

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

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA DİJİTAL ÜLSER
OLUŞUMU VE KÜÇÜK LİF NÖROPATİSİ İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Levent KILIÇ

YANDAL UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2014

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

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA DİJİTAL ÜLSER
OLUŞUMU VE KÜÇÜK LİF NÖROPATİSİ İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Levent KILIÇ

YANDAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANLARI

Doç. Dr. Ali AKDOĞAN

Prof. Dr. Sedat KİRAZ

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli koşulları sağlayan, tezin planlanması, yürütülmesi ve yazım sürecinde değerli katkılarını aldığım sayın hocalarım; Doç. Dr. Ali Akdoğan ve Prof. Dr. Sedat Kiraz'a, hasta alımında ve hazırlanmasında bana yardım eden romatoloji ünitesi öğretim üyeleri; Prof. Dr. İhsan Ertenli, Prof. Dr. Şule Apraş Bilgen, Doç. Dr. Ömer Karadağ, Doç. Dr. Umut Kalyoncu'ya ve uzman doktorlarına, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Levent KILIÇ

ÖZET

Kılıç L, Sistemik Skleroz Hastalarında Dijital Ülser Oluşumu ve Küçük Lif Nöropatisi İlişkisinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Ünitesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014. Nöropati kollajen doku hastalıklarında sık görülen bulgulardandır. Kantitatif duyu testi (KDT) periferik nöropati tanı ve sınıflandırmasında kullanılan girişimsel olmayan bir yöntemdir. Bu çalışmada; sistemik skleroz (SSk) hastalarının ince ve kalın lif nöropatisi açısından değerlendirilmesi ve dijital ülser gelişimi ile nöropati ilişkisi araştırılmıştır. Tüm hastalarda KDT ölçümü için CASE IV cihazı (WR Medical Electronics, Stillwater, Minnesota) kullanılmıştır. Ayrıca hastalar nörolojik muayene ve *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI), *Small Fiber Neuropathy Symptoms Inventory Questionnaire* (SFN-SIQ) anketleri ile değerlendirilmiştir. Çalışma 50 SSk hastası ile yapılmıştır. Hastaların ortalama yaşları 47 ± 12 ve ortalama hastalık süreleri $11,3 \pm 7,2$ yıl idi. Hastaların %66,0 (33 hasta)'sında dijital ülser ya da *pitting* skar öyküsü vardı. Hastaların %42,0 (21 hasta)'sinde nörolojik muayenelerinde anormal bulgu vardı, %20'sinde (10 hasta) MNSI skoru ≥ 4 idi, SFN-SIQ medyan skoru 8 (minimum – maksimum 0 - 22) idi. KDT değerlendirmesinde hastaların %84,0 (42 hasta)'ünde vibrasyon ya da soğuk algı eşiklerinden herhangi birinde anormallik saptandı. Hastaların %80,0 (40 hasta)'ninde vibrasyon algı eşiğinde, %20,0 (10 hasta)'sinde soğuk-algı eşiğinde anormallik vardı. Üst ekstremitede vibrasyon algı eşiği anormalliği olan hasta sayısı alt ekstremitede anormalliği saptanan hasta sayısından fazla idi. Ancak hasta sayıları arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$). KDT bulguları olan ve olmayan hastalar arasında dijital ülser dahil diğer klinik bulgular arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (hepsi için; $p > 0,05$). Sonuç olarak; bu çalışmada önemli oranda SSk hastasında vibrasyon algı eşiğinde belirgin olmak üzere KDT ile algı eşiği değerlerinde anormallik saptanmıştır. SSk hastalarında KDT değerlendirilmesinin klinik öneminin belirlenmesi için, erken dönem hastalarda longitudinal izlemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz, Dijital ülser, Kantitatif duyu testi

ABSTRACT

Kilic L, Evaluation of Association Between Small Fiber Neuropathy and Digital Ulcer in Systemic Sclerosis Patients. Hacettepe University Internal Medicine Department, Rheumatology Unit, Speciality Thesis, Ankara, 2014.

Neuropathy is a common feature of collagen tissue disorders. Quantitative sensory testing (QST) is a non-invasive method that has been used to detect and characterize neuropathies. The aim of this study is to evaluate the patients with systemic sclerosis (SSc) by using QST for the presence of small and large fiber neuropathies and to investigate the association between digital ulcers and neuropathy. QST was performed in all subjects by using CASE IV machine (WR Medical Electronics, Stillwater, Minnesota). Every subject was also evaluated with neurologic examination, Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) and Small Fiber Neuropathy Symptoms Inventory Questionnaire (SFN-SIQ). Fifty SSc patients were enrolled. The mean age of the patients was 47 ± 12 and the mean disease duration was 11.3 ± 7.2 years. Sixty-six percent (33) of the patients had a history of digital ulcer and / or pitting scar, 42% (21) of the patients had an abnormal finding during neurologic examination. Twenty percent (10) of the patients had MNSI questionnaire score ≥ 4 and the median SFN-SIQ score of the patients was 8 (minimum-maximum 0-22). In QST evaluation, 84% (42) of patients had abnormal vibration and / or cold detection thresholds. The abnormal vibration-detection thresholds were found in 80% (40) and abnormal cold-detection threshold was found in 20% (10) of the patients. The number of patients with upper extremity vibration detection threshold abnormality was higher than the patients with lower extremity abnormality. However, the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference between the groups with and without QST abnormalities regarding to the other clinical features including digital ulcer history (p NS for all). In conclusion, we detected a significant number of SSc patients with QST abnormality, especially with abnormal vibration detection thresholds in this study. To determine the clinical importance of QST in SSc patients; longitudinal studies in early SSc patients are needed.

Key words: Systemic sclerosis, Digital ulcer, Quantitative sensory testing

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | viii |
| ŞEKİLLER ve RESİMLER | x |
| TABLolar | x |
| | |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 2 |
| 2.1. Sistemik Skleroz | 2 |
| 2.1.1. Epidemiyoloji | 2 |
| 2.1.2. Etiopatogenez | 2 |
| 2.1.3. Klinik Bulgular | 12 |
| 2.1.5 Tedavi | 24 |
| 2.2 Kantitatif Duyu Testi | 27 |
| 2.2.1 KDT teknik bakış | 28 |
| 2.2.2 KDT cihazları | 29 |
| 2.2.3 Computer Aided Sensory Evaluator IV (CASE IV) | 29 |
| 2.2.4 Just Noticeable Difference | 30 |
| 2.2.5 KDT metodu | 30 |
| | |
| 3. MATERYAL ve METOD | 32 |
| 3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri | 32 |
| 3.2 Çalışmadan Dışlama Kriterleri | 32 |
| 3.3 Sistemik Skleroz Hastalarının Klinik ve Laboratuar Özelliklerinin Belirlenmesi | 33 |
| 3.4 Kantitatif Duyu Testi Değerlendirmesi | 34 |
| 3.5 İstatistiksel Analiz | 36 |

| | |
|--|----|
| 4. BULGULAR | 37 |
| 5. TARTIŞMA | 45 |
| SONUÇ ve ÖNERİLER | 49 |
| KAYNAKLAR | 50 |
| EKLER | |
| EK 1: <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i> (MNSI) anket formu | |
| Ek 2 Small Fiber Neuropathy Symptoms Inventory Questionnaire (SFN-SIQ) Anketi | |
| Ek 3. Araştırma Projesi Değerlendirme Formu | |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---------------|---|
| KDT | Kantitatif Duyu Testi |
| HLA | <i>Human leucoyte antigen</i> |
| MHC | <i>Majör histocompatibility complex</i> |
| IRF5 | <i>Interferon regulatory factor 5</i> |
| STAT4 | <i>Signal transducer and activator of transcription 4</i> |
| DNA | Deoksiribonükleik asit |
| INF | İnterferon |
| VEGF | Vasküler endotelial büyüme faktörü |
| PAH | Pulmoner arteriyel hipertansiyon |
| NO | Nitrik oksit |
| ET | Endotelin |
| PAF | <i>Platelet activiting factor</i> |
| sVCAM | <i>Soluble vascular cell adhesion molecule</i> |
| TNF- α | <i>Tumor necrosis factor alfa</i> |
| TGF β | <i>Transforming growth faktör β</i> |
| IL | İnterleukin |
| CTGF | <i>Connective tissue growth factor</i> |
| PDGF | <i>Platelet-derived growth factor</i> |
| DLCO | Karbon monoksit difüzyon kapasitesi |
| AECA | <i>Anti-endothelial cell anticore</i> |
| CD | <i>Cluster of differentiation</i> |
| MMP | <i>Matris metalloproteinaz</i> |
| Fli-1 | <i>Friend leukemia integration-1</i> |
| Fra-2 | <i>Fos-related antigen type 2</i> |
| TLR | <i>Toll-like receptor</i> |
| RNA | Ribonükleik asit |
| İAH | İntertisiyel akciğer hastalığı |
| Th | T helper |
| MCP | <i>Monocyte chemotactic porotein</i> |
| Treg | Regulatör T |
| ROS | Reaktif oksijen türleri |

| | |
|---------|--|
| ERK | <i>Extracellular signal-regulated kinase</i> |
| YRBT | Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi |
| NSIP | <i>Non-spesifik interstisial pnömonia</i> |
| UIP | <i>Usual interstisyel pnömoni</i> |
| FVC | Zorlu vital kapasite |
| ACR | <i>American College of Rheumathology</i> |
| EULAR | <i>European League Against Rheumatism</i> |
| mRDS | Modifiye Rodnan Deri Skoru |
| KDSÇ | Konvansiyonel duyu sinir çalışmaları |
| CASE IV | <i>Computer Aided Sensory Evaluator IV</i> |
| JND | <i>Just Noticeable Difference</i> |
| MNSI | <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i> |
| SFN-SIQ | <i>Small Fiber Neuropathy Symptoms Inventory Questionnaire</i> |

ŞEKİLLER ve RESİMLER

| | <u>Sayfa No</u> |
|--|-----------------|
| Şekil 2.1 Sistemik Skleroz Patogenezi | 3 |
| Şekil 2.2. Sistemik Sklerozda Doğal İmmunite ⁴⁸ | 9 |
| Şekil 2.3. Dijital Ülser Gelişimi İçin Risk Faktörleri | 18 |
| Şekil 2.4 Sistemik skleroz: Modifiye Rodnan Deri Skoru ¹⁵⁷ | 26 |
| Şekil 4.1 Sistemik Skleroz Hastalarında Anormal Duyusal Eşik Değerlerinin Dağılımı | 39 |
| | |
| Resim 3.1 CASE IV Sistemi | 35 |
| Resim 3.2 Vibrasyon Algı Eşiği Ölçümü | 35 |
| Resim 3.3 Termal Algı Eşiği Ölçümü | 36 |

TABLOLAR

| | | <u>Sayfa No</u> |
|------------|--|-----------------|
| Tablo 2.1 | Genetik Faktörlerin Sistemik Skleroz Patogenezindeki Rolü ve Klinik Bulgularla İlişkisi | 4 |
| Tablo 2.2 | Sistemik Skleroz İnterstisyel Akciğer Hastalığı: Kötü Prognostik Göstergeler | 16 |
| Tablo 2.3. | Dijital Ülser Sınıflandırması | 19 |
| Tablo 2.4 | <i>American College of Rheumatology (ACR) 1980</i> Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri | 22 |
| Tablo 2.5. | <i>ACR / EULAR Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri</i> | 22 |
| Tablo 2.6 | Sistemik Sklerozis Sınıflandırması | 23 |
| Tablo 2.7 | Sistemik Skleroz: EULAR Tedavi Önerileri | 25 |
| Tablo 2.8 | Sistemik Skleroz Hastalık Şiddeti Skalası | 27 |
| Tablo 3.1 | Sistemik Skleroz Hastalarında Organ Tutulumlarının Sınıflandırılması | 33 |
| Tablo 4.1 | Sistemik Skleroz Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri | 37 |
| Tablo 4.2 | Sistemik Skleroz Hastalarında Demografik Özelliklerinin KDT Bulguları ile Karşılaştırılması | 39 |
| Tablo 4.3 | Sistemik Skleroz Hastalarının Nörolojik Değerlendirmelerinin KDT Bulguları ile Karşılaştırılması | 40 |
| Tablo 4.4 | Sistemik Skleroz Hastalarının Dijital Ülser Özelliklerinin ve KDT Bulguları ile Karşılaştırılması | 41 |
| Tablo 4.5 | Sistemik Skleroz Hastalarında Ayak Ülser Varlığının KDT Değerlerine Göre Dağılımı | 42 |
| Tablo 4.6 | Sistemik Skleroz Hastalarında Dijital Ülser Özelliklerinin Ortalama Sıcak Algı Eşiği Değerleri ile Karşılaştırılması | 42 |
| Tablo 4.7 | Sistemik Skleroz Hastalarında Organ Tutulumu ve KDT Bulgularının Karşılaştırılması | 43 |
| Tablo 4.8 | Sistemik Skleroz Hastalarında KDT Değerlerine Göre Otoantikörlerin Dağılımı | 43 |
| Tablo 4.9 | Sistemik Skleroz Hastalarında KDT Değerlerine Göre Kapilleroskopik Paternlerin Dağılımı | 44 |

1. GİRİŞ

Sistemik skleroz mikroanjiopati, otoimmunité, deri ve iç organlarda fibrozisle karakterize, etiyojisi bilinmeyen sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Sistemik sklerozda periferik sinir sistemi tutulumu diğer kollajen doku hastalıkları ile karşılaştırıldığında daha az sıklıkta görölmektedir. Raynaud fenomeni ve gastrointestinal sistem tutulumunda, sinir sisteminde gözlenen değişiklikler önemli rol oynar. Dijital ülser yine sistemik skleroz hastalarında sıklıkla karşılaşılan önemli bir morbidite nedenidir. Hastaların %50'sinde görölür, bir yıllık takipte hastaların % 30'unda dijital ülser gelişebilmektedir. Periferik sinir sistemi tutulumu sistemik sklerozda dijital ülser gelişimine katkıda bulunuyor olabilir. Kantitatif duyu testi özellikle küçük lif nöropatilerin gösterilmesinde oldukça duyarlı olan bir yöntemdir. Literatürde özellikle diyabetik nöropati üzerine çalışmalar vardır. Kantitatif duyu testinde küçük lif değerlendirilmesinin yanında; vibrasyon ve hafif dokunma (*light-touch*) testleri ile kalın lif değerlendirmeleri de yapılabilmektedir. Bu çalışmada sistemik skleroz hastalarında kantitatif duyu testi yapılarak, periferik ince ve kalın lif tutulumlarının incelenmesi ve dijital ülser oluşumu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Skleroz

Sistemik skleroz nedeni bilinmeyen, gelişiminde vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozisin rol oynadığı, deride progresif kalınlaşma ile karakterize, sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır.^{1,2}

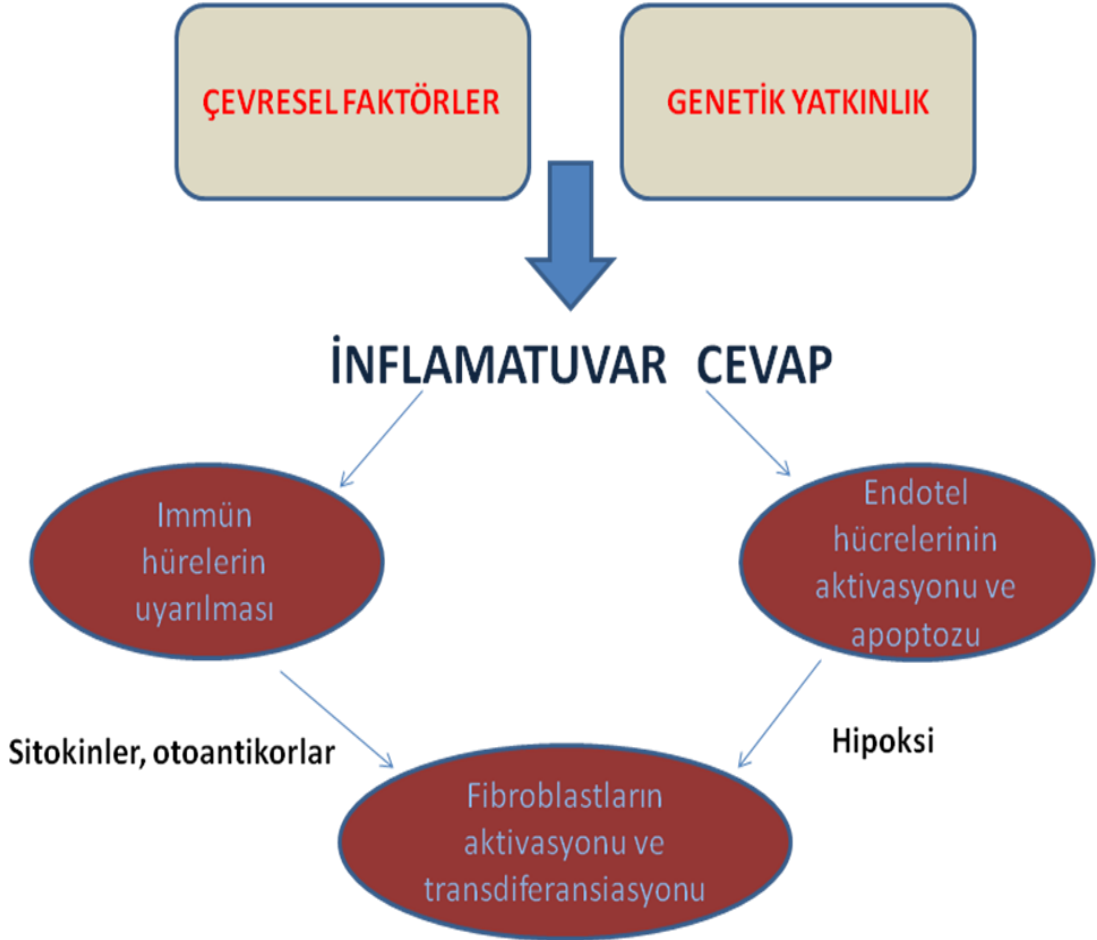
2.1.1. Epidemiyoloji

Sistemik skleroz, görülme sıklığı bölgesel olarak değişebilen nadir bir hastalıktır. İnsidans ve prevalans çalışmalarının sonuçları, metodolojik, coğrafi ve hasta tanımlamasındaki farklılıklardan dolayı çelişkilidir. Mevcut veriler prevalansın 50-300/10⁶, insidansın 2,3-22,8/10⁶/yıl arasında değiştiğini göstermektedir.³ Amerika kıtasında Avrupa'ya oranla daha sık görülür. En yüksek sıklık Amerikan *Choctaw* yerlilerinde bildirilmiştir.⁴ Siyah ırkta daha sıktır.^{4, 5} Kadınlar 3-14: 1 arasında değişen bir oranda, erkeklere göre skleroderma için daha yüksek risk altındadır.^{6, 7} Hastalık her yaşta gelişebilir; 30–50 yaşlar arası başlangıç en fazladır. Çocukluk çağında başlayan hastalığın prognozunun daha iyi olduğu düşünülmektedir.⁸

2.1.2. Etiopatogenez

Sistemik sklerozda inflamasyon ve otoimmünite hastalığın erken dönemlerinde daha belirgin iken, fibrozis ve vasküler yetmezliğe bağlı komplikasyonlar geç dönemde daha baskındır. Genetik faktörler hastalığa olan duyarlılık ve klinik bulguları belirlemede rol oynamaktadır. Genetik olarak duyarlı bireylerdeki vasküler hasar ve endotel hücre fonksiyon bozukluğunun, immün mekanizmaların aktive olmasına yol açtığı düşünülmektedir. Sürekli ya da tekrarlayan vasküler hasar, immün cevabın sürekliliğine ve progresif obstrüktif vaskülopatiyeye yol açarak, birçok organda doku hipoksisine neden olmaktadır. Hastalarda kontrolsüz fibroblast aktivasyonu, kollajen ve hücre dışı matriks proteinlerinin birikimine neden olur. Kemik iliği kökenli mezenkimal progenitör hücreler ve vasküler kökenli hücreler miyofibroblastlara dönüşerek patolojik fibrogenezise neden

olmaktadır.⁹ Sonuçta cilt başta olmak üzere diğer organlarda görülen fibrotik süreç ve vasküler yetmezlik klinik tablonun oluşumundan sorumludur.(Şekil-2.1)



Şekil 2.1 Sistemik Skleroz Patogenezi

Genetik

Hastalığın ailesel kümelenmeler göstermesi, sistemik skleroz hastalarında diğer otoimmün hastalıkların sık oluşu, aile üyelerinde otoantikor pozitifliğinin yüksek frekansı, farklı etnik gruplar arasında sistemik skleroz yaygınlığı ve klinik farklılıklar, çeşitli etnik gruplarda bazı *human leucoyte antigen* (HLA) ve *majör histocompatibility complex* (MHC) artan prevalansı, genetik faktörlerin rolünü desteklemektedir.¹⁰ İkiz çalışmalarında konkordans oranı düşük olması; genetik yatkınlık yanı sıra, çevresel faktörlerin de hastalık gelişiminde etkili olduğunu göstermektedir.¹¹ Sistemik sklerozlu

hastalarda yapılan genetik çalışmalar, sağlıklı insanlar ve hastalar arasında 2000'den fazla farklı gen ekspresyonu olduğunu ortaya koymuştur.¹ Çok merkele ve uluslararası büyük kohort çalışmaları sonucunda HLA, *interferon regulatory factor 5* (IRF5) ve *signal transducer and activator of transcription 4* (STAT4) ilgili temel genler olarak belirlenmiştir. Bu genlerin diğer otoimmün hastalıklar için de risk faktörü oluşturması, ortak otoimmünite olasılığını yükseltir.¹² Cilt tutulumunun yaygınlığı ve/veya otoantikolar ile farklı gen bölgeleri arası ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar, sistemik sklerozun homojen bir hastalık olmadığını düşündürmektedir.¹³ Sistemik skleroz patogenezinde rol aldığı düşünülen genlerden bazıları Tablo-2.1'de gösterilmiştir.

Tablo 2.1 Genetik Faktörlerin Sistemik Skleroz Patogenezindeki Rolü ve Klinik Bulgularla İlişkisi ¹³⁻¹⁶

| | Fonksiyon | Sistemik skleroz tipi / Otoantikör ilişkisi | Klinik ilişkisi |
|----------------|--|---|-------------------------|
| IRF5 | Interferon yolağı / Doğal immünite | SSk, dSSk, anti topoizomeraz- I antikör | İAH |
| HLA-DQB1*0501 | | Anti sentromer antikör | Skleroderma renal kriz? |
| HLA-DPB1*1301 | | Anti topoizomeraz-I antikör | Skleroderma renal kriz? |
| STAT 4 | T hücre aktivasyonu Doğal immünite | SSk, ISSk, anti sentromer antikör | - |
| BANK1 | T hücre aktivasyonu | dSSk | - |
| BLK | T hücre aktivasyonu | SSk, ISSk, anti sentromer antikör | - |
| TNFSF4 | T-B hücre, dentritik hücre aktivasyonu | SSk, dSSk, anti sentromer antikör | - |
| CD247 | T-B hücre aktivasyonu | SSk | - |
| PTPN22 | T hücre aktivasyonu | SSk | - |
| CTGF | Fibroblast aktivasyonu | SSk | IAH |
| HGF | Antifibrotik | SSk | IAH |
| IL-23 reseptör | Th17 aktivasyonu | SSk | - |
| KCNA5 | Voltaj-aracılı K kanalları | SSk | PAH |
| TNFAIP3 | B hücre aktivasyonu, NfκB inhibisyonu | SSk, dSSk | PAH, İAH |
| TLR2 | Doğal immünite | SSk | PAH |

Sistemik skleroz (SSk), İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), Pulmoer arteriyel hipertansiyon (PAH). *Interferon regulatory factor 5* (IRF5), *Human leucocyte antigen* (HLA), *B cell scaffold protein with ankyrin repeats1* (BANK1), *Signal transducer and activators of transcription-4* (STAT4), *Tyrosine-protein kinase or B lymphocyte kinase* (BLK), *Protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 22 (lymphoid)* (PTPN22) *Connective tissue growth factor* CTGF, *T cell surface glycoprotein CD3 zeta chain or T cell receptor T3 zeta chain* (CD247), *Tumour necrosis factor alpha-induced protein 3* (TNFAIP3)

Genetik faktörlerin aksine, epigenetik değişiklikler DNA sekanslarının aynı kaldığı ancak gen ekspresyonunda artış veya azalma ile karakterize, kalıtsal olabilen, değişiklikler olarak tanımlanır. Epigenetik mekanizmalar kromatin yapısını değiştirerek ökaryotik gen düzenlenmesinde önemli rol oynar. Epigenetik mekanizmaların ve özellikle T hücre DNA metilasyonunun azalmasının sistemik skleroz patogeneze katkıda bulunduğunu gösteren kanıtlar vardır.¹⁷

Çevresel Faktörler / infeksiyonlar

Sistemik skleroz gelişiminde silika, organik solventler, bazı ilaçlar ve viral infeksiyonlar muhtemel nedenler olarak öne sürülmüş olmakla birlikte tam bir ilişki belirlenememiştir.^{11, 18}

Yirmi altı gözlemsel çalışmayı içeren bir meta-analizde mesleki silika kristalleri maruziyetinin erkeklerde sistemik skleroz gelişimi için önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir.¹⁹ Silikon meme implantları ve sistemik skleroz benzeri hastalık gelişimi arasında bir ilişki olduğuna dair bir kanıt yoktur.²⁰ Daha yakın zamanlarda, sistemik sklerozun ve benzeri hastalıkların bazı endüstriyel maddelere maruz kalma ile ilişkili olduğu bulunmuştur¹⁸. Vinil klorür veya kolza yağına maruz kalan hastalarda sistemik skleroz benzeri bir tablonun ortaya çıkabildiği bildirilmiştir.^{21, 22} Sistemik skleroz benzeri eozinofili miyalji sendromu kontamine L-triptofan maruz kalan kişilerde görülmüştür.²³

Çeşitli ilaçlar sistemik skleroz benzeri sendromlar gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bleomisin kemoterapisinin Raynaud fenomeni ve sistemik skleroz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.²⁴ Sistemik skleroz benzeri sendromlara yol açabilecek diğer ilaçlar pentazosin, kokain ve taksanları (dosetaksel, paklitaksel) içerir.²⁵

Sistemik skleroz hastalarında immünoglobulin A (Ig-A) *anti-human* sitomegalovirüs antikorları yüksek oranda pozitif bulunmuştur. Anti-Sc1-70 antikorların hedefi olan topoizomeras-I antijeni ile retroviral proteinler arasındaki dizilim benzerlikleri vardır. Retroviral proteinler, normal insan dermal fibroblastlarında sistemik skleroz benzeri ekstrasellüler matriks sentezine neden olur.^{26, 27} Bu bulgulara rağmen, infeksiyöz ajanların

sistemik skleroz etiyolojisinde veya patogenezinde rolü için daha tutarlı kanıtlara hala ihtiyaç vardır.

Vaskülopati

Sistemik sklerozun vasküler zedelenme sonrası geliştiği düşünülmektedir. Vasküler hasar sistemik skleroz hastalarında tespit edilebilen ilk değişikliktir. Fibrozisten önce gelir ve küçük damarlarda, özellikle de arteriollerde gözlemlenir.²⁸⁻³⁰ Hemen hemen tüm organlarda meydana gelen vasküler hasar, endotel hücreleri arasında büyük boşluklar oluşması ve bütünlük kaybı, endotel hücre sitoplazması içinde vakuolizasyon ile karakterizedir.³¹ Buna ek olarak, bazal lamina benzeri yeni katmanlar, perivasküler mononükleer hücre infiltrasyonu, obliteratif mikrovasküler lezyonlar ve ileri dönemde kapiller seyrelme görülür.^{30, 32} Sistemik sklerozda perivasküler hücre infiltrasyonu vaskülitlerden farklı olarak damar duvarında değil daha çok damar duvarı çevresindedir.^{33, 34} Küçük kan damarlarının dikkat çekici yetersizliği sistemik sklerozun sonraki aşamalarındaki karakteristik bir bulgusudur. Kan damarlarının ilerleyici kaybına ve hipoksiye tepki olarak *vasküler endotelial büyüme faktörü* (VEGF) seviyelerinde artış olmasına rağmen vaskülogenezde problem vardır.^{30, 35} Hipoksi aynı zamanda fibrosis gelişimine neden olan önemli uyaranlardan biridir.^{36, 37} Vaskülopatinin sistemik sklerozun önemli tutulumları olan skleroderma renal kriz, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve dijital ülser gelişiminde ana mekanizma olduğu düşünülmektedir.³⁰ Aktive olan endotel hücreleri, *nitrik oksit (NO)*, *prostasiklin*, *endotelin-1 (ET-1)*, *platelet activating factor (PAF)*, *soluble vascular cell adhesion molecule-1 (sVCAM-1)* ve *E-selektin* gibi vazoaktif mediatörlerin kaynağı olarak patogenezinde önemli rol oynar.³⁸

Endotel hücreleri lokal inflamatuvar hücreleri uyarak *tumor necrosis factor-alfa (TNF- α)*, *transforming growth factor β (TGF- β)*, *interleukin-1a (IL-1a)*, *interferon-gamma (IFN- γ)* ve kemokinlerin sekresyonuna yol açar.³⁹ TGF- β ve *connective tissue growth factor (CTGF)* artışı; hücre dışı matriks üretimini artırır ve *platelet-derived growth factor (PDGF)* upregülasyonuna neden olur. Artan PDGF ekspresyonu endotel hücre çoğalmasını sağlar ve

neovaskülarizasyonu uyaran VEGF reseptörü ekspresyonunu azaltır.⁴⁰ Sistemik skleroz hastalarında endotel hücrelerine karşı antikorların geliştiği gösterilmiştir. Mikroanjiyopatiyi yansıtan karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), PAH, dijital ülser ve kapilleroskopik anormallikler ile *anti-endothelial cell anticore (AECA)* düzeylerinin ilişkili olduğu gösterilmiştir.⁴¹

Sistemik sklerozdaki mikroanjiopatinin PAH, renal kriz, kardiyomiyopati, mide-bağırsak ektazisi ve atrofisi gibi hayatı tehdit eden organ tutulumlarından sorumlu olduğu kabul edilir.³⁸

Sistemik skleroz hastalarında, neo-anjiyogenez VEGF ve reseptörlerinin yüksek seviyelerine rağmen bozuktur. VEGF upregülasyonu dev kapiller telenjiektazilerin oluşumundan sorumlu olduğu düşünülmektedir.⁴²

Sistemik sklerozda, kemik iliği kaynaklı *cluster of differentiaton (CD) 34b/endothelial progenitor* hücrelerin sayı ve fonksiyonları azalmıştır.⁴³ Mikrovasküler perisitler aktifleşerek kollajen üreten miyofibroblastlara dönüşürler (16).⁴⁴ *ET-1* endotel hücrelerinin çoğalması, düz kas hipertrofisi ve geri dönüşü olmayan damar obliterasyonunu uyarır. Sistemik skleroz hastalarında yükselmiş *ET-1* düzeyi Raynaud fenomeni şiddeti, PAH, dijital ülser ve renal yetmezlik gelişimi ile ilişkilidir. *ET-1* fibroblast kollajen üretimini uyarılması ve *matris metalloproteinaz-1(MMP-1)* aktivitesinin inhibisyon ile fibrotik kaskada katılır. *ET-1*'in *ET-A* ve *ET-B* olmak üzere iki reseptör vardır. *ET-A* reseptörleri vasküler düz kas hücreleri tarafından eksprese edilir; vazokonstriksiyon, düz kas hücresi çoğalması ve fibrozise aracılık edilir. *ET-B* reseptörleri esas olarak endotel hücreleri üzerinde eksprese edilir; NO sentezi yolu ile damar genişlemesine aracılık edilir. Sistemik skleroz hastalarında, *ET-B* reseptörlerinde azalma olur; denge vazokonstriksiyon ve fibrozis lehine bozulur.⁴⁵

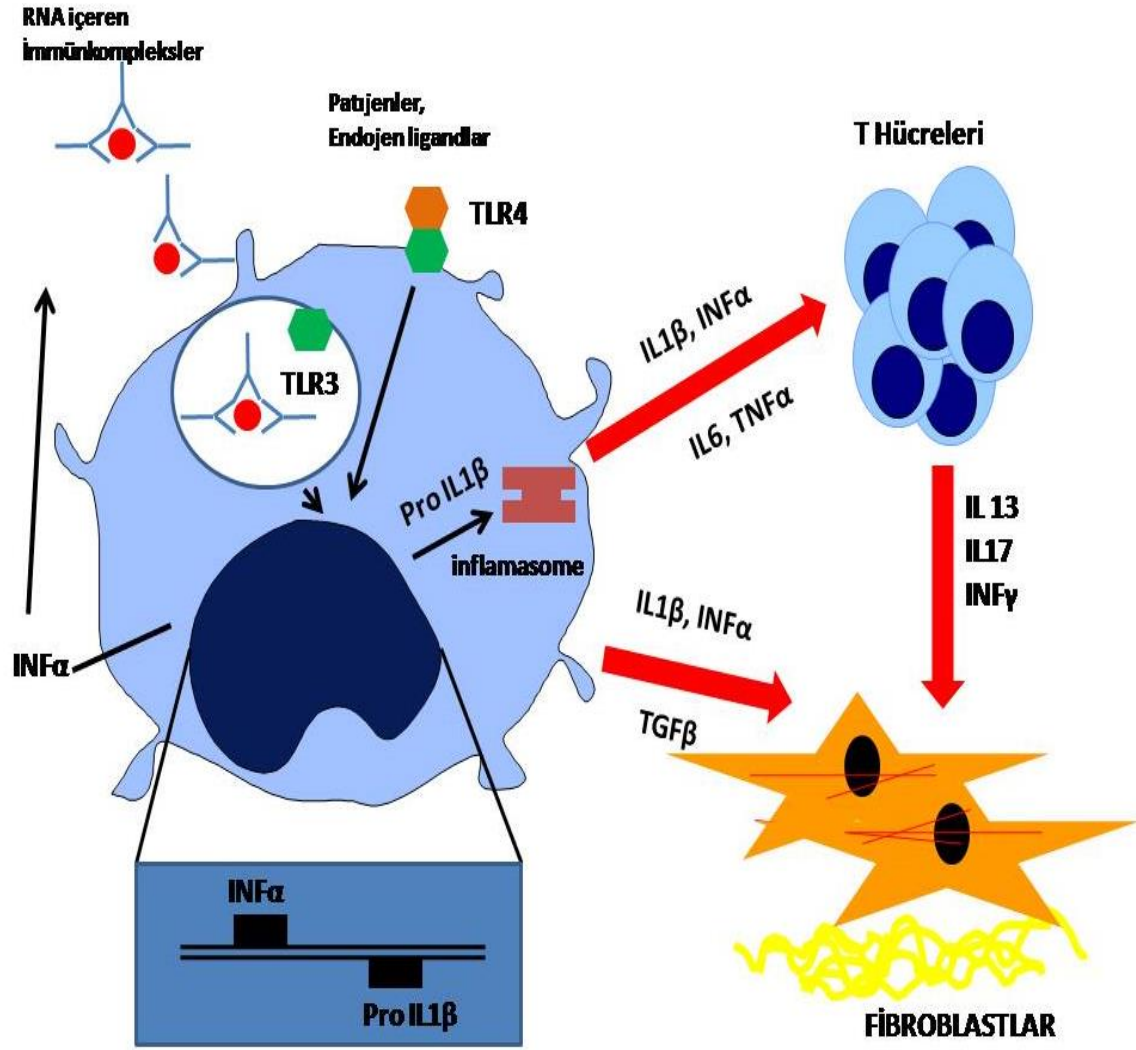
Prostasiklin endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücrelerinin başlıca araşidonik asit metabolitidir. Vazodilatördür ve platelet agregasyonunu inhibe eder. Sistemik skleroz ve Raynaud fenomeni hastalarında endotel hücrelerinden prostasiklin sentez ve salınımı azalmıştır. Sistemik skleroz hastalarında *Tromboksan-A2* üretimi artmıştır. *Tromboksan-A2*

vazokonstriktör ve trombosit aktivatörüdür. Sistemik skleroz hastalarında *Thromboksan-A2/ prostanoid* dengesinin; *Thromboksan-A2* lehine bozulma olması vazokonstriksiyon, vasküler obliterasyon ve *in situ* tromboza neden olur.⁴⁶ Sistemik skleroz hastalarında endotel hücrelerinde azalmış endotelial NO sentetaz salınımı ve indüklenebilir NO sentetaz aktivitesinde artış; vazokonstriksiyon, inflamasyon ve doku hasarı ile sonuçlanır.³⁸

Antianjiogenik faktörlerdeki (*pentraxin 3, platelet faktör-4, trombospodin-1*) artış defektif anjiogeneze katkı sağlıyor olabilir. *Friend leukemia integration-1*(Fli-1) ve *fos-related antigen type 2* (Fra-2) anjiogeneze rol alan hücre içi mediatörlerdir. Fli-1 düzeyinde azalma, Fra-2 düzeyinde artma sistemik sklerozda anjiogenetik faktörlere direnç nedeni olarak öne sürülmüşlerdir.^{34, 37}

İmmün aktivasyon

Doğal, humoral ve hücrel bağışıklık sistemi değişiklikleri ve kalıcı doku iltihabı sistemik skleroz patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. *Toll like reseptörler* (TLR); ribonükleik asit (RNA), deoksiribonükleik asit (DNA), lipopolisakkarit veya endotoksin gibi moleküler paternleri tespit ederek bağışıklık yanıtlarını kontrol ederler. Hücre içinde bulunan DNA ve RNA; hücre ve nükleer hasar sonrası: *TLR2, TLR3, TLR4, TLR7, TLR8* ya da *TLR9* gibi ligandlara bağlanır. Dendritik hücreler, mononükleer hücreler ve B lenfositleri *TLR'ler aracılığıyla* aktif hale gelerek; *IFN, IL-1, TNF-α* ve *IL-6* sekresyonu yaparlar.³⁸ *TLR'lerin uyarılması* nükleik asit-bağlayıcı proteinlere karşı antikor üretimini ve periferik kan mononükleer hücreleri tarafından *IFN-duyarlı* genlerin sentezlenmesine neden olur. Makrofajlardan salınan IL-1β, INFα ve T lenfositlerden salınan sitokinler ile birlikte fibroblastları uyararak kolajen ve ekstraselüler matris salınımına neden olmaktadır (Şekil-2.2).^{47, 48}



IL: İnterlökin, TLR: *Tool like receptors*, INF:İnterferon, TGFβ: *Transforming growth faktör β*, RNA:Ribonükleik asid

Şekil 2.2 Sistemik Sklerozda Doğal İmmünte⁴⁸

Sistemik sklerozlu hastalarda çok sayıda antikor saptanmış olması humoral bağışıklık aktivasyonunu göstermektedir. *Anti nükleer antikor (ANA)* hastaların %90'ından fazlasında pozitiftir. Nükleer enzim *DNA topoizomerez-I* karşı gelişen *Anti-Scl-70* antikorları difüz hastaların %30-40'ında, antisentromer antikorları limitli hastaların %80-90'ında mevcuttur. Patogenetik rol oynamadıkları düşünülen *anti sentromer antikor*, *anti topoizomerez I antikor* ve *anti RNA polimeraz III antikor* pozitiflikleri hastalığın bazı tutulumları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{49, 50} *Anti-sentromer antikor*, limitli hastalık ve PAH, *anti-topoizomerez-I antikor*, difüz hastalık ve İAH, anti-

RNA polimeraz III antikor skleroderma renal kriz gelişimi ile ilişkilidir.^{49, 50} Bu antikorların aynı anda pozitif olmaları nadirdir.⁴⁹ Sistemik sklerozlu hastalarda fibroblastları uyaran anti *PDGF* antikorları, anti fibroblast antikorları, endotel hasarına yol açabileceği düşünülen AECA'nın buldukları gösterilmiştir.^{1, 51} *Anti Th/To antikor, anti-PM-Scl-antikor, anti-U1RNP-antikor, anti-fibrillar-antikor* sistemik sklerozda görülen diğer antikorlardır. Birçok laboratuarda test edilemeyen bu antikorların tanı ve hastalık tutulumlarının belirlenmesinde fayda sağladığı gösterilmiştir.^{50, 52} Otoantikorlar hastalık şiddeti ve organ komplikasyonları ile ilişkili olsa da, patogenezdaki yerleri belirsizdir.

Sistemik skleroz hastaların cilt ve iç organlarda bulunan mononükleer hücre infiltrasyonları hücrel bağışıklık sisteminin de aktive olduğunu gösterir. Hücrel immün yanıt kronik inflamasyonda önemli bir role sahiptir. Deride bulunan mononükleer hücreler ağırlıklı olarak, *CD4+ T hücreleridir*, aktivasyon markerı olarak *MHC sınıf II antijen* eksprese ederler.^{53, 54} Dokularda olan bu hücreler oligoklonal karakterdedir, bu özellikleri antijen odaklı bir immün yanıt düşündürsede; antijenik uyarının kaynağı belirsizdir.⁵⁵

Sistemik sklerozda makrofajlar alternatif şekilde *Th-2 sitokinleri, IL-4* ve *IL-13* ile aktive olur, oysa 'klasik olarak aktive' monositler, *Th-1* sitokin *IFN-gama* tarafından aktive edilir. Alternatif aktive makrofajlar *PDGF* ve *TGF-β* salgılanmasını uyarır. *IL-13* erken difüz sistemik skleroz hastalarının serumlarında ve pulmoner tutulumu olan hastaların alveoler makrofajlarında yükselir. ³⁸ Limitli hastalarda PAH'a bağlı mortalite *IL-13* düzeyleri ile ilişkilidir.⁵⁶

IL-10, Th-1 sitokinleri ve *IL-13* reseptörü ile kollajen depolanmasını bastırmak için işbirliği yapar. Azalmış *IL-10* seviyeleri sistemik skleroz hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde bildirilmiştir. Artan *IFN-indüklenebilir protein-10, monocyte chemotactic proteini-1 (MCP-1)* ve serum *IFN-α* düzeyleri pulmoner fibrozis, kalp tutulumu, PAH ve dijital ülser ile ilişkili bulunmuştur.^{57, 58}

CD4+ CD25+ regülatör T hücreleri (Treg), self tolerans belirlemede önemli bir rol oynar, efektör T hücrelerinin çoğalmasını engeller. Sistemik skleroz hastalarının serumlarında *CD4+ CD25+ Treg* hücrelerinde belirgin bir

artış olmasına rağmen, anormal fenotipik belirteçlerin ekspresyonu nedeniyle supresyon fonksiyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir.^{59, 60}

IL-17 hücre dışı patojenlerin temizlenmesinde rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. Sistemik skleroz hastalarının periferik kanında *Th-17* hücrelerinin oranında artış olmakla beraber, *Treg hücrelerin* frekans ve baskılayıcı aktivitesinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar vardır.⁶¹

Sistemik skleroz hastalarında deri ve akciğer dokularında *B hücresi* infiltrasyonunun varlığı, *B hücresi* hiperaktivitesi ve *hipergamaglobulinemi*, anormal *B hücresi* aktivasyonu varlığını göstermektedir.^{62, 63} Sistemik sklerozda anormal B hücre aktivasyonu ve otoantikörlerin üretimine yol açan, *CD-22* sinyal iletiminde bozukluk vardır.⁶⁴ Yakın zamanda yapılan bir çalışmada sistemik skleroz hastalarında *CD-22*'ye karşı gelişmiş otoantikörlerin varlığı gösterilmiştir.⁶⁵

Fibrozis

Hastalığın temel semptomlarının oluşmasının ana nedenidir. Zamanla vasküler inflamatuvar fazın yerine geçer ve etkilenen doku yapısını bozar. Deride fibrozis alt dermis ve subkutan katmanın üst kısmında başlar, mikrovasküler yapı ve retiküler yapının kaybı eşlik eder.

Matriks kompozisyonu, hastalığın aşamasına bağlı olarak değişir. Farklı kollajen tipleri, proteoglikan ve fibrilin de dahil olmak üzere, elastik liflerin bir karışımı, erken bir aşamada birikimin tipik bir örneğidir, *Tip I kollajen* sonraki aşamalarda birikir.^{66, 67} Doku inflamatuvar hücrelerinden salınan birçok sitokinler ve büyüme faktörleri kollajen gen ekspresyonunu uyarırlar.^{68, 69} Aktive lenfositler ve monositler tarafından üretilen *TGFβ*, hücre dışı matriks sentezini uyararak fibrozisde önemli bir rol oynar.⁷⁰ Aynı zamanda *MMP* üretimini azaltır ve *proteaz inhibitörleri* üretimini uyarır (*metalloproteinazların-1 doku inhibitörü gibi*), bu hücre dışı matriks yıkımını önler.⁶⁹

Fibroblastlardan kollajen ve ekstraselüler matriks sentezi artışına neden olan ana molekül *TGFβ*'dir. *TGFβ* birçok hücre kaynaklı olabilirse de ana olarak makrofajlarda sentez edilir; dokudaki inaktif *TGFβ integrinler* ile aktif

hale dönüşerek etki gösterir.^{1, 71, 72} Miyofibroblastlarda *TGFβ*, *CTGF*, *PDGF*, *integrin* ve reseptörlerinin sentezi artar. Fibrotik sürece katkı sağlayan moleküllerin ve reseptörlerinin birlikte sentezi ile oluşan kısır döngünün kontrolsüz fibrozis gelişimine neden olduğu düşünülmektedir.^{1, 71}

CTGF doku fibrozisinin bir diğer önemli aracıdır.⁷³ Deri ve akciğer fibroblastlarında hücre dışı matriks bileşenlerinin sentezini uyarır. *TGFβ* uyarılmasına tepki olarak fibroblastlar, vasküler düz kas hücrelerinin ve endotel hücreleri tarafından üretilir ya da otokrin olarak *CTGF* kendi üretimini uyarabilir.⁷⁴ Bunun yanı sıra, oksidatif stres fibroblastları etkiler. *Reaktif oksijen türleri (ROS)* büyük miktarda birikimi gösterir ve bunlar fibroblast çoğalması ve kollajen-*gen* ekspresyonunun önemli hücre dönüştürücüleridir. Sistemik skleroz hastalarının fibroblastlarında ekstracellüler matriks ve kollajen artışına neden olan *Ha-Ras*, *growth-factor-activated extracellular-signal-regulated kinases 1 and 2 (ERK-1/2)*, ve *ROS* sinyal proteinlerini bağlayan yollarda fonksiyonel artış gösterilmiştir.⁷⁵ Sistemik skleroz hastalarında *PDGFR* karşı oluşan uyarıcı antikörlerin *tirozin fosforilasyon* yoluyla *ROS* birikimi ve bu yolla *Ha-Ras-ERK-1/2* ve *ROS* kaskadlarının seçici indüksiyondan sorumlu görünmektedir.⁷⁶

2.1.3. Klinik Bulgular

Cilt tutulumu sistemik sklerozun karakteristik özelliği olmakla beraber, hastalık birçok organ tutulumunun birlikte görülebileceği faklı klinik tablolara neden olabilen sistemik bir hastalıktır. Raynaud fenomeni hemen her hastada klinik tabloya eşlik eder. Organ tutulumu, organ fonksiyonlarında azalma ya da son dönem organ yetmezliğine şeklinde kendini gösterebilir. Sistemik skleroz ilişkili organ tutulumları iyi tanımlanmış olmakla birlikte hastanın klinik gidişinin tahmin edilebilmesi zordur.

Cilt Bulguları

Hastalığın karakteristik özelliği olan cilt kalınlaşması derecesi, hastalığın alt tipi ve süresine bağlıdır. Hastalığın başlangıç dönemlerinde parmaklarda ve ellerde şişme belirgindir ve ödematöz faz olarak tanımlanır.

Diğer erken cilt değişiklikleri parlaklık, kalınlaşma ve pigment değişikliklerini içerir. Zamanla deride sertleşme ve kalınlaşma artar. Cilt deri altı dokuya sıkıca yapışık hale gelir; hareket ettirmek, tutmak zorlaşır, endürafif faz olarak tanımlanır. Endürafif dönemde deri eklerinin (kıllar, ter bezleri, yağ bezleri) sayısı azalır. El parmaklarında sistemik skleroza ait değişiklikler sklerodaktili olarak adlandırılır.⁷⁷ Tipik yüz değişiklikleri; gaga şeklinde burun, dudaklarda incelme, oral orifis açıklığında azalma (*microstomy*), palpepral aralıkta daralma, dudak çevresinde kırışıklıklar (*Mouse face*) ve telanjiektazilerdir. Yüz derisinin kalınlaşması ve sertleşmesine bağlı ifadesiz, maske 'mumyalanmış' yüz görünümü oluşur.

Dokularda kalsiyum anormal birikimi (kalsinozis), limitli formda yaygındır ve genellikle basınç noktaları üzerinde oluşur. Diğer sık görülen deri bulguları hipo ve hiperpigmente cilt alanları (tuz ve biber görünümü), saç köklerinin kaybı ve yağ bezleri kaybına bağlı kuruluştur (*anhidrosis*). Kuru cilt ile ilişkili yoğun kaşıntı sistemik skleroz hastalar için rahatsız edici olabilir. Eklem kontraktürleri sistemik sklerozun deri tutulumuna bağlı gelişen komplikasyonlarından bir diğeridir.⁷⁷

Hastalık cilt tutulumunun yaygınlığına göre difüz ve limitli sistemik skleroz olarak iki ana formda sınıflanır. Cilt tutulumunun yaygınlığı ve ilerleyici karakterde olması iç organ tutulumlarının ciddiyeti ile ilişkilidir.^{78, 79}

Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni soğuk ve emosyonel stres ile ortaya çıkan, el/ayak parmakları, kulaklar ve burun damarlarının epizodik vazospastik atakları ile karakterizedir. Sistemik sklerozun en erken belirtisidir ve hastaların %95'inde görülür. Raynaud fenomeninde cilt renginde üç fazlı değişiklik olur.⁸⁰ Solgunluk (arteriyollerin spazmı ve dijital arterlerde ortaya çıkan kollaps), takiben siyanoz (iskemi) ve son olarak kızarma (reperfüzyon dilatasyonu) oluşur. Atak süresi bir dakikadan daha az ile birkaç saat arasında değişir. Atak sonrası el ve ayak parmaklarında ğrı ve karıncalanma oluşabilir.⁸¹ Her hastada üç faz gözlenmeyebilir. Raynaud fenomeni cilt bulguları gelişmeden yıllar önce var olabilir.^{36, 77} Kapilleroskopik inceleme tırnak yatağındaki

yüzeysel kapiller yapıların büyütülerek değerlendirilmesi işlemidir.^{33, 82} Kapilleroskopik inceleme primer ve sekonder Raynaud fenomeninin ayırıcı tanısında ve erken evre sistemik sklerozis tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır.⁸³

Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistemin her kısmı hastalıktan etkilenebilir. Hastaların yaklaşık %80'inde görülür Özefagus en sık tutulan iç organdır. Tutulum alt 2/3 distal kısımda en belirgindir. Gastroözofageal reflü ve ösefajit semptomları birçok hasta tarafından tariflenir. Özofagus fonksiyonel çalışmaları veya baryumlu grafiler ile tutulum dokümente edilebilir.^{84, 85} Kronik gastroözofageal reflüsü olan hastaların %5-15'inde Barret özofagus gelişebilir. Özofagus distalinde kronik reflüye bağlı intestinal metaplazi olur ve prekanseröz lezyonlar gelişir. Endoskopi ile tanı ve takibi gerekir. Gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesindeki telenjektaziler, gastrointestinal kanamaya neden olabilir. Mide tutulumuna bağlı en sık mide boşalma zamanında geçikme olur, özellikle gastroözofageal reflüye katkıda bulunur. Ayrıca bulantı-kusma, şişkinlik yapabilir. Daha nadir olarak, sıklıkla demir eksikliği anemisi, bazen de ciddi kanamalara yol açabilen gastrik vasküler ektaziye (telenjektaziler ve atrofi "*watermelon stomach*" görünümü) gelişimi gözlenebilir.⁸⁴ Bağırsak hipomotilitesine bağlı bakteriyel aşırı çoğalma ve ince bağırsak kan akımının azalması bağlı malabsorbsiyon gelişebilir.⁸⁴⁻⁸⁷ Pnömotosis intestinalis görülebilir. Kalın bağırsaklarda antimezenterik kenarda geniş ağızlı divertiküllerin gelişimi sistemik skleroz için karakteristiktir. Fekal inkontinansın beklenenden sık görüldüğü bildirilmiştir.^{84, 85, 87}

Solunum Sistemi

Solunum sistemi tutulumu sistemik sklerozlu hastalarında en önemli mortalite ve morbidite nedenidir.⁸⁸ Alveolit, membran kalınlaşması ve/veya mikrovasküler yapının değişikliği en önemli özellikleridir. Hastalık seyrinde İAH ve PAH yol açabilir. Bu nedenle, tüm hastalarda solunum fonksiyon

testleri ve doppler ekokardiyografi ile rutin tarama İAH ve PAH erken teşhisi için önemlidir.

İnterstisyel akciğer hastalığı, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile hastaların %80'inde saptanabilir.⁸⁹ Sistemik sklerozda en sık görülen görülen İAH histopatolojik paterni, daha çok yavaş seyirli olarak kabul edilen, *non spesifik interstisial pnömonia* (NSIP) şeklindedir. Şiddetli ve hızlı seyirli İAH histopatolojik paterni olan, *usual interstisyel pnömoni* (UIP) daha nadir görülür. UIP genellikle difüz hastalıkta ve tanı sonrası ilk dört yıl içinde görülmektedir.^{90, 91} Paterni ne olursa olsun sistemik skleroz-İAH olan tüm hastalarda tutulumun progresif özellikte olduğu düşünülmektedir. Ancak prognozları idiyopatik akciğer fibrozisine göre daha iyidir.^{85, 89}. Efor dispne ve kuru öksürük en sık semptomlarıdır. Bilateral akciğer bazallerinde ince raller duyulabilir. Restriktif solunum paterni sistemik sklerozda en sık görülen solunum testi bulgusudur. Solunum fonksiyon testlerinde zorlu vital kapasite (FVC) ve DLCO'da azalma görülür. İAH şiddetinin belirlenmesinde YRBT'de fibrozisin yaygınlığı (>%20) ve FVC düşüklüğü (<%70) kullanılmaktadır.⁹² DLCO'da düşme erken dönem pulmoner tutulum bulgularından biridir ve mortalitenin önemli bir belirleyicisidir.^{85, 89, 92}. DLCO belirgin azalma (< %65 tahmin edilenin) ve spirometride restriktif patern ve akciğer volümlerinde azalma İAH düşündürür. Nispeten normal spirometri ve akciğer hacimleri ile birlikte DLCO bir azalma genel olarak pulmoner vasküler hastalık lehinedir.

Bronkoalveolar lavaj İAH aktivitesinin ziyade, komplike hastalarda enfeksiyon ekartasyonu yada akciğerdeki inflamasyon ve fibrozise yönelik sitopatolojik araştırmalar için kullanılabilir bir yöntemdir.⁹³ Sistemik sklerozlu hastalarda İAH varlığında kötü prognostik göstergeler Tablo-2.2'de özetlenmiştir.⁹⁴

Tablo 2.2 Sistemik Skleroz İnterstisyel Akciğer Hastalığı: Kötü Prognostik Göstergeler ⁹⁴

Erken difüz sistemik skleroz

Anti-topoizomeraz-I antikör

İlk 18 ayda FVC'nin %75'in altına düşmesi

Bir yıl içinde FVC'de %10'dan fazla düşme

Bir yıl içinde DLCO'da %15'den fazla düşme

FVC: zorlu vital kapasite, DLCO: karbon monoksit difüzyon kapasitesi

Pulmoner arter basıncında yükselme sadece İAH ve sol ventrikül disfonksiyonuna (sekonder pulmoner hipertansiyon) ikincil değil, aynı zamanda primer olarak obliteratif pulmoner arteriyopati bağlı olabilir. PAH hastalığının genellikle limitli formunda ve geç dönemde ortaya çıkan bir tutulumudur. Sistemik sklerozlu hastaların yaklaşık %10'unda ortaya çıkar. ⁹⁵, ⁹⁶ Sağ kalp kateterizasyonunda 25 mmHg daha yüksek bir ortalama pulmoner arter basıncı ve 15 mmHg'dan daha düşük pulmoner kama basıncının bulunması olarak tanımlanır.⁹⁷ Dispne ve efor kapasitesinde kısıtlanma en önemli semptomlarıdır. Erken evrelerde PAH gelişimini gösteren klinik belirtileri genellikle saptanmaz. İkinci kalp sesinde belirginleşme, sağ ventrikül gallosu, pulmoner ve triküspit yetersizliğine bağlı üfürüm, juguler dolgunluk, hepatojugular reflü ve pretibal ödem pulmoner hipertansiyon bulgularıdır. Doppler ekokardiyografi ve solunum fonksiyon testleri (DLCO düşüklüğü) ile rutin tarama yapılarak, kor pulmonale başlangıcından önce PAH tespit edebilir.^{98, 99}

Kardiyak tutulum

Sistemik skleroz kardiyak tutulum miyokard fibrozisi (kontraksiyon band nekrozu), ventrikül fonksiyon bozuklukları, iletim sistemi bozuklukları, aritmiler veya perikard tutulumunu içerir. Skleroderma renal krizi ve akciğer hastalığı da kardiyak fonksiyon bozukluğuna yol açabilir.¹⁰⁰ Sistemik skleroz hastalarının çoğunda kalp belirtileri subklinik kalabilir¹⁰¹⁻¹⁰³ Kardiyak belirtileri

linik prevalansı 15-35% olduğu gösterilmiştir.^{104, 105} Difüz hastalıkta kardiyak tutulum daha sık görülür ve semptomatik hastaların prognozu kötüdür. 5 yıllık mortalite oranı %75 olarak bildirilmiştir.^{2, 106}

Renal tutulum

Otopsi çalışmalarında difüz hastalarda %60-80 oranında böbrek patolojisi gösterilmiştir.^{107, 108} Ancak bunların büyük çoğunluğu kliniğe yansımaz.¹⁰⁹ Mikroalbüminüri, plazma kreatinin düzeyinde hafif bir yükselik ve/veya hipertansiyon hastaların %50'sinde görülebilmektedir. Ancak çoğu hastada kronik böbrek yetmezliğine ilerleme olmaz.^{110, 111}

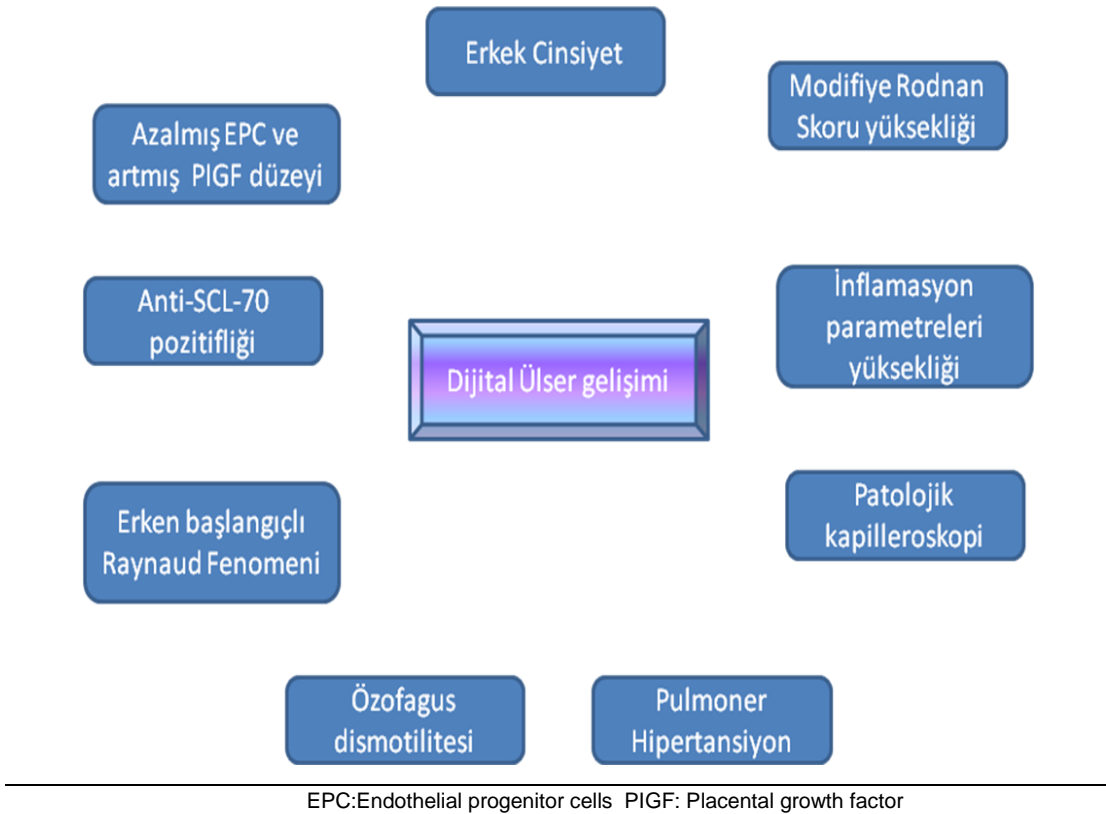
Ciddi ve hayatı tehdit eden böbrek tutulumu (Skleroderma renal kriz) hastaların yaklaşık %10-15 gelişir. difüz hastalarda çok daha sık ve hemen hemen her zaman hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar.^{110, 112} Yaygın cilt tutulumu dışında yüksek dozda steroid kullanımı, anti RNA-III polimeraz antikor pozitifliği ve büyük eklem kontraktürleri varlığı skleroderma renal kriz gelişiminde risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Ani başlangıçlı kan basıncı yüksekliği, akut oligoürik böbrek yetmezliği (proteinüri/hematüri), mikroanjiopatik hemolitik anemi (yeni ortaya çıkan anemi) ve bozulan böbrek fonksiyonları (serum kreatinin değerinde yükselme) skleroderma renal krizi düşündürür.^{2, 113}

Dijital Ülser

Parmakların distal uçlarında ya da kemik çıkıntıların üzerinde gelişen nekrotik lezyonlar olarak tanımlanır. Dijital ülser sistemik sklerozlu hastalarda sık karşılaşılan, ciddi enfeksiyon ve gangrene neden olabilecek bir tutulum şeklidir. Hastaların % 50'sinde dijital ülser görülür.¹⁰⁵ Ülserler yavaş iyileşir ve enfeksiyonlar için giriş odağı oluştururlar. Doku enfeksiyonuna ikincil osteomyelit gelişebilir, %14-29'u gangren ve otoamputasyona gidebilir.¹¹⁴ Dijital ülserli hastaların yaklaşık üçte birinde ülserler tekrarlayıcı karakterdedir.¹¹⁵ Dijital ülser patogenezinin lokalizasyonuna göre değiştiği düşünülmektedir. Parmakların distalinde oluşan dijital ülserlerin progresif iskemiye ve buna ikincil serbest oksijen radikalleri ile hasara bağlı olduğu

düşünülmektedir.¹¹⁶ Raynaud fenomenine sekonder kalıcı vazospazm doku oksijenasyonunu bozarak, dijital ülser gelişimine katkıda bulunan bir faktördür.¹¹⁷ Bunlara ek olarak endotel hücre hasarı ve buna ikincil vasodilatör *NO* ve *prostosiklin* düzeylerinin azalması, vasokonstriktör *ET-1* düzeyinin artması patogeneze katkıda bulunmaktadır.¹¹⁶ Platelet aktivasyonu ve vasokonstriktör *tromboksan* düzeyinin artması intraluminal trombozların gelişmesine neden olabilir.¹¹⁷ Falanks, eklem ve dirsek gibi yapıların kemik çıkıntıların üzerinde bulunan dijital ülserin kronik kontraktürlerin bulunduğu bölgelerde tekrarlayan travmalar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Derinin hastalığa bağlı atrofik ve avasküler doğası bu bölgeleri hasara duyarlı hale getirir ve oluşan ülserlerin iyileşme sürecini gecikir. Bu lezyonlar distalde bulunan dijital ülserle göre vazodilatör tedavilere daha az cevap verir.¹¹⁶

Sistemik sklerozlu hastalarda dijital ülser gelişimi için risk faktörleri Şekil- 2.3'de gösterilmiştir.¹¹⁸



Şekil 2.3. Dijital Ülser Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Sistemik sklerozdaki dijital ülserlerin klinik bir kanıtı dayalı sınıflandırması hala yetersizdir. Son yıllarda en sık kullanılan 2 sınıflandırma Tablo-2.3'de gösterilmiştir.¹¹⁹

Tablo 2.3. Dijital Ülser Sınıflandırması¹¹⁹

| |
|---|
| 1- Dijital pitting skardan kaynaklananlar: Parmak uçlarında lokalize hiperkeratotik, küçük(2-3 mm) ülselerdir. Sarı ya da beyaz renkte olup ağrılıdır. |
| 2- Doku kaybı ile karakterize olanlar: Doku kaybı ile ilişkilidir ve farklı lokalizasyonlarda olabilir. Derinliği kemiğe kadar ulaşabilir. Sıklıkla ağrılıdır |
| 3- Kalsinozisten kaynaklananlar: Dokuda kalsiyum fosfat birikimi ile ilişkilidir. Gözle ya da direkt grafide kalsifikasyon görülür. Farklı lokalizasyonlarda olabilir. Serttir ve ülser tabanına ya da dokuya yapışmıştır. Sıklıkla enfeksiyonlarla komplike olurlar. |
| Derinliğine göre |
| 1- Yüzeysel: Epidermisde içeren kısmi deri kaybı vardır. Ülseler yüzeyseldir. Abrazyon yada küçük krater şeklindedir. |
| 2- Orta: Tam kat deri kaybı vardır. Hasar ya da nekroz deri altı dokuyu içerir. Ancak alttaki fasyayı geçmez. Derin krater şeklinde ülselerdir. Etraftaki dokuya zarar verebilirler |
| 3- Derin: Tam kat deri kaybına, fasya, kas, tendon ve kemik hasarı eşlik edebilir. |

Kas İskelet Sistemi

Sistemik sklerozda kas-iskelet sistemi tutulumu sıktır. Sıklıkla artralji, artrit, miyalji gözükürken, bazı hastalarda eroziv artrit ve miyozit gelişebilir.¹²⁰ Ayrıca deri tutulumuna bağlı eklem bölgelerinde fleksiyon kontraksiyonları görülebilir. Tendon krepitasyonları inflamasyon ve fibrozise ikincil el/ayak bileği, parmaklarda, diz ve dirseklerde oluşabilir. Tendon krepitasyonları difüz hastalıkta daha sık görülür ve ciddi vasküler, kas, böbrek tutulumu ve azalmış yaşam beklentisi ile ilişkilidir.¹²¹

Kas güçsüzlüğü ve yorgunluk sık görülen semptomlardır. Hastalarda fibrozise ikincil 'band miyopatisi' görülebilir. Ayrıca inflamatuvar miyopatilerle overlap yapabilir.¹²²

Nörolojik tutulum

Sistemik sklerozda nörolojik tutulum nadir ve komplikasyonlara ikincil olarak gelişmekte olduğu düşünülmekte iken; hastalığa bağlı primer nörolojik tutulum olabileceği artık günümüzde kabul edilmektedir. Sistemik sklerozda nörolojik tutulum; tuzak nöropatileri, periferik deri ve otonom nöropatileri, merkezi sinir sistemi tutulumunu içerir.¹²³

Genel olarak, nörolojik komplikasyonların sıklığı literatürde %1-40 arasında bildirilmiştir.¹²³⁻¹²⁵ Yine anti-U1-RNP antikorları ve anti-Sci-70 antikör pozitifliği olanlarda nörolojik tutulum riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir.¹²⁶ Sistemik skleroz ilişkili mikrovasküler anormalliklerin periferik nöropatiye katkıda bulunduğu düşünülmektedir.^{127, 128} Periferik nöropati sıklığı net olarak bilinmemekle beraber, retrospektif çalışmalarda sıklığı %0.01- 14 değişen aralıklarda bildirilmiştir.^{129, 130} Duyusal, karışık tip (duyu ve motor) ve mononörotis multipleksi içeren periferik polinöropatiler daha çok difüz hastalıkta görülürken, limitli hastalıkta nadirdir.^{126, 131, 132} Tuzak nöropatiler dışlandığında duyusal polinöropati en sık görülen tiptir. Vaskülitik tutulum ilişkili olduğu düşünülen mononörotis multipleks; sistemik sklerozlu hastalarda vaskülit tablosu nadir görüldüğünden varlığı bu hastaları overlap sendromları açısından değerlendirmek gerekir (Sistemik lupus eritematozus, sjögren sendromu, kriyoglobulinemi).^{125, 126, 131} Manneschi LI ve ark. yaptıkları çalışmada periferik nöropati tutulumunun hastalığın fazlarına göre progresif bir olay olduğunu histopatolojik olarak göstermişlerdir. Erken difüz hastalıkta periferik sinir liflerinin yaygın bir şekilde hasar gördükleri gösterilmiştir, etrafları ödematözdür, anormal kollajen fibrilleri ve bağ dokusu ile sarılmıştır. Nöropatik tutulumun progresyonu ileri fazlarda miyelinli lifler de etkilenir. Aynı çalışmada periferik nöropati şiddetinin, deri tutulumun şiddeti ve progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹³³

Periferik nöropatinin sistemik skleroz patogenezi ve progresyonundaki rolü hala tartışmalıdır. Periferik nöropatik tutulum bazı otörler tarafından hastalığın başlangıç patogenezi ve ilerleyişinde önemli rolü olduğu düşünülmekle beraber, bazı otörler primer hastalığa ikincil bir olay olduğunu düşünmektedirler.^{129, 134} Raynaud fenomeni ve gastrointestinal sistem motilite

bozukluğunda nörolojik tutulumun önemli ölçüde rol aldığı düşünülmektedir.^{135, 136}

2.1.4 Tanı ve Sınıflandırma

Sistemik skleroz tanısı için günümüzde geçerli olan sınıflandırma kriterleri 1980 yılında *American College of Rheumatology* (ACR), tarafından klinik araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş kriterlerdir (Tablo- 2.4).¹³⁷ Ancak, bu kriterlerde özgüllük duyarlığa göre çok daha ön planda tutulmuştur. Gerçekten de, bu kriterleri özellikle daha sınırlı veya hafif deri tutulumu olan hastalarda ve ya erken dönem hastalarda duyarlılığı düşüktür. Hatta bazı çalışmalarda limitli hastaların 2/3'ünün ACR kriterlerini karşılamadığı raporlanmıştır.^{138, 139} ACR/*European League Against Rheumatism* (EULAR) inisiyatifinde 2013 yılında kapiller değişiklikler, talenjektaji, Raynaud fenomeni, PAH ve otoantiklorların eklendiği yeni sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur (Tablo-2.5).¹⁴⁰ Kapilleroskopik inceleme erken sistemik sklerozis tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır.⁸³ Videokapilleroskopi cihazları 200 kat ve üzerinde büyütme özelliğine sahip olması nedeni ile kapiller morfolojinin belirlenmesinde ayrıntılı bilgi sağlamaktadır.^{33, 141} Sistemik sklerozda görülen kapiller değişiklikler erken, aktif ve geç skleroderma paternleri olarak sınıflandırılabilir.³³ Erken dönemde dev kapillerin varlığı, aktif dönemde kapiller kanama alanları ve kapiller kayıp bölgelerinin varlığı, geç dönemde ise kapiller kayıp alanlarında belirginleşme ve diğer bulgularda sayısal olarak azalma dikkat çekicidir. Bu bulguların hastalık süresi ile ilişkili olarak değiştikleri bilinmektedir.¹⁴² Kapiller kayıp sistemik skleroz tutulumlarından cilt bulgularının şiddeti, PAH ve dijital ülser gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Ancak kapiller bulgular ve klinik ilişkisi her çalışmada aynı şekilde ortaya konamamıştır.¹⁴³⁻¹⁴⁵

Sistemik sklerozda deri tutulumunun yaygınlığı ve buna eşlik eden iç organ tutulumu klinikte sık olarak kullanılan diğer bir sistemik skleroz sınıflandırmasının temelini oluşturur(Tablo- 2.6).¹⁴⁶ En sık kullanılan deri skorlaması 17 bölgenin deri tutulumunun derecelendirilmesi sonrası elde

edilen toplam skora dayanır.¹⁴⁷ Özellikle difüz hastalarda deri skorunun derecesi ve ilerleme hızı hastalık mortalitesi ve morbiditesini belirler.

Tablo 2.4. American College of Rheumatology (ACR) 1980 Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri¹³⁷

A. Majör Kriterler

Proksimal skleroderma: Metakarpofalangeal ya da metatarsofalangeal eklemlerin proksimalinde, ciltte simetrik kalınlaşma, sertleşme ve endurasyon bulunması

B. Minör Kriterler

1. Sklerodaktili
2. Dijital 'pitting' skar ya da pulpa atrofisi
3. Bibaziller pulmoner fibrozis

Bir majör kriter veya iki ya da daha fazla minör kriterin varlığı 97% duyarlılık, 98% özgüllükle tanı konmasını sağlar.

Tablo 2.5. ACR / EULAR Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri¹⁴⁰

| Öge | Altöge | Ağırlık/skor |
|---|--|--------------|
| Her iki el metakarpofalangeal proksimaline uzanan, ciltte kalınlaşma (tanı için yeterli kriter) | - | 9 |
| Parmak cildinde kalınlaşma* | Parmaklarda şişlik Sklerodaktili | 2 4 |
| Parmak ucu lezyonları* | Dijital ülser Pitting skar | 2 3 |
| Talenjektazi | - | 2 |
| Anormal kapilleroskopi | - | 2 |
| PAH ve/veya İAH* | PAH İAH | 2 2 |
| Raynaud Fenomeni | - | 3 |
| Sistemik skleroz ilişkili otoantikörler (antisentromer, anti-SCL-70, anti-RNA-polimeraz III) (Maksimum skor 3)* | Antisentromer Anti-SCL-70 Anti-RNA-polimeraz III | 3 |

*Birden fazla altöge varlığında en yüksek skor alınır.

Tanı için toplam skorun ≥ 9 olması yeterlidir.

Parmaklarda deri tutulumu yoksa veya hastanın kliniği skleroderma benzeri başka bir hastalıkla açıklanabiliyorsa (nefrojenik sistemik skleroz, generalize morfea, eozonofilik fasiit, skleromiksedema, Eritromiyalji, iken sklerozis, porfiri,

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı

ACR: American College of Rheumatology, EULAR: European League Against Rheumatism

Sistemik skleroz genel olarak difüz ve limitli form olarak 2 alt tipe ayrılır. Bu iki form deri tutulumunun yaygınlığına göre belirlenir.

Limitli hastalık:

Deri tutulumu diz/dirsek altı bölge yüz ve boyun ile sınırlıdır. CREST sendromu (*Calcinosis cutis*, *Raynaud phenomenon*, *Esophageal dysmotility*, *Sclerodactyly*, and *Telangiectasia*) limitli sistemik sklerozlu bir kısım hastada görülebilir.¹³⁸

Difüz hastalık:

Difüz hastalarda deri tutulumu yaygındır ve böbrek, akciğer ve kalp tutulumu açısından daha büyük risk altındadır. Difüz hastalık tanısı için temel kriter diz/dirsek üzerinde deri tutulumunun olmasıdır (özellikle proksimal ekstremiteler ve gövde üzerinde ama genellikle gövde arka proksimali korunur). Erken aktif difüz hastalık, birçok maligniteden daha düşük hayatta kalma oranına sahip olduğundan, erken ve kesin tanı gerektiren en önemli hastalık alt gruplarından biri olarak kabul edilir.¹⁴⁸

Tablo 2.6 Sistemik Sklerozis Sınıflandırması¹⁴⁶

Difüz Sistemik Sklerozis: Yüzde, distal-proksimal ekstremitelerde ayrıca gövdede cilt tutulmuştur.

Limitli Sistemik Sklerozis: Cilt kalınlaşması dirsek ve diz altındadır, yüz ve boyun tutulabilir. CREST sendromunda limitli sklerodermadır.

Sine Skleroderma: Vasküler tutulum ve organ tutulumuna seroloji de eşlik eder, ama belirgin cilt tutulumu yoktur.

Çakışma (Overlap) Sendromu: Sistemik sklerozisin tüm bulguları karşılanırken SLE, RA veya inflamatuvar kas hastalıklarının da özellikleri eklenir.

Ayrırt Edilemeyen Kollajen Doku Hastalığı: Raynaud fenomeni ile birlikte sistemik sklerozisin klinik ve/veya laboratuvar özellikleri eşlik eder. Bunlar sklerodermaya özgü antikorların varlığı, anormal tırnak yatağı kapilleroskopisi, parmak ödemi ve iskemik zedelenme şeklinde olabilir.

2.1.5 Tedavi

Sistemik skleroz, hastaların fiziksel aktive ve görünümünde önemli sıkıntılara neden olmasının yanında, beklenen yaşam süresini de azaltmaktadır. 1970'lerde %54-60 arasında seyreden 10 yıllık yaşam beklentisi 1990'larda %66-78' kadar yükselmiştir. Bu gelişmenin muhtemelen erken tanı ve spesifik organ tutulumlarının daha iyi şekilde tedavi edilmesiyle açıklanabileceği düşünülmektedir. Ancak, hala hastalığın şiddetli formları ve özellikle hızlı ilerleyen difüz hastalıkta; pulmoner, kardiyak ve renal tutulumla ikincil 5 yıllık mortalite %40-50 olarak tahmin edilmektedir.^{107, 149}

Sistemik sklerozda vasküler, inflamatuvar ve fibrotik süreçlerin eş zamanlı olarak ortaya çıkar; deri, damar ve iç organ hasarına katkıda bulunur. Hastalığın bütünü için tanımlanmış bir tedavi olmamasına karşın, hastalık tutulumlarının tedavisine yönelik birçok kabul görmüş tedavi vardır. Fibrozis gelişmiş hastalarda immünsupresif tedavilerin başarısızlığı, fibrotik süreç, bir kez başladıktan sonra, artık immün sistemden bağımsız bir süreç olarak devam ettiğini göstermektedir. Sistemik skleroz klinik seyir olarak heterojen bir hastalıktır, tedavi her hasta için bireysel olmalıdır. Semptomlara ve organ tutulumlarına yönelik tedaviler sistemik skleroz temel tedavi yaklaşımlarıdır. Hayatı tehdit eden komplikasyonlar (pulmoner fibrozis, PAH, skleroderma renal kriz, kalp ve mide-bağırsak tutulumu, ciddi periferik iskemi) ve bu komplikasyonların erken tanısı agresif tedavi açısından çok önemlidir.³⁸ EULAR tarafından hastalık tutulumlarına yönelik tedavi önerilerinde bulunulmuştur (Tablo-2.7).¹⁵⁰ Bu öneriler dışında Raynaud fenomeni tedavisinde periferik sempatektomi gibi cerrahi girişimler ile başarılı sonuçlar elde edilebileceği bildirilmektedir.⁸³ Tadalafil, sildenafil gibi guanilat siklaz inhibitörleri, PAH dışında dijital ülserlerinde tedavisinde kullanılabileceklerine dair yayınların sayısı artmaktadır.^{151, 152} Yine İAH tedavisinde mikofenolat mofetil ve anti-CD-20 antikor tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir.^{153, 154} Kemik iliği nakli erken hastalık döneminde kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda diğer bir tedavi seçeneği olabilir.¹⁵⁵

Tablo 2.7 Sistemik Skleroz: EULAR Tedavi Önerileri¹⁵⁰**Sistemik Skleroz-Dijital Ülser**

Dihidropiridine tipi kalsiyum antagonistleri

- İlk basamak tedavi seçeneği

Prostanoidler

- Aktif dijital ülserli hastalarda ve şiddetli sistemik skleroz -RF olan hastalarda Bosentan

- difüz sistemik skleroz hastalarında, özellikle birçok dijital ülseri olanlarda, dijital ülser oluşumunu önlediği gösterilmiştir

- Kalsiyum kanal antagonistleri ve prostanoidlerden fayda görmeyen hastalarda düşünülmelidir.

Sistemik Skleroz – Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Bosentan.

Sildenafil

Epoprostenol

Sistemik skleroz- Cilt Tutulumu

Metotreksat

- Erken difüz sistemik skleroz hastalarında cilt skorları üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak diğer organ tutulumlarında faydası gösterilememiştir.

Sistemik Skleroz –İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Siklofosamid

Sistemik Skleroz -Renal Kriz

Anjiyotensin reseptör inhibitörleri.

- Steroid kullanımı renal kriz riskini artırır

Sistemik Skleroz- Gastrointestinal Sistem Hastalıkları

Proton pompa inhibitörleri

- GÖRH, özofageal ülserler ve darlıklarda

Prokinetik ajanlar

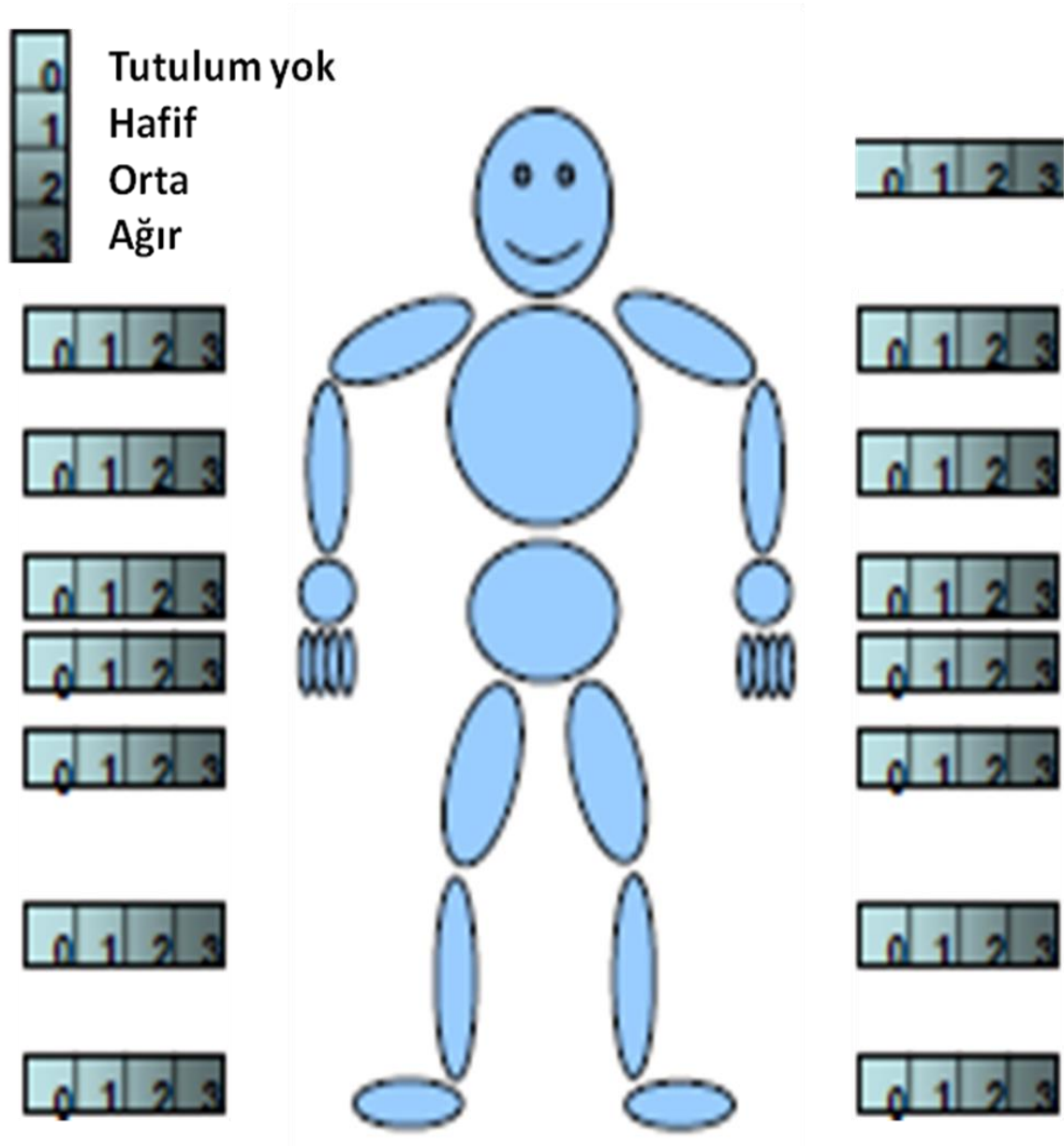
- Semptomatik motilite bozukluklarında (disfaji, GÖRH, intestinal pseudo-obstrüksiyon, erken şişkinlik)

Rotasyonel antibiyotik tedavisi

Aşırı intestinal bakteri çoğalmasına bağlı malabsorbsiyon durumunda

EULAR:European league against rheumatism RF: Raynaud fenomeni, , GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı

Sistemik skleroz tedavisinde kullanılan ajanların tedavi başarısının değerlendirilebilmesi için hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve bu aktivitedeki değişimin ölçülebilmesi gereklidir. Bu amaçla da çalışmalar sürmek ile birlikte yaygın olarak kullanılan bir ölçüt geliştirilememiştir.¹⁵⁶ Cilt tutulumunun ciddiyeti ve yaygınlığının belirlenmesinde modifiye Rodnan deri skoru (mRDS) uzun zamandır kullanılmaktadır (Şekil–2.4).¹⁵⁷ Yine Medsger skalası hastalık tutulumlarının ciddiyetinin belirlenmesi için kullanılmaktadır (Tablo 2.8).¹⁵⁸



Şekil 2.4 Sistemik skleroz: Modifiye Rodnan Deri Skoru¹⁵⁷

Tablo 2.8 Sistemik Skleroz Hastalık Şiddeti Skalası¹⁵⁸

| Sistem | 0 (Normal) | 1 (Hafif) | 2 (Orta) | 3 (Şiddetli) | 4 (Son dönem) |
|-----------------------------|------------|---|---|---|---|
| Genel | Normal | 5-9.9 kilo kaybı/ Htk. 33-36.9 | 10-14.9 kilo kaybı/ Htk 29-32.9 | 15-19.9 kilo kaybı/ Htk. 25-28.9 | 20'den fazla kilo kaybı / Htk.<25 |
| Raynaud | Normal | Vazodilatatör gerekli | Parmak ucu skarları | Aktif parmak ülseri | Parmakta gangren |
| Cilt Skoru | 0 | 1-14 | 15-29 | 30-39 | 40+ |
| Parmak-avuç mesafesi | <1 cm | 1-1.9 cm | 2-3.9 cm | 4-4.9 cm | 5+ |
| Proksimal güçsüzlük | Normal | Hafif | Orta | Şiddetli | Yürüyemiyor |
| GİS | Normal | Reflü tedavisi gerekli | Reflü ve bakteri aşırı çoğalma tedavisi | Malabsorbsiyon veya psödoobstrüksiyon atakları | Total parenteral beslenme ihtiyacı |
| Akciğer | Normal | FVC veya DLCO beklenenin %70-80'i veya raller veya grafide fibrozis | FVC veya DLCO beklenenin %50-69'u veya orta derecede pulmoner hipertansiyon | FVC veya DLCO beklenenin %50'si veya orta-şiddetli pulmoner hipertansiyon | Oksijen ihtiyacı var |
| Kalp | Normal | EKG ileti defektleri veya ejeksiyon fraksiyonu(EF) %45-49 | Aritmi veya sağ kalp yetmezliği veya EF %40-44 | EF <%40 | Konjestif kalp yetmezliği veya tedavi gerektiren aritmi |
| Böbrekler | Normal | Kreatinin 1.3-1.6 | Kreatinin 1.7-2.9 | Kreatinin 3+ | |

Htk: Hematokrit GİS: Gastrointestinal sistem FVC: Zorlu Vital Kapasite DLCO: Karbon monoksit difüzyon testi

2.2 Kantitatif Duyu Testi

Periferik nöropati kollajen doku hastalıklarında sık rastlanan bulgulardandır. Klinik pratikte periferik nöropati varlığı daha çok öykü ve nörolojik muayene ile değerlendirilir. Hasta öyküsünde periferik nöropati varlığının daha standartize değerlendirilebilmesi amacı ile anketler kullanılmaktadır. *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) özellikle diabetes mellituslu hastalarda periferik nöropati taraması amacıyla sık olarak kullanılan bir ankettir. Son dönemlerde önemi gittikçe artan küçük lif nöropatisinin tanınması amacı ile *Small Fiber Neuropathy Symptoms Inventory Questionnaire* (SFN-SIQ) anketi kullanılmaktadır. Nörolojik muayenede periferik nöropati taraması; diapozan (vibrasyon için), monofilament (yüzeyel dokunma), pin-prick (yüzeyel ağrı) testlerini ve refleks muayenelerini içermektedir.

Klinisyen ve araştırmacılar geçmişte periferik n6ropati bjektif değerlendirilmesi ve takibi için konvansiyonel duyu sinir iletim çalışmalarını (KDS) kullanmışlardır. KDS aynı kişi tarafından yapılırsa tekrarlanabilir ve g6venilir bir metoddur. Ancak, KDS sadece b6y6k miyelinli sinir liflerini değerlendirebilmektedir.¹⁵⁹ Bu nedenle ince ve miyelinsiz lifler için değişik testlere ihtiyaç vardır.

Kantitatif duyu testi (KDT), duyu sinir fonksiyonlarını kantitatif olarak değerlendirebilen non-invaziv bir metoddur. KDT; hafif dokunma ve vibrasyon ile b6y6k miyelinli (*A-alfa*, *A-beta*) duyu liflerini değerlendirirken, termal test modaliteleri k66k miyelinli ve miyelinsiz duyu sinir liflerini değerlendirebilmektedir. Ağrı modalitesi (sıcak-ağrı, soğuk-ağrı testleri) termal hiperaljezi ve hipoesteziyi değerlendirebilmektedir.^{160, 161} KDT hassas bir şekilde kalibre edilmiş duyusal uyarının algılanma eşiğini 6ler. Vibrasyon, termal ve ağrılı uyarın ayrı olarak değerlendirilir. Her ne kadar bunlar ayrı lif grupları ve farklı n6roanatomik yolakları temsil etse de, doğal bir uyarı nadiren tek bir resept6r6 uyarır. Genelde farklı resept6r kombinasyonlarını aktive eder. KDT g6n6m6zde teknolojik gelişmeler işığında daha yaygın olarak kullanılmaktadır. KDT ile duyusal defisitler kantitatif olarak saptanıp parametrik istatistiksel analiz yapılabilir. 6zellikle *American Diabetes Association* 1992'de KDT'nin tanısıl bir araç olarak epidemiyolojik araştırmalarda ve ilaç çalışmalarında kullanımını onaylamıştır. G6n6m6zde diyabet dışı birçok hastalıkta ve ilaç çalışmasında da duyu sinir fonksiyonlarının değerlendirilmesi açısından kullanılmaktadır.^{130, 159, 162, 163}

KDT psikofiziksel bir testtir ve hastanın kooperasyonunu gerektirir. Her ne kadar objektif bir uyarın verilse de hastanın uyarana cevabı subjektiftir. Bu nedenle KDT, hasta bağımsız sinir iletim ve *evoke* potansiyel çalışmalarından farklıdır.¹⁶⁴

2.2.1 KDT teknik bakış

Kesin ve tekrarlanabilir bir KDT için olgulara uygulanan talimatların, teknisyen eğitiminin, uyarıların ve kullanılan algoritmaların standardize edilmesi gerekmektedir. 6zellikle uzun s6reli takip çalışmalarında yapılan

testin güvenilirliği açısından ne teknisyenin ne de hastanın daha önceki sonuçları bilmemesi önemlidir.¹⁵⁹

Literatürde birçok farklı cihaz ve protokol tanımlanmıştır. Günümüzde test prosedürlerinin standardize edilmesi ve farklı merkezdeki sonuçlarla karşılaştırılarak raporlanma ihtiyacı vardır. Bireysel hasta sonucunun normatif bir data ile karşılaştırılıp yorumlanması gerekmektedir (yaş, cinsiyet, uyarı bölgesi eşleşmiş).¹⁶⁵

2.2.2 KDT cihazları

KDT sistemi vibrasyon, termal uyarı ve elektriksel uyarılar verebilen cihazlara ayrılabilir. Vibrasyon yüksek frekanslı sinüzoidal bir uyarına karşı yanıt olarak oluşan hisdir. Vibrasyon oluşturmak için KDT cihazı daha önceden tasarlanmış frekans ve ayarlanmış genlikteki uyarıları kullanır. *Pacinian corpuscuları* uyarımı için, en duyarlı oldukları frekans aralığı olan 200-300 Hz frekanslar genelde optimaldir. Termal uyarımda peltier prensibi kullanılır. Verilen uyarı hasta derisi ile temasta olan elektrod (termod) üzerindeki sıcaklığın şiddeti ve yönünü belirler. Hasta sıcaklık değişimini ya da sığağa bağlı ağrıyı algılar.¹⁶³

2.2.3 Computer Aided Sensory Evaluator IV (CASE IV)

Bu cihaz Dyck ve arkadaşları tarafından 1978 yılında tanımlanan CASE sisteminin bir parçasıdır.¹⁶⁶ Kişisel bir bilgisayar ve yazılım gerektiren otomatik bir sistemdir. Sistem hastada uyarı oluşturur, hastanın cevabını kaydeder. Kullanılan metot ve seçilmiş algoritme göre duyusal eşiği belirler. 1978'den yılından bu yana sistem birçok tekniksel değişikliklere uğramıştır.

Vibrasyon uyarıcısı 30 gramlık güç uygulayabilen bir galvanometredir. Stimülatör 125 Hz titreşim üretir. Uyarıların genliği bilgisayar tarafından kontrol edilir. Uyarı genlikleri *Just Noticeable Difference* (JND) olarak tanımlanan 0,1- 576 mikrometre arasında değişen, 25 seviyeden oluşur.¹⁶⁰

Termal uyarıcısı, su ile soğutulan ve hızlı sıcaklık değişimi yapabilen bir proba sahiptir. Proben deri ile temas ettiği bölge yüzey iletkenliği yüksek

olan seramiktir. Proben uyarı ısısı bilgisayar tarafından belirlen, 5-50°C arasında değişen 25 seviyeden (JND) oluşur.¹⁵⁹

2.2.4 Just Noticeable Difference

CASE IV sistemi standardize edilmiş 25 vibrasyon ve termal uyarı seviyesi kullanır. Bu 25 seviye *Just Noticeable Difference* (JND) yani "sadece hissedilir farklar" olarak adlandırılır. JND kavramı iki uyarı seviyesi arasındaki farkı algılayabilmeye dayanır. Test başlangıcında genelde JND 13 temel alınır, hastanın cevabı doğrultusunda bilgisayar kontrolünde uyarı seviyelerinde artma ya da azalma olur.¹⁵⁹

2.2.5 KDT metodu

Duyusal eşik belirlenmesini kolaylaştırmak için oluşturulan metotlardan 2 tanesi ön plana çıkmıştır.

i) *Method of limits:*

Termal uyarı deriye yerleştirilir, termod ısısı hasta ısıyı hissedinceye kadar artırılır ve hasta ısıyı hissettiğinde düğmeye basarak sinyal verir (algılama eşığı). Sonra ters yönde ısı azalır ve hasta uyarıyı hissetmediği anda tekrar düğmeye basarak sinyal verir (algılamama eşığı). Aynı işlem soğuktan sığağa ve sıcaktan soğuk şeklinde tekrarlanır.¹⁵⁹ *Method of limit*'in en önemli kısıtlanma noktası reaksiyon süresinin hasta bağımlı olması ve kooperasyon gerektirmesidir.

ii) *Method of levels:*

Hastaya yoğunluğu ve süresi daha öncede tanımlanmış bir uyarı verilir. Uyarının sonunda hastaya uyarıyı algılayıp algılamadığı sorulur. Hasta elindeki düğmeye basarak bu soruya evet ya da hayır şeklinde cevap verir. Hastanın verdiği cevaba göre (evet ya da hayır) bir sonraki uyarıya geçilir. Evet yanıtı vermişse uyarı şiddeti azaltılır, hayır yanıtı vermişse uyarı şiddeti artırılır. Bu metotta reaksiyon süresinin bir önemi yoktur. Hasta standart uyarılara uyarı bittikten sonra cevap verir. Algılama eşikleri arasındaki

varyasyon ve abartı değerleri azalır. Bu test metodu daha uzun sürer ve hastanın kooperasyon ve dikkati sonuçları etkileyebilir.¹⁵⁹

Method of levels uyarı için kullanıldığında, vibrasyon ve termal duyu eşiklerini tanımlama en sık kullanılan algoritmilerden biri, Dyck ve ark. tanımladığı *One-Time-period 4,2,1 stepping algoritm'dir*.^{166, 167}

One-Time-period 4,2,1 stepping algoritm

Bu algoritim her test için 20 uyarı içerir. Bunlardan 5 tanesinde (null stimulus) herhangi bir uyarı verilmez. Bu boş uyarılar test içinde rastgele dağılımdadır. Her uyarı bir zaman dilimi içinde gerçekleşir. Uyarı öncesi yeşil bir ışık yanar ve bu esnada hasta hazır olmalıdır. Daha sonra kırmızı bir ışık belirir. Kırmızı ışık sönünceye kadar geçen zaman uyarının olduğu zaman dilimidir. Kırmızı ışık sönünce hastaya uyarıyı algılayıp algılamadığı elindeki düğmeye basarak evet ya da hayır şeklinde cevap verir. Test normal olarak JND 13 seviyesinden başlar. Evet yanıtı vermişse uyarı şiddeti azaltılır, hayır yanıtı vermişse uyarı şiddeti artırılır. Hastanın verdiği ilk yanıtta sonra JND seviyesinde 4 birim artma ya da azalma olur. İlk yanıt değişikliğinde (evet/hayır) JND seviyesinde 2 birim artma ya da azalma olur. Sonraki yanıt değişikliğinde JND seviyesinde değişiklik 1 birime kadar düşer. Yanıt değişikliği sırasındaki JND değerlerinin ortalaması algılayıcı eşik olarak tanımlanır. Bu algoritim diğerlerine göre zaman kazandırıcı, güvenilir olması nedeniyle CASE IV çalışmalarında en çok tercih edilen algoritimdir.¹⁵⁹

3. MATERYAL ve METOD

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı (ABD) Romatoloji Ünitesi'nde gerçekleştirildi. İç Hastalıkları ABD Romatoloji Ünitesine Nisan- Eylül 2013 tarihleri arasında sistemik skleroz tanısıyla başvuran hastalar çalışmaya alındı. Her hasta ayrıntılı medikal öykü ve fizik muayene ile değerlendirildi, boy / kilo ölçümleri yapılarak kaydedildi. Hastalık tutulumlarına ait bulgu ve laboratuvar sonuçlarına hastane veri tabanı ve hasta dosyalarından ulaşıldı. Tüm hastalara periferik nöropati varlığı açısından *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) anketi (Ek-1) ve *Small Fiber Neuropathy Symptoms Inventory Questionnaire* (SFN-SIQ) anketi (Ek-2) uygulandı.^{168, 169} Hastalara monofilament (yüzeyel dokunma), pin-prick (yüzeyel ağrı) testlerini ve refleks muayenelerini (patella, aşil) içeren nörolojik muayene yapıldı. Kalın ve ince lif tutulumlarının belirlenmesi amacı ile hastalar kantitatif duyu testi ile değerlendirildi. Hastalara ait verilerinin kaydı için bir bilgisayarda veri tabanı oluşturuldu.

3.1 Çalışmaya Alınma Kriterleri

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Romatoloji Ünitesi'nde sistemik skleroz tanısı ile izlenen ve 1980 ACR sistemik skleroz klasifikasyon kriterlerini karşılayan hastalar sıralı olarak çalışmaya alındı.¹³⁷

3.2 Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Çalışmaya onam vermeyen hastalar
- Kooperasyonu yeterli olmayan hastalar
- Ekstremitte deformasyonu nedeniyle işlem yapılamayan hastalar
- Diabetes mellitus varlığı, gebelik

3.3 Sistemik Skleroz Hastalarının Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Belirlenmesi

Medikal öykü ve fizik muayeneleri tekrarlanan, hastane dosyalarından organ tutulumları ve laboratuvar değerleri kaydedilen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi ve gruplandırılması Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1 Sistemik Skleroz Hastalarında Organ Tutulumlarının Sınıflandırılması

| | |
|--|--|
| Hastalık süresi | Raynaud fenomeni dışı hastalık ilişkili ilk semptom veya bulgunun ortaya çıkması sonrası geçen zaman. |
| Cilt tutulumu | Hastalık süresince fizik muayenelerinde saptanan en yaygın cilt tutumuna göre hastalar limitli ve difüz hastalar olarak sınıflandırıldı. |
| mRDS | Fizik muayeneleri sırasında 17 ayrı cilt bölgesinden skorlama yapılarak elde edildi. |
| Raynaud fenomeni | Öykü, fizik muayene ve dosya kayıtları incelenerek belirlendi (var / yok). |
| Dijital ülser | Herhangi bir zamanda pitting skar, dijital ülser veya gangren varlığı (var / yok). |
| GIS | Uzun süresi gastrointestinal sistem tutulumuna ait tipik semptomların varlığı veya laboratuvar/ görüntüleme yöntemleri ile tutulum varlığının tespit edilmesi (var / yok). |
| İAH | YRBT bulgularına göre değerlendirildi (var / yok). |
| PAH | Sağ kalp kateter sonuçlarına göre değerlendirildi (oPAB \geq 25 mmHg ve kama basıncı \leq 15 mmHg; pulmoner basınç artışının başka bir nedeni olmaması) (var / yok). |
| Kardiyak tutulum | Laboratuvar yöntemleri ile (ekokardiyografi, elektrokardiyografi, anjiyografi vb.) dokümente edilmiş semptomatik kardiyak tutulumu olan hastalar (var / yok). |
| Artrit | Eklemler şişliği tarifleyen ve/veya fizik muayenelerinde hassas ve şiş eklemi tespit edilmiş hastalar (var / yok). |
| Nörolojik tutulum | Fizik muayene, monofilament testi, MNSI anket skoru (\geq 4) (var / yok), SFN-SIQ anket skoru (mean \pm SD) |
| Otoantikolar | ANA, anti-SCL-70 antikor, anti sentromer antikor pozitifliği |
| Kapilleroskopik bulgular | Kapilleroskopik inceleme bulgularına göre; normal, erken, aktif ve geç dönem skleroderma paternleri olarak gruplandırıldı |
| mRDS: Modifiye Rodnan Deri Skoru, İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı, GIS: Gastrointestinal sistem, YRBT: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi, oPAB: ortalama Pulmoner Arter Basıncı, MNSI: <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i> , <i>Small Fiber Neuropathy Symptoms Inventory Questionnaire</i> (SFN-SIQ) anketi, SD: Standart deviasyon, ANA: Anti-nükleer Antikor | |

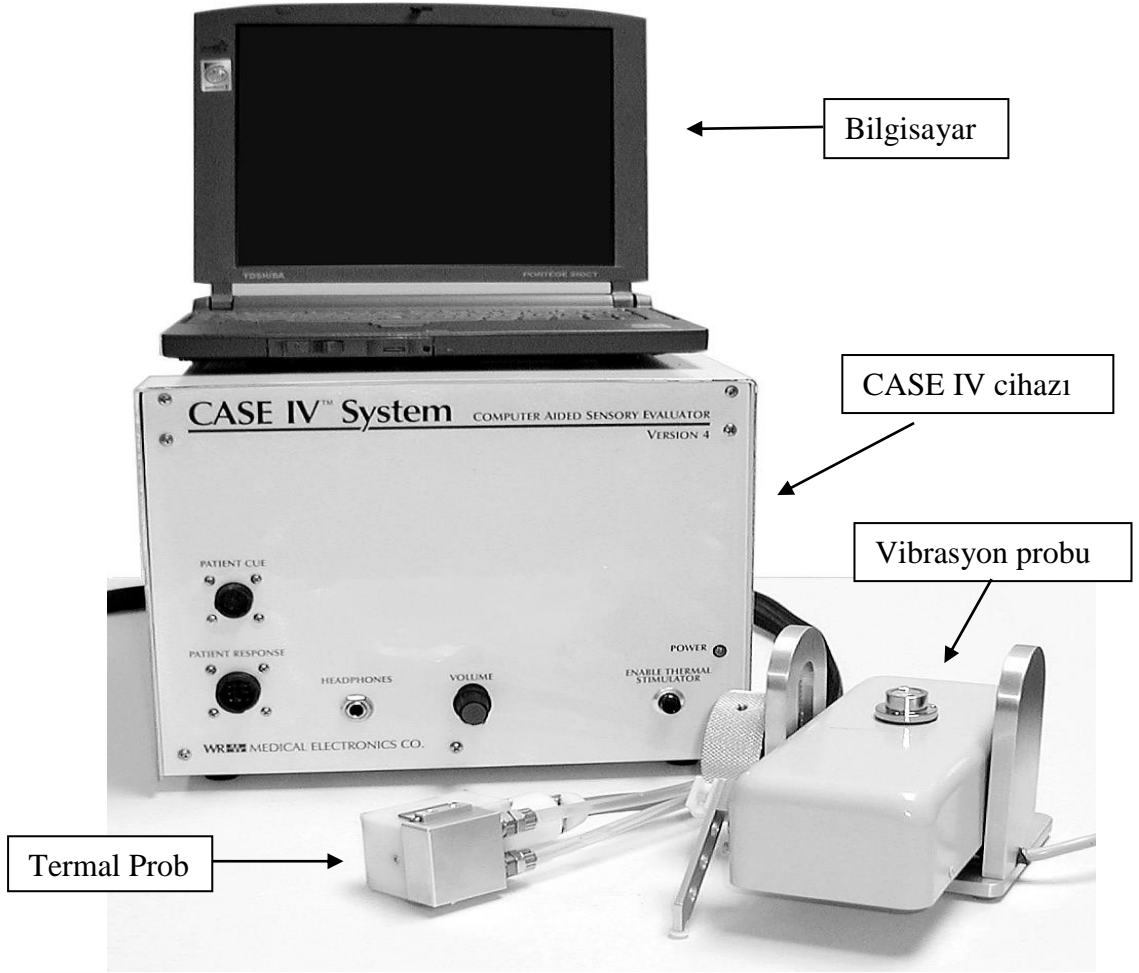
Dijital ülser varlığı; her hangi bir dönemde pitting skar, ülserasyon ya da gangren varlığı olarak kabul edildi. Hastalarda farklı iki zamanda farklı ülser gelişimi olması, rekürrens olarak değerlendirildi. Alt ekstremitede ülseri

olan hastalar kaydedildi. Hastaların çalışmaya alındığı dönemde ülserleri mevcutsa, aktif ülseri olan hastalar olarak kabul edildi.

Sistemik skleroz hastalarında diğer organ tutulumları (skleroderma renal kriz, miyozit gibi) hastaların değerlendirilmesi sonrası kaydedildi. Eşlik eden diğer komorbid hastalıklar ve otoimmün hastalık varlığı, otoantikör pozitiflikleri kaydedildi.

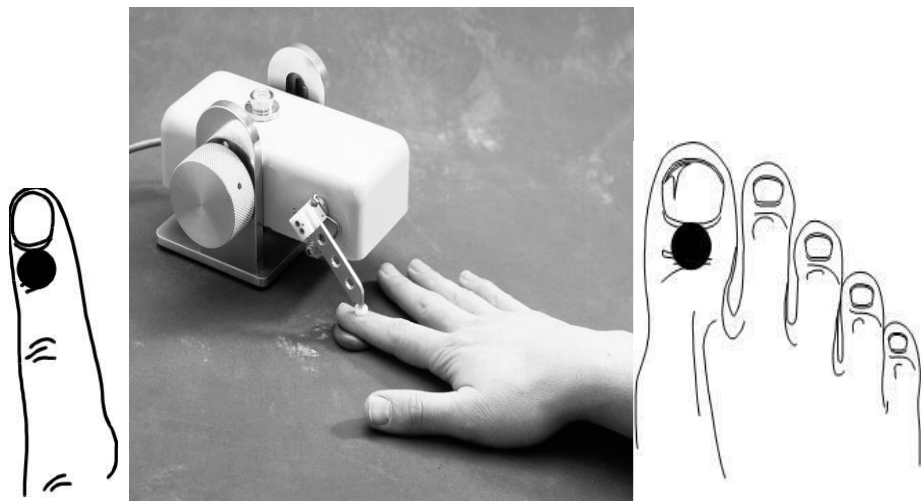
3.4 Kantitatif Duyu Testi Değerlendirmesi

Kantitatif duyu testi, CASE IV (WR Medical Electronics, Stillwater, Minnesota) cihazı kullanılarak tüm hastalara uygulandı (Resim-3.1). KDT ile değerlendirme hastaların sol ayak ve her iki eline uygulandı. Vibrasyon probu her iki el 2. parmakta tırnak yatağı proksimali ve distal interfalangeal eklem arasındaki bölgeye, sol ayakta ise 1. parmakta tırnak yatağı proksimali ve 1. metatarsofalangeal eklem arasındaki bölgeye uygulandı (Resim-3.2). Termal prob her iki el dorsumunda 2-3 metakarpofalangeal eklem proksimalindeki bölgeye, sol ayakta dorsumunda 1-2 metatarsofalangeal eklemler proksimalindeki bölgeye uygulandı (Resim-3.3)). Vibrasyon ve termal algılama eşiklerini değerlendirmeleri için method of levels ve 4, 2, and 1 *stepping* algoritimi kullanıldı. Her bir ekstremitenin değerlendirilmesi sırasında; başlangıçta hastaya yoğunluğu ve süresi daha öncede tanımlanmış bir deneme uyarısı verildi (JND 13). Uyarının sonunda hastaya uyarıyı algılayıp algılamadığı soruldu. Hastanın uyarı algılamadığı her seferde, uyarı eşiği 1 JND arttırıldı. Hasta deneme uyarısını algıladıktan sonra hastaya bilgisayar kaynaklı otomatik uyarı algoritmasına geçildi. Bu algoritim her test için 20 uyarı denemesi içerir. Bunlardan 5 tanesinde (null stimulus) herhangi bir uyarı verilmez. Bu boş uyarılar test içinde rastgele dağılımdadır. Hastaya uyarıyı algılayıp algılamadığını elindeki düğmeye basarak evet ya da hayır şeklinde cevap vermesi sağlandı.



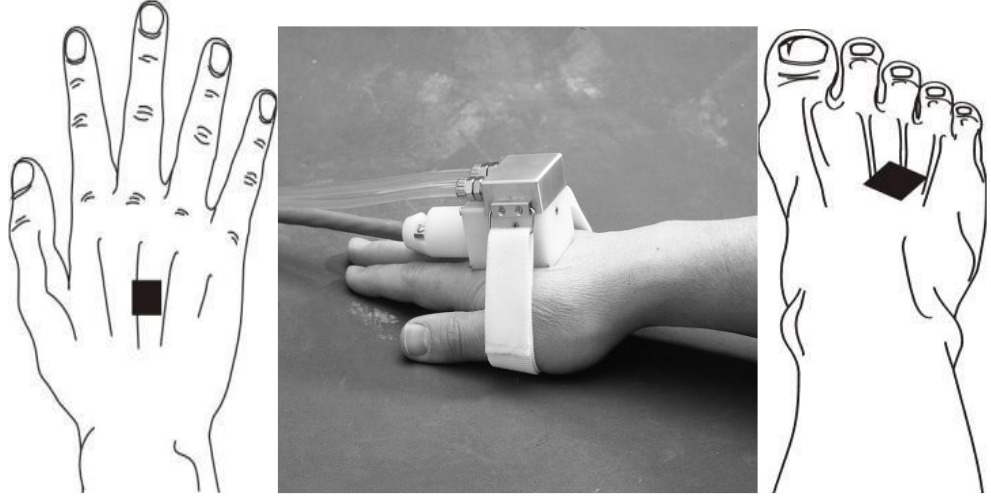
(Fotograflar CASE IV (WR Medical Electronics, Stillwater, Minnesota) kullanım kılavuzundan alınmıştır)

Resim 3.1 CASE IV Sistemi



(Fotograflar CASE IV (WR Medical Electronics, Stillwater, Minnesota) kullanım kılavuzundan alınmıştır)

Resim 3.2 Vibrasyon Algı Eşiği Ölçümü



(Fotografklar CASE IV (WR Medical Electronics, Stillwater, Minnesota) kullanım kılavuzundan alınmıştır)

Resim 3.3 Termal Algı Eşiği Ölçümü

Test sonuçlarının yorumlanmasında *Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects* çalışmasının yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler ve ölçüm bölgesi ile eş normatif verileri kullanılmıştır.^{170, 171} Eşik değeri olanlar >99 persentil olan hastalar artmış eşik değerine sahip hastalar olarak tanımlandı.

3.5 İstatistiksel Analiz

Veriler 'SPSS 18.0 for Windows' ile analiz edildi. Verilerinin dağılımı Kolmogorov-Simironov testi ile değerlendirildi. Değerler aksi belirtilmedikçe ortalama \pm standart deviasyon olarak ifade edilmiştir. Numerik verilerin karşılaştırılması Mann-Whitney U-testi ile nominal verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında $p \leq 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma 50 sistemik sklerozlu hasta ile yapıldı. Taranan 55 sistemik skleroz hastasından; iki hasta eş zamanlı diabetes mellitus tanısı olması, 2 hasta şiddetli el deformiteleri ve 1 hasta koopere olmaması nedenleri ile kantitatif duyu testi ile değerlendirmesi yapılamadığı için çalışmaya alınmadı.

Hastaların %92 (46 hasta)'si kadındı, ortalama yaşları 47 ± 12 , ortalama hastalık süresi $11,3 \pm 7,2$ yıl, %60 (30 hasta) hasta limitli, %40 (20 hasta) difüz sistemik skleroz idi. Hastaların medyan mRDS 7 (minimum - maksimum 3-29)'idi. Hastaların %66 (33 hasta)'sında dijital ülser ya da pitting skar öyküsü vardı. Hastaların demografik özellikleri Tablo-4.1'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Sistemik Skleroz Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri (n=50)

| | |
|-----------------------------------|----------------|
| Cinsiyet (kadın / erkek) | 46 / 4 |
| Yaş (yıl) | 47 ± 12 |
| Hastalık süresi (yıl) | 9,3 (1 - 40) * |
| Hastalık tipi (limitli / difüz) | 30 / 20 |
| mRDS | 7 (9-23) * |
| Dijital ülser/pitting skar öyküsü | %66,0 (33) |
| Raynaud Fenomeni | %100,0 (50) |
| İAH | %62,0 (31) |
| GIS | %93,9 (46/49) |
| Artrit/artralji | %52,1 (25/48) |
| ANA | %81,0 (39/48) |
| Anti-Topoizomeraz-I | % 59,6 (28/47) |
| Anti-sentromer | % 20,0 (9/45) |

,mRDS: Modifiye Rodnan deri skoru, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, GIS: Gastrointestinal sistem, ANA: Anti nükleer antikor, * medyan (minimum - maksimum)
Bir hastada kardiyak tulum, 2 hasta pulmoner arteriyel hipertansiyon, 3 hastada eşlik eden miyozit, 3 hastada da kronik karaciğer hastalığı vardı.

Hastaların %42,0 (21 hasta)'sinde nörolojik muayenelerinde anormal bulgu olduğu saptandı. Bu hastaların tamamında derin tendon reflekslerinde

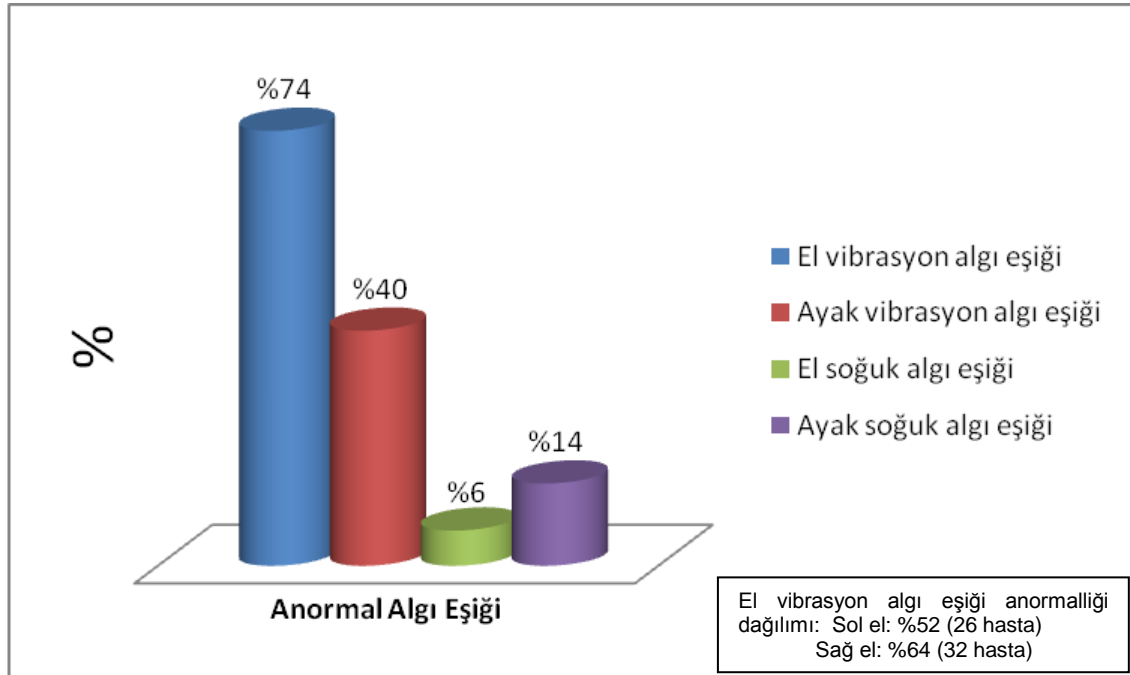
(aşil veya patellar tendon refleksi) azalma veya kayıp vardı. İki hastada (%4,0) kuvvet kaybı, 2 hastada (%4,0) yüzeysel ağrı duyu muayenesinde duyu kaybı vardı. Monofilamet testi tüm hastalarda normaldi. Motor kaybı olan hastaların bir tanesinde polio sekeli mevcuttu, diğerinde ise lomber disk herni operasyonu öyküsü vardı. Bu hastalarda alt ekstremitte KDT ölçümleri hastalık tutulumu olmayan taraftan yapıldı (sağ alt ekstremitte). İstatistiksel analiz yapılırken bu hastalar nörolojik muayenesi bozuk olan hasta grubundan çıkarıldı.

Tarama yapılan hastaların 10 (%20,0) tanesinde MNSI skoru ≥ 4 'dü, sadece 1 hastada MNSI skoru ≥ 7 'idi. Hastaların SFN-SIQ anketi medyan skorları 8 (minimum – maksimum 0 -22)'di.

Kantitatif duyu testi ile değerlendirilen sistemik sklerozlu hastaların % 84,0 (42 hasta)'ünde vibrasyon ya da soğuk algı eşiklerinden herhangi birinde anormallik saptandı. Hastaların %80,0 (40 hasta)'ninde vibrasyon algı eşiğinde, %20,0 (10 hasta)'sinde soğuk-algı eşiğinde anormallik varken, 8 (%16,0) hastada hem vibrasyon hem de soğuk algı eşiğinde anormallik vardı. Sistemik skleroz hastalarının el ve ayak vibrasyon ve soğuk algı eşik anormalliklerinin dağılımı Şekil-4.1'de gösterilmiştir.

Sistemik sklerozlu hastalarda el vibrasyon bozukluğu olan hasta sayısı ayak vibrasyon bozukluğu olan hastalardan belirgin olarak yüksekti. Ancak el ve ayak vibrasyonu bozuk olan hasta sayıları arasında istatistiksel fark yoktu (37 (%74,0) hastaya karşı 20 (%40,0) hasta; $p = 0,197$).

Vibrasyon, soğuk algı eşiği anormalliği olan ve olmayan hastalar ya da herhangi birinde anormalliği olan ve olmayan hastaların ortalama yaşları, ortalama mRDS, ortalama hastalık süresi ve hastalık tipleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). (Tablo-4.2)



Şekil 4.1 Sistemik Skleroz Hastalarında Anormal Duyusal Eşik Değerlerinin Dağılımı (n=50)

Tablo 4.2 Sistemik Skleroz Hastalarında Demografik Özelliklerinin KDT Bulguları ile Karşılaştırılması

| | Vibrasyon Algı Eşiği | | p | Soğuk Algı Eşiği | | p | Vibrasyon veya Soğuk Algı Eşiği | | p |
|-------------------------------------|----------------------|--------------------------|-------|----------------------|--------------------|-------|---------------------------------|--------------------------|-------|
| | Normal n=10 | Anormal n=40 | | Normal n=40 | Anormal n=10 | | Normal n=8 | Anormal n=42 | |
| Yaş mean (SD) (yıl) | 52 ± 12 | 46 ± 12 | 0,186 | 47 ± 13 | 47 ± 12 | 0,875 | 50 ± 13 | 47 ± 12 | 0,483 |
| mRDS medyan (min.-maks.) | 5,5 (3-29) | 7 (3-29) | 0,754 | 7 (3-29) | 5 (3-21) | 0,335 | 5 (3-29) | 7 (3-29) | 0,344 |
| Sistemik skleroz tipi difüz limitli | 5 (%50) 5 (%50) | 15 (%37,5) 25 (%62,5) | 0,47 | 16 (%40) 24 (%60) | 4 (%40) 6 (%60) | 1 | 4 (%50) 4 (%50) | 16 (%38,1) 26 (%61,9) | 0,697 |
| Hastalık süresi mean (SD) (yıl) | 14,3 ± 10,2 | 10,5 ± 6,2 | 0,263 | 11,4 ± 6,3 | 11 ± 10,4 | 0,343 | 12,1 ± 5,0 | 11,1 ± 7,6 | 0,333 |

SD: Standart deviasyon mRDS: Modifiye Rodnan deri skoru

Vibrasyon, soğuk algı eşiği anormalliği olan ve olmayan hastalar ya da herhangi birinde anormalliği olan ve olmayan hastaların nörolojik muayene bulguları (patellar, aşıllı derin tendon reflekslerinde azalma ya da kayıp, pin-prick testinde azalma), MNSI VE SFN-SIQ anket sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). (Tablo- 4.3)

Tablo 4.3 Sistemik Skleroz Hastalarının Nörolojik Değerlendirmelerinin KDT Bulguları ile Karşılaştırılması

| | Vibrasyon Algı Eşiği | | p | Soğuk Algı Eşiği | | p | Vibrasyon veya Soğuk Algı Eşiği | | p |
|---|------------------------|--------------------------|-------|-------------------------|-------------------------|-------|---------------------------------|--------------------------|-------|
| | Normal n=10 | Anormal n=38 | | Normal n=40 | Anormal n=8 | | Normal n=8 | Anormal n=40 | |
| NMB Normal Anormal | 6 (%60) 4 (%40) | 23 (%60,5) 15 (%39,5) | 1 | 26 (%65,0) 14 (%35) | 3 (%37,5) 5 (%62,5) | 0,236 | 5 (%62,5) 3 (37,5) | 24 (%60) 16 (%40) | 1 |
| | Normal n=10 | Anormal n=40 | | Normal n=40 | Anormal n=10 | | Normal n=8 | Anormal n=42 | |
| MNSI < 4 ≥ 4 | 10 (%100) - | 30 (%75) 10 (%25) | 0,179 | 31 (%77,5) 9 (%22,5) | 9 (%90) 1 (%10) | 0,663 | 8 (%100) - | 32 (%76,2) 10 (%22,8) | 0,184 |
| SFN-SIQ mean (SD) | 8,8 ± 5,9 | 8,0 ± 5,1 | 0,679 | 8,2 ± 5,1 | 7,9 ± 5,7 | 0,779 | 7,1 ± 4,0 | 8,3 ± 5,4 | 0,680 |
| <p>NMB: Nörolojik muayene bulguları MNSI: <i>Michigan Neuropathy Screening Instrument</i> SFN-SIQ: <i>Small Fiber Neuropathy Symptoms Inventory Questionnaire</i> SD: Standart deviasyon</p> | | | | | | | | | |

Hastaların %60,0 (30 hasta)'ında dijital ülser öyküsü vardı. Tüm hastaların dijital ülserleri rekürren karakterde idi. Üç hastanın dijital ülserleri olmadan yalnızca pitting skar öyküsü vardı. Dijital ülser/ pitting skar öyküsü olan ve olmayan hastaların vibrasyon/soğuk algı eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). (Tablo-4.4) Hastaların % 16,0 (8 hasta)'sında ayakta ülseri öyküsü vardı. Ayakta ülser öyküsü olan ve olmayan hastaların vibrasyon/soğuk algı eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). Hastaların %14,0 (7 hasta)'ünde çalışmaya alındıkları dönemde aktif dijital ülserleri vardı. Aktif dijital ülseri olan ve olmayan hastaların vibrasyon/soğuk algı eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). (Tablo-4.4)

Tablo 4.4 Sistemik Skleroz Hastalarının Dijital Ülser Özelliklerinin ve KDT Bulguları ile Karşılaştırılması

| | Vibrasyon | | p | Soğuk | | p | Vibrasyon veya Soğuk | | p |
|---|----------------|-----------------|-------|----------------|-----------------|-------|----------------------|-----------------|-------|
| | Normal n=10 | Anormal n=40 | | Normal n=40 | Anormal n=10 | | Normal n=8 | Anormal n=42 | |
| DU ya da PS öyküsü | | | | | | | | | |
| Yok | 1 (%10) | 16 (%40) | 0,134 | 13 (%32,5) | 4 (%40) | 0,717 | 1 (% 12,5) | 16 (%38,1) | 0,237 |
| Var | 9 (%90) | 24 (%60) | | 27 (%67,5) | 6 (%60) | | 7 (%87,5) | 26 (%61,9) | |
| Ayakta Ülser | | | | | | | | | |
| Yok | 8 (%80) | 34 (%85) | 0,653 | 32 (%80) | 10 (%100) | 0,184 | 6 (%75) | 36(%85,7) | 0,598 |
| Var | 2 (%20) | 6 (%15) | | 8 (%20) | 0 | | 2 (%25) | 6 (%14,3) | |
| Aktif ülseri olanlar | | | | | | | | | |
| Yok | 8 (%80) | 35 (%87,5) | 0,616 | 33 (82,5) | 10 (%100) | 0,139 | 6 (%75) | 37(%88,1) | 0,31 |
| Var | 2 (%20) | 5 (%12,5) | | 7 (%17,5) | 0 | | 2 (%25) | 5 (%11,9) | |
| DU: Dijital Ülser PS: Pitting Skar | | | | | | | | | |

Ayakta ülseri olan ve olmayan hastaların ayak vibrasyon ve soğuk algı eşikleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). (Tablo-4.5)

Tablo 4.5 Sistemik Skleroz Hastalarında Ayak Ülser Varlığının KDT Değerlerine Göre Dağılımı

| | Ayak Vibrasyon | | p | Ayak Soğuk | | p | Ayak Vibrasyon veya Soğuk | | p |
|----------------------------|-------------------------|---------------------|-------|-------------------------|----------------|-------|---------------------------|-------------------------|---|
| | Normal n=30 | Anormal n=20 | | Normal n=43 | Anormal n=7 | | Normal n=27 | Anormal n=23 | |
| Ayakta Ülser Yok Var | 26 (%86,7) 4 (%13,3) | 16 (%80) 4 (%20) | 0,697 | 35 (%81,4) 8 (%18,6) | 7 (%100) 0 | 0,580 | 23 (%85,2) 4 (%14,8) | 19 (%82,6) 4 (%17,4) | 1 |

Hastaların dijital ülser / pitting skar öyküsü, ayakta ülseri olan ve olmayan hastaların ortalama sıcak algı eşik değerleri istatistiksel olarak farklı değildi ($p > 0,05$). Ancak aktif dijital ülseri olan hastaların, olmayan hastalara göre ortalama sıcak algı eşığı daha düşüktü ($8,0 \pm 2,2$ vs $9,4 \pm 3,2$; $p = 0,024$). (Tablo- 4.6)

Tablo 4.6 Sistemik Skleroz Hastalarında Dijital Ülser Özelliklerinin Ortalama Sıcak Algı Eşığı Değerleri ile Karşılaştırılması

| | Dijital Ülser/ Pitting Skar | | p | Ayakta Ülser | | p | Aktif Ülser | | p |
|--------------------------|--------------------------------|----------------|-------|----------------|----------------|-------|----------------|----------------|-------|
| | Yok n=17 | Var n=33 | | Yok n=42 | Var n=8 | | Yok n=43 | Var n=7 | |
| Sıcak Algı Eşığı(JND) | | | | | | | | | |
| Sağ-EI mean (SD) | 9,6 \pm 3,1 | 9,6 \pm 2,8 | 0,666 | 9,5 \pm 2,8 | 9,8 \pm 3,1 | 0,668 | 9,6 \pm 2,9 | 8,9 \pm 2,3 | 0,518 |
| Sol-EI- mean (SD) | 8,6 \pm 3,0 | 9,5 \pm 3,2 | 0,485 | 9,1 \pm 2,7 | 9,6 \pm 5,0 | 0,278 | 9,4 \pm 3,2 | 8,0 \pm 2,2 | 0,024 |
| Sol- Ayak mean (SD) | 15,0 \pm 5,7 | 15,7 \pm 5,5 | 0,862 | 15,3 \pm 5,5 | 16,4 \pm 5,5 | 0,928 | 15,8 \pm 5,4 | 13,5 \pm 6,1 | 0,188 |

JND: Just Noticable Difference

Vibrasyon ya da soğuk algı eşiği anormalliği olan ve olmayan hastalar arasında İAH, gastrointestinal tutulumu, artrit/artralji yakınmaları olan hasta sayıları farklı değildi (Hepsi için $p > 0.05$). (Tablo-4.7)

Vibrasyon ya da soğuk algı eşiği anormalliği olan ve olmayan hastalar arasında, ANA, anti topoizomeraz-I, Anti-sentromer antikorları pozitifliği açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu, (Hepsi için $p > 0.05$). Otoantikorların kantitatif duyu testi sonuçlarına göre dağılımı Tablo-4.8'de gösterilmektedir.

Tablo 4.7 Sistemik Skleroz Hastalarında Organ Tutulumu ve KDT Bulgularının Karşılaştırılması

| | Vibrasyon | | p | Soğuk | | p | Vibrasyon veya Soğuk | | p |
|----------------|-------------|--------------|-------|-------------|--------------|-------|----------------------|--------------|-------|
| | Normal n=10 | Anormal n=40 | | Normal n=40 | Anormal n=10 | | Normal n=8 | Anormal n=42 | |
| İAH | | | | | | | | | |
| Yok | 5 (%50) | 14 (%35) | 0,474 | 16 (%40) | 3 (%30) | 0,722 | 4 (%50) | 15 (%) | 0,459 |
| Var | 5 (%50) | 26 (%65) | | 24 (%60) | 7 (%70) | | 4 (%50) | 27 (%) | |
| GIS | | | | | | | | | |
| Yok | 1 (%10) | 2 (%5,1) | 0,504 | 1 (%2,6) | 2 (%20) | 0,102 | - | 3 (%7,3) | 1 |
| Var | 9 (%90) | 37 (%94,9) | | 38 (%97,4) | 8 (%80) | | 8 (%80) | 38(%92,7) | |
| Art./A. | | | | | | | | | |
| Yok | 4 (%40) | 19 (%50) | 0,727 | 17 (%44,7) | 6 (%60) | 0,487 | 3 (%37,5) | 20 (%50) | 0,703 |
| Var | 6 (%60) | 19 (%50) | | 21(%55,3) | 4 (%40) | | 5(%62,5) | 20 (%50) | |

Art/A: Artrit/Artaralji
Bir hastada kardiyak tulum, 2 hasta pulmoner arteriyel hipertansiyon, 3 hastada eşlik eden miyozit, 3 hastada da kronik karaciğer hastalığı vardı.

Tablo 4.8 Sistemik Skleroz Hastalarında KDT Değerlerine Göre Otoantikorların Dağılımı

| | Vibrasyon | | p | Soğuk | | p | Vibrasyon veya Soğuk | | p |
|--------------------|-------------|--------------|-------|-------------|--------------|-------|----------------------|--------------|-------|
| | Normal n=10 | Anormal n=40 | | Normal n=40 | Anormal n=10 | | Normal n=8 | Anormal n=42 | |
| ANA | | | | | | | | | |
| (-) | 4 (%40) | 5 (%13,2) | 0,075 | 6 (%15,4) | 3 (%33,3) | 0,340 | 3 (%37,5) | 6 (%15) | 0,159 |
| (+) | 6 (%60) | 33 (%86,8) | | 33 (%84,6) | 6 (%66,7) | | 5 (%62,5) | 34 (%85) | |
| Anti-SCL-70 | | | | | | | | | |
| (-) | 6 (%60) | 13 (%35,1) | 0,276 | 14 (%36,8) | 5 (%55,6) | 0,453 | 5 (% 62,5) | 14 (%35,9) | 0,240 |
| (+) | 4 (%40) | 24(%64,9) | | 24 (%63,2) | 4 (%44,4) | | 3(%37,5) | 25 (%64,1) | |
| Anti-Sent. | | | | | | | | | |
| (-) | 5(%62,5) | 31 (%83,8) | 0,326 | 30 (81,1) | 6(%75) | 0,651 | 4 (%57,1) | 32(%84,2) | 0,131 |
| (+) | 3 (%37,5) | 6 (%16,2) | | 7 (%18,9) | 2 (%25) | | 3 (%42,9) | 6 (%15,8) | |

ANA: Anti-nükleer Antikor
Anti-sent. :Anti-sentromer Antikor
Anti-SCL-70: Anti topoizomeraz-I antikor

50 sistemik skleroz hastasının 36 tanesinde kapilleroskopik inceleme sonuçlarına ulaşıldı. Kapilleroskopik inceleme sonuçlarına göre; hastaların %5,6 (2 hasta)'sı normal kapilleroskopik paterne, %22,2 (8 hasta)'si erken skleroderma paternine, %41,7 (15 hasta)'si aktif skleroderma paternine, %30,6 (11 hasta)'sı geç skleroderma paternine sahipti. Hastalar istatistiksel analiz yapılırken normal/erken (10 hasta) ve aktif/geç (26 hasta) kapilleroskopik patern olarak gruplandırıldı. Vibrasyon ya da soğuk algı eşiği anormalliği olan ve olmayan hastalar arasında kapilleroskopik patern açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu, (Hepsi için $p > 0.05$). (Tablo-4.9)

Tablo 4.9 Sistemik Skleroz Hastalarında KDT Değerlerine Göre Kapilleroskopik Paternlerin Dağılımı

| Kapilleroskopik patern | Vibrasyon | | p | Soğuk | | p | Vibrasyon veya Soğuk | | p |
|------------------------|------------|--------------|-------|-------------|-------------|---|----------------------|--------------|-------|
| | Normal n=6 | Anormal n=30 | | Normal n=30 | Anormal n=6 | | Normal n=6 | Anormal n=30 | |
| Normal/Erken | 1 (%16,7) | 9 (%30) | 0,655 | 8 (%26,7) | 2 (%33,3) | 1 | 1 (%16,7) | 9 (%30) | 0,655 |
| Aktif/Geç | 5 (%83,3) | 21 (%70) | | 22 (%73,3) | 4 (%66,7) | | 5 (%83,3) | 21 (%70) | |

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda kantitatif duyu testi ile değerlendirilen 50 sistemik skleroz hastasının % 84 (42 hasta)'ünde vibrasyon ya da soğuk algı eşiklerinden herhangi birinde anormallik vardı. Hastaların %80 (40 hasta)'ninde vibrasyon algı eşiğinde, %20 (10)'sinde soğuk-algı eşiğinde anormallik varken, %16 (8 hasta)'sında hem vibrasyon hem de soğuk algı eşiğinde anormallik vardı. Üst ekstremitede vibrasyon algı eşiği anormalliği olan hasta sayısı alt ekstremitede anormallik saptanan hasta sayısından fazla idi. Ancak hasta sayıları arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Dijital ülser öyküsü olan hasta sayısı KDT anormalliği saptanan hastalarda farklı değildi. Vibrasyon ya da soğuk algı eşiği anormalliği olan hastalarda sistemik skleroz organ tutulumları ya da otoantikör pozitifliği oranı farklı değildi.

Sistemik skleroz hastalarında sinir sistemi tutulumu ile ilgili veriler sınırlıdır. Bugüne değin yapılmış çalışmaların birçoğu kısıtlı hasta sayısı içermekte ya da retrospektif incelemelerdir.¹²³ Sinir sistemi tutulumu sıklığı sistemik skleroz hastalarında %1-40 arasında bildirilmiştir.¹²³ Raynaud fenomeni ve sistemik skleroz gastrointestinal sistem tutulumu patogenezinde sinir sistemi tutulumunun önemli rol aldığı düşünülmektedir.^{135, 136} Periferik sinir sistemi tutulumu açısından klinikte sıklıkla trigeminal nevralsi (%16,5), periferik sensörinöral nöropati (%14,3) veya tuzak nöropati (%9,3) ile karşılaşılmaktadır.¹²³ Bizim çalışmamızda KDT ile vibrasyon ya da soğuk algı eşiği anormalliği saptanan hasta oranı %84'dü ve daha önce bildirilen periferik sinir sistemi tutulumu oranlarından belirgin yüksekti. Sistemik skleroz hastalarında KDT ile yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde (%40- 56 gibi) yüksek oranlar bulunmuştu.^{130, 172} Bu farklılık muhtemelen kullanılan tekniğin duyarlılığının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Daha önce diabetes mellitus hastalarında yapılan çalışmalar ile KDT'nin EMG veya MNSI skoruna göre daha duyarlı bir metot olduğu gösterilmiştir.^{173, 174} Ancak bizim çalışmamızda saptadığımız KDT anormalliği oranı aynı metot kullanılarak yapılan çalışmalardan daha yüksek olması daha önce yapılan çalışmaların yalnızca seçilmiş bir sistemik skleroz hasta grubunda yapılması,

daha kısıtlı sayıda bölgeden yapılan KDT değerlerini içermesi ve hastalık süresinin daha kısa olmasından kaynaklanıyor olabilir.^{130, 172} Sistemik sklerozlu hastalarda deri biyopsisi ile nörolojik tutulumun incelendiği bir çalışmada hastalık süresinin nörolojik değişikliklerin progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹³³ Bizim grubumuzda ortalama hastalık süresi 11 yıldır ve çoğunlukla geç dönemdeki hastaları kapsamaktaydı. Çalışmamızda, literatürdeki KDT çalışmalarından daha yüksek oranda KDT anormalliği saptanması, hasta grubumuzun uzun hastalık süresi ile ilişkili olabilir.

Dijital ülser sistemik skleroz hastalarının %50'sinde görülmektedir. Önemli morbidite nedenidir. Ekstremitte amputasyonları ve sepsise yol açarak mortalite nedeni olabilir.¹¹⁵ Duyusal kayıp diyabetik hastalara benzer şekilde dijital ülser gelişimine katkı sağlıyor olabilir. Sistemik skleroz hastalarında periferik sinir sistemi tutulumunun saptanması dijital ülser gelişiminin önlenmesi ve tedavi planının belirlenmesinde önemli katkı sağlayabilir. Sistemik sklerozlu hastalarda periferik sinir sistemi tutulumunun diğer nöropati yapan hastalıklardan farklı olarak nöronların uzunluğundan bağımsız geliştiği ve daha çok üst ekstremitede saptandığı bildirilmiştir.¹³⁰ Yine dijital ülselerin daha çok üst ekstremitede oluştuğu bilinmektedir.¹¹⁹ Bu bulgular dijital ülser/ periferik sinir sistemi tutulumu ilişkisini destekler diğer bir veri olarak yorumlanabilir. Bizim çalışmamızda KDT anormalliği benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasa da ellerde daha fazlaydı. Ancak dijital ülserli hasta sayısı KDT bozukluğu olan hastalarda farklı değildi. Çok geç dönem hastalarda yapılmış bir çalışma olması bu birliktelikleri gösterememizin nedeni olabilir. Yine dijital ülser gelişiminin multifaktöriyel olması bir diğer açıklayıcı nedendir. Erken dönem difüz sistemik sklerozlu hastalarda siklofosamid tedavisinin yeni ülser gelişimini engelleyebileceği öne sürülmüştür.¹⁷⁵ Raynaud fenomeninde sinir sisteminde oluşan değişiklikler patogeneizde önemli role sahiptir.¹³⁵ Siklofosamid tedavisinin kapilleroskopik değişiklikleri olumlu yönde değiştirdiği bildirilmiştir.¹⁷⁶ Periferik sinir sisteminin mikrovasküler yetersizlik nedeni ile geliştiği düşünüldüğünde immünsüpresif tedavinin periferik sinir sistemi tutulumuna etki ederek bu sonuçlara olumlu yönde katkı sağlıyor olabilir. KDT ile periferik sinir sistemi

tutulunun düzenli olarak değerlendirilmesi bu konuda daha uygun veriler sağlayabilir.

Sistemik sklerozda periferik sinir sistemi tutulumunun difüz hastalıkta daha sık olduğu bildirilmiştir.^{126, 131} Cilt skoru yüksekliği, hastalık süresi periferik sinir sistemi tutulumu ile ilişkilendirilmiş diğer hastalık özellikleridir. Literatürde periferik sinir sistemi tutulumunun otoantikör ilişkisine yönelik veri yoktur, ancak, genel nörolojik tutulumun anti-U1RNP antikörleri ve anti-Scl-70 antikör pozitifliğinde yüksek olduğu bildirilmiştir¹²⁶. Bizim çalışmamızda hastalı süresi veya mRDS ortalaması KDT anormallikleri olan hastalarda olmayan hastalardan farklı değildi. Hastalık tipi (limitli /difüz) ya da otoantikör pozitifliği KDT bozukluğu olan ve olmayan hastalarda farklı değildi. Diğer organ tutulumları ile ilişkisi yoktu. Çalışılan grupta KDT bozukluğu oranının çok yüksek olması bu farklılıkların gösterilememesinin nedeni olabilir. Erken dönemde daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar KDT bozuklukları – klinik arası ilişkinin belirlenmesinde katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada KDT değerlendirilmesinde çarpıcı biçimde vibrasyon algı eşliğinde önemli hasta oranında bozukluk saptanmıştır. KDT'nin diğer sinir iletim çalışmaları gibi objektif periferik sinir sistemi değerlendirme metotlarına üstünlüğü bu yöntem ile ince sinir liflerinin de değerlendirilebilmesidir.¹⁷⁷ Vibrasyon kalın sinir lifleri ile ilişkili bir duyudur. Literatürde sinir iletim çalışmaları ile daha az sayıda hastada periferik sinir sistemi tutulumu saptanması KDT vibrasyonun değerlendirilmesinde duyarlılığının yüksek olması ile açıklanabilir.

Bu çalışma günümüze değin KDT ile en fazla sayıda sistemik skleroz hastasının değerlendirilmesini içermektedir. Sistemik skleroz hastalarında cilt kalınlığındaki artış ve kas-iskelet sistemindeki diğer tutulumlar, nörolojik muayene ile değerlendirmede güçlükler nedeniyle olduğu için, hastalar iki ayrı anket ile değerlendirilmişlerdir. KDT değerlendirilmesi tüm hastalarda üç ayrı bölgeden yapılmıştır. Ancak KDT önemli ölçüde hasta kooperasyonu gerektiren bir test olduğu düşünüldüğünde, sonuçlarımızın dikkatle değerlendirilmesi gerekir. KDT algı eşiklerinin belirlenmesinde *Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects* çalışmasının yaş, cinsiyet,

antropometrik ölçümler ve ölçüm bölgesi ile eş normatif verileri kullanılmıştır.^{170, 171} Kontrol grubumuzun olmaması diğer bir kısıtlılıktır. Yine çalışmamızda hastalar sinir iletim çalışmaları ile değerlendirilmemişlerdir. Hastaların kullandıkları ilaçlar ve sistemik skleroza eşlik eden diğer inflamatuvar hastalıkların periferik sinir sistemine etkileri sonuçların yorumlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Periferik nöropati varlığı otoimmün hastalıklarda vitamin B12 eksikliği, tiroid hormon testi bozuklukları ya da ilaç kullanımına ikincil gelişebilir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz yüksek tutulum oranlarını değerlendirirken hastalık dışı diğer faktörlerinde sonuçlarımızı etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada önemli oranda sistemik skleroz hastasında vibrasyon algı eşiğinde belirgin olmak üzere KDT ile algı eşiği değerlerinde anormallik saptanmıştır. Duyu kaybı başta dijital ülser gelişimi olmak üzere birçok hastalık ilişkili tutulumla katkı sağlıyor olabilir. KDT periferik sinir sistemi tutulumunun değerlendirilmesinde invaziv olmayan, tekrarlanabilir, ucuz ve duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. Sistemik skleroz hastalarında KDT değerlendirilmesinin klinik öneminin belirlenmesi için daha fazla sayıda hasta ile uzun süre takipli tekrarlanan ölçümler içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

- 1- Sistemik skleroz hastalarında periferik sinir tutulumu beklenenden siktir.
- 2- KDT ile algı eşiği değerlendirilmesi ile nörolojik muayene ya da nöropatik tarama anketlerinden daha fazla sayıda hastada duyu kaybı varlığı gösterilebilmektedir.
- 3- Vibrasyon algı eşiği anormalliği en sık gözlenen duyu kaybıdır.
- 4- KDT değerlendirilmesi ile ellerde ayaklara oranla daha fazla sayıda hastada algı eşiği anormalliği saptanmıştır.
- 5- Bu çalışmada sistemik skleroz hastalık süresi ya da cilt kalınlığı ile KDT algı eşiği anormallikleri arasında ilişki gösterilememiştir.
- 6- Dijital ülserli ya da diğer organ tutulumu olan hasta sayısı KDT algı eşiği anormallikleri saptanan hasta grubunda saptanmayan hasta grubuna göre farklı değildir.
- 7- Sistemik skleroz hastalarında KDT değerlendirilmesinin klinik öneminin belirlenmesi için daha fazla sayıda hasta ile uzun süre takipli tekrarlanan ölçümler içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol.* 2012; **8**(1): 42-54.
2. Almeida I, Faria R, Vita P, Vasconcelos C. Systemic sclerosis refractory disease: from the skin to the heart. *Autoimmunity reviews.* 2011; **10**(11): 693-701.
3. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism.* 2008; **37**(4): 223-35.
4. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews.* 2010; **9**(5): A311-8.
5. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2010; **24**(6): 857-69.
6. 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 and rheumatism.* 2003; **48**(8): 2246-55.
7. Reveille JD. Ethnicity and race and systemic sclerosis: how it affects susceptibility, severity, antibody genetics, and clinical manifestations. *Curr Rheumatol Rep.* 2003; **5**(2): 160-7.
8. Zulian F, Martini G. Childhood systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology.* 2007; **19**(6): 592-7.
9. Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009; **48 Suppl 3**: iii3-7.
10. Johnson RW, Tew MB, Arnett FC. The genetics of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2002; **4**(2): 99-107.
11. Allanore Y, Wipff J, Kahan A, Boileau C. Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine.* 2007; **74**(6): 577-83.
12. Allanore Y, Dieude P, Boileau C. Updating the genetics of systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology.* 2010; **22**(6): 665-70.
13. Martin JE, Bossini-Castillo L, Martin J. Unraveling the genetic component of systemic sclerosis. *Human genetics.* 2012; **131**(7): 1023-37.

14. Assassi S, Radstake TR, Mayes MD, Martin J. Genetics of scleroderma: implications for personalized medicine? *BMC medicine*. 2013; **11**: 9.
15. Agarwal SK, Reveille JD. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Current opinion in rheumatology*. 2010; **22**(2): 133-8.
16. Romano E, Manetti M, Guiducci S, Ceccarelli C, Allanore Y, Matucci-Cerinic M. The genetics of systemic sclerosis: an update. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011; **29**(2 Suppl 65): S75-86.
17. Jungel A, Ospelt C, Gay S. What can we learn from epigenetics in the year 2009? *Current opinion in rheumatology*. 2010; **22**(3): 284-92.
18. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Current opinion in rheumatology*. 2000; **12**(6): 520-6.
19. McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010; **83**(7): 763-9.
20. Janowsky EC, Kupper LL, Hulka BS. Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases. *N Engl J Med*. 2000; **342**(11): 781-90.
21. Tabuenca JM. Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. *Lancet*. 1981; **2**(8246): 567-8.
22. Belongia EA, Hedberg CW, Gleich GJ, White KE, Mayeno AN, Loegering DA, et al. An investigation of the cause of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with tryptophan use. *N Engl J Med*. 1990; **323**(6): 357-65.
23. Silver RM, Heyes MP, Maize JC, Quearry B, Vionnet-Fuasset M, Sternberg EM. Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med*. 1990; **322**(13): 874-81.
24. Finch WR, Rodnan GP, Buckingham RB, Prince RK, Winkelstein A. Bleomycin-induced scleroderma. *The Journal of rheumatology*. 1980; **7**(5): 651-9.
25. De Angelis R, Bugatti L, Cerioni A, Del Medico P, Filosa G. Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clinical rheumatology*. 2003; **22**(1): 49-52.
26. Neidhart M, Kuchen S, Distler O, Bruhlmann P, Michel BA, Gay RE, et al. Increased serum levels of antibodies against human cytomegalovirus and prevalence of autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*. 1999; **42**(2): 389-92.

27. Jimenez SA, Diaz A, Khalili K. Retroviruses and the pathogenesis of systemic sclerosis. *Int Rev Immunol*. 1995; **12**(2-4): 159-75.
28. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol*. 1992; **166**(3): 255-63.
29. Fleischmajer R, Perlish JS. Capillary alterations in scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1980; **2**(2): 161-70.
30. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009; **360**(19): 1989-2003.
31. Harrison NK, Myers AR, Corrin B, Soosay G, Dewar A, Black CM, et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991; **144**(3 Pt 1): 706-13.
32. Fleming JN, Nash RA, McLeod DO, Fiorentino DF, Shulman HM, Connolly MK, et al. Capillary regeneration in scleroderma: stem cell therapy reverses phenotype? *PLoS One*. 2008; **3**(1): e1452.
33. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008; **22**(6): 1093-108.
34. Saketkoo LA, Distler O. Is there evidence for vasculitis in systemic sclerosis? *Curr Rheumatol Rep*. 2012; **14**(6): 516-25.
35. Cipriani P, Guiducci S, Miniati I, Cinelli M, Urbani S, Marrelli A, et al. Impairment of endothelial cell differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells: new insight into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*. 2007; **56**(6): 1994-2004.
36. Liakouli V, Cipriani P, Marrelli A, Alvaro S, Ruscitti P, Giacomelli R. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2011; **10**(10): 590-4.
37. Rabquer BJ, Koch AE. Angiogenesis and vasculopathy in systemic sclerosis: evolving concepts. *Curr Rheumatol Rep*. 2012; **14**(1): 56-63.
38. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma - new aspects in pathogenesis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012; **26**(1): 13-24.
39. Szekanecz Z, Koch AE. Endothelial cells in inflammation and angiogenesis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2005; **4**(3): 319-23.
40. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996; **22**(4): 675-94.

41. Pignone A, Scaletti C, Matucci-Cerinic M, Vazquez-Abad D, Meroni PL, Del Papa N, et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis: significant association with vascular involvement and alveolo-capillary impairment. *Clinical and experimental rheumatology*. 1998; **16**(5): 527-32.
42. Manetti M, Guiducci S, Romano E, Ceccarelli C, Bellando-Randone S, Conforti ML, et al. Overexpression of VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, leads to insufficient angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res*. 2011; **109**(3): e14-26.
43. Distler JH, Beyer C, Schett G, Luscher TF, Gay S, Distler O. Endothelial progenitor cells: novel players in the pathogenesis of rheumatic diseases. *Arthritis and rheumatism*. 2009; **60**(11): 3168-79.
44. Rajkumar VS, Sundberg C, Abraham DJ, Rubin K, Black CM. Activation of microvascular pericytes in autoimmune Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*. 1999; **42**(5): 930-41.
45. Abraham DJ, Vancheeswaran R, Dashwood MR, Rajkumar VS, Pantelides P, Xu SW, et al. Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. *Am J Pathol*. 1997; **151**(3): 831-41.
46. Rustin MH, Bull HA, Machin SJ, Koro O, Dowd PM. Serum from patients with Raynaud's phenomenon inhibits prostacyclin production. *J Invest Dermatol*. 1987; **89**(6): 555-9.
47. Kim D, Peck A, Santer D, Patole P, Schwartz SM, Molitor JA, et al. Induction of interferon-alpha by scleroderma sera containing autoantibodies to topoisomerase I: association of higher interferon-alpha activity with lung fibrosis. *Arthritis and rheumatism*. 2008; **58**(7): 2163-73.
48. van Bon L, Cossu M, Radstake TR. An update on an immune system that goes awry in systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology*. 2011; **23**(6): 505-10.
49. Krzyszczyk ME, Li Y, Ross SJ, Ceribelli A, Chan EK, Bubb MR, et al. Gender and ethnicity differences in the prevalence of scleroderma-related autoantibodies. *Clinical rheumatology*. 2011; **30**(10): 1333-9.
50. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2011; **13**(5): R172.

51. Lewandowska K, Ciurzynski M, Gorska E, Bienias P, Irzyk K, Siwicka M, et al. Antiendothelial cells antibodies in patients with systemic sclerosis in relation to pulmonary hypertension and lung fibrosis. *Adv Exp Med Biol.* 2013; **756**: 147-53.
52. Van Praet JT, Van Steendam K, Smith V, De Bruyne G, Mimori T, Bonroy C, et al. Specific anti-nuclear antibodies in systemic sclerosis patients with and without skin involvement: an extended methodological approach. *Rheumatology (Oxford).* 2011; **50**(7): 1302-9.
53. Kraling BM, Maul GG, Jimenez SA. Mononuclear cellular infiltrates in clinically involved skin from patients with systemic sclerosis of recent onset predominantly consist of monocytes/macrophages. *Pathobiology.* 1995; **63**(1): 48-56.
54. Chizzolini C. T lymphocyte and fibroblast interactions: the case of skin involvement in systemic sclerosis and other examples. *Springer Semin Immunopathol.* 1999; **21**(4): 431-50.
55. Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, Lu S, Jimenez SA, Platsoucas CD. Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Immunol.* 2002; **168**(7): 3649-59.
56. Medsger TA, Ivanko DE, Kardava L, Morel PA, Lucas MR, Fuschiotti P. GATA-3 Up-Regulation in CD8+T Cells as a Biomarker of Immune Dysfunction in Systemic Sclerosis, Resulting in Excessive Interleukin-13 Production. *Arthritis and rheumatism.* 2011; **63**(6): 1738-47.
57. Christmann RB, Hayes E, Pendergrass S, Padilla C, Farina G, Affandi AJ, et al. Interferon and Alternative Activation of Monocyte/Macrophages in Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis and rheumatism.* 2011; **63**(6): 1718-28.
58. Eloranta ML, Franck-Larsson K, Lovgren T, Kalamajski S, Ronnblom A, Rubin K, et al. Type I interferon system activation and association with disease manifestations in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases.* 2010; **69**(7): 1396-402.
59. Radstake TR, van Bon L, Broen J, Wenink M, Santegoets K, Deng Y, et al. Increased frequency and compromised function of T regulatory cells in systemic sclerosis (SSc) is related to a diminished CD69 and TGFbeta expression. *PLoS One.* 2009; **4**(6): e5981.
60. Klein S, Kretz CC, Ruland V, Stumpf C, Haust M, Hartschuh W, et al. Reduction of regulatory T cells in skin lesions but not in peripheral blood of patients with systemic scleroderma. *Annals of the rheumatic diseases.* 2011; **70**(8): 1475-81.

61. Fenoglio D, Battaglia F, Parodi A, Stringara S, Negrini S, Panico N, et al. Alteration of Th17 and Treg cell subpopulations co-exist in patients affected with systemic sclerosis. *Clin Immunol*. 2011; **139**(3): 249-57.
62. Fujimoto M, Sato S. B lymphocytes and systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology*. 2005; **17**(6): 746-51.
63. Lafyatis R, O'Hara C, Feghali-Bostwick CA, Matteson E. B cell infiltration in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis and rheumatism*. 2007; **56**(9): 3167-8.
64. Fujimoto M, Sato S. B cell signaling and autoimmune diseases: CD19/CD22 loop as a B cell signaling device to regulate the balance of autoimmunity. *J Dermatol Sci*. 2007; **46**(1): 1-9.
65. Odaka M, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Ishiura N, Kumada S, Matsushita T, et al. Autoantibody-mediated regulation of B cell responses by functional anti-CD22 autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2010; **159**(2): 176-84.
66. Perlish JS, Lemlich G, Fleischmajer R. Identification of collagen fibrils in scleroderma skin. *J Invest Dermatol*. 1988; **90**(1): 48-54.
67. Fleischmajer R, Jacobs L, Schwartz E, Sakai LY. Extracellular microfibrils are increased in localized and systemic scleroderma skin. *Lab Invest*. 1991; **64**(6): 791-8.
68. White B. Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996; **22**(4): 695-708.
69. Postlethwaite AE. Role of T cells and cytokines in effecting fibrosis. *Int Rev Immunol*. 1995; **12**(2-4): 247-58.
70. Varga J, Jimenez SA. Cutaneous sclerosis localized to one limb after immobilization in a patient with CREST syndrome. *The Journal of rheumatology*. 1987; **14**(3): 637-8.
71. Moinzadeh P, Denton CP, Abraham D, Ong V, Hunzelmann N, Eckes B, et al. Biomarkers for skin involvement and fibrotic activity in scleroderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; **26**(3): 267-76.
72. Wei J, Bhattacharyya S, Tourtellotte WG, Varga J. Fibrosis in systemic sclerosis: emerging concepts and implications for targeted therapy. *Autoimmunity reviews*. 2011; **10**(5): 267-75.
73. Leask A, Holmes A, Abraham DJ. Connective tissue growth factor: a new and important player in the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2002; **4**(2): 136-42.

74. Ihn H. The role of TGF-beta signaling in the pathogenesis of fibrosis in scleroderma. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2002; **50**(5): 325-31.
75. Svegliati S, Cancellato R, Sambo P, Luchetti M, Paroncini P, Orlandini G, et al. Platelet-derived growth factor and reactive oxygen species (ROS) regulate Ras protein levels in primary human fibroblasts via ERK1/2. Amplification of ROS and Ras in systemic sclerosis fibroblasts. *J Biol Chem*. 2005; **280**(43): 36474-82.
76. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Mancini M, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; **354**(25): 2667-76.
77. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; **48 Suppl 3**: iii14-8.
78. Steen VD, Medsger TA, Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis and rheumatism*. 2001; **44**(12): 2828-35.
79. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA, Jr. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011; **70**(1): 104-9.
80. Kahaleh MB. Vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Clinical and experimental rheumatology*. 2004; **22**(3 Suppl 33): S19-23.
81. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of rheumatology*. 1988; **15**(2): 202-5.
82. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2000; **27**(1): 155-60.
83. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol*. 2012; **8**(8): 469-79.
84. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2012; **14**(1): 22-9.
85. McMahan ZH, Hummers LK. Systemic sclerosis--challenges for clinical practice. *Nat Rev Rheumatol*. 2013; **9**(2): 90-100.
86. Harrison E, Herrick AL, McLaughlin JT, Lal S. Malnutrition in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; **51**(10): 1747-56.

87. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; **48 Suppl 3**: iii36-9.
88. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007; **66**(7): 940-4.
89. De Santis M, Bosello S, La Torre G, Capuano A, Tolusso B, Pagliari G, et al. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respir Res*. 2005; **6**: 96.
90. Kim DS, Yoo B, Lee JS, Kim EK, Lim CM, Lee SD, et al. The major histopathologic pattern of pulmonary fibrosis in scleroderma is nonspecific interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2002; **19**(2): 121-7.
91. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; **165**(12): 1581-6.
92. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; **177**(11): 1248-54.
93. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, Denton CP, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis and rheumatism*. 2007; **56**(6): 2005-12.
94. Steen VD. The lung in systemic sclerosis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*. 2005; **11**(1): 40-6.
95. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *The Journal of rheumatology*. 2006; **33**(2): 269-74.
96. Fischer A, Bull TM, Steen VD. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis care & research*. 2012; **64**(3): 303-10.
97. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G, Rubin LJ, McLaughlin VV. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2007; **131**(6): 1917-28.

98. Ramirez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: clinical manifestations, pathophysiology, evaluation, and management. *Treat Respir Med*. 2004; **3**(6): 339-52.
99. Matucci-Cerinic M, Steen V, Nash P, Hachulla E. The complexity of managing systemic sclerosis: screening and diagnosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; **48 Suppl 3**: iii8-13.
100. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008; **34**(1): 181-90; viii.
101. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA, Jr., Steen VD, Uretsky BF, Owens GR, et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med*. 1984; **310**(3): 142-8.
102. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Nitenberg A, et al. Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 1986; **314**(22): 1397-402.
103. Candell-Riera J, Armadans-Gil L, Simeon CP, Castell-Conesa J, Fonollosa-Pla V, Garcia-del-Castillo H, et al. Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*. 1996; **39**(7): 1138-45.
104. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis and rheumatism*. 2000; **43**(11): 2437-44.
105. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002; **81**(2): 139-53.
106. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; **48 Suppl 3**: iii45-8.
107. Medsger TA, Jr., Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med*. 1971; **75**(3): 369-76.
108. Medsger TA, Jr., Masi AT. Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. *J Chronic Dis*. 1973; **26**(10): 647-60.
109. Livi R, Teghini L, Pignone A, Generini S, Matucci-Cerinic M, Cagnoni M. Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without clinical signs of kidney involvement. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002; **61**(8): 682-6.

110. Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, Medsger TA, McDonald RH, Jr., Steen VD, et al. Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1983; **62**(6): 335-52.
111. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, Sahhar J, Micallef M, Paspaliaris W, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther*. 2011; **13**(6): R211.
112. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezne A, Agard C, Mehrenberger M, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008; **67**(1): 110-6.
113. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Muller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; **48 Suppl 3**: iii32-5.
114. Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *The Journal of rheumatology*. 2005; **32**(4): 642-8.
115. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; **48 Suppl 3**: iii19-24.
116. Hummers LK, Wigley FM. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003; **29**(2): 293-313.
117. Chung L, Fiorentino D. Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2006; **5**(2): 125-8.
118. Sunderkotter C, Herrgott I, Bruckner C, Moinzadeh P, Pfeiffer C, Gerss J, et al. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol*. 2009; **160**(4): 835-43.
119. Amanzi L, Braschi F, Fiori G, Galluccio F, Miniati I, Guiducci S, et al. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; **49**(7): 1374-82.
120. 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. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2012; **41**(6): 801-14.

121. Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y, et al. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *The Journal of rheumatology*. 2010; **37**(7): 1488-501.
122. Ranque B, Authier FJ, Le-Guern V, Pagnoux C, Berezne A, Allanore Y, et al. A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009; **68**(9): 1474-7.
123. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: A systematic review. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2013; **43**(3): 335-47.
124. Herrick AL. Neurological involvement in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1995; **34**(11): 1007-8.
125. Lee P, Bruni J, Sukenik S. Neurological manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *The Journal of rheumatology*. 1984; **11**(4): 480-3.
126. Hietarinta M, Lassila O, Hietaharju A. Association of anti-U1RNP- and anti-Scl-70-antibodies with neurological manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *Scandinavian journal of rheumatology*. 1994; **23**(2): 64-7.
127. 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.
128. Tagliafico A, Panico N, Resmini E, Derchi LE, Ghio M, Martinoli C. The role of ultrasound imaging in the evaluation of peripheral nerve in systemic sclerosis (scleroderma). *Eur J Radiol*. 2011; **77**(3): 377-82.
129. Knupp-Oliveira S, Cerinic MM. Polyneuropathy as initial manifestation of systemic sclerosis (scleroderma). *Scandinavian journal of rheumatology*. 1999; **28**(4): 260-1.
130. Poncelet AN, Connolly MK. Peripheral neuropathy in scleroderma. *Muscle & nerve*. 2003; **28**(3): 330-5.
131. Hietaharju A, Jantti V, Korpela M, Frey H. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome and scleroderma. *Acta neurologica Scandinavica*. 1993; **88**(4): 299-308.
132. Dyck PJ, Hunder GG, Dyck PJ. A case-control and nerve biopsy study of CREST multiple mononeuropathy. *Neurology*. 1997; **49**(6): 1641-5.

133. Manneschi LI, Del Rosso A, Milia AF, Tani A, Nosi D, Pignone A, et al. Damage of cutaneous peripheral nervous system evolves differently according to the disease phase and subset of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; **44**(5): 607-13.
134. Di Trapani G, Tulli A, La Cara A, Laurienzo P, Mazza S, David P. Peripheral neuropathy in course of progressive systemic sclerosis. Light and ultrastructural study. *Acta Neuropathol*. 1986; **72**(2): 103-10.
135. Prete M, Fatone MC, Favoino E, Perosa F. Raynaud's phenomenon: From molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmunity reviews*. 2014.
136. Malandrini A, Selvi E, Villanova M, Berti G, Sabadini L, Salvadori C, et al. Autonomic nervous system and smooth muscle cell involvement in systemic sclerosis: ultrastructural study of 3 cases. *The Journal of rheumatology*. 2000; **27**(5): 1203-6.
137. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*. 1980; **23**(5): 581-90.
138. Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis and rheumatism*. 2001; **44**(3): 735-6.
139. Hudson M, Fritzler MJ, Baron M. Systemic sclerosis: establishing diagnostic criteria. *Medicine (Baltimore)*. 2010; **89**(3): 159-65.
140. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013; **72**(11): 1747-55.
141. Dogan S, Akdogan A, Sahin S. Can end organ damage in scleroderma be predicted based on nail fold dermatoscopy findings? *J Dermatol*. 2012; **39**(4): 416-8.
142. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*. 2008; **58**(12): 3902-12.

143. Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE, Dijkmans BA, Postmus PE, Smulders YM, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009; **68**(2): 191-5.
144. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, D'Amico R, Malagoli V, Giuggioli D, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis and rheumatism*. 2009; **61**(5): 688-94.
145. Sato LT, Kayser C, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. *Acta Reumatol Port*. 2009; **34**(2A): 219-27.
146. Black CM. Scleroderma--clinical aspects. *J Intern Med*. 1993; **234**(2): 115-8.
147. Black CM. Measurement of skin involvement in scleroderma. *The Journal of rheumatology*. 1995; **22**(7): 1217-9.
148. Silman AJ. Scleroderma. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1995; **9**(3): 471-82.
149. Altman RD, Medsger TA, Jr., Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis and rheumatism*. 1991; **34**(4): 403-13.
150. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Annals of the rheumatic diseases*. 2009; **68**(5): 620-8.
151. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, Choudhary SK, Singh U, Misra R, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; **49**(12): 2420-8.
152. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, Tamimi N, Reid C, O'Connell D, et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*. 2011; **63**(3): 775-82.
153. Tzouvelekis A, Galanopoulos N, Bouros E, Kolios G, Zacharis G, Ntoliou P, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulm Med*. 2012; **2012**: 143637.
154. Smith V, Piette Y, van Praet JT, Decuman S, Deschepper E, Elewaut D, et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course

- with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *The Journal of rheumatology*. 2013; **40**(1): 52-7.
155. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghide M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2011; **378**(9790): 498-506.
 156. 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 & research*. 2011; **63 Suppl 11**: S98-111.
 157. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 1995; **22**(7): 1281-5.
 158. Medsger TA, Jr., Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *The Journal of rheumatology*. 1999; **26**(10): 2159-67.
 159. Chong PS, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle & nerve*. 2004; **29**(5): 734-47.
 160. Gruener G, Dyck PJ. Quantitative sensory testing: methodology, applications, and future directions. *J Clin Neurophysiol*. 1994; **11**(6): 568-83.
 161. Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ, et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003; **60**(6): 898-904.
 162. Zinman LH, Bril V, Perkins BA. Cooling detection thresholds in the assessment of diabetic sensory polyneuropathy: comparison of CASE IV and Medoc instruments. *Diabetes care*. 2004; **27**(7): 1674-9.
 163. Shy ME, Frohman EM, So YT, Arezzo JC, Cornblath DR, Giuliani MJ, et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2003; **60**(6): 898-904.

164. Shukla G, Bhatia M, Behari M. Quantitative thermal sensory testing -- value of testing for both cold and warm sensation detection in evaluation of small fiber neuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005; **107**(6): 486-90.
165. Quantitative sensory testing: a consensus report from the Peripheral Neuropathy Association. *Neurology.* 1993; **43**(5): 1050-2.
166. Dyck PJ, Zimmerman IR, O'Brien PC, Ness A, Caskey PE, Karnes J, et al. Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration, and thermal cutaneous sensation in man. *Ann Neurol.* 1978; **4**(6): 502-10.
167. Dyck PJ, O'Brien PC, Kosanke JL, Gillen DA, Karnes JL. A 4, 2, and 1 stepping algorithm for quick and accurate estimation of cutaneous sensation threshold. *Neurology.* 1993; **43**(8): 1508-12.
168. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes care.* 1994; **17**(11): 1281-9.
169. Bakkers M, Faber CG, Hoeijmakers JG, Lauria G, Merkies IS. Small fibers, large impact: Quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle & nerve.* 2013.
170. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology.* 1995; **45**(6): 1115-21.
171. O'Brien PC, Dyck PJ. Procedures for setting normal values. *Neurology.* 1995; **45**(1): 17-23.
172. Schady W, Sheard A, Hassell A, Holt L, Jayson MI, Klimiuk P. Peripheral nerve dysfunction in scleroderma. *The Quarterly journal of medicine.* 1991; **80**(292): 661-75.
173. Mete T, Aydin Y, Saka M, Cinar Yavuz H, Bilen S, Yalcin Y, et al. Comparison of efficiencies of michigan neuropathy screening instrument, neurothesiometer, and electromyography for diagnosis of diabetic neuropathy. *International journal of endocrinology.* 2013; **2013**: 821745.
174. Brill V, Perkins BA. Comparison of vibration perception thresholds obtained with the Neurothesiometer and the CASE IV and relationship to nerve conduction studies. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association.* 2002; **19**(8): 661-6.

175. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2006; **25**(2): 205-12.
176. Caramaschi P, Volpe A, Pieropan S, Tinazzi I, Mahamid H, Bambara LM, et al. Cyclophosphamide treatment improves microvessel damage in systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2009; **28**(4): 391-5.
177. Zaslansky R, Yarnitsky D. Clinical applications of quantitative sensory testing (QST). *Journal of the neurological sciences*. 1998; **153**(2): 215-38.

EKLER

EK 1: *Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI)* anket formu

His konusundaki aşağıdaki soruları genelde nasıl hissttiğinize dayanarak “evet” veya “hayır” seeneğni işaretleyiniz

1-Bacak ve/veya ayaklarınızda uyuşma olur mu?

Evet Hayır

2-Ayaklarınızda ve/veya bacaklarınızda hiç yanma hissettiniz mi?

Evet Hayır

3-Ayaklarınız dokunmaya karşı çok hassas mı?

Evet Hayır

4-Bacaklarınızda ve/veya ayaklarınızda kramplar olur mu?

Evet Hayır

5-Bacaklarınızda veya ayaklarınızda hiç iğnelenme hissettiniz mi?

Evet Hayır

6-Yatak çarşafları cildinize değdiği zaman rahatsız ediyor mu?

Evet Hayır

7-Banyoda soğuk sıcak su ayırımını yapabiliyor musunuz?

Evet Hayır

8-Ayağınızda hiç açık yara oldu mu?

Evet Hayır

9-Doktorunuz hiç size diabetik nropatiniz olduğunu söyledi mi?

Evet Hayır

10-Genellikle kendinizi kuvvetsiz / yorgun hissediyor musunuz?

Evet Hayır

11- Őikayetleriniz geceleri Őiddetleniyor mu?

Evet Hayır

12-Yürürken bacaklarınız ağrıyor mu?

Evet Hayır

13-Yürürken ayaklarınızı hissedebiliyor musunuz?

Evet Hayır

14-Ayak deriniz çok kuru mu ?, çatlıyor mu?

Evet Hayır

15-Ayak veya parmaklarınızdan herhangi biri ampute edildi mi?

Evet Hayır

Ek 2 Small Fiber Neuropathy Symptoms Inventory Questionnaire (SFN-SIQ) Anketi

Aşağıdaki şikayet ve belirtileri sizdeki sıklığına göre karşısındaki seçeneği işaretleyiniz

| | Hiçbir Zaman | Bazen | Sıklıkla | Her zaman |
|-------------------------------|--------------|-------|----------|-----------|
| Terleme | | | | |
| İshal | | | | |
| Kabızlık | | | | |
| İdrar problemi | | | | |
| Kuru göz | | | | |
| Kuru ağız | | | | |
| Ortastatik baş dönmesi | | | | |
| Çarpıntı hissi | | | | |
| Sıcak basması | | | | |
| Deri hiperestezi | | | | |
| Ayakta yanma | | | | |
| Çarşaf intoleransı | | | | |
| Huzursuz bacak | | | | |

Ek 3. Araştırma Projesi Değerlendirme Formu



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

06100 Sıhhiye-Ankara
 Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580
 E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

14 Mayıs 2013

Sayı: 16969557 -527

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 24.04.2013 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2013/08
Proje No : GO 13/213 (Değerlendirme Tarihi (27.03.2013))
Karar No : GO 13/213 - 21

Üniversitemiz Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Ünitesi öğretim görevlilerinden Dr.Ali AKDOĞAN'ın sorumlu araştırmacı olduğu Prof.Dr.Sedat KIRAZ ile birlikte çalışacakları Dr.Levent KILIÇ'ın tezi olan GO 13/213 kayıt numaralı ve "Sistemik Skleroz Hastalarında Dijital Ülser Oluşumu ve Küçük Lif Nöropatisi İlişkisinin Değerlendirilmesi" başlıklı proje önerisi Kurulumuzda değerlendirilmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan) | 9 Prof. Dr. Melahat Görduysus (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye) | 10. Prof. Dr. Cansın Saçkesen (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım Sara (Üye) | 11. Doç. Dr. R. Köksal Özgül (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Sevdâ F. Müftüoğlu (Üye) | 12. Doç. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye) | GÖREVLİ 13 Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye) |
| 6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye) | 14. Doç. Dr Leyla Dinç (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Songül Vaizoğlu (Üye) | 14. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Yılmaz Selim Erdal (Üye) | GÖREVLİ 15. Av. Meltem Onurlu (Üye) |