 1/4'ünde düşük olmasına rağmen beklenenden düşük olması kültürel özelliklerle açıklanabilir.

Ağır GİS tutulumu malabsorbsiyon varlığı veya hiperalimentasyon ihtiyacı veya tekrarlayan intestinal obstrüksiyon atakları varlığı veya SIBO nedeni ile son yılda > 10 kg kaybı veya özefagus striktürü olması şeklinde tariflenmiştir; bu hasta grubunda yüksek mortalite oranları bildirilmiştir (31, 69). Bizim grubumuzda MUST skoruna göre %22 hasta malnütrisyon için yüksek risk taşıyordu; ESPEN kriterlerine göre %21 hastanın malnütrisyonu vardı; saptanan malnütrisyon oranları literatür ile uyumluydu (26, 46, 91). Sistemik skleroz hastalarında GİS tutulumuna bağlı malabsorbsiyon dışında ağız kuruluğu ve/veya oral orifiste daralma ve/veya çiğnem zorluğu ve/veya disfaji nedenleri ile oral alım bozukluğu, depresyon veya diğer organ sistemlerindeki kronik yetmezlik malnütrisyon nedeni olabilir (46, 91).

Hasta grubumuzda pulmoner tutulumların sıklığı yüksekti ve malnütrisyon nedenlerini özel olarak araştırmadık. Üç SIBO tanılı hastadan sadece biri ve tek intestinal psödo-obstrüksiyon tanılı hasta malnütrisyon için riskli olarak değerlendirilmişti. Malabsorbsiyon nedeni ile gelişen malnütrisyonlu hastaları ayırt etmek için verilerimiz yeterli değildi. Total UCLA SCTC GIT 2.0 skoruna göre hastaların %12'si ağır şiddette GİS tutulumu saptandı; ağır şiddette GİS tutulumu olan hastaların tümünde hem üst – hem alt GİS tutulumu vardı. MUST skoruna göre orta – yüksek malnütrisyon riski olan hastaların %44'ünde total UCLA SCTC GIT 2.0 skoruna göre orta – ağır şiddette GİS tutulumu vardı.

Beklenmedik olarak sağlıklı kontroller ve sistemik skleroz hastaları arasında anti M3R antikor titreleri arasında fark saptamadık. Sağlıklı ve idiopatik GİS motilitesi olan bireylerde de anti M3R antikor veya anti myenterik antikorlar pozitif saptanmıştır (110, 120). Az sayıda kontrol olgumuz olması yanısıra kontrol grunda yer alan iki kişinin retrpspektif olarak saptadığımız dispeptik yakınmaları olması bu sonuca neden olmuş olabilir. Sistemik sklerozlu hasta grubunda anti M3R antikorları ile ilgili birçok



çalışma yapılmış olsa da geniş hasta gruplarında yapılmış klinik çalışma sayısı kısıtlıdır. Hastalık süresi < 2 yıl olan 72 sistemik skleroz hastası ve 70 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada; sistemik sklerozlu hastalar ağır GIS tutulumu olan ve olmayan hastalar olarak gruplandırılarak karşılaştırılmıştır. Tüm hasta grubunda anti M3R antikoru pozitif hasta oranı sadece %16 iken; ağır GIS tutulumu olanlarda bu oran %64 olarak saptanmıştır. Antikor titreleri ağır GIS tutulumunda diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha yüksek iken, ağır GIS tutulumu olmayan ve sağlıklı kontrollerde benzer olarak bulunmuştur (71). Yazarlar anti M3R antikorların ağır GIS tutulumu için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini önermişlerdir. Sistemik sklerozda daha sonra anti M3R antikorları oldukları anlaşılacak, anti myenterik antikorların tarandığı bir diğer çalışmada 41 hastanın 19(%46)'unda pozitif sonuç elde edilmiştir (110). Luminometrik temele dayanan bir metodla anti M3R antikorlarının çalışıldığı bir araştırmada; Sjögren sendromunda anti M3R antikorların %50 oranında pozitif bulunmuş ancak 47 sistemik skleroz hastasının hiçbirinde antikor saptanmamıştır (119). Bu çalışmada seçilmemiş 39 sistemik skleroz hastanın 18(%46)'inde anti M3R antikorlar pozitif. İmünesüresif kullanan ve kullanmayan arasında anti M3R antikor hasta sayıları veya antikor titreleri arasında fark saptanmadı. Çalışmalar arası farklılıklar anti M3R antikorları tespit etmek için kullanılan yöntem farklılıklarından kaynaklanıyor olabilir. Aynı yöntemle ancak farklı ELISA kitleri kullanılarak yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilebileceği; lacrimal bazlere bağlanan anti M3R antikorlar ile GIS'de muskarinik reseptörleri hedef alan antikorların farklı özellikler taşıyabileceği düşünülmüştür (71).

Bu çalışmada daha öncede belirttiğimiz gibi ağır GIS tutulumu olan ve olmayan hasta gruplarında anti M3R antikor titrelerini veya pozitifliğini değerlendiremedik. Ancak anti M3R antikorlar titre veya pozitifliği ile GIS tutulum şiddetini belirlemek üzere geliştirilmiş total UCLA STCT GIT 2.0 skorları arasında da anlamlı bir ilişki yoktu. Total UCLA STCT GIT 2.0 skorunun GIS tutulumu için; belkide sosyal ve emosyonel sağlık puanlarının içermesi kaynaklı, sensitivitesinin yüksek ancak spesifitesinin düşük oluşu bu sonuçlara ulaşmamızın bir nedeni olabilir (73, 82). Yine MUST skoru ya da ESPEN kriterleri ile malnutrisyon riski olan ve olmayan gruplar arasında anti M3R antikor pozitifliği veya antikor titreleri arasında fark bulunmadı. Diğer taraftan çalışmamızda ağır GIS tutulumu ile ilişkili olan anti sentromer antikor negatifliğini

destekler bir bulgu olarak anti sentromer antikor pozitif hastaların tümünde anti M3R antikorlar negatif bulunmuştur (31, 35, 70, 71, 121). İkinci olarak; çakışma sendromlu olan hastalar olmayanlar ile karşılaştırıldığında anti M3R antikor pozitifliği veya titresi farklı değilken tüm miyozitli hastalarda antikorlar pozitif ve antikor titreleri miyozit olmayan hastalara göre daha yüksekti (31, 35, 70, 71, 121). Miyozit varlığı veya miyozit spesifik antikor pozitifliği ağır GİS tutulumu hastalarda daha sık görülmektedir (31, 35, 70). Bizim çalışmamızda dört miyozitli hastanın üçü miyozit spesifik antikorlar açısından taranmış ikisinde anti PmScl antikor, birinde anti MDA-5 antikor pozitifliği saptanmıştır. Miyozit spesifik antikorların ağır GİS tutulumu ile ilişkisi ilgili verilerin aksine anti PmScl antikor varlığının koruyucu bir rol oynayabileceği de bildirilmiştir (122). Üçüncü; olarak kilo kaybı olan hastalarda anti M3R antikor pozitifliği ve titresi olmayanlara göre yüksek saptanmıştır. Ağır GİS tutulumu ile daha sık karşılaşılan dSSc'lu hastalar daha büyük oranda pozitif saptansa da fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (35, 70, 71, 121, 123). Ağır GİS tutulumu ile ilişkili olabilecek erkek cinsiyet, sıkka semptomları ya da interstisyel akciğer hastalığı varlığında anti MR antikor pozitifliği veya titresi ile ilişki saptanmamıştır (31, 75). Sistemik sklerozda nöral hasar sonucu geliştiği düşünülen fekal inkontinanslı hastalarda bu çalışmada anti M3R antikor titreleri olmayanlara göre düşük bulunmuştur, Fekal inkontinanslı hasta oranının beklenenden az olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir.

Bu çalışmanın ana kısıtlılığı hasta sayısını az oluşudur. Hastalarda GİS tutulumu sınıflandırılması hasta öyküsü ve şikayetleri kullanılarak yapılmıştır. Bu sınıflandırma ağır GİS tutulumuna sahip hastaların uygun şekilde tanımlanamamasının nedenlerinden biridir. GİS tutulum şiddeti veya malnutrisyon riskinin belirlenmesinde kullandığımız geçerliliği yaygın olarak kabul edilen yöntemler; tanımladıkları klinik durumlar için nedenlerin ayrımında yetersiz kalmaktadır (73, 88, 124). Ağır GİS tutulumu konusunda yapılan önceki çalışmalar bir kısmı erken dönem sistemik skleroz hastalarında gerçekleştirilmiştir, hastalıklar süresince anti M3R antikorlar düzeylerinde değişim görülebilmektedir (71, 108); çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların değişken ve çoğunlukla uzun hastalık süresine sahip olması verilerin değerlendirilmesinde göz önünde tutulmalıdır. Çalışmamın pandemi döneminde yürütülmesi organ tutulumu dağılımını etkilemiş olabilir.

Sistemik sklerozun GİS tutulumu patogeneğinde anti M3R antikorların nöronal ve sinir hasarına yol açtığına dair veriler yıllar içinde güçlenmiştir (34-37). Antikor pozitif hastalarda IVIG iyi tedavisine yanıt alındığına dair veriler umut vericidir (95-97). Çalışmamızda önemli oranda hastada anti M3R antikorlar pozitifliği saptanmış, patolojik önemlerini destekler sonuçlar elde edilmiştir. Bu antikorların klinikte yaygın ve etkili kullanılabilmesi amacı ile; antikorların pozitifliği sınır değerlerinin belirlenmesi için sağlıklı bireylerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır; erken dönem hastalarda, uzun takip süreli çalışmalar ile anti M3R antikorlarının ağır GİS tutulumu tanı ve tedavisindeki rolü daha açık bir şekilde ortaya konabilir. Fekal kalkerprotektinin düzeylerinin SIBO tanısında fayda sağlayabileceği bildirilmiştir (92). Geliştirilen GİS tutulumu yönelik ölçütlerin birden fazla biyobelirteç birlikte kullanılması; GİS tutulumu olan sistemik skleroz hastalarında, tanı, tedavi planı ve ilaç yanıtının değerlendirmesine önemli katkı sağlayabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada sistemik skleroz hastalarında önemi oranda anti M3R antikor pozitifliği tespit edilmiştir. Anti M3 antikor pozitifliği veya titreleri ile total UCLA SCTC GIT skoru veya manütrisyon riski arası ilişki saptanmamıştır.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Sistemik sklerozda GİS tutulumu siktir; hastalarda reflü, dispepsi, gastroparezi gibi üst GİS şikayet sıklıkları daha fazla olsa da birçok hastanın hem üst hem alt GİS tutulumu ilişkili şikayetleri vardır
- 2- Sistemik sklerozlu hastalarda malnütrisyon riski yüksektir; hastalarda birçok malnütrisyon nedenine sahip olabilir, UCLA STCT GIT 2.0 ölçeği ile değerlendirilen GİS şikayetleri şiddeti ile malnutrisyon riski olan hastaları tek başına belirlemede yetersizdir.
- 3- Sistemik skleroz hastalarında anti M3R antikor titreleri sağlıklı kontroller arasında fark saptanmadı.
- 4- Sistemik skleroz hastalarının %46'sında anti M3R antikorlar pozitif saptanmıştır.
- 5- Kilo kaybı öyküsü olanlarda olmayanlara göre anti M3R antikor titresi daha yüksek bulunmuştur
- 6- PAH ve fekal inkontinasi olan hastalarda olmayanlara göre anti M3R antikor titreleri düşük bulunmuştur
- 7- Anti sentromer antikor pozitif sistemik skleroz hastalarının hiç birinde anti M3R antikor saptanmamıştır
- 8- Miyozitli hastalarında tümünde anti M3R antikor varlığı saptanmıştır
- 9- Total UCLA STCT GIT 2.0 skoru ile değerlendirilen GİS tutulum şiddeti, ile anti M3R antikor titreleri veya pozitifliği arası ilişki saptanmamıştır
- 10- MUST skoru ve ESPEN kriterleri kullanılarak belirlenen malnutrisyon riski taşıyan ve taşımayan hasta grupları arasında anti M3R antikor titreleri veya pozitifliği farklı değildi
- 11- Anti M3R antikor pozitifliği için kullanılacak sınır değerler için sağlıklı kontrollerde yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır
- 12- Sistemik skleroz GİS tutulumu değerlendirilmesi için anti M3R antikorlar faydalı bir biyobelirteç olabilir. Erken dönem hastalarda, uzun takip süreli çalışmalar ile anti M3R antikorlarının ağır GİS tutulumu tanı ve tedavisindeki rolü daha açık bir şekilde ortaya konmalıdır.
- 13- Sistemik sklerozda anti M3R antikorlar ile ilgi GİS tutulumunun objektif

olarak değerlendirildiği yöntemlerin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır

## 7. KAYNAKLAR

1. Morgan ND, Hummers LK. Scleroderma Mimickers. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2016;2(1):69-84.
2. Gupta RA, Fiorentino D. Localized scleroderma and systemic sclerosis: Is there a connection? *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* 2007;21(6):1025-36.
3. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685-99.
4. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(2):223-40.
5. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(2):165-70.
6. Jerjen R, Nikpour M, Krieg T, Denton CP, Saracino AM. Systemic sclerosis in adults. Part I: Clinical features and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2022;87(5):937-54.
7. Butt S, Emmanuel A. Systemic sclerosis and the gut. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7(4):331-9.
8. Rosendahl AH, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Kaohsiung J Med Sci.* 2022;38(3):187-95.
9. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202-5.
10. Clements PJ, Allanore Y, Khanna D, Singh M, Furst DE. Arthritis in systemic sclerosis: systematic review of the literature and suggestions for the performance of future clinical trials in systemic sclerosis arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(6):801-14.
11. Sarı A, Önder Ö, Armağan B, Bölek E, Farisoğulları B, Bilgin E, ve ark. Pleuroparenchymal fibroelastosis in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Turk J Med Sci.* 2022;52(1):83-8.
12. Sari A, Esmem M, Aycicek GS, Armagan B, Kilic L, Ertenli AI, ve ark. Evaluating skeletal muscle mass with ultrasound in patients with systemic sclerosis. *Nutrition.* 2021;84:110999.
13. Middleton JT, Maulik A, Lewis R, Kiely DG, Toshner M, Charalampopoulos A, ve ark. Arrhythmic Burden and Outcomes in Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:169.
14. Hung G, Mercurio V, Hsu S, Mathai S, Shah A, Mukherjee M. Progress in Understanding, Diagnosing, and Managing Cardiac Complications of Systemic Sclerosis. *Current Rheumatology Reports.* 2019;21(12)::6.
15. Wangkaew S, Intum J, Prasertwittayakij N, Euathrongchit J. Elevated baseline serum creatine kinase in Thai early systemic sclerosis patients is associated with high incidence of cardiopulmonary complications and poor survival: an inception cohort study. *Clin Rheumatol.* 2022;41(10):3055-63.
16. Muktabhant C, Thammaroj P, Chowchuen P, Foocharoen C. Prevalence and clinical association with calcinosis cutis in early systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.*

2021;31(6):1113-9.

17. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013;65(11):2737-47.
18. Hachulla E, Agard C, Allanore Y, Avouac J, Bader-Meunier B, Belot A, ve ark. French recommendations for the management of systemic sclerosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(Suppl 2):322.
19. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, ve ark. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-731.
20. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, ve ark. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1327-39.
21. Ebata S, Oba K, Kashiwabara K, Ueda K, Uemura Y, Watadani T, ve ark. Predictors of rituximab effect on modified Rodnan skin score in systemic sclerosis: a machine-learning analysis of the DesiReS trial. *Rheumatology (Oxford).* 2022;61(11):4364-73.
22. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, ve ark. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):963-74.
23. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, ve ark. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-28.
24. Mayes MD, Lacey JV, Jr., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246-55.
25. Gelber AC, Manno RL, Shah AA, Woods A, Le EN, Boin F, ve ark. Race and association with disease manifestations and mortality in scleroderma: a 20-year experience at the Johns Hopkins Scleroderma Center and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2013;92(4):191-205.
26. Emmanuel A. Current management of the gastrointestinal complications of systemic sclerosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(8):461-72.
27. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, ve ark. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47(8):1185-92.
28. Attar A. [Digestive manifestations in systemic sclerosis]. *Ann Med Interne (Paris).* 2002;153(4):260-4.
29. Frech TM, Mar D. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018;44(1):15-28.
30. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal Manifestations of Scleroderma: Recent Progress in Evaluation, Pathogenesis, and Management. *Current Rheumatology Reports.* 2012;14(1):22-9.
31. Richard N, Hudson M, Wang M, Gyger G, Proudman S, Stevens W, et al. Severe gastrointestinal disease in very early systemic sclerosis is associated with early mortality. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(4):636-44.
32. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 Suppl 3:iii36-9.
33. Thombs BD, Hudson M, Taillefer SS, Baron M. Prevalence and clinical correlates of symptoms of depression in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;59(4):504-9.

34. Miller JB, Gandhi N, Clarke J, McMahan Z. Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(6):328-37.
35. McMahan ZH, Paik JJ, Wigley FM, Hummers LK. Determining the Risk Factors and Clinical Features Associated With Severe Gastrointestinal Dysmotility in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(9):1385-92.
36. Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):883-98.
37. Veale BJ, Jablonski RY, Frech TM, Pauling JD. Orofacial manifestations of systemic sclerosis. *Br Dent J*. 2016;221(6):305-10.
38. Richardson C, Agrawal R, Lee J, Almagor O, Nelson R, Varga J, ve ark. Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):109-14.
39. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, ve ark. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):476-81.
40. Mecoli C, Purohit S, Sandorfi N, Derk CT. Mortality, recurrence, and hospital course of patients with systemic sclerosis-related acute intestinal pseudo-obstruction. *J Rheumatol*. 2014;41(10):2049-54.
41. Kaneko M, Sasaki S, Teruya S, Ozaki K, Ishimaru K, Terai E, ve ark. Pneumatosis Cystoides Intestinalis in Patients with Systemic Sclerosis: A Case Report and Review of 39 Japanese Cases. *Case Rep Gastrointest Med*. 2016;2016:2474515.
42. D'Angelo G, Stern HS, Myers E. Rectal prolapse in scleroderma: case report and review of the colonic complications of scleroderma. *Can J Surg*. 1985;28(1):62-3.
43. Thoua NM, Schizas A, Forbes A, Denton CP, Emmanuel AV. Internal anal sphincter atrophy in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(9):1596-602.
44. Assassi S, Fritzler MJ, Arnett FC, Norman GL, Shah KR, Gourh P, et al. Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients. *J Rheumatol*. 2009;36(10):2250-6.
45. Assandri R, Monari M, Montanelli A. Development of systemic sclerosis in patients with autoimmune hepatitis: an emerging overlap syndrome. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016;9(3):211-9.
46. Tas Kilic D, Akdogan A, Kilic L, Sari A, Erden A, Armagan B, ve ark. Evaluation of Vitamin B12 Deficiency and Associated Factors in Patients With Systemic Sclerosis. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(5):250-4.
47. den Braber-Ymker M, Vonk MC, Grünberg K, Lammens M, Nagtegaal ID. Intestinal hypomotility in systemic sclerosis: a histological study into the sequence of events. *Clin Rheumatol*. 2021;40(3):981-90.
48. Marie I, Antonietti M, Houivet E, Hachulla E, Maunoury V, Bienvenu B, ve ark. Gastrointestinal mucosal abnormalities using videocapsule endoscopy in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):189-99.
49. Miller JB, Gandhi N, Clarke J, McMahan Z. Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*. 2018;24(6):328-37.
50. Kahaleh B, Matucci-Cerinic M. Raynaud's phenomenon and scleroderma. Dysregulated neuroendothelial control of vascular tone. *Arthritis Rheum*. 1995;38(1):1-4.
51. Fonseca C, Abraham D, Ponticos M. Neuronal regulators and vascular

- dysfunction in Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009;7(1):34-9.
52. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43(3):335-47.
53. Franck-Larsson K, Hedenström H, Dahl R, Rönnblom A. Delayed gastric emptying in patients with diffuse versus limited systemic sclerosis, unrelated to gastrointestinal symptoms and myoelectric gastric activity. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(6):348-55.
54. Thonhafer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W. Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):165-8.
55. Carlson DA, Crowell MD, Kimmel JN, Patel A, Gyawali CP, Hinchcliff M, ve ark. Loss of Peristaltic Reserve, Determined by Multiple Rapid Swallows, Is the Most Frequent Esophageal Motility Abnormality in Patients With Systemic Sclerosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(10):1502-6.
56. Manetti M, Neumann E, Müller A, Schmeiser T, Saar P, Milia AF, ve ark. Endothelial/lymphocyte activation leads to prominent CD4+ T cell infiltration in the gastric mucosa of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(9):2866-73.
57. Zekovic A, Vreca M, Spasovski V, Andjelkovic M, Pavlovic S, Damjanov N. Association between the -174 C/G polymorphism in the interleukin-6 (IL-6) gene and gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2018;37(9):2447-54.
58. Goldblatt F, Gordon TP, Waterman SA. Antibody-mediated gastrointestinal dysmotility in scleroderma. *Gastroenterology.* 2002;123(4):1144-50.
59. Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, ve ark. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014;43(10 Pt 2):e279-91.
60. Asano Y. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: An Understanding Based on a Common Pathologic Cascade across Multiple Organs and Additional Organ-Specific Pathologies. *J Clin Med.* 2020;9(9).
61. Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2014;43(10 Pt 2):e279-91.
62. Thoua NM, Abdel-Halim M, Forbes A, Denton CP, Emmanuel AV. Fecal incontinence in systemic sclerosis is secondary to neuropathy. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(4):597-603.
63. Singh J, Mehendiratta V, Del Galdo F, Jimenez SA, Cohen S, DiMarino AJ, ve ark. Immunoglobulins from scleroderma patients inhibit the muscarinic receptor activation in internal anal sphincter smooth muscle cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2009;297(6):G1206-13.
64. Eaker EY, Kuldau JG, Verne GN, Ross SO, Sallustio JE. Myenteric neuronal antibodies in scleroderma: passive transfer evokes alterations in intestinal myoelectric activity in a rat model. *J Lab Clin Med.* 1999;133(6):551-6.
65. Domsic R, Fasanella K, Bielefeldt K. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Dig Dis Sci.* 2008;53(5):1163-74.
66. Singh J, Cohen S, Mehendiratta V, Mendoza F, Jimenez SA, Dimarino AJ, ve ark. Effects of scleroderma antibodies and pooled human immunoglobulin on anal sphincter and colonic smooth muscle function. *Gastroenterology.* 2012;143(5):1308-18.
67. Imamura M, Mukaino A, Takamatsu K, Tsuboi H, Higuchi O, Nakamura H, ve ark. Ganglionic Acetylcholine Receptor Antibodies and Autonomic Dysfunction in



- Autoimmune Rheumatic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21(4).
68. Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, Soergel KH. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;34(4):689-702.
  69. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000;43(11):2437-44.
  70. McMahan ZH, Domsic RT, Zhu L, Medsger TA, Casciola-Rosen L, Shah AA. Anti-RNPC-3 (U11/U12) Antibodies in Systemic Sclerosis in Patients With Moderate-to-Severe Gastrointestinal Dysmotility. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2019;71(9):1164-70.
  71. Kawaguchi Y, Nakamura Y, Matsumoto I, Nishimagi E, Satoh T, Kuwana M, et al. Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(5):710-4.
  72. Dein E, Kuo PL, Hong YS, Hummers LK, Mecoli CA, McMahan ZH. Evaluation of risk factors for pseudo-obstruction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):405-10.
  73. Khanna D, Furst DE, Maranian P, Seibold JR, Impens A, Mayes MD, et al. Minimally important differences of the UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument. *J Rheumatol.* 2011;38(9):1920-4.
  74. Bae S, Allanore Y, Coustet B, Maranian P, Khanna D. Development and validation of French version of the UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29(2 Suppl 65):S15-21.
  75. Khanna D, Nagaraja V, Gladue H, Chey W, Pimentel M, Frech T. Measuring response in the gastrointestinal tract in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(6):700-6.
  76. Frech T, Hays RD, Maranian P, Clements PJ, Furst DE, Khanna D. Prevalence and correlates of sleep disturbance in systemic sclerosis--results from the UCLA scleroderma quality of life study. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(7):1280-7.
  77. Baron M, Hudson M, Steele R, Lo E. Validation of the UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument version 2.0 for systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2011;38(9):1925-30.
  78. Bodukam V, Hays RD, Maranian P, Furst DE, Seibold JR, Impens A, et al. Association of gastrointestinal involvement and depressive symptoms in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(2):330-4.
  79. Hays RD, Hadorn D. Responsiveness to change: an aspect of validity, not a separate dimension. *Qual Life Res.* 1992;1(1):73-5.
  80. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Park GS, Hays RD, Yoon J, et al. Responsiveness of the SF-36 and the Health Assessment Questionnaire Disability Index in a systemic sclerosis clinical trial. *J Rheumatol.* 2005;32(5):832-40.
  81. Pope J. Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), physician- and patient-rated global assessments, Symptom Burden Index (SBI), University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Scale (UCLA SCTC GIT) 2.0, Baseline Dyspnea Index (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) (Mahler's Index), Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), and Raynaud's Condition Score (RCS). *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63 Suppl 11:S98-111.
  82. Bae S, Allanore Y, Furst DE, Bodukam V, Coustet B, Morgaceva O, et al. Associations between a scleroderma-specific gastrointestinal instrument and objective tests of upper gastrointestinal involvements in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(2 Suppl 76):57-63.

83. Suliman YA, Kafaja S, Alemam M, Shaweesh Y, Tavakoli K, Furst DE. Responsiveness of the University of California Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium gastrointestinal tract 2.0 (UCLA-SCTC-GIT 2.0) to change in scleroderma patients. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021;6(3):236-41.
84. Taş YM, Derviş Hakim G, Keskinoglu P, Kenar G, Yarkan H, Zengin B, ve ark. The validity and reliability study of the University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract (UCLA SCTC GIT) 2.0 questionnaire for the Turkish society. *Turk J Gastroenterol*. 2019;30(3):234-41.
85. Stratton RJ, King CL, Stroud MA, Jackson AA, Elia M. 'Malnutrition Universal Screening Tool' predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill elderly. *Br J Nutr*. 2006;95(2):325-30.
86. Codullo V, Cereda E, Crepaldi G, Cappello S, Montecucco C, Caccialanza R, ve ark. Disease-related malnutrition in systemic sclerosis: evidences and implications. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl 91):S190-4.
87. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R, Bauer J, Van Gossum A, Klek S, ve ark. Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clin Nutr*. 2015;34(3):335-40.
88. Rosato E, Gigante A, Gasperini ML, Proietti L, Muscaritoli M. Assessing Malnutrition in Systemic Sclerosis With Global Leadership Initiative on Malnutrition and European Society of Clinical Nutrition and Metabolism Criteria. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021;45(3):618-24.
89. Caimmi C, Caramaschi P, Venturini A, Bertoldo E, Vantaggiato E, Viapiana O, ve ark. Malnutrition and sarcopenia in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2018;37(4):987-97.
90. Spanjer MJ, Bultink IEM, de van der Schueren MAE, Voskuyl AE. Prevalence of malnutrition and validation of bioelectrical impedance analysis for the assessment of body composition in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2017;56(6):1008-12.
91. Kaniecki T, Abdi T, McMahan ZH. A practical approach to the evaluation and management of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(3):101666.
92. Marie I, Leroi AM, Menard JF, Levesque H, Quillard M, Ducrotte P. Fecal calprotectin in systemic sclerosis and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2015;14(6):547-54.
93. Brandler JB, Sweetser S, Khoshbin K, Babameto M, Prokop LJ, Camilleri M. Colonic Manifestations and Complications Are Relatively Under-Reported in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(12):1847-56.
94. Berger M, Steen VD. Role of anti-receptor autoantibodies in pathophysiology of scleroderma. *Autoimmun Rev*. 2017;16(10):1029-35.
95. Clark KE, Etomi O, Denton CP, Ong VH, Murray CD. Intravenous immunoglobulin therapy for severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2015;33(4 Suppl 91):S168-70.
96. Suresh N, Karanth R, Jayne DG, Del Galdo F. Fecal incontinence and scleroderma: Pathogenesis and unmet needs. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(3):101686.
97. Smith AJ, Jackson MW, Wang F, Cavill D, Rischmueller M, Gordon TP. Neutralization of muscarinic receptor autoantibodies by intravenous immunoglobulin in Sjögren syndrome. *Hum Immunol*. 2005;66(4):411-6.
98. Wess J. Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptors. *Crit Rev Neurobiol*. 1996;10(1):69-99.
99. Ishii M, Kurachi Y. Muscarinic acetylcholine receptors. *Curr Pharm Des*. 2006;12(28):3573-81.

100. Hulme EC, Lu ZL, Saldanha JW, Bee MS. Structure and activation of muscarinic acetylcholine receptors. *Biochem Soc Trans.* 2003;31(Pt 1):29-34.
101. Matsui M, Motomura D, Karasawa H, Fujikawa T, Jiang J, Komiya Y, et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the M3 subtype. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(17):9579-84.
102. Stengel PW, Gomeza J, Wess J, Cohen ML. M(2) and M(4) receptor knockout mice: muscarinic receptor function in cardiac and smooth muscle in vitro. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;292(3):877-85.
103. Eglén RM. Muscarinic receptors and gastrointestinal tract smooth muscle function. *Life Sci.* 2001;68(22-23):2573-8.
104. Waterman SA, Gordon TP, Rischmueller M. Inhibitory effects of muscarinic receptor autoantibodies on parasympathetic neurotransmission in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2000;43(7):1647-54.
105. Burnstock G. Autonomic neuroeffector mechanisms in smooth muscle. *Nihon Heikatsukin Gakkai Zasshi.* 1984;20(5):365-92.
106. Kovács L, Marczinovits I, György A, Tóth GK, Dorgai L, Pál J, et al. Clinical associations of autoantibodies to human muscarinic acetylcholine receptor 3(213-228) in primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(8):1021-5.
107. Fujita-Tanaka H, Ogawa Y, Muro Y, Ogawa-Momohara M, Asashima H, Tsuboi H, et al. Pansclerotic morphea associated with hypohidrosis and anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor antibodies. *Br J Dermatol.* 2018;178(3):e210-e1.
108. Mayer C, Preuss B, Grottenthaler J, Berg C, Klein R. Antibodies to the Muscarinic Acetylcholine Receptor M3 in Primary Biliary Cholangitis Inhibit Receptor Function on Cholangiocytes. *Front Immunol.* 2020;11:1151.
109. Chernyavsky A, Khylynskyi MM, Patel KG, Grando SA. Chronic exposure to the anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor autoantibody in pemphigus vulgaris contributes to disease pathophysiology. *J Biol Chem.* 2022;298(3):101687.
110. Howe S, Eaker EY, Sallustio JE, Peebles C, Tan EM, Williams RC, Jr. Antimyenteric neuronal antibodies in scleroderma. *J Clin Invest.* 1994;94(2):761-70.
111. Kumar S, Singh J, Kedika R, Mendoza F, Jimenez SA, Blomain ES, et al. Role of muscarinic-3 receptor antibody in systemic sclerosis: correlation with disease duration and effects of IVIG. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;310(11):G1052-60.
112. Collins AM, Jackson KJ. A Temporal Model of Human IgE and IgG Antibody Function. *Front Immunol.* 2013;4:235.
113. Eisen HN. Affinity enhancement of antibodies: how low-affinity antibodies produced early in immune responses are followed by high-affinity antibodies later and in memory B-cell responses. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(5):381-92.
114. Pauyo T, Hilinski GJ, Chiu PT, Hansen DE, Choi YJ, Ratner DI, et al. Genetic and fluorescence studies of affinity maturation in related antibodies. *Molecular Immunology.* 2006;43(7):812-21.
115. Kurzen H, Henrich C, Booken D, Poenitz N, Gratchev A, Klemke CD, et al. Functional characterization of the epidermal cholinergic system in vitro. *J Invest Dermatol.* 2006;126(11):2458-72.
116. Chernyavsky A, Khylynskyi MM, Patel KG, Grando SA. Chronic exposure to the anti-M3 muscarinic acetylcholine receptor autoantibody in pemphigus vulgaris contributes to disease pathophysiology. *Journal of Biological Chemistry.* 2022;298(3):101687.
117. Greydanus MP, Camilleri M. Abnormal postcibal antral and small bowel motility due to neuropathy or myopathy in systemic sclerosis. *Gastroenterology.* 1989;96(1):110-5.
118. Mona M, Mondello S, Hyon JY, Saleh W, Han K, Lee HJ, et al. Clinical

- usefulness of anti-muscarinic type 3 receptor autoantibodies in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2021;39(4):795-803.
119. Preuss B, Tunaru S, Henes J, Offermanns S, Klein R. A novel luminescence-based method for the detection of functionally active antibodies to muscarinic acetylcholine receptors of the M3 type (mAChR3) in patients' sera. *Clin Exp Immunol*. 2014;177(1):179-89.
120. Jayakanthan K, Ramya J, Mandal SK, Sandhya P, Gowri M, Danda D. Younger patients with primary Sjögren's syndrome are more likely to have salivary IgG anti-muscarinic acetylcholine receptor type 3 antibodies. *Clin Rheumatol*. 2016;35(3):657-62.
121. Hermosillo AG, Ortiz R, Dábague J, Casanova JM, Martínez-Lavín M. Autonomic dysfunction in diffuse scleroderma vs CREST: an assessment by computerized heart rate variability. *J Rheumatol*. 1994;21(10):1849-54.
122. Guillen-Del Castillo A, Pilar Simeón-Aznar C, Fonollosa-Pla V, Alonso-Vila S, Reverte-Vinaixa MM, Muñoz X, et al. Good outcome of interstitial lung disease in patients with scleroderma associated to anti-PM/Scl antibody. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):331-7.
123. Richard N, Hudson M, Wang M, Gyger G, Proudman S, Stevens W, ve ark. Severe gastrointestinal disease in very early systemic sclerosis is associated with early mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(4):636-44.
124. Bae S, Allanore Y, Furst DE, Bodukam V, Coustet B, Morgaceva O, ve ark. Associations between a scleroderma-specific gastrointestinal instrument and objective tests of upper gastrointestinal involvements in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2 Suppl 76):57-63.

## **8. EKLER**

**EK-1: UCLA SCTC GIT 2.0 Anketi**

KİMLİK BİLGİSİ: \_\_\_\_\_

Tarih: \_\_\_\_\_

**Aşağıdaki sorular sindirim sistemi (bağırsak, sindirim yolu) belirtileriniz ve bu belirtilerin yaşamınızı geçen 7 gün içerisinde nasıl etkilediği ile ilgilidir. Her soruyu, verilen cevap şıklarından uygun olanı işaretleyerek cevaplayın. Bir soruyu nasıl cevaplayacağınızdan emin değilseniz, lütfen verebileceğiniz en iyi cevabı verin.**

	Geçen 1 hafta içinde, hangi sıklıkla ...	(HER BİR SORU İÇİN BİR CEVAP İŞARETLEYİN)				1/8= 0.125 2/8= 0.25 3/8= 0.375 4/8= 0.5 5/8= 0.625 6/8= 0.75 7/8= 0.875 8/8= 1.0 9/8= 1.125 10/8= 1.25 11/8= 1.375 12/8= 1.5 13/8= 1.625 14/8= 1.75 15/8= 1.875 16/8= 2.0 17/8= 2.125 18/8= 2.25 19/8= 2.375 20/8= 2.5 21/8= 2.625 22/8= 2.75 23/8= 2.875 24/8= 3.0 SCORE R=
		Hiç <sup>0</sup>	1-2 Gün <sup>1</sup>	3-4 Gün <sup>2</sup>	5-7 Gün <sup>3</sup>	
REFLÜ	1. katı yiyecekleri yutmakta zorluk çektiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	2. göğsünüzde hoş olmayan batma veya yanma hissi (mide ekşimesi) yaşadınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	3. midenizden ağzınıza doğru acı veya ekşi su (reflü) geldiğini hissettiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	4. turşu ve portakal gibi "asitli" yiyeceklerden sonra mide ekşimeniz oldu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	5. yedikleriniz geri geldi (önceden yenen bir miktar yiyeceği istifra ettiniz veya geri çıkardınız)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	6. başınız ve omuzlarınız dik durumda veya ayakları öne uzatmış oturur pozisyonda uyudunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	7. ... kusacak veya istifra edecek gibi hissettiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	8. ... kustunuz veya istifra ettiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
ŞİŞKİNLİK	9. şişkinlik (midede gaz veya hava hissi) hissettiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	10. göbeğinizde, zaman zaman kemerinizi, pantolonunuzu veya gömleğinizi gevşetmenizi gerektiren bir büyüme fark ettiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
	11. az miktarda yemek yedikten sonra doduğunuzu hissettiniz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

	12.	... barsaklardan aşırı gaz çıkardınız?	┌	┌	┌	┌	
--	-----	--	---	---	---	---	--

ALTINA DIŞKI KAÇIRMAK	13.	tuvalete yetişemeden kazara iç çamaşırınızı (dışkı ile) kirlettiniz?	┌	┌	┌	┌	1/1= 1.0 2/1= 2.0 3/1= 3.0 SCORE S=

Geçen 1 hafta içinde, hangi sıklıkla ...		(HER BİR SORU İÇİN BİR CEVAP İŞARETLEYİN)			
		Hiç <sup>0</sup>	1-2 Gün <sup>1</sup>	3-4 Gün <sup>2</sup>	5-7 Gün <sup>3</sup>
1 4 .	... amel (ishal) oldunuz?	┘	┘	┘	┘
Geçen 1 hafta içinde, dışkınızın ...		(HER BİR SORU İÇİN BİR CEVAP İŞARETLEYİN)			
		Ev et <sup>1</sup>	H a y ı r o		
1 5 .	... sulu olduğunu fark ettiniz mi?	┘		┘	

Aşağıdakiler <u>son 1 hafta</u> içerisinde hangi sıklıkla <u>sosyal faaliyetlerinize engel oldu</u> (arkadaşlarınızı veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi)?		(HER BİR SORU İÇİN BİR CEVAP İŞARETLEYİN)			
		Hiç <sup>0</sup>	1-2 Gün <sup>1</sup>	3-4 Gün <sup>2</sup>	5-7 Gün <sup>3</sup>
SOSYAL İŞLEVSELLİK	1 6 .	┘	┘	┘	┘
	1 7 .	┘	┘	┘	┘
	1 8 .	┘	┘	┘	┘
	1 9 .	┘	┘	┘	┘
	2 0 .	┘	┘	┘	┘



	endişesi				
2 1 .	... Şişkinlik hissi	┘	┘	┘	┘

Geçen 1 hafta içinde, hangi sıklıkla ...		(HER BİR SORU İÇİN BİR CEVAP İŞARETLEYİN)				1/9= 0.11 2/9= 0.22 3/9= 0.33 4/9= 0.44 5/9= 0.55
		H i ç 0	1-2 Gün 1	3-4 Gün 2	5-7 Gün <sup>3</sup>	
22	... kendinizi bağırsak sorunlarınızla ilgili endişeli veya gergin hissettiniz?	┘	┘	┘	┘	6/9= 0.66 7/9= 0.77 8/9= 0.88 9/9= 1.0 10/9= 1.11
23	... bağırsak belirtilerinizden dolayı kendinizi mahcup hissettiniz?	┘	┘	┘	┘	11/9= 1.22 12/9= 1.33 13/9= 1.44 14/9= 1.55
24	... cinsel ilişkilerinizde bağırsak belirtilerinizden dolayı sorun yaşadınız?	┘	┘	┘	┘	15/9= 1.66 16/9= 1.77 17/9= 1.88 18/9= 2.00 19/9= 2.11
25	... tuvalet bulamamaktan korktunuz?	┘	┘	┘	┘	20/9= 2.22 21/9= 2.33 22/9= 2.44
26	... bağırsak belirtilerinizden dolayı kendinizi, depresyon da ya da cesaretiniz kırılmış hissettiniz?	┘	┘	┘	┘	23/9= 2.55 24/9= 2.66 25/9= 2.77 26/9= 2.88 27/9= 3.0
27	... bağırsak belirtilerinizden dolayı seyahat etmekten kaçındınız veya seyahatinizi	┘	┘	┘	┘	SCO RE EWB =

DUYGUSAL SAĞLIK DURUMU

	ertelediniz?				
28	... bağırsak belirtilerinizden dolayı kendinizi kızgın veya sıkıntılı/ümidi kırılmış hissettiniz?	┘	┘	┘	┘
29	... bağırsak belirtilerinizin sonucunda uyku sorunları yaşadınız?	┘	┘	┘	┘
30	... “stres” veya üzgün ruh halinin bağırsak belirtilerinizi kötüleştirdiğini hissettiniz?	┘	┘	┘	┘

Geçen 1 hafta içinde, dışkınızın ...		(HER BİR SORU İÇİN BİR CEVAP İŞARETLEYİN)				
		Evet <sup>1</sup>	Hayır <sup>0</sup>			
3 1 .	... daha katı olduğunu fark ettiniz mi?	┘	┘			
KABIZLIK	Geçen 1 hafta içinde, hangi sıklıkla ...	(HER BİR SORU İÇİN BİR CEVAP İŞARETLEYİN)			1/4= 0.25 2/4= 0.50 3/4= 0.75 4/4= 1.0 5/4= 1.25 6/4= 1.50 7/4= 1.75 8/4= 2.0 9/4= 2.25 10/4= 2.5 SCORE C=	
		Hiç <sup>0</sup>	1-2 Gün <sup>1</sup>	3-4 Gün <sup>2</sup>	5-7 Gün <sup>3</sup>	
	3 2 .	... kabızlık çektiniz veya bağırsaklarınızı boşaltamadınız?	┘	┘	┘	┘
	3 3 .	... dışkınız katıydı?	┘	┘	┘	┘
3 4 .	... dışkınızı yaparken ağrı hissettiniz?	┘	┘	┘	┘	

TOTAL SCORE=	Reflux	_____
	+ Distention /Bloating	_____
	+ Fecal Soilage	_____
	+ Diarrhea	_____
	+ Social functioning	_____
	+ Emotional well-being	_____
	<b>TOTAL SCORE=</b>	<b>( _____ ) /6= _____</b>

**EK-2: Anket**

Hastane:

Doktor:

Tarih:

Hasta adı /soyadı :

TC Kimlik no (son beş numara):

Yaş:

Cinsiyet:

Meslek:

Sigara: Evet

Hayır

Bırakmış

Paket yıl:

Eğitim: İlköğretim ve altı

Lise

Üniversite

Boy:

Kilo:

VKİ:

İrtibat telefonu:

**Tanı:**

a.Limitli SSk b.Diffüz SSk c.Overlap sendromu d.Sineskleroderma

Diğer Hastalıklar: SLE Polimiyozit RA Sjögren Diğer:

**Hastalık süresi:**

(Raynaud fenomeni sonrası ilk semptom sonrası geçen süre yıl / ya da < 1 yıl ise ay/12)

**Komorbid hastalık:** ? Koroner arter hastalığı

Periferik arter hastalığı

KOAH

Diğer:

## **Laboratuvar (yapılmışsa veya son 1 ay içinde değeri varsa):**

Hgb: Beyaz küre: Trombosit:  
ALT: Cre: Alb:  
Sedimentasyon: CRP:

### **Otoantikolar (Daha önce bakılmışsa)**

ANA	Evet	Hayır
Anti sentromer antikor	Evet	Hayır
Anti Scl 70 antikor	Evet	Hayır
Antikardiolpin antikor	Evet	Hayır
Lupus antikoagölan	Evet	Hayır

## **TEDAVİ:**

### **A- Kullanmakta olduğu tedavi (son 3 ayda)**

Aspirin	Evet	Hayır	Doz/ajan:
Süre:			
Kolşisin Dispert	Evet	Hayır	Doz/ajan:
Süre:			
Deltacortril	Evet	Hayır	Doz/ajan:
Süre:			
Plaquenil	Evet	Hayır	Doz/ajan:
Süre:			

### **İmmüsupresifler:**

MMF	Evet	Hayır	Doz/ajan:
Süre:			
Metotreksat	Evet	Hayır	Doz/ajan:
Süre:			
Siklofosamid	Evet	Hayır	Doz/ajan:
Süre:			
Diğer	Evet	Hayır	Doz/ajan:
Süre:			

**Biyolojik Ajanlar:** Evet Hayır Doz/ajan:  
Süre:

**Diğer İlaçlar:**

PPI→ Evet Hayır Doz/ajan:  
Süre:

H2 blokeri ajanlar→ Evet Hayır Doz/ajan:  
Süre:

Domperidon→ Evet Hayır Doz/ajan:  
Süre:

Lactulose Evet Hayır Doz/ajan:  
Süre:

Trisiklik Antidepresan(Desipramin,amitriptilin)

Evet Hayır Doz/ajan:  
Süre:

SSRI : Paroksetin Sertralin Sitalopram

Evet Hayır Doz/ajan:  
Süre:



## Organ / Tutulumu:

1-Pulmoner Tutulum	Evet	Hayır
2-Kardiak tutulum	Evet	Hayır
3-Skleroderma renal kriz	Evet	Hayır
4-Myozit	Evet	Hayır
5-Artrit	Evet	Hayır
6-Dokümente edilmiş periferik arteryel sistem tutulumu		(Son 3 ayda)
	Evet	Hayır
7-Dijital Ülser	Evet	Hayır
8- Gözyaşı bezi ve/veya tükürük bezi tutulumu	Evet	Hayır
9-GIS tutulumu		

VKi:

Son 3 ayda >%5 kilo kaybı veya herhangi bir zamanda %10'dan fazla kilo kaybı oldu mu?

a.)Evet                      b.)Hayır

Evet ise aşağıdakileri soruları cevaplayınız.

- 1) a. İstemli (diyet, egzersiz, ilaç vb. ile)      b.İstemsiz
- 2) a. Şu anda mevcut                                      b.Herhangi bir zamanda oldu (şu anda artık yok)

Malnütrisyon	Evet	Hayır
A. Ösefagus tutulumu	Evet	Hayır

**(Evet ise belirtiniz):**

### ❖ Özofageal Dismotilite

1-)Katı ve sıvıları yutma güçlüğü oluyor mu?      Evet      Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda oldu(şu anda artık yok)

2-) Boğazda yumru veya yabancı cisim hissi oluyor mu? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda(şu anda artık yok)

3-) Göğüste yanma hissi oluyor mu? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda(şu anda artık yok)

4-) Reflü(ağza acı su gelmesi) oluyor mu? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda(şu anda artık yok)

5-) Yutma ile göğüste rahatsızlık hissi veya ağrı olması oluyor mu? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda(şu anda artık yok)

### ❖ Gastroözefageal Reflü Hastalığı

1-) Reflü oluyor mu? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda(şu anda artık yok)

2-) Yutma güçlüğü oluyor mu? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda(şu anda artık yok)

3-)Ağrılı yutma oluyor mu? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b.Herhangi bir zamanda(şu anda artık yok)

4-)Kronik -Devam Eden Öksürük oluyor mu? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b.Herhangi bir zamanda(şu anda artık yok)

5-)Ses kısıklığı oluyor mu? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b.Herhangi bir zamanda(şu anda artık yok)

6-)Astım hastalığı var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Mevcutsa ne kadar süredir var?

### ❖ Dispepsi

1-) Postprandial -Midede dolgunluk var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız :

Son 3 aydır haftada en az 3 gün oluyor mu?

Evet Hayır

2-) Midede Erken doyma var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız :

Son 3 aydır haftada en az 3 gün oluyor mu?

Evet Hayır

3-) Epigastrik-Midede ağrı var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız :

Son 3 aydır haftada en az 1 gün oluyor mu?

Evet Hayır

4-) Epigastrik-Midede yanma var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız :

Son 3 aydır haftada en az 1 gün oluyor mu?

Evet Hayır

A. Diğer GIS tutulumu

Evet

Hayır

**(Evet ise belirtiniz):**

### ❖ İntestinal Tutulum

#### a.) (Kronik) İntestinal Psödoobstruksiyon

1-)Şişkinlik var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda (şu anda artık yok)

2-)Karında şişlik var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda (şu anda artık yok)

3-)Karın ağrısı var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda (şu anda artık yok)

4-)Bulantı ve/veya kusma var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b.Herhangi bir zamanda(şu anda artık yok)

5-)Gaz ve gaita çıkışının olmaması ya da azalması var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b.Herhangi bir zamanda(şu anda artık yok)

### b.) İntestinal Bakteriyel Aşırı Çoğalma

1-)Şişkinlik Evet Hayır

(Evet ise) bu şikayet haftada en az bir gün oluyor mu? Evet Hayır

*(Şişkinlik/karında şişlik şikayetleri en az 6 ay önce başlamış olmalı ve son 3 aydır mevcut olmalıdır. Eşlik eden hafif karın ağrısı ve bağırsak alışkanlığında küçük değişiklikler olabilir.)*

2-) Karında şişlik (Gerginlik veya karın çevresinde artış) Evet Hayır

(Evet ise) bu şikayet haftada en az bir gün oluyor mu? Evet Hayır

*( Şişkinlik/karında şişlik şikayetleri en az 6 ay önce başlamış olmalı ve son 3 aydır mevcut olmalıdır. Eşlik eden hafif karın ağrısı ve bağırsak alışkanlığında küçük değişiklikler olabilir.)*

3-)Karında rahatsızlık hissi var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b.Herhangi bir zamanda(şu anda artık yok)

4-)Sık Gaz Şikayeti var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b.Herhangi bir zamanda(şu anda artık yok)

5-) İshal var mı? Evet  
Hayır

(Evet ise) Baskın karın ağrısı veya şişkinlik olmadan dışkılamaların %25'inden fazlasında yumuşak veya sulu ishal mevcut mu? Evet  
Hayır

*(İshal şikayeti en az 6 ay önce başlamış olmalı ve son 3 aydır mevcut olmalıdır.)*

#### ❖ Kolon ve Anorektum

#### Yavaş Kolonik Transite Bağlı Kabızlık

(Aşağıdaki belirtilerden en az iki tanesinin 3 aydan beri var olması ve hastanın yakınmalarının ise en az 6 ay önce başlaması gerekir.)

Haftada üç defadan az dışkılama olması Evet  
Hayır

Dışkılamaların en az % 25'inde aşırı ıkınma olması Evet  
Hayır

Dışkılamaların en az % 25'inde katı ve hacimli dışkılama olması Evet  
Hayır

Dışkılamaların en az % 25'inde, dışkıyı tam boşaltamama hissi Evet  
Hayır

Dışkılamaların en az % 25'inde, dışkının makattan çıkışı esnasında takılma, engellenme veya tıkanıklık hissinin olması Evet  
Hayır

Dışkılamaların en az % 25'inde, parmakla destek gerekmesi (parmakla boşaltma yapılması veya parmakla makat yanına destek yaparak dışkılama)  
Evet Hayır

Dışkı gevşetici ilaç (laksatif) kullanmadan yumuşak dışkı çıkartamamak Evet  
Hayır

*(Huzursuz bağırsak sendromu (İBS) belirtilerinin olmaması)*

#### Huzursuz Bağırsak Açısından Sorgulama

(Aşağıdaki yakınmaların en az 6 ay önce başlaması, son 3 aydır şikayetleri var olması ve haftada en az bir gün tekrarlayan karın ağrısı olması gerekmektedir.)

Aşağıdaki 3 özelliğten 2'sinin buna eşlik etmesi gerekmektedir.)

**Haftada en az bir gün tekrarlayan karın ağrısı oluyor mu?** Evet Hayır

**1.Huzursuz Bağırsak Sendromu - Kabızlık:**

1. Karın ağrısının dışkılama ile ilişkili olması (dışkılama sonrası ağrıda rahatlama)

Evet Hayır

2. Dışkılama sıklığında değişme olması (haftada 3'ten az dışkılama)

Evet Hayır

3. Dışkı şeklinde değişme olması

\*Dışkılamaların %25'i veya daha fazlasında dışkı sert, top şeklinde olması Evet  
Hayır

\*Dışkılamaların %25'inden azında dışkı sulu veya gevşek olması Evet  
Hayır

**2.Huzursuz Bağırsak Sendromu -İshal:**

**Haftada en az bir gün tekrarlayan karın ağrısı oluyor mu?** Evet Hayır

1. Karın ağrısının dışkılama ile ilişkili olması (dışkılama sonrası ağrıda rahatlama)

Evet Hayır

2. Dışkılama sıklığında değişme olması (günde 3'ten fazla kez dışkılama)

Evet Hayır

3. Dışkı şeklinde değişme olması

\*Dışkılamaların %25'i veya daha fazlasında dışkı gevşek, yumuşak, lapa gibi cıvık veya sulu

Evet Hayır

\*Dışkılamaların %25'inden azında dışkı sert veya top şeklinde olması  
Evet Hayır

**3.Huzursuz Bağırsak Sendromu -Mikst (değişken):**

**Haftada en az bir gün tekrarlayan karın ağrısı oluyor mu?** Evet Hayır

1. Karın ağrısının dışkılama ile ilişkili olması (dışkılama sonrası ağrıda rahatlama)
- Evet Hayır
2. Dışkılama sıklığında değişme olması (haftada 3'ten az dışkılama veya günde 3'ten fazla kez dışkılama)

- Evet Hayır
3. Dışkı şeklinde değişme olması

\*Dışkılamaların %25'i veya daha fazlasında dışkı sert veya topak şeklinde        Evet  
Hayır

\*Dışkılamaların %25 veya daha fazlasında dışkı lapa gibi, sulu olması        Evet  
Hayır

❖ Anorektal Disfonksiyon

1-)Kabızlık ( haftada üç kez veya daha az sayıda dışkılama veya bağırsak hareketlerinin %25'inden çoğunda dışkılama güçlüğü olması) mevcut mu? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda (şu anda artık yok)

2-)Dışkının tam boşalmaması hissi var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda (şu anda artık yok)

3-)Defekasyon sırasında elle yardım uygulama var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda (şu anda artık yok)

4-)Fekal inkontinans (Gaita kaçıрма) var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda (şu anda artık yok)

5-)Taşma şeklinde ishal var mı? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız



a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda (şu anda artık yok)

- Akut İntestinal / Kolonik Psödoobstruksiyon, Volvulus, Perforasyon, Stenosis (Akut Komplikasyonlar)

Evet Hayır

- Sterkoral Ülserasyon (Hematokezya)

Taze kanlı dışkılama hiç oldu mu? Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda (şu anda artık yok)

- ❖ Hepatik Tutulum

a. Primer Biliyer Kolanjit Evet Hayır

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor?

b. İlaça Bağlı Hepatit

Evet ise cevaplayınız

a. Şu an mevcutsa ne kadar süredir oluyor? b. Herhangi bir zamanda (şu anda artık yok)



