



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

SİSTEMİK SKLEROZ'DA LEPTİN DÜZEYİNİN
HASTALIK AKTİVİTESİ, OSTEOPOROZ VE
YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. MAHMUT BUDULGAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DİYARBAKIR-2011



T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİK TEDAVİ VE REHABİLİTASYON
ANABİLİM DALI

SİSTEMİK SKLEROZ'DA LEPTİN DÜZEYİNİN
HASTALIK AKTİVİTESİ, OSTEOPOROZ VE
YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. MAHMUT BUDULGAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. KEMAL NAS

DİYARBAKIR-2011

ÖNSÖZ

İhtisasım boyunca ve tez hazırlık aşamasından yazımına kadar bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım **Prof. Dr. Ayşegül Jale Saraç'a, Prof. Dr. Kemal NAS'a, Prof. Dr. Remzi ÇEVİK'e**, ihtisas sürem boyunca çalıştığım ve bilgilerinden faydalandığım diğer tüm hocalarıma, Kardiyoloji A.B.D. öğretim üyesi **Yrd. Doç Dr. Zuhale ARITÜRK ATILGAN'a**, Biyokimya A.B.D. öğretim üyesi **Yrd. Doç. Dr. Osman EVLİYAĞLU'na**, Biyoistatistik Bilim Dalı öğretim üyesi **Yrd. Doç. Dr. İsmail YILDIZ'a**, acı tatlı günler yaşadığım mesai arkadaşlarıma, tez yazım aşamasında katkıda bulunan **Dr. Sebiha CANSEVER'e**, ve değerli aileme teşekkür ederim.

Dr. Mahmut BUDULGAN

Diyarbakır 2011

ÖZET

SİSTEMİK SKLEROZ'DA LEPTİN DÜZEYİNİN HASTALIK AKTİVİTESİ, OSTEOPOROZ VE YAŞAM KALİTESİ İLE İLİŞKİSİ

Sistemik skleroz (SSk) deri ve iç organlarda fibrozise neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. SSk'da hastalık seyri sırasında osteoporoz görülebilmektedir. Leptin ise hidrofilik peptid yapıda bir hormon olup, leptinin inflamasyonla ilişkisini gösteren bir çok çalışma bulunmaktadır. Yine leptinin osteoporoz ile ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Yaptığımız literatür taramasında SSk'da leptin düzeyini araştıran bir yayın bulunmuş olup bu çalışmada SSk'da leptin ile inflamasyon ilişkisi araştırılmıştır. Biz bu çalışmada SSk'da leptin düzeyinin hastalık aktivitesi ve osteoporoz ile ilişkisini göstermeyi amaçladık.

Çalışmaya hasta ve kontrol grubuna 28'er kadın 2'er erkek dahil edildi. Kronik hastalığı olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi. Hastalık aktivitesi açısından değerlendirildiğinde hasta grubundaki 30 kişiden 14'ü aktif, 16'sı ise inaktif olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubu arasında leptin düzeyi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.179$). İlginç olarak aktif hastalarda leptin düzeyi inaktif hastalara göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0.02$). Leptin ile inflamasyon markırlarından sedimentasyon ve CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Hasta grubunda kemik dansitometresi parametreleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($P<0.05$). Leptin ile kemik dansitometresi parametreleri arasında ise korelasyon saptanmadı ($p>0.05$). D vitamini ise hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p=0.04$). Leptin ile D vitamini arasında ise anlamlı pozitif korelasyon görüldü ($p=0.023$). SSk'lı hastalarda SF-36 parametreleri kontrole göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0.05$).

Sonuç olarak aktif hastalarda leptin düzeyinin inaktif hastalara göre anlamlı derecede düşmesi leptinin SSk'da hastalıkta aktivite belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. SSk'da leptinin osteoporozla ilişkisi saptanmadı. SSk'lı hastalarda yaşam kalitesinde etkilenme saptandı. Bu konuda daha geniş serilerle yapılmış çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ABSTRACT

The Correlation Between Leptin Level and Disease Activity, Osteoporosis and Quality of Life in Systemic Sclerosis

Systemic sclerosis is a chronic inflammatory disease leading to fibrosis of skin and internal organs. During the disease progress, osteoporosis may also be seen. Leptin, however, is a hormone of hydrophilic peptid nature, and there are many studies reporting the relationship of leptin with inflammation. Also, there exist some other studies exhibiting its relationship with osteoporosis. While scanning the literature, we found only one study to investigate leptin levels in SSc in which the correlation between leptin and inflammation was researched.

In this study, we aimed to determine the correlation between leptin level and disease activity and osteoporosis.

A total of 60 subjects were included in this study as patient and control groups, each comprising 28 female and 2 male subjects of 30 cases in the patient group, 14 were determined to be active, 16 to be inactive when evaluated in terms of disease activity.

Leptin levels of cases in both group patient and control groups were evaluated by ELISA method. No statistically significant difference was determined between patient and control groups in terms of leptin levels ($p=0.179$). Surprisingly, leptin levels in active patients were significantly low with respect to those in inactive patients ($p=0.02$). There was no correlation between leptin and ESR, CRP inflammation markers. In patient group, bone densitometry parameters were significantly lower than those of controls ($p<0.05$). There was no correlation between leptin and bone densitometry parameters ($p>0.05$). Vitamin D, however, was significantly positive correlation was seen ($p=0.023$). In patient group SF-36 parameters were significantly lower than those of controls ($p<0.05$).

In conclusion, diminishing of leptin level in active patients significantly with respect to inactive patients bring to mind that leptin can be used as an activity marker in systemic sclerosis. There was no effect of leptin on osteoporosis in patients with systemic sclerosis. We determined that quality of life was affected negatively in patients with systemic sclerosis. On this subject-matter more extensive studies to be carried out with larger series are required.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ -----	i
TÜRKÇE ÖZET -----	ii
İNGİLİZCE ÖZET -----	iii
İÇİNDEKİLER -----	iv
KISALTMALAR LİSTESİ -----	vi
TABLO LİSTESİ-----	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ -----	1
2. GENEL BİLGİLER -----	2
2.1. Sistemik Skleroz(SSk)-----	2
2.1.1 Epidemiyoloji -----	2
2.1.2 Etiyoloji -----	2
2.1.3 Tanı Kriterleri ve Sınıflandırması -----	4
2.1.4 Patogenez -----	7
2.1.5.Hastalık Aktivitesi-----	9
2.1.6 Klinik Bulgu ve Belirtiler -----	10
2.1.7.SSk ve Osteoporoz -----	13
2.1.8.Tedavi -----	14
2.2 Leptin -----	19
2.2.1 Tanım ve Tarihçe -----	19
2.2.2 Leptin Geni -----	19
2.2.3. Leptin Sentez ve Salgılanması -----	19
2.2.4. Etki Mekanizması -----	20
2.2.5. Leptin Düzeyini Etkileyen Faktörler -----	20
2.2.6 Leptin ve Kemik Metabolizması -----	21
2.2.7 Leptin, İnflamasyon ve İmmun Sistem -----	22
2.2.8. Leptin ve Ateroskleroz İlişkisi -----	23
2.3. Osteoporoz -----	25
2. 3. 1. Tanımlama-----	25
2. 3. 2. Tanı-----	25
2. 3. 3. Patofizyoloji-----	25

2. 3. 4. Tedavi -----	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM -----	27
3.1.Çalışma Grubu-----	27
3.1.1.Antropometrik ölçümler -----	29
3.1.2. Serum Leptin Düzeyinin Ölçümü-----	30
3.1.3 Kısa Form-36 (SF-36)-----	31
3.1.4. İstatistiksel Değerlendirme -----	31
4. BULGULAR -----	32
5. TARTIŞMA -----	41
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER -----	48
7. KAYNAKLAR -----	49
8.EKLER -----	64

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACR:	American college of rheumatology
ACTH:	Adrenokortikotropin hormon
AGRP:	Aguti related peptid
ANA:	Antinükleer antikor
AS:	Ankilozan spondilit
Anti Scl-70:	Anti-topoizomeraz
AZT:	Azotiopurin
C-GMP:	Siklik guanozin monofosfat
CMV:	Sitomegalovirüs
CREST:	Kalsinozis, raynaud, özofagus tutulumu, sklerodaktili, telenjektazi
CRH:	Kortikotropin serbestleştirici hormon
CRP:	C Reaktif protein
CTGF:	Kollajen doku büyüme faktörü
DLCO:	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
DM:	Diabetes mellitus
DMARD:	Hastalık modifiye edici ilaçlar
D-SSk:	Diffuz sistemik skleroz
EBV:	Epstein-barr virüs
EKO:	Ekokardiyografi
ESM:	Ekstraselüler matriks
ET:	Endotelin
EULAR:	European league against rheumatism
EUSTAR:	European league against rheumatism scleroderma trials and research
FBDH:	Farklılaşmamış bağ doku hastalığı
FVC:	Zorlu vital kapasite
GIS:	Gastrointestinal sistem
GLP:	Glukagona benzeyen peptid

HLA:	Human lökosit antijen
HT:	Hipertansiyon
IAF:	İnterstisyel akciğer fibrozu
IAH:	İnterstisyel akciğer hastalığı
ICAM-1:	İnterselüler adezyon molekülü 1
IL:	İnterlökin
iv:	intravenöz
JAK:	Janus kinaz
KKB:	Kalsiyum kanal blokeri
KMY:	Kemik mineral yoğunluğu
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
LH:	Lüteinizan hormon
MCP-1:	Monosit kemoatraktant protein 1
MHC:	Major histocompatibility complex
MI:	Myokard infarktüsü
MMP:	Matriks metalloproteinaz
MSH:	Melanin stimulan hormon
NO:	Nitrik oksit
NOS:	Nitrik oksit sentetaz
NPY:	Nöropeptid Y
NSAID:	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç
PAH:	Pulmoner arter hastalığı
PDE:	Fosfodiesteraz
PG:	Prostaglandin
PHT:	Pulmoner hipertansiyon
RA:	Romatoid artrit
Rf:	Raynaud fenomeni
RNP:	Ribonükleoprotein
SF-36:	Short form 36
SFT:	Solunum fonksiyon testi
SOCS:	Sitokin sinyal baskılayıcıları
SSk:	Sistemik skleroz
S-SSk:	Sınırlı sistemik skleroz
TGF:	Transforme edici büyüme faktörü

TIMP:	Doku matriks metalloproteinaz inhibitörü
TNF:	Tümör nekrozis faktör
TSH:	Tiroid stimulan hormon
VCAM-1:	Vasküler hücre adezyon molekülü-1
YRBT:	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

TABLO

Tablo 1	SSk Tanı Kriterleri
Tablo 2	Sınırlı ve Diffüz SSk Arasındaki Klinik Farklar
Tablo 3	SSk Sınıflandırması
Tablo 4	SSk ve Otoantikör ilişkileri
Tablo 5	Avrupa SSk Çalışma Grubu Aktivite İndeksi
Tablo 6	WHO Osteoporoz Tanı Kriterleri
Tablo 7	Çalışmaya Alınan Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri
Tablo 8	Hasta ve Kontrol Grubu Arasında İnflamatuar Markerlerin Karşılaştırması
Tablo 9	Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Leptin ve VKI Değerlerinin Karşılaştırması
Tablo 10	Hasta ve Kontrol Grubu Arasında SF-36 Skorlarının Karşılaştırması
Tablo 11	Hasta ve Kontrol Grubu Arasında D vitamini ve Kemik Dansitometresi Parametrelerinin Karşılaştırması
Tablo 12	Hasta Grubunun Fizik Muayene Özellikleri
Tablo 13	Hastaların Kullandığı İlaçların Karşılaştırması
Tablo 14	Aktif-İnaktif Hastalar Arasında İnflamatuar Markerlerin (Sedimentasyon, CRP) Karşılaştırması
Tablo 15	Aktif-İnaktif Hastalar Arasında SF-36 Skorlarının Karşılaştırması
Tablo 16	Aktif-İnaktif Hastalar Arasında D Vitamini ve Kemik Dansitometresi Parametrelerinin Karşılaştırması
Tablo 17	Aktif-İnaktif Hastalar Arasında Rodnan Skoru Karşılaştırması
Tablo 18	Aktif-İnaktif Hastalar Arasında Leptin Karşılaştırması
Tablo 19	Korelasyon Tablosu

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Skleroz (SSk); ciltte ve iç organlarda kollajen doku birikimi, mikrovasküler damar tıkanıklığı, küçük arterlerin tutulumu ile karakterize, etyolojisi tam olarak bilinmeyen multisistemik bir hastalıktır. Akciğer, kalp, gastrointestinal sistem (GİS), böbrekler sıklıkla tutulan diğer organlardır (1).

Birçok otör SSk'nın osteoporoz açısından bir risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Sadece kronik inflamatuvar hadise değil osteoporoza sebep olabilecek inaktivite, malabsorbsiyon, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma, kronik böbrek yetmezliği, ilaçlar (prednizon vs) gibi sekonder sebepler bu hastalarda mevcuttur; Ayrıca bu hastalarda erken menapoz gelişimine yönelik kanıtlar mevcut ve bu durum osteoporoz açısından önemli bir risk faktörüdür.

Leptin, hipotalamik hipofizer eksenleri düzenleyen, 16 kilodalton ağırlığında ve 167 aminoasite sahip hidrofilik peptit yapıda bir hormondur. Leptin sitokin benzeri bir hormon olup proinflamatuvar etkilere sahiptir. Leptin, IL-2, IL-4, granülosit koloni stimüle edici faktör , monosit koloni stimüle edici faktör ve büyüme hormonunun da bulunduğu helikal sitokin ailesinin bir üyesidir. Sarmal proteini en çok IL-2'ye benzemektedir (2).

SSk, kronik inflamatuvar bir romatizmal hastalıktır; Romatoid Artrit (RA), Ankilozan Spondilit (AS) gibi inflamatuvar romatizmal hastalıklarda leptin düzeyleri ile inflamasyon arasında ilişki ve hastalık aktivitesi ile leptin düzeyleri arasında korelasyon gösteren çalışmalar mevcuttur. SSk'da bu konu ile ilişkili yetersiz çalışma olup bu konu netliğe kavuşmamıştır. Leptinin kemik metabolizması üzerine etkisi net olarak anlaşılamamış, hala araştırılmaktadır. Leptinin santral ve periferik etki mekanizması ile kemik üzerinde bimodal etki gösterebileceği belirtilmektedir. SSk hastalarındaki leptin düzeyi ve Kemik mineral yoğunluğu (KMY) arasındaki ilişki araştırılması gereken konulardan biri olarak gözükmemektedir.

Biz bu çalışmada SSk'da Leptin düzeyinin hastalık aktivitesi ve osteoporoz ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Skleroz (SSk)

SSk deri ve iç organların bağ dokusunda fibrozis, vasküler obliterasyon, Ekstraselüler Matriks (ESM) sentezinde artış ve depolanma ile karakterize sebebi bilinmeyen kronik multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın tipik klinik bulguları arasında en temel olanı deride sertleşme, kalınlaşma ile kendini gösteren cildin fibrozisidir. Akciğer, kalp, GİS ve böbrekler sıklıkla tutulan diğer organlardır (1).

İlk kez 1754'te Napoli'de Curzio tarafından tanımlanmış ancak "Progresif SSk" terimi ilk olarak 1945 yılında Goetz tarafından kullanılmıştır (3).

2.1.1. Epidemiyoloji

SSk tüm dünyada ve tüm ırklarda görülebilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir araştırmada prevalansı milyonda 242 kişi; insidansı ise milyonda 19.3 olarak rapor edilmiştir. Aynı çalışmada kadınların, erkeklere göre hastalığa 4 kat daha fazla yakalanma riski taşıdığı bulunmuştur (4). Bu risk toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Hastalığın görülme yaşı sıklıkla 30-50 yaş arasında değişirken, çocukluk çağında ve 80 yaşından sonra nadirde olsa rapor edilmiş vakalar bulunmaktadır (5).

2.1.2. Etiyoloji

SSk'da diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi çevresel ve genetik ajanların rol oynadığı bilinmektedir. Fakat bu ajanların hastalıktaki etkisinin şiddeti ve hangi kombinasyonların hastalığa neden olduğu tam olarak bilinmemektedir (6).

a) Çevresel Faktörler

Diğer kollajen doku hastalıklarında olduğu gibi çevresel faktörlerin, SSk etyolojisindeki yerini vurgulayan araştırmalar mevcuttur. Silika tozları, vinil klorid, L-triptofan, meme silikon implantları ve organik çözücüler SSk ile ilişkilendirilen çevresel faktörlerdir (7). İlk kez 1914 yılında taş işçilerinde ve daha sonra altın, kömür ve uranyum madenlerinde çalışan insanlarda silikanın, SSk sıklığında artışa neden olduğu gösterilmiştir (8). 1987 yılında Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada popülasyondaki SSk oranı 3.4/milyon kişi iken, silikon dioksit atıkları içeren altın madeninde bu oran 81.8/milyon kişi olarak bulunmuştur (9).

Toksik yağ sendromu, eozinofili-myalji sendromu ve bleomisin, pentazosin gibi ilaçlar da SSk ve SSk benzeri durumlara yol açan çevresel faktörler olarak suçlanmaktadır. Bu faktörlere bağlı olarak cilt ve cilt altı dokuda inflamasyon gelişme eğilimi vardır.

b) Genetik

Farklı etnik gruplar ve farklı klinik alt tiplerde veya farklı otoantikor paterni taşıyan hastalar arasında belirli insan lökosit antijenleri “human leukocyte antigen” (HLA) ve temel doku uygunluk bileşenleri major histocompatibility complex” (MHC) allellerinin artan sıklığı SSk gelişiminde genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürmektedir (10,11). Tek yumurta ikizlerinde SSk uyumu sadece %4.2 olmasına ve dizigotik ikizlerde uyumluluğun benzer olmasına rağmen (%5.9) SSk özgün antikor uyumluluğu monozigotik ikizlerde (%90), dizigotik ikizlere (%60) göre daha yüksektir (12).

Sınırlı SSk (S-SSk) ve antisentromer antikorunun HLA-DR1 ile, Diffuz SSk (D-SSk) ve antitopoizomeraz antikorunun HLA-DR5 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), monosit kemoatraktant protein 1 (MCP-1), interlökin (IL)-1 α , tümör nekroz faktör (TNF)- α , ESM proteinleri (fibronektin, fibrillin vb.), nitrik oksit (NO), endotelin-1 (ET-1) ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) genleri araştırılmış ve bu genlerdeki bazı polimorfizmler SSk’ya duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir (14).

c) İlaçlar

Çeşitli ilaçların SSk benzeri sendrom gelişmesiyle ilişkili olduğu bilinmektedir.

Bleomisinin hayvan deneylerinde deri ve akciğerde fibrozise yol açtığı bilinmektedir. Bleomisin içeren kemoterapi alan bazı hastalarda Raynaud fenomeni (Rf) ile birlikte olan SSk vakalarının geliştiği görülmüştür (15). SSk benzeri hastalığa yol açabilecek potansiyel diğer ilaçlar; pentozasin, kokain ve taksan gurubu kemotepatik ilaçlardır (16).

d) Enfeksiyon

SSk’nın immünopatogeneğinde Herpesvirüsler, Retrovirüsler ve Human Sitomegalovirüslerin (CMV), enfeksiyonları olası ajanlar arasındadır. Retrovirusların rolü SSk hastalarındaki Scl 70 antikorunun hedefi olan topoizomeraz I antijeni ile retroviral bir protein arasındaki dizi benzerliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca retroviral protein antikorları SSk’lı hastalarının serum örneklerinde de saptanmıştır (17). Çeşitli bakteriyel ve/veya viral enfeksiyöz ajanların (helikobakter pilori, CMV, parvovirus B19, Epstein-Barr virus (EBV) ve retroviruslar) SSk etiyojisinde rol alıyor olabileceği

bildirilmiştir (10). SSk hastalarında, CMV spesifik antikorların artmış olduğu ve bu virusun deney hayvanlarında SSk vaskülopatisine benzer vasküler lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir (18, 19). Sağlıklı insanlarda % 0.6 sıklığını aşmayan parvovirus B19 varlığı, SSk hastalarında %4 sıklığında belirlenmiş ve kemik iliği biyopsilerinde ise çok daha yüksek sıklıkta (% 57) saptanmıştır (20,21). SSk hastalarında, helikobakter pilori seroprevalansının da yüksek olduğu (% 78) gösterilmiştir (22). Enfeksiyöz ajanlar, moleküler benzerlik ve/veya direkt endotelial hücre hasarı yaparak, SSk etiopatogenezine katkı yapıyor olabilir (23).

e) Mikrokimerizm

Mikrokimerizm hipotezine göre hamilelik sırasında allojenik fetüs veya anne hücreleri plasentayı geçer ve dolaşıma katılarak anne ve çocuğun dokularına katılır, sonuçta anne ve fetus arasında HLA II (DRB1) uyumu oluşur. Fetal hücreler aktif hale geçebilirler ve bir “graft versus host” reaksiyonuna neden olabilir ve bu da SSk ile sonuçlanabilir (24-25). Ancak, sağlıklı bireylerde bile mikrokimerik hücrelerin saptanması, bazı hastalarda mikrokimerik hücrelerin bulunmayışı, hastalığın başlangıcından önce hiç gebeliği olmayan kadın hastaların varlığı ve erkeklerde de hastalığın görülmesi, mikrokimerizmin SSk etiopatogenezindeki rolü açısından soru işaretleri taşımaktadır (26).

2.1.3. Tanı Kriterleri ve Sınıflandırılması

SSk tanımlamasında Amerikan Romatoloji Derneği'nin (ACR) 1980 yılında yayınladığı tanı kriterleri kullanılmaktadır (27). Tanı için major kritere ilaveten iki minör kriter bulunması gerekmektedir.

Tablo 1. SSk Tanı Kriterleri

Major kriter
Proksimal SSk: a)Parmaklarda, metokarpofalangiyal ve metotarsofalangiyal eklem proksimalinde kalan deride diffüz simetrik kalınlaşma, gerginlik ve ülserler olması
Minör kriterler
a)Sklerodaktili b)Digital ‘pitting’ skarlar ve parmak distal uçlarında yumuşak doku kaybı c)İki taraflı bazal pulmoner fibrozis

Sistemik formlarda, deri tutulumuna otoimmünite kanıtları vaskülopati, veya iç

organ tutulumlarına ilişkin klinik bulgular eşlik etmektedir. Hastalardaki ilk yakınmalar zaman nonspesifiktir. Rf, halsizlik-yorgunluk ve kas-iskelet sistemi yakınmaları başlıca klinik bulgulardır. Bu klinik bulgular haftalar-aylar boyunca devam edebilir. İlk spesifik bulgu, el ve parmak derisindeki şişlik ve sertleşmedir. Bu aşamadan sonraki klinik seyir oldukça farklı şekilde seyredebilir.

Klinikte en sık karşılaşılan sistemik formlar olan D-SSk ve S-SSk'dır ve bu formlar esas olarak cilt tutulumunun lokalizasyon ve genişliğine göre ayrılmış olmakla birlikte, pekçok yönüyle farklılıklar göstermektedir. PreSSk ve sine SSk nadir karşılaşılan diğer sistemik klinik formlardır. Pre-SSk, tipik deri tutulumu olmaksızın, Rf ve SSk'ya özgül otoantikorların olumluluğu veya tırnak yatağı kapilleroskopik anormalliklerinin eşlik ettiği bir klinik formdur. Sine SSkda ise deri tutulumu bulunmaksızın, tipik iç organ tutulumları gözlenmektedir.

S-SSk, deri tutulumu, gövde tutulumu olmaksızın, ekstremitelerin distal kısımlarına yerleşiktir.. S-SSk'un sık karşılaşılan klinik bulguları kalsinoz, Rf, özefagus dismotilitesi, sklerodaktili ve telenjiektazi olup, bu bulgular CREST sendromu olarak isimlendirilmiştir. Rf, S-SSk hastalarının çoğunda deri tutulumundan 5-10 yıl önce başlamaktadır. S-SSk'da, D-SSk ile karşılaştırıldığında, iç organ tutulumları daha az görülmekte veya daha geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Ek olarak, interstisyel akciğer fibrozu (IAF) bulunmaksızın gelişen pulmoner hipertansiyon (PHT), S-SSk'un önemli bir komplikasyonudur. S-SSk'da sıklıkla anti-sentromer antikor pozitifliği vardır ve prognozu D-SSk'dan daha iyidir.

Cilt tutulumunun ekstremitelerin proksimaline ve gövdeye kadar ilerlediği form, D-SSk olarak adlandırılmaktadır. Bu hastalarda, sıklıkla anti-sentromer antikor negatif, anti-topoizomeraz-I (anti-scl-70) antikoru ise pozitifdir. S-SSk dan farklı olarak, D-SSk'da Rf ile deri tutulumunun başlangıcı arasındaki süre daha kısadır. D-SSk'da, iç organ tutulumu daha sıktır ve prognoz daha kötüdür. Yıllar önce tanımlanan CREST sendromunun, uzun süre SSk'dan farklı bir hastalık olduğu düşünülmüş ve bu hastalığa ait beş özelliği karşılamayan hastalar ekarte edilmiştir. D-SSk tanısı konulan hastaların, ileri dönemde bu beş bulguyu da geliştirebilmeleri nedeniyle isimlendirmede karışıklıklar yaşanmıştır. zamanla saptanan antisentromer ve antitopoizomeraz gibi SSk'ya özgü antikorlar sayesinde ve klinik tablolarındaki farklılıkların ayırt edilmesiyle birlikte 1988 yılında diffüz ve sınırlı SSk ifadeleri kullanılmıştır (28).

S-SSk hastalarında cilt bulguları distal ekstremitelerde ve yüzde sınırlıdır. Hastalık uzun yıllar önce ortaya çıkan Rf ile başlamakta; 5-10 yıl içerisinde ellerde pafi diye tabir

edilen ödemli-endure görünüm, özefagusta motilite problemleri, ciltte telenjiyektaziler ve parmaklarda ülserler ortaya çıkmaktadır. Tanı, ciltte başlayan kalınlaşma tabloya eklenene kadar sıklıkla gecikmektedir. Ancak diffüz formda klinik daha hızlı seyretmekte, cilt yaygın olarak etkilenmekte, iç organ tutulumu akciğerde farklar göstermektedir (Tablo 2).

Tablo-2. Sınırlı ve Diffüz SSk Arasındaki Klinik Farklar

Sınırlı SSk	Diffüz SSk
-Raynaud erken başlar.	-Raynaud yeni veya geç başlar
-Pafi ödem, geçici veya kalıcıdır.	-Eller ve ayaklar ödemlidir
-Hafif artralji ve halsizlik Tendon krepitasyonu yoktur	Halsizlik akut başlar. Ciddi artralji ve tendon krepitasyonu
-Cilt kalınlaşması geç olur, ellerde ve yüzde kısıtlıdır.	-Cilt kalınlaşması erkendir, yukarıya ekstremitelere ve gövdeye doğru ilerler.
-Telenjiyektaziler ve kalsinosis sıktır. Erken dönemde oluşur.	-Telenjiyektaziler ve kalsinosis ileri dönemde oluşur.
-Ciddi PHT olur.	-Ciddi pulmoner fibrozis olur.
-Özefagus tutulumu.	-Özefagus tutulumu, konstipasyon, intestinal hipomotilite
-Parmak uçlarında iskemi	-Proksimal interfalangeal eklem dorsumlarında ve parmak uçlarında iskemi
-Antisentromer antikor	-Kardiyomyopati ve aritmiler, Renal kriz, Anti-Scl- 70,-Anti-RNA-polymerase III

SSk klinik olarak deri tutulum derecesine göre 5 alt grupta incelenir (Tablo 3) .

Tablo 3. SSk Sınıflandırması

Diffüz SSk (D-SSk): Deri kalınlaşması yüz, proksimal ve distal ekstremitelere ek olarak gövdede de oluşur.
Sınırlı deri tutulumlu SSk (S-SSk) : Deri kalınlaşması dirsek ve dizin distali ile sınırlıdır, ayrıca yüz ve boyunda da oluşabilir.
Sine SSk : Klinik olarak deri değişikliği olmadan karakteristik iç organ değişiklikleri ve buna ek olarak vasküler ve serolojik özellikler ortaya çıkması.
Overlap sendrom veya mikst bağ dokusu hastalığı : Hastada SSk özellikleri ile birlikte Sistemik Lupus Eritematozus, RA veya inflamatuvar kas hastalığı özellikleri de vardır.
Farklılaşmamış bağ dokusu hastalığı (FBDH) : Hastada SSk'ya benzer klinik ve laboratuvar özellikler taşıyan Rf vardır. Bunlar antisentromer antikor, anormal tırnak yatağı kapillaroskopisi, parmak ödemi ve iskemik hasar gibi özellikler olabilir.

2.1.4. Patogenez

Hastalığın gelişmesinde vasküler hasar, immün aktivasyon ve kollajen depolanması ile ESM sentezindeki artış önemli rol oynamaktadır. Bu mekanizmalar hücre-hücre, hücre-sitokin ve hücre-matriks etkileşimleri sonucu meydana gelmektedir. Yeni çalışmalarda SSk patogenezinden sorumlu hücre olduğu düşünülen aktive fibrojenik fibroblastların, erken immünolojik olaylar ile gelişen vasküler değişiklikler sonucu olduğu üzerinde durulmaktadır (29-31). İmmün aktivasyon ve vaskülopati sonucu fibroblastik aktivasyon ve ESM yapımında artış ve degradasyonunda azalma, SSk patogenezinin temel özellikleri olduğu bilinmesine karşın SSk'un patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (32-33).

Vaskülopati ile ilişkili Rf ve kapilleroskopik anormallikler SSk'nın öncül bulgularındandır ve prelinik dönemde bile saptanabilmektedir. Vaskülopati, endotelyal hasar sonucu, inflamatuvar hücrelerin adezyonuna ve migrasyonuna neden olmaktadır ve fibrointimal proliferasyon ve epizodik vazospazmlar ile karakterizedir (34). Bu proliferasyonun nedeni net olarak bilinmemektedir, ancak dokularda iskemi ile sonuçlanmaktadır.

SSk hastalarının deri lezyonlarının histopatolojik incelenmesinde T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve daha az oranda B lenfosit infiltrasyonları saptanmıştır (18). SSk'da, IL-4, TGF- β ve IL-17 gibi T lenfosit aracılı sitokinler ve T lenfosit aktivasyon belirteçlerinden olan IL-2 reseptör ekspresyonunun arttığı bilinmektedir. Aktive olan T lenfositler, CD154/CD40 ligandı aracılığı ile fibroblastlara bağlanarak doğrudan veya IL-4 ve TGF- β gibi profibrotik sitokinler aracılığı ile dolaylı olarak fibroblastik aktivasyona ve sonuçta kollajen, fibronektin gibi ESM yapıtaşlarının sentezinde artışa neden olmaktadır (18,35). IL-17, endotelyal hücrelerden interselüler hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin üretimini artırarak, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna katkı sağlamaktadır (18,35). Fibroblastik aktivitenin temel indükleyici faktörlerinden birisi olan TGF- β , fibroblastlardan, in vivo ve in vitro olarak, kollajen gibi ESM yapıtaşlarının üretimini artırmaktadır (36,37).

Aktive fibroblastlar, ESM yapıtaşlarının sentezi yanında, IL-6, TGF- β 1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve kollajen doku büyüme faktörü (CTGF) gibi profibrotik sitokin ve büyüme faktörlerini de üretirler (18,35). Böylece, fibroblastlar bir kez aktive olduktan sonra otokrin özellik kazanmakta ve aktivasyon için inflamatuvar hücre uyarımına gereksinimleri kalmamaktadır (18,35). Bcl-2 ailesi transkripsiyon faktörleri, oldukça kompleks düzenleyici mekanizmalara sahip olan apoptozun önemli inhibitör

düzenleyicileridir. SSk hastalarında dermal fibroblastların apoptoza dirençli oldukları gösterilmiş ve bu durum artmış bcl-2 ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (38,39). Ek olarak, Cipriani ve ark. SSk hastalarında α/β ve γ/δ T lenfositlerin apoptoza dirençli olduklarını bildirmişlerdir (40).

SSk hastalığına özgü otoantikorların saptanması, otoantikor tipi ile hastalık fenotipleri arasındaki ilişki ve hipergamaglobulinemi, B lenfositlerin SSk patogenezindeki rolüne işaret etmektedir. Diğer taraftan, SSk'da B lenfosit homeostazında değişiklik, poliklonal hiperaktivasyon, duyarlı B lenfositlerde artış ve hafıza B lenfositlerde azalma olduğu gösterilmiştir (41).

ESM elamanlarının yapımı ve yıkımı dinamik bir denge halinde olup, bu dengenin yapım lehine bozulması fibrozis ile sonuçlanmaktadır (42,43). ESM degradasyonu matriks metalloproteinaz (MMP)'lar ile sağlanmaktayken, doku MMP inhibitörleri (TIMP) bu dengeyi fibrojeniz lehine kaydırmaktadır. SSk'da MMP-1,3 ve 13 düzeylerinin ve aktivitelerinin azaldığı, TIMP-1-3 üretiminin ise arttığı gösterilmiş ve MMP/TIMP dengesinin bozulduğu ileri sürülmüştür (42,43).

Tablo 4. SSk ve Otoantikor İlişkileri

Antikor	Prevalans(%)	Klinik ilişki
Anti-topoizomeraz 1 (Scl-70)	20-40	-Diffüz cilt tutulumu -İnterstisyel Akciğer Hastalığı
Anti-sentromer	20-40	-CREST sendromu -Otoampütasyon -Primer biliyer siroz -PHT
RNA Polimerazlar	4-20	-Renal kriz, kalp hastalığı -Diffüz cilt tutulumu -Tendon krepitasyonu -Artmış mortalite
U3RNP (fibrillarin)	8	-Afro-Amerikan erkekler -Diffüz cilt tutulumu Akciğer hastalığı
Th/To	5	-Limitli cilt -İnce bağırsak tutulumu -Renal kriz
Nor-90	Nadir	-Bilinmiyor
Pm-Scl	1	-Miyozit
U1snRNP	5	-FBDH

2.1.5. Hastalık Aktivitesi

SSk'da hastalık aktivitesini değerlendirmek için ideal bir klinik ölçüm veya laboratuvar testi mevcut değildir. SSk kronik bir hastalıktır, dolayısı ile zamanla meydana gelen doku ve organ hasarları hastalık aktivitesi ile karıştırılabilir.

2001 yılında yapılan aktivite değerlendirme çalışması; C-reaktif protein (CRP), akciğerin yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi (YRBT), tendon krepitasyonları, parmak ülserleri gibi önemli bulgular değerlendirmeye katmadıklarından eksik yönleri bulunmaktadır. 0-10 arasında yapılan bu skorlama, hastanın son 1 ay içerisindeki klinik değişimini değerlendirmeye çalışmakta, fakat hasta uzun süreden beri aktivite bulgusunu taşıyorsa bunu saptayamamaktadır (44). Cilt bulgularının takibinde ve evrelemede 17 vücut bölgesinin muayenesi ile her bir alana 0-3 puan verilerek hesaplanan modifiye Rodnan skorlaması kullanılmaktadır (45). Bu skorlama özellikle hastanın takibinde kolaylık sağlamaktadır. Geniş bir popülasyonda her bir major organ tutulumunun değerlendirmeye alınması ile hazırlanan, hastalık şiddetini kantitatif olarak değerlendiren bir başka skorlamada her bir patoloji 0-4 puanla değerlendirilmiş ve bunların toplamaları ile yorumlama yapılmıştır (Tablo-5) (46).

Tablo 5. Avrupa SSk Çalışma Grubu Aktivite İndeksi

Diffüz Tip	
Kardiyopulmoner semptom değişiklikleri	4 puan
Ciltte kalınlaşma	3 puan
Raynaud'da artış	2 puan
Eklem/kas bulgularında artış	1 puan
Sınırlı Tip	
Ciltte kalınlaşma	2.5 puan
ESH>30 mm/1 saat	2.5 puan
Raynaud'da değişiklik	1 puan
Kardiyopulmoner semptomlarda değişiklik	1.5 puan
Muayenede artrit	1 puan
Serum kompleman düzeyinde azalma	1 puan
Cilt muayenesinde ödem	0.5 puan

2.1.6. Klinik Bulgu ve Belirtiler

Prevelansı net olmamakla birlikte yorgunluk, kırgınlık, artralji ve myalji sık görülen semptomlardır. Bir çalışmada genel semptomların sıklığı sırasıyla halsizlik (%76), eklemlerde katılık (%74), güç kaybı (%68), ağrı (%67), uyku bozuklukları (%66), cilt rengi değişikliği (%47) olarak saptanmıştır. Nefes darlığı, göz şikayetleri, dispepsi, depresyon ve kilo kaybının daha az sıklıkta olduğu not edilmiştir.

a) Cilt bulguları

SSk'da cilt bulguları ödematöz, induratif ve atrofik olmak üzere 3 dönemde incelenir. Ödematöz dönemde hastalar sabahları artan katılaşmış, şişkin ve ödemli parmaklardan yakınır. Ön kol, bacaklar, ayak ve yüzde de ödem gelişebilir. Ödematöz dönem birkaç hafta ya da birkaç aylık sürede sona erdikten sonra ciltte kalınlaşma ve sertleşme ile karakterize induratif dönem başlar. S-SSk cilt değişiklikleri parmaklar, el ve yüzde kısıtlanırken; D-SSk distal kısımlardan başlayan cilt tutulumu değişken bir hızla ön kol, üst kol, uyluklar, göğüs ön-üst bölümü ve karın bölgesine yayılır. Etkilenen cilt parlak, gergin, kalınlaşmış ve cilt altı dokuya sıkıca yapışmıştır. Bu dönemde dermis belirgin bir şekilde kalınlaşmış, epidermis ise incelmıştır. Bu durum deri yüzeyinde yağ yapımında ve terlemede azalma deride kuruma ve soyulmaya sebep olur ve sonunda küçük fissürler oluşur. İskemi sonucu parmak ucu yağ dokusu kaybı ve parmaklarda incelme sıklıkla SSk'nın bu döneminde oluşur. Maksimum ağız açıklığında azalma nedeniyle ağız açıldığında sirküler hale gelir ve burun incelir. Hastanın yüz ifadesi anlamını kaybeder.

Birkaç yıl sonra atrofik dönem başlar ve cilt yumuşamaya başlar, cilt kalınlığı normale döner veya normalden daha ince bir hale gelir. Bu dönemde en dikkat çekici bulgu, parmak ve yüzde gelişen yaygın dilate kapiller luplar ve venüllerden oluşmuş telenjektazilerdir (47).

b) Raynaud Fenomeni (Rf)

SSk'lı hastaların büyük çoğunluğunda doku fibrozisi, digital ülserasyon, iskemik demarkasyon ve digital amputasyona neden olabilen şiddetli Rf oluşur. Raynaud ataklarının şiddeti vazospazm ve digital arterlerin yapısal bozukluğuna bağlıdır. Vazospazma ek olarak trombosit ve pıhtılaşma faktörlerinin aktive olarak fibrin birikimine neden olması sonucu vasküler oklüzyon oluşur. Digital arterleri ve periferik dolaşımı tutan tıkalıcı olaylar derin doku infarktlarına yol açıp sonuçta gangren veya digital amputasyona sebep olabilir (48).

c) Kas-İskelet Sistemi

Artralji, myalji, ellerde ödem ve şişlik D-SSk'nın erken bulgularıdır. En sık parmak eklemlerinde kontraksiyon gelişmekle birlikte dirsek, el ve ayak bileğinde de oluşabilir. Periartriküler fibrozisin ilk bulgusu bazen palpasyonla hissedilen veya duyulan sürtünme sesi olabilir. Tendon sürtünme sesi genelde D-SSk'lı hastalarda duyulur.

d) GİS

SSk'da %80-90 oranında gastrointestinal tutulum görülür. Orofarinksten rektuma kadar her yer tutulabilir. İnnervasyon bozukluğu, düz kas atrofisi ve submukozada fibrozis semptomlara neden olur. GİS tutulumu olduğu halde bazı SSk'lı hastalar asemptomatik olabilir. GİS tutulumu S-SSk ve D-SSk'da eşit oranda görülür ve ilk semptom GİS şikayetler olabilir. SSk barsak tutulumunda en erken lezyon iskemik hasar nedeniyle nöral dokularda oluşan innervasyon defektidir (49).

Özofagus

Özofagus SSk'lı hastalarda %80-90'ında tutulur. En sık semptomlar disfaji ve dispepsidir. Yemekten sonra veya uyuduktan sonra reflü semptomları tipik olarak artar. Distal özofagusta peristaltizminin yavaşlaması ve normal özofagus klirensinin azalması sonucu proksimal özofagusun gastrik aside maruziyeti artar (50).

İnce-kalın barsak

Hastaların bir kısmında ciddi şişkinlik, abdominal kramplar ve ishal atakları ile seyreden barsak yakınmaları ön planda görülür. Bu semptomlar ince barsağın belirgin hipomotilitesinden kaynaklanır ve mekanik obstrüksiyonu taklit eden fonksiyonel ileusla sonuçlanabilir (51).

e) Kardiyopulmoner tutulum

GİS tutulumundan sonra en sık tutulan organ akciğerlerdir. Sıklıkla, prekapiller vasküler hastalığa bağlı Pulmoner Arter Hastalığı (PAH) ve İnterstisyel Akciğer Hastalığı (IAH) olmak üzere iki tip tutulum izlenmektedir (52). Pek çok çalışma SSk'ya sekonder PAH ve IAH iki ayrı patolojik olay olarak nitelendirmiştir. Fakat pek çok hastada da bu iki süreç beraber bulunmaktadır. Yakın zamanda European League Against Rheumatism SSk Trials and Research (EUSTAR) grubu tarafından yapılan bir çalışmada IAH, D-SSk'da daha sık görüldüğü saptanırken, PAH görülme oranı her iki tipte de benzer bulunmuş. Fibrozis olmadan izole PAH ise S-SSk'da daha yüksek oranda bulunmuştur (53). Sonuç olarak; S-SSk'da genellikle izole PAH ön planda rastlanırken, D-SSk'da ise pulmoner

fibrozis daha sık izlenmektedir.

IAH, SSk'nın hem diffüz, hem de sınırlı tipinde en sık rastlanılan pulmoner tutulum tipidir. Prevelansı, tanının akciğer grafisi, tomografi ya da solunum fonksiyon testleriyle koyulmasına göre %33-90 arasında değişmektedir (54). SSk'nın en sık rastlanan ve en ciddi komplikasyonlarından biri olan IAH 'de nefes darlığı akciğer kompliyansında azalma ve fibrozis gelişimine bağlı gelişmektedir (55). Radyolojik olarak ciddi derecede fibrozis geliştikten sonra ortaya çıkmaktadır.

Bir diğer en sık rastlanan SSk akciğer tutulum şekli olan PHT damar duvarında kalınlaşma ya da vasokonstriksiyona bağlı lümende daralma meydana gelmekte yani pulmoner arteriyel alanda daralma olmaktadır. Bu da pulmoner vasküler rezistans ve pulmoner arter basıncında artmaya yol açar. Sağ ventrikülden akciğerlere pompalanan kan miktarı azalır ve sağ ventrikülün afterloadunda artış olmasıyla sağ ventrikül dilate olur. Vasküler rezistans artışına bağlı septumda meydana gelen paradoks hareket, sol ventrikülün diyastolde doluşunu bozar ve kardiyak outputun azalmasına neden olur. Kardiyak outputtaki bu düşüklük özellikle egzersizde senkop ile sonuçlanır. İlerleyici pulmoner vasküler hastalık sağ kalbin dilatasyonuna, yetmezliğine ve triküspit kaçığına neden olur. Her iki pulmoner tutulum şeklinde de en sık rastlanan semptomlar progresif dispne, egzersiz kapasitesinde azalma ve yorgunluktur. Kuru öksürük, göğüs ağrısı, senkop ve hemoptizi de akciğer tutulumuna bağlı görülen diğer semptomlar arasındadır (56).

Solunum fonksiyon testlerinde (SFT) normal bazal değerlere sahip olan hastalarda ciddi akciğer hastalığı gelişme riski düşüktür. Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesinde (DLCO) izole düşüklük olan hastalar yüksek riske sahiptirler ve orta-ağır derecede DLCO düşüklüğü olanlar bir kaç yıl içerisinde PHT tanısı alırlar (57).

Chang ve arkadaşları başlangıç EKO'ları normal olan 361 SSk'lı hastada yaptıkları çalışmalarında; %26 hastada hafif-orta, %13 hastada da ağır PHT geliştiğini gözlemişler. Ağır PHT görülen grupta ilk ölçülen DLCO değerinin daha düşük olduğunu saptamışlar. Hafif-orta düzeyde PAH olanlarda da, ağır PAH'a ilerleme olasılığını %17 bulmuşlar. SSkda nadir rastlanan bir durum olan ağır PAH için; sınırlı SSk'lı hastalar, hafif orta düzeyde PAH olanlar ve tanı anında 47 yaşından büyük olanlar riskli bulunmuş (58). Hastalık başlangıcında yaşı ileri olanlarda PAH gelişme riski daha fazla olmaktadır. Amerikadan yapılan bir çalışmada PAH gelişenlerin, gelişmeyenlere göre hastalık başladığında yaşlarının 5 yaş daha büyük olduğu gösterilmiş (59).

SSk'da prognoz visseral hastalığın yaygınlığına bağlıdır. Akciğer tutulumu,

prognozu ciddi anlamda kötüleştirmektedir. 5 yıllık sağ kalım akciğer tutulumu olanlarda yüzde 38-45 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda D-SSk' da prognozun, S-SSk'a göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. IAH ile birlikte PAH görülen D-SSk hastalarda PAH, IAH'den bağımsız olarak sağ kalımı etkileyen ana prognostik faktördür (60). Chang ve arkadaşlarının çalışmasında izole IAH ile giden SSk'lı hastalarda sağ kalım iyi bulunmuştur. Mukerjee ve arkadaşlarının çalışmasında da IAH'nin SSk'da bir mortalite faktörü olmadığı gösterilmiştir (61). İzole PHT ise SSk akciğer tutulumunda en kötü prognoza sahiptir.

SSk'ya sekonder gelişen PHT'de mortalite çok yüksektir. 1 yıldaki mortalite oranları devamlı vazodilatör tedaviye rağmen % 50'lere ulaşmaktadır (62). Başlangıçta eforla daha sonra istirahatle nefes darlığı en sık izlenen pulmoner semptomdur. Dispne PHT, interstisyel akciğer hastalığı, reflü, özofagus dismotilitesine bağlı rekürren aspirasyonlar, bronşektazi, kriptojenik organize pnömoni ya da alveoler hemoraji gelişimine sekonder oluşabilir (56). Genellikle orta derecededir.

SSk organlardaki tutulumla otoantikor salınımı arasında da güçlü bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Scl-70 pozitifliği fibrozan alveolitin güçlü bir belirteci iken, antisentromer antikorlar ise akciğer fibrozisi için negatif, pulmoner vasküler hastalık ve PHT için pozitif belirteçtir (63).

2.1.7. SSk ve Osteoporoz

D-SSk proksimal, distal ekstremiteler, yüz ve genelde gövde derisinde kalınlaşma ile karakterize olup bu hastalar böbrek, akciğer, kalp hastalıkları gelişimi açısından artmış bir riske sahiptir. S-SSk el ve ekstremitelerde özellikle dirsek ve dizin distalindeki deride kalınlaşma ile karakterizedir; yüz ve boyunu da içerebilir. Subkutanöz kalsinosis amorf hidroksiapatit kristallerini içerir. Subkutanöz kalsinosis uzun süreli sınırlı SSk'lı vakaların %40'ında oluşur ve diffüz formda daha az görülür (64). Karakteristik lezyonlar parmaklar, preolekranon bölgesi, olekranon, prepatellar bursa, alt ekstremitenin ön kompartmanı ve tendon kılıflarının çevresidir. Bu depozitlerdeki kalsiyum vücut kalsiyum depolarından örneğin iskeletten çözünerek birikir. SSk'lı hastalarda özellikle sınırlı tipte total vücut iskelet kalsiyum depolarının azaldığı görülebilir ve bu artmış osteopeni ve osteoporoz riskinin sebebi olabilir. Buna ek olarak SSk'lı hastalarda kronik inflamasyon, kronik iskemi, immobilizasyon, gizli malabsorbsiyon veya malnutrisyon, steroid tedavisi ve erken menapoz osteopeninin diğer nedenleri olarak sayılabilir (64, 65, 66).

Montagna ve ark. ve Di Munno ve ark. SSk'lı hastalarda spine, radius ve tüm vücut

KMY kontrol hastaları ile karşılaştırmış ve daha düşük bulmuşlardır (67,68). 1997'de Da Silva spine, proksimal femur ve tüm vücut KMY'yi SSk'lı hastalar ve sağlıklı kontrollerde karşılaştırmış, fark bulamamıştır (69). Carbone tarafından yapılan araştırmada total kalça, femur boynu ve trokanter KMY değerleri sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş; lomber spine de istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (70). Neumann'ın araştırmasında 30 SSk hasta değerlendirilmiş; %63 hastada KMY değerleri kontrole göre yüksek bulunmuş, %37 hastada osteopeni saptanmıştır. Diffüz ve sınırlı form arasında fark saptanmamış (71). SSk'lı hastalarda osteoporoz için risk faktörü olan erken menapozun rolü de araştırılmıştır. Mantagna SSk'lı 90 kadında çalışma yapmıştır ve kontrole karşılaştırdığında bu kadınlarda menapoz yaşının daha erken olduğunu buldu; bu kadınlarda KMY non-dominant radiusta daha düşük bulunmuştur (66). SSk'lı hastalarda kemik metabolizması biyokimyasal markırları örneğin kalsiyum, fosfor, Alkalen Fosfataz, osteokalsin, Parathormon, kalsitonin, üriner kalsiyum/kreatinin oranı, 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor düzeyleri genellikle normal bulunmuş (87,89).

Sonuç olarak SSk'nın artmış osteoporoz riski ile ilişkisi net olmamakla beraber eğer böyle bir durum söz konusu ise nedenleri: inflamasyon, artmış yumuşak doku kalsifikasyonu, kalsiyum-vitamin D emilim bozuklukları, fibrotik doku nedeniyle D vitamini azalması veya renal yetmezlikten dolayı D vitamini hidroksilasyonu bozulmasıdır.

2.1.8. Tedavi

Günümüzdeki tedavi yaklaşımları SSk'nın bazı bulgularını kontrol altına alıyor olsa da SSk için uluslararası düzeyde kabul edilmiş bir tedavi protokolu bulunmamaktadır (36). SSk tedavisi, tutulan organlara ve klinik bulguların ağırlığına göre düzenlenmelidir. Sağkalım süresinin uzatılması ile birlikte tedavi hedefleri; iç organ tutulumunun önlenmesini, organ tutulumu oluşmuşsa fonksiyon bozukluğunu yavaşlatmayı veya durdurmaya ve etkilenmiş olan organ fonksiyonlarını düzeltmeyi içermelidir. SSk'da pek çok ilaç denenmiş, fakat bugün etkinliği üzerinde görüş birliğine varılmış olan farmakolojik bir tedavi yöntemi ortaya konulamamıştır.

Vasküler tutulum

Primer ya da kollajen doku hastalığına sekonder Rf'li olguların tedavisinde amaç; soğğun tetiklediği vazospazm ataklarının sıklık ve ciddiyetini azaltmak ve parmak ucu iskemik ülser gelişimini önlemektir. Bu hastalara sigara içmeyi bırakmaları, soğuktan korunmaları, vücutlarını sıcak tutmaları önerilmelidir. Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) hastaların çoğunda subjektif olarak etkili olsa da, bununla uyumlu olarak gösterilebilmiş

olan fizyolojik yararları daha azdır. Yavaş salımlı nifedipin ve diltiazem preparatları, daha yüksek dozlarda ve daha iyi toleransla bu ajanların kullanılabilirliğini arttırmıştır. KKB'nin kardiyözofagial bileşke disfonksiyonunu ve reflüyü arttırması, palpitasyon ve hipotansiyon klinik kullanımını kısıtlayan faktörlerdir. ACE inhibitörlerinin etkinliğini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yukarıdaki tedavi ajanları ile yakınmaların kontrol altına alınamadığı veya kontrendikasyonlar nedeniyle kullanılamadığı durumlarda α -reseptör blokerleri, fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri, fluoksetin gibi serotonin geri alımın inhibitörleri, topikal nitrogliserin veya intravenöz (iv) prostaglandin analogları kullanılabilir (72). Yaşam şekli değişikliği önerileri ve vazodilatör ilaçların kullanımına karşın yakınmaları devam eden hastalarda, sempatektomi diğer bir tedavi seçeneğidir. Prazosin, oral serotonin antagonisti olan ketanserin, pentoksifilin, topikal nitrogliserin, parenteral Prostaglandin E1 (PG-E1) ve prostasiklin analogu olan iloprostun iv infüzyonunun etkili olduğu gösterilmiştir. Parmak ucu ülser gelişiminin önlenmesinde vazodilatör ajanların yanısıra aspirin veya dipiridamol yararlı olabilir. Ülser geliştiğinde lokal bakım ve infeksiyon eklenmişse antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır. Bunun yanı sıra iloprost ülserin iyileşmesine yardımcı olabilir (73).

Cilt tutulumunun tedavisi

Günümüzde, yerleşmiş fibroz tedavisinde kullanılabilecek olan onay almış herhangi bir temel etkili ilaç bulunmamaktadır (74). Uzun yıllardır kullanılmakta olan D-penisilaminin ise etkisi tartışmalıdır (75,76). Kortikosteroidler, hastalık progresyonu üzerine etkili değildir (74). Ek olarak, kortikosteroidler renal krizi de provoke edebilmektedir. Kortikosteroidler miyozit, alveolit, serozit, deri hastalığının erken dönemi olan ödematöz faz, artrit ve tenosinovit gibi inflamatuvar durumlarda kullanılmalıdır. SSk'da uzun süreli kortikosteroid tedavisinin yeri yoktur.

SSk'da azatioprin, klorambusil ve 5-florourasil gibi immünsüpresifler etkisiz bulunmuştur (77,78). Metotreksat sık kullanılmaktadır. Plasebo kontrollü bir çalışmada D-SSk'da erken dönemde metotreksat kullanılmasının deri sertleşmesini anlamlı şekilde azalttığı gözlenmiş, ancak DLCO üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır (79). Metotreksat ile yapılmış çalışmalarda (80,81) kısmi bir etki rapor edilmiş ve bu bulgular doğrultusunda metotreksat EULAR'nin SSk tedavi önerilerinde yerini almıştır (72). Ancak, klinik pratikte metotreksat tedavisinin etkili olmadığı gözlenmektedir. Deneysel bir çalışmada da metotreksat tedavisinin dermal fibroz üzerine olumlu etkisinin bulunmadığı ortaya konulmuştur (82).

SSk'ya ikincil IAH tedavisinde başarı ile kullanılmakta olan siklofosfamidin,

küçük gözlemsel çalışmalarda, hastaların cilt skorlarını da düzelttiği rapor edilmiştir (83).

Siklofosfamidin tedavideki yeri tartışmalıdır ve sıklıkla kortikosteroidlerle kombine edilerek kullanılır. Siklosporinin tedavi potansiyeli nefrotoksisite nedeniyle sınırlıdır, yüksek dozlarda kullanıldığında bazı hastalarda HT ve böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte siklosporinin SSk kontrolünde faydalı olduğunu gösteren veriler vardır ve deri sklerozu üzerine olumlu etkileri saptanmıştır (84).

Retrospektif bir çalışmada, mikofenolat mofetilin deri fibrozu üzerine olumlu etkileri ortaya konulmuştur (85). Ancak, mikofenolat mofetilin SSk deri tutulumuna etkilerinin değerlendirildiği daha ileri çalışmalara gereksinim vardır.

Biyolojik tedavi ajanlarından rituksimabın ise SSk deri tutulumunda etkili ve etkisiz olduğu çalışmalar bulunmaktadır (86,87).

Organa Yönelik Tedaviler

IAH de tedavi

SSk'da akut böbrek krizinde sağkalımın düzelmesi ile SSk'da en sık ölüm sebebinin akciğer hastalığı (fibrozis ve PHT) olduğu bilinmektedir. Kullanılmakta olan terapötik ajanlar SSk' da akciğer hastalığı seyrini belirgin olarak değiştirememiştir (88).

SSk'nın pulmoner tutulumları kabaca IAH ve PAH olarak iki gruba ayrılabilir. IAH saptanan hastalarda immünsüpresif ilaçlar etkili olabilmektedir (72). Randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiş olan tek immünsüpresif ilaç siklofosfamid olup 'European League Against Rheumatism' (EULAR) tarafından SSk hastalarında gelişen IAH tedavisinde önerilmiştir. EULAR, aktif IAH saptanan hastalarda, siklofosfamidin oral 1-2 mg/kg/gün veya iv 600 mg/m²/ay dozlarında uygulanmasını, hastalık aktivitesi kontrol altına alındıktan sonra ise idame tedavisi olarak 2.5 mg/kg/gün dozunda azatioprin kullanımını önermiştir. Ancak, siklofosfamid enfeksiyonlara yatkınlık, lökopeni, hemorajik sistit, ve infertilite gibi yan etkiler yapabilmektedir.

PAH tedavisi

SSk'ya ikincil PAH tedavisinde, öncelikli olarak hastaların fonksiyonel durumunun belirlenmesi ve vazoreaktivite testi yapılması gerekmektedir. Vazoreaktivite testinde, kısa etkili bir vazodilatör (inhale iloprost veya NO veya iv adenosin veya epoprostenol) uygulandığında, kardiyak debide değişim olmaksızın, ortalama pulmoner arter basıncında ≥ 10 mmHg düşüş olursa test pozitif olarak yorumlanmaktadır (89). Vazoreaktivite testi pozitif olan hastaların oral KKB tedavisine duyarlı oldukları gösterilmiştir. Ancak, idiopatik PAH hastalarının sadece % 13'ünde bu test pozitif bulunur ve testi pozitif

olanların sadece yarısı KKB tedavisinden yararlanmaktadır (89). Vazoreaktivite testi negatif olan veya 3-6 aylık KKB tedavisine yanıt vermeyen hastalar, fonksiyonel durumlarına göre, diğer ajanlar ile tedavi edilmelidir (90). Bu durumda prostasiklin analogları, endotelin reseptör antagonistleri ve PDE-5 inhibitörleri PAH tedavisinde kullanılabilecek diğer tedavi ajanlarıdır (89). Prostrasiklin analoglarından iloprost, epoprostenol ve treprostinilin dispne skoru, egzersiz kapasitesi, kardiyopulmoner hemodinamikler ve yaşam süresine olumlu etkileri bildirilmiştir. Ancak, epoprostenol sürekli iv olarak uygulanmakta ve infüzyon paketinin devamlı soğutulması gerekmektedir. Ayrıca, infüzyonun kesilmesi durumunda şiddetli ve ani pulmoner ödem gelişebilmektedir. Aynı zamanda, baş ağrısı, çene ağrısı, bulantı kusma ve abdominal kramplar görülebilmektedir (89). Benzer yan etkiler gösteren diğer bir prostasiklin analogu olan treprostinil, subkutan veya iv olarak uygulanabilmekte ve soğutma işlemine gereksinim bulunmamaktadır ve iv uygulama subkutan uygulamaya göre daha az yan etki oluşturmaktadır (89). Oral prostasiklin analogu olan beraprostta ilişkin çalışmalar halen devam etmektedir.

Bosentan, sitaksentan ve ambrisentan, güçlü bir vazokonstriktör ve düz kas mitojeni olan ET-1'in reseptör antagonistleridir (89). ET-1, etkilerini ETA ve ETB olarak bilinen iki reseptör üzerinden gerçekleştirmektedir. Bosentan, her iki ET-1 reseptörünün, sitaksentan ve ambrisentan ise spesifik olarak ETA reseptörünün antagonistleridir. Bosentan, hastalarda egzersiz kapasitesi, pulmoner vasküler direnç ve pulmoner arter basıncı üzerine olumlu etkiler göstermektedir. En sık gözlenen yan etkisi hepatotoksistedir ve yaklaşık olarak % 5-10 hastada karaciğer fonksiyon testlerinde normalin 3 katı veya daha fazla artışa neden olabilmektedir (89). ET-1 reseptör antagonistlerinin etkileri yavaş ortaya çıktığından, ileri evrelerdeki ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda ilk tercih olmamalıdır (89).

NO, vazodilatör etkisini hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) üzerinden göstermektedir. Akciğer dokusunda da yoğun olarak bulunan PDE-5, cGMP'ı hızlı bir şekilde inaktive etmektedir. PDE-5 inhibitörü olan sildenafil, cGMP ve böylece NO üzerinden pulmoner vasküler yapılarda vazodilatör etki göstermektedir.

Sildenafil kullanımında en sık karşılaşılan yan etki baş ağrısıdır ve genellikle iyi tolere edilebilmektedir (89). PAH'a ikincil son dönem sağ kalp yetmezliği geliştiğinde ve kombine tedavilere karşın hastanın yakınmaları kontrol altına alınamadığında atrioseptostomi, kalp-akciğer veya sadece akciğer transplantasyonu uygun seçeneklerdir

(72).

Renal krizde tedavi

Malign HT ve hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği bulguları ile seyreden renal kriz, SSk'nın en önemli komplikasyonlarından birisidir. Renal kriz önemli derecede mortal olup, 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla % 15 ve % 10 olarak bildirilmiştir (91). Yüksek cilt skoru (modifiye Rodnan deri kalınlık skoru ≥ 20), eklem kontraktürleri varlığı ve kortikosteroid kullanımı renal kriz gelişimi açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir (92). Yüksek doz kortikosteroid kullanılması ile D-SSk'da renal kriz riskinin arttığı gözlenmiştir ve günlük 20 mg'dan yüksek dozda prednizolon uygulamasından kaçınılmalıdır (93).

Renal kriz riski yüksek olan hastalar, kan basıncı ve renal fonksiyonlar açısından daha sık ve düzenli olarak izlenmelidir (72). Renal kriz tedavisinde ACE inhibitörleri ilk seçilecek ilaçlardır. D-SSk' da ACE inhibitörleri Rf tedavisi ve hipertansif böbrek krizine karşı koruyucu olarak kullanılmaktadır. Kaptopril ve enalapril, sağ kalım oranlarını sırasıyla, tedavi grubunda % 76 ve % 66, plasebo grubunda % 15 ve % 10 olarak belirlenmiştir) ve kalıcı diyalize gereksinim duyan hasta sayısını azaltmıştır (91). Bazı hastalarda, tüm tedavi yaklaşımlarına karşın, geçici ve/veya kalıcı diyaliz ve sonuçta böbrek transplantasyonu gerekebilmektedir.

GİS Tutulumunda Tedavi

Gastroözefageal yakınmaları olan hastalarda, kanıt düzeyi yüksek çalışmalar bulunmamasına karşın, karyola baş kısmının yükseltilmesi ve uygun diyet yaklaşımları gibi yaşam şekli değişiklikleri ve proton pompa inhibitörleri kullanılabilir (72). Özafagus darlıkları için periyodik endoskopik dilatasyonlar yapılabilir. Nadiren bu hastalarda reflüyü önlemek amacıyla cerrahi girişim de gerekebilir. Özofagus tutulumu nedeniyle meydana gelen dispepsinin esas sebepleri ise hipomotilite ve gastroözofagial reflüdür. Bu durum en iyi proton pompa inhibitörleri ve prokinetik ajanlarla tedavi edilebilir. Günlük 20 mg omeprazol ile semptomlar baskılanabilir. Bazı durumlarda 80 mg günlük doza çıkmak gerekebilir. Metoklopramid ve eritromisin etkili prokinetik ajanlardır. Metoklopramid ve eritromisin gibi prokinetik ilaçlar üst GİS motilitesini arttırmak için kullanılabilir. Alt gastrointestinal semptomları varsa ve bu durum bakteriyel çoğalma ile ilişkilendirilirse, kinolonlar ve amoksisilin-klavulanik asit gibi geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılabilir (72).

2.2 LEPTİN

2.2.1. Tanım ve Tarihçe

Leptin 16 kilodalton ağırlığında ve 167 aminoaside sahip hidrofilik peptit yapıda bir hormondur. Yarı ömrü 25 dakikadır (94). Esas olarak beyaz ve az oranda da kahverengi yağ dokusunda sentezlenip salgılanır (95).

1959'da Hausberger genetik olarak obez (ob/ob) farenin, normal (obez olmayan) farenin kanında bulunan bir madde ile zayıfladığını göstermiştir. Bu çalışmada ob/ob farenin, normal farenin kanında bulunan maddeyi üretemediği, bu yüzden hayvanın şişmanladığı belirtilmiş (96). 1994 yılında J Fridman ve Y Zhang uzun süren yağ hücresi kültürü çalışmaları sonucu ob-genini izole ettiler. Leptinin ob-gen tarafından yağ hücresinde üretildiği ve plazmada belirli bir kan seviyesi oluşturduğu ilk defa aynı ekip tarafından bildirildi (97).

2.2.2 Leptin Geni

Sıçanlarda 6 nolu kromozomda bulunan ob (leptin) geni, insanlarda 7'nci kromozomun 31.bölgesinde (7q31) yer alır (98). Leptin, IL-2, IL-4, Granülosit koloni stimüle edici faktör, monosit koloni stimüle edici faktör ve Büyüme hormonunun da bulunduğu helikal sitokin ailesinin bir üyesidir. Sarmal proteini en çok IL-2'ye benzemektedir (2).

2.2.3 Leptin Sentez ve Salgılanması

Leptinin salgılanması B-3 adrenerjik reseptör aracılığıyla, yağ hücresinden olur. Leptinin büyük kısmı beyaz yağ dokusunda az bir bölümü de kahverengi yağ dokusunda sentezlenip kana verilir (95). İnsan plasenta, fetüs, beyin, kalp, akciğer, mide, pankreas, dalak, ince barsaklar, kolon, iskelet kası, böbrekler ve testis gibi birçok organda sentez edilmekte ve o bölgedeki yağ dokusunun miktarına ve metabolik özelliğine bağlı olarak dolaşımda bulunan leptin düzeyi değişkenlik göstermektedir (99). Obezlerde leptin düzeyi normale göre yaklaşık iki misli daha fazladır. Vücut yağ dokusu miktarı arttıkça leptin miktarı da artmaktadır. Vücut ağırlığındaki küçük değişiklikler serum leptin düzeyinde büyük değişikliklere yol açmaktadır (100).

Leptin, kanda serbest ve proteine bağlı olarak iki formda bulunur. Leptin'in

aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünölmektedir. Yapılan çalışmalarda obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu tespit edilmiştir.

Plazma leptin düzeyi diüurnal değışim gösterir ve pulsatil olarak salgılanır. Leptin düzeyleri gece yarısı sabahın erken saatlerinde en yüksek, öğleden sonra akşamüstü ise en düşük olarak bulunmuştur (101). Leptinin pulsatil salınımı 12 saat boyunca 2 ile 7 dalgalanma göstermektedir. Fakat pulsatil salınımın fizyolojik önemi bilinmemektedir (101).

Leptin, ritmi tiroid stimulan hormon (TSH), prolakin, luteinizan hormon (LH), östrodiol, serbest yağ asitleri ritmiyle benzer, fakat kortizol ile ise ters ilişki göstermektedir.

2.2.4 Etki Mekanizması

Temel olarak adipoz dokudan salgılanan leptin, enerji dengesinin düzenlenmesinde anahtar bir moleküldür (102,103).

Leptinin başlıca etkisi, hipotalamustaki dorsomedial ve paraventriküler nükleuslarda bulunan arcuat nücleus üzerinde oreksijenik peptitler olan Nöropeptit Y (NPY) ve aguti related peptit (AGRP) ekspresyonunu azaltmak ve anoreksiyan peptit Glukagona benzeyen peptit 1 (GLP1), melanosit uyarıcı hormon (MSH), kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH), ürokortin ekspresyonunu artırarak enerji harcanmasını artırmak, iştahı azaltmak ve kilo almayı önlemektir (103,104,105,106).

2.2.5 Leptin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Teorik olarak, iştahı azaltan ve enerji harcamasını artıran leptin hormonunun obez kişilerde daha az olması beklenir. Ancak çalışmalar bunu doğrulamamıştır. Obezlerde normal kişilere göre serum leptin düzeyleri belirgin olarak yüksektir. Bunun obez kişilerde leptine karşı hipotalamik reseptörlerde gelişen bir duyarsızlığa bağlı olduğuna inanılmaktadır. Obez kadın ve erkeklerde leptin düzeyi ile VKİ arasında pozitif bir ilişki gösterilmiştir. Ancak normal kilolularda bu ilişki gösterilememiştir (107).

24 saatlik açlık leptin düzeyini % 30 azaltırken, aşırı beslenme 12 saat içinde bazal leptin düzeyini % 50 artırır (108).

Kan leptin düzeyini etkileyen faktörlerden bir diğeri cinsiyettir. Normal kilolu kadınlarda serum leptin seviyesinin yine normal kilolu erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde obez kadınlarda da obez erkeklere göre leptin seviyesinin yüksek olduğu bulunmuştur (109). Kadınlarda leptin düzeyinin en önemli belirleyicisi VKİ

gibi görünürken, erkeklerde en önemli belirleyici bel çevresidir (110). Konuyla ilgili çalışmalarda VKI'ye bağlı olmaksızın kadınlarda serum leptin seviyesinin erkeklere göre 2 kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir (111). Seks steroidleri ve androjenlerin de leptin seviyelerini etkileyebileceği öne sürülmüşse de buradaki asıl mekanizma açık değildir.

Açlık ve gıda alımı bir gün içerisinde leptin seviyesini hızla değiştirebilir, bunda insülinin etkili olabileceği öne sürülmüştür. Diyetle başlayan kişilerde kilo kaybedilmesiyle azalan leptin hormonuna bağlı olarak artan iştah zaman içerisinde diyeti bırakmaya neden olabilir. Bu esnada ekzojen leptin uygulaması yararlı olabilir.

Sağlıklı kişilerdeki leptin düzeyini, primer olarak yağ dokusundaki yapımı belirlese de, dolaşımdan uzaklaştırılmasında böbrek klirensi ana belirleyicidir (112). Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan bir çalışmada, böbrek leptin klirensindeki bir bozukluğun leptin seviyesini yükselttiğini ve bu yüksekliğin böbrek bozukluğu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden, kronik böbrek yetmezliği olan hastalardaki iştahsızlığın nedeni yüksek leptin seviyesi olabilir (113).

2.2.6 Leptin Ve Kemik Metabolizması

Leptinin kemik metabolizması üzerine olan etkisi tartışmalıdır. Leptinin osteoblast farklılaşmasını arttırdığı, ayrıca osteoklast yapımını ve kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiğini savunan çalışmalar vardır (114,115). Benzer şekilde, leptin ile KMY arasındaki ilişki de tartışmalıdır. Leptin ile KMY arasında pozitif bir birliktelik saptanan çalışmalar, anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı çalışmalar ve negatif birliktelik bulunan çalışmalar vardır (116-121). Deneysel çalışmalarda ise leptinin yeni kemik yapımını inhibe ettiği ve bu etkisini de hipotalamus aracılıklı santral sinir sistemi üzerindeki etkisi ile gerçekleştirdiği gösterilmiştir (122). Leptinden yoksun ob/ob farelerine leptin verilmesinin etkisi bazı çalışmalarda araştırılmıştır. Leptin serebral ventriküllere infüze edildiğinde sempatik uyarılar aracılığı ile kemik kaybına yol açmıştır (122). Tam tersine leptinin ob/ob faresine subkutan infüzyonu kemik mineral içeriğinde artış ve kemik iliği adipoz doku miktarında azalmaya yol açmıştır (123). Ob/ob faresinin iskelet fenotipi ile ilgili birbiri ile çelişen yayınlar vardır (122,123). Bir grup araştırmacı leptin defektinin daha fazla kemik kitlesini kolaylaştırdığını bulurken, diğer bir grup leptin defektinin değişken etkilere sahip olduğunu bildirmiştir (122,123). Bu yüzden adipositler ile osteoblastlar arasındaki dengenin düzenlenmesinde leptinin rolü ve etki mekanizması halen tartışmalıdır.

Leptin, mineralizasyon süreci sırasında insan osteoblastlarının primer

kültürlerinden salındığı ve bunun da insan kemik iliğinde osteojenik aktiviteyi arttırabildiğini savunan yayınlar vardır (114,124). Gordeladze ve ark., leptinin insan osteoblastlarının proliferasyon, diferansiyasyon ve apoptozisini nasıl etkilediğini araştırdıkları çalışmanın sonucunda leptin ile enkubasyon sonrası, osteoblastlarının proliferasyonunda, kollajen sentezinde, invitro mineralizasyonda, kollajen-1 alfa, alkalin fosfataz ve osteokalsin gibi osteoblast farklılaşmasının belirteç genlerinin ekspresyonlarında artış gözlenmiştir (125).

Leptin ayrıca osteoblastların osteositlere geçişini kolaylaştırır. Leptin ve leptin reseptörlerinin izoformlarının osteoblastik hücrelerde lokalizasyonunun ışığı altında, leptinin kemik oluşumunu teşvik ettiğini gösteren birçok çalışma yayınlanmıştır (125).

2.2.7 Leptin, İnflamasyon Ve İmmün Sistem

Leptinin doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. Enfeksiyon /inflamasyon sırasında leptin düzeyinin artmasının konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir. Bakteri/virüs ürünleri, proinflamatuvar sitokinlerin (IL'ler, TNF α , interferonlar) yapımını uyarır. Sitokinler de yağ dokusunda leptin ekspresyonunu artırır. Bu nedenle, inflamasyon ve enfeksiyon sırasında gelişen anoreksiden özellikle TNF- α , IL-1 ve IL-6'nın sorumlu olduğu ve sitokinlerin bu etkilerinde kısmen leptinin aracılık ettiği düşünülmektedir (126).

Leptin, sitokin olarak, timik homeostazı ve IL-1 ve tümör nekroz faktör gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkiler. Leptin in vitro olarak bazı sitokinlerin üretimini doğrudan düzenler, mixt lenfosit reaksiyon esnasında IL-4 sekresyonuna etkisi yok iken TNF- α , IL-6 ve IFN- γ üretimini arttırmıştır. Bundan dolayı leptin Th1/Th2 dengesinin düzenlenmesinde önemli bir rol oynar, diğer proinflamatuvar sitokinler gibi T helper 1'in hücre diferansiyasyonuna yardımcı olur ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılmasında ve modülasyonunda rol oynar (127).

Bakteriyel antijenlere benzer şekilde leptin, makrofajları da aktive eder, makrofajların fagositik aktivitelerini artırır ve makrofajlardan proinflamatuvar ve anti-inflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu uyarır. Leptin-eksikliği veya leptin-reseptör-eksikliği immün ve inflamatuvar yanıtları değiştirmektedir. Malnütrisyonun immün yetmezliğe ve enfeksiyonun ölümcül olmasına yol açtığı bilinmektedir. Açlık özellikle T-lenfosit yanıtlarını baskılar ve enfeksiyona rezistansı azaltır. T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptin, T hücre yanıtlarını da düzenler. Açlık sırasındaki nöroendokrin ve immün fonksiyon bozukluklarına düşük leptin düzeyleri aracılık

etmektedir (128).

Genel olarak serum leptin düzeyleri sepsiste düzeyi artar ve sepsis sonrası hayatta kalma ile leptin seviyelerinin pozitif korelasyon gösterdiği gözlenmiştir (129,130).

Leptin ve kronik inflamatuvar hastalık riski arasındaki ilişkiyi gösteren kanıtlar da mevcuttur. Serum leptini inflamatuvar barsak hastalığı, inflamatuvar nefrit, pelvik endometriozis, nonalkolik hepatit, kronik pulmoner inflamasyon, Behçet hastalığı, Graves gibi kronik inflamatuvar birçok hastalıkta yüksek bulunmuştur. Kronik obstrüktif pulmoner hastalıkta dolaşımdaki leptin seviyelerinin ya fizyolojik olarak regüle edildiği ya da inflamatuvar durumla ilişkili oldukları bildirirken, birçok çalışma ise leptini tipik kronik inflamasyonla seyreden Diabetes Mellitus (DM), İnflamatuvar Barsak Hastalığı, RA gibi otoimmün hastalık patogeneğinde de suçlamıştır (131).

Akut inflamasyonda anoreksiye neden olan leptin, bazı patolojik durumlarda veya deneysel modellerde pro-inflamatuvar etki gösterirken, diğerlerinde ise anti-inflamatuvar etki sağlamaktadır. Bulguların çelişkili olması, olasılıkla farklı inflamasyon modellerinin kullanılmasından ve inflamasyonların farklı dönemlerinin araştırılmasından kaynaklanmaktadır (132).

2.2.8 Leptin ve Ateroskleroz İlişkisi

Endotelial işlev bozukluğu, asetilkolin gibi endotelyuma bağımlı vazodilatörlere yanıt olarak oluşan bozuk vazorelaksasyon olarak tanımlansa da çoğu zaman, çoğunlukla NO tarafından yönetilen sağlıklı endotelyumun özellikleri olan antiplatelet, profibrinolitik, antiinflamatuvar ve antiproliferatif kaybıyla da ilişkilidir. Böylece disfonksiyonel endotelyum aterosklerotik plağın büyüme işlevini yürütür (133).

Çok sayıda çalışma leptininin endotelial işlev bozukluğu ya da endotelial hasara yol açtığını ileri sürmektedir. Vasküler duvardaki inflamatuvar reaksiyon, ateroskleroz gelişimde, plak destabilizasyonunda ve rüptüründe önemli rol oynar. İnflamasyonun sistematik belirleyicileri, özellikle de CRP kardiovasküler olayların bağımsız risk faktörlerindendir (134,135). Plazma leptinin, hem normal kilodaki hem de obez deneklerde, akut faz reaktanları CRP ve serum amiloid A proteiniyle ilişkili olduğu ispatlanmıştır (136). Eksojen leptinin akut uygulaması normal kilodaki insanlarda plazma CRP düzeyini önemli derecede artırır. Kilo kaybı sırasındaki plazma leptinindeki düşüş CRP 'deki düşüşle bağlantılıdır. Birlikte ele alınacak olursa, bu veriler leptinin obeziteyle ilişkili proinflamatuvar duruma katkıda bulunabileceğini gösterir.

Oksidatif stres, özellikle de plazma lipoproteinlerin oksidatif modifikasyonu, aterogenezde önemli rol oynar (137). Son zamanlarda insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, obezitenin hiperlipidemi, DM ve hiperinsülinemi gibi bilinen risk faktörlerinden bağımsız bir şekilde kronik olarak düşük seviyeli oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermektedir (138,139). 1999'da Boulimie ve arkadaşları leptinin patofizyolojik konsantrasyonlarda insan lumbikal damar endotel hücrelerinde reaktif oksijen türlerinin üretimini artırdığını göstermişlerdir (140). Daha sonraki çalışmalar leptinin vasküler düz kas hücreleri, makrofaj hücreleri üzerindeki prooksidan etkisini açığa çıkarmışlardır (141). Son zamanlarda Kutlu ve arkadaşları 5 gün boyunca günde 1.2 mg/gün dozunda verilen leptinin lipid peroksit seviyesini artırdığı ve fare beyinde azaltılmış glutasyon konsantrasyonunun azalttığını göstermiştir (142). Bütün bu veriler, hiperleptinemisinin plazma ve denek hayvanların çeşitli dokularında oksidatif stresi indüklediğini göstermiştir.

Son zamanlarda leptinin trombosit agregasyonu ve arteriyel trombozisi artıran bir mediatör olduğu öne sürülmüştür. Bondary ve arkadaşları leptinin vasküler hasarı takiben arteriel trombüse katkıda bulunduğunu in vivo fare modellerinde göstermişlerdir (143). Leptin bağımlı protrombotik özellikler ve trombosit üzerine proagregatör etki de aterotromboziste etkin faktörler olarak ileri sürülmüştür (144). Yapılan bir çalışmada, obez hastalarda leptinin yol açtığı aterogenesiste, bazı endotalyal aktivasyon ve disfonksiyon belirteçlerinin konsantrasyonları ve leptin düzeyleri arasındaki ilişkiler araştırılmış ve böylelikle obesite, adiposit fonksiyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişki desteklenmiştir (145).

2.3. OSTEOPOROZ

2. 3. 1. Tanımlama

Osteoporoz düşük kemik kitlesi ve kemik dokusunun mikromimari düzeyde bozulması ve bunu izleyen kemik kırılabilirliğinde artış ve kırığa yatkınlık ile karakterize sistemik iskelet hastalığıdır. 1994 yılında ise Dünya Sağlık Örgütü (WHO) fragilite kırıklarını önlemeyi amaçlayan, osteoporoz için Tablo 12’de gösterilen klinik tanı kriterlerini belirledi (146).

2. 3. 2. Tanı

Osteoporozun günümüzdeki tanısı büyük oranda kalça ya da lomber vertebranın dual enerji X-ray absorptiometri tetkiki ile KMD ölçülmesi temeline dayanır (147). DEXA osteoporoz tanısında altın standart olarak kabul edilmektedir (148). Kişinin KMD değerinin sağlıklı bir genç popülasyon ortalaması ile karşılaştırılması ile elde edilen standart sapma sayısı T skoru olarak adlandırılır (147). WHO osteoporozu T skorunun -2.5 standart sapmadan daha küçük olması olarak tanımlamıştır (149).

Tablo 6. WHO Osteoporoz Tanı Kriteri

Tanı	Tanımlama	T Skoru
Normal	KMD’nin genç erişkin referans ortalamasının 1 standart sapması içindeki bir değer	+1,0 ile -1,0 arası
Osteopeni	KMD’nin genç erişkin ortalamasından 1 standart sapmadan fazla düşük olması ama 2.5 standart sapmadan daha fazla düşük olmaması	-1,0 ile -2,5 arası
Osteoporoz	KMD’nin genç erişkin ortalamasından 2.5 ve üstü standart sapma düşük olması	$\leq -2,5$
Ciddi Osteoporoz	KMD’nin genç erişkin ortalamasından 2.5 ve üstü standart sapma düşük olması ve bir ya da daha fazla fragilite kırığı olması	$\leq -2,5$

2. 3. 3. Patofizyoloji

İlerlemiş yaşlarda osteoporoz gelişmesi olasılığını etkileyen iki faktör; zirve kemik kitlesi ve kemik kayıp hızıdır (150). Kemik, hayatın erken yaşlarında yapılır ve iskeletteki maksimum kemik miktarı erişkin yaşların erken dönemlerinde, 18-20 yaşlarına kadar

sağlanır. Genetik, zirve kemik kitlesini belirleyen en önemli faktördür (151). Bunun yanında diyet, hormonal ve mekanik faktörler de zirve kemik kitlesine katkıda bulunurlar. Bu faktörlerle ilgili bozukluklar zirve kemik kitlesinin idealin altında olmasına yol açabilir. Elli yaş civarında her iki cinsiyette birçok kemik bölgesinde kemik kaybı yıllık %0.5-1 oranında gerçekleşir. Postmenopozal kadınlarda kemik kaybı daha hızlı bir oranda gerçekleşir. Menopoz sonrası erken yıllarda bu oran yıllık olarak trabeküler kemikte %3-5, kortikal kemikte %1-3 olabilir (152). Menopozda ovaryan fonksiyonun kesilmesi 5-10 yıl arasında sona eren hızlı bir kemik kaybı fazına eşlik eder. Zirve kemik kitlesinin total kaybının %15'i menopoz sonrası ilk birkaç yılda gerçekleşir ve yaşam boyu kayıp %30-40'ı bulabilir (153).

2. 3. 4. Tedavi

1- Yaşam seklinde degisiklikler

- a- Dengeli diyet: Diyetle yeterli kalsiyum ve vitamin D alımı gereklidir.
- b- Düzenli egzersiz: Hastanın kişisel becerilerine ve gereksinimlerine düzenlenmiş güvenli ve düzenli bir egzersiz programı güçlü bir kas-iskelet yapısının devamı için gereklidir.
- c- Kafein alımının azaltılması: Aşırı kafein iskelette mineralizasyonu azaltır ve kalsiyumun renal atılımını artırır.
- d- Alkol alımının azaltılması: Aşırı alkol alımı hastanın osteoporoz riskini artırır.
- e-Sigaranın bırakılması: Sigara hastanın osteoporoz riskini artırır.

2- Farmakolojik girişimler

- a. Kalsiyum ve D vitamini analogları
- b. Hormon replasman tedavisi
- c. Bifosfonatlar
- d. Kalsitonin
- e. Selektif östrojen reseptör modülatörleri

3- Kırıklardan korunma

- a- Düşmenin engellenmesi: hastanın ev içinde ya da ev dışında düşme riskinin azaltılması hastada bir fraktür gelişme olasılığını azaltır.
- b- Omurgada kompresif kuvvetlere yol açan aktivitelerin ve omurganın aşırı fleksiyonunun engellenmesi
- c. Postural hipotansiyona yol açan ilaçlardan kaçınma

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmamızda Ağustos 2011-Eylül 2011 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi (DÜTF) Hastanesi Fizik Tedavi Polikliniğine başvuran, 30 SSk ve 30 kontrol grubu alındı. Sistemik Sklerozu olan grupta 28 kadın, 2 erkek hasta mevcuttu. Kontrol grubunda ise aynı şekilde 28 kadın, 2 erkek vaka mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Amerikan Romatoloji Derneği'nin (ACR) 1980 yılında yayınladığı tanı kriterlerine göre SSk tanısı konulan hastalar
2. Çalışmaya girmeyi kabul etmek

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri;

1. Akut veya subakut viral/bakteriyel enfeksiyonu olanlar
2. Sistemik hastalığı olanlar (DM, HT, kronik böbrek yetmezliği gibi)
3. Tam kan, biyokimya laboratuvar sonuçlarında anormallik olanlar
4. Sigara ve alkol kullanım öyküsü olanlar
5. Son 3 ay içinde düzenli olarak Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar ve Hastalık Modifiye Edici İlaçlar (DMARD) kullananlar
6. Günlük 4 mg metilprednizolon veya 5 mg prednizolon düzeyinden fazla steroid kullanan hastalar
7. Çalışmaya girmeyi kabul etmeyenler

Kontrol grubuna dahil edilme kriteri;

Daha önce bilinen bir hastalık tanısı almamış gönüllüler

Hastaların ve sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin ayrıntılı anamnezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Demografik özellikleri kaydedildi. Tüm hastalar için risk faktörleri olan HT, DM, koroner arter hastalığı, Hiperlipidemi ve kalp yetmezliği açısından sorgulandı.

Değerlendirmeye alınan 30 Skleroderma hastasının anamnez, fizik muayene, rutin ve serolojik laboratuvar özellikleri, hastaların şikayetleri ve aldığı tedaviler "Sistemik Skleroz Veri Toplama Formu'na kaydedildi (Ek-1).

Deri tutulumu “Modifiye Rodnan Deri Skorlaması” ile değerlendirildi. (Ek-2). Bu skorlama sistemine göre; deri, iki taraflı olarak el parmakları, el sırtı, ön kol, kol, ayak, bacak, uyluk, yüz, göğüs ve karın olmak üzere 17 bölgede incelendi. Bu değerlendirme yapılırken, normal deri “0”, hafif deri sertleşmesi “1”, deride iki parmak ucu arasında tutulamayacak kadar sertlik “2” ve deride ciltaltı dokulara tamamen yapışıklık ise “3” olarak derecelendirildi.

Ayrıca her hasta için günlük aktiviteleri yapabilme durumlarını sorgulayan “UK Fonksiyonel Skorlama” anketi dolduruldu (Ek-3). Bu ankette 11 soru bulunmakta ve her bir soru 0 (normal şekilde yapabiliyor) ile 3 (yapması imkansız) puan arasında değerlendirilmektedir.

Hastalık aktivitesi Valentini kriterlerine göre değerlendirildi (Ek-4).

Joint National Committee 7 (JNC 7) ölçütleri temel alınarak; beş dakikalık aralarla yapılan üç ölçümün ortalama değerleri 140/90 mmHg üzerinde saptanan ya da daha önce antihipertansif tedavi başlanmış hastalar HT olarak değerlendirildi (154).

American Diyabetes Association (ADA) ve European Diyabetes Policy Group (EDPG) tarafından önerilen tanı göstergeleri temel alınarak iki ölçümde en az 8 saatlik açlık kan şekeri düzeyleri 126 mg/dl üzerinde olan ya da antidiyabetik tedavi başlanmış olan hastalar Diabetes Mellitus olarak değerlendirildi (155).

Tüm hastaların serum trigliserid, LDL-K, HDL-K ve total kolesterol düzeyleri incelendi. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP) kılavuzuna göre sabah en az 12 saatlik açlık sonrası ölçülen serum LDL düzeyi risk faktörü olmayan hastalar için 160 mg/dl ve üzeri, risk faktörü olan hastalar için 130 mg/dl üzerinde olan hastalar, Total kolesterol düzeyi 240 mg/dl’ nin üzerinde olan hastalar hiperkolesterolemi olarak değerlendirildi. Serum Trigliserid düzeyi 200 mg/dl’ nin üzerinde olanlar hipertrigliseridemi olarak değerlendirildi (156).

Tüm hastaların, antekubital venden kan örnekleri alındı. CRP için kanlar vakumlu jelli kan alma tüplerine alındı. Nefelometrik metodla nefelometri cihazında (Dade Behring BNII) bakılarak desilitrede mg cinsinden değer elde edildi.

Hasta ve kontrol grubunda serum leptin, rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikler (açlık kan şekeri, Trigliserid, Total kolesterol, HDL, LDL, VLDL), serum CRP, sedimentasyonentasyon düzeyi çalışıldı.

ANA düzeyi Hep-2 substratı içeren ticari kit (ASTRA, İtaly) kullanılarak immunfloresan yöntemi ile ölçüm yapıldı. Değerlendirme kalitatif olarak, floresansın gücüne göre 1+ dan 4+’ya kadar değişen skala ile değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubunda D vitamini düzeyi ölçümleri güneş ışığından korunarak ideal şartlar altında yapıldı. Çeşitli nedenlerle hasta ve kontrol grubundan toplam 2 kişinin D vitamini düzeyine bakılamadı. Serum D vitamini değerleri tam kan tüplerine alınan kanlardan Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim dalı Moleküler Tanı Laboratuvarında High-performance liquid chromatography tekniği ile, Shimadzu HPLC cihazında vitamin D düzeyi ölçüldü. Vitamin D (25 (OH) Kolekalsiferol) değerleri µg/l olarak hesaplandı. Referans değeri olarak kış ayları için: 10–60 µg/l, yaz ayları için 20–120 µg/l olarak kabul edildi.

1. Hastalardan alınan kanlar öncelikle enjeksiyona hazırlandı, bunun için 500 µl hasta plazması ve 50 µl internal standart karıştırılarak 5 saniye vortekslendi.
2. Karışıma 500 µl precipitasyon Reagent eklenerek 30 saniye vortekslendikten sonra +2-8 C°de 10 dakika inkübasyona bırakıldı.
3. Karışım 1300 rpm’de 10 dakika santrifüj edildikten sonra sample clean-up kolona alındı. Sonra karışım 1500 rpm’de 2 dakika santrifüj edildikten sonra eluent atıldı.
4. Kalan karışıma 2 ml yıkama tamponu-I eklenip ve 2500 rpm’de 1 dakika santrifujlendikten sonra eluent atıldı.
5. Karışıma 75 µl yıkama tamponu-II eklenip ve 1500 rpm’de 1 dakika santrifujlendikten sonra eluent atıldı.
6. Sample clean up kolon temiz bir tüpe alındı.
7. Karışıma 200 µl elüsyon tampon eklenip ve 1500 rpm’de 1 dakika santrifujlendikten sonra eluent alındı ve örnek enjeksiyona hazırlandı.
8. Cihazın pompasını, kolon fırını ve 25(OH) Kolekalsiferol dedektörü açıldı.
9. Cihaza 25 (OH) Kolekalsiferol kolonu takıldı, CBM ünitesi ve bilgisayar açıldı.
10. Standart çözeltinin okutulması ile hazırlanan kalibrasyon eğrisine göre kontrol çözeltileri okutuldu, uygun aralıktaysa numuneler de okutuldu.

Kemik mineral yoğunluğu (KMY; g/cm²) DEXA yöntemi ile Hologic Discovery QDR 4500A Waltham USA adlı cihaz ile ölçüldü. Çeşitli sebeplerle hasta ve kontrol grubundan toplam 4 kişinin dansitometrik değerlendirmesi yapılamadı. Her hastada lomber bölgeden antero-posterior (L1-L4 vertebralar) ve femoral bölgeden (boyun, trokanter majör, intertrokanterik bölge, total ve wards üçgeninde) ölçüm yapıldı. Vertebra KMY ölçümünde L1- L4 vertebra ortalamaları alındı. Osteoporoz ve osteopeni tanısı için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterleri esas alındı. T skor değerlerine göre -1 in üstü normal, -1 ve -2,5 arası osteopeni, -2,5 den küçük değerler osteoporoz olarak değerlendirildi.

3.1.1. Antropometrik ölçümler

Çalışmaya kabul edilen hastaların arteriyel kan basıncı, vücut ağırlıkları ile boy ölçümleri yapıldı. Tüm hasta ve kontrol grubunun boy, kilo ve bel çevresi ölçüldü ve VKİ'leri belirlendi. Vücut ağırlıkları kilogram (kg) cinsinden kaydedildi. VKİ tespiti için kg cinsinden ağırlıkları, metre cinsinden boylarının karesine oranlandı (kg/m^2). VKİ ; 18 kg/m^2 altında olanlar düşük kilolu, 18-25 kg/m^2 olanlar normal kilolu, 25-30 kg/m^2 olanlar fazla kilolu, 30-40 kg/m^2 olanlar obez, 40 kg/m^2 ve üstü olanlar morbid obez olarak kabul edildi.

3.1.2. Serum leptin düzeyinin ölçümleri

SSk tanısı konan hastalarda ve kontrol grubundaki bireylerde bir kez olmak üzere serum leptin düzeylerinin saptanması için 12 saatlik açlık sonrası, sabah kan örnekleri alındı ve çalışmaların yapılacağı güne kadar -80°C 'de saklandı. Serum leptin düzeyi ölçümleri, DRG Human Leptin Sandwich ticari kiti kullanılarak, ELISA yöntemi ile elde edildi. DRG Human Leptin Sandwich kiti, mikrotiterplate üzerinde uygulanmış, katı fazda, enzim tarafından çoğaltılarak (amplifiye edilerek) sensitivitesi artırılmış bir 45 immünassay yöntemidir. Bu analizde, belirgin insan leptin epitoplarına karşı monoklonal antikorlar kullanılarak ölçüm yapılmaktadır. Kalibratör ve örnekler, mikrotiter plate kuyucuklarına kaplanmış olan ve HRP (horseradish peroxidase) ile işaretlenmiş monoklonal antikorlarla reaksiyona girer. İnkübasyon periyodu sonrası mikrotiter plate üzerinde bağlanarak araya sıkıştırılmış; MAb 1- human Leptin- MAb 2 – HRP, antikorlara bağlanmamış olan enzimler yıkanarak uzaklaştırılır. Enzim işaretli bağlı antikorlar kromojenik reaksiyon ile ölçülebilmesi için kromojenik solüsyon (TMB) eklenerek inkübasyona bırakılır. Durdurma solüsyonu eklenerek bu reaksiyon durdurulur ve mikrotiterplate uygun bir dalga boyunda okunur. Substrat turnover miktarı, leptin derişimiyle orantılı olan absorbansın ölçümü ile kolorimetrik olarak ölçülür. Örneklerin Leptin derişimi, kalibrasyon eğrisine bakılarak tanımlanır. İnkübasyon için 2 saat oda sıcaklığında bekletilir. Bu süre içinde 700 rpm çalkalayıcıda tutulur. Tüm örnek ve kalibratörler yıkama solüsyonu (Wash Solution, 400 μL) ile 4 kez yıkanır. Mikrotiterplate 450 nm'de okunur.

3.1.3. Kısa Form 36 (SF-36)

Yaşam kalitesi ölçekleri içinde jenerik ölçek özelliğine sahip ve geniş açılı ölçüm sağlayan SF-36'nın özelliklerinin başında bir kendini değerlendirme ölçeği olması gelmektedir. Yaşam kalitesini değerlendirmek amacıyla Rand Corporation tarafından geliştirilmiş ve kullanıma sunulmuştur. 1999'da Koçyiğit ve arkadaşları tarafından Türkçeye çevrilerek geçerlilik ve güvenilirlik çalışması yapılmıştır (157). Herhangi bir yaş, hastalık veya tedavi grubuna özgü değildir. Genel sağlık kavramlarını içerir.

Ölçek 36 maddeden oluşmaktadır ve bunlar 8 boyutun ölçümünü sağlamaktadır; fiziksel fonksiyon (10 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), mental sağlık (5 madde), enerji/vitalite (4 madde), ağrı (2 madde) ve sağlığın genel algılanması (5 madde).

En belirgin üstünlüğü fiziksel fonksiyon ve bununla ilgili yetileri ölçmesi iken, sınırlılığı ise cinsel işlevleri değerlendirmemesidir. Alt ölçekler sağlığı 0–100 arasında değerlendirir ve 0 'kötü sağlık' durumunu, 100 'iyi sağlık' durumunu gösterir. En yaygın olarak romatizmal hastalıklar, kalça protez ameliyatlarında, kalp ve böbrek tranplantasyonlarında, kanserli hastalarda ve göğüs hastalıklarında kullanılmaktadır (157,158,159,160,161,162,163).

3.1.4. İstatiksel değerlendirme:

İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 15.0 analiz programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Olgu sayısı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak belirlendi. Gruplar arasında eşit dağılıma sahip olan değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. Gruplar içerisinde korelasyon nonparametrik faktörler için Spearmann testi, parametrik faktörler için ise Pearson testi ile yapıldı. . $p < 0,05$ olması durumunda aradaki fark anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 7. Çalışmaya Alınan Hasta ve Kontrol Grubunun Sosyodemografik Özellikleri

	Hasta grup n=30	Kontrol grup n=30	P değeri
Yaş(yıl Ort±SD)	42.53±12.85	40.56±9.31	0.500
Cinsiyet			
Erkek	2	2	1
Kadın	28	28	
Menapoz durumu			
Premenapoz	16	23	0.042
postmenapoz	12	5	
Hastalık süresi (yıl)	8.15±6.14		

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda 2 erkek, 28 kadın toplam 30 kişi mevcuttu. Hasta grubundaki kişilerin ortalama yaşı 42.53±12.85 iken kontrol grubunda 40.56±9.31 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hasta ve kontrol grubundakiler menopoz durumuna göre değerlendirildiğinde hasta grubundaki kadınların %42,9'u postmenapozal olarak değerlendirilirken kontrol grubundaki kadınların %17,9' u postmenapozal olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm kişiler değerlendirildiğinde ise %69.6'sı premenapozal, %30.4'ü ise postmenapozal idi. Hasta ve kontrol grubu arasında menopoz durumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu ($p<0.05$). Hasta grubunun ortalama hastalık süresi 8.15 yıl idi.

Tablo 8. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında İnflamatuvar Markerlerin Karşılaştırması

	Hasta grup n=30	Kontrol grup n=30	P değeri
Sedimentasyon	21.46±13.51	11.33±7.07	0.001
CRP	0.53±0.44	0.39±0.18	0.122

Hastaların ortalama sedimentasyon değeri 21,46±13,51 iken, kontrol grubunda ise sedimentasyon değeri 11.33 ±7,07 idi. Hastaların sedimentasyon değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Hasta grubunun CRP değeri 0,53±0,44 iken kontrol grubunda 0,39±0,18 idi. CRP açısından hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark yoktu.

Tablo 9. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında Leptin ve VKI Değerlerinin Karşılaştırması

	Hasta grup n=30	Kontrol grup n=30	P değeri
Leptin	4.55±6.20	7.38±9.50	0.179
VKI	23.74±4.60	27.88±4.84	0.001

Hasta grubunda leptin ortalama 4.55±6.20 iken, kontrol grubunda 7.38±9.50 idi. Hasta ve kontrol grubunda leptin değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Kontrol grubunda VKI değerleri kontrole göre anlamlı derecede yüksekti; bu durum SSk'lı hastaların gastrointestinal tutulum nedeniyle aşırı zayıf olmalarına bağlandı.

Tablo 10. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında SF-36 Skorlarının Karşılaştırması

Parametre (Ort±SD)	Hasta grubu n=30	Kontrol grubu n=30	P değeri
Fizikselfonksiyon	54.16±25.22	77.00±22.30	0.000
Fizikselrolkısıtlılığı	31.83±40.68	64.16±43.88	0.004
Vucutağrısı	45.46±19.42	49.50±20.29	0.435
Genelsađlık	43.13±23.79	52.96±21.05	0.095
Vitalite	45.00±16.29	54.33±22.58	0.072
Sosyalfonksiyon	60.83±19.62	75.00±22.50	0.012
Emosyonelrolkısıtlılığı	56.65±45.61	77.77±39.47	0.060
Mentalsađlık	58.80±19.79	64.13±18.29	0.283
SF-36 Totalskor	379.9±150.3	522.7±165	0.001

Hasta ve kontrol grubu SF-36 ile değerlendirildiğinde hasta grubunda fiziksel fonksiyon skoru, fiziksel rol kısıtlılığı skoru, sosyal fonksiyon skoru ve SF-36 Total skoru anlamlı derecede düşüktü. Vücut ağrısı, genel sağlık, vitalite, emosyonel rol kısıtlılığı ve mental sağlık skorları açısından ise hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 11. Hasta ve Kontrol Grubu Arasında D vitamini ve Kemik Dansitometresi Parametrelerinin Karşılaştırması

Parametre (Ort±SD)	Hasta grubu n=30 (D vit.) n=29 (DEXA)	Kontrol grubu n=28 (D vit.) n=27 (DEXA)	P değeri
Dvitamin	10.62±7.22	14.55±7.50	0.04
FneckT	-1.64±0.75	-0.48±0.99	0.000
FtrokanterT	-1.28±0.67	-0.35±0.75	0.000
FtotalT	-0.87±0.87	0.32±0.95	0.000
FneckZ	-0.95±0.99	-0.07±0.82	0.001
FtrokanterZ	-0.96±0.77	-0.07±0.82	0.000
FtotalZ	-0.51±1.01	0.63±0.98	0.000
LtotalT	-2.2±1.26	-0.77±0.92	0.000
LtotalZ	-1.70±1.22	-0.33±0.96	0.000
FemurKMYTotal	0.83±0.10	1.00±0.10	0.000
LomberKMYTotal	0.79±0.13	0.95±0.11	0.000

D vitamini ve tüm kemik parametreleri açısından hasta ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. Hasta grubunda kontrole göre D vitamini anlamlı derecede düşüktü. Yine hasta grubunda kemik dansitometre parametreleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Kemik dansitometre parametrelerinden hem femur hem de lomber bölge değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre oldukça düşüktü. Lomber bölge kemik dansitometresi parametrelerindeki düşüklük özellikle belirgindi.

Tablo 12. Hasta Grubunun Fizik Muayene Özellikleri

	Pozitif	Negatif
Hasta grubu	n (%)	n (%)
Raynaud	28 (%93.3)	2 (%6.7)
Dijital ülser	22 (%73.3)	8 (%26.7)
Aktivite	14(%46.6)	16 (%53.4)
Telenjektazi	10(%33.3)	20(%66.7)
Atrofi	22(%73.3)	8(%26.7)
Sinovit	8(%26.7)	22(%73.3)
Dispne	23(%76.7)	7(%23.3)
Kilo kaybı	8(%26.7)	22(%73.3)
Skleroz	10(%33.3)	20(%66.7)
Disfaji	17(%56.7)	13(%43.3)
Dispepsi	11(%36.7)	19(%63.3)
Çarpıntı	13(%43.3)	17(%56.7)
Fleksiyon kontraktürü	13(%43.3)	17(%56.7)
Kalsinozis	1(%3.3)	29(%96.7)

Hastaların %93,3'ünde raynaud, %73.3'ünde dijital ülserler mevcuttu. Hastaların SSk hastaları aktivite durumuna göre değerlendirildiğinde %46,66'sının aktif hastalığı olduğu görüldü. Hastaların %73.3'ünde atrofi mevcuttu. Yine hastaların %76.7'sinde dispne görüldü.

Tablo 13. Hastaların Kullandığı İlaçların Karşılaştırması

Kullanılan İlaçlar	Hasta n(%)
KKB	22 (%73.3)
Steroid	18 (%60)
Kolşisin	11 (%36.6)
Pentoksifilin	1 (%3.3)
AZT	2 (%6.7)
Endoksan	3 (%10)
İlaç Kullanmıyor	5 (16.7)

Hastaların kullandığı ilaçlar yukarıdaki tabloda gösterilmiştir. Hastaların %16,7 si hiçbir ilaç kullanmamaktaydı. Hastalarımız en sık KKB kullanıyordu. Hastaların %60'ı streoid tedavisi alıyordu. Hastalarımız düşük doz steroid kullanmakta idi. Hastalar arasında üçüncü en sık kullanılan ilaç kolşisin idi. Hastalarımızın %36.6'sı kolşisin kullanıyordu.

Tablo 14. Aktif-İnaktif Hastalar Arasında İnflamatuvar Markerlerin (Sedimentasyon,CRP) Karşılaştırması

Parametre (Ort±SD)	Aktif Hasta n=14	İnaktif Hasta n=16	P değeri
Sedimentasyon	24.57±17.56	18.06±8.12	0.222
CRP	0.44±0.26	0.63±0.55	0.237

Aktif ve inaktif hastalar arasında sedimentasyon, CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 15. Aktif-İnaktif Hastalar Arasında SF-36 Skorlarının Karşılaştırması

Parametre (Ort±SD)	Aktif Hasta n=14	İnaktif Hasta n=16	P değeri
Fiziksel fonksiyon	40.00±22.95	66.33±21.25	0.004
Fiziksel rol kısıtlılığı	5.35±14.47	57.76±41.71	0.000
Vücut ağrısı	34.42±13.54	56.66±18.50	0.001
Genel sağlık	33.50±27.57	52.00±17.00	0.043
Vitalite	34.28±12.38	54.00±13.78	0.000
Sosyal fonksiyon	48.21±14.59	73.33±16.27	0.000
Emosyonel rol kısıtlılığı	26.17±37.38	88.87±27.23	0.000
Mental sağlık	50.85±20.30	65.60±17.61	0.047
SF-36 Total skor	265.6±110.9	490.2±95.1	0.000

SF-36'ya ait fiziksel fonksiyon skoru, fiziksel rol kısıtlılığı skoru, vücut ağrısı skoru, genel sağlık skoru, vitalite skoru, sosyal fonksiyon skoru, emosyonel rol kısıtlılığı skoru, mental sağlık skoru ve SF-36 Total skoru değerleri aktif hastalarda inaktif hastalara göre oldukça düşüktü. Aktif ve inaktif hastalar karşılaştırıldığında tüm SF-36 değerleri aktif hastalarda inaktiflere göre anlamlı derecede düşüktü.

Tablo 16. Aktif ve İnaktif Hastalar Arasında D vitamini ve Kemik Dansitometresi Parametrelerinin Karşılaştırması

Parametre (Ort±SD)	Aktif Hasta n=14 (D vit.) n=13 (DEXA)	İnaktif Hasta n=16	P değeri
Dvitamin	10.21±7.37	10.98±7.30	0.77
FneckT	-1.66±0.93	-1.62±0.61	0.88
FtrokanterT	-1.32±0.68	-1.25±0.69	0.79
FtotalT	-0.90±0.94	-0.84±0.85	0.85
FneckZ	-1.19±0.95	-0.75±1.00	0.24
FtrokanterZ	-1.03±0.79	-0.90±0.77	0.64
FtotalZ	-0.65±1.05	-0.40±0.99	0.52
LtotalT	-2.32±1.37	-2.19±1.20	0.79
LtotalZ	-1.86±1.51	-1.57±0.97	0.56
FemurKMYTotal	0.83±0.11	0.84±0.10	0.77
LomberKMYTotal	0.79±0.15	0.79±0.12	0.97

Aktif ve inaktif hastalar arasında D vitamini ve kemik dansitometresi parametreleri

açısından anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 17. Aktif-İnaktif Hastalar Arasında Rodnan Skoru Karşılaştırması

Parametre (Ort±SD)	Aktif Hasta n=14	İnaktif Hasta n=16	P değeri
Rodnan Skoru	20.50±7.75	14.86±6.19	0.041

Aktif ve inaktif hastalar arasında Rodnan Skoru açısından anlamlı fark vardı. Aktif hastalarda Rodnan Skoru anlamlı derecede yüksekti.

Tablo 18. Aktif-İnaktif Hastalar Arasında Leptin Karşılaştırması

Parametre (Ort±SD)	Aktif Hasta n=14	İnaktif Hasta n=16	P değeri
Leptin	1.92±2.90	7.02±7.65	0.02
VKI	23.31 ±3.9	24.22±5.3	0.6

Leptin aktif hastalarda inaktif hastalara göre anlamlı derecede düşüktü ($p<0,05$). VKI açısından aktif ve inaktif hastalar arasında anlamlı fark yoktu.

4.1.1. Hasta Grubunda Verilerin Korelasyonları

Leptin ile VKI arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu ($r=0.436$, $p=0.016$). Leptin ile sedimentasyon arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0.13$, $p=0.947$). Leptin ile CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($r=0.152$, $p=0.422$). Leptin ile D vitamini arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.414$, $p=0.023$). Leptin ile femur total KMY ve lomber total KMY arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla $r=0.008$, $p=0.968$; $r=-0.09$, $p=0.64$). Leptin ile Lomber ve Femur T ve Z skorları arasında da korelasyon saptanmadı.

Leptin ile hastalık süresi arasında korelasyon saptanmadı ($r=0.253$, $p=0.177$).

Leptin ile SF-36 parametreleri arasında korelasyon saptanmadı.

Valentini Skoru ile sedimentasyon arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=0.425$, $p=0.043$). Valentini Skoru ile Fonksiyonel Skor arasında anlamlı pozitif korelasyon vardı ($r=0.523$, $p=0.01$). Valentini Skoru ile SF Total Skoru arasında da anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($r=-0.701$, $p=0.000$).

Fonksiyonel Skor ile SF-36 parametrelerinden Fiziksel Fonksiyon Skoru ($r=-0.575$, $p=0.001$), Vücut Ağrısı Skoru ($r=-0.628$, $p=0.000$), Genel Sağlık Skoru ($r=-0.572$, $p=0.001$), Vitalite Skoru ($r=-0.582$, $p=0.001$), Sosyal Fonksiyon Skoru ($r=-0.585$, $p=0.001$), Emosyonel Rol Kısıtlılığı ($r=-0.524$, $p=0.003$), Mental Sağlık Skoru ($r=-0.445$, $p=0.014$), SF-36 Total Skoru ($r=-0.617$, $p=0.000$) arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu.

Tablo 19. Korelasyon Tablosu

Korelasyon	VKI	Sedimentasyon	CRP	D Vitamini	Femur KMY Total
Leptin	P=0.016 R=0.436	P=0.947 R=0.13	P=0.422 R=0.152	P=0.023 R=0.414	P=0.968 R=0.008

5. TARTIŞMA

SSk ciltte ve iç organlarda kollajen birikimi, mikrovasküler damar tıkanıklığı, küçük arterlerin tutulumu ile karakterize, etyolojisi tam olarak bilinmeyen multisistemik kronik inflamatuvar bir hastalıktır. SSk Akciğer, Böbrek, GİS tutulumuyla beraber kalp tutulumu da gösterebilen bir hastalıktır. Ayrıca bu hastalıkta osteoporoz görülme olasılığı da artmaktadır. Biz bu çalışmamızda daha önceki çalışmalarda diğer kronik inflamatuvar hastalıklarda inflamasyonla ilişkili olabileceği gösterilmiş olan leptinin SSk'da inflamasyon ve osteoporoz ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Daha önceki araştırmalar leptinin inflamasyonda rol oynadığını göstermiştir; özellikle de kronik inflamatur romatizmal hastalıklarda son yıllarda leptin üzerine araştırmalar yoğunlaşmaktadır. RA'da leptin düzeyini araştıran çalışmaların sonuçları çelişkilidir. RA'lı hastalarda serum leptin seviyesini normal veya artmış bulan çalışmalar mevcuttur. Anders ve Ark. yaptıkları çalışmada RA'da serum leptin seviyesini normal bulmuşlardır (164). Yine Popa ve Ark.'nın çalışmasında RA'da serum leptin seviyeleri kontrol hastalarıyla benzer düzeylerde saptanmıştır (165). Ayrıca RA'da serum leptin seviyesini yüksek bulan çalışmalar da mevcuttur (166,167). Gunaydin ve Ark. ile Bokarewa ve Ark.'nın yaptığı çalışmada RA'lı hastalarda serum leptin seviyesi kontrol grubuna alınan vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Eklem seviyesinde de leptin düzeyi ölçülmüş olan Bokarewa'nın çalışmasında serum leptin düzeyleriyle karşılaştırıldığında sinovyumda leptin seviyeleri daha düşük bulunmuş ve bu sonuç non-erozif süreç ile ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada RA'lı hastalarda serum leptin düzeyi sinovyal sıvı leptin düzeyine göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (167). Ayrıca non-erozif artritte serum ve sinovyal sıvı leptin düzeyi arasındaki fark daha fazla saptanmış; bu sonuçlar eşliğinde yazarlar leptinin RA'da koruyucu etkisi olabileceği sonucuna varmıştır (167). Bu veriler dışında RA'lı hastalarda serum leptin seviyeleri ile CRP, IL-6 gibi inflamasyon markırları arasında negatif ilişki olduğu gösterilmiştir (165). Bu sonuç yağ dokunun uzun süre TNF-alfa ile in-vitro stimülasyonunun leptin ve leptin mRNA üretimini inhibe ettiği tezini destekler niteliktedir. Bu çalışmada RA'lı hastalarda leptin konsantrasyonu VKI ile korele saptanmamıştır; bu çalışmaya göre RA'da leptin regulasyonunun tek düzenleyicisi VKI değildir (165). Bu sonuçlar RA'daki kronik inflamasyonda proinflamatuvar sitokinlerin plazma leptin konsantrasyonunun önemli bir belirleyicisi olduğunu ve leptin üzerine inhibitör etkisi olduğunu desteklemektedir (165).

Sonuç olarak RA'daki kronik inflamasyon leptin üretimini inhibe etmektedir (165).

Psöriazis ile yapılan çalışmalarda serum leptin seviyelerinin arttığını gösteren çalışmalar (168) olup, Psöriatik Artrit ile leptin arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmaya rastlamadık. Wang ve Ark.'nın yaptığı çalışmada leptin düzeyi ile PASI skorları arasında ise bir korelasyon saptanmamıştır (168).

AS hastalarında ise serum leptin düzeyini inceleyen üç araştırma mevcuttu. Tousssirot ve ark. AS'li 53 hastada yaptıkları bir çalışmada serum leptin seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığını bulmuşlar. Erkek hastalarda bu azalma daha belirginmiş (169). Tousssirot ve Ark.'nın yaptığı çalışmada serum leptin düzeyi ile sedimentasyon, CRP, TNF-alfa ve BASDAI arasında korelasyon saptanmamıştır (169). Sarı ve Ark. yaptıkları bir çalışmada AS hastalarında leptin seviyelerini kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır (170). Sarı ve Ark.'nın çalışmasında CRP ve BASMI değerleri leptin düzeyi ile negatif korele bulunmuştur. AS'deki kronik inflamasyon süreci azalmış vücut yağ komponentinden sorumlu olabilir ve düşük serum leptin düzeyi ile ilişkili olabilir (170). Düşük serum leptin düzeyi AS'de hastalık aktivite markırı olarak kullanılabilir; çünkü bu çalışmada leptin ile CRP arasında negatif korelasyon saptanmıştır (170). Park ve Ark. ise AS'li hastalarda serum leptin seviyelerinin arttığını ve bu artışın IL-6 seviyeleri ve hastalık aktivitesiyle ilişkili olduğunu bulmuşlardır (171). Aynı çalışmada elde edilen sonuçlara göre leptinin AS'deki inflamatuvar süreçte rol oynayabileceği düşünülmüştür. Leptinin AS'deki rolünün mononükleer hücrelerin aktivasyonu ile ilişkili olabileceği sonucuna varmışlardır (171). Ayrıca Park ve Ark.'nın çalışmasında leptinin AS'de gözlenen entezit patogenezinde de rolü olduğu ifade edilmektedir (171).

Wisłowska ve ark. (172) sistemik lupus eritematozus (SLE) ile yaptıkları diğer çalışmada ise, serum leptin seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmazken santral sinir sistemi tutulumu ve artriti olan hastalarda bu tutulumların olmadığı SLE hastalarına göre serum leptin seviyeleri anlamlı olarak düşük olarak bulmuşlardır.

Behçet hastalığında leptin seviyesini araştıran çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Kavuncu ve ark.'ın (173) yaptığı çalışmada göz tutulumu olan Behçet hastalarında serum leptin düzeyleri ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Buna karşın Evereklioglu ve ark. 35 Behçet hastasında serum leptin seviyelerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (174).

Literatürde SSk'da serum leptin düzeyini araştıran yalnızca bir adet çalışma bulduk. A. Kotulska ve Ark.'nın yaptığı çalışmada SSk hastalarında kontrol grubundaki vakalara göre daha düşük serum leptin düzeyleri gösterilmiştir (175).

Leptin ile CRP arasında ilişkiyi araştıran çalışmalardan bir kısmında leptin ile CRP arasında pozitif korelasyon saptanmış iken, bir kısmında ise ilişki saptanmamıştır. Shamsuzzaman ve Ark. yaptıkları çalışmada hem kadın hem erkeklerde leptin ve CRP arasında bağımsız pozitif bir korelasyon saptamışlardır (136). Adipositler hem leptin hem de inflamatuvar sitokinlerin kaynağı olarak CRP sentezine katkıda bulunurlar; bu durum leptin-CRP arasındaki ilişkiyi açıklayabilir (136). Diğer bir olasılık leptinin immün sistemi direkt veya indirekt olarak etkileyerek CRP düzeylerini arttırabileceğidir (136). Leptin IL-6 da dahil sitokinleri indükleyebilir, sekonder olarak IL-6 ise CRP'yi indükler (136).

Bizim çalışmamızda ise serum leptin seviyesi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmış olmasına rağmen her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Bizim çalışmamızda kontrol grubu ile hasta grubu arasında anlamlı derecede farklı VKI mevcuttu. Hasta grubunda VKI değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. Kontrol grubuna göre hasta grubundaki düşük serum leptin seviyeleri VKI'ye bağlı olabilir. SSk'lı hasta grubunda GIS tutulumuna bağlı düşük VKI hasta grubunda genelde görülen bir durumdur. Serum leptin seviyesi ile inflamatuvar markırlar sedimentasyon ve CRP arasında ise korelasyon saptanmadı. Yine hastalarımız aktif ve inaktif diye iki gruba ayrıldığında da aktif ve inaktif hastalar arasında sedimentasyon ve CRP açısından farklılık yoktu.

Bizim çalışmamızda bulduğumuz bir diğer sonuç ta aktif hastalarda serum leptin düzeyinin inaktif hastalara göre anlamlı derecede düşük çıkmasıydı. Toussirot ve Ark.'nın çalışması ile Sarı ve Ark.'nın çalışmasında AS'de buldukları düşük leptin düzeyleri hasta grubunun VKI değerlerinin düşük olmasına bağlanabileceği belirtilmiş ancak bizim çalışmamızda aktif ve inaktif hastalar arasında VKI farkı yoktu. Aktif hastalarda saptanan daha düşük leptin düzeyi belki de bizim hesaplayamadığımız yağ kitlesi ile ilişkili olabilir (171). Aktif hastalarda muhtemelen yağ kitlesi azalmış olmasına bağlı olarak serum leptini düşük bulunmuş olabilir (169). Bu konudaki diğer bir görüşte kronik inflamasyonun leptini baskıladığıdır; aktif hastalarda kronisite daha belirgin olduğundan bu durum bu şekilde açıklanabilir (171). Bu konuyla ilgili söylenebilecek diğer bir şey de leptinin bimodal etki gösterdiği ve antinflamatuvar sitokinleri de uyurabileceğidir. Belki de aktif dönemde leptin

salınımı azalmakta ve bu antinflamatuar etki azalmaktadır (169).

Bir çok otör SSk'nın osteoporoz açısından bir risk faktörü olabileceğini öne sürmüşlerdir. Sadece kronik inflammatuar hadise değil osteoporoza sebep olabilecek sekonder sebepler bu hastalarda mevcuttur; inaktivite, malabsorbsiyon, ince bağırsakta bakteriyel aşırı çoğalma, kronik böbrek yetmezliği, ilaçlar (prednizon vs).

Montagna ve ark. ve Di Munno ve ark. SSk'lı hastalarda omurga, radius ve tüm vücut KMY'yi kontrol hastaları ile karşılaştırmış ve daha düşük bulmuşlardır (176).

1997'de Da Silva spine, proksimal femur ve tüm vücut KMY'yi SSk'lı hastalar ve sağlıklı kontrollerde karşılaştırmış, fark bulamamıştır (69).

Carbone tarafından yapılan araştırmada total kalça, femur boynu ve trokanter KMY değerleri sağlıklı kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuş; lomber omurgada istatistiksel anlamlı fark bulunmamış (70).

Neumann'ın araştırmasında 30 SSk'lı hasta değerlendirilmiş; %63 hastada KMY değerleri kontrole göre yüksek bulunmuş, %37 hastada osteopeni saptanmıştır. Diffüz ve sınırlı form arasında fark saptanmamıştır (71).

Bizim çalışmamızda ise SSk hastalarında hem femur hem de lomber kemik dansitometresi parametrelerinin tümünde kontrol grubundaki vakalara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüklük saptanmıştır. Özellikle de Lomber Total T Skoru ortalama değeri SSk hastalarında osteoporotik düzeydeydi (SSk hastalarında Lomber Total T Skoru= -2.2 ± 1.26). Bizim çalışmamız bu yönü ile Montagna ve Ark.'nın çalışmasını destekler vaziyettedir. Çalışmamıza göre SSk hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede kemik dansitometresi parametrelerinde azalma olduğunu ifade etmeliyiz. Bu azalma direkt SSk'ye özgül faktörlerle ilişkisi olabileceği gibi sekonder faktörlere de bağlı olabilir. Bu durumun değerlendirilmesi için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Yaptığımız taramada direkt olarak SSk hastalarındaki osteoporozla leptin arasında ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlamadık ancak leptin ile osteoporoz ilişkisini başka hastalıklarda araştıran bir çok çalışma mevcut olup sonuçlar çelişkilidir.

Yamauchi ve ark vertebral kompresyon kırıkları olan 139 postmenopozal kadını içeren çalışmalarında plazma leptin konsantrasyonları ile KMY arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (177). Plazma leptin konsantrasyonları ile lomber vertebra, femur boynu, 1/3 radius ve total vücut mutlak KMY arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır.

Blain ve ark., 107 postmenopozal kadını içeren çalışmalarında serum leptin düzeyi ile KMY arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (178). Tüm vücut, femur boynu ve lomber vertebra KMY ile serum leptin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon

saptamışlardır. Sonuçta, leptinin postmenopozal kadınlarda KMY'nin önemli bir öngörücüsü olduğunu öne sürmüşlerdir.

Goulding ve ark, postmenopozal 54 kadını içeren çalışmalarında kemik kitlesi ve yoğunluğu ile plazma leptin değerleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Yaş için düzeltilmiş KMY değerlerinin vücut ağırlığı, total yağ kütlesi ve plazma leptin konsantrasyonu ile pozitif korelasyon gösterdiğini saptamışlardır (150).

Yılmaz ve ark, postmenopozal osteoporozu olan 36, osteoporozu olmayan 30 ve osteopenisi olan 24 kadını içeren çalışmalarında plazma leptin düzeyleri ile KMY arasında anlamlı farklılık saptamamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda plazma leptin düzeylerinin postmenopozal kadınlardaki kemik kütlesi üzerine anlamlı direkt etkisinin olmadığı bildirilmiştir (179).

Şahin ve ark, 100 postmenopozal kadını içeren çalışmalarında serum leptin düzeyleri ile lomber vertebra, femur boynu ve total KMY arasında korelasyon saptamamışlardır (180).

Rauch ve ark, (181) ile Shaarawy ve ark, (182) premenopozal ve postmenopozal kadınları içeren çalışmalarında serum leptin düzeyleri ile KMY arasında anlamlı bir korelasyon saptamamışlardır.

Kontogianni ve ark, 25 premenopozal ve 55 postmenopozal kadını içeren çalışmalarında perimenopozal kadınlarda leptin ile L2-L4 vertebra KMY arasında negatif korelasyon saptamışlardır (183).

Blum ve ark, 153 premenopozal kadını içeren çalışmalarında serum leptin konsantrasyonu ile KMY arasındaki birlikteliği araştırmışlardır. Total kalça, lomber omurga ve total vücut KMY ölçülmüş. Leptinin KMY ile ters orantılı olduğunu saptamışlardır (154).

Biz çalışmamızda SSk'lı hastalarda leptin düzeyi ile lomber ve femur T ve Z skorları, femur total KMY, lomber total KMY arasında ilişki saptayamadık. Çalışmamız bu yönü ile Şahin ve ark., Yılmaz ve ark. , Rauch ve ark. ile Shaarawy ve ark.'nın çalışmaları ile uyumludur. Yaptığımız çalışmaya göre plazma leptin düzeylerinin SSk'daki osteoporoz ile ilişkisi olmadığını ifade edebiliriz.

SSk'lı hastalarda 25 (OH) D vitamini düzeyinin düşüklüğü ile ilişkili bir çok çalışma mevcuttur. Son dönemde bu yayınlar arasında en dikkat çekici olanlardan birinde SSk hastalarında düşük D vitamini düzeyi saptanmıştır (184). Bu çalışmada D vitamini yetmezliğinin nedeni olarak deri fibrozisi, azalmış güneş maruziyeti, sosyal sebepler gibi

faktörler ön plana çıkarılmıştır. SSk'nin patogenezi hala net olarak bilinmemekle beraber oldukça komplekstir. Düşük D vitamini düzeyleri agresif hastalık gelişiminin belirtici olabilir (184). SSk'de leptin ile D vitamini arasında ilişkiyi araştıran bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Ancak leptin ile D vitamini arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalardan Ding C. Ve Ark.'nın çalışmasında leptin ile D vitamini arasında anlamlı negatif korelasyon saptanmış (185). Bu çalışmada obezite ile ilişkili D vitamini düşüklüğünün leptinle ilişkili olabileceği ifade edilmiştir. Bu çalışmada leptinin 25OH D vitamini reseptörleri üzerinden D vitaminine inhibitör etki gösterdiği belirtilmiştir (185). Benzer şekilde Shih-Ping Cheng ve Ark.'nın çalışmasında 25(OH) D vitamini seviyesi yüksek olan vakalarda düşük leptin seviyeleri gözlenmiştir (186). Vilarrasa N. ve Ark.'nın yaptığı çalışmada ise obez vakalarda 25(OH) D vitamini leptin ile korele bulunmamıştır (187). Bu çalışmada Multipl Regresyon Analizi sonrası yaş, VKI ve yağ kitlesi değerleri düzeltildikten sonra 25(OH) D vitamininin leptin konsantrasyonları ile negatif korele olduğu görülmüş (187).

Bizim çalışmamızda da SSk hastalarında kontrol grubundaki vakalara göre 25(OH) D vitamini düzeyi düşük bulundu. Bizim düşüncemize göre bu durum SSk hastalarındaki GİS tutulumu, deri fibrozisi ile ilişki olabilir. Bizim çalışmamızda ise leptin ile D vitamini anlamlı pozitif korele bulundu. Çalışmamız bu yönü ile mevcut literatürden ayrılmaktadır. Bu durumun sebebi SSk hastalığının heterojenitesiyle veya ırksal faktörlerle açıklanabilir.

Yaşam kalitesi ölçekleri içinde jenerik ölçek özelliğine sahip ve geniş açılı ölçüm sağlayan SF-36'nın özelliklerinin başında bir kendini değerlendirme ölçeği olması gelmektedir. En yaygın olarak romatizmal hastalıklar, fibromyalji ve kanser hastalıklarında kullanılmaktadır. SSk'da yaşam kalitesi değerlendirmesinde SF-36 ile beraber HAQ ve S-HAQ gibi ölçekler kullanılmıştır. Yaptığımız literatür taramasında SSk'da SF-36 ile yaşam kalitesini araştıran az sayıda yayına rastladık. Bu yayınlardan Georges ve Ark.'nın çalışması ile Del Rosso ve Ark.'nın çalışmasında SSk'lı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük SF-36 skorları bulunmuştur. Özellikle bu çalışmalardan Georges'in çalışmasında fiziksel skorlar ve mental skorların tamamı normal popülasyona göre düşük saptanmıştır (188). Ayrıca bu çalışmada klinik belirtilerin ağırlığı ile SF-36 skorlarındaki azalma arasında da korelasyon saptanmıştır (188). Del Rosso'nun çalışmasında ise mental skor, emosyonel rol kısıtlılığı ve vitalite skorlarında normal popülasyondan farklılık saptanmamıştır (189). Ancak bu çalışmada diğer SF-36 skorları normal popülasyona göre anlamlı derecede düşük bulunmuş ve SSk'da fiziksel hasarın

değerlendirilmesinde SF-36'nın kullanılabileceği belirtilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise SSk'lı hasta grubunda kontrol grubuna göre fiziksel fonksiyon skoru, fiziksel rol kısıtlılığı skoru, sosyal fonksiyon skoru ve SF-36 Total skoru anlamlı derecede düşük saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında vücut ağrısı skoru, genel sağlık skoru, vitalite skoru, emosyonel rol kısıtlılığı skoru, mental sağlık skoru açısından anlamlı farklılık bulunmadı. Aktif hastalarla inaktif hastalar karşılaştırıldığında ise aktif hastalarda inaktif hastalara göre tüm SF-36 parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma mevcuttu. Çalışmamız bu yönü ile literatür ile uyumlu görünmekte olup SF-36'nın klinik bulgularla korele olduğunu ifade edebiliriz.

6. SONUÇLAR

1. SSk hastaları ile kontrol grubundaki vakalar arasında leptin düzeyi arasında anlamlı fark saptanmadı. SSk'lı grupta sedimentasyon değeri kontrole göre anlamlı derecede yüksekti ancak CRP açısından böyle bir fark yoktu; bu durum SSk'lı hastalarda sedimentasyonun inflamasyon markırı olarak daha anlamlı olduğunu göstermektedir.

2. Aktif hastalarda leptin inaktif hastalara göre anlamlı derecede düşüktü; bu durum leptinin hastalık aktivite belirteci olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

3. Leptin ile inflamatuvar markırlar (sedimentasyon, CRP) arasında korelasyon saptanmadı.

4. SSk hastalarında, lomber ve femur kemik dansitometre parametreleri kontrol grubundaki vakalarla karşılaştırıldığında anlamlı derecede düşük değerler vardı. Bu durum steroid kullanmayan SSk'lı hastalarda da benzer olduğundan kemik dansitometresindeki bu düşük değerlerin primer olarak SSk ile ilişkili olduğu düşünüldü. Ancak SSk'da osteoporoza sebep olabilen sekonder faktörler de bu düşük değerlerin oluşmasında etkili faktörler arasında sayılabilir.

5. SSk'lı hastalarda leptinle kemik dansitometresi parametreleri arasında ilişki saptanmadı. Bu durumda plazma leptin düzeylerinin SSk'daki osteoporoz ile ilişkisi olmadığını ifade edebiliriz.

6. SSk hastalarında D vitamini düzeyi kontrol vakalarına göre anlamlı derecede düşüktü. Bu durumda SSk'lı hastalarda D vitamini kullanımı gündeme gelebilir. Ayrıca leptin ile D vitamini arasında anlamlı pozitif ilişki de gösterildi.

7. SSk hastaları kontrol grubundaki vakalarla karşılaştırıldığında yaşam kalitelerinde anlamlı derecede düşüklük mevcuttu. Bu düşüklük özellikle fiziksel performansla ilişkili parametrelerde belirgindi. Ayrıca hastalık aktivitesi ile yaşam kalitesi arasında ilişki görüldü. Klinik hastalık aktivitesi arttıkça yaşam kalitesinde anlamlı düşüş saptandı. Bu durumda SF-36'nın klinik bulgularla korele olduğunu ifade edebiliriz.

7.KAYNAKLAR

1. Gilliland BC. Systemic sclerosis (scleroderma). Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. USA : McGraw-Hill Comp. Inc. 2001: 1937-1945.
2. Tartaglia LA, Dembski M, Weng X. Identification and expression cloning of a leptin receptor, ob-r. Cell, 1995;83:1263-1271.
3. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observation in systemic sclerosis (Scleroderma). Am J Med. 1969;46:428-440.
4. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, et al. Prevalence, Incidence, Survival, and Disease Characteristics of Systemic Sclerosis in a Large US Population. Arthritis Rheum. 2003;48:2246-2255.
5. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, Maureen D, Mayes RH, Carol JB et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. Arthritis Rheum. 1997;40:734-742.
6. Keng C, See A, Shumack S. Epidemiology and Pathogenesis of Scleroderma. Aust J Rheu. 2003;44:1-9.
7. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. Curr Opin Rheumatol 2000;12: 520-526.
8. Bramwell B. Diffuse scleroderma: its frequency, its occurrence in Stone masons, its treatment by fibrolysin – elevations of temperature due to fibrolysin injections. Edinburgh Med J. 1914;12:387-392.
9. Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA Jr, Cammarata RJ. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners' pneumoconiosis and other forms of silicosis. Ann Intern Med. 1967;66:323-334.
10. Derk TC, Jimenez SA. Systemic Sclerosis: current views of its pathogenesis. Autoimmunity Reviews. 2003;2:181-192.
11. Brandt KD, Krey PR. Chalky joint effusion: the result of massive synovial deposition of calcium apatite in progressive systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1977;20:792-796.
12. Feghali-Bostwick C, Medsger TA Jr, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. Arthritis Rheum. 2003;48:1956-1963.

13. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:196-203.
14. Allanore Y, Wipff J, Kahan A, Boileau C. Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 577-583.
15. Finch WR, Rodnan GP, Buckingham RB. Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol.* 1980;7651-7656.
16. De Angelis R, Bugatti L, Cerioni A. Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clin Rheum.* 2003;22:49-56.
17. Maul GG, Jimenez S A, Riggs E, Ziemnicka-Kotula D. Determination of an epitope of the diffuse systemic sclerosis marker antigen DNA topoisomerase I: sequence similarity with retroviral p30gag protein suggests a possible cause or autoimmunity in systemic sclerosis, *Proc Natl Acad Sci.* 1989;86:8492-8496.
18. Sakkas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2005; 38: 113-116.
19. Pandey JP, LeRoy EC. Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 10-15.
20. Ferri C, Longombardo G, Azzi A, Zakrzewska K. Parvovirus B19 and systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 267-268.
21. Ferri C, Zakrzewska K, Longombardo G, et al. Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17: 718-720.
22. Kalabay L, Fekete B, Czirják L, et al. *Helicobacter pylori* infection in connective tissue disorders is associated with high levels of antibodies to mycobacterial hsp65 but not to human hsp60. *Helicobacter* 2002; 7: 250-256.
23. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 36-40.
24. Artlett CM, Cox LA, Jimenez SA. Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1062-1069.
25. Maloney S, Smith A, Furst DE, Myerson D, Rupert K. Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *J Clin Invest.* 1999;104:41-47.
26. Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 86-90.

27. Alfonse TM. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis.. *Arthritis Rheum.* 1980;23:581-590.
28. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15:202-207.). *Intern Med.* 1979;139:1240-1244.
29. Black CM. The aetiopathogenesis of systemic sclerosis: Thick skin-thin hypotheses. The Parkes Weber Lecture 1994. *J R Coll Physicians Lond.* 1995;29:119-128.
30. Denton C.P, Black CM, Korn JH, Crombrughe B. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet.* 1996;347:1453-1461.
31. Sollberg S, Mauch C, Eches B, Krieg T. The fibroblast in systemic sclerosis. *Clin Dermatol.* 1994;12:379-385.
32. Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 457-481.
33. Denton CP, Black CM. Scleroderma--clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol*2004; 18: 271-290.
34. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 675-694.
35. Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 152-157.
36. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007; 117: 557-567.
37. Ihn H. Autocrine TGF-beta signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 2008; 49: 103-113.
38. Wang T, Zhang X, Li JJ. The role of NF-kappaB in the regulation of cell stress responses. *Int Immunopharmacol*2002; 2: 1509-1520.
39. Yamamoto Y, Gaynor RB. IkappaB kinases: key regulators of the NF-kappaB pathway. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 72-79.
40. Cipriani P, Fulminis A, Pingiotti E, et al. Resistance to Apoptosis in circulating alpha/beta and gamma/delta T lymphocytes from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2003-2014.
41. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis. Expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1918-1927.

42. Young-Min SA, Beeton C, Laughton R, et al. Serum TIMP-1, TIMP-2, and MMP-1 in patients with systemic sclerosis, primary Raynaud's phenomenon, and in normal controls. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 846-851.
43. Toubi E, Kessel A, Grushko G, et al. The association of serum matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor levels with scleroderma disease severity. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 221-224.
44. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indices. *Ann Rheum.* 2001;60:592-598.
45. Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, Wigley FM. Inter- and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan) in systemic sclerosis (SSc). *J Rheum.* 1995;22:1281-85.
46. 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. *J Rheum.* 1999;26:2159-2167.
47. Seibold Jr. Connective tissue diseases characterized by fibrosis. 'Textbook of Rheumatology' (Ed. Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB) de, 5. Baski, W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997:1133-1162.
48. Rodnan GP, Myerowitz RL, Jussst GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. *Medicine* 1980;59:393-408.
49. Whitehead ME, Taitelbaum G, Wigley FM, Schuster MM. Rectosigmoid motility and myoelectric activity in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology.* 1989;96:428-432.
50. Yarze JC, Varga J, Stampfl D, Castell DO, Jimenez SA, Esophageal function in systemic sclerosis: a prospective evaluation of motility and acid reflux in 36 patients. *Am J Gastroenterol.* 1993;88:870-876.
51. Sjörgen RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. (Review). *Arthritis Rheum.* 1994;37:1265-1282.
52. Van Laar JM, Stolk J, Tyndall A. Scleroderma Lung Pathogenesis, Evaluation and Current Therapy. *Drugs* 2007; 67(7): 985-996.
53. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Bocelli-Tyndall C, Matucci-Cerinic M. Clinical Risk Assessment

- of Organ Manifestations in Systemic Sclerosis: A Report from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) Group Data Base. *Ann Rheum. Dis* 2007 Jun; 66(6): 754-63.
54. Charabaty S, Steen V. Pulmonary Complications Are the Leading Causes of Scleroderma-Related Death. Managing Lung Involvement Systemic Sclerosis. *J Musculoskel Med.* 2006; 23: 575-581.
 55. Atikcan Ş, Atalay F, Ernam D. Konnektif Doku Hastalıkları. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, editörler. Diffüz Parankimal Akciğer hastalıkları. Ankara: Mesut Matbaacılık Sanayi Ticaret Limited Şirketi, 2004: 195-224.
 56. Racz H, Mehta S. Dyspnea Due to Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Scleroderma: Room for Improvement in Diagnosis and Management. *J Rheumatol* 2006; 33: 1723.
 57. Steen V, Medsger TA. Predictors of Isolated Pulmonary Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis and Limited Cutaneous Involvement. *Arthritis Rheum* 2003; 48(2): 516-522.
 58. 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. *J Rheumatol.* 2006; 33(2): 204-206.
 59. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, Buckley LM, Leib ES, Beglin PA, Tischler MD. Prevalence of Pulmonary Hypertension in Limited and Diffuse Scleroderma. *Chest* 1996;110: 1515-1519
 60. Trad S, Amoura Z, Beigelman C, Haroche J, Costedoat N, Huong Du Boutin LT, Cacoub P, Frances C, Wechsle B, Grenier P, Piette CJ. Pulmonary Arterial Hypertension is a Major Mortality Factor in Diffuse Systemic Sclerosis, Independent of Interstitial Lung Disease *Arthritis & Rheumatism* 2006; 54(1): 184–191.
 61. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and Outcome in Systemic Sclerosis Associated Pulmonary Arterial Hypertension: Application of a Registry Approach. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1088-1093.
 62. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis: An Analysis of 17 Patients. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35(10): 989- 993.
 63. du Bois RM. Mechanisms of Scleroderma- induced Lung Disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2007; 4: 434-438.

64. Seibold JR. Scleroderma. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. Textbook of Rheumatology. Fourth ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1993:1112-1143.
65. Serup J, Hagdrup H, Tvedgaard E. Bone mineral content in systemic sclerosis measured by photonabsorptiometry. *Acta Derm Venereol* 1983;63:235-237.
66. La Montagna G, Vatti M, Valenti G, Tirri G. Osteopenia in systemic sclerosis: evidence of a participating role of earlier menopause. *Clin Rheumatol* 1991;10:18-22.
67. La Montagna G, Baruffo A, Abbadessa S, Maja L, Tirri R. Evidence for bone resorption in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:797-799.
68. Di Munno O, Mazzantini M, Massei P, Ferdeghini M, Petaro N, Latorraca A, et al. Reduced bone mass and normal calcium metabolism in systemic sclerosis with and without calcinosis. *Clin Rheumatol* 1995; 14:407-412.
69. Da Silva HC, Szejnfeld VL, Assis LS, Sato EI. Study of bone density in systemic scleroderma. *Rev Assoc Med Bras* 1997;43:40-46.
70. Carbone L, Tylavsky F, Wan J, McKown K, Cheng S. Bone mineral density in scleroderma. *Rheumatol (Oxford)* 1999;371-372.
71. Neumann K, Wallace K, Metzger A. Osteoporosis—Less than expected in patients with scleroderma? *J Rheumatol* 2000;27:1822-1823.
72. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-628.
73. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis: A multicenter, placebocontrolled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1994;120:199-204.
74. Czirják L. Practical approach to the therapy of systemic sclerosis. *Z Rheumatol* 2004; 63: 451-456.
75. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1194-1203.
76. Furst DE, Clements PJ. D-penicillamine is not an effective treatment in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 189-191.

77. Casas JA, Saway PA, Villarreal I, et al. 5-fluorouracil in the treatment of scleroderma: a randomised, double blind, placebo controlled international collaborative study. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 926-928.
78. Furst DE, Clements PJ, Hillis S, et al. Immunosuppression with chlorambucil, versus placebo, for scleroderma. Results of a three-year, parallel, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 584-593.
79. Janet EP, Nicholas B, Baron M, Elman M, Caretta S. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44:1351-1358.
80. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 364-372.
81. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1351-1358.
82. Ozgen M, Koca SS, Isik A, Ozercan IH. Methotrexate Has No Antifibrotic Effect in Bleomycin-induced Experimental Scleroderma. *J Rheumatol* 2010; 37: 678-679.
83. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, et al. The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 289-294.
84. Denton CP, Abdullah A, Sweny P, Black CM. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol*. 1994;3:90-92.
85. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46: 442-445.
86. Smith V, Van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 193-197.
87. Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 578-583.
88. Black CM, du Bois R. Organ involvement: pulmonary. In: Clements PJ, Furst DE, eds. *Systemic Sclerosis* William &Wilkins, Balthimore, Maryland. 1996;15:299-333.

89. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Intern Med* 2005; 258: 199-215.
90. Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 81-88.
91. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 315-333.
92. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2983-2989.
93. Steen VD, Conte C, Medsger TA Jr. Case – control study of corticosteroid use prior to scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*.1994;3:360-364.
94. Mantzoros, C.S., Flier, J.S.:Leptin as a theurapeutic agent trials- tribulations. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85.4000-4002.2000.
95. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil AH. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludag Üniversitesi tıp fakültesi Dergisi* 2004; 30:113-118.
96. Hausberger FX, Parabiosis and Transplantation Experiments in Hereditarily Obese Mice *Anatomical Record* 1959; 130: 313-316.
97. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; 372(6505):425-432.
98. Steiner RA. Lords and ladies leapin „on leptin (editorial).*Endocrinology*. 1996: 137; 4533-4535.
99. Alemzahed R, Lifshitz F. Childhood obesity In: Lifshitz F (ed). *Pediatric Endocrinology*. 4th ed. New York: Marcel Dekker 2003;823-858.
100. Maffei M, Stoffel M, Moon B et al. Absence of mutations in the human OB gene in Obese/ diabetic subjects. *Diabetes* 1996; 45: 675-678. Clement K. Leptin and the genetics of obesity. *Acta Pediatr Suppl*, 1999: 88; 51-57.
101. Sinha MK, Orhannesian JP, Heiman ML. Nocturnal rise of leptin in lean, obese and NIDDM subjects. *J Clin Invest* 1999; 97: 1344-1347.
102. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M et al. Weight –reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* 1995; 269; 543-546.
103. Prions KB, O"Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man. *Clin. S cience*, 1997: 92: 311.
104. Gülle K, Karaöz E. Leptinler, T Kli. Bilimleri, 2000: 20: 112-121.

105. Banks WA, Kastin AJ, Huang W, Jaspan JB, Manees LM. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides*, 1996; 17: 305-311.
106. Satoh N, Ogawa Y, Katsuna G: Pathophysiological significance of the obese gene product: leptin, in ventromedial hypothalamus –lesioned rats: evidence for loss of its satiety effect in VMH lesioned rats: *Endocrinol*, 1997; 138: 947-954.
107. Dagogo JS, Fanelli C, Paramore D, et al. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans (abstract). *Diabetes* 1996; 45: 695-698.
108. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *NEngl J Med* 1996; 334: 292-295.
109. Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 244-252.
110. Ruige JB, Dekker JM, Blum WF, et al. Leptin and variables of body adiposity, energy balance and insulin resistance in a population based study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1097-1104.
111. Lönnqvist F, Wennlund A, Arner P. Relationship between circulating leptin and peripheral fat distribution in obese subjects. *Int J Obesity* 1997; 21: 255-260.
112. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J obesity* 1996; 20: 1120-1126.
113. Cumin F, Baum HP, Levens N. Leptin is cleared from the circulation primarily by the kidney. *Int J obesity* 1996; 20: 1120-1126.
114. Reseland JE, Syversen U, Bakke I, Qvigstad G, Eide LG, Hjertner O, Gordeladze JO, Drevon CA . Leptin is expressed in and secreted from primary cultures of human osteoblasts and promotes bone mineralization. *J Bone Miner Res* 16:1426-1433, 2001.
115. Holloway WR, Collier FM, Aitken CG, Malakellis M, Gough TJ, Myers DE, Collier GR, Nicholson GC. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 15:S1;S174, 2000.
116. Goulding A, Taylor RW. Plasma leptin values in relation to bone mass and density to dynamic biochemical markers of bone resorption and formation in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 63:456-458, 1998.
117. Thomas T, Burguera B, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL, Khosla S. Role of serum leptin, insulin and estrogen levels as potential mediators of

- the relationship between fat mass and bone mineral density in men versus women. *Bone* 29:114-120, 2001.
118. Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, Talance N et al. Serum Leptin Levels Is a Predictor of Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1030-1035, 2002.
 119. Rauch F, Blum WF, Klein K, Allolio B, Schönau E. Does Leptin Have an Effect on Bone in Adult Women. *Calcif Tissue Int* 63:453-455 1998.
 120. Blum M, Haris SS, Must A, Naumova EN, Phillips SM, Rand WM. Leptin, body composition and bone mineral density premenopausal women. *Calcif Tissue Int* 73(1): 27-32, 2003.
 121. Westvik J. Radiological features in generalised lipodystrophy. *Acta Paediatr* 413:44-51, 1996.)
 122. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT, Shen J, Vinson C, Rueger JM, Karsenty G. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: A central control of bone mass. *Cell* 100:197-207, 2000.
 123. Hamrick MW, Della-Fera MA, Choi YH, Pennington C, Hartzell D, Baile CA. Leptin treatment induces loss of bone marrow adipocytes and increases bone formation in leptin deficient ob/ob mice. *J Bone Miner Res* 20:994-1001, 2005.
 124. Thomas T, Gori F, Khosla S, Jensen MD, Burguera B, Riggs BL. Leptin acts on human bone marrow stromal cells to enhance differentiation to osteoblasts and to inhibit differentiation to adipocytes. *Endocrinology* 140:1630-1638, 1999.
 125. Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. Leptin Stimulates Human Osteoblastic Cell Proliferation, De Novo Collagen Synthesis, and Mineralization: Impact on Differentiation Markers, Apoptosis, and Osteoclastic Signaling. *J. Cell. Biochem* 85:825-836, 2002.
 126. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000; 68: 437-446.
 127. La Cava A, Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2004; 4: 371-379.
 128. Faggioni R, Feingold KR and Grunfeld C. Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition *The FASEB Journal*. 2001; 15: 2565-2571.

129. Sarraf P, Frederick RC, Turner EM, et al. Multiple cytokines and acute inflammation raise Mouse leptin levels: potential role in inflammatory anorexia. *J Exp Med* 1997;185:171–175.
130. Arnalich F, Lopez J, Codoceo R, Jimenez M, Madero R, Montiel C. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999;180:908–911.
131. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998;18:213–215.
132. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med*.2004; 82: 4-11.
133. R.H. Boger, S.M. Bode-Boger and J.C. Frolich, The L-arginine-nitric oxide pathway: role in atherosclerosis and therapeutic implications, *Atherosclerosis* **127** (1996), pp. 1–11.
134. P.M. Ridker, High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease, *Circulation* **103** (2001), pp. 1813–1818.
135. P.M. Ridker, J.E. Buring, N.R. Cook and N. Rifai, C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women, *Circulation* **107** (2003), pp. 391–397
136. A.S. Shamsuzzaman, M. Winnicki and R. Wolk et al., Independent association between plasma ◀leptin▶ and C-reactive protein in healthy humans, *Circulation* **109** (2004), pp. 2181–2185.
137. R. Stocker and J.F. Keaney, Role of oxidative modifications in atherosclerosis, *Physiol Rev* **84** (2004), pp. 1381–1478.
138. A.D. Dobrian, M.J. Davies, R.L. Prewitt and T.J. Lauterio, Development of hypertension in a rat model of diet-induced obesity, *Hypertension* **35** (2000), pp. 1009–1015
139. J. Bełtowski, G. Wójcicka, D. Górny and A. Marciniak, The effect of dietary-induced obesity on lipid peroxidation, antioxidant enzymes and total plasma antioxidant capacity, *J Physiol Pharmacol* **51** (2000), pp. 883–896
140. . A. Bouloumie, T. Marumo, M. Lafontan and R. Busse, ◀Leptin▶ induces oxidative stress in human endothelial cells, *FASEB J* **13** (1999), pp. 1231–1238.
141. L. Li, J.C. Mamputu, N. Wiernsperger and G. Renier, Signaling pathways involved in human vascular smooth muscle cell proliferation and matrix metalloproteinase-2

- expression induced by ◀leptin▶ inhibitory effect of metformin, *Diabetes* **54** (2005), pp. 2227–2234.).
142. S. Kutlu, S. Canpolat and M. Aydin et al., Exogenous ◀leptin▶ increases lipid peroxidation in the mouse brain, *Tohoku J Exp Med* **206** (2005), pp. 233–236
 143. E. Porreca, C. Di Febbo and E. Vitacolonna et al., Transforming growth factor- β 1 levels in hypertensive patients: association with body mass index and ◀leptin▶, *Am J Hypertens* **15** (2002), pp. 759–765.
 144. J. Ghosh, M.O. Murphy and N. Turner et al., The role of transforming growth factor beta1 in the vascular system, *Cardiovasc Pathol* **14** (2005), pp. 28–36.
 145. M. Barton, R. Carmona, J. Ortmann, J.E. Krieger and T. Traupe, Obesity-associated activation of angiotensin and endothelin in the cardiovascular system, *Int J Biochem Cell Biol* **35** (2003), pp. 826–837.
 146. Scheiber LB, Torregrosa L. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. *SeminArthritis Rheum* 27:245-261, 1998.
 147. Reginster j. Y, Burlet N. Osteoporosis: A stil increasing prevalence. *Bone* 38: 4-9,2006.
 148. Lane NE. Epidemiology, etiology and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 194 S3-11, 2006.
 149. The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Switzerland: World Health Organization, Technical Report Series, No.843, 1994.
 150. Hui SL, Slemenda CW, Johnson CC Jr. The contribution of bone loss to postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1:30-34, 1990.
 151. Kelly PJ, Eisman JA, Sambrook PN. Interaction of genetic and environmental influences on peak bone density. *Osteoporosis Int* 1:56-60, 1990.
 152. Stevenson JC, Banks LM, Spinks TJ. Regional and total skeletal measurements in the early postmenopause. *J Clin Invest* 80:258-262, 1987.
 153. Wark JD. Osteoporosis: pathogenesis, diagnosis, prevention and management. *Clin Endocrinol Metab* 7:151-181, 1993.
 154. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The seven report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.

155. American Diabetes Association. Standarts of medical care in diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 15.
156. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285 (19): 2486-2497.
157. Koçyiğit H, Aydemir Ö, Ölmez N, Memiş A, SF-36'nın Türkçe için güvenilirliği ve geçerliliği, ilaç ve Tedavi Dergisi 1999; 12(2) : 102-106
158. Pınar R. Sağlık araştırmalarında yaşam kalitesi kavramı. Sendrom. Aylık Aktüel Tıp Dergisi. Ocak 1996; 109-14
159. Pınar R. Sağlık araştırmalarında yaşam kalitesi kavramı. Sendrom. Aylık Aktüel Tıp Dergisi. Eylül 1997;9(9): 117-23.
160. Başaran S, Güzel R, Sarpel T. Yaşam kalitesi ve sağlık sonuçlarını değerlendirme ölçütleri, Romatizma, 2005, 20(1):55-63
161. Akyüz G, Geriatrik hastalarda yaşam kalitesi, Türk Fiz Tip Rehab Dergisi 2006;52 (Özel Ek A): A57-A59
162. Aydemir Ö, Konsültasyon psikiyatrisinde yaşam kalitesi ölçümü: Kısa Form-36 (SF-36), 3 P dergisi 7 (Ek.2),14-22
163. Arslan Ş, Gökçe Y. Geriatric Day Hospital, Turkish Journal of Geriatrics, 2002,5(1):30-34
164. Anders HJ, Rihl M, Heufelder A, Loch O, Schattenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. Metabolism. 1999;48(6):745-748
165. Popa C, Netea MG, Radstake TR, Van der Meer JW, Stalenhoef AF, van Riel PL, et al. Markers of inflammation are negatively correlated with serum leptin in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2005;64(8):1195-1198
166. Gunaydin R, Kaya T, Atay A, Olmez N, Hur A, Koseoglu M. Serum leptin levels in rheumatoid arthritis and relationship with disease activity. South Med J. 2006;99(10):1078-83
167. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2003;62(10):952-956
168. Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen HD. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. Br J Dermatol. 2008;158(5):1134-1135

169. Toussiro E, Streit G, Nguyen NU, Dumoulin G, Le Huédé G, Saas P, et al. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. *Metabolism*. 2007;56(10):1383-1389
170. Sari I, Demir T, Kozaci LD, Akar S, Kavak T, Birlik M, et al. Body composition, insulin, and leptin levels in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2007 ;26(9):1427-1432
171. Park MC, Lee SW, Choi ST, Park YB, Lee SK. Serum leptin levels correlate with interleukin-6 levels and disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2007;36(2):101-106
172. Wisłowska M, Rok M, Stepień K, Kuklo-Kowalska A. Serum leptin in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*. 2008;28(5):467-73
173. Kavuncu S, Koç F, Kurt M, Eryüksel B, Ortaç S, Ozdal P, Firat E. Evaluation of serum leptin concentration in Behçet's disease with ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;243(11):1158-60
174. Evereklioglu C, Inalöz HS, Kirtak N, Doganay S, Bülbül M, Ozerol E, Er H, Ozbek E. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol*. 2002;147(2):331-6
175. A. Kotulska, E.J. Kucharz, L. Brzezinska-Wcislo, U. Wadas A decreased serum leptin level in patients with systemic sclerosis *Clin Rheumatol* 2001 20;300-302
176. La Montagna G, Baruffo A, Abbadessa S, Maja L, Tirri R. Evidence for bone resorption in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22:797-9.
177. Yamauchi M, Sugimoto T, Yamaguchi T, Nakaoka D, Kanzawa Yano S, Ozuru R, Sugishita T, Chihara K. Plasma leptin concentration are associated with bone mineral density and presence of vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 55:341-347, 2001
178. Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, Talance N et al. Serum Leptin Levels Is a Predictor of Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1030-1035, 2002
179. Yılmaz M, Keles I, Aydın G, Orkun S, Bayram M, Sevinc FC, Kısa U, Yetkin I. Plasma leptin concentration in postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr Res* 31:133-138, 2005
180. Sahin G, Polat G, Bagis S, Milcan A, Bagdatoglu Ö, Erdogan C Çamdeviren H. *Rheumatol Int* 23:87-91,2003

181. Rauch F, Blum WF, Klein K, Allolio B, Schönau E. Does Leptin Have an Effect on Bone in Adult Women. *Calcif Tissue Int* 63:453-455 1998
182. Shaarawy M, Abassi AF, Hassan H, Salem ME .Relationship between serum leptin concentrations and bone mineral density as well as biochemical markers of bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Fertility and Sterility* 79:919-924, 2003
183. Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN. Blood Leptin and Resistin as Possible Mediators of the Relation Between Fat Mass and BMD in perimenopausal Women. *Journal Bone Mineral Research* 19:546-551, 2004
184. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, Volpe A, Ravagnani V, Tinazzi I, Barausse G, Bambara LM, Biasi D. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol* 2010 Dec;29(12):1419-25. Epub 2010 May 9.
185. Ding C, Parameswaran V, Blizzard L, Burge J, Jones G. Not a simple fat-soluble vitamin: Changes in serum 25-(OH)D levels are predicted by adiposity and adipocytokines in older adults *J Internal Medicine* 2010 Nov;268(5):501-10. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02267
186. Shih-ping Cheng, Gerard Doherty M, Yuan-Ching Chang, ChieLiang Liu. Leptin: The link between overweight and primary hyperparathyroidism? *Medical Hypothesis* 76(2001) 94-96
187. Villarrasa N, Venarell J, Maraval J. Is plasma 25(OH)D related to adipokines, inflammatory cytokines and insulin resistance in both a healthy and morbidly obese population? *Endocrine* (2010) 38:235-242
188. C. Georges, O. Chassany, C. Toledano, L. Mouthon, K. Tiev, O. Meyer, D. Ilie, J. Rambeloarisoa, Z. Marjonovic, J. Cabane, D. Sereni, J. Pouchot, D. Farge impact of pain in health related quality of life of patients with systemic sclerosis *Rheumatology* 2006;45:1298-1302
189. Del Rosso A, Boldrini M, D'Agostino D, Placidi A, Scarpato A, Pignone A, Generini S, Konttinen S, Zoppi M, Vlak T, Placidi G, Mattuci-Cerinic M. Health related quality of life in systemic sclerosis as measured by the SF-36 *Arthritis&Rheumatism* vol. 51 2004, pp 475-481

8-EKLER

EK-1: SSk Veri Toplama Formu

SİSTEMİK SKLEROZ VERİ TOPLAMA FORMU	
1. Hasta No:	
2. Tarih, GG.AA.YY:	
3. Yaşı:	
4. Cinsiyeti: 1:Erkek 2:Kadın (1 ise 9`ya geçin)	
5. Menapoz Durumu 1:Premenopoz 2:Peri-menopoz (2 yıldır devam eden adet düzensizliği) 3:Post menopoz 4. Cerrahi menopoz (overler alınmış) 5. Cerrahi menopoz (sadece histerektomi)	
6. Menopoz süre, yıl:	
7. Gebelik sayısı:	
8. Canlı doğum sayısı:	
9. Çocuk Sayısı:	
10. Medeni Hali 1:Evli 2:Bekar 3:Dul 4:Boşanmış 5:Evli/Ayrı Yaşıyor 6:Nikah Dışı/Beraber Yaşıyor	
11. Boy cm	
12. Kilo Kg	
13. Eğitim Durumu 1:Okur-Yazar değil 2:Okuma-Yazma biliyor 3:İlkokul Mezunu 4: Ortaokul mezunu 5: Üniversite mezunu 6: yüksek lisans/doktora 7:Lise	
14. İlk şikayetleri kaç yıl önce başladı : (örn; ay/12= yıl , 4 ay=0.25 yıl gibi)	
15. Tanı kaç yıl önce kondu (süresi) : (örn; ay/12= yıl , 4 ay=0.25 yıl gibi)	
16. Tanı koyan merkez 1:Üniversite Arş. Hastanesi 2:Devlet Hastanesi 3: Sağlık Ocağı 4:Uzman Hekim (Özel polk/Muay.)	
17. Sigara alışkanlığı : 1: Hiç Kullanmamış 2:Uzun süre önce bırakmış 3: Nadiren/Günde bir adetten az kullanıyor 4: Günde bir adetten fazla kullanıyor	
18. Alkol Alışkanlığı 1: Hiç Kullanmamış 2:Uzun süre önce bırakmış 3: Nadiren/Günde bir kadehten az kullanıyor 4: Günde bir kadehten fazla kullanıyor	
19. Hastalığı nedeniyle maluliyet durumu 1:Sürekli ödenekli bir işte çalışmıyor 2:Halen mevcut işine devam ediyor 3: Malulen emekli olmuş 4: Hastalığı nedeniyle sık istirahat alıyor 5:Öğrenci 6: Ev hanımı (Mesleği Belirtiniz:) 7: İşsiz	
20. Hastalığı nedeniyle işe gidemediği gün sayısı (yıllık)	

21. Sakatlık ödeneği 1: Hiç almamış 2:Sakatlık maaşı alıyor 3: Vergi indirimi alıyor	
22. Malulen emeklilik veya hastalık nedeniyle işini bıraktığı yaşı..	
23. Hastalığı nedeniyle işinde zorlanma derecesi (Ev hanımları için ev rutin işleri dahil) Hastalığınız nedeniyle mesleğinizi icrada zorlanma dereceniz nedir?	
0	% 0- Hiç zorlanmıyorum
1	%10- oranında zorlanıyorum
2	%20- oranında zorlanıyorum
3	%30- oranında zorlanıyorum
4	%40- oranında zorlanıyorum
5	%50- oranında zorlanıyorum
6	%60- oranında zorlanıyorum
7	%70- oranında zorlanıyorum
8	%80- oranında zorlanıyorum
9	%90- oranında zorlanıyorum
10	%100- Mesleğimi icra edemiyorum
24. Eşlik eden ve ilaç aldığı eklem dışı başka sistemik hastalıklar var mı? 0: Yok 1:DM 2:HT 3:1+2 4:ASKH 5:Kapak hast/kalp yetm 6:4+1 7:4+2 8:4+1+2 9:Hipo/hipertroidi 10:Kr. KC hast 11:Kr Bb Hast. 12:Behçet hastalığı 13: FMF 14: Diğer (Belirtiniz:	
25. Geçirilmiş cerrahi öyküsü: 1: Kalça artroplastisi 2: Diz artroplastisi 3: 1+2 4: Lomber opere HNP 5: Servikal opere HNP 6: Mide rezeksiyonu 7: Duedenum rezeksiyonu 8: Katarakt/Uveit/glokom cerr. 9: Diğer; Belirtiniz 10: Cerrahi geçirirmedim	

Sınıflandırma kriterleri:

Major	Proksimal(metakarpofalangial eklem) skleroderma	
Minor	Sklerodaktili Dijital pitting skarlar veya parmak distal uçta yumuşak doku kaybı Bibaziller pulmoner fibrozis	

Ailede romatolojik hastalık öyküsü:

Malignite (skleroderma sonrası):

Malign hastalık:var() yok()

AC () Meme () Özafagus () Diğer ()

Laboratuar:

Hb:

ALP:

LEPTİN :

Hct:

ALT:

Wbc: AST:
Trombosit: TG:
Sedimentasyon: TK:
Crp: HDL:
LDL

Gördüğü tedaviler:

Ca kanal blokeri:
ACE inh.
İloprost:
Azothioprin:
PPI:
NSAİ.
Kortikosteroid:düşük doz
D penisilamin:
Metotreksat:
Bosentan:
Siklofosfamid:oral
Siklofosfamid:pulse
Siklosporin:
IVIG:
Anti timosit globulin:
Kemik iliği transplantasyonu:
Oksijen:
Kolşisin :
Diğerleri:

Organ ve sistem tutulumu:

Genel durum	Kilo kaybı>%5
Periferik vaskuler sistem	Reynaud fenomeni Dijital ülser Dijital gangren
Deri	Telenjektazi Skleroz Atrofi Ödem Kalsinozis
Kas iskelet sistemi:	Sinovit Fleksiyon kontraktürü Tendon sürtünme sesi Proksimal kas güçsüzlüğü

Renal sistem:	Renal kriz Yeni tanı almış HT
Gastrointestinal sistem:	Disfaji Dispepsi Kusma İshal Kabızlık
Kardiyovasküler sistem:	Dispne Çarpıntı Anjina Senkop Ödem Baş dönmesi Venöz konjesyon
Solunum sistemi:	fvc<%80 DLCO<%80 AC fibrozu PAB>30 mmHg

EK-2 Modifiye Rodnan Skorlaması

Modifiye Rodnan Deri Skorlaması

	Sağ	Sol
Parmak	0 1 2 3	0 1 2 3
El	0 1 2 3	0 1 2 3
Kol	0 1 2 3	0 1 2 3
Önkol	0 1 2 3	0 1 2 3
Yüz		0 1 2 3
Göğüs		0 1 2 3
Karın		0 1 2 3
Ayak	0 1 2 3	0 1 2 3
Baldır	0 1 2 3	0 1 2 3
Bacak	0 1 2 3	0 1 2 3

0=tutulum yok 1=minimal kalınlaşma 2=orta kalınlaşma 3=ileri kalınlaşma

TOPLAM SKOR=

Parmak palmar fleksiyon mesafesi: Sağ: sol:

EK-3: Fonksiyonel Skorlama

Fonksiyonel Skorlama:

Bir tencere suyu kaldırıp dökabiliyor musunuz?	0123
Daha önce açılmış bir kavanozun kapağını açabiliyor musunuz?	0123
Cüzdanınızdan baş ve işaret parmağınızla bozuk para çıkarabiliyor musunuz?	0123
Kalem tutup adınızı yazabiliyor musunuz?	0123
Kalem tutup yarım sayfa yazı yazabiliyor musunuz?	0123
Gömlek düğmelerinizi ilikleyip açabiliyor musunuz?	0123
Saçınızın arkasını tarayabiliyor musunuz?	0123
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	0123
Ellerinizle tutunmadan tuvaletten kalkabiliyor musunuz?	0123
Korkuluklara tutunmadan 20 basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	0123
Gömleğinizi veya bluzunuzu pantolon veya eteğinizin içine yerleştirebiliyor musunuz?	0123

0=Normal şekilde yapabiliyor

1=zaman zaman zorlanarak yapabiliyor

2=sadece zorlanarak yapabiliyor

3=yapması olanaksız

EK-4: Valentini Kriterleri

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesi- VALENTİNİ KRİTERLERİ

	Skor	
Modifiye Rodnan deri skoru >14	1	Cilt kalınlaşmasının 17 anatomik bölgede 0 ve 3 arasında değerlendirilmesi
Skleroderma	0.5	Özellikle parmaklarda yumuşak doku kütlelerinde artış
Deri	2	Aşağıdaki soruya cevabın 'daha kötü' olması durumunda: Geçen bir ay içinde derinizin durumu nasıl değişti? ()daha kötü () aynı () daha iyi
Dijital nekroz	0.5	Aktif dijital ülser
Vasküler	0.5	Aşağıdaki soruya cevabın 'daha kötü' olması durumunda: Geçen bir ay içinde parmaklarınızın durumu nasıl değişti? ()daha kötü () aynı () daha iyi
DLCO	0.5	Tek nefes yöntemi ile ölçülen DLCO değerinin beklenenin %80 inden az olması
Artrit	0.5	Periferik eklemlerde simetrik şişlik ve hassasiyet
Kalp/AC	2	Aşağıdaki soruya cevabın 'daha kötü' olması durumunda: Geçen bir ay içinde nefes darlığınız nasıl değişti? () daha kötü () aynı () daha iyi
Sedimentasyon >30	1.5	Westergreen yöntemiyle
Hipocomplementemi	1	C3 veya C4 düşüklüğü

Aktif hastalık=skor $\geq$ 3

toplam skor= /

EK-5: SF-36

KISA FORM- 36 (Short Form-36, SF-36)			
Bu ölçüm sizin sağlığınıza bakış açınızı sorgular. Bu bilgiler genel aktiviteleri nasıl yaptığınızı ve kendinizi nasıl hissettiğinizi açıklamamıza yardım edecektir.			
1.Genellikle sağlığınıza için hangi tanımlamayı kullanırsınız? :1 Mükemmel 2:Çok iyi 3:İyi 4:Orta 5:Kötü			
2. Bir yıl önce ile karşılaştırdığınızda genel olarak şimdi sağlığınıza nasıl oranlarsınız :1Bir yıl öncesinden çok daha iyi :2Bir yıl öncesinden biraz daha iyi :3Bir yıl öncesi ile hemen hemen aynı :4Bir yıl öncesinden biraz daha kötü :5Bir yıl öncesinden çok daha kötü			
3.Aşağıda sıralanan maddeler sizin olağan bir gününüzde yaptığınız aktiviteler hakkındadır. <u>Su anki sağlığınız bu aktivitelerde sizi sınırlıyor mu?</u> Eğer sınırlıyorsa ne kadar?	Evet	Hayır	Hayır
		biraz zorlanıyorum	hiç zorlanmıyorum
a-Etkinlik gerektiren aktiviteler; ağır objeler kaldırmak, koşmak ve güç gerektiren sporlara katılmak vb	:1	:2	:3
b-Hafif aktiviteler; masayı çekmek, bir elektrik süpürgesini kullanmak, bowling veya golf oynamak v	:1	:2	:3
c-Alışveriş çantalarını kaldırmak veya taşımak	:1	:2	:3
d-Birkaç kat merdiven çıkmak	:1	:2	:3
e-Bir kat merdiven çıkmak	:1	:2	:3
f-Eğilmek,diz çökmek	:1	:2	:3
g-Bir buçuk kilometreden fazla yürümek	:1	:2	:3
h-Birkaç yüz metre yürümek	:1	:2	:3
i-Yüz metre yürümek	:1	:2	:3
j- Kendi kendine giyinme ve yıkanmak	:1	:2	:3

4. <u>Geçtiğimiz 4 hafta içinde fiziksel sağlığınız</u> nedeniyle işinizde ve olağan günlük aktivitelerinizde aşağıda sıralanan problemlerin herhangi biri ile karşılaştınız mı?	Evet	Hayır			
a-İşinizde ve diğer aktivitelerinizde harcadığınız zamanın miktarında azalma	:1	:2			
b-İstediğinizden daha az iş yaptınız	:1	:2			
c-Yaptığınız işin veya diğer aktivitelerin çeşidini sınırlandırdınız	:1	:2			
d-Mesleki veya diğer aktivitelerinizi yapmada zorlandınız.(fazla zaman harcadınız)	:1	:2			
5. <u>Geçtiğimiz 4 hafta içinde duygu durum</u> (iç sıkıntısı, endişe gibi) problemlerinizi nedeniyle işinizde ve diğer günlük aktivitelerinizde aşağıdaki ifadelerin herhangi biri ile karşılaştınız mı?	Evet	Hayır			
a- İşinizde ve diğer aktivitelerinizde harcadığınız zamanın miktarında azalma	:1	:2			
b-İstediğinizden daha az iş yaptınız	:1	:2			
c-Mesleki veya diğer aktiviteleri eskisi kadar dikkatli yapamama	:1	:2			
6- <u>Geçtiğimiz 4 hafta içinde fiziksel sağlığınız ve duygu durum problemlerinizi</u> ailenizle ve arkadaşlarınızla, komşularınız veya iletişimde olduğunuz gruplarla olan normal sosyal aktivitelerinize ne derecede engel oldu? :1 Hiç :2 Hafifçe :3 Orta derecede 4: Oldukça 5: Aşırı derecede					
7- <u>Geçtiğimiz 4 hafta içinde bedensel ağrınız ne kadardı?</u> :1 Hiç :2Çok Hafif:3Hafif 4:Orta derecede 5:Oldukça 6:Aşırı derecede					

8- <u>Geçtiğimiz 4 hafta içinde</u> günl işüklerinizi engelleyen ağrı ne kadardı? (ev işi ve ev dışı işler) :1 Hiç :2 Az miktarda :3 Orta derecede 4: Oldukça fazla 5:Aşırı derecede					
9- Bu sorular <u>geçtiğimiz 4 hafta içinde</u> sahip olduğunuz duygu ve düşünceleriniz/ hissettikleriniz hakkındadır .Lütfen size en doğru gelen cevabı işaretleyin. <u>Geçen 4 hafta boyunca ne kadar zaman ;</u>	Her zaman	Çoğu zaman	Oldukça	Çok az	Bazen
a-Kendinizi çok enerjik hissettiniz mi?	:1	:2	:3	:4	:5
b-Çok sinirli bir kişi oldunuz mu?	:1	:2	:3	:4	:5
c- Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği bir durumda hissettiniz mi?	:1	:2	:3	:4	:5
d- Çok sakin ve barışçıl hissettiniz mi?	:1	:2	:3	:4	:5
e-Yeterince enerjik miydiniz?	:1	:2	:3	:4	:5
f- Kendinizi kederli ve ümitsiz hissettiniz mi?	:1	:2	:3	:4	:5
g- Kendinizi tükenmiş hissettiniz mi?	:1	:2	:3	:4	:5
h- Mutlu bir kişi oldunuz mu?	:1	:2	:3	:4	:5
i- Kendinizi yorgun hissettiniz mi?	:1	:2	:3	:4	:5

	Skor
10- <u>Geçtiğimiz 4 hafta içinde</u> fiziksel sağlığınız veya <u>duygu durum problemlerinizi</u> sosyal aktivitelerinizi kaç kez engel oldu (Arkadaş komşu ziyareti vb.)? :1 Her zaman :2 Çoğu zaman :3 Bazen :4 Çok az :5 Hiçbir zaman	

11-Aşağıda sıralanan durumların her biri sizin için ne kadar doğrudur veya yanlıştır?	Kesinlikle Doğru	Oldukça Doğru	Bilmiyorum	Oldukça Yanlış	Kesinlikle Yanlış
a-Kendimi diğer insanlardan daha kolay hasta olabilir görüyorum	:1	:2	3	:4	:5
b-Tanıdığım herkes kadar sağlıklıyım	:1	:2	3	:4	:5
c-Sağlığımın kötüleşeceğini zannediyorum	:1	:2	3	:4	:5
d-Benim sağlığım mükemmeldir.	:1	:2	3	:4	:5
<i>Fiziksel Fonksiyon</i>					
<i>Fiziksel Rol Kısıtlanması</i>					
<i>Vücut Ağrısı</i>					
<i>Genel Sağlık</i>					
<i>Vitalite</i>					
<i>Sosyal Fonksiyonlar</i>					
<i>Emosyonel rol kısıtlanması</i>					
<i>Mental Sağlık</i>					
150.Total SF 36 Skoru					