



**T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SKLERODERMA HASTALARINDA  
TANI ALINCAYA KADAR GEÇEN SÜRE VE BU  
SÜRECE KATKIDA BULUNAN FAKTÖRLER**

**DR. YEŞİM EREZ  
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. A. MERİH BİRLİK**

**İZMİR-2016**

**T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SKLERODERMA HASTALARINDA  
TANI ALINCAYA KADAR GEÇEN SÜRE VE BU  
SÜRECE KATKIDA BULUNAN FAKTÖRLER**

**DR. YEŞİM EREZ  
İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI:  
Prof. Dr. A. MERİH BİRLİK**

**İZMİR-2016**

# İÇİNDEKİLER

İçindekiler i

Önsöz ve Tesekkür ii

Tablolar Listesi iii

Şekiller listesi iv

Kısaltmalar Listesi v

Özet vi

Abstract vii

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

## 2. GENEL BİLGİLER

|                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| 2.1. Skleroderma (Sistemik Skleroz)                                  | 3  |
| 2.1.1. Tanım                                                         | 3  |
| 2.1.2. Epidemiyoloji                                                 | 3  |
| 2.1.3. Etiyoloji                                                     | 3  |
| 2.1.4. Patogenez                                                     | 4  |
| 2.1.4.1. Vaskülopati                                                 | 4  |
| 2.1.4.2. İnflamasyon ve otoimmünite                                  | 5  |
| 2.1.4.2.1. Hücrel otoimmünite                                        | 5  |
| 2.1.4.2.2. Humoral otoimmünite ve B lenfositler                      | 5  |
| 2.1.4.3. Fibrozis                                                    | 6  |
| 2.1.5. Skleroderma sınıflandırma kriterleri                          | 6  |
| 2.1.6. Skleroderma sınıflaması                                       | 9  |
| 2.1.7. Skleroderma klinik bulgular                                   | 10 |
| 2.1.7.1. Raynaud fenomeni                                            | 10 |
| 2.1.7.2. Cilt tutulumu                                               | 12 |
| 2.1.7.3. Renal tutulum                                               | 13 |
| 2.1.7.4. Gastrointestinal tutulum                                    | 14 |
| 2.1.7.5. Kardiyak tutulum                                            | 15 |
| 2.1.7.6. Pulmoner tutulum                                            | 16 |
| 2.1.7.6.1. Interstisyel akciğer hastalığı (IAH) ve pulmoner fibrozis | 16 |
| 2.1.7.6.2. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)                    | 16 |

|                                                                                           |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.7.7.Kas-eklem tutulumu                                                                | 17        |
| 2.1.8. Sklerodermada otoantikolar ve laboratuvar bulgular                                 | 17        |
| 2.1.9.Sklerodermada tedavi                                                                | 18        |
| 2.1.9.1.Gastrointestinal sistem tutulumunda tedavi                                        | 19        |
| 2.1.9.2.Renal tutulum tedavisi                                                            | 19        |
| 2.1.9.3. Skleroderma ilişkili vaskülopati tedavisi(Dijital ülser ve vaskülopati tedavisi) | 19        |
| 2.1.9.4.Cilt tutulumunda tedavi                                                           | 20        |
| 2.1.9.5.Pulmoner tutulumda tedavi                                                         | 20        |
| 2.1.9.5.1. Skleroderma ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (IAH) tedavisi             | 20        |
| 2.1.9.5.2. Skleroderma ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) tedavisi           | 21        |
| 2.1.10.Skleroderma ayırıcı tanısı                                                         | 21        |
| <b>3.GEREÇ VE YÖNTEM</b>                                                                  | <b>22</b> |
| <b>4.İSTATİKSEL ANALİZ</b>                                                                | <b>29</b> |
| <b>5.BULGULAR</b>                                                                         | <b>30</b> |
| <b>6.TARTISMA ve SONUÇ</b>                                                                | <b>38</b> |
| <b>7.KAYNAKLAR</b>                                                                        | <b>45</b> |

## TEŞEKKÜR

Tez yapım süresince değerli vaktini ayıran, mesleki ve bilimsel deneyimlerini tarafımla paylaşan ve gelişimimi sağlayan değerli hocam Romatoloji-İmmunoloji BD. öğretim üyesi Prof Dr. Merih Birlik'e, uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli hocalarıma, tezin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen, değerlerini vakitlerini ayıran Romatoloji BD.'da çalışan çok değerli uzmanlarım Handan Yarkan Tuğsal ve Gökçe Kenar'a, arkadaşlığı ve tezin istatistiksel analizlerinin yapılması aşamasındaki sonsuz yardımlarından dolayı Dr Nur Demirpençe'ye, dört yıllık asistanlık hayatımın bana kazandırdığı dostlarıma, yaşamım boyunca hep yanımda olan, her konuda desteklerini hissettiren sevgili annem, babam ve kardeşime...

## TABLÖLAR LİSTESİ

**Tablo 1.** 1980 ACR skleroderma klasifikasyon kriterleri

**Tablo 2.** 2013 ACR / EULAR Sistemik Skleroz klasifikasyon kriterleri

**Tablo 3.** 2013 ACR/EULAR skleroderma klasifikasyon kriterlerindeki öğelerin/alt öğelerin tanımları

**Tablo 4.** Sistemik skleroz sınıflaması ve alt grupların özellikleri

**Tablo 5** Lokalize Skleroderma sınıflaması

**Tablo 6.** Diffüz kutanöz ve sınırlı kutanöz sistemik skleroz arasındaki farklar

**Tablo 7.** Kollajen doku hastalığına sekonder Raynaud Fenomeni için özellikler

**Tablo 8.** Sklerodermada otoantikörler ve özellikleri

**Tablo 9.** Skleroderma ayırıcı tanısı

**Tablo 10.** Çalışma hastalarının demografik ve klinik özellikleri

**Tablo 11.** Hastaların başvurdukları doktorların ve tanıyı koyan doktorun branş dağılımı

**Tablo 12.** Raynaud / Non-Raynaud ilk semptomdan tanıya kadar geçen sürenin cinsiyet, SSk tipi ve SSk başlangıç semptomu ile olan ilişkisi

**Tablo 13.** Tanıya kadar başvuru doktor sayısı ile SSk tipi ve cinsiyet arasındaki ilişki

**Tablo 14.** Diyagnostik faktör varlığı ile tanı süresi ve tanıya kadar başvuru doktor sayısı arasındaki ilişki

## ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1.** Çalışma akış şeması

**Şekil 2.** Skleroderma klinik sınıflandırma

**Şekil 3.** MRS skoru hesaplanması

**Şekil 4.** Delta süresi ile tanıya kadar başvurulmuş doktor sayısı arasındaki korelasyon eğrisi



## KISALTMALAR LİSTESİ

**ACA** Anti-sentromer antikor

**ACE** Anjiotensin dönüştürücü enzim

**ACEİ** Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

**ACR** Amerikan Romatoloji Cemiyeti (*American College of Rheumatology*)

**ANA** Anti-nükleer antikor

**ANTI RNP** anti ribonükleoprotein

**AS** Ankilozan Spondilit

**BT** Bilgisayarlı Tomografi

**BNP** Brain Natriüretik peptid

**CMV** Sitomegalovirüs

**CREST** Kalsinozis, Raynaud Fenomeni, Özefajial hipomobilité, Sklerodaktili, Telenjektazi

**CRP** C-Reaktif Protein

**DHP** Dihidropiridin

**DLCO** Diffüzyon kapasitesi

**DM** Diabetes mellitus

**EBV** Epstein-Barr virüsü

**EKO** Ekokardiyografi

**ERA** Endotelin reseptör antagonisti

**ESM** Ekstrasellüler matriks

**ESH** Eritrosit sedimentasyon hızı

**EULAR** European League Against Rheumatism

**FTR** Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon

**GAVE** Gastrik antral vasküler ektazi

**GFR** Glomerüler filtrasyon hızı

**GÖRH** Gastroözefageal reflü hastalığı

**GVHH** Graft-versus host hastalığı

**HLA** İnsan Lökosit Antijeni (Human Leukocyte Antigen)

**IAH** Interstisyel Akciğer Hastalığı

**IL** İnterlökin

**İAH** Interstisyel Akciğer Hastalığı

**KDC** Kalp damar cerrahisi



**LDH** Laktat dehidrogenaz

**max** maximum

**mg** miligram

**min** minimum

**MKDH** Mikst Konnektif doku hastalığı

**MMF** Mikofenolat mofetil

**MRG** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MRSs** Modifiye rodnan deri skoru

**MTX** Metotreksat

**n** katılımcı sayısı

**ort** ortalama

**PAH** Pulmoner arteriyel hipertansiyon

**PET** Pozitron Emisyon Tarama

**PPI** Proton pompa inhibitörü

**POEMS** (Polinöropati, Endokrinopati, Monoklonal gamopati, Cilt değişiklikleri)

**PSI** Pnömatosis sistoides intestinalis

**RA** Romatoid artrit

**RF** Raynaud fenomeni

**Scl-70** Anti-topoizomeraz I

**SDBY** Son dönem böbrek yetmezliği

**SFT** Solunum fonksiyon testi

**SLE** Sistemik lupus eritematozus

**SpA** Spondiloartrit

**SRK** Skleroderma renal kriz

**SS** Sjögren Sendromu

**SSk** Sistemik skleroz

**std** standart

**TGF- $\beta$**  Tümör growth faktör-  $\beta$

**TNF- $\beta$**  Tumor necrosis factor –  $\beta$

**YRBT** Yüksek rezonans bilgisayarlı tomografi

**ZVK** Zorlu vital kapasite

## ÖZET

**Amaç:** Skleroderma oldukça nadir görülmekte ve heterojen bir klinik dağılım göstermektedir. Hastalığın çoğu zaman ilk bulgusu raynaud fenomeni olup bu genel popülasyonun %3-5 inde herhangi bir hastalığa bağlı olmaksızın idiopatik olarak da görülebilmektedir. Biz çalışmamızda nadir görülen ve tanı konulmasında zorluk yaşandığını düşündüğümüz sklerodermanın ortalama tanı konulma süresini ve bu süreyi etkileyen faktörleri, tanı konulana kadar başvuru doktor sayısını ve branşlarını araştırmayı amaçladık.

**Metod:** 240 hastalık bir skleroderma hasta grubu arasından dışlama kriterleri sonrası 135 hasta ile çalışma yürütüldü. Hastaların demografik ve klinik özellikleri kaydedildi. Raynaud başlangıç ve Raynaud dışı ilk semptom başlangıç zamanı hastaların anamnezlerine göre belirlendi. Ayrıca hastalar tanıya kadar başvuru doktorlar ve branşları ile romatoloğa yönlendiren sağlık çalışanı tanıdıkları olup olmadığı konusunda sorgulandı. Tanıya kadar geçen ortalama süre ve başvuru ortalama doktor sayısını etkileyebilecek faktörler arasındaki ilişki istatistiksel açıdan analiz edildi.

**Bulgular:** Demografik özellikler ile tanıya kadar geçen süre ve başvuru ortalama doktor sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Raynaud başlangıcından tanıya kadar geçen sürenin sınırlı SSk'ya göre diffüz SSk 'da daha kısa olduğu saptandı ( $p: 0,008$ ). MRS skoru ile Raynaud başlangıcından tanıya kadar geçen süre arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulundu ( $p: 0,037$ ). Raynaud dışı ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre ile herhangi bir parametre arasında istatistiksel ilişki saptanmadı. Yönlendiren sağlık çalışanı ya da SSk nedeniyle izlenen tanıdığının olmasının tanıya kadar başvuru ortalama doktor sayısını istatistiksel olarak azalttığı belirlendi ( $p: 0,011$ ).

**Sonuç:** Raynaud başlangıcından tanı konulana kadar geçen ortalama sürenin sınırlı kutanöz SSk'ya göre diffüz kutanöz SSk için daha kısa olduğu saptandı. Ayrıca yüksek MRS skoru ile Raynaud başlangıcından tanıya kadar geçen ortalama süre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Ortalama başvuru doktor sayısının sağlık çalışanı tanıdığı tarafından yönlendirilen hastalarda daha az olduğu belirlendi.

## ABSTRACT

**Objective.** The diagnosis of scleroderma can be difficult due to its rarity and heterogeneity. Raynaud phenomenon is common and often first symptom of disease but not specific for scleroderma. We aim to determine the time interval between diagnosis to onset of Raynaud phenomenon and also to onset of first non-Raynaud symptom. We also aim to determine related factors with diagnosis time.

**Method:** After removing the patients that match with the exclusion criteria, we investigated remaining 135 patients with scleroderma diagnosis. Demographic and clinical data of patients were recorded. Time interval between diagnosis to Raynaud and first non-Raynaud symptom onset, the number of physicians that examined the patients in hospital admissions were recorded according to patient reports. Additionally, patients were asked whether they were referred to rheumatologist by health care worker acquaintances.

**Results:** There were no static association between demographic parameters and time to diagnosis, average number of physicians that examined the patients in hospital admissions ( $p > 0,05$ ). Time interval between diagnosis to Raynaud phenomenon onset is significantly shorter for diffuse SSc than limited SSc ( $p: 0,008$ ). There was significantly association between MRS score and time interval between diagnosis to Raynaud phenomenon onset ( $p: 0,037$ ). There were no significant association detected between any parameters and time interval between diagnosis to first non-Raynaud symptom. There was significantly correlation between the occurrence health care worker acquaintances and the average number of physicians that examined the patients in hospital admissions ( $p: 0,011$ )

**Conclusion:** Time interval between diagnosis to Raynaud phenomenon onset is significantly longer for limited SSc than diffuse SSc ( $p: 0,008$ ). Time to diagnosis from Raynaud onset is significantly longer for patient with low MRS score. The average number of physician that examined the patients in hospital admissions is less for patient referred to rheumatologist by health care worker acquaintances.

## I.GİRİŞ- AMAÇ

Sistemik Skleroz (Skleroderma, SSk) deri ve iç organların (akciğer, böbrek, gastrointestinal sistem, kardiyovasküler sistem gibi) yaygın fibrozisi ile karakterize multisistemik, otoimmün bir bağ doku hastalığıdır (1,2). Hastalığın patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte immün aktivasyon ve vaskülopatinin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir (3). Skleroderma özellikle kadınları etkilemektedir ve kadın-erkek oranı 9:1 ve 3:1 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (2, 4). Hastalık ciddi morbidite ve artmış mortalite yanısıra ağrı, depresyon, hayat kalitesinde bozulma ile de ilişkilidir (5).

Raynaud fenomeni(RF), genellikle soğuğa maruziyet ve emosyonel stres sonrası tetiklenen epizodik vazospazma bağlı el ve ayak parmaklarında gelişen solukluk, siyanoz ve postiskemik hiperemi triadı ile karakterize renk değişikliği olarak tanımlanmıştır. Raynaud fenomeni ilk olarak 1862’de Auguste Marie tarafından ‘ekstremitelerin lokal asfiksisi’ olarak tanımlanmış sonrasında ise primer (idiopatik) ve sekonder olarak ikiye ayrılmıştır (6).

Primer Raynaud, genel popülasyonun %3-5’ inde görülmektedir ve özellikle 2. ve 3. dekattaki kadınlarda daha sıktır. Primer Raynaud, benign bir durum olup altta yatan bir patoloji yoktur. Sekonder Raynaud ise fonksiyonel anormalliktir ve vazospazm, yapısal damar duvar anormallikleri eşlik etmektedir. Bu vasküler anormallikler; dijital vasküler komplikasyonlardan, dijital ülserlerden , yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarından , iskemi ve gangrenden sorumludur (7).

Sekonder Raynaud, Sistemik Lupus Eritematozus(SLE) , Sjögren Sendromu(SS) , Romatoid Artrit(RA) gibi diğer bağ doku hastalıklarında da görülmekle birlikte skleroderma için patognomiktir. Sklerodermalı hastaların yaklaşık %95’inde Raynaud görülmekte olup çoğu zaman hastalığın başlangıç semptomudur (7).

Hastalığın en önemli ve başlangıç bulgusu olan Raynaud’un genel popülasyonun yaklaşık %3-5’inde görülebilmesi ve %85 benign özellikte olabilmesi (5), SSk başlangıç aşamasında Raynaud’a başka bir sistemik ve cilt bulgusunun eşlik etmemesi, hastalığın nadir görülen bir hastalık olması ve heterojen bir klinik dağılım göstermesi nedeniyle Skleroderma tanısının geciktiği düşünülmektedir (5).

Biz alışmamızda nadir görülen bir hastalık olan ve tanı konulmasında zorluk yaşadığını ve gecikme olduğunu düşündüğümüz SSk' nın tanı konulana kadar geçen ortalama süreyi ve tanı konulana kadar başvuru alan ortalama doktor sayısını belirlemeyi amaçladık. Bununla birlikte çalışmamızın sekonder hedeflerinden biri; tanıya kadar geçen süre ile sosyodemografik parametreler ve hastalık ilişkili faktörler arasında ilişki olup olmadığının saptanmasıdır. Çalışmamızın diğer hedef noktası raynaud tarifleyen ve daha sonra skleroderma tanısı alan hastaları romatoloji başta olmak üzere ilgili branşlara yönlendiren sağlık çalışanı tanıdıklarının olup olmadığının ve olmasının tanı sürecine nasıl katkıda bulunduğunu belirlemektir.

**Anahtar Kelimeler:** Skleroderma, ortalama tanı süresi, Raynaud, non- Raynaud ilk semptom

## II. GENEL BİLGİLER

### 2.1.Skleroderma( Sistemik skleroz)

#### 2.1.1.Tanım

Skleroderma kelime anlamı olarak sertleşmiş deri anlamına gelmektedir. 1945'te ilk defa Robert H. Goetz tarafından sistemik bir hastalık olarak tanımlanmış ve sonrasında 'Sistemik Skleroz' olarak adlandırılmıştır. SSk, deri ve iç organların yaygın fibrozisi ile karakterize kronik otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır (8).

#### 2.1.2.Epidemiyoloji

Sistemik sklerozun epidemiyolojisi, hastalığın nadir görülmesi, tanı koymadaki zorluk ve hastalığın kliniğinin çeşitlilik göstermesi gibi nedenlerle tam olarak aydınlatılamamıştır (9). Hastalık, dünyada yaygın dağılımı ile tüm ırkları etkiler (10). Siyah ırkta insidansı artmış olmakla birlikte diğer etnik kökenler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (11). SSk kadınları erkeklerden daha çok etkilemekte ve 45-64 yaşları arasında pik yapmaktadır (11,12). Hastalık oldukça nadir görülmekte olup yapılan çalışmalarda yıllık prevalansı 100.000'de 0.1 ile 13.8 arasında değişmektedir (7).

#### 2.1.3.Etiyoloji

Hastalığın etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık, çevresel faktörler, infeksiyonlar ve mikrokimerizm patojenik süreci tetikleyen olası araçlar olarak gösterilmektedir (13). Öncelikle genetik faktörlerin rolü yoğun bir şekilde araştırılmıştır (2,14). İnsan Lökosit Antijeni (HLA) alt grupları ile hastalık ilişkisi araştırılmış ancak anlamlı bir ilişki ispatlanamamıştır. Bununla birlikte nadir de olsa ailesel SSk olgularının olması, birinci derece akrabalarında SSk gelişme olasılığının normal popülasyona göre artmış olması gibi nedenlerle familial faktörlerin SSk gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir (10). Normal popülasyonda SSk gelişme riski % 0.026 iken, birinci derece yakınlarında SSk bulunan bireylerde bu risk % 2.6 olarak belirlenmiştir (2,14). İkizler arasında yapılan çalışmalarında anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği yüksek (tek yumurta ve çift yumurta ikizlerinde sırasıyla % 90, % 40), ancak klinik olarak hastalığa yakalanma oranı ise düşük (% 4.7) bildirilmiştir (15). Bu bulgular, SSk'ya yatkınlık ile

ilişkilendirilmiş farklı gen bölgesine yerleşik pek çok polimorfizm varlığına karşın, hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin tek başına sorumlu tutulamayacağını göstermektedir (16). Kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle hormonal faktörlerin de etkili olabileceği düşünülmektedir (17).

Çevresel faktörlerden ise silika, vinil klorid, L-triptofan, meme silikon implantları ve organik çözücüler SSk ile ilişkilendirilmiştir (18,19). Ayrıca çeşitli bakteriyel ve/veya viral enfeksiyöz ajanlar (Helikobakter pilori, sitomegalovirüs [CMV], parvovirüs B19, Epstein-Barr virüsü [EBV] ve retrovirüsler) SSk etiyojisinde rol oynayabilir. Enfeksiyöz ajanlar, moleküler benzerlik ve/veya direkt endotelial hücre hasarı yaparak, SSk etiopatogenezine katkı yapıyor olabilir (20).

#### **2.1.4. Patogenez**

SSk , patogenezi kompleks bir hastalıktır ve hastalık patogenezi tam olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Vasküler hasar ,immun aktivasyon ve ekstrasellüler matriks (ESM) üretiminde artış hastalık gelişimindeki en önemli üç mekanizmadır. Bu mekanizmalar hücreler arası etkileşim, hücre-sitokin ve hücre–matriks etkileşimleri sonucu gelişmektedir. Patogeneizde yer alan farklı mekanizmaların değişen oranda etkin olması sonucu SSk heterojen bir klinik sergiler. SSk patogenezine dair hipotezler erken dönem vasküler değişikliklere bağlı olarak gelişen immunolojik olayların sonucunda aktive olmuş fibrojenik fibroblastlar üzerine odaklanmıştır. SSk patogenezinde esas olarak vasküler ve immunolojik süreçlerin rol oynadığı bilinmekle birlikte vaskülopati ile birlikte iç organlarda ve deride fibrozisi tetikleyen ve neden olan ilk olaylar tam olarak bilinmemektedir (21,22).

##### **2.1.4.1.Vaskülopati**

Vaskülopati ile ilişkili RF ve kapilleroskopik anormallikler, SSk'nın öncül bulgularındandır ve preklinik dönemde bile saptanabilmektedir. RF yanında telenjiektazi, dijital ülser, pulmoner hipertansiyon ve renal kriz SSk'da vaskülopati varlığının klinik kanıtlarıdır (23,24).

SSk' da mevcut vaskülopati multiple vasküler yatağı içerir ve major komplikasyonlara neden olur. Esas olarak küçük ve orta çaplı arterler (arterioller) etkilenmekte olup zamanla etkilenen vasküler yapılarda obliterasyon gelişmektedir. Oksijen radikalleri, dolaşımdaki sitotoksik faktörler, virüsler, kompleman aktivasyonu ve otoantikorların ilk vasküler hasar gelişimini tetikleyen faktörler olduğu düşünülmektedir.

Endotelial hücre hasarlanması ve aktivasyonu, endotel kaynaklı vazodilatatör (nitrik oksit, prostasiklin) ve vazokonstriktör maddelerin üretilmesinde dengenin değişmesine yol açmaktadır (25).

#### **2.1.4.2. İnflamasyon ve Otoimmünite**

İmmün aktivasyon kanıtları, vaskülopatide olduğu gibi, deri fibrozu oluşmadan önce gösterilebilmektedir (26,27). Otoimmünite genleri IRF5 ve STAT4 ile SSk arasındaki ilişki hastalığın temelinde otoimmünitenin de bulunduğunu gösteren önemli bir kanıttır (25).

##### **2.1.4.2.1. Hüresel Otoimmünite**

SSk' nın erken döneminde aktive T lenfositler, monosit ve makrofajlar cilt, akciğer ve etkilenen diğer dokularda birikir (25,27,28). Endotel hücrelerinde artmış *endotelial lökosit adezyon molekül-1 (E-selektin)* ekspresyonu ise SSk' nın erken inflamatuvar dönemindeki mononükleer hücre infiltrasyonunun derecesi ile koreledir (28). Ayrıca SSk'da interlökin (IL)-4, TGF- $\beta$  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 ile fibroblastlara bağlanarak doğrudan veya IL-4 ve TGF- $\beta$  gibi pro-fibrotik sitokinler aracılığı ile dolaylı olarak fibroblastik aktivasyona ve sonuçta ESM yapıtaşlarının sentezinde artışa neden olur. Bundan başka IL-17, endotelial hücrelerden intersellüler hücre adezyon molekülü-1, vasküler hücre adezyon molekülü-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini artırarak, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna katkı sağlamaktadır (27, 30). Ayrıca, dolaşımda bulunan düzenleyici T lenfositlerin sayısı artmakla birlikte immün baskılayıcı işlevleri azalmıştır (25).

##### **2.1.4.2.2. Humoral Otoimmünite ve B lenfositler**

Otoantikorların SSk 'da diagnostik ve prognostik önemleri iyi dokümente edilmiş olmasına rağmen patogenez ve doku hasarındaki rolleri tam olarak bilinmemektedir (25). SSk'da, doğal ve edinsel hüresel immünite yanında humoral immün aktivasyon kanıtları da bulunmaktadır (28, 31).

Hipergamaglobulinemi ve otoantikor tipi ile hastalık fenotipleri arasındaki ilişki B lenfositlerin SSk patogenezindeki rolüne işaret etmektedir (31). B lenfositler, SSk' da hem otoimmün hem de fibrotik yanıtlarda yer almaktadır (25). Yapılan çalışmalarda SSk'da B



lenfosit homeostazında değişiklik, poliklonal hiperaktivasyon, duyarlı B lenfositlerde artış ve hafıza B lenfositlerde azalma olduğu gösterilmiştir (28,31 ).

B lenfositler antikor üretimi dışında IL-6, TGF- $\beta$  gibi profibrotik sitokin üretiminde, antijen sunumunda, T lenfosit ve dendritik hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (25). Ayrıca, B lenfositler endotelial hasara yol açan anti-endotelial hücre antikor üretiminden de sorumludur.

#### **2.1.4.3. Fibrozis**

Cilt ve iç organların fibrozisi SSk' nın karakteristik özelliğidir. Fibrozis, vasküler hasar ve inflamasyon sonrası gelişir ve bunların sonucu olduğu düşünülmektedir. Fibrozis, normal doku komponentlerinin yerini lokal fibroblastlardan salgılanan, hücre içermeyen kollajenden zengin ekstrasellüler matrikse bırakmasına bağlı olarak gelişmektedir. Fizyolojik koşullarda , fibroblastlar TGF-  $\beta$  ve ilişkili faktörler tarafından aktive edilmektedir. TGF-  $\beta$  ve diğer faktörler fibroblastları aktive ederek prolifer olmalarına, migrasyonlarına, kollajen ve ESM üretmelerine , myofibroblastlara dönüşmelerine, hasarlı dokunun tamirini sağlamaya yardımcı olmaktadır (25). Fizyolojik koşullarda, fibroblastların tamir programı hızlı ve sınırlıdır. Patolojik fibrozis durumunda ise sürekli artan fibroblast aktivasyonu, anormal matriks modellemesine ve skar formasyonuna neden olur (32).

SSk hastalarının tutulum yerlerinden alınan dokularındaki fibroblastlar, kültür ortamında otonom aktivasyonun işareti olarak anormal fenotip gösterir. Normal fibroblastlar ile karşılaştırıldığında SSk fibroblastları, kollajen gen transkripsiyon oranlarındaki değişken artış ile karakterizedir. SSk fibroblastlarının otonom aktivasyonunun altında yatan mekanizmalar bilinmemektedir. TGF- $\beta$  dahil otokrin stimülatuar yolları izleyen inatçı fibroblast aktivasyonu, immün faktörler veya hipoksinin etkisiyle aktive fibroblast alt gruplarının seçilmesi, SSk fibroblastların iç anormallikleri , değişmiş hücre-matriks etkileşimi gibi mekanizmalar dahil olabilir (32).

#### **2.1.5. Skleroderma Sınıflandırma Kriterleri**

SSk sınıflandırılmasında 1980 yılında Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından belirlenen kriterler kullanılmaktadır. SSk'nın doğru biçimde klasifiye edilebilmesi için 1 majör veya 2 minör kriter gereklidir (33)(Tablo 1). Ancak, bu kriterlerin erken dönem SSk ve sınırlı kutanöz SSk hastalarının ayırt edilmesinde yetersiz kalması nedeniyle 2013 yılında ACR/European League Against Rheumatism (EULAR) ortak

girişimi ile yeni sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur (Tablo 2-3). Bu yeni kriterlerin, 1980 ACR kriterlerine göre özellikle erken dönem SSk tanımlanmasında daha sensitif olduğu, daha iyi bir performans gösterdiği öne sürülmüştür (34).

**Tablo 1. 1980 ACR Skleroderma Klasifikasyon Kriterleri**

|                                                      |                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Major kriter</b>                                  | Metakarpofalangeal veya metatarsofalangeal eklemlerin proksimalindeki deride sertlik (proksimal SSk) |
| <b>Minör kriterler</b>                               | Dijital pitting skarlar veya dijital iskemiye bağlı parmak uçlarında yumuşak doku kaybı              |
|                                                      | Bibaziler pulmoner fibroz                                                                            |
|                                                      | Sklerodaktili                                                                                        |
| ***Tanı için 1 majör veya 2 minör kriter gereklidir. |                                                                                                      |

**Tablo 2. 2013 ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri**

|                                                                                                     |                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması</b><br>(yeterli kriter) | <b>9</b>                                                                                                |
| <b>Parmaklarda deri kalınlaşması</b>                                                                | <b>*Şiş (puffy) parmaklar</b><br><b>*Sklerodaktili</b>                                                  |
|                                                                                                     | <b>2</b><br><b>4</b>                                                                                    |
| <b>Parmakucu lezyonları</b>                                                                         | <b>*Parmakucu ülserleri</b><br><b>*Pitting skar</b>                                                     |
|                                                                                                     | <b>2</b><br><b>3</b>                                                                                    |
| <b>Telenjektazi</b>                                                                                 | <b>2</b>                                                                                                |
| <b>Anormal tırnak yatağı kapilleri</b>                                                              | <b>2</b>                                                                                                |
| <b>PAH ve/veya İnterstisyel Akciğer Hastalığı</b>                                                   | <b>2</b>                                                                                                |
| <b>Raynaud fenomeni</b>                                                                             | <b>3</b>                                                                                                |
| <b>Sistemik skleroz ilişkili otoantikorlar</b>                                                      | <b>*Anti-sentromer Antikor</b><br><b>*Anti-Scl 70 Antikor</b><br><b>*Anti-RNA polimeraz III Antikor</b> |
|                                                                                                     | <b>3</b>                                                                                                |
| *SSk tanısı için toplamda 9 puan gerekmektedir.                                                     |                                                                                                         |

**Tablo 3. 2013 ACR/EULAR skleroderma klasifikasyon kriterlerindeki ögelerin/alt ögelerin tanımları**

| <b>Öge</b>                                              | <b>Tanım</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b><i>Deri kalınlaşması</i></b>                         | Travma, yaralanma vb sonrası skarlaşmaya bağlı olmayan deride kalınlaşma veya sertleşme olmasıdır.                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b><i>Şiş (puffy) parmaklar</i></b>                     | Genellikle parmaklarda yaygın, çukurlaşmayan ve eklem kapsülünün normal sınırlarının ötesine kadar uzanan yumuşak doku kitlesinde artış olmasıdır. Normal parmaklar, falanks ve eklem yapılarının dış hatlarını takip eden dokularla distale doğru incelik. Şiş parmaklarda şekil bozulur. Daktilit gibi diğer nedenlere bağlı değildir.                                               |
| <b><i>Parmak ucu ülserleri veya pitting skarlar</i></b> | PIF eklem veya distalinde ülserler veya skarlar olup travmaya bağlı olduğu düşünülmemektedir. Dijital pitting skarlar, travma veya eksojen nedenlerden ziyade iskemi sonucu parmak uçlarında gelişen deprese alanlardır.                                                                                                                                                               |
| <b><i>SSk ile uyumlu kapilleroskopi</i></b>             | Tırnak dibinde perikapiller hemoraji olsun veya olmasın genişlemiş kapiller ve/veya kapiller kayıp olup ayrıca kütikül üzerinde görülebilir.                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b><i>Telanjiektazi</i></b>                             | Görünür, maküler, dilate, yüzeysel, basınca solan ama baskı kaldırıldığında yavaşça dolan kan damarlarıdır. SSk-benzeri paternde telanjiektaziler yuvarlak ve iyi sınırlı olan; ağız içinde, dudaklarda ve ellerin üzerinde bulunan; ve/veya büyük mat-benzeri telanjiektazilerdir. Dilate yüzeysel damarlardan ve merkez arteriol ile hızla dolan spider anjiomadan ayırt edilebilir. |
| <b><i>PAH</i></b>                                       | Standart tanımlara göre sağ kalp kateterizasyonu ile PAH tanısı konulmuştur.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b><i>İAH</i></b>                                       | YRBT ya da akciğer grafisinde en belirgin bazallerde pulmoner fibroz görülmesi ve oskültasyonda Velcro rallerin de duyulmasıdır. Konjestif kalp yetmezliği gibi başka bir nedene bağlı değildir.                                                                                                                                                                                       |
| <b><i>RF</i></b>                                        | Bir hekim tarafından görülen veya hastanın ifade ettiği, soğuğa maruz kalma veya duygusal strese yanıt olarak solukluk, siyanoz ve/veya reaktif hiperemiden oluşan, parmaklarda ve sıklıkla ayak parmaklarında en az 2-faz renk değişimi söz konusudur (genellikle bir faz solukluktur).                                                                                               |
| <b><i>SSk ilişkili otoantikörler</i></b>                | Anti-sentromer antikor (veya ANA testinde görülen sentromer patern), anti-topoizomeras I antikoru (anti-scl-70) veya anti-RNA polimeraz III antikörünün yerel laboratuvar standartlarına göre pozitif olmasıdır.                                                                                                                                                                       |

### 2.1.6. Skleroderma Sınıflaması

SSk, sistemik ve lokalize olmak üzere iki ana gruba ayrılmaktadır. Sistemik skleroz , cilt tutulumunun yaygınlığı ve bazı klinik ve laboratuvar özelliklerdeki farklılıklara göre diffüz kutanöz ve sınırlı kutanöz olarak ikiye ayrılmaktadır (25,35). SSk sınıflaması( Tablo 4-5), diffüz ve sınırlı kutanöz SSk arasındaki farklar (Tablo 6) aşağıda özetlenmiştir.

**Tablo 4. Sistemik Skleroz Sınıflaması ve Alt Grupların Özellikleri**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>*Sınırlı (Limited) Kutanöz skleroderma</b><br>Raynaud fenomeni (Yıllar ya da dekadlar sonra izole olabilir)<br>Akral cilt tutulumu( el, yüz, ayak ve ön kola sınırlı )<br>%10-15 geç dönemde pulmoner arteriyel hipertansiyon görülebilir. CREST sendromu gelişebilir.<br>Renal tutulum nadir<br>%50-60 oranında anti-sentromer pozitif saptanır. Ancak %5-10 anti-Scl-70 ya da anti-PM saptanabilir.        |
| <b>*Diffüz(jeneralize) Kutanöz Skleroderma</b><br>Raynaud fenomeni sonrası ilk bir yıl içinde cilt değişiklikleri başlar.<br>Gövde ve akral bölgede deri tutulumu görülür.<br>Tırnak dibinde SSk için tipik kapilleroskopik değişiklikler<br>Renal, interstisyel akciğer, myokardiyal ve gastrointestinal tutulum( erken dönemde)<br>Anti-Scl-70 (%30), anti-RNA polimeraz –I, II ya da III(%12-15) pozitifliği |
| <b>*Sine skleroderma</b><br>Pulmoner fibrozis, renal-kardiyak ya da gastrointestinal tutulum görülür.<br>Cilt tutulumu olmaz<br>Raynaud fenomeni görülebilir<br>Otoantikor pozitif olabilir( Anti-Scl-70, ACA, ya da anti-RNA polimeraz –I, II ya da III )                                                                                                                                                      |
| <b>*Çevre ilişkili skleroderma</b><br>Sklerodemaya neden olabilecek çevresel etken maruziyeti ve diffüz cilt sklerozu                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>*Overlap sendomlar</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>*Pre-skleroderma</b><br>Raynaud fenomeni<br>Skleroderma spesifik otoantikor varlığı(Anti-Scl-70, ACA, ya da anti-RNA polimeraz –I, II, III                                                                                                                                                                                                                                                                   |

**Tablo 5. Lokalize Skleroderma Sınıflaması**

|                     |
|---------------------|
| *Plak Morphea       |
| *Jeneralize Morphea |
| *Büllöz Morphea     |
| *Lineer Morphea     |
| *Deep Morphea       |

**Tablo 6. Diffüz Kutanöz ve Sınırlı Kutanöz Sistemik Skleroz Arasındaki Farklar**

| <b>ÖZELLİKLER</b>                       | <b>SINIRLI SSk</b>                                          | <b>DİFFÜZ SSk</b>                                                |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>Cilt indurasyonu</b>                 | Sık                                                         | Daha nadir                                                       |
| <b>Raynaud fenomeni</b>                 | Cilt tutulumdan önce başlar; kritik iskemi ile ilişkilidir. | Cilt değişiklikleri ile eşzamanlı ya da sonrasında başlayabilir. |
| <b>Kalsinozis kutis</b>                 | Sık                                                         | Nadir                                                            |
| <b>Pulmoner fibrozis</b>                | Daha nadir, orta şiddette                                   | Sık, erken dönemde ve ciddi                                      |
| <b>Pulmoner arteriyel hipertansiyon</b> | Nadiren, geç dönemde                                        | Genellikle, çoğunlukla pulmoner fibrozis eşlik eder              |
| <b>Skleroderma renal kriz</b>           | Çok nadiren                                                 | Yaklaşık %15                                                     |
| <b>Karakteristik otoantikolar</b>       | Anti-sentromer                                              | Anti-topoizomeras I (Scl-70), anti-RNA polimeraz III             |

## 2.1.7. Skleroderma Klinik Bulgular

### 2.1.7.1. Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni, genellikle soğuk maruziyeti ve emosyonel stres sonrası başlayan parmak uçlarında epizodik iskemi sonucu gelişen trifazik renk değişikliğidir. Önce vazospazma bağlı solukluk, sonra siyanoz ve daha sonra da hiperemi görülür (6,35). Bu değişikliklerle birlikte ağrı, uyuşma ve yanma hissi bulunabilir (35). Raynaud fenomeni prevelansı coğrafi bölgeler arasında önemli farklılıklar göstermektedir ve soğuk iklimlerde prevelansı artar (36).

Raynaud fenomeni patogenezi tam aydınlatılamamış olmakla birlikte patogeneizde vasküler, nörojenik ve intravasküler faktörlerin rol aldıkları düşünülmektedir. Vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengenin bozulması semptomların

oluşmasına neden olmaktadır. Raynaud fenomeni gelişiminde rol oynadığı düşünülen nörolojik faktörler ise; periferik sinir sisteminde nörotransmitterler ( substans P,vazointestinal peptid düzeyinde artış) ve alfa -2 adrenerjik reseptör ekspresyonunda artış, santral sempatik reflekslerdir. Trombosit aktivasyonu, trombin sentezinde artış, bozulmuş fibrinoliz , nötrofil aktivasyonu, eritrosit deformabilitesinde azalma, reperfüzyon hasarı , anti-endotelyal antikolar ve kan viskozitesinde artış Raynaud fenomeni gelişiminde etkili olduğu öne sürülen intravasküler faktörler arasında yer alır (37).

Raynaud Fenomeni primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (6,35). Altta yatan herhangi bir patoloji olmaksızın bulunması primer raynaud fenomeni(Raynaud Hastalığı)olarak tanımlanır (6,35,36). Tüm Raynaud vakalarının %80-85'inin primer olduğu düşünülmektedir.(37)Raynaud fenomeninin kadınlarda %6-20, erkeklerde %3-12 arasında olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda semptomlar daha erken yaşta başlamaktadır (36). Semptomlar, hafif ya da orta şiddetli ve simetriktir. Doku gangreni gelişmez. Tırnak yatağı kapiller muayenesi normaldir. ANA titreleri genellikle negatiftir (37).

Raynaud, altta yatan bir patoloji ve hastalık varlığında sekonder olarak tanımlanmaktadır. Raynaud başta sistemik skleroz olmak üzere kollajen doku hastalıklarına eşlik edebilir (37). Tırnak yatağı kapilleroskopisinde kapiller genişleme, dev kapiller varlığı, kapiller kayıp alanları, tortiosite ,anormal dallanma gösteren kapiller gibi değişiklikler saptanır (38,39). ANA titreleri genellikle pozitif saptanır.

**Tablo 7. Kollajen Doku Hastalığına Sekonder Raynaud Fenomeni İçin Özellikler**

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>*Akut başlangıç</li><li>*Orta ve ileri yaş</li><li>*Oda ısısında ağır RF</li><li>*Parmak uçlarında noktasal ülser</li><li>*Şiş eklem varlığı</li><li>*ANA pozitifliği</li><li>*Tırnak yatağı kapillerlerinde genişleme ya da kaybolma</li></ul> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Raynaud fenomeni, SSk'li hastaların genellikle ilk bulgularından birini oluşturur ve vakaların %95'inde bulunur (35). Raynaud fenomenli olguların yaklaşık %1'inde başta SSk olmak üzere bir bağ doku hastalığı gelişir (40). SSk hastalarında , ciddi Raynaud

fenomeni sonucunda dijital ülserler, iskemik demarkasyon alanları ve dijital amputasyon gelişebilir.

### 2.1.7.2. Cilt tutulumu

SSk için en önemli diagnostik bulgu cildin sklerozudur. SSk' da cilt tutulumu neredeyse tamamen (nadiren, <%5 hastada cilt tutulumu olmaz) görülmektedir. Cilt bulguları sırasıyla ödematöz, indürasyon ve atrofi aşamalarında gelişir. Ödematöz dönemde deride ağrısız, yumuşak şişlik ve gerginlik olmaktadır. İndürasyon döneminde ise hastaların tanınmasını sağlayan haftalar ve aylar içerisinde gelişen cilt kalınlaşması olur. Atrofi aşamasında ise deride sertlik ve kalınlaşma azalır ve hasta fonksiyonel olarak daha iyi olur (35).

SSk hastalarında cilt değişikliklerine bağlı olarak maske ya da fare yüzü olarak tanımlanan tipik yüz görünümü olur. Alın derisindeki pililer kaybolur, burun ve dudaklar inceler ve ağız açıklığı azalır. Parmaklar, eller ve yüz ilk tutulum gösteren bölgelerdir. Hastalığın erken döneminde kaşıntı, ödem görülebilir. Ciltte hiperpigmentasyon ya da hipopigmentasyon, apendikuler saç dökülmesi, sklerodaktili, dijital ülser, parmak uçlarında pitting, telenjiektazi ve kalsinozis kutis diğer görülen cilt bulgularıdır (35). El direkt grafisinde yumuşak doku kalsifikasyonu (kalsinozis kutis) ve distal falanks rezorpsiyonu(akro-osteolizis) görülebilir. Eklem aralığında daralma, artiküler erozyonlar, demineralizasyon ise daha nadir görülmektedir. Cilt tutulumunun derecesine göre diffüz ve limited olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (25, 35).

**Sınırlı (Limited) kutanöz SSk**—Bu hastalarda cilt kalınlaşması el ve önkola sınırlı kalmıştır ve nadiren yüz ve boynu da kapsar. Raynaud fenomeni ve kutanöz telenjiektaziler başta olmak üzere ciddi vasküler patolojiler gelişir. Sınırlı kutanöz SSk hastalarının çoğunda CREST sendromunun komponentleri gelişebilir.

**Diffüz (Jeneralize) kutanöz SSk**—Diffüz cilt tutulumu göğüs, gövde, dirseklerin proksimali ya da omuz tutulumu ile karakterizedir. Diffüz cilt tutulumlu hastalarda sınırlı tutulumla göre iskemik hasar ya da fibroze ikincil gelişen iç organ hasarları daha çok görülür.

**Sine skleroderma** olarak tanımlanan bir hasta grubunda cilt tutulumu görülmeyebilir. Bu hastalarda cilt sklerozuna dair klinik bir kanıt olmamakla birlikte SSk'daki vasküler ve fibrotik süreçle ilişkili gelişen Raynaud fenomeni, SSk ilişkili gastrointestinal tutulum,

renal kriz, pulmoner hipertansiyon ya da interstisyel akciğer hastalığı gibi patolojiler gelişebilir.

### **2.1.7.3. Renal Tutulum**

SSk’ da renal tutulum “*ilerleyici olmayan orta derecede glomerüler filtrasyon hızı azalması (%20-30) ve skleroderma renal kriz(SRK)*” olmak üzere iki şekilde görülebilir (25,41). Renal kriz %10 hastada görülmekle birlikte SSk’ da önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir (25).

SRK patogeneğinde obliteratif vaskülopati ve renal arkuat arter lümenlerinin daralması rol oynamaktadır. Vazospazma bağlı renal kan akımında progresif azalma, jukstaglomerüler hiperplazi ve renin sekresyonunda artışa neden olmaktadır. Böylece renal vazokonstriksiyon malign hipertansiyon ile sonuçlanmaktadır (25).

SRK genellikle hastalığın ilk 4 yılında ortaya çıkmaktadır (25). Steroid kullanımı,erkek cinsiyet, yüksek cilt skoru (MRS>20) ve eklem kontraktürleri SRK açısından risk faktörleridir (25,42). Ayrıca RNA polimeraz 3 antikor pozitifliğinin de renal kriz gelişiminde artmış risk ile ilişkili olduğu görülmüştür. Anti-sentromer antikor varlığı ise düşük SRK riski ile ilişkilidir (25).

Renal kriz; malign hipertansiyon,oligo-anüri ve böbrek fonksiyon testlerinde hızlı bozulma ile prezente olmaktadır. Nefrotik düzeyde olmayan proteinüri, mikroskobik hematüri ve eritrosit silendirleri saptanabilir. SRK’da genellikle yeni gelişen malign hipertansiyon olmakla birlikte hastaların %10’u normotansif olabilir. Normotansif SRK, kötü prognoz ile ilişkilidir (25,43). SRK gelişen hastaların yaklaşık yarısında mikroanjiyopatik hemolitik anemi mevcut olup bu tablo anemi, periferik yaymada şistozit, trombositopeni ile karakterizedir. Trombotik mikroanjiyopatiye ise yüksek LDH düzeyleri ve azalmış haptoglobin eşlik etmektedir (25).

SRK dışında hastaların yaklaşık üçte birinde bozulmuş böbrek fonksiyon testleri ya da proteinüri bulunmaktadır. Bu hastaların hiçbiri son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) ilerlemez (25).

### **2.1.7.4.Gastrointestinal Tutulum**

SSk, tüm gastrointestinal sistemi etkileyebilir ve hastaların çoğunda gastrointestinal tutulumla bağlı semptom ve bulgular görülmektedir. Gastrointestinal



tutulmuş, diffüz ve sınırlı SSk hastaları için benzer sıklıktadır (44). SSk'da tipik olarak düz kas tutulumu mevcuttur. Gastrointestinal tutulumun patolojisinde düz kas atrofisine , fibrozis ve obliteratif küçük damar vaskülopatisi de eşlik etmektedir (25).

Ağız boşluğu ile ilgili olarak mikrostomi, dudaklarda incelleme ve oral mukozada atrofi görülebilir. Hastaların pek çoğunda, periodental membranın karakteristik olarak kalınlaşmasına ve lamina duranın kaybına rastlanabilir. Hastalarda sekonder Sjögren sendromu gelişebilir (25,45). SSk'de cilt tutulumundan sonra en sık özefagus tutulumu mevcuttur ve %50-80 oranında görülmektedir (46,47). Katı gıdalarla oluşan ve distal özefagus motor fonksiyon bozukluğu ile ilişkili disfaji ise gastrointestinal sistem tutulumunun en sık rastlanan bulgusudur (48). Alt özefageal sfinkter basıncında azalma Gastroözefageal Reflü Hastalığı(GÖRH) ile sonuçlanmaktadır. GÖRH; disfaji, sternum üzerinde yanma ve rejürjitasyon ile karakterizedir (25). Kronik GÖRH'ne ikincil eroziv özefajit, özefageal striktür , özefagus ülserleri gelişebilir (25, 49, 50). GÖRH ile uyumlu semptomları belirgin olmasa bile özefagustan alınan biyopsilerin histopatolojik incelemeleri ile özofagusun distal kısmında çok daha belirgin olmak üzere lamina propria ve submukozada kollajen birikimi, muskularis tabakasında atrofi ve fibrozis görülebilir (13, 47).

Kronik GÖRH'na bağlı striktür ve özefajit dışında Barret özefagusu da gelişebilir. Barrett özefagusu, özefagus mukozasının metaplazisidir ve artmış adenokarsinom riski ile ilişkilidir. GÖRH'na bağlı kronik öksürük, aspirasyon pnömonisi gibi özefageal dışı bulgular da gelişebilir (25).

Baryumlu özefagus incelemelerinde özefagus dilate izlenmekte ve lümen içinde hava artışı saptanmaktadır. Gastroparezi ; gastrik boşalmada gecikmeye bağlı erken doyma, abdominal distansiyon ve artmış reflü semptomları ile ilişkilidir (25). Gastrik antral vasküler ektazi(GAVE) ise endoskopik olarak pilordan antruma doğru yayılan hem lineer, hem diffüz sıralanma gösteren eritematöz görünüm ile karakterizedir (48,49). GAVE hastaların yaklaşık %5'inde görülmektedir. Diffüz ve sınırlı SSk hastalarında GAVE görülme sıklığı benzerdir. GAVE gelişen hastalarda gastrointestinal kanama ve açıklanamayan anemi görülebilir (25).

SSk hastalarında ince barsak tutulumu nadir olmakla birlikte duodenum sıklıkla etkilenmektedir. Radyografilerde, duodenal atoni ve dilatasyon bulguları tesbit edilebilir (25). Pnömatozis sistoides intestinalis (PSI) nadir görülen, etyolojisi tam olarak ortaya

konamamamış, barsak subseroza ve submukozasında multiple gaz dolu kistler ile karakterize bir patolojidir . PSI özellikle diffüz SSk hastalarında görülebilir. PSI nadir bir komplikasyon olmakla birlikte prognostik anlam taşımaktadır (50). SSk hastalarında bozulmuş barsak motilitesine ikincil gelişen bakteriyal aşırı çoğalmaya bağlı kronik diyare görülebilir. Yağ ve protein malabsorbsiyonu, B12 ve D vitamini eksikliği gelişebilir (25).

Bozulmuş barsak motor fonksiyonu , bulantı-kusma ve akut karın ağrısı ile karakterize pseudoobstruksiyona neden olmaktadır. Destek tedavisi ve intravenöz beslenme desteği ile klinik yanıt alınması mekanik obstruksiyondan ayırt edilmesini sağlamaktadır (25).Kolonik tutulum ise konstipasyon, rektal prolapsus ve fekal inkontinans ile sonuçlanmaktadır (25,51). Geç dönem SSk'da baryumlu kolon grafisi ve kolonoskopik inceleme ile saptanan, muskularis tabakasının atrofisine bağlı gelişen geniş ağızlı divertikülller saptanmaktadır. Bu divertiküller kanama ve perforasyon gelişerek komplike olabilirler (25, 52).

SSK'de karaciğer nadiren etkilenmektedir. Ancak primer biliyer siroz ve otoimmün hepatit ile sınırlı kutanöz SSk arasında ilişki vardır (25,53, 54).

#### **2.1.7.5. Kardiyak Tutulum**

Kardiyak tutulum, SSk hastalarında prognozu etkileyen önemli tutulum yerlerinden biridir ve SSk için kötü prognostik faktördür. Diffüz SSk' da daha sık görülmekte ve daha çok hastalığın erken evresinde gelişmektedir. Hastalar efor dispnesi, çarpıntı ve göğüs ağrısı gibi semptomlar ile gelebilir. Klinik olarak perikardit ,valvüler rejurjitasyon, iletim bozuklukları, diyastolik kalp yetmezliği ve perikardiyal effüzyon ortaya çıkabilir. İnflamasyona bağlı myokardit görülebilir. Perikardiyal effüzyon SSk 'ların %15 inde görülmekle birlikte klinik olarak anlam taşımaz.

Kardiyak değerlendirmenin pekçok duyarlı testi olmasına karşın, kardiyak semptomların çoğunluğu pulmoner tutulum ile ilişkilidir. Konvansiyonel Ekokardiyografinin sensitivitesi kardiyak tutulumu belirlemede oldukça düşüktür. Doppler EKO, kardiyak MRG ,PET gibi yeni yöntemler myokardiyal bozuklukları( ventriküler relaksasyon anormalliklerini, reversible perfüzyon bozukluklarını )saptamada oldukça sensitiftir. Yüksek pro-BNP düzeyleri artmış pulmoner arter basıncını göstermede oldukça sensitif bir belirteçtir ve artmış pulmoner arter basıncı primer kardiyak tutulumu işaret edebilir (25).

#### **2.1.7.6 Pulmoner Tutulum**

Skleroderma ilişkili pulmoner hastalıklar kendini özellikle iki formda göstermektedir. İnterstisyel akciğer hastalığı(IAH) ve pulmoner arteriyel hipertansiyon(PAH) en sık görülen iki formdur. Bu iki form tek başına görülebileceği gibi birlikte de görülebilir. Bu ikisi dışında SSk ilişkili olarak GERH' na bağlı aspirasyon pnömonisi, pulmoner hemoraji, obliteratif bronşiolit, plevral reaksiyonlar, göğüs duvarı fibrozisine bağlı restriktif akciğer hastalıkları, spontan pnömotoraks ve ilaç ilişkili akciğer toksisitesi gelişen diğer pulmoner komplikasyonlardır. Ayrıca akciğer kanser insidansı artmış olup özellikle bronkoalveolar karsinom daha sık görülmektedir (25).

##### **2.1.7.6.1.İnterstisyel Akciğer Hastalığı(IAH) ve Pulmoner Fibrozis**

IAH ileri evreye kadar asemptomatik kalabilir. Özellikle efor dispnesi , halsizlik, azalmış efor kapasitesi ve kuru öksürük gibi semptomlarla prezente olabilir. Fizik bakıda akciğer bazallerinde "Velcro" olarak tanımlanan raller oskulte edilebilir. Solunum fonksiyon testleri erken evre interstisyel akciğer hastalığını tespit etmede sensitiftir. Zorlu vital kapasite(ZVK) ve diffüzyon kapasitesinde azalma en sık görülen anormalliklerdir.

IAH bulguları hemen hemen tüm hastalarda gözlenebilir ve hastaların yaklaşık %50'sinde klinik olarak anlamlıdır. Erkek cinsiyet, Afriko-Amerikan ırk, diffüz cilt tutulumu, ciddi GERH , topoizomerez-I otoantikor pozitifliği IAH gelişimi için risk faktörleridir.

Erken evre IAH'ı saptamak için sensitif olmamakla birlikte enfeksiyonu ve diğer pulmoner patolojileri dışlamak için Akciğer direkt grafisi görülebilir. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi(YRBT) ise IAH'ı saptamada sensitiftir. Özellikle alt loblarda olmak üzere retiküler lineer interstisyel opasiteler saptanır (25).

##### **2.1.7.6.2.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)**

PAH, pulmoner kapiller basınç 15 mmHg 'dan daha düşük olmasına rağmen ortalama pulmoner arteriyel basıncın 25 mm Hg'dan yüksek olması olarak tanımlanır. Hastaların yaklaşık % 15'inde PAH gelişebilir. PAH tek başına görülebileceği gibi IAH'na da eşlik edebilir. PAH, sağ kalp yetmezliği ve artan mortaliteye neden olmaktadır. Geç başlangıçlı hastalık , artmış kutanöz telenjiektazi sayısı, sınırlı cilt tutulumu, anti-sentromer otoantikor varlığı, U1-RNP,U3-RNP, Beta 2 –glikoprotein I 'e karşı gelişen antikor varlığı PAH gelişimi açısından risk faktörleridir.

Erken evre PAH klinik olarak sessizdir. En belirgin semptomlar efor dispnesi ve azalmış efor kapasitesidir. Anjina, senkop, sağ kalp yetmezliği ilişkili semptomlar PAH progrese olduğunda ortaya çıkabilir. Fizik bakıda takipne, artmış juguler venöz basınç, sertleşmiş pulmoner kapak(S2) kalp sesi, ödem saptanabilir. Doppler ekokardiyografi ile pulmoner arteriyel sistolik basınç 40 mmHg' dan yüksek saptandığında ve ZVK/DLCO 1.6'dan yüksek saptandığında PAH geliştiği düşünülmelidir. Sağ kalp kateterizasyonu PAH tanısını doğrulamak, PAH ciddiyetini ve ventriküler fonksiyonları değerlendirmek için yapılmalıdır. Serum pro-BNP seviyeleri artmıştır. Pro-BNP seviyesi, PAH şiddeti ve mortalite ile koreledir (25).

#### **2.1.7.7 Kas-Eklem Tutulumu**

İnflamatuvar miyozit, SSk ile birlikte olabilir. Ayrıca, kullanmama atrofisine bağlı olarak distal kaslarda güçsüzlük gelişebilir. Olguda miyokardit bulunması, inflamatuvar miyozitin varlığına işaret edebilir. Poliartralji ve çok nadiren poliartrit, özellikle diffüz kutanöz SSk olgularında hastalığın erken dönemlerinde görülebilir. El fonksiyonları bozulabilir, ancak bu daha çok deri sertliğine sekonder olarak ortaya çıkar. Tenosinovyal tutulum, karpal tünel sendromu, fleksör ve ekstensör tendonlar üzerinde friksiyona ve fleksiyon kontraktürlerine yol açabilir (35).

#### **2.1.8.Sklerodermada Otoantikörler ve Laboratuvar Bulgular**

Anemi, SSk'nın oldukça yaygın bir laboratuvar bulgusudur. Anemi; kronik inflamasyona, GAVE ya da kronik özeftajite bağlı gastrointestinal kanamaya ya da bakteriyel aşırı çoğalma ve malabsorbsiyon ilişkili B12 ve folat eksikliğine bağlı olabilir. SRK'de mikroanjyopatik anemi gelişebilir. Diğer konnektif bağ doku hastalıklarının aksine ESH ve CRP çoğu zaman yüksek değildir (25).

SSk' da birçok otoantikör pozitif olarak saptanmaktadır.(Tablo 8) %80-98 değişen oranda Anti-nükleer Antikor(ANA) pozitif bulunur (55,56). SSk' da topoizomerez I (Scl -70), sentromer antijenler, fibrillarin, RNA polimeraz, PM-Scl, RNA I,II ve III antijenlerine karşı gelişmiş otoantikörler pozitif saptanmaktadır (57,58,59). Bu otoantikörlerin bazıları hastalığın spesifik organ tutulumunu gösterirken, bir kısmı da prognostik anlam taşımaktadır. Topoizomerez I'e karşı gelişen antikörler(Scl-70) diffüz SSk hastalarında %31, lokalize SSk hastalarda %13 oranında pozitifdir. Anti-sentromer antikör ise diffüz SSk' da %2 oranında görülürken, sınırlı SSk' da bu oran %38 'dir (25). Scl -70 antikörleri SSk için oldukça özgüdür (% 98-100) ve interstisyel akciğer tutulumu için yüksek risk

göstergesidir . Bu antikorun yüksek düzeyleri aynı zamanda daha fazla cilt tutulumu ve hastalık aktivitesi ile de korele bulunmuştur (59,60,61). Anti-sentromer antikorlar (ACA) ise sınırlı cilt tutulumu (CREST Sendromu) ile ilişkilidir (60,62). Renal krizin daha çok Anti- RNA polimeraz III pozitif olan hastalarda geliştiği görülmüştür (25, 62,63). Antinükleolar antikorlardan Anti- PM-Scl ve anti-U1 RNP pozitifliği, overlap sendrom ve myozit gelişimi ile ilişkilidir (64).

**Tablo 8. Sklerodermada otoantikörler ve özellikleri**

| <i>Otoantikörler</i>                                                                                                                        | <i>Sistemik skleroz alt grup</i> | <i>Klinik ilişki</i>                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Topoizomerez- I                                                                                                                             | Diffüz                           | IAH, kardiyak tutulum, SRK, tendon friksiyon kontraktürleri |
| Sentromer                                                                                                                                   | Sınırlı                          | Dijital iskemi, kalsinozis, izole PAH, SRK                  |
| RNA-polimeraz I I I                                                                                                                         | Diffüz                           | Cilt tutulumu ,SRK, tendon friksiyon kontraktürleri         |
| U3-RNP0                                                                                                                                     | Diffüz                           | IAH, PAH, SRK, myozit                                       |
| Th/T0                                                                                                                                       | Sınırlı                          | IAH, PAH                                                    |
| PM/Scl                                                                                                                                      | Sınırlı                          | Kalsinozis, myozit                                          |
| U1-RNP                                                                                                                                      | MKDH                             | PAH                                                         |
| **IAH: İnterstisyel akciğer hastalığı MKDH:Miks konnektif doku hastalığı<br>PAH:Pulmoner arteriyel hipertansiyon SRK:Skleroderma renal kriz |                                  |                                                             |

### 2.1.9. Sklerodermada Tedavi

SSk’da tedavinin etkinliği doğru tanı konulması, hastalık alt tipinin belirlenmesi, hastalık evresi ve iç organ tutulumlarının varlığı ile ilişkilidir (65) . SSk’da tedavi teorik olarak erken inflamatuvar fazda henüz fibrotik değişiklikler ortaya çıkmadan yapılmalıdır. Hastalığın gelişmesini engelleyen veya geciktiren ‘ Hastalık modifiye edici ‘ uzun etkili bir ilaç yoktur ve mevcut tedaviler ile yaşam kalitesinin düzeltilmesi, mortalitenin azaltılması hedeflenmektedir (66).

#### 2.1.9.1.Gastrointestinal Sistem Tutulumunda Tedavi

SSk ilişkili gastro-özefageal reflü hastalığı(GÖRH), özefageal ülser ve striktür gelişimini önlemek amacıyla proton pompa inhibitörü(PPI) kullanılmalıdır. Yeterli randomize kontrollü çalışma olmamakla birlikte disfaji, GÖRH, hazımsızlık ,erken doyma,

pseudobstruksiyon? gibi SSk ilişkili motilite bozukluklarında prokinetik ilaç kullanımı önerilmektedir. Genel olarak SSk'deki bakteriyal aşırı çoğalma ve buna bağlı gelişen malabsorbsiyonda ampirik antibiyotik ( Amoksisilin-klavulonik asit, kinolon gibi) kullanımı önerilmektedir (67).

#### **2.1.9.2. Renal Tutulum Tedavisi**

SRK yaklaşık %10 oranında görülmekle birlikte artmış mortalite ile ilişkilidir. SRK tedavisinde anjiotensin-converting enzim (ACE) inhibitörleri ile agresif kan basıncı kontrolü yapılması en önemli unsurdur. ACE inhibitörlerinin(Enalapril ve kaptopril) SRK'de mortalite üzerine olumlu etkisi olduğu ve kalıcı diyaliz ihtiyacını azalttığı görülmüştür (67,68,69). SRK'e ikincil SDBY gelişen SSk hastaları böbrek naklinden fayda görmekle birlikte nakil böbrekte de nadir de olsa SRK gelişebileceği unutulmamalıdır (70).

#### **2.1.9.3. Skleroderma İlişkili Vaskulopati Tedavisi( Raynaud ve Dijital Ülser)**

Dihidropiridin(DHP) grubu kalsiyum kanal antagonistleri ve iloprost SSk ilişkili iskemik RF ataklarının ciddiyetini ve sıklığını azaltmaktadır. Özellikle nifedipin başta olmak üzere DHP grubu kalsiyum kanal antagonistleri , SSk ilişkili RF ataklarında hem etkin olmaları hem de düşük maliyetleri nedeniyle ilk sıra tedavi olarak düşünülmelidir. İntravenöz iloprost ve diğer prostanoidler ise SSk ilişkili ciddi RF tedavisinde kullanılmalıdır (67). İntravenöz prostanoidler kalsiyum kanal antagonistleri ile başarısız olduğunda tercih edilmelidir (67,71).

SSk' da dijital ülser gelişiminin önlenmesi ve mevcut ülserlerin iyileşmesi önemli bir tedavi hedefidir. Özellikle intravenöz iloprost olmak üzere prostanoidler SSk hastalarında gelişen dijital ülserlerin iyileşmesinde etkindir. Bu nedenle aktif dijital ülseri olan hastalarda intravenöz prostanoid tedavisi düşünülmelidir (67, 72). Ayrıca SSk ilişkili PAH tedavisinde kullanılan intravenöz epoprostenol de dijital ülser gelişiminde azalmaya neden olmuştur (73).

Endotelin reseptör antagonisti(ERA) olan bosentan ise dijital ülserlerin iyileşmesinde etkin olmamakla birlikte diffüz SSk hastalarında dijital ülser gelişimini önlemektedir ve multiple dijital ülser varlığında ve bu ülserlerin kalsiyum kanal antagonisti ve prostanoid ile tedavi başarısızlığı olması durumunda düşünülebilir (67).

İntravenöz iloprost ve epoprostenol aktif dijital ülserlerin iyileşmesini sağlamaktadır (67). Kalsiyum kanal antagonistlerinin yeni dijital ülser gelişimini

önlemedeki ve iyileşmesindeki yeri net olmamakla birlikte uzun dönemde bosentana göre daha güvenilirdir. Bosentan ve diğer ERA'larının hepatotoksik ve teratojen olmaları kullanımlarını kısıtlamaktadır (74).

#### **2.1.9.4.Cilt Tutulumunda Tedavi**

Diffüz SSk'nin erken döneminde metotreksatın(MTX) cilt değişiklikleri ve MRSs üzerine olumlu etkisi bulunmaktadır. Bu nedenle erken diffüz SSk'nin cilt bulgularına yönelik tedavisinde MTX kullanılabilir (67,75,76). Ancak MTX'in diğer organlar üzerine olumlu etkisi gösterilememiştir. MTX'in hepatotoksik olması, pansitopeniye neden olması, pulmoner hasar ve IAH'nı indüklemesi gibi yan etkileri kullanımında kısıtlılık yaratmaktadır (67).

MTX dışında siklofosfamidin de cilt tutulumunda etkin olduğu düşünülmektedir (77). SSk patogenezinde immülojik değişikliklerin de olduğu düşünülmesi nedeniyle tedavide rituksimab da denenmiştir. Rituksimab SSk cilt tutulumunun tedavisinde kullanılabilir (78). Ayrıca Mikofenolat mofetil, azatioprin ve siklosporin A gibi ilaçların etkinliği konusunda çalışmalar yapılmakla birlikte tedavideki yerleri net değildir (67).

#### **2.1.9.5. Pulmoner Tutulumda Tedavi**

##### **2.1.9.5.1.Skleroderma İlişkili Interstisyel Akciğer Hastalığı (IAH) Tedavisi**

SSk ilişkili interstisyel akciğer hastalığı(IAH), SSk' nın önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. SSk ilişkili IAH'nın aktif tedavisi uzun dönem steroid ve siklofosfamidi kapsamaktadır (25,67). Azotioprinin etkinliğine dair yapılan çalışmalarda ise SSk ilişkili IAH'de siklofosfamidden daha az etkili bulunmuştur. MMF ve rituksimab tedavileri içinse gözlemsel faydalar bildirilmiştir (78). Akciğer transplantasyonu medikal tedaviye yanıtız hastalarda düşünülebilir.

##### **2.1.9.5.2.Skleroderma ilişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon(PAH) Tedavisi**

PAH saptandığında endotelin-1 reseptör antagonisti ya da 5-fosfodiesteraz inhibitörü ile tedaviye başlanmalıdır. Bunun dışında bosentanın kullanılmadığı

durumlarda sildenafil alternatif olarak denenebilir. Intravenöz epoprostenol ise ileri evre PAH tedavisinde düşünülebilir. Klinik gereklilik durumunda diüretik, oral antikoagülan ve digoksin tedaviye eklenebilir. Hipoksi varlığında oksijen tedavisi başlanmalıdır. Yeterli klinik elde edilemezse endotelin-1 reseptör antagonisti ile 5- fosfodiesteraz inhibitörü kombine tedavide kullanılabilir (25).

#### 2.1.10. Skleroderma Ayırıcı Tanısı

SSk'nın ayırıcı tanısı, baskın klinik bulgulara göre değişkenlik göstermektedir. Bazı durumlarda SSk benzeri cilt değişiklikleri ile seyreden hastalıklarla ayırıcı tanısı yapılması gerekirken bazen de Raynaud fenomeni ya da interstisyel akciğer hastalığı ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 9'da gösterilmiştir (25).

**Tablo 9. Skleroderma ayırıcı tanısı**

|                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| *Skleröderm ve diyabetik skleröderm                                                             |
| *Sklerömiksödem (papüler musinozis)                                                             |
| *Nefrojenik sistemik fibrozis                                                                   |
| *Kronik greft versus host hastalığı(GVHH)                                                       |
| *Eozinofilik fasiit                                                                             |
| *Eozinofili- myalji sendromu                                                                    |
| *İlaç ilişkili skleroderma benzeri durumlar( <i>Vinil-klorid, pentazosin ve diğer ilaçlar</i> ) |
| *Paraneoplastik sendromlar                                                                      |
| *Çakışma sendromları                                                                            |



### III.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalı'nda kayıtlı SSk hastalarının hepsine yönelik planlandı. SSk kayıt kütüğünde 240 hasta mevcuttu.

Romatoloji Bilimdalımız tarafından, polikliniğimizde değerlendirildikten sonra SSk tanısı konulan ya da dış merkezde SSk tanısı ile izlenip takibimize geçen tüm SSk tanılı hastalar için 2007 yılından itibaren kayıt kütüğü oluşturulmuştur. Bu kütükte, hastalara ait demografik bilgiler ve detaylı klinik veriler sorumlu Romatoloji Uzmanı tarafından düzenlenmiştir.

Çalışmamız, Ekim 2011 ve 31-Aralık- 2015 tarihleri arasında yürütüldü. Çalışmanın Ekim 2011'de başlamış olmasının nedeni anketimizin bu tarihte SSk hastalarına sorulmaya başlamış olmasındandır. Rutin takiplerine gelmeyen veya geciken hastaların anketleri hastalara ulaşıp görüşmelere çağrılarak doldurulmaya çalışılmıştır. 31-Aralık-2015 tarihinde kayıtlı tüm hasta portföyüne ulaşıldığında çalışma sonlandırılmıştır.

Merkezimizde kayıtlı tüm SSk hastaları arasından SLE, dermatomiyozit, polimiyozit, RA, MKDH gibi diğer bağ doku hastalıklarının eşlik ettiği çakışma (Overlap) sendromu ile izlenen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca morphea ve skleroderm gibi SSk benzeri hastalığı olanlar da dışlandı. Bu hastaların alınmamasının nedeni, çakışma sendromları gibi diğer bağ dokusu hastalıklarıyla birlikte görülen hastalıkların klinik prezentasyonunun izole SSk'dan oldukça farklılık göstermesidir. Buna karşın SSk ile birlikte sekonder *Sjögren Sendromu (SS)* mevcutsa bu hastalar çalışmaya dahil edildi. Bunun nedeni; SS'nun daha sinsi bir klinikle seyrettiğinden, SSk kliniğini gölgelemediği veya SSk'nın klinik prezentasyonunu etkilemediğinin düşünülmüş olmasıdır. Ayrıca SS kesin tanısında sıklıkla minor tükürük bezi biyopsisi gibi invaziv bir işlemin gerekmesi nedeniyle bu hastalarda SS'nun var olup olmadığı rutin olarak tetkik edilmemiştir. Kısacası hasta kütüğündeki hastalarda SSk hastalığının yanında SS'nun var olup olmadığı sadece Anti-ro ve Anti-La antikorlarına dayandırılarak belirlenmesi bu hastaların yanlış klasifiye edilmesine yol açacağından böyle bir ayrıma gidilmemiştir.

Polikliniğimize görüşme için çağrılan hastaların 25 tanesinin vefat ettiği anlaşılmıştır. Başka merkez izlemine devam eden yedi hasta görüşmeye katılmayı kabul

etmemiştir. Çakışma sendromu ile izlenen 26 hasta ve merkezimizde izlenen ancak çalışmaya katılmayı istemeyen iki hasta da çalışmaya alınmadı. Buna ek olarak iletişim bilgilerindeki eksiklik (taşınma, telefon numarası değişikliği vb.) gibi nedenlerle ulaşılamayan 30 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Toplam 150 SSk hastası ile birebir görüşme yapılarak anket dolduruldu. (Çalışmaya dahil edilen hastalara doldurulan mini anket Ek 1. olarak aşağıda gösterilmiştir).

Bu görüşme esnasında “güvenilir anamnez veremeyenler” olarak tanımlanan 15 hasta çalışma dışı bırakıldı. “Güvenilir anamnez veremeyenler” , SSk tanısı kesin olan ancak anketi doldurdıkları sırada;

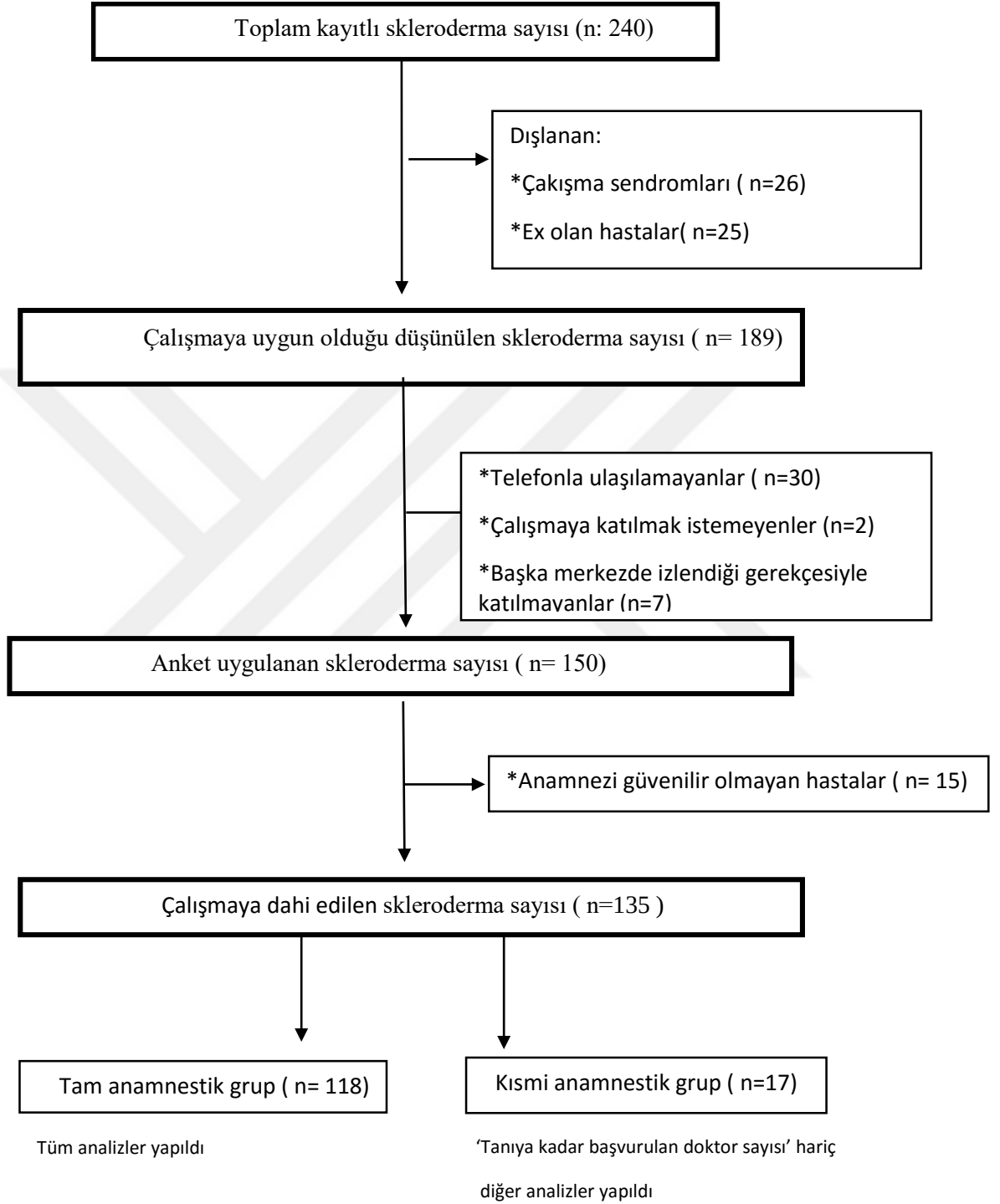
1)“Sistemik skleroz” veya “Skleroderma” hastalığını daha önce hiç duyup duymadıkları sorulmuş ve bu tanıyı daha önce hiç duymayanlar,

2)“Sistemik skleroz” veya “Skleroderma” oldukları kendilerine söylenmiş ancak bunu kendisine ilk söyleyen doktorun branşını bilmeyen hastalar,

3) Romatolojik hastalık nedeniyle izlendiğini (iltihaplı eklem romatizması) bilmekle beraber hastalıklarını “Sistemik skleroz” veya “Skleroderma” olduğunu ifade edemeyen hastalar olarak belirlendi. Bu gruba dahil olan hastalar direkt çalışma dışı bırakılmıştır.

“Sistemik skleroz” veya “Skleroderma” gibi spesifik bir tanıyı ifade edemeyen hastalar hangi tanı ile izlendiklerini bilmediklerinden ve bu tanıyı koyan doktoru ve branşını söyleyemeyeceklerinden bu hastalar ile ilgili veri toplamak, yapmak istediğimiz çalışmanın verilerinin güvenilirliğini azaltacağı için bunların dışlanması gerekmiştir. Bunun dışında alternatif bir tanı olarak toplumumuzda “iltihaplı eklem romatizması” gibi genel bir tanı sık kullanılmakta ve osteoartroz gibi inflamatuvar olmayan hastalıklar için bile kullanılmaktadır. Bu nedenle spesifik tanı terminolojisini kullanmayı uygun bulduk. Çalışmamızın ana hedefleri arasında Türkiye’de; 1) Tanı konuluncaya kadar başvuru doktor sayısı (branşları ile birlikte) 2) Tanıyı koyabilen doktorun branşı olduğundan “Sistemik skleroz” veya “Skleroderma” olarak hastalıklarını ifade eden hastalar bunu hangi doktorun söylediğini bilmiyorlarsa çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Ayrıca, tanıyı koyan doktorun branşını hatırlayabilenlerin bu süreçte başlarından geçen olayları daha detaylı ve güçlü olarak ifade eden hastalar olduklarından bu hastalardan elde edilen verilerin çalışmamızın saptama gücünü arttıracığı kabul edilmiştir.

Tüm bunlardan sonra toplamda 135 hastanın dahil olduğu bir grup ile çalışma yürütüldü.



**Şekil 1. Çalışma akış şeması**

### Ek-1 Mini Anket Formu

1. Anket tarihi:
2. Hastalığınızın ismini biliyor musunuz ?  
Hayır ☐ Evet ☐
3. Raynaud fenomeni nedeniyle veya skleroderma ilişkili Raynaud dışı semptomlar nedeniyle gittiği doktorlar
  - a) Doktor branşı:
  - b) Doktor branşı:
  - c) Doktor branşı:
  - d) Doktor branşı:
  - e) Doktor branşı:
  - f) Tanıyı koyan doktor branşı:

Tanı konulana kadar gidilen doktor sayısı:
4. Tanı konulana kadar geçen sürede sizi özellikle yönlendiren ve yöneten sağlık sektörü çalışanı tanıdığınız ya da skleroderma nedeniyle izlenmekte olan yakınınız  
Yok ☐ Var ☐
5. Hastanın anamnezi güvenilir mi?  
hayır ☐ evet ☐

Açıklama notu: Not: 2. ve 5. sorular olmazsa olmaz kriterdir. (Kriteri karşılamayanlar alınmayacak)

Not: Hastaya ek olarak bu süreçte yardımcı olan aile fertleri veya kişilerin bilgisine başvurularak anamnez kuvvetlendirilecek.

Çalışmaya alınan hastaların yüz yüze görüşmelerinde detaylı tıbbi öyküleri, Raynaud ve Raynaud dışı ilk semptom başlangıç tarihi, SSk tanısı kesinleşene kadar başvurduğu doktorlar ve branşları, tanıyı koyan doktor branşı geriye dönük olarak detaylı şekilde sorgulandı ve fizik muayeneleri aynı romatoloji uzmanı tarafından yapıldı. Anamnez güvenilirliğini arttırmak için, “Skleroderma” tanısı konulana kadar geçen süreçte hastaya refakat eden hasta yakınları da görüşmelere dahil edildi. Hastanın geriye yönelik detaylı sorgulamasında tereddüt ettiği noktalarda hasta yakınları sürece dahil oldu ve hasta ile konsensüs sağlanması durumunda anamnezdeki eksiklikler tamamlandı. Yine de “Sistemik skleroz” veya “Skleroderma” tanısını ilk duydukları doktoru ve branşını

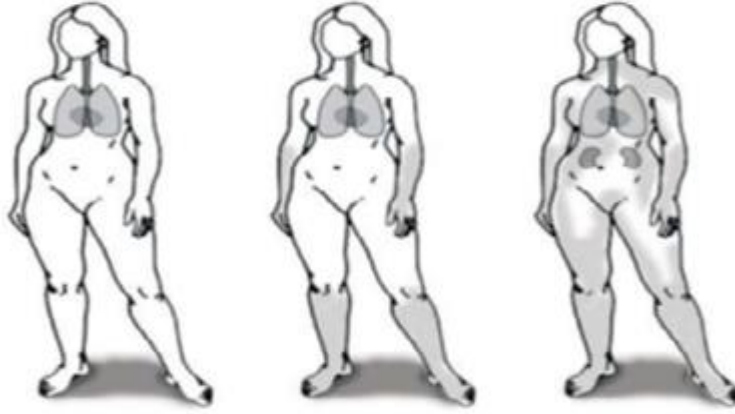
hatırlamalarına karşın bu süreçte kaç doktor dolaştıklarını hatırlamayanlar “kısmi anamnestik grup” olarak belirlenirken, bu süreçte anketimize tam yanıt verenler “tam anamnestik grup” olarak belirlendi ve böylece iki gruba ayrıldı.

Tanı konulana kadar başvuru alan ortalama doktor sayısı, sadece “tam anamnestik grup” baz alınarak belirlendi. Tanıya kadar başvuru alan doktor sayısı, skleroderma ile ilişkili şikayetler nedeniyle başvuru alan farklı doktorlar dikkate alınarak hesaplandı. (Başka hastalıklar nedeniyle gezilen toplam doktor başvuru sayısı değil). Bazı hastaların aynı doktora skleroderma ilişkili nedenlerle birden fazla başvuruları olduğu görüldü. Aynı doktora birden fazla gerekçelerle (sonuçların görülmesi, reçete yazılması, önerilen ilacın etkinliğinin değerlendirilmesi, hastanın takip edilmesi, yeni ortaya çıkan şikayetlerin söylenmesi v.b.) başvurulması durumunda bu doktor tek doktor olarak hesaplamalara dahil edildi.

Tanı tarihi ile anket tarihi arasındaki süre (Delta= $\Delta$  süresi) belirlendi. Bu sürenin uzamasının hastaların hatırlama faktörünü etkileyip etkilemediğini belirlemek için delta süresi ile tanıya kadar başvuru alan doktor sayısı arasında korelasyon olup olmadığı değerlendirildi

Hastaların SSk tipi 1980 ACR kriterlerine göre Diffüz (Jeneralize), Sınırlı (Limited) ve Sine SSk olarak belirlendi. Sine SSk grubundaki hastalar sınırlı SSk grubuna dahil edildi.

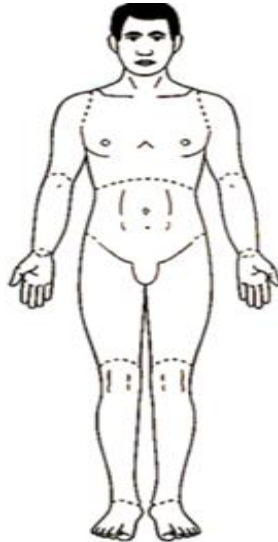
**Şekil 2. Skleroderma klinik sınıflandırması**



Diffüz Skleroderma Sınırlı Skleroderma Sine Skleroderma

### **MRS skorları belirlenmesi:**

Hastaların Modifiye Rodnan Skin Skorları Le Roy ve arkadaşları tarafından belirlenen kriterlere göre hesaplandı ve SSk tipleri belirlendi.



**Şekil 3. Vücut 17 bölgeye ayrıldı. Her bir vücut bölgesi için cilt sertliği 0-3 arasında puanlandı.**

Çalışma grubunun cinsiyet, yaş, demografik özellikleri kaydedildi. Hastaların tanı anındaki yaşları kaydedildi. Raynaud Fenomeninin başlangıç zamanı, “Raynaud fenomeni dışı (Non-raynaud) ilk semptom” ve başlangıç zamanı belirlendi.

Hastalar SSk başlangıç semptomuna göre;

- 1) Raynaud ile başlayanlar, (Non-Raynaud ilk semptomun 1 yıldan geç başlaması)
- 2) “Eş zamanlı başlangıç”; Raynaud ve “Non-Raynaud ilk semptomun” birlikte veya 1 yıl içinde başlayanlar,
- 3) Raynaud’nun hiç ortaya çıkmadığı hastalar olmak üzere üç gruba ayrıldı.

Merkezimizde SSk tanısı konulur konulmaz hastaların sistem tutulumlarına yönelik detaylı muayeneleri ve tetkikleri yapılmaktadır. Bizim çalışmamızın primer hedefinin SSk hastalarında tanıya kadar geçen süre ve bu süreyi etkileyen faktörleri değerlendirmek olması, sistem tutulumlarını araştırmaya yönelik planlanmaması nedeniyle SSk hastalarında muayene, laboratuvar ve radyolojik tetkikler sonucu tespit edilen non-Raynaud bulgular ve tutulumlardan çalışmamızda bahsedilmemiştir. Hastaların doktora Raynaud dışı ilk hangi semptom nedeniyle başvurduğu sorulmuş ve doktora başvurmalarına neden olan ilk semptom non-Raynaud ilk semptom olarak kaydedilmiştir. Hastaların doktora başvuru nedeni olan non-Raynaud semptomlar kaydedildikten sonra sistemlere göre beş gruba ayrıldı: Cilt değişiklikleri, dijital ülser, pulmoner sistem semptomları, gastrointestinal sistem semptomları , artrit/artralji.

Hastalar ayrıca, tanı konulana kadarki süreç zarfında “diyagnostik yönlendirme faktörleri” olup olmadığı sorgulandı. Çünkü “diyagnostik yönlendirme faktörleri” varsa tanının daha erken konulabilmesinin veya dolaşılacak doktor sayısının daha az olabileceğinden dolayı bu faktörler de analiz edildi. “Diyagnostik yönlendirme faktörleri” ise;

- 1) Şikâyetlerinin başlangıcından tanı konulana kadar geçen süreçte hastaları yönlendiren sağlık çalışanı yakınlarının olması (Doktor, hemşire, paramedik, sağlık memuru, acil tıp teknikeri, eczacı, diş hekimi) ,
- 2) Kendisi sağlık çalışanı olan hastalar (Doktor, hemşire, paramedik, sağlık memuru, acil tıp teknikeri, eczacı, diş hekimi),
- 3) Daha önce “skleroderma” veya “sistemik skleroz” tanısı ile takip edilen hasta tanıdıkları olan hastalar olarak kabul edildi.

Hemşire, paramedik, sağlık memuru, acil tıp teknikeri, eczacı, diş hekimi gibi sağlık çalışanlarının temel anatomi derslerini almış olmaları, hastalıklara ait basit patofizyoloji bilgisine sahip olması ve tıbbi terminoloji bilmeleri nedeniyle sağlık çalışanı kapsamında kabul edildi. Hastaların rutin mayene olmak için sağlık kuruluşlarında başvurdukları doktorlar değil, daha önceden tanıdıkları veya yakın iletişim kurabilecekleri, zaman zaman sağlık sorunlarını danışabildikleri diğer hekimler “Diyagnostik yönlendirilme faktörleri” olarak kabul edildi.

Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlatılmıştır.





## IV. İSTATİKSEL ANALİZ

Çalışmanın veri analizinde “Statistical Package for Social Sciences” (SPSS) Versiyon 17.0 kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Cinsiyet, SSk tipi, MRS skoru, diyagnostik yönlendirme faktör varlığı gibi verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Çalışma verilerinin normal dağılıma uymadığı saptandı (  $p < 0,01$  ). Çalışma değişkenleri ile bağımlı değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için Mann- Whitney U testi yapıldı. Parametreler ortalama  $\pm$  Standart deviyasyona ek olarak median (max-min değer ) ile ifade edildi. MRS skoru ile bağımlı değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman korelasyon testi yapıldı. Tüm analizlerde Pearson korelasyon analizi değerlendirilmiş olup istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edilmiştir.

## KLİNİK BULGULAR

Çalışmaya 1980 ACR kriterlerini karşılayan, merkezimizde izlenmekte olan 135 gönüllü SSk hastası alındı. 135 hastadan 118'i (%87,4) 'tam anamnestik ', 17'si ( %12,6) ise 'kısmi anamnestik' gruba dahil edildi. 135 hastanın 120'si ( % 88.9) kadın, 15'i(%11,1) erkekti. Hastaların tanı anındaki median yaşı 52.14 ( 25-79 ) olarak neticelendi. Kadın hastaların tanı anındaki median yaşı 52.13 (25-79), erkek hastaların ise 52.20 (30-69) olarak hesaplandı. Hastaların ortalama eğitim süresi 6.53 yıl olarak saptandı. 14 hasta okuryazar değil iken , 79 hasta ilkokul/ortaokul mezunu, 20 hasta lise, 14 hasta ise yüksekokul/üniversite mezunuydu. Hastaların 118 'i evli, 8 'i bekar iken 9'unun eşi ölmüş ya da eşinden ayrılmıştı. Hastalara ait demografik bilgiler ve demografik bilgilerin cinsiyete göre dağılımı Tablo 10 ' da gösterilmiştir.

Hastaların immünolojik belirteçlerinden ANA, SS-A, SS-B, Anti-Scl 70, Anti-sentromer sonuçları kaydedildi. Çalışmamızdaki 129( %95,6) hastanın ANA'sı pozitif, bir hastanın bakılmamış , beş (%3,7) hastanın ise negatif sonuçlanmıştı. Diffüz SSk grubundaki hastalarda Anti-Scl 70 42 hastada ( %76,4), sınırlı SSk hastalarında ise anti-sentromer 41 (%52,6) hastada pozitif bulundu. 18 (%13,4) hastada Anti-SSA ya da Anti-SSB pozitifliği saptandı (Tablo 10 ).

Hastalarımızın tanı öncesinde 133'ü (%98.5) Raynaud olduğunu ifade etmekteydi. 91'i (%67.4) hastalığın başlangıç semptomunu Raynaud olarak ifade ederken 42 (%31.1) hasta ise Raynaud ile eşzamanlı non-Raynaud semptom tariflemekteydi. İki ( %1,5) hastanın non-Raynaud semptomuna Raynaud eşlik etmemekteydi. Diffüz SSk hastalarından 36 hastanın ( % 65.5), sınırlı SSk hastalarından ise 55 hastanın ( %68.8) izole Raynaud başlangıçlı olduğu görüldü. Hastaların tariflediği semptomlar sistemlere göre gruplandırıldığında; 72 (%53,3) hastanın cilt değişikliğini, 16(%11,9) hastanın dijital ülseri ,yedi (%5,2) hastanın artrit-artraljiyi, iki (%1,5) hastanın yutma güçlüğü, bir (%0,7) hastanın ise nefes darlığını Raynaud dışı ilk semptom olarak tariflediği görüldü.

**Tablo 10. Çalışma hastalarının demografik ve klinik özellikleri**

|                                                                            | <b>Kadın (%)</b><br>120 (88,9) | <b>Erkek (%)</b><br>15 (11,1) | <b>Toplam (%)</b><br>n = 135 |
|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| <b>Anamnez grupları</b>                                                    |                                |                               |                              |
| Tam anamnestik                                                             | 104 ( 86.7)                    | 14 ( 93.3)                    | 118( 87.4)                   |
| Kısmi anamnestik                                                           | 16 ( 13.3)                     | 1 ( 6.7)                      | 17( 12.6)                    |
| <b>Eğitim durumu</b>                                                       |                                |                               |                              |
| Okuryazar değil                                                            | 14 (12.5)                      | -                             | 14 (10.4)                    |
| İlkokul-ortaokul mezunu                                                    | 75 (67.0)                      | 4 ( 26.7)                     | 79 (58.5)                    |
| Lise mezunu                                                                | 13 (11.6)                      | 7 ( 46.6)                     | 20 (14.8)                    |
| Yüksekokul-Üniversite mezunu                                               | 10 (9)                         | 4 ( 26.7)                     | 14 (10.4)                    |
| <b>Medeni durum</b>                                                        |                                |                               |                              |
| Evli                                                                       | 104 ( 86.7)                    | 14 ( 93.3)                    | 118 ( 87.4)                  |
| Bekar                                                                      | 7 (5.8)                        | 1 ( 6.7)                      | 8(5.9)                       |
| Eşi ölmüş-eşinden ayrılmış                                                 | 9 ( 7.5)                       | -                             | 9(6.7)                       |
| <b>Otoantikor profili (pozitifliği)</b>                                    |                                |                               |                              |
| ANA                                                                        | 115 ( 95.8)                    | 14 (93.3)                     | 129 ( 95.6)                  |
| Anti-sentomer                                                              | 41 ( 34.2)                     | 1 ( 6.7)                      | 42 (31,6 )                   |
| Anti-Scl 70                                                                | 47 (39.8)                      | 7 ( 46.7)                     | 54 (40.6)                    |
| Anti-SSA /Anti-SSB                                                         | 14 ( 11.7)                     | 4 ( 20.6)                     | 18 (13,4 )                   |
| <b>SSk başlangıç semptomu</b>                                              |                                |                               |                              |
| Raynaud                                                                    | 85 ( 70.8)                     | 6 ( 40.0)                     | 91 ( 67.4)                   |
| Raynaud/Non-raynaud birlikte                                               | 34 (28.4)                      | 8 ( 53.3)                     | 42 (31.1)                    |
| Non-raynaud                                                                | 1 ( 0.8)                       | 1 ( 6.7)                      | 2 ( 1.5)                     |
| <b>SSk tipi</b>                                                            |                                |                               |                              |
| Diffüz                                                                     | 43 (35.8)                      | 12 (80.0)                     | 55 (40.7)                    |
| Sınırlı                                                                    | 77(64.2)                       | 3 (20.0)                      | 80(59.3)                     |
| <b>MRSS**</b>                                                              | 5 (0-25)                       | 11 (1-36)                     | 5.5 (0-36)                   |
| <b>Tanı anındaki yaş**</b>                                                 | 52.13(25-79)                   | 52.20( 30-69)                 | 52,14 (25-79)                |
| *Eğitim düzeyi için 8, otoantikor profili için 2 hastanın verisi eksiktir. |                                |                               |                              |
| **MRSS ve tanı anındaki yaş için median ( min-max) değerler verilmiştir.   |                                |                               |                              |

Romatolog değerlendirmesi sonrası hastaların 55'inin (%40,7) SSk tipi diffüz, 80'inin (% 59.3) sınırlı olarak belirlendi. 15 erkek hastanın 12' sinin ( % 80) SSk tipi diffüz, 3 'ünün (%20) sınırlı ; 120 kadın hastanın ise 43'ünün (% 35.8) SSk tipi diffüz,

77'sinin ( %64.2) sınırlı olarak sınıflandırıldı ( SSk tiplerinin cinsiyete göre dağılımı Tablo 10' da gösterilmiştir).

Hastaların başvurdukları tüm doktorların branşları ve hastalara tanıyı koyan doktor branşı kaydedildi. Başta Raynaud olmak üzere SSk ilişkili semptomlar nedeniyle 48(%35,3) hastanın ilk olarak dahiliyeye başvurduğu görüldü. Bunu 28( %23.5) hasta başvurusu ile aile hekimi izlemekteydi. 11 (%9,2) hastanın dermatoloji, 10(%8,4) hastanın Kalp-Damar Cerrahisi( KDC), yedi (%5,9) hastanın ise Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon(FTR) bölümlerine başvurduğu görüldü. Kısmi anamnestik gruptaki 16 hasta ise ilk başvurduğu doktor branşından emin olmadığı için verileri kaydedilmedi. Sadece yedi hastanın ( %5.2) ilk başvurduğu doktor romatolog idi. 119 (%88.1) hastaya SSk tanısının romatoloji uzmanı tarafından konulduğu görüldü. Dokuz ( %6,7) hastaya dahiliye, üç (%2,2) hastaya dermatoloji , iki (%1,5) hastaya FTR hekimi tarafından tanı konulmuştu ( Tablo 11).

**Tablo 11. Hastaların başvurdukları ilk doktorların ve tanıyı koyan doktorun branş dağılımı**

| İlk başvuru alan doktor branşı | Hasta sayısı(n) | Yüzde % | Tanıyı koyan doktor branşı | n   | %    |
|--------------------------------|-----------------|---------|----------------------------|-----|------|
| İç hastalıkları                | 42              | 35,3    | Romatoloji                 | 119 | 88,1 |
| Aile hekimi                    | 28              | 23,5    | İç hastalıkları            | 9   | 6,7  |
| Dermatoloji                    | 11              | 9,2     | Dermatoloji                | 3   | 2,2  |
| KDC                            | 10              | 8,4     | FTR                        | 2   | 1,5  |
| FTR                            | 7               | 5,9     | Diğer                      | 2   | 1,5  |
| Romatoloji                     | 7               | 5,9     |                            |     |      |
| Diğer                          | 14              | 11,8    |                            |     |      |

Raynaud başlangıcından tanıya kadar geçen süre, non-Raynaud ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre ve tanıya kadar başvuru alan doktor sayısı ve branşları hastalardan alınan detaylı öyküye göre belirlendi. Raynaud başlangıcı ile tanı arasındaki median süre 3 yıl ( 0-49 yıl ) olarak saptandı. Non-Raynaud ilk semptom başlangıcı ile tanı arasındaki median süre ise 1 yıl (0-36 yıl) olarak hesaplandı. Hastaların tanıya kadar başvurdukları ortalama doktor sayısı 3,54 ( $\pm 1,666$ ) olarak bulundu. Median doktor sayısı ise 3 (1-9) idi. Hastaların %54,6 sı 3 ve daha az doktor başvurusu sonrası tanı almıştı.

Cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum ile tanı konulana kadar başvuru doktor sayısı, Raynaud ve non-Raynaud ilk semptom başlangıcından tanı konulana kadar geçen süre arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 12. Raynaud / Non-Raynaud ilk semptomdan tanıya kadar geçen sürenin cinsiyet, SSK tipi ve SSK başlangıç semptomu ile olan ilişkisi**

| <u>Raynaud-tanı süresi</u>                                                                                |         |                    |                | <u>Non-Raynaud- tanı süresi (ilk semptomdan)</u> |       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------|----------------|--------------------------------------------------|-------|
|                                                                                                           | Sayı(n) | Median(min-max)yıl | p              | Median(min-max) yıl                              | p     |
| <b>Sınırlı</b>                                                                                            |         |                    |                |                                                  |       |
| Kadın                                                                                                     | 77      | 4 (0-33)           | >0,05          | 1 (0-33)                                         | >0,05 |
| Erkek                                                                                                     | 3       | 3 (0-49)           |                | 1 (0-24)                                         |       |
| <b>Diffüz</b>                                                                                             |         |                    |                |                                                  |       |
| Kadın                                                                                                     | 43      | 2 (0-14)           | >0,05          | 1 (0-6)                                          | >0,05 |
| Erkek                                                                                                     | 12      | 2 (0-24)           |                | 1 (0-18)                                         |       |
| <b>Sınırlı (Total)</b>                                                                                    | 80      | 4 (0-49)           | <b>0,008*</b>  | 1 (0-33)                                         | >0,05 |
| <b>Diffüz (Total)</b>                                                                                     | 55      | 2 (0-24)           |                | 1 (0-6)                                          |       |
| <b>Kadın</b>                                                                                              |         |                    |                |                                                  |       |
| Sınırlı                                                                                                   | 77      | 4 (0-33)           | <b>0,007*</b>  | 1 (0-33)                                         | >0,05 |
| Diffüz                                                                                                    | 43      | 2 (0-14)           |                | 1 (0-6)                                          |       |
| <b>Erkek</b>                                                                                              |         |                    |                |                                                  |       |
| Sınırlı                                                                                                   | 3       | 3 (0-24)           | >0,05          | 1 (0-24)                                         | >0,05 |
| Diffüz                                                                                                    | 12      | 2 (0-18)           |                | 1 (0-18)                                         |       |
| <b>Kadın ( Total)</b>                                                                                     | 120     | 2 (0-33)           | >0,05          | 1 (0-33)                                         | >0,05 |
| <b>Erkek (Total )</b>                                                                                     | 15      | 2 (0-24)           |                | 1 (0-18)                                         |       |
| <b>Başlangıç semptomu</b>                                                                                 |         |                    |                |                                                  |       |
| İzole R                                                                                                   | 91      | 4 (0-49)           | < <b>0,001</b> | 1 (0-33)                                         | >0,05 |
| R /NR birlikte                                                                                            | 42      | 1 (0-33)           |                | 1 (0-18)                                         |       |
| <b>NR: Non-Raynaud R: Raynaud</b>                                                                         |         |                    |                |                                                  |       |
| <b>*İzole NR başlangıçlı sadece iki hasta olduğu için NR başlangıçlı grup analize dahil edilmemiştir.</b> |         |                    |                |                                                  |       |

**Tablo 13. Tanıya kadar başvurulmuş doktor sayısı ile SSk tipi ve cinsiyet arasındaki ilişki**

| Tanı konulana kadar başvurulmuş doktor sayısı |            |                 |           |       |
|-----------------------------------------------|------------|-----------------|-----------|-------|
|                                               | Sayı ( n ) | Median(min-max) | p         |       |
| SSk tipine göre                               |            |                 |           |       |
| Sınırlı                                       |            |                 |           |       |
| Kadın                                         | 77         | 3.0 (1-9)       | >0,05     |       |
| Erkek                                         | 3          | 4.0 (1-4)       |           |       |
| Diffüz                                        |            |                 |           |       |
| Kadın                                         | 43         | 3.0 (1-8)       | >0,05     |       |
| Erkek                                         | 12         | 3.5 (1-5)       |           |       |
| Sınırlı ( Total)                              |            | 55              | 3.0 (1-9) | >0,05 |
| Diffüz ( Total)                               |            | 80              | 3.0 (1-8) |       |
| Cinsiyete göre                                |            |                 |           |       |
| Kadın                                         |            |                 |           |       |
| Sınırlı                                       | 77         | 3.0 (1-9)       | >0,05     |       |
| Diffüz                                        | 43         | 3.0 (1-8)       |           |       |
| Erkek                                         |            |                 |           |       |
| Sınırlı                                       | 3          | 4.0 (1-4)       | >0,05     |       |
| Diffüz                                        | 12         | 3.5 (1-5)       |           |       |
| Kadın (Total)                                 |            | 120             | 3.0 (1-9) | >0,05 |
| Erkek (Total)                                 |            | 15              | 4.0 (1-5) |       |

Diffüz SSk grubunda hastaların %61,1'i Raynaud başlangıcından ilk 3 yıl içinde tanı alırken sınırlı SSk grubunda ise hastaların sadece %37,7' lik kısmının ilk 3 yıl içinde tanı aldığı görüldü. Diffüz SSk hastalarında Raynaud'dan tanıya kadar geçen median süre 2 yıl (0-24 yıl ), non-Raynaud ilk semptomdan tanıya kadar geçen median süre ise 1 yıl( 0-18yıl) olarak saptandı. Sınırlı SSk' da ise Raynaud'dan tanıya kadar geçen median süre 3 yıl ( 0-49 yıl), non-Raynaud ilk semptomdan tanıya kadar geçen median süre ise 1 yıl ( 0-33 yıl) olarak hesaplandı. SSk tipi ile Raynaud başlangıcından tanı alana kadar geçen süre arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki olduğu saptandı ve bu sürenin diffüz SSk için daha kısa olduğu görüldü ( p:0,008). SSk tipi ile non- Raynaud ilk semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre ve tanıya kadar başvurulmuş doktor sayısı arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Sırasıyla p 0,266 ve 0,868 ).

SSk alt tipi ile cinsiyet alt grupları arasında tanıya kadar geçen süre ve başvurulmuş doktor sayısı arasında fark olup olmadığı analiz edildi. Diffüz ve sınırlı SSk alt gruplarında erkek ve kadın hastalar arasında Raynaud ve non-Raynaud ilk semptom

başlangıcından tanıya kadar geçen süre ve tanıya kadar başvuru alan doktor sayısı arasında istatistiksel fark görülmedi ( $p > 0,05$ ). Kadın hastalarda diffüz SSk grubunda Raynauddan tanıya kadar geçen median süre 2 yıl (0-14 yıl) saptanırken, sınırlı SSk grubunda ise median süre 4 yıl (0-33 yıl) olarak saptandı. Kadın hastaların diffüz ve sınırlı SSk grupları arasında Raynaud'dan tanıya kadar geçen sürenin diffüz SSk'da daha kısa olduğu görüldü ( $p:0,007$ ). Kadın hastalarda diffüz SSk ile sınırlı SSk grubunun tanı alıncaya kadar başvurduğu doktor sayısı ve non-Raynaud ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ). Erkek hastaların diffüz ve sınırlı SSk grupları arasında tanıya kadar geçen süre ve başvuru alan doktor sayısı arasında istatistiksel fark bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Çalışmaya katılan hastaların median MRS skoru 5.5 (0-36), ortalama MRS skoru ise 7.67 ( $\pm 6.67$ ) olarak hesaplandı. Kadın hastaların median MRS skoru 5 (0-25), erkek hastaların ise 11 (1-36) olarak saptandı. Diffüz SSk hastalarının median MRS skoru 12 (2-36), sınırlı SSk hastalarının ise 3 (0-24) olarak neticelendi. Kadın ve erkek SSk hastalarının MRS skorları arasında istatistiksel olarak fark saptandı ( $p: 0,012$ ). Diffüz ve sınırlı SSk hastalarının MRS skorları karşılaştırıldığında MRS skorunun SSk tipi ile korelasyon gösterdiği, diffüz SSk hastalarında istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek olduğu bulundu ( $p < 0,001$ ). MRS skorunun kadın hastalarda da SSk tipi ile korelasyon gösterdiği, diffüz SSk alt grubunda istatistiksel açıdan anlamlı yüksekliği olduğu görüldü ( $p < 0,001$ ).

Raynaud başlangıcından 3 yıl içerisinde tanı alanların median MRS skoru 8, Raynaud başlangıcından 3 yıldan daha uzun sürede tanı alanların median MRS skoru 4 (0-25) olarak saptandı. Raynaud başlangıcından 3 yıldan kısa sürede tanı alanların median MRS skoru ile 3 yıldan uzun sürede tanı alanların MRS skorları arasında istatistiksel açıdan fark olduğu, daha erken tanı alanların daha yüksek MRS skorunun olduğu istatistiksel olarak saptandı ( $p: 0,037$ ). Ancak tanıya kadar geçen süre gruplara ayrılmadan analiz edildiğinde ise MRS skoru ile tanıya kadar geçen süre arasında istatistiksel açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı. MRS skoru ile non-Raynaud ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre ve başvuru alan ortalama doktor sayısı arasından istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ( $p > 0,05$ ).

Raynaud ve Raynaud/ non-Raynaud eş başlangıçlı olan hastalar arasında tanıya kadar geçen süre ve tanıya kadar başvuru alan doktor sayısı arasında istatistiksel ilişki

değerlendirildi. Başlangıç semptomu Raynaud olan hastalar için Raynaud'dan tanıya kadar geçen median süre 4 yıl (0-49 yıl), non-Raynaud ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre ise 1 yıl (0-18 yıl) olarak saptandı. Raynaud ile non-Raynaud ilk semptomun eş zamanlı başladığı hastalarda ise Raynaud ve non-Raynaud ilk semptomdan tanıya kadar geçen median süre ise 1 yıl (0-33 yıl) olarak neticelendi. SSk ilk semptomu Raynaud olan hastaların , Raynaud'a non-Raynaud semptomun eşlik ettiği hastalara göre daha uzun sürede tanı aldığı ve bunun istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ( p <0,001).

Hastaların dördü (%3) kendi sağlık çalışanıydı. 33 (%24,4) hastanın diyagnostik yönlendirme faktörü mevcuttu. 95 (%70,4) hastanın ise diyagnostik yönlendirme faktörü yoktu. Üç hastanın ise emin olmadığı için verileri kaydedilmedi. 23 hasta bir sağlık çalışanı tanıdığı tarafından yönlendirilirken 10 hasta ise SSk tanısı ya da romatolojik hastalık nedeniyle izlenmekte olan bir tanıdığı tarafından sağlık kuruluşuna yönlendirilmişti

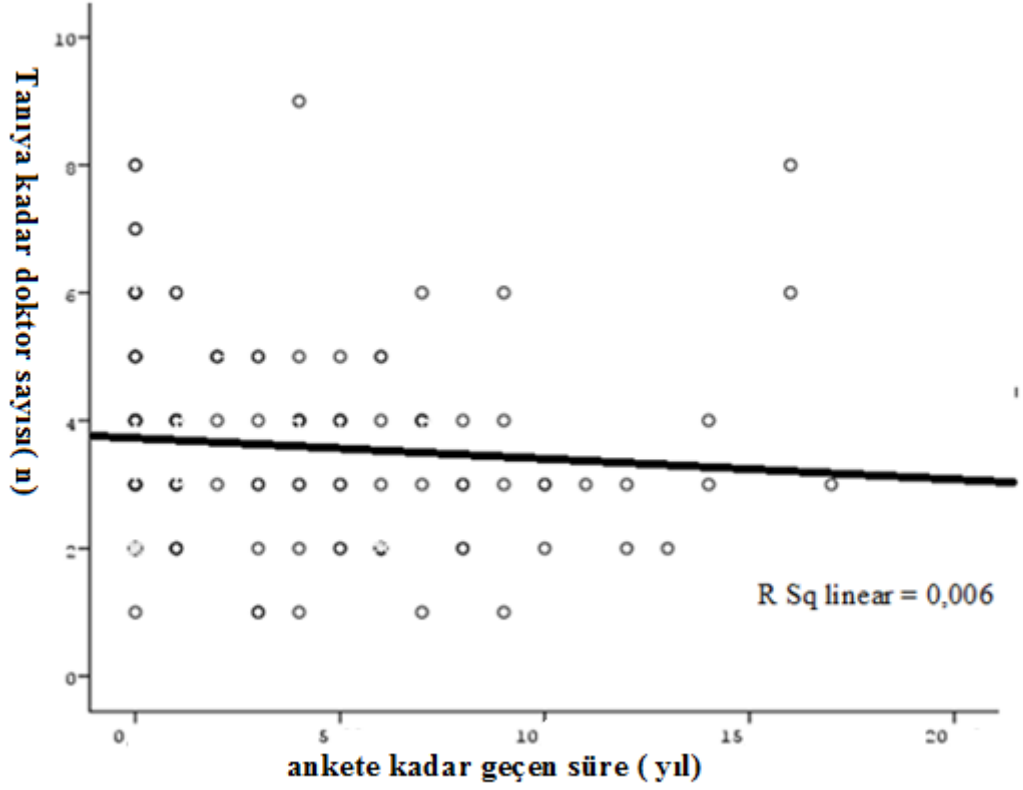
**Tablo 14. Diyagnostik faktör varlığı ile tanı süresi ve tanıya kadar başvuru doktor sayısı arasındaki ilişki**

| <b>Diyagnostik yönlendirme faktörü</b> | <b><u>Tanıya kadar doktor sayısı</u></b> |               | <b><u>Raynaud- tanı süresi</u></b> |       |
|----------------------------------------|------------------------------------------|---------------|------------------------------------|-------|
|                                        | Median (min-max)                         | p             | Median (min-max)yıl                | p     |
| Yok ( n= 97)                           | 4.0 (1-9)                                | <b>0,001*</b> | 3 (0-49)                           | >0,05 |
| Var ( n= 37)                           | 2.5 (1-8)                                |               | 2 (0-29)                           |       |

‘Diyagnostik yönlendirme faktör’ü olan hastaların median 2.5 (1-8) doktor başvurusu ile tanı aldığı, ‘diyagnostik yönlendirme faktör’ü olmayan hastaların ise median 4 (1-9) doktor başvurusu ile tanı aldığı görüldü. ‘Diyagnostik yönlendirme faktör’ü olan hastaların daha az doktor başvurusu sonrası tanı aldığı görüldü (p: 0,01). Ancak Raynaud ve Raynaud dışı ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre ile ‘diyagnostik yönlendirme faktör’ü arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( Sırasıyla p:0,317 ve 0,446)



Şekil 4. Delta süresi ile tanıya kadar başvurulmuş doktor sayısı arasındaki korelasyon eğrisi



\*Delta süresi ile tanıya kadar başvurulmuş doktor sayısı arasında korelasyon yoktur.

Tanı tarihinden anket tarihine kadar geçen süre delta ( $\Delta$ ) süresi olarak tanımlandı. Median  $\Delta$  süresi 4 yıl(0-31), ortalama  $\Delta$  süresi ise 4,71 yıl (  $\pm 5.5$ ) olarak hesaplandı.  $\Delta$  süresi arttıkça hastaların anamnez güvenilirliğinin azalabileceği ve bu sürenin hastaların hatırlama düzeyi ile ters ilişki gösterebileceği düşünülerek  $\Delta$  süresi ile tanıya kadar başvurulmuş doktor sayısı arasındaki korelasyona bakıldı.  $\Delta$  süresi arttıkça başvurulmuş doktor sayısında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif/negatif bir korelasyon olmadığı görüldü (p: 0,178 )( Şekil 4).

## VI. TARTIŞMA ve SONUÇ

Literatürde sklerodermanın nadir görülen bir hastalık olması ve heterojen bir klinik göstermesi nedeniyle epidemiyolojisi, etiyopatogenezi, hastalık progresyonu ve tedavi rejimlerinin etkinliğine yönelik geniş kapsamlı çalışmalar bulunmamaktadır. Hastalığın nadir görülmesi ve hastalığa dair bilinmeyen birçok nokta olması nedeniyle hastalık tanısının geciktiği düşünülmektedir. Hastalığın ilk bulgusunun toplumda sık görülen ve genellikle benign bir durum olan raynaud fenomeni olması nedeniyle tanı süresi daha da gecikebilmektedir. Ayrıca Raynaud başlangıcından SSk'nın diğer klinik bulgularının gelişmesine kadar geçen süre ve bu süreyi etkileyen faktörler bilinmemektedir. Biz, çalışmamızda SSk tanısı ile izlenen hastaların demografik özelliklerini, tanıya kadar başvurulmuş doktor sayısını ve branşlarını, Raynaud ve non-Raynaud semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süreyi ve bunları etkileyen faktörleri araştırmayı hedefledik.

Çalışmamıza toplam 135 hasta dahil edilmiştir ve bu hastaların 120 'si kadındır. Çalışmamızda kadın-erkek oranı 8:1 olarak neticelenmiştir. Literatür incelendiğinde ise SSk'nın kadınlarda daha sık görüldüğünün, kadın-erkek oranının farklı çalışmalarda 4:1 ve 9:1 olmak üzere değişen oranda bildirildiği görülmüştür ( 2,4).

Bizim çalışmamızda ortalama tanı yaşı 52,14 ( $\pm 11.8$ ) olarak neticelendi. Kadın ve erkekler arasında median tanı yaşı benzer saptandı. Hudson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 55 ( $\pm 8$ ), Vinet ve arkadaşlarının 1070 kadın SSk hastasını içeren bir grupta yaptığı çalışmada ise ortalama tanı yaşı 55.5 ( $\pm 11.7$ ) olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki ortalama tanı yaşı bu iki çalışma ve literatür ile benzerdir ( 5,79 ).

ANA pozitifliği SSk'da %90-95 oranında saptanmaktadır. Çalışmamızda ise %95, 6 oranında ANA pozitif saptanmıştır. SSk'a spesifik otoantikorlardan Scl-70 diffüz SSk'da 42 hastada (%70,6) pozitif bulunmuştur. Anti-sentromer sınırlı SSk'da 41 hastada (%52,6) pozitif saptanırken diffüz SSk hastalarından sadece birinde pozitif saptanmıştır. Literatürde ise Anti-Scl-70 antikorunun diffüz SSk hastalarında %31,

lokalize SSk hastalarında %13 oranında saptandığı bildirilmiştir. Anti-sentromer antikor ise diffüz SSk’ da %2 oranında görülürken, sınırlı SSk’ da bu oran %38 ‘dir (25). Çalışmamızda SSk spesifik otoantikor pozitifliğinin SSk tiplerine göre saptanma oranları literatür ile benzer olmakla birlikte literatüre kıyasla pozitiflik yüzdesi daha yüksek neticelenmiştir.

Çalışmamızda hastaların 55’inin (%40.7) SSk tipi diffüz, 80’inin (%59.3) sınırlı olarak belirlendi. Literatürde yapılan geniş kapsamlı çalışmalardaki hastaların SSk tiplerinin oranları ile çalışmamızın SSk tiplerinin oranları benzerlik göstermektedir (5,79, 80) Raynaud’un bizim hastalarımızın %97’sinde ilk bulgu olduğu saptanmıştır. Literatürde ise Raynaud’ un hastaların yaklaşık %95’inde başlangıç bulgusu olduğu bildirilmiştir (35).

Hastaların SSk tanısı alıncaya kadar geçen süre ve başvurdıkları doktor sayısı ile eğitim durumları, cinsiyet ve medeni durumları arasında ilişki olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Eğitim durumu yüksek olan hastaların romatoloji başvurusunun daha erken olabileceği düşünülmüş olsa da anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hasta grubunun büyük çoğunluğunun ilkokul mezunu olması, lise ve üzeri eğitim alan hasta sayısının sınırlı olması nedeniyle fark saptanmamış olabilir (Tablo 10).

SSk’nın nadir görülmesi ve heterojen bir klinik göstermesi, toplumda %3-5 oranında idiopatik olarak görülen Raynaud ile başlaması nedeniyle tanısı gecikebileceği düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda tanı konulana kadar geçen median süre Raynaud başlangıcından sonra 3 yıl , non-Raynaud ilk semptom başlangıcından sonra ise 1 yıl olarak neticelendi. Johnson ve arkadaşlarının 2006 yılında 813 hastanın dahil olduğu bir grupta yaptıkları çalışmada ortalama SSk tanı süresini 2.4 yıl olarak saptamışlardır. Bu çalışmada başlangıç semptomları Raynaud ve Raynaud dışı olarak ayrılmamıştır. Hudson ve arkadaşlarının 2009 yılında 408 hastalık bir grupta yaptıkları çalışmada ise Raynaud başlangıcından tanı konulana kadar geçen ortalama süre 2 yıl (0.5-7.9)\*, non-Raynaud ilk semptom başlangıcından tanı konulana kadar geçen ortalama süre ise 0.8 yıl(0.2-3.0)\* olarak neticelenmiştir. 2015 yılında ise bir önceki çalışmadaki 409 hastanın da dahil edildiği 15 merkezli 1129 hasta ile yaptıkları çalışmada Raynaud ve non-Raynaud ilk semptomdan tanıya kadar olan ortalama süreyi sırasıyla 2.8 yıl (0.7-10)\* ve 0.9yıl (0.2-3.3)\* olarak saptamışlardır. Bu çalışmaların sonuçları bizim çalışmamız ile benzerdir. (\*Çeyrek değerler)

Hudson ve arkadaşlarının cinsiyetin SSk'da tanı süresine olan etkisini araştıran 2009 ve 2015 yıllarında yapılan iki çalışmasından ilkinde Raynaud' dan tanı alıncaya kadar geçen sürenin kadınlarda daha uzun olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Ancak non-Raynaud ilk semptomdan tanı alıncaya kadar geçen sürenin kadın ve erkek SSk için istatistiksel olarak farklı olmadığı sonucuna varılmıştır. Özellikle alt grup analizlerinde Raynaud fenomeninden tanı konuluncaya kadar geçen sürenin diffüz SSk'da kadınlarda erkeklere göre 9.5 ay daha uzun olduğu saptanmıştır. Raynaud dışı ilk semptomdan tanı alıncaya kadar geçen süre hem sınırlı hem diffüz SSk için kadın ve erkekler arasında anlamlı olarak fark saptanmamıştır. Bununla birlikte istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte sınırlı SSk'de Raynaud başlangıcından tanıya kadar geçen süre kadınlarda 4.6 yıl iken erkeklerde 2.3 yıl olarak hesaplanmıştır. 408 hastalık bu çalışmada 61 erkek hastanın olması ve erkek hasta sayısının yeterli olmaması nedeniyle 2015 yılında bu hasta grubunun da dahil olduğu 1129 hastadan oluşan 15 merkezli 2004-2012 yıllarında arasında elde ettikleri verilerle çalışmalarını daha kapsamlı hale getirmişlerdir. Bu çalışmaya 978 kadın, 151 erkek hasta dahil edilmiştir. Bu çalışmada ise ; kadın ve erkekler arasında hem diffüz hem sınırlı SSk'da tanıya kadar geçen süre arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise Raynaud ve non-Raynaud ilk semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır. 12 diffüz SSk'lı erkek hasta ile 36 diffüz SSk'lı kadın hasta arasında Raynaud ve non-Raynaud başlangıcından tanıya kadar geçen süre istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Çalışma grubunda 15 erkek hasta olması nedeniyle cinsiyet ile tanı arasındaki ilişkiyi saptamak için çalışmamız kısıtlı kalmaktadır.

Hudson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diffüz SSk'da kadın hastalarda Raynaud ya da non-Raynaud ilk semptom başlangıcından tanı konuluncaya kadar geçen median süre erkeklerde 0.8 yıl (0.5-1.1) , kadınlarda 1.1 (0.8-1.4) yıl saptanmıştır. Sınırlı SSk'da ise bu süre kadınlar için 4.6 (4-5.1), erkekler için 3.5 ( 1.9-5.1) yıl olarak bulunmuştur. SSk tipleri arasında istatistiksel fark olup olmadığı belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise ; Raynaud başlangıcından tanıya kadar geçen median süre diffüz SSk için 2 yıl, sınırlı SSk' da ise 3 yıl olarak belirlenmiştir. Diffüz SSk' da Raynaud'dan tanıya kadar geçen sürenin sınırlı SSk'ya göre daha kısa olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı saptandığı görüldü ( $p=0,008$ ). Kadın hastalar diffüz ve sınırlı SSk olarak iki gruba ayrıldığında bu iki grup arasında da Raynaud'dan tanıya kadar geçen sürenin

istatistiksel olarak diffüz SSk grubunda daha kısa olduğu görüldü ( p: 0,007). Non-Raynaud ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre ile SSk tipi arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamıştır. Hudson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada. SSk alt tipleri altında cinsiyete göre saptanan median tanı süresi bizim çalışmamız ile benzerlik göstermekle birlikte istatistiksel açıdan anlamlı olup olmadığı belirtilmemiştir.sınırlı SSk altgruplarına ayrıldıktan sonra yapılan analizlerde sadece diffüz SSk hastalarında cinsiyet ile Raynaud başlangıcından tanıya kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

Diffüz SSk'da Raynaud başlangıcında cilt bulguları ve iskemi bulguları eşlik edebilirken, sınırlı SSk' da çoğu zaman Raynaud'dan yıllar sonra cilt bulguları ve iskemik değişiklikler gelişir (25). Raynaud'dan tanıya kadar geçen sürenin diffüz SSk'da sınırlı SSk'ya göre daha kısa olmasını cilt değişikliklerinin daha erken dönemde gelişmesi açıklayabilir. Ayrıca diffüz SSk' da pulmoner, renal , kardiyak tutulum başta olmak üzere sistemik komplikasyonlar daha erken dönemde ve daha sık görülmektedir.

Çalışmamızda MRS skoru ile Raynaud başlangıcından tanıya kadar geçen süre arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p:0,037). MRS skoru ile non-Raynaud ilk semptom başlangıcından tanıya kadar geçen süre arasında ise istatistiksel ilişki saptanmadı. MRS skorunun hastalık aktivitesi, cilt tutulumunun yaygınlığı ve SSk iç organ tutulumu( SRK, pulmoner tutulum vb.) ile korele olması , MRS skoru yüksek olan hastaların Raynaud başlangıcından sonra daha erken sürede tanı almasını açıklayabilir. Ayrıca diffüz SSk hastalarında MRS skoru erken dönemden itibaren yüksek olmakta ve artış trendine girmekteyken sınırlı SSk'da MRS skorunda yıllar içerisinde dramatik bir artış görülmemektedir (80). Cilt sertliğinin derecesi ve yaygınlığı ile korelasyon gösteren MRS skorunda artış Raynaud'dan tanıya kadar geçen sürenin kısalmasına neden olmakla birlikte non-Raynaud ilk semptomdan tanıya kadar geçen süreyi etkilememektedir. Ayrıca tanıya kadar başvuru doktor sayısını da değiştirmemektedir.

Diffüz SSK hastalarının median MRS skoru 12 (2-36), sınırlı SSK hastalarının median MRS skoru ise 3 (0-18) olarak saptanmış olup aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( p<0,001) . Erkek SSk hastalarının MRS skoru kadın hastalara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Her iki cinsiyet arasında MRS skorunun istatistiksel olarak farklı saptanması erkek SSk hastalarının %80'inin SSk tipinin diffüz olması ve erkek hasta sayısının kısıtlı olmasına bağlı düşünüldü. Diffüz SSk'da cilt tutulumunun daha yaygın olması, daha sık ve ciddi organ tutulumları beklenmektedir. Çalışmamızdaki

diffüz ve sınırlı SSk hastaları arasındaki MRS skorunun çok yüksek güvenilirlikte farklı olması , SSk klasifikasyonunu tarafımızca doğru yapıldığını desteklemektedir.

Hastalık kliniğinin heterojen olması, genel popülasyon ve sağlık çalışanları arasında çok bilinen bir hastalık olmaması nedeniyle tanısının geciktiğini düşünmekteyiz. Diğer benzer çalışmalarda ve bizim çalışmamızda ortalama tanı süresi Raynaud başlangıcından sonra 3 yıl, non-Raynaud ilk semptom başlangıcından sonra ise 1 yıl olarak saptanmıştır. Bu tanı süreleri bu kadar nadir görülen bir hastalık için oldukça kısa gözükmemekte ve tanıda tahmin edilen kadar gecikme olmadığını düşündürmektedir. Ancak tanıda yaşanan zorluğun sadece ortalama tanı süresi ile değil başvuru doktor sayısı ile korele olabileceğini düşünmekteyiz. Deride kalınlaşma, dijital ülser gibi cilt değişiklikleri başta olmak üzere diğer SSk bulgularının hastalarda endişe yaratması nedeniyle hastaların ısrarlı bir şekilde doktor başvurularına neden olabilir. Hastaların doktor başvurularının tanı konuluncaya kadar devam etmesi nedeniyle ortalama tanı süresinin daha fazla uzamamasına ancak başvuru doktor sayısının fazla olmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak hastaların bu süre zarfında başvurdukları doktorlar branşlarıyla birlikte kaydedildi. Hastaların ortalama 3.54 doktor başvurusu sonrası tanı aldıkları görüldü.

Hastaların yaklaşık yarısının Raynaud ya da SSk ilişkili semptomlar nedeniyle ilk olarak İç hastalıkları uzmanına ve aile hekimlerine başvurduğu görüldü. Sadece yedi hasta ilk olarak romatoloji uzmanına başvurmuştu. Ülkemizde romatolog sayısının diğer anadal branş hekimlerine göre çok daha az olması, her ilde romatolog olmaması ilk başvurunun romatolojiye olmamasını açıklayabilir. Hastaların % 88'ine romatolog tarafından tanı konulmuştur. SSk' nın nadir görülen bir hastalık olması ve kesin tanısının konulabilmesi için kapilleroskopik bakı, SSk ilişkili otoantikor pozitifliği ve iç organ tutulumlarının değerlendirilmesini gerektirdiği için romatoloji dışındaki branşların bu hastalığın kesin tanısını koy(a)mamasına, hastayı muhtemelen bağ doku hastalığı öntanısıyla izlemesine ya da romatologa yönlendirmesine neden olmuş olabilir.

Raynaud ile SSk ve romatolojik hastalık ilişkisine yönelik sağlık çalışanlarının genel bilgilerini dolaylı bişekilde değerlendirmek, tanı sürecine olan katkısını araştırmak amacıyla hastalar raynaud fenomeni ya da SSk ilişkili bulgu tarifleyen hastaların sağlık çalışanı tanıdıkları tarafından romatoloji uzmanlarına yönlendirilip yönlendirilmediği sorgulandı. Hastaların 37' sinin (%28) sağlık çalışanı tanıdıkları tarafından romatolojiye

yönlendirildiği ya da kendilerinin sağlık çalışanı oldukları görüldü. Sağlık çalışanı tarafından yönlendirilen SSk hastalarının ortalama tanı sürelerinin istatistiksel olarak farklı olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Sağlık çalışanı tanıdıkları tarafından romatologa yönlendirilen grubun %72,2'sinin, yönlendirme olmayan grubun ise % 46,9 'unun 4'ten az doktor başvurusu sonrası tanı aldığı görüldü. Median doktor sayısı diyagnostik faktörü olan hastalar için 2.5 iken diyagnostik yönlendirme faktörü olmayan hastalar için ise 4 olduğu görüldü. Diyagnostik yönlendirme faktörü olan hasta grubunun daha az doktor başvurusu sonrası tanı aldıkları ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ( $p: 0,01$ ).

Hastalardan alınan öyküye dayalı olması çalışmamızın güvenilirliği için önemli bir kısıtlılık gibi gözükmemektedir. Çalışmanın güvenilirliği hastaların öykülerinin güvenilir ve tutarlı olması ile korelasyon göstermesi nedeniyle anamnez güvenilirliği tam olmayan 15 hasta çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca çalışmayı daha güvenilir kılmak ve standardizasyon sağlamak amacıyla çalışma hastalarının hepsi aynı romatoloji uzmanı tarafından detaylı olarak benzer bir formata sadık kalınarak sorgulanmış, fizik muayeneleri ve SSk sınıflandırmaları yapılmıştır. Non-Raynaud ilk semptom başlangıç tarihini, tanıyı koyan doktoru ve gittikleri doktorların çoğunu net hatırlamasına rağmen başvuru alan ortalama doktor sayısının daha güvenilir sonuçlanması için 17 hastanın anamnezi kısmi güvenilir kabul edilmiş ve başvuru alan ortalama doktor sayısı hesaplanırken anamnezi kısmi güvenilir olan grup dahil edilmemiştir.

Tanı tarihinden anket tarihine kadar geçen süre  $\Delta$  süresi olarak tanımlandı. Çalışmadaki ortalama  $\Delta$  süresi 4,71 yıl ( $\pm 5.5$ ), median  $\Delta$  süresi 4 yıl (0-31) olarak hesaplanmıştır. Bu süre ile tanıya kadar başvuru alan doktor sayısı arasındaki korelasyona bakılmıştır. Başvuru alan doktor sayısında  $\Delta$  süresi arttıkça azalma olması, hastaların başvurduğu tüm doktorları geçen zaman sonrası net hatırlayamamasına bağlı olabilir. Ancak  $\Delta$  süresinin artmasına rağmen tanıya kadar başvuru alan doktor sayısında istatistiksel açıdan anlamlı artış ya da azalma olmaması çalışmaya dahil edilen hastaların anamnezlerinin güvenilir olduğunu desteklemektedir. Çalışma grubu belirlenirken taraflı hasta seçimi yapılmaması, kısmi güvenilir anamnez veren hastaların doktor başvurusu sayısının veriler hesaplanırken dahil edilmemesi başvuru alan doktor sayısının  $\Delta$  süresine bağlı değişiklik göstermemesini sağlamış olabilir.

Skleroderma birbirinden oldukça farklı prognoz ve klinik prezentasyonu olan alt gruplara ayrılmakta ve çoğu zaman da hastalık başlangıcında ya da seyrinde başka bir

romatolojik hastalık gelişmektedir. Çakışma sendromları daha fazla klinik bulgu verirken, lokal skleroderma hastalarının sistemik bulgu vermemesi nedeniyle ortalama tanı süresi ve klinik seyir bu iki grup arasında farklılık göstermektedir. Çakışma sendromlu hastalar ve lokalize SSk hastaları (26 hasta) çalışma dışı bırakılmış ve böylece çalışma grubu daha homojen hale getirilmiştir. Diğer çalışmaların bazılarında çakışma sendromlarının ve lokal SSk'nın dışlanıp dışlanmadığı belirtilmemiş, çalışmaların bazılarında ise dahil edilmiştir.

Özetle; çalışmamız daha çok aynı bölgedeki hastaların dahil edildiği bir çalışma olmasına rağmen ülkemizdeki SSk hastalarının demografik ve klinik özelliklerini öngördürebileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamızda SSk hastalarının semptom başlangıcından tanı konulana kadar geçen süre ve bu süre zarfında başvurdıkları ortalama doktor sayısı ve branşları araştırıldı. Raynaud'dan tanıya kadar geçen süre diffüz SSk'da sınırlı SSk'ya göre daha kısa iken, non-Raynaud ilk semptomdan tanıya kadar geçen süre için SSk tipleri arasında fark saptanmadı. Raynaud'dan tanıya kadar geçen sürenin daha kısa olduğu hasta grubunun MRS skoru daha yüksek saptandı. Non-raynaud semptomun hastalığın başlangıcında görülen hastaların daha kısa sürede tanı aldığı görüldü. Sağlık çalışanı tanıdığı ya da SSk hastası tarafından yönlendirilen hastaların daha az doktor başvurusu ile tanı aldığı saptandı.



## KAYNAKÇA

1. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:239-54
2. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T: Scleroderma. *N Engl J Med* 2009, 360: 1989-2003
3. Denton CP, Black CM. Scleroderma-clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18:271-290.
4. Johnson SR, Glaman DD, Schentag CT, Lee P. Quality of life and functional status in systemic sclerosis compared to other rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2006; 33:1117-22.
5. Hudson M, Thoms B, Baron M, Canadian Scleroderma Research Group: Time to diagnosis in systemic sclerosis: is sex a factor? *Arthritis Rheum* 2009;61:274-
6. Block JA, Sequeria W: Raynaud's phenomenon. *Lancet* 2001; 357: 2042-8.
7. Belch JJ : Raynaud phenomenon. *Ann Rheum Dis* 50 : 839-845, 1991.
8. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007; 117:557-567.
9. Medsger TA Jr. Systemic sclerosis (scleroderma): Clinical aspect. In: Koopman WJ, ed. *Arthritis and allied conditions. A textbook of rheumatology*. Vol 2. Philadelphia: Williams & Wilkins, pp 1433-65, 1997.
10. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22:751-764.
11. C Ferri, G Valentini, F Cozzi, M Sebastiani, C Michelassi, G La Montagna .Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine* 81 (2), 139-153
12. Medsger TA Jr, Steen VD. Classification and prognosis. In: Clements PJ, Furst DE, eds. *Systemic sclerosis*. Philadelphia: Williams & Wilkins, pp 51-64, 1996
13. Koca SS, Ozgen M, Isik A. Sistemik skleroz etiyopatogenezi *RAED Dergisi* 2012; 4:39-46.

14. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United State cohorts. *Arthritis Rheum* 2001;44:1359-62.
15. 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.
16. Romano E, Manetti M, Guiducci S, Ceccarelli C, Allanore Y, Matucci-Cerinic M. The genetics of systemic sclerosis: An update. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29 (2 Suppl 65):S75-86.
17. Pennell LM, Galligan CL, Fish EN, Sex affect Immunity, *J Autoimmun* 2012;38:2-3.
18. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12:520-526.
19. Veltman G, Lange CE, Jühe S, Stein G, Bachner U. Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 246:6-17.
20. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev* 2008; 8:36-40.
21. Black CM. The aetiopathogenesis of systemic sclerosis: thick skin--thin hypotheses. The Parkes Weber Lecture 1994. *J R Coll Physicians Lond* 1995; 29:119.
22. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 1996; 347:1453.
23. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis - an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvasc Res* 2010; 80:534-539.
24. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22:675-694.

25. Cecile Wigley FM: Scleroderma( systemic sclerosis ) in L. Goldman, D Ausiello .Cecil Textbook of medicine Elsevier and Saunders; 2011;341-7:2032-2041.
26. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992; 166:255-263. 37.
27. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2008; 38:132-160.
- 28.Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD. Mechanisms of Disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:679-685.
29. Rudnicka L, Majewski S, Blaszyk M, Skiendzielewska A, Makiela B, Skopinska M, Jablonska S. Adhesion of peripheral blood mononuclear cells to vascular endothelium in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1992; 35:771-5.
30. 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
31. Bosello S, De Luca G, Tolusso B, Lama G, Angelucci C, Sica G, Ferraccioli G. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev* 2011; 10:624-630.
32. Biberoglu K: Sistemik skleroz: in Harrison textbook of internal medicine 2008 ; 2096-2107
33. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23:581- 590.
- 34.2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1747-1755.

35. Turgay M: Sistemik skleroz: in İliçin G. Biberoğlu, K. Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2012; 419-3:2536-2544
36. Fraenkel L. Raynaud's phenomenon: epidemiology and risk factors. *Curr Rheumatol Rep.* 2002;4(2):123-8
37. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(8):469-79
38. Pavlov-Dolijanovic S1, Damjanov NS, Stojanovic RM, Vujasinovic Stupar NZ, Stanisavljevic DM. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int.* 2012 Oct;32(10):3039-45. Epub 2011 Sep 8.
39. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, Goulet JR, Ric E, Grodzicky T, Raymond Y, Senécal JL. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008 Dec;58(12):3902-12. doi: 10.1002/art.24038.
40. O'Keeffe ST, Tsapatsaris NP, Beetham WP-Jr. Color chart assisted diagnosis of Raynaud Phenomenon in an unselected hospital employee population *J Rheumatol* 1992;19(9):1415-1417
41. Donohoe JH. Scleroderma and the kidney. *Kidney Int* 1992; 41:462-477.
42. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998; 41:1613-1619.
43. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA: Normotensive Renal Failure in Systemic Sclerosis. *Arthritis and Rheumatism* 1989; 32: 1128-1134.
44. Furst DE, Clements PJ, Saab M, Sterz MG, Paulus HE. Clinical and serological comparison of 17 chronic progressive systemic sclerosis (PSS) and 17 CREST

syndrome patients matched for sex, age, and disease duration. *Ann Rheum Dis.* 1984 Dec;43(6):794-801

45. Poirier TJ, Rankin GB. Gastrointestinal manifestations of progressive systemic sclerosis based on a review of 364 cases. *Am J Gastroenterol.* 1972 Jul;58(1):30-44.

46. Zaninotto G<sup>1</sup>, Peserico A, Costantini M, Salvador L, Rondinone R, Roveran A, Piasentin G, Glorioso S, Merigliano S, Ancona E, et al. Oesophageal motility and lower oesophageal sphincter competence in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Scand J Gastroenterol.* 1989 Jan;24(1):95-102.

47. Orringer MB, Dabich L, Zarafonitis CJ, Sloan H. Gastroesophageal reflux in esophageal scleroderma: diagnosis and implications. *Ann Thorac Surg.* 1976 Aug;22(2):120-3

48. Jabbari M, Cherry R, et al. Gastric antral vascular ectasia: the watermelon stomach. *Gastroenterology* 1984; 87: 1165-70

49. Blumberg D, Wald A. Other diseases of the colon and rectum. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease*. 7th ed. China: Saunders; 2002. p. 2307-9.

50. Stafford-Brady FJ<sup>1</sup>, Kahn HJ, Ross TM, Russell ML. Advanced scleroderma bowel: complications and management. *J Rheumatol.* 1988;15(5):869-74.

51. Leighton JA, Valdovinos MA, Pemberton JH, Rath DM, Camilleri M. Anorectal dysfunction and rectal prolapse in progressive systemic sclerosis. *Dis Colon Rectum.* 1993 Feb;36(2):182-5.

52. *Am J Gastroenterol.* 1981 May;75(5):386-93. Colonic manifestations of the connective tissue disorders. Mapp E.

53. Launay D<sup>1</sup>, Hebbard M, Janin A, Hachulla E, Hatron PY, Devulder B. Primary biliary cirrhosis and systemic sclerosis (Reynolds syndrome): apropos of 8 new cases. The contribution of accessory salivary gland biopsy. *Rev Med Interne.* 1998 Jun;19(6):393-8.

54. Reynolds TB, Denison EK, Frankl HD, Lieberman FL, Peters RL. Primary biliary cirrhosis with sclerosis, Raynaud's phenomenon and telangiectasia. New syndrome. *Am J Med.* 1971 Mar;50(3):302-12.

55. Tan EM, Rodnan GP, Gardia I, Moroi Y, Fritzler MJ, Peebles C. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1980;23:617-25.
56. Disease Subsets, Antinuclear Antibody Profile, and Clinical Features in 127 French and 247 US Adult Patients with Systemic Sclerosis Olivier C. Meyer, Noreen Fertig, Mary Lucas, Nathalie Somogyi, and Thomas A. Medsger Jr.
57. Reveille JD, Solomon DH. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines: Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 49:399-412.
- 126
58. Tan FK, Arnett FC, Antohi S. Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin-1, in patients with scleroderma and other connective tissue diseases. *J Immunol* 1999; 163:1066-72.
59. Bunn CC, Black CM. Systemic sclerosis: an autoantibody mosaic. *Clin Exp Immunol* 1999; 117:207- 8.
60. Koniçe M:Skleroderma:in Büyüköztürk K, Atamer T,Dilmener M,Erzengin F,Kaysı A,Ökten A. İç hastalıkları 2007;581-7:2849-2856.
61. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1363-73.
62. De Keyser F, Peene I, Joos R, Naeyaert JM, Messiaen L, Veys EM. Occurrence of scleroderma in monozygotic twins. *J Rheumatol* 2000; 27:2267-9.
63. Okano Y, Steen VD, Medsger TA Jr. Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1993;119:1005-13
64. Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:723-32.

65. Denton CP. Therapeutic targets in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2007;9 Suppl 2:S6.
66. Romatoid artrit , skleroderma ve ankilozan spondilitli hastalarda D vitamin düzeyinin hastalık aktivasyonu ilişkisi. Varol Özgür İhsan, Hüseyin T. E. ÖZER. Adana, 2013
67. 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 doi:10.1136/ard.2008.096677
68. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE)
69. Steen VD, Medsger TA Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;133:600–3.
70. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1128–34.
71. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, *et al.* Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud’s phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ* 1989;298:561–4.
72. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud’s phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992;19:1407–14.
73. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, *et al.* Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425–34.
74. Treinen KA, Loudon C, Dennis MJ, Wier PJ. Developmental toxicity and toxicokinetics of two endothelin receptor antagonists in rats and rabbits. *Teratology* 1999;59:51–9.
75. Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. 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;35:364–72.

76. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Currence S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44:1351–8.
77. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al, Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655–66.
78. Giuggioli D1, Lumetti F1, Colaci M1, Fallahi P2, Antonelli A2, Ferri C3. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2015 Nov;14(11):1072-8. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.008. Epub 2015 Jul 22.
79. Evelyne Vinet, Sasha Bernatsky, Marie Hudson, Christian A Pineau, Murray Baron and Canadian Scleroderma Research Group. Effect of menopause on the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy* 2014, 16:R130.
80. Johnson S, Currence S, Dunne J. Scleroderma: health services utilization from patients' perspective . *J Rheumatol* 2006;33:1123-7.
81. Delisle VC, Hudson M, Baron M, Thoms BD, And The Canadian Scleroderma Research Group A. Sex and time to diagnosis in systemic sclerosis: an updated analysis of 1,129 patients from the Canadian scleroderma research group registry.