

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

SİSTEMİK SKLEROZ TANILI HASTALARDA
HİPOKOMPLEMANTEMİNİN HASTALIK
AKTİVİTESİ VE PROGNOZU İLE OLAN İLİŞKİSİ

MELİKE DÖNMEZ
UZMANLIK TEZİ

İZMİR- 2023

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

SİSTEMİK SKLEROZ TANILI HASTALARDA
HİPOKOMPLEMENTEMİNİN HASTALIK
AKTİVİTESİ VE PROGNOZU İLE OLAN İLİŞKİSİ

MELİKE DÖNMEZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. MERİH BİRLİK

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR LİSTESİ.....	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iii
KISALTMALAR LİSTESİ.....	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Skleroderma (Sistemik Skleroz)	2
2.1.1.Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3.Etiyoloji.....	3
2.1.4.Patogenez	3
2.1.5. Skleroderma sınıflandırma kriterleri	5
2.1.6.Skleroderma sınıflaması.....	6
2.1.7. Skleroderma klinik bulgular.....	7
2.1.7.1.Raynaud fenomeni	7
2.1.7.2.Cilt tutulumu	8
2.1.7.3.Renal tutulum.....	8
2.1.7.4.Gastrointestinal tutulum.....	8
2.1.7.5.Kardiyak tutulum	9
2.1.7.6.Pulmoner tutulum.....	9
2.1.7.6.1. İnterstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner fibrozis	9
2.1.7.6.2.Pulmoner arteriyel hipertansiyon	10

2.1.7.7.Kas-eklem tutulumu	10
2.1.8. Sklerodermada otoantikolar ve laboratuvar bulgular.....	10
2.1.9.Sklerodermada tedavi.....	11
2.1.9.1.Gastrointestinal sistem tutulumunda tedavi	11
2.1.9.2.Renal tutulum tedavisi	11
2.1.9.3. Skleroderma ilişkili vaskülopati tedavisi	12
2.1.9.4.Cilt tutulumunda tedavi.....	13
2.1.9.5.Pulmoner tutulumunda tedavi	14
2.1.9.5.1. Skleroderma ilişkili interstisyel akciğer hastalığı tedavisi.....	14
2.1.9.5.2. Skleroderma ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi	14
2.1.10.Skleroderma ayırıcı tanısı	15
3.MATERYAL VE YÖNTEM.....	16
4.İSTATİKSEL ANALİZ.....	23
5.BULGULAR	24
6.TARTISMA	44
7. SONUÇ.....	49
8.KAYNAKLAR	50

TEŞEKKÜR

Tez yapım süresince tüm yoğunluğuna rağmen değerli vaktini ayıran, mesleki ve bilimsel deneyimlerini paylaşan değerli tez hocam Romatoloji ve İmmünoloji bilim dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Merih Birlik'e,

Tezin tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Yeşim Erez'e,

Araştırmanın istatistiksel analizindeki katkıları için Dr. Öğretim Üyesi Bora İrer'e,

Dört yıllık asistanlık hayatımın bana kazandırdığı çalışma arkadaşlarıma ve

Yaşamım boyunca her zaman yanımda olan, her konuda desteklerini hissettiren sevgili annem, babam ve kardeşime teşekkür ederim.

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. 2013 ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri

Tablo 2. Sistemik Skleroz Sınıflaması ve Alt Grupların Özellikleri

Tablo 3. Diffüz Kutanöz ve Sınırlı Kutanöz Sistemik Skleroz Arasındaki Farklar

Tablo 4. Sklerodermada Gis Tutulumuna Yaklaşım

Tablo 5. Sklerodermada Renal Krize Yaklaşım

Tablo 6. Sklerodermada Raynoud Fenomeni Bulunan Hastaya Yaklaşım

Tablo 7. Sklerodermada Dijital Ülsere Yaklaşım

Tablo 8. Sklerodermada Cilt Tutulumuna Yönelik Tedaviler

Tablo 9. Sklerodermada İAH Tedavisi

Tablo 10. Medsger Sistemik Skleroz Şiddet Skalası

Tablo 11: Tüm Hastaların Demografik Verileri ve Genel Klinik Özellikleri

Tablo 12: Hastaların Organ Tutulumları, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Tablo 13: Normokomplementemi ve Hipokomplementemi Gruplarındaki Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 14: Normokomplementemi ve Hipokomplementemi Gruplarındaki Hastaların Organ Tutulumları, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 15: Sınırlı Sklerodermalı Hastalarda Normokomplementemi ve Hipokomplementemi Gruplarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 16: Diffüz Sklerodermalı Hastalarda Normokomplementemi ve Hipokomplementemi Gruplarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 17: Hipokomplementemi Tipleri (Sayı) ve Normokomplementemi Gruplarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

Tablo 18: Hipokomplementemi Tipleri (Yüzde) ve Normokomplementemi Gruplarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

ŒEKİLLER LİSTESİ

Œekil 1. Çalışma Akış Œeması

Œekil 2 Modifiye Rodnan Deri Skorlaması

Œekil 3. Sistemik Skleroz Sınıflaması



KISALTMALAR:

- AC grafi:** Akciğer grafisi
- ACR:** Amerikan Romatoloji Cemiyeti
- ANA:** Anti-nükleer antikor
- CK:** Kreatin kinaz
- CRP:** C-reaktif protein
- CYC:** Siklofosamid
- DLCO:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
- DSSk:** Diffüz skleroderma
- EF:** Ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
- EKG:** Elektrokardiyografi
- EKO:** Ekokardiyografi
- EULAR:** European League Against Rheumatism
- FVC(ZVK):** Zorlu vital kapasite
- GAVE:** Gastrik antral vasküler ektazi
- Hb:** Hemoglobin
- HRCT:** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
- IL:** İnterlökin
- İAH:** İnterstisyel akciğer hastalığı
- İV:** İntravenöz
- KKY:** Konjestif kalp yetersizliği
- MI:** Miyokart infarktüsü
- MKF:** Metakarpofalangeal eklem
- MMF:** Mikofenolat mofetil
- MTF:** Metatarsofalangeal eklem

MRSs: Modifiye Rodnan Deri Skoru

MTX: Metotreksat

PAB: Pulmoner arter basıncı

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PİF: Proksimal interfalangeal eklem

Pu: Fleksiyonda parmak ucu-aya mesafesi

RA: Romatoid Artrit

RF: Romatoid Faktör

RHC: Sağ kalp kateterizasyonu

SC: Subkutan

SFT: Solunum fonksiyon testi

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

sPAP: Sistolik pulmoner arter basıncı

SRK: Skleroderma renal kriz

SS: Sjögren sendromu

SSk: Sistemik skleroz veya skleroderma

SSSk: Sınırlı skleroderma

TDS: Toplam deri skoru

ÖZET

AMAÇ: Çalışmamızda, skleroderma tanılı hastalarda kompleman düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve klinik bulgular arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER: Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine, Nisan 2006- Nisan 2021 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü Amerikan Romatizma Birliği (ACR) Kriterlerini karşılayan takiplerinde en az bir kez c3-c4 düzeyi bakılmış skleroderma tanılı hastalar dahil edildi. Çakışma sendromu olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. 223 hastanın klinik dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Öncelikle skleroderma tanısı alan hastalar kompleman düşüklüğü olanlar ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Hipokomplemantemisi olanlar daha sonra kendi içinde oransal ve sayısal olarak gruplara ayrıldı ve kendi içlerinde ve normokomplemantemisi olanlar ile karşılaştırıldı. Ayrıca sınırlı ve diffüz skleroderma alt gruplarında da kompleman düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve klinik özellikler karşılaştırıldı.

BULGULAR: Kompleman düzeyi düşük ve normal olanlar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Fakat diffüz sklerodermada ANA pozitifliği(p:0,038), limitli sklerodermada ise RF pozitifliği(p:0,030) ile hipokomplemantemi arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Diffüz sklerodermada normokomplemantemi olan grupta dijital ülser(p:0,035), sınırlı sklerodermada ise normokomplemantemi olan grupta aritmi(p:0,030) daha fazla saptandı. Hipokomplemantemi oranı \geq %50 olan grupta immünsüpresif kullanımı (p: 0,019) ve dijital ülser (p: 0,022) daha az ve anti-sentromer antikor pozitifliği (p:0,037) ise daha çok saptandı.

SONUÇ: Skleroderma tanılı hastalarda kompleman düşüklüğü ile hastalık aktivasyonu ve klinik bulgular açısından anlamlı bir ilişki yoktur. Fakat hipokomplemantemi oranı \geq %50 olan grupta ve hastalık alt gruplarına göre incelendiğinde hipokomplemantemi açısından anlamlı sonuçlar mevcuttur, bu konuda daha fazla araştırma yapılması önerilmektedir.

ANAHTAR KELİMELER: Hipokomplemantemi, Kompleman, Skleroderma

ABSTRACT

OBJECTIVE: In our study, we aimed to evaluate the relationship between complement levels, disease activity and clinical findings in patients with a diagnosis of scleroderma.

MATERIALS AND METHODS: Patients with scleroderma diagnosis who applied to the Dokuz Eylul University Faculty of Medicine Rheumatology Department outpatient clinic between April 2006 and April 2021, and whose complement level was measured at least once in their follow-up, who met the American Rheumatism Association (ACR) criteria, over the age of 18, were included in the study. Patients with overlap syndrome were excluded from the study. The clinical files of 223 patients were reviewed retrospectively. First of all, patients diagnosed with scleroderma were divided into two groups as those with low complement and those without. Those with hypocomplementemia were then divided into groups proportionally and numerically and compared with those with normocomplementemia and within themselves. Complement levels, disease activity and clinical features were also compared in limited and diffuse scleroderma subgroups.

RESULTS: No significant difference was found when the ones with low complement level and those with normal levels were compared. However, ANA positivity was significantly higher in the group with hypocomplementemia in diffuse scleroderma (p:0,038). In limited scleroderma, RF positivity was significantly higher in the group with hypocomplementemia (p:0,030). Digital ulcer (p:0.035) was more common in the group with normocomplementemia in diffuse scleroderma, and arrhythmia (p:0.030) was more common in the group with normocomplementemia in limited scleroderma. In the group with hypocomplementemia rate $\geq 50\%$, immunosuppressive use (p: 0.019) and digital ulcer (p: 0.022) were less and anti-centromere antibody positivity (p: 0.037) was more common.

CONCLUSIONS: There is no significant relationship between low complement and disease activation and clinical findings in patients with scleroderma. However, in the group with hypocomplementemia rate $\geq 50\%$ and when analyzed according to disease subgroups, there are significant results in terms of hypocomplementemia, and more research is recommended on this subject

KEYWORDS: Hypocomplementemia, Complement, Scleroderma

1. GİRİŞ

Skleroderma (sistemik skleroz) deri ve iç organların fibrozisi ve vaskülopati ile karakterize immün aracılı bir romatolojik hastalıktır. Nadir görülen bu hastalık, yüksek mortalite ve morbidite riski taşımaktadır(1). Diğer birçok romatolojik hastalık gibi skleroderma özellikle kadınları etkilemektedir ve kadın-erkek oranı 8:1 ve 3:1 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir. Çocukluk dahil her yaşta insanı etkileyebilmektedir (2) .

"Skleroderma" terimi, cildin kalınlaşması anlamına gelir. Bu lokalize olabilir (örneğin morfea veya lineer skleroderma) veya iç organların tutulumu ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir (sistemik skleroz) (2) .

Otoimmün kökenli bir çok hastalıkta immün kompleks oluşumu kompleman seviyelerinde düşüşe neden olabilir. Bu bulgunun tanı ve aktivasyon tespiti için yardımcı olabileceği gösterilmiştir (3).

Romatolojik açıdan bakıldığında kompleman testlerinin çalışılması patogenezinde immün komplekslerin rol aldığı özellikle SLE gibi konnektif doku hastalıklarında tanı ve hastalık aktivasyonunun teşhisinde yardımcı kriter olarak değerlendirilebilir. Kompleman sistemi lupusta önemli bir rol oynar ve hipokomplementemi lupusta sık görülür(4). Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda komplemandaki azalmanın artmış renal ve hematolojik aktivite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(5). SLE'nin aktif dönemlerinde serum kompleman düzeyinin belirgin olarak azalması, hastalığın otoimmün esasını ve serumda immün komplekslerin varlığını yansıtmaktadır. SLE için sadece C3 testinin duyarlılığı % 33, özgüllüğü % 98 düzeyindedir (3) .

Fakat sistemik sklerozla hipokomplementemi arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılabilmiş değildir.

Bizim çalışmamızdaki amaç sistemik sklerozda kompleman düzeyleri ile prognoz ve klinik korelasyon arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Skleroderma (Sistemik skleroz)

2.1.1.Tanım

Sklerodermanın tarihi milattan önce 400 yılına kadar uzanmaktadır (6). Hipokrat'ın (MÖ 460-370) notlarında, hastalarının bazılarında spesifik bir "derinin kalınlaşması"na ilişkin referanslar bulabiliriz (7). Sklerodermaya benzer hastalığın ilk ayrıntılı açıklaması ise 1753'te Napoli'de Carlo Curzio tarafından yayınlandı (8). Napoli'den bu İtalyan doktor, bu hastalığın belirtilerini, 17 yaşındaki bir kadının vücudunun çeşitli yerlerinde sert, tahta benzeri deri görünümü olarak tanımladı. Diğer semptomların yanı sıra, hasta ağız ve boyun çevresindeki cilt gerginliğinden şikayetçiydi. 1836'da Milanolu bir doktor olan Giovambattista Fantonetti, 'skleroderma' kelimesini tıbbi terminolojiye ilk kez soktu (9). Adı, hastalığın semptomlarına çok yakından atıfta bulunur. Bunun nedeni, "skleroderma" kelimesinin "sert" anlamına gelen "sklero" ve "deri" anlamına gelen "derma" olmak üzere iki Yunanca kelimedenden gelmesidir (6,8).

Sistemik Skleroz (SSk); önemli morbidite ve mortalite ile seyreden etiyolojisi bilinmeyen bir otoimmün hastalıktır(10). Hastalığın patogenezi net olarak bilinmemekle birlikte vaskülopati, inflamasyon ve ilerleyici perivasküler ve interstisyel fibrozisin patogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir(11).

2.1.2.Epidemiyoloji

Küresel olarak, yaklaşık 10000 kişiden biri sistemik sklerozdan etkilenir (1).

Avrupa'da yaygınlığı (100 000'de 10–35), Doğu Asya popülasyonlarına (100 000'de 3,8-5,6) göre daha yüksektir. Güney Amerika'da ise prevalans 100.000'de 29.6'dır (12).

Genel olarak, SSk, kadın-erkek oranının tersine çevrildiğini gösteren bazı coğrafi istisna*lar dışında, 3:1 ile 7:1 arasında bir kadın-erkek oranına sahiptir. *Kuzey Doğu İngiltere 4,7:1, Tokyo 14.5:1' erkek-kadın oranına sahiptir(12).

Sistemik skleroz her yaşta ortaya çıkabilir, ancak genellikle 30-60 yaş arasında görülme sıklığı en yüksek seviyeye ulaşır (13). Siyah ırkta ise beyaz hastalara göre ölüm oranları daha yüksek bulunmuştur (12).

2.1.3.Etiyoloji

Sistemik sklerozun etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır ancak hastalığın ortaya çıkmasında altta yatan genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin başlattığı inflamatuvar ve fibrotik kaskattan oluşan faktörlerin rol aldığı düşünülmektedir (14).

Sistemik sklerozun genetik yatkınlığı ile ilgili araştırmalar yapılmaktadır. HLA sınıf 2 bölgesindeki, IRF5, CD247, BANK1, STAT4, TNFSF4 ve BLK genleri ile ilişkili olduğu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (15).

Sistemik sklerozda etkili olduğu düşünülen çevresel faktörler arasında ise;

vinil klorür, organik çözücüler ve silika tozuna maruz kalma, bleomisin, pentazosin, kokain gibi kimi ilaçlar ve maddeler, cmv ve parvovirus 19 gibi virüsler sayılabilir (14).

2.1.4. Patogenez

Sistemik sklerozun patogenezini tam olarak anlayamamış olmakla birlikte vaskülopati, inflamasyon, ilerleyici fibrozis ve otoimmün süreçlerin etkili olduğu bilinmektedir(16).

Vasküler hasar ve aktivasyon, skleroderma patogenezinde muhtemelen birincil olaydır. Vasküler hasarın histopatolojik kanıtı fibrozisten önce mevcuttur(17).

El ve ayak parmaklarında epizodik ve geri dönüşümlü soğuk kaynaklı vazospazm olan Raynaud fenomeni gibi klinik belirtiler, diğer hastalık belirtilerinden önce başlar(18).

SSk ile ilişkili vaskülopatinin diğer örnekleri ise kutanöz telenjektazi, tırnak yatağının kapiller değişiklikleri, pulmoner arteriyel hipertansiyon, gastrik antral vasküler ektazi ve skleroderma renal krizidir(19).

Küçük damar hasarı, sistemik sklerozun patogenezinde önemli bir rol oynar. Endotel hücre hasarı; granzimler, endotelyal hücreye özgü otoantikolar, vaskülotropik virüsler, inflamatuvar sitokinler ve iskemi/reperfüzyon sırasında üretilen reaktif oksijen radikalleri tarafından tetiklenebilir (18).

Yaralanma endotel hücre aktivasyonuna ve disfonksiyonuna, kapiller geçirgenliğin değişmesine, VCAM-1 ve endotelyal lökosit adezyon molekülü 1'in artmasına, vazoaktif moleküllerin sekresyonunun değişmesine ve trombositlerin ve fibrinolitik yolların aktivasyonuna neden olur (20). Aktive endotel hücreleri endotelin-1'i serbest bırakır (ET-1)(21). ET-1 güçlü bir vazokonstriktör olmanın yanı sıra, endotelyuma lökosit adezyonunda, vasküler düz kas hücresi proliferasyonunda ve fibroblast aktivasyonunda görevlidir. ET-1 seviyeleri, SSK'li hastalardan alınan kanda ve bronkoalveolar lavaj sıvılarında yüksektir (22). Mikrovasküler yaralanma ve hasar, intimal ve medial tabakaların hipertrofisi ile vasküler yeniden şekillenme ve ilerleyici lümen daralması ve obliterasyon ile sonuçlanır (19).

SSk mikrovasküler patofizyolojisi ile ilişkin yeni bir öngörüye; VEGF izoformlarının (antianjiogenik) ve endotelyal progenitör hücrelerin (EPC) fonksiyon bozukluğunun anjiogenezde yer almasıdır (23). Epigenetik çalışmalar sklerodermada fibroblastların neden olduğu epigenetik değişimlere bağlı intrensek değişiklikler yanı sıra microRNA ekspresyon değişimlerinin de (özellikle miR-29, miR-155) hücrelerin altında yatan kalıcı fenotip değişikliğine neden olabileceğini tanımlamıştır (24).

Sklerodermada bağışıklık yanıtı kompleksdir ve Th2 hücrelerinin ürettiği sitokinler ile hem doğuştan hem adaptif bağışıklık yanıt patofizyolojide etkilidir (25). Bazı spesifik otoantikörlerin üretiminin farklı klinik yönleriyle hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Sklerodermadaki fibrotik süreç ciltte ve birçok organda kolajenler, elastin, glikozaminoglikanlar, tenasin, fibronektin izoformları gibi ekstraselüler matriksteki (ECM) progresif doku birikimi ile karakterizedir (26,27).

Endotelyal (epitelyal) hücreden mezenkimal hücre dönüşümü süreci (EndoMT), sklerodermadaki myofibroblast kaynağıdır. TGF- β ve ET-1 tarafından indüklenir. İkisi de fibrozisin gelişmesinde çok önemli oyuncularlardır. Sklerodermada myofibroblastlar ayrıca adiponektin pozitif intradermal hücrelerden kaynaklanır (28). Bu süreç adiposit fenotip araştırmaları tarafından gösterildi ve adiposit-myofibroblast geçişi olarak (AMT) adlandırıldı (29).

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 bir majör veya iki minör kriter gereklidir.

Majör kriter metakarpofalangeal veya metatarsofalangeal eklemlerin proksimalindeki deride sertlik (proksimal SSk) olması iken minör kriterler; dijital pitting skarlar veya dijital iskemiye bağlı parmak uçlarında yumuşak doku kaybı, bazıları pulmoner fibröz ve sklerodaktilidir (30). 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 1) (22).

Tablo 1. 2013 ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri

Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması (yeterli kriter)	9	
Parmaklarda Şiş (puffy) parmaklar	2	
deri kalınlaşması Sklerodaktili	4	
Parmak Parmak ucu ülserleri	2	
Ucu Pitting skar	3	
lezyonları		
Telenjektazi	2	
Anormal tırnak yatağı kapilleri	2	
Raynoud fenomeni	3	
Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon ve/veya İnterstisyel Akciğer Hastalığı	2	
Sistemik skleroz ilişkili otoantikolarlar	-Anti-sentromer Antikor -Anti-Scl 70 Antikor	3

-Anti-RNA polimeraz III Antikor	
*Sistemik skleroz klasifikasyonu için toplam puan 9 ve üzeri olmalıdır.	

2.1.6. Skleroderma Sınıflaması

SSk, sistemik ve lokalize olarak 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. SSk sınıflaması (Tablo 2) aşağıda özetlenmiştir(1). Diffüz ve sınırlı kutanöz SSk arasındaki farklar (Tablo 3) aşağıda özetlenmiştir(31).

Tablo 2. Sistemik Skleroz Sınıflaması ve Alt Grupların Özellikleri

<p>*Sınırlı (Limited) Kutanöz skleroderma</p> <p>Raynaud fenomeni (yıllar ya da dekatlar sonra izole olabilir)</p> <p>Akral cilt tutulumu (el, yüz, ayak ve ön kola sınırlı)</p> <p>Pulmoner arteriyel hipertansiyon</p>
<p>*Diffüz (Jeneralize) Kutanöz Skleroderma</p> <p>Raynaud fenomeni sonrası ilk bir yıl içinde cilt değişiklikleri başlar.</p> <p>Gövde ve akral bölgede cilt tutulumu</p> <p>Renal kriz ve kardiyak tutulum riski artar. Akciğer fibrozisi sıklığı artar.</p>
<p>*Sine Skleroderma</p> <p>Pulmoner fibrozis, renal-kardiyak ya da gastrointestinal tutulum görülebilir.</p> <p>Cilt tutulumu olmaz</p> <p>Raynaud fenomeni görülebilir.</p> <p>Tipik sistemik skleroz serolojisi veya kapilleroskopik özellikler</p>
<p>*Overlap Sendromlar</p>

Tablo 3. Diffüz Kutanöz ve Sınırlı Kutanöz Sistemik Skleroz Arasındaki Farklar

	DSSk	sSSk
RF ile hastalığın başlangıcı arasında geçen süre	Kısaadır	Uzundur
İç organ tutulumu	İlk 5 yılda	Uzun süre
Solunum sistemi tutulumu	İnterstisyel akciğer hastalığı	Pulmoner hipertansiyon
Kalsinoz	% 20	% 40
Telenjektazi	% 60	% 90
Renal kriz	% 20	% 1
Tendon krepitasyonu	% 70	% 5
ANA- IFA paterni	Nükleoler	Sentromerik
Anti-sentromer antikor pozitifliği	% 5	% 50-90
Anti-Scl-70 antikor pozitifliği	% 40	% 15

2.1.7. Skleroderma Klinik Bulgular

2.1.7.1. Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni, genellikle soğuk maruziyeti ve duygusal stres sonrası tetiklenen parmak uçlarında epizodik iskemi sonucu gelişen trifazik renk değişikliğidir (32).

Raynaud fenomeni, SSK'li hastalarının %90-%100'ünde bulunur. Vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon arasındaki dengenin bozulması semptomların oluşmasına neden olmaktadır (33).

2.1.7.2. Cilt tutulumu

Ssk'da neredeyse her zaman cilt tutulumu görülmektedir (sine skleroderma hariç). Her ne kadar cilt tutulumu önemli morbiditeye sebep olsa da (kaşıntı, depigmentasyon, ülserler) kendi başına artmış mortalite ile ilişkisi bulunamamıştır (1,34).

Sklerodermada ciltte ödem, endurasyon ve atrofi genellikle sırayla gelişir: Öncelikle ciltte gode bırakmayan ödem, eritem ve kaşıntı ile başlar, bu ilk faza ödematöz faz adı verilir. Bu faz aylar-yıllarca sürebilen fibrotik bir evreyle devam eder. Dermiste aşırı kolajen birikimi ile cilt kalınlaşır. Esnekliğini kaybeder ve cilt ekleri kaybolur. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde atrofi ve kalıcı kontraktürler gelişir. Hastalığın ileri dönemlerinde el parmaklarında fleksiyon kontraktürleri gelişir. Yüz de maske yüzü görünümü ortaya çıkar. Cilt tutulumunun son aşamasında atrofi gelişmesi nedeniyle derideki sertlik ve kalınlaşma azalır. Hasta fonksiyonel olarak daha iyi duruma gelir (35).

2.1.7.3. Renal Tutulum

Skleroderma renal kriz, sistemik skleroz tanılı hastalarda önde gelen ölüm nedenlerinden biridir(2).

Ssk tanılı hastaların %5-10'unu etkilemektedir. SRK; malign hipertansiyon, oligo-anüri ve böbrek fonksiyon testlerinde hızlı bozulma ile prezante olmaktadır. Renal kriz, genellikle hastalığın ilk 4 yılında ortaya çıkmaktadır (36). Steroid kullanımı (>15mg/gün), yüksek cilt skoru (MRSS>20) ve eklem kontraktürleri renal kriz açısından risk faktörleridir. Ayrıca RNA polimeraz 3 antikör pozitifliğinin de SRK gelişiminde artmış risk ile ilişkili olduğu görülmüştür(2).

2.1.7.4. Gastrointestinal Tutulum

Hastaların çoğunda (%90) gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttur. Hastalarda azalmış özofagus motilitesi ya da gastroparazi nedeniyle disfaji ve gastrointestinal reflü semptomları görülebilir. GAVE'den dolayı kanamalar meydana gelebilir. Malnütrisyon azalmış ağız açıklığı, bozulmuş üst ekstremitate fonksiyonu ve azalmış el becerisi gibi

multifaktöriyel nedenler yüzünden yaygın görülür. Sklerodermada fekal inkontinans yaygındır(2).

2.1.7.5. Kardiyak Tutulum

Sistemik sklerozda kardiyak tutulum hayatı tehdit edici olabilir ve sıktır. Primer kardiyak tutulum; ileti sistemi bozuklukları, miyokardiyal ve perikardiyal tutulumdan oluşmaktadır ve genellikle asemptomatiktir. Kardiyak tutulum pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi sekonder sebeplere bağlı olarak da ortaya çıkabilmektedir(2). Kardiyak MR kardiyak tutulumu göstermede yardımcı olabilmektedir(1).

2.1.7.6 Pulmoner Tutulum

Skleroderma ilişkili pulmoner hastalıklar arasında özellikle interstisyel akciğer hastalığı (IAH) ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) en sık görülen iki formdur ve önde gelen ölüm nedenlerindedir. İnterstisyel akciğer hastalığı hastaların yaklaşık %80'inde bulunur ancak sadece hastaların üçte birinde önemli klinik gösterir(2). İnterstisyel akciğer hastalığı semptomların başlamasından 5 yıl sonra ciddi restriktif akciğer hastalığına ilerleyebilir(1). Pulmoner arterial hipertansiyon ise Ssk tanılı hastaların %15'ini etkilemektedir(1).

2.1.7.6.1.İnterstisyel Akciğer Hastalığı (IAH) ve Pulmoner Fibrozis

Pulmoner fibrozis veya interstisyel akciğer hastalığı hastaların %80'inde görülür. Fakat hastaların %25-30'unda ileri derecede interstisyel akciğer hastalığına ilerler(37). İnterstisyel akciğer hastalığı erken bir komplikasyondur, ciddi interstisyel akciğer hastalığı çoğu zaman semptomların başlamasından 5 yıl sonra görülür(38). İnterstisyel akciğer hastalığı genellikle ilk 4-6 yıl içinde stabilize olur. Spirometre tanı için spesifik değildir. Tanıyı doğrulamak için HRCT gereklidir (1).

HRCT ilerleyici akciğer hastalığını değerlendirmek için ve SFT ve DLCO'da ani düşüş varsa tekrarlanmalıdır. Bu durumlar haricinde yıllık HRCT ile takibe gerek yoktur (1).

2.1.7.6.2. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)

Pulmoner arteriyel hipertansiyon sistemik skleroz tanılı hastaların yaklaşık %15'ini etkiler (39). Limitli sklerodermada daha sık görülmektedir. Ölümcül bir komplikasyondur, erken tarama ve tespit önemlidir (40). Her ne kadar transtorasik EKO tarama için yapılırsa da hastaların %30'unda PAH gözden kaçabilmektedir (41).

Geç başlangıçlı hastalık, artmış kutanöz telenjiektazi sayısı, sınırlı cilt tutulumu, anti-sentromer otoantikör varlığı, ANA paterni PAH gelişimi açısından risk faktörleridir(1).

Teşhis için altın standart sağ kalp kataterizasyonudur (1).

2.1.7.7 Kas-Eklem Tutulumu

Kas-iskelet tutulumu önemli olabilmektedir ve bazen iç organ tutulumuna odaklanıldığı için gözden kaçabilmektedir(1). Anahtar belirtiler arasında artralji, inflamatuvar poliartrit, tendon sürtünmeleri, subkutan kalsinozis, büyük ve küçük eklem kontraktürleri sayılabilir (42).

2.1.8. Sklerodermada Otoantikörler ve Laboratuvar Bulgular

Sistemik skleroz tanısı için otoantikör profilleri önemlidir ve sistemik skleroz sınıflandırma kriterlerinin bir parçasını oluşturur (43). Sistemik skleroza özgü otoantikörlerin geniş bir yelpazesi vardır ve bunlar spesifik organ tutulumlarıyla ilişkilendirilmiştir(44). Antikörler prognoz ve hastalığın erken tanınmasında önemli olabilmektedir (1,45). Sistemik sklerozda %95 oranında ANA pozitifliği olmaktadır (2). Aşağıda bazı otoantikörler ve ilişkili olduğu skleroderma alt tipi ve organ tutulumlarına örnek verilmiştir.

Anti sentromer: Sınırlı sistemik skleroz ve pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkili

Anti scl-70: Diffüz sistemik skleroz, progresif akciğer fibrozisi, dijital ülser ve tendon friksiyon kontraktürleri

Anti-RNA polimeraz III: Diffüz sistemik skleroz, skleroderma renal kriz ve tendon friksiyon kontraktürleri

Ana Nükleer patern: Progresif interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (1).

2.1.9. Sklerodermada Tedavi

Sklerodermada tedavi teorik olarak erken inflamatuvar fazda daha fibrotik değişiklikler ortaya çıkmadan yapılmalıdır. Ancak şu anda mevcut olan tedaviler büyük oranda semptomatiktir. Hastalığın gelişmesini engelleyen veya geciktiren hastalık modifiye edici uzun etkili bir ilaç yoktur. Mevcut tedaviler yaşam kalitesini artırma ve mortaliteyi azaltmada yardımcıdır (46).

2.1.9.1. Gastrointestinal Sistem Tutulumunda Tedavi

Sklerodermada gastrointestinal komplikasyonlar yaygındır ve hastaların %90'ından fazlasını etkiler. Bazı hastalar hastalık seyri boyunca sadece hafif gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) yaşayabilirken, diğerleri ciddi alt bağırsak komplikasyonları (örneğin tekrarlayan psödo-obstrüksiyon ve malabsorbsiyon sendromu) yaşayabilir ve nihayetinde yaşamı sürdürmek için total paranteral beslenmeye (TPN) ihtiyaç duyabilirler (47).

Aşağıdaki tabloda gis tutulumuna yaklaşım özetlenmiştir (tablo4) (48).

Tablo 4. Sklerodermada Gis Tutulumuna Yaklaşım

Özofagus tutulumu	Ppi: lansoprazol, omeprazol, rabeprazol
Mide	Prokinetik: domperidon, metoklopramid
SİBO	Prokinetik antibiyotik: düşük doz eritromisin, klavulonik asit
CİPO (kronik intestinal psödoobstrüksiyon)	Antibiyotik: amoksisilin, metronidazol, florokinolonlar, tetrasiklinler
	Prokinetik: octreotid

2.1.9.2. Renal Tutulum Tedavisi

Skleroderma renal krizi (SRK), 6 ayda %20 mortalite ile sistemik sklerozun (SSk) hayatı tehdit eden bir komplikasyonudur, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi)

tedavisinin ortaya çıkmasının ardından renal sonuçlar önemli ölçüde iyileşirken, önleyici tedbirlerin olmaması ve hastaların en iyi tıbbi tedaviye rağmen hızla ilerleme gösterebilmesi nedeniyle SRK, klinisyenler için tehlikeli bir zorluk olmaya devam etmektedir. (49).

Aşağıdaki tabloda sklerodermada renal krize yaklaşım özetlenmiştir (tablo 5) (48).

Tablo 5: Sklerodermada Renal Krize Yaklaşım

Önleme	Yüksek doz glukokortikoidden kaçınma (≤ 15 mg/gün) Kan basıncı kontrolünü sağlama
ACE-İ	Hemodinamik instabilite: kaptopril Diğer durumlarda: enalapril, ramipril
Tansiyon kontrolü sağlanamazsa	CCB: iv nikardipin, oral nifedipin Alfa bloker: iv urapidil Minoksidil
Erken hasar	Gerekirse diyaliz
Kalıcı hasar	Eğer 2 yıldan uzun süre diyaliz ihtiyacı mevcut ise transplantasyon için uzman merkezde tartışın.

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

Raynaud fenomeni skleroderma tanılı hastaların %90-95'inde görülmektedir. Aşağıdaki tabloda raynaud fenomeni bulunan hastada komplikasyon gelişimini önleme ve tedavi yaklaşımları özetlenmiştir (tablo 6) (48).

Tablo 6. Sklerodermada Raynoud Fenomeni Bulunan Hastaya Yaklaşım

Genel önlemler	Sıcaklık değişimlerinden kaçınma ve soğuk maruziyetinden kaçınma Sigara içmeme Nemden kaçınma Vazokonstriktör ajanlardan kaçınma
Kalsiyum kanal blokörleri (CCB)	Oral nifedipin, nikardipin, amlodipin vb.
Hasar durumunda	Başka bir CCB'üne geçme Tartışın ve başka tedavileri ekleyin

Dijital ülser skleroderma ile ilişkili görülen başlıca vasküler hastalıklardan biridir. Aşağıdaki tabloda skleroderma ilişkili dijital ülsere yaklaşım ele alınmıştır (tablo 7) (48).

Tablo 7. Sklerodermada Dijital Ülsere Yaklaşım

Multidisipliner yaklaşım	Önleme: Mikrotravmadan kaçınma Kalsiyum kanal blokerleri
Prostaglandinler	İv iloprost
Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri	Sildenafil
Endotelin reseptör antagonisti	Bosentan

2.1.9.4.Cilt Tutulumunda Tedavi

Diffüz skleroderma tanılı hastaların tedavisinde erken dönemde metotreksat(mtx), mikofenolat mofetil (mmf) ve siklofosfamidin (cyc) etkili olduğu gösterilmiştir. Aşağıdaki tabloda diffuz sklerodermanın erken döneminde görülen cilt tutulumuna yönelik tedavi özet olarak verilmiştir (tablo 8) (48).

Tablo 8. Sklerodermada Cilt Tutulumuna Yönelik Tedaviler

Üç alternatif	Mtx: 10-15 mg/hafta (veya 0.3 mg/kg/hafta) MMF: 2-3 g/gün CYC:0.7 g/m ² her 28 günde 1
Otolog kök hücre nakli	Multidisipliner merkeze yönetim için başvurun.

2.1.9.5. Pulmoner Tutulumda Tedavi

2.1.9.5.1. Skleroderma İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı (IAH) Tedavisi

Skleroderma ilişkili interstisyel akciğer hastalığı önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Aşağıdaki tabloda skleroderma ilişkili interstisyel akciğer hastalığına yaklaşım özetlenmiştir (tablo 9) (48).

Tablo 9. Sklerodermada İAH Tedavisi

MMF	1. sıra: 2-3 g/gün en az 2 yıl
CYC	1. ya da 2. sıra: 0.7 g/m ² 28 günde 1 6-12 ay Ardından imuran ve MMF ile idame tedavi.
Diğer seçenekler	Ritüksimab Nintedanip
Ciddi ve kalıcı hasar	Uzun dönem oksijen terapisi Akciğer transplantasyonu

2.1.9.5.2. Skleroderma ilişkili Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH) Tedavisi

PAH tedavisinin temel amacı; hipertansiyonun derecesini azaltarak olumsuz etkilenmiş sağ ventrikül fonksiyonlarını ve fonksiyonel kapasiteyi düzeltmek ve böylece hastanın yaşam kalitesini artırmak ve iyi bir prognoz sağlamaktır (50). Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından oral, inhale, subkutan ve intravenöz yollarla verilen onaylanmış tedaviler prostasiklin, endotelin ve nitrik oksit yolaklarını hedeflemektedir (51).

Prostosiklin yolağını hedef alanlar: Epoprostenol (iv), İloprost (inh, iv), Treprostiniil (inh, iv, sc, oral), Beraprost (oral), Selexipag (oral) (52).

Endotolin yolağını hedef alanlar: Bosentan (oral), Ambrisentan (oral), Macitentan (oral) (52).

Nitrik oksit yolağını hedef alanlar: Sildenafil (oral), Tadalafil (oral), Vardenafil (oral), Riociguat (oral) (52).

2.1.10. Skleroderma Ayırıcı Tanısı

Sklerodermayı taklit edebilen hastalıklara aşağıda örnekler verilmiştir (53):

- Eozinofilik fasiit
- Skleromiksödem
- Kronik greft versus host hastalığı (GVHH)
- Scleredema adutorum (SA)
- Scleredema diabetorum
- Nefrojenik sistemik fibrozis
- Porfiria cutanea tarda

3. MATERYAL ve YÖNTEM

Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'nda skleroderma tanılı hastalarda kompleman düzeyi ile hastalık özellikleri ve hastalık prognozu arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere yürütülmüştür. Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 08.09.21 tarihli 2021/25-21 protokol kararı ile uygun bulunmuştur.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine Nisan 2006- Nisan 2021 tarihleri arasında başvuran 18 yaş üstü Amerikan Romatizma Birliği (ACR) Kriterlerini karşılayan takiplerinde en az bir kez c3-c4 düzeyi bakılmış skleroderma tanılı hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların c3-c4 düzeyi ile hastalık özellikleri ve prognoz arasındaki ilişki araştırıldı. 223 hastanın klinik dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

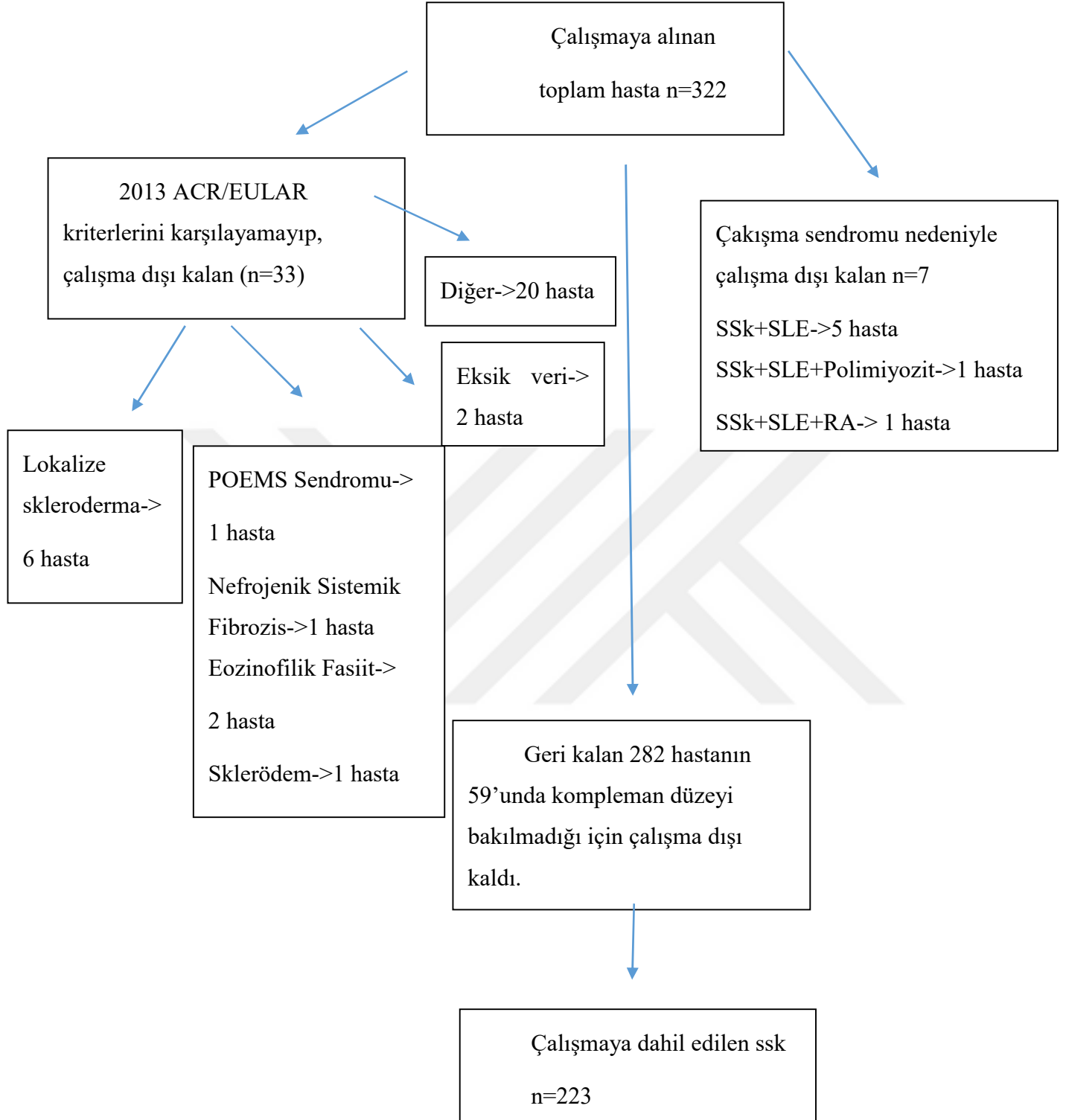
Hastanemizin romatoloji polikliniğinde, 15.04.2006-15.04.2021 tarihleri arasında, SSk tanısı alan veya SSk tanısıyla dış merkezden tarafımıza yönlendirilen tüm hastalar prospektif olarak izlendi. Bu takip süresi içinde 322 hasta yer almaktaydı. Çalışmaya katılan tüm hastaların bilgilendirilmiş onamları alındı. 2013 ACR/EULAR SSk Klasifikasyon Kriterleri'ne göre SSk tanısı almayan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışma dışında bırakılan bu 33 hastanın kriterleri karşılamama nedenleri arasında, hastaların 2'sinde yetersiz veri ve 6'sında lokalize skleroderma olduğu görülürken; hastaların 1'inde POEMS sendromu, 2'sinde eozinofilik fasiit, 1'inde nefrojenik sistemik fibrozis, 1'inde sklerödem gibi skleroderma ile karışabilecek cilt değişikliklerinin olduğu saptandı. 2013 ACR/EULAR SSk Klasifikasyon Kriterleri'ne göre SSk tanısı alan hastalardan ise Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), dermatomyozit, polimiyozit, RA gibi diğer bağ doku hastalıklarının eşlik ettiği çakışma (Overlap) sendromu ile izlenen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çakışma sendromu nedeni ile çalışma dışında bırakılan hastaların 5'inde SSk ve SLE birlikteliği, 1'inde SSk, SLE ve Romatoid Artrit birlikteliği, diğer 1'inde ise SSk, SLE ve polimiyozit birlikteliği saptandı. Ayrıca morphea ve sklerödem 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; sjögren sendromunun daha sinsi bir klinikle seyrettiğinden dolayı sklerodermanın kliniğini gölgelemediği veya sklerodermanın klinik prezentasyonunu etkilemediğinin düşünülmüş olmasıdır. Ek olarak, SS kesin tanısını koymak için sıklıkla invaziv bir işlem olan minor tükürük bezi biyopsisi gerekmesi nedeniyle bu hastalarda rutin olarak SS varlığı araştırılmamıştır.

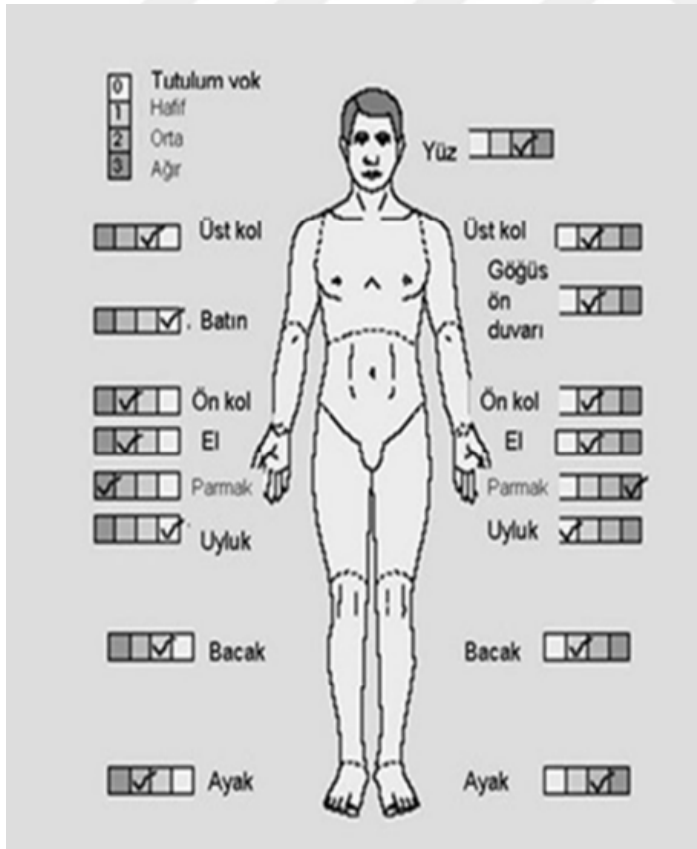
282 SSk hastasının 59 hastanın tetkiklerinde c3-c4 düzeyi bulunmaması nedeniyle 223 hasta çalışmaya dahil edildi (şekil1).

Hastalar, prospektif kohort izlemesi yapılarak takip edildiği için, gerekli veriler kayıt kütüğünde ve hastane sisteminde mevcuttu. Hastaların sistem tutulumlarına yönelik detaylı anamnez, muayene, rutin laboratuvar tetkikleri (hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, CK, tam idrar tahlili), 12 derivasyonlu EKG, EKO, solunum fonksiyon testi (SFT), karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO), abdomen görüntülemeleri, HRCT tetkikleri, kardiyak MR, otoantikörleri (ANA, ve genişletilmiş ENA paneli, RF), histopatolojik incelemeleri, Modifiye Rodnan Cilt Skorlaması(mRSS), Medsger Sistemik Skleroz Şiddet Skalası verileri kayıt kütüğünden çıkartılarak ayrı bir veri tabanı oluşturuldu.



ŞEKİL 1: ÇALIŞMA AKIŞ ŞEMASI

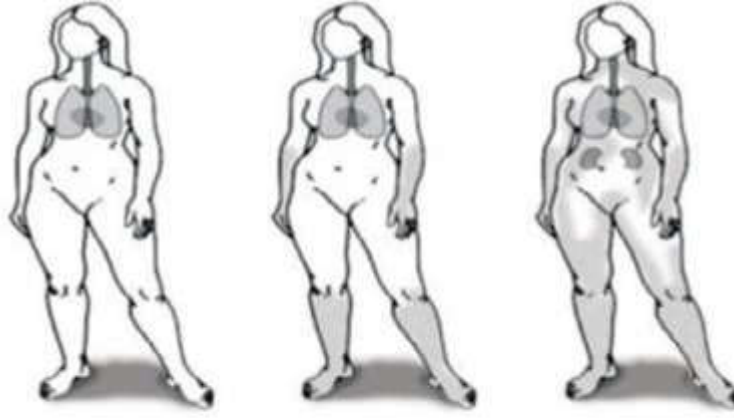
Klinik olarak pulmoner hipertansiyondan şüphelenilen durumlarda ve/veya EKO'da PAB 40 mmHg'dan yüksek saptanan her hastaya sağ kalp kateterizasyonu yapılmıştı. Terminal dönem ve genel durumda akut bozulma (enfeksiyon vs.) dönemleri haricinde takip süresince yapılan ekokardiyografilerdeki "en düşük EF yüzde değeri" analiz için kullanıldı. Aynı doktor tarafından tüm hastalara vücudun 17 bölümünde cilt kalınlığını 0-3 arasında skorlayan "Modifiye Rodnan Cilt Skorlaması (mRSS)" (Şekil 2) ve dokuz ayrı sistemin tutulum derecesini tutulum şiddetine göre 0-4 arasında skorlayan "Medsger Sistemik Skleroz Şiddet Skalası"(54), (Tablo 10) uygulanmıştı. Çalışmada, takip süresi boyunca bu parametrelerde kaydedilen en yüksek skor değerleri kullanıldı. Ayrıca çalışmamızda, merkezimize ilk başvuru sırasında yapılan HRCT, SFT ve DLCO test sonuçları kullanıldı. Bunların dışında, daha önce belirlenen takip süresi boyunca herhangi bir zamana ait olan organ tutulum bulguları, yandaş hastalık ve tedavi durumlarına ait veriler gözden geçirildi. Tüm hastalar, Le Roy tarafından önerilen kriterlere göre (55), diffüz, sınırlı kutanöz, sine skleroderma olmak üzere üç alt tipe ayrıldı (Şekil 3).



Şekil 2: Modifiye Rodnan Cilt Skorlaması

Tablo 10. Medsger Sistemik Skleroz Şiddet Skalası

Organ sistemi	0 (normal)	1(hafif)	2(orta)	3(ciddi)	4(son dönem)
Genel Durum	Kilo kaybı <%5 Hb>12.3 g/dl Hemotokrit >%37	Kilo kaybı %5-9.9 Hb:11-12.2 g/dl Hemotokrit %33-36.9	Kilo kaybı %10-14.9 Hb:9.7-10.9 g/dl Hemotokrit %29-32.9	Kilo kaybı %15-19.9 Hb:8.3-9.6 g/dl Hemotokrit %29-32.9	Kilo kaybı >%20 Hb<8.3 g/dl Hemotokrit %29-32.9
Periferik Damar Bulguları	Reyno yok veya tedavi gerektirmeyen reyno fenomeni	Vazadilatör tedavi gerektiren reyno fenomeni	Parmak ucunda yara izi	Dijital ülser	Dijital gangren
Deri	TDS=0	TDS=1-14	TDS=15-29	TDS=30-39	TDS ≥40
Eklem/ Tendon	Pu=0-0.9 cm	Pu=1-1.9 cm	Pu=2-3.9 cm	Pu=4-4.9 cm	Pu≥5 cm
Kas Zaafı	Proksimal kas gücü:Normal	Hafif azalmış	Orta derecede azalmış	Ağır derecede azalmış	Harekete yardımcı cihaz kullanıyor
Sindirim Sistemi	Normal özefagogram ve ince barsak grafisi	Distal özefagus hipoperistaltizmi veya patolojik ince barsak grafisi	Antibiyotik gerektiren bakteriyel aşırı gelişim	Malabsorbsiyon veya psödoobstruksiyon atakları	Hiperalimentasyon ihtiyacı
Akciğer	DLCO≥%80 ZVK≥%80 sPAP<35mmHg Fibroz yok	%70-79 %70-79 35-49 mmHg Fibroz var Baziler raller	%50-69 %50-69 50-64 mmHg	<%50 <%50 ≥65 mmHg	Oksijen tedavisi
Kalp	EKG:normal svEF≥%50	İleti bozukluğu svEF:%45-49	Aritmi svEF:%40-44	Tedavi gerektiren aritmi svEF:%30-39	Konjestif kalp yetersizliği svEFF<%30
Böbrek	SRK hikayesi yok ve kreatinin <1.3 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin <1.5 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin 1.5-2.4 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin 2.5-5.0 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin >5.0 mg/dl veya diyaliz ihtiyacı var



Diffüz Skleroderma Sınırlı Skleroderma Sine Skleroderma

Şekil 3. Sistemik Skleroz Sınıflaması

Kardiyak tutulum: 12 derivasyonlu EKG’de veya 24 saatlik ritim holterde aritmi (prematüre ventriküler kompleks, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi) ve/veya ileti defekti (komplet ya da inkomplet sağ veya sol dal bloğu, sol anterior fasiküler blok, atriyoventriküler blok), kardiyak MR ve/veya endomiyokardiyal biyopside miyokardit, doppler EKO’da kalp yetmezliği ve/veya perikardit/perikardiyal efüzyon saptanması olarak tanımlandı. Sistemik skleroz dışı diğer nedenlere bağlı pulmoner hipertansiyon ve romatizmal kalp kapak hastalığı gibi durumlar tanımlamanın dışında bırakıldı.

2015 ESC/ERS kılavuzuna göre PAH tanısı konuldu (56). Bu tarihte önerilen kriterlere göre; sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının istirahatte >25 mmHg, pulmoner kapiller uç basıncının ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler direncinin (PVR) ≥ 3 Wood ünitesi (WU) olması gerekmektedir.

İnterstisyel akciğer hastalığı: Hastaların bazal HRCT’lerinde başka bir akciğer hastalığına bağlı olmayan buzlu cam opasiteleri, bibaziler fibrozis ve/veya bal peteği alanları olarak tanımlandı.

Renal tutulum: Serum kreatinin >1.3 mg/dl, GFR <60 ml/dk/1.73 m², anormal idrar analizi (proteinüri > 500 mg/24 sa, hematüri), böbrek biyopsisinde anormal histolojik bulgu varlığında veya SSk dışı bir sebeple açıklanamayan 3 aydan uzun süren böbrek yapı ve

fonksiyon bozukluğuna yol açan kronik böbrek hastalığı teşhisi ya da SSk-ilişkili renal kriz varlığı olarak tanımlandı.

Eklemler tutulumu: 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğunun eşlik ettiği inflamatuvar artrit varlığı olarak tanımlandı. Herhangi bir dönemde başka bir sebeple açıklanamayan skleroderma ilişkili inflamatuvar artrit varlığı saptanmış ve kayıt altına alınmıştı. şiş ve hassas eklemler fizik muayene sırasında vcttaki 44 eklemin palpasyon yoluyla longitudinal değerlendirilmesi yoluyla tespit edildi. Bu eklemler; bilateral sternoklaviküler, akromioklavikler, omuz, dirsek, el bilekleri, dizler, ayak bilekleri ve elin küçük eklemleri (MKF, PİF) ve ayakların küçük eklemleri (MTF) olarak değerlendirilmişti.

Kas tutulumu: Kas güçsüzlüğüne ek olarak, kortikosteroidlere yanıt veren yüksek CK seviyeleri ve/veya elektromiyografide miyopatik patern ve/veya kas biyopsisinde inflamatuvar miyozit saptanması olarak tanımlandı. Heliotrop raş, gottron papülleri, gottron işareti, Jo-1 antikör pozitifliği olan hastalar dermatomyozit/ polimiyozit ile çakışma sendromu olarak değerlendirilip, çalışmaya dahil edilmedi.

İmmünsüpresif kullanımı: Metotreksat, azatiyoprin, mikofenalatmofetil, siklofosfamid, ritüksimab, siklosporin kullanımı dahil edildi, glukokortikoidler dahil edilmedi, ayrı bir parametre olarak değerlendirildi.

c3-c4 düzeyi: Ölçülen kompleman düzeylerinin her ölçümde normal olması normokomplementemi, en az bir ölçümde c3 ve/veya c4 düşüklüğü olması hipokomplementemi olarak sınıflandırıldı. Hipokomplementemisi olan hastalar üç farklı sınıflama ile gruplara ayrıldı.

Birinci sınıflamada hipokomplementemisi olan hastalar takiplerinde kaç defa kompleman düşüklüğü olduğuna göre gruplandırıldı. Takiplerinde bakılan komplemanlarda yalnız bir kere kompleman düşüklüğü saptananlar, iki ve daha fazla kez kompleman düşüklüğü saptananlar olarak iki gruba ayrıldı. Bu sınıflandırmada amaç; kompleman düşüklüğü olan hastaları olmayanlarla kıyaslarken aynı zamanda kompleman düşüklüğü sayısına göre de sınıflandırmak, takiplerinde daha çok kompleman düşüklüğü olan hastaların olmayanlar ile hastalık özellikleri ve prognozu arasında anlamlı fark olup olmadığını araştırmak.

İkinci sınıflandırmada ise hipokomplementemisi olan hastalar oransal olarak gruplara ayrıldı. Hipokomplementemi oranı %50'den düşük ve %50 ve üstü olanlar olarak ikiye ayrıldı. Bu sınıflandırmada amaç; kompleman düşüklüğü saptanan hastalar ile saptanmayanları kıyaslarken aynı zamanda oransal olarak da sınıflamak yüksek oranda hipokomplementemi ve düşük oranda hipokomplementemisi olanlar arasında anlamlı fark olup olmadığını araştırmak.

Üçüncü sınıflandırmamızda ise sklerodermada hastalık alt tiplerine (sınırlı skleroderma, diffüz skleroderma) göre hipokomplementemi ve normokomplementemi değerlendirme amaçladık.

4. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistik analizler SPSS 22,0 programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığını belirlemek için Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Hipokomplementemi ve normokomplementemi grupları arasında normal dağılan sürekli değişkenlerin karşılaştırmasında Student T test, normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U test kullanıldı. Sonuçlar mean±sd ve median (min-max) olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Chi Square test ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sonuçlar sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi.

Hipokomplementemi grupları (sayıya ve yüzdeye göre ikişer grup) ve normokomplementemi grupları arasında normal dağılan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında One Way ANOVA, normal dağılmayan sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis test kullanıldı. Post Hoc analizler için Bonferroni ve Games-Howell testleri kullanıldı. Sonuçlar mean±sd ve median (min-max) olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Chi Square test ve Exact test kullanıldı. Sonuçlar sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtildi.

Tüm testlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. KLİNİK BULGULAR

5.1-Demografik ve Klinik Özellikler:

Çalışmamızda kliniğimizde takip edilen skleroderma tanılı 198'i (%88,8) kadın ve 25'i (%11,2) erkek toplam 223 hastanın verileri retrospektif olarak incelendi. Bu hastaların skleroderma tipleri 144 hastada limited (%64,6) ve 79 hastada diffüz (%35,4) olarak belirlendi. Hastaların %35,4'ünde sigara içme öyküsü vardı.

Hastalar kompleman düzeylerine göre normokomplementemi ve hipokomplementemi olarak ikiye ayrıldı. Normokomplementemisi olan hasta sayısı 133(%59,6) ve hipokomplementemisi olan hasta sayısı 90 (%40,4)'dı.

Hipokomplementemi sayısı birden fazla olan hasta oranı %14,8 iken bir kez olan hasta oranı %25,6, hipokomplementemi oranı %50 ve fazlası olan hasta sayısı 48 (%21,5) ve %50'den az olan hasta sayısı 42 (%18,8) olarak bulundu. Hastaların %20,2'sinde HT, %14,8'inde DM, %11,7'sinde koroner arter hastalığı ve %1,8'inde serebrovasküler hastalık vardı. Malignite oranı %9,4 ve komorbiditesi olan hasta oranı %36,3'dü. Tüm hastalara ait mortalite oranı %21,1 olarak bulundu. İmmünsüpresif tedavi kullanan hasta sayısı 118 ve glukokortikoid tedavi kullanan hasta sayısı 145'di. Hastaların demografik verileri ve genel klinik özellikleri Tablo 11'de sunulmuştur.

Tablo 11: Tüm Hastaların Demografik Verileri ve Genel Klinik Özellikleri

Cinsiyet n (%)	
Kadın	198 (88,8)
Erkek	25 (11,2)
Sigara n (%)	79 (35,4)
Kompleman grup n (%)	
Normokomplementemi	133 (59,6)
Hipokomplementemi	90 (40,4)
Kompleman ölçüm sayısı mean±sd (min-max)	3,4±2,3 (1,0-12,0)
Hipokomplementemi sayı mean±sd (min-max)	0,7±1,1 (0,0-9,0)
Bir ve üstü n (%)	
Normal	133 (59,6)
1 defa	57 (25,6)
>1 defa	33 (14,8)

Yüzde grup n (%)	
Normokomplementemi	133 (59,6)
\geq %50	48 (21,5)
<%50	42 (18,8)
Oran mean \pm sd (min-max)	0,52 \pm 0,33 (0,11-1,0)
Skleroderma tipi n (%)	
Limited	144 (64,6)
Diffüz	79 (35,4)
Mortalite oranı n (%)	47 (21,1)
Komorbidite n (%)	81 (36,3)
Koroner arter hastalığı n (%)	26 (11,7)
Serebrovasküler hastalık n (%)	4 (1,8)
Diyabet n (%)	33 (14,8)
Hipertansiyon n (%)	45 (20,2)
Kalsinozis n (%)	24 (10,9)
Malignite n (%)	21 (9,4)
Malignite türü n (%)	
Akciğer kanseri	9 (42,9)
Kolon kanseri	1 (4,8)
Kolon kanseri+tiroid papiller	1 (4,8)
Kraniofaringiom	1 (4,8)
Meme kanseri	3 (14,3)
Mesasne kanseri	3 (14,3)
Mide neoendokrin neoplazi	1 (4,8)
Multiple miyelom	1 (4,8)
Seminom	1 (4,8)
İmmünesüpresif kullanımı n (%)	118 (52,9)
Glukokortikoid kullanımı n (%)	145 (65,0)

Çalışmaya alınan hastalarda Raynoud fenomeni 214 hastada %96 oranında görüldü. Telenjektazi görülme oranı %73,5 ve kontraktür görülme oranı ise 43,9'du. Modifiye rodnan cilt skorlaması ortalaması 8,7 \pm 8,1 ve Medsger hastalık semptom skoru ortalaması 6,7 \pm 3,8 olarak bulundu. Diğer semptomların dağılımı tablo 12'de özetlenmiştir.

Çalışmaya alınan hastaların organ tutulum oranları değerlendirildiğinde interstisyel akciğer hastalığı %33,6 (75 hasta) ile en sık görülen organ tutulumuydu. Daha sonra ikinci sırada %30 oranla kardiyak tutulum gözlemlendi. Hastaların EKO değerlendirmelerinde EF'si %50'nin altında olan hasta oranı %4,0 olarak bulundu. İletim bozukluğu olan hasta sayısı 39'du ve 24 hastada aritmi gözlemlendi. Pulmoner hipertansiyon saptanma oranı %10,3'tü. Hastalarda eklem tutulumu 86 hastada %38,6 oranı ile gözlenirken skleroderma dışı eklem tutulumu oranı ise %6,3 olarak bulundu. Diğer organ tutulum oranları ve yüzdeleri tablo 2'de özetlenmiştir.

Değerlendirilmeye alınan hastaların 213'ünde (%95,5) ANA pozitifliği saptandı. Anti sentromer pozitifliği 85 hastada (%38,1), anti scl 70 pozitifliği 86 hastada (%38,6) bulundu.

RF, SSA, SSB, Anti U1 RNP pozitif hasta sayıları tablo 2 de sunulmuştur.

Tablo 12: Hastaların Organ Tutulumları, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Telenjektazi n (%)	164 (73,5)
Kontraktür n (%)	98 (43,9)
Raynoud n (%)	214 (96,0)
Dijital ülser n (%)	74 (33,2)
Ampütasyon n (%)	11 (4,9)
Modifiye rodnan cilt skoru mean±sd (min-max)	8,7±8,1 (0,0-44,0)
Bazal FVC% (212 hasta) n (%)	
>%80	137 (64,6)
%60-%80	59 (27,8)
%40-%60	14 (6,6)
<%40	2 (0,9)
Bazal DLCO% (204 hasta) n (%)	
>%80	58 (28,4)
%60-%80	92 (45,1)
%40-%60	42 (20,6)
<%40	12 (5,9)
İntersitisyel akciğer hastalığı n (%)	75 (33,6)
Pulmoner arteriyel hipertansiyon n (%)	23 (10,3)
Kardiyak tutulum n (%)	67 (30,0)

Aritmi n (%)	24 (10,8)
İleti bozukluğu n (%)	39 (17,5)
EF % n (%)	
≤50,0	9 (4,0)
>50,0	214 (96,0)
KKY n (%)	7 (3,1)
Perikardit n (%)	25 (11,2)
Renal tutulum n (%)	18 (8,1)
Renal kriz n (%)	6 (2,7)
KBY n (%)	17 (7,6)
Kas tutulumu n (%)	21 (9,4)
Eklem tutulumu n (%)	86 (38,6)
Skleroderma dışı eklem tutulumu n (%)	14 (6,3)
Medşger hastalık semptom skoru mean±sd (min-max)	6,7±3,8 8 (0,0-23,0)
RF pozitif n (%)	42 (19,4)
ANA pozitif n (%)	213 (95,5)
Anti scl 70 n (%)	86 (38,6)
Anti sentromer n (%)	85 (38,1)
SSA n (%)	25 (11,2)
SSB n (%)	9 (4,0)
Anti U1 RNP n (%)	12 (5,4)

5.2-Normokomplementemi ve Hipokomplementemili Sklerodermalı Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.

Normokomplementemi grubunda 133 hasta, hipokomplementemi grubunda 90 hasta vardı. Bu iki grup arasında hastaların cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark bulunmadı ($p=0,694$). Sigara kullanım oranları iki grupta benzerdi. İki grup arasında diffüz hastalık ve limited hastalık dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,411$). Hipokomplementemi grubunda kompleman ölçüm sayısı normokomplementemi grubuna göre daha fazla saptandı ($p<0,001$).

Gruplar arasında ek hastalık görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13). Gruplar arasında immünsüpresif tedavi ve glukokortikoid tedavi kullanan hasta oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Tablo 13: Normokomplementemi ve Hipokomplementemi Gruplarındaki Hastaların Demografik ve Genel Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Hipokomplementemi N=90	Normokomplementemi N=133	P değeri
Cinsiyet n (%)			0,694
Kadın	79 (87,8)	119 (89,5)	
Erkek	11 (12,29)	14 (10,5)	
Sigara n (%)	34 (38,2)	45 (34,4)	0,559
Kompleman sayı median (min-max)	4,0 (1,0-12,0)	2,0 (1,0-10,0)	<0,001
Skleroderma tipi n (%)			0,411
Limited	61 (67,8)	83 (62,4)	
Diffüz	29 (32,2)	50 (37,6)	
Kalsinozis n (%)	9 (10,2)	15 (11,5)	0,791
Malignite n (%)	6 (6,7)	15 (11,5)	0,227
Komorbidite n (%)	30 (33,3)	51 (38,3)	0,445
Koroner arter hastalığı n (%)	8 (8,9)	18 (13,5)	0,289
Serebrovasküler hastalık n (%)	0 (0,0)	4 (3,0)	0,150
Diyabet n (%)	10 (11,1)	23 (17,3)	0,202
Hipertansiyon n (%)	20 (22,2)	25 (18,8)	0,532
İmmünsüpresif kullanımı n (%)	43 (47,8)	75 (56,4)	0,206
Glukokortikoid kullanımı n (%)	58 (64,4)	87 (65,4)	0,882

Her iki grupta raynoud fenomeni ve telenjektazi görülme oranları benzerdi (Tablo 14). Kontraktür görülme oranı hipokomplementemi grubunda %52,3 ile daha fazla iken dijital ülser görülme oranı %37,9 ile normokomplementemi grubunda daha fazla saptandı. Ancak bu iki

semptomun gruplar arası oran farklılıkları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bulunmadı (sırasıyla $p=0,060$ ve $p=0,082$) (Tablo 14).

Gruplar arası Modifiye rodnan cilt skoru ortanca değerleri ve Medsger hastalık semptom skoru ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,721$ ve $p=0,408$) (Tablo 14).

Normokomplementemi grubunda intersitisyel akciğer hastalığı oranı hipokomplementemi grubuna göre daha fazla oranda görünse de (%37,4'e karşı %29,2) bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,208$). Her iki grupta kardiyak tutulum oranları ve eklem tutulum oranları benzerdi (sırasıyla $p=0,839$ ve $0,935$). Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve perikardit görülme oranları her iki grupta benzerdi ($p=0,883$ ve $0,984$). Gruplar arasında kas tutulumu, renal tutulum ve skleroderma dışı eklem tutulum oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Gruplar arası organ tutulumları ve klinik özelliklerin karşılaştırılması tablo 14'te sunulmuştur.

ANA pozitif ve anti sentromer pozitif hasta oranı hipokomplementemi grubunda normokomplementemi grubuna göre daha fazla olsa da (sırasıyla %98,9'a karşı %93,9, %45,6'ya karşı %33,3) istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0,087$ ve $p=0,066$) (Tablo 14). RF pozitifliği hipokomplementemisi olan grupta daha fazla oranda (%24,2'ye karşı %16,0) saptansa da istatistiksel olarak anlamlılık bulunamadı ($p=0,126$). Anti scl 70, SSA, SSB ve Anti U1 RNP pozitiflik oranları gruplar arasında farklı değildi (Tablo 14).

Tablo 14: Normokomplementemi ve Hipokomplementemi Gruplarındaki Hastaların Organ Tutulumları, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Hipokomplementemi N=90	Normokomplementemi N=133	P değeri
Telenjektazi n (%)	65 (73,0)	99 (74,4)	0,816
Kontraktür n (%)	46 (52,3)	52 (39,4)	0,060
Raynoud n (%)	86 (95,6)	128 (96,2)	0,799
Dijital ülser n (%)	24 (26,7)	50 (37,9)	0,082
Ampütasyon n (%)	5 (5,6)	6 (4,5)	0,719
Modifiye rodnan cilt skoru median (min-max)	6,0 (0,0-44,0)	8,0 (0,0-32,0)	0,721

Bazal FVC% (212 hasta) n (%)			0,375
>%80	59 (70,2)	78 (60,9)	
%60-%80	21 (25,0)	38 (29,7)	
%40-%60	4 (4,8)	10 (7,8)	
<%40	0 (0,0)	2 (1,6)	
Bazal DLCO% (204 hasta) n (%)			0,349
>%80	26 (32,1)	32 (26,0)	
%60-%80	39 (48,1)	53 (43,1)	
%40-%60	12 (14,8)	30 (24,4)	
<%40	4 (4,9)	8 (6,5)	
İntersitisyel akciğer hastalığı n (%)	26 (29,2)	49 (37,4)	0,208
Pulmoner arteriyel hipertansiyon n (%)	9 (10,2)	14 (10,9)	0,883
Kardiyak tutulum n (%)	26 (30,2)	41 (31,5)	0,839
Aritmi n (%)	7 (8,1)	17 (13,1)	0,258
İleti bozukluğu n (%)	19 (22,19)	20 (15,4)	0,210
EF % n (%)			0,088
≤50,0	1 (1,1)	8 (6,0)	
>50,0	89 (98,9)	125 (94,0)	
KKY n (%)	2 (2,3)	5 (3,8)	0,705
Perikardit n (%)	10 (11,6)	15 (11,5)	0,984
Renal tutulum n (%)	6 (6,7)	12 (9,0)	0,526
Renal kriz n (%)	3 (3,3)	3 (2,3)	0,626
KBY n (%)	6 (6,7)	11 (8,3)	0,658
Kas tutulumu n (%)	10 (11,2)	11 (8,3)	0,459
Eklem tutulumu n (%)	35 (38,9)	51 (38,3)	0,935
Skleroderma dışı eklem tutulumu n (%)	7 (7,8)	7 (5,3)	0,448
Medsker hastalık semptom skoru median (min-max)	6,0 (0,0-23,0)	6,0 (1,0-16,0)	0,408
RF pozitif n (%)	21 (24,2)	21 (16,0)	0,126

ANA pozitif n (%)	89 (98,9)	124 (93,9)	0,087
Anti scl 70 n (%)	30 (33,3)	56 (42,4)	0,172
Anti sentromer n (%)	41 (45,6)	44 (33,3)	0,066
SSA n (%)	11 (12,2)	14 (10,5)	0,588
SSB n (%)	4 (4,4)	5 (3,8)	0,628
Anti UI RNP n (%)	5 (5,7)	7 (5,4)	0,909

5.3-Skleroderma Hastalık Tiplerinde Normokomplementemi ve Hipokomplementemi Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.

Sınırlı sklerodermalı hastaların %57,6'sı (83 hasta) normokomplementemi, %42,4'ü (61 hasta) hipokomplementemi grubundaydı. Diffüz sklerodermalı hastaların %63,3 (50 hasta) normokomplementemi, %36,7'si (29 hasta) hipokomplementemi grubundaydı.

Sınırlı sklerodermalı hastalarda hipokomplementemi ve normokomplementemi grupları arasında cinsiyet dağılımı, sigara kullanım oranı, komorbid hastalık oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hipokomplementemi grubunda kompleman ölçüm sayısının ortanca değeri normokomplementemi grubundaki hastaların ortanca kompleman ölçüm sayısı değerlerine göre daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 15).

Sınırlı sklerodermalı hastalarda hipokomplementemi ve normokomplementemi grupları arasında telenjektazi, raynoud, dijital ülser, ampütasyon görülme oranları benzerdi (Tablo 15). Hipokomplementemi grubunda kontraktür görülme oranı normokomplementemi grubundan fazla olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanmadı (%42,4 vs %27,7 ve $p=0,069$) (Tablo 15). Modifiye rodnan cilt skoru ortanca değerleri iki grupta benzerdi ($p=0,726$). Medsger hastalık semptom skoru değerlendirildiğinde her iki grup arasında ortanca değerler için istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0,157$) (Tablo 15).

Sınırlı sklerodermalı hastalarda normokomplementemi grubunda intersitisyel akciğer hastalığı (%29,3'e karşı %18,3) ve kardiyak tutulum oranı (%33,3'e karşı %21,1) hipokomplementemi grubundaki hastalara göre daha fazla oranda görüldü ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,135$ ve $0,115$). Aritmi görülen hasta oranı normokomplementemi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazlaydı (%14,8 vs %3,5 ve $p=0,030$). Kas tutulumu oranı hipokomplementemi grubunda normokomplementemi grubuna göre daha yüksek oranda olsa da istatistiksel olarak fark yoktu (%11,7 vs %3,6 ve

p=0,095). Sınırlı sklerodermalı hastalarda gruplar arasında renal tutulum, eklem tutulumu ve skleroderma dışı eklem tutulum oranları değerlendirildiğinde istatistiksel fark bulunamadı (Tablo 5).

Sınırlı sklerodermalı hastalarda hipokomplementemi grubunda ANA pozitifliği %100 iken normokomplementemi grubunda %92,7 oranında saptandı ve iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu (p=0,038). Anti Scl 70 pozitifliği oranı her iki grupta benzerdi (%16,4 vs %17,1 ve p=0,914). Diğer antikor pozitiflik oranları tablo 15’de özetlenmiştir.

Tablo 15: Sınırlı Sklerodermalı Hastalarda Normokomplementemi ve Hipokomplementemi Gruplarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Hipokomplementemi n=61	Normokomplementemi n=83	P değeri
Cinsiyet n (%)			0,795
Kadın	56 (91,8)	75 (90,4)	
Erkek	5 (8,2)	8 (9,6)	
Sigara n (%)	27 (45,0)	26 (32,1)	0,118
Kompleman sayı median (min-max)	4,0 (1,0-12,0)	2,0 (1,0-8,0)	<0,001
Telenjektazi n (%)	43 (71,7)	62 (74,7)	0,685
Kontraktür n (%)	25 (42,4)	23 (27,7)	0,069
Reyno n (%)	58 (95,1)	78 (94,0)	0,775
Dijital ülser n (%)	14 (23,0)	21 (25,3)	0,745
Ampütasyon n (%)	2 (3,3)	3 (3,6)	1,000
Modifiye rodnan cilt skoru median (min- max)	4,0 (0,0-23,0)	3,0 (0,0-24,0)	0,726
Bazal FVC% n (%)			0,242
>%80	45 (78,9)	52 (65,0)	
%60-%80	10 (17,5)	25 (31,3)	
%40-%60	2 (3,5)	2 (2,5)	
<%40	0 (0,0)	1 (1,3)	
Bazal DLCO% n (%)			0,349

>%80	20 (36,4)	21 (26,9)	
%60-%80	27 (49,1)	36 (46,2)	
%40-%60	6 (10,9)	15 (19,2)	
<%40	2 (3,4)	6 (7,7)	
İntersitisyel akciğer hastalığı n (%)	11 (18,3)	24 (29,3)	0,135
Pulmoner arteriyel hipertansiyon n (%)	8 (13,69)	10 (12,3)	0,832
Kardiyak tutulum n (%)	12 (21,1)	27 (33,3)	0,115
Aritmi n (%)	2 (3,5)	12 (14,8)	0,030
İleti bozukluğu n (%)	9 (15,8)	9 (11,1)	0,422
EF % n (%)			0,073
≤50,0	0 (0,0)	5 (6,0)	
>50,0	61 (100,0)	78 (94,0)	
KKY n (%)	1 (1,8)	4 (4,9)	0,649
Perikardit n (%)	4 (7,0)	7 (8,6)	1,000
Renal tutulum n (%)	3 (4,9)	8 (9,6)	0,356
Renal kriz n (%)	1 (1,6)	2 (2,4)	1,000
KBY n (%)	3 (4,9)	8 (9,6)	0,356
Kas tutulumu n (%)	7 (11,7)	3 (3,6)	0,095
Eklem tutulumu n (%)	20 (32,8)	32 (38,6)	0,476
Skleroderma dışı eklem tutulumu n (%)	5 (8,2)	5 (6,0)	0,743
Medsker hastalık semptom skoru median (min-max)	5,0 (0,0-23,0)	6,0 (1,0-16,0)	0,157
RF n(%)	12 (20,7)	15 (18,5)	0,750
ANA pozitif n (%)	61 (100,0)	76 (92,7)	0,038
Anti scl 70 n (%)	10 (16,4)	14 (17,1)	0,914
Anti sentromer n (%)	38 (62,3)	41 (50,0)	0,144
SSA n (%)	6 (9,8)	9 (10,8)	0,682
SSB n (%)	1 (1,6)	3 (3,7)	0,544
Anti U1 RNP n (%)	3 (5,2)	6 (7,5)	0,734
Kalsinozis n (%)	6 (10,2)	8 (9,6)	0,917
Malignite n (%)	2 (3,3)	7 (8,5)	0,301

Komorbidite n (%)	17 (27,9)	33 (39,8)	0,139
Koroner arter hastalığı n (%)	5 (8,2)	12 (14,5)	0,250
Serebrovasküler hastalık n (%)	0 (0,0)	3 (3,6)	0,262
Diyabet n (%)	6 (9,8)	13 (15,7)	0,307
Hipertansiyon n (%)	12 (19,7)	14 (16,9)	0,665
İmmünsüpresif kullanımı n (%)	19 (31,1)	37 (44,6)	0,102
Glukokortikoid kullanımı n (%)	32 (52,5)	46 (55,4)	0,724

Diffüz sklerodermalı hastalarda hipokomplementemi ve normokomplementemi grupları arasında cinsiyet dağılımı, sigara kullanım oranı, komorbidite oranları, immünsüpresif tedavi ve glukokortikoid kullanan hasta oranları arasında istatistiksel fark yoktu (Tablo 16). Hipokomplementemi grubunda kompleman ölçüm sayısının ortanca değeri normokomplementemi grubundaki hastaların ortanca kompleman ölçüm sayısı değerlerine göre daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 16).

Diffüz sklerodermalı hastalarda dijital ülser görülme oranı normokomplementemi grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla görüldü (%59,2 vs %34,5 $p=0,035$). Diğer semptomların görülme oranları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu (Tablo 16). Gruplar arasında Ortanca Modifiye rodnan cilt skoru ve Medsger hastalık skoru değerleri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 16).

Diffüz sklerodermalı hastalarda intersitisyel akciğer hastalığı görülme oranı her iki grupta benzerdi ($p=0,952$) (Tablo 16). Gruplar arasında kas tutulumu, eklem tutulumu, skleroderma dışı eklem tutulumu, kardiyak tutulum ve renal tutulum oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 16).

Hipokomplementemi grubundaki hastalarda RF pozitifliği normokomplementemi grubuna göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlılık vardı (%32,1 vs %12,0 ve $p=0,030$) (Tablo 16). Diffüz sklerodermalı hastalarda hipokomplementemi ve normokomplementemi gruplarında ANA pozitifliği oranı benzerdi (%96,6 vs %96,0 $p=1,000$). Diğer antikor pozitiflik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 6).

Tablo 16: Diffüz Sklerodermalı Hastalarda Normokomplementemi ve Hipokomplementemi Gruplarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Hipokomplementemi n=29	Normokomplementemi n=50	P değeri
Cinsiyet n (%)			0,300
Kadın	23 (79,3)	44 (88,0)	
Erkek	6 (20,7)	6 (12,0)	
Sigara n (%)	7 (24,1)	19 (38,0)	0,206
Kompleman sayı median (min-max)	4,0 (1,0-10,0)	3,0 (1,0-10,0)	0,015
Telenjektazi n (%)	22 (75,9)	37 (74,0)	0,854
Kontraktür n (%)	21 (72,4)	29 (59,2)	0,239
Reyno n (%)	28 (96,6)	50 (100,0)	0,367
Dijital ülser n (%)	10 (34,5)	29 (59,2)	0,035
Ampütasyon n (%)	3 (10,3)	3 (6,1)	0,665
Modifiye rodnan cilt skoru median (min-max)	15,0 (5,0-44,0)	14,0 (7,0-32,0)	0,784
Bazal FVC% n (%)			0,441
>%80	14 (51,9)	26 (54,2)	
%60-%80	11 (40,7)	13 (27,1)	
%40-%60	2 (7,4)	8 (16,7)	
<%40	0 (0,0)	1 (2,1)	
Bazal DLCO% n (%)			0,755
>%80	6 (23,1)	11 (24,4)	
%60-%80	12 (46,2)	17 (37,8)	
%40-%60	6 (23,1)	15 (33,3)	
<%40	2 (7,7)	2 (4,4)	
İntersitisyel akciğer hastalığı n (%)	15 (51,7)	25 (51,0)	0,952
Pulmoner arteriyel hipertansiyon n (%)	1 (3,4)	4 (8,3)	0,645
Kardiyak tutulum n (%)	14 (48,3)	14 (28,6)	0,080
Aritmi n (%)	5 (17,2)	5 (10,2)	0,487
İleti bozukluğu n (%)	10 (34,5)	11 (22,6)	0,247

EF % n (%)			1,000
≤50,0	1 (3,4)	3 (6,0)	
>50,0	28 (96,6)	47 (94,0)	
KKY n (%)	1 (3,4)	1 (2,0)	1,000
Perikardit n (%)	6 (20,7)	8 (16,3)	0,627
Renal tutulum n (%)	3 (10,3)	4 (8,0)	0,703
Renal kriz n (%)	2 (6,9)	1 (2,0)	0,551
KBY n (%)	3 (10,3)	3 (6,0)	0,664
Kas tutulumu n (%)	3 (10,3)	8 (16,0)	0,737
Eklem tutulumu n (%)	15 (51,7)	19 (38,0)	0,235
Skleroderma dışı eklem tutulumu n (%)	2 (6,9)	2 (4,0)	0,571
Medsker hastalık semptom skoru median (min-max)	8,0 (4,0-23,0)	8,0 (2,0-15,0)	0,259
RF n(%)	9 (32,1)	6 (12,0)	0,030
ANA pozitif n (%)	28 (96,6)	48 (96,0)	1,000
Anti,scl 70 n (%)	20 (69,0)	42 (84,0)	0,117
Anti sentromer n (%)	3 (10,3)	3 (6,0)	0,664
SSA n (%)	5 (17,2)	5 (10,0)	0,485
SSB n (%)	3 (10,3)	2 (4,0)	0,351
Anti U1 RNP n (%)	2 (6,9)	1 (2,0)	0,551
Kalsinozis n (%)	3 (10,3)	7 (14,3)	0,736
Malignite n (%)	4 (13,8)	8 (16,7)	1,000
Komorbidite n (%)	13 (44,8)	18 (36,0)	0,439
Koroner arter hastalığı n (%)	3 (10,3)	6 (12,0)	1,000
Serebrovasküler hastalık n (%)	0 (0,0)	1 (2,0)	1,000
Diyabet n (%)	4 (13,8)	10 (20,0)	0,486
Hipertansiyon n (%)	8 (27,6)	11 (22,0)	0,576
İmmünyüpresif kullanımı n (%)	24 (82,8)	38 (76,0)	0,481
Glukokortikoid kullanımı n (%)	26 (89,7)	41 (82,0)	0,519

5.4- Bir Kez Hipokomplementemi, Birden Çok Hipokomplementemi ve Normokomplementemi Saptanan Hasta Gruplarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Hipokomplementemi bir kez, hipokomplementemi birden çok ve normokomplementemi hastalarının demografik verileri karşılaştırıldığında bu üç grup arasında cinsiyet dağılımının istatistiksel olarak fark gösterdiği saptandı ($p=0,017$) (Tablo 17). Ancak sigara kullanım oranları, skleroderma hastalık tip dağılımı, komorbidite durumu, immünsüpresif tedavi ve glikokortikoid tedavi kullanım oranları bu üç grup arasında farklı değildi (Tablo 17). Bu üç grup arasında kompleman ölçüm sayısının ortanca değeri için istatistiksel fark bulundu ($<0,001$). Post- Hoc analizlerde bu farkın normokomplementemi ile hipokomplementemi bir kez ve normokomplementemi ile hipokomplementemi birden çok kez karşılaştırmalarından kaynaklandığı saptandı (sırasıyla $p=0,002$ ve $p<0,001$). Hipokomplementemi grupları arasında fark yoktu ($p=0,694$) (Tablo 17).

Gruplar arasında telenjektazi, kontraktür, raynoud, dijital ülser ve ampütasyon görülme oranları arasında fark saptanmadı (Tablo 17). Gruplar arasında ortanca Modifiye rodnan cilt skoru ve Medsger hastalık skoru değerleri için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 17).

Hipokomplementemi grupları ve normokomplementemi grubunda kardiyak tutulum oranları (sırasıyla %31,5, %28,1 ve %31,5) ve pulmoner arteriyel hipertansiyon görülme oranları (sırasıyla %10,7, %9,4, ve %10,9) benzerdi ($p=0,929$ ve $p=1,000$). Gruplar arasında interstisyel akciğer hastalığı görülme oranları, renal tutulum, eklem tutulumu, skleroderma dışı eklem tutulumu, kas tutulumu ve perikardit görülme oranları istatistiksel olarak farklı değildi. Diğer organ tutulum oranlarının gruplar arası değerlendirilmesi tablo 17’de özetlenmiştir.

Gruplar arasında ANA, Anti scl 70 Anti sentromer ve diğer antikorların pozitif oranları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 17).

Tablo 17: Hipokomplementemi Tipleri (Sayı) ve Normokomplementemi Gruplarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Hipokomplementemi Bir kez N=57	Hipokomplementemi Birden çok N=33	Normokomplementemi N=133	P değeri
Cinsiyet n (%)				0,017
Kadın	46 (80,7)	33 (100,0)	119 (89,5)	
Erkek	11 (19,3)	0 (0,0)	14 (10,5)	
Sigara n (%)	20 (35,7)	14 (42,4)	45 (34,4)	0,688
Kompleman sayı median (min-max)	4,0 (1,0-10,0)	4,0 (2,0-12,0)	2,0 (1,0-10,0)	<0,001 0,002* <0,001** 0,694***
Skleroderma tipi n (%)				0,539
Limited	37 (64,9)	24 (72,7)	83 (62,4)	
Diffüz	20 (35,1)	9 (27,3)	50 (37,6)	
Telenjektazi n (%)	42 (75,0)	33 (69,7)	99 (74,4)	0,837
Kontraktür n (%)	29 (52,7)	17 (51,5)	52 (39,4)	0,169
Reyno n (%)	54 (94,7)	32 (97,0)	128 (96,2)	0,887
Dijital ülser n (%)	17 (29,8)	7 (21,2)	50 (37,9)	0,155
Ampütasyon n (%)	4 (7,1)	1 (3,0)	6 (4,5)	0,671
Modifiye rodnan cilt skoru median (min-max)	6,0 (0,0-44,0)	5,5 (0,0-34,0)	8,0 (0,0-32,0)	0,830
Bazal FVC% (212 hasta) n (%)				0,566
>%80	37 (68,5)	22 (73,3)	78 (60,9)	
>%60-%80	13 (24,1)	8 (26,7)	38 (29,7)	
>%40-%60	4 (7,4)	0 (0,0)	10 (7,8)	
<%40	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)	
Bazal DLCO% (204 hasta) n (%)				0,735
>%80	17 (32,7)	9 (31,0)	32 (26,0)	
>%60-%80	24 (46,2)	15 (51,7)	53 (43,1)	
>%40-%60	8 (15,4)	4 (13,8)	30 (24,4)	

%40-%60 <%40	3 (5,8)	1 (3,4)	8 (6,5)	
İntersitisyel akciğer hastalığı n (%)	14 (25,0)	12 (36,4)	49 (37,4)	0,250
Pulmoner arteriyel hipertansiyon n (%)	6 (10,7)	3 (9,4)	14 (10,9)	1,000
Kardiyak tutulum n (%)	17 (31,5)	9 (28,1)	41 (31,5)	0,929
Aritmi n (%)	6 (11,1)	1 (3,1)	17 (13,1)	0,276
İleti bozukluğu n (%)	12 (22,2)	7 (21,9)	20 (15,4)	0,455
EF % n (%)				0,174
≤50,0	1 (1,8)	0 (0,0)	8 (6,0)	
>50,0	56 (98,2)	33 (100,0)	125 (94,0)	
KKY n (%)	1 (1,9)	1 (3,1)	5 (3,8)	0,784
Perikardit n (%)	7 (13,0)	3 (9,4)	15 (11,5)	0,881
Renal tutulum n (%)	3 (5,3)	3 (9,1)	12 (9,0)	0,731
Renal kriz n (%)	1 (1,8)	2 (6,1)	3 (2,3)	0,424
KBY n (%)	3 (5,3)	3 (9,1)	11 (8,3)	0,770
Kas tutulumu n (%)	6 (10,7)	4 (12,1)	11 (8,3)	0,765
Eklem tutulumu n (%)	18 (31,6)	17 (51,5)	51 (38,3)	0,173
Skleroderma dışı eklem tutulumu n (%)	6 (10,5)	1 (3,0)	7 (5,3)	0,333
Medsker hastalık semptom skoru median (min-max)	6,0(1,0-23,0)	5,5 (0,0-23,0)	6,0 (1,0-16,0)	0,527
RF pozitif n (%)	12 (22,6)	9 (27,3)	21 (16,0)	0,270
ANA pozitif n (%)	56 (98,2)	33 (100,0)	124 (93,9)	0,171
Anti,scl 70 n (%)	18 (31,6)	12 (36,4)	56 (42,4)	0,356
Anti sentromer n (%)	26 (45,6)	15 (45,5)	44 (33,3)	0,184
SSA n (%)	6 (10,5)	5 (15,2)	14 (10,5)	0,497
SSB n (%)	3 (5,3)	1 (3,0)	5 (3,8)	0,530
Anti U1 RNP n (%)	4 (7,4)	1 (3,0)	7 (5,4)	0,704
Kalsinozis n (%)	6 (10,9)	3 (9,1)	15 (11,4)	0,955

Malignite n (%)	3 (5,3)	3 (9,1)	15 (11,4)	0,428
Komorbidite n (%)	20 (35,1)	10 (30,3)	51 (38,3)	0,674
Koroner arter hastalığı n (%)	8 (14,0)	0 (0,0)	18 (13,5)	0,082
Serebrovasküler hastalık n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,0)	0,282
Diyabet n (%)	7 (12,3)	3 (9,1)	23 (17,3)	0,424
Hipertansiyon n (%)	12 (21,1)	8 (24,2)	25 (18,8)	0,770
İmmünyüpresif kullanımı n (%)	26 (45,6)	17 (51,5)	75 (56,4)	0,389
Glukokortikoid kullanımı n (%)	35 (61,4)	23 (69,7)	87 (65,4)	0,721

*Normokomponentemi vs 1 kez, ** Normokomponentemi vs 1 den çok, *** 1 kez vs 1 den çok

5.5-%50'den Az Hipokomplementemi, %50 ve %50'den Çok Hipokomplementemi ve Normokomplementemi Gruplarındaki Hastalarının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Karşılaştırılması.

Hipokomplementemi \geq %50, hipokomplementemi $<$ %50 ve normokomplementemi hastalarının demografik verileri karşılaştırıldığında cinsiyet, sigara kullanım oranları, skleroderma hastalık tip dağılımı, komorbidite durumu ve glikokortikoid tedavi kullanım oranları bu üç grup arasında farklı değildi (Tablo 18). Bu üç grup arasında immünyüpresif tedavi kullanımı \geq %50 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az saptandı ($p=0,019$). Bu üç grup arasında kompleman ölçüm sayısının ortanca değeri için istatistiksel fark bulundu ($<0,001$). Post- Hoc analizlerde bu farkın normokomplementemi ile hipokomplementemi $<$ %50 ve hipokomplementemi $<$ %50 ile hipokomplementemi \geq %50 karşılaştırmalarından kaynaklandığı saptandı (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Hipokomplementemi \geq %50 ve normokomplementemi grupları arasında fark yoktu ($p=1,000$) (Tablo 18).

Hipokomplementemi $<$ %50 grubunda kontraktür oranı %64,3 ile diğer iki gruba göre daha fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,016$). Dijital ülser görülme oranı %16,7 ile hipokomplementemi \geq %50 grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha az saptandı ($p=0,022$) (Tablo 18). Gruplar arasında Modifiye rodnan cilt skoru ortanca değerleri arasında istatistiksel olarak fark vardı ($p=0,007$) ve bu farkın hipokomplementemi \geq %50 ve hipokomplementemi $<$ %50 grupları arasındaki farktan kaynaklandığı saptandı (4,0

(0,0-34,0) ve 9,0 (2,0-42,0) p=0,005) (Tablo 18). Medsger hastalık skoru ortanca değerleri için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0,024). Post-hoc analizde bu farkın sebebinin hipokomplementemi \geq %50 ve hipokomplementemi $<$ %50 grupları arasındaki fark olduğu gözlemlendi (5,0 (0,0-23,0) vs 7,0 (2,0-23,0) ve p=0,027). İleti bozukluğu %33,3 oranında hipokomplementemi $<$ %50 grubunda diğer gruplara göre daha fazla görülmüştür (p=0,014). Diğer klinik bulgular tablo 18’de sunulmuştur.

Hipokomplementemi grupları ve normokomplementemi grubunda pulmoner arteriyel hipertansiyon görülme oranları (sırasıyla %10,6, %9,8, ve %10,9) benzerdi (p=1,000). Gruplar arasında interstisyel akciğer hastalığı görülme oranları, kardiyak tutulum, renal tutulum, eklem tutulumu, skleroderma dışı eklem tutulumu, kas tutulumu ve perikardit görülme oranları istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 18).

Hipokomplementemi \geq %50 grubunda anti sentromer pozitifliği %54,2 oranı ile diğer gruplara göre daha fazla bulundu (p=0,037). Gruplar arasında ANA, Anti scl 70 ve diğer antikörlerin pozitif oranları değerlendirildiğinde istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo 18).

Tablo 18: Hipokomplementemi Tipleri (Yüzde) ve Normokomplementemi Gruplarının Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Karşılaştırılması

	Hipokomplementemi \geq %50 N=48	Hipokomplementemi $<$ %50 N=42	Normokomplementemi N=133	P değeri
Cinsiyet n (%)				0,147
Kadın	45 (93,8)	34 (81,0)	119 (89,5)	
Erkek	13 (6,3)	8 (19,0)	14 (10,5)	
Sigara n (%)	15 (31,9)	19 (45,2)	45 (34,4)	0,358
Kompleman sayı median (min-max)	4,0 (1,0-10,0)	4,0 (2,0-12,0)	2,0 (1,0-10,0)	<0,001 1,000* <0,001** <0,001***
Skleroderma tipi n (%)				0,221
Limited	36 (75,0)	25 (59,5)	83 (62,4)	
Diffüz	12 (25,0)	17 (40,5)	50 (37,6)	
Telenjektazi n (%)	30 (63,8)	35 (83,3)	99 (74,4)	0,109

Kontraktür n (%)	19 (41,3)	27 (64,3)	52 (39,4)	0,016
Reyno n (%)	44 (91,7)	42 (100,0)	128 (96,2)	0,130
Dijital ülser n (%)	8 (16,7)	16 (38,1)	50 (37,9)	0,022
Ampütasyon n (%)	1 (2,1)	4 (9,5)	6 (4,5)	0,309
Modifiye rodnan cilt skoru median (min-max)	4,0 (0,0-34,0)	9,0 (2,0-42,0)	8,0 (0,0-32,0)	0,007 0,094* 0,284** 0,005***
Bazal FVC% (212 hasta) n (%)				0,650
>%80	30 (69,8)	29 (70,7)	78 (60,9)	
%60-%80	12 (27,9)	9 (22,0)	38 (29,7)	
%40-%60	1 (2,3)	3 (7,3)	10 (7,8)	
<%40	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,6)	
Bazal DLCO% (204 hasta) n (%)				0,744
>%80	13 (32,5)	13 (31,7)	32 (26,0)	
%60-%80	20 (50,0)	19 (46,3)	53 (43,1)	
%40-%60	5 (12,5)	7 (17,1)	30 (24,4)	
<%40	2 (5,0)	2 (4,9)	8 (6,5)	
İntersitisyel akciğer hastalığı n (%)	12 (25,5)	14 (33,3)	49 (37,4)	0,336
Pulmoner arteriyel hipertansiyon n (%)	5 (10,6)	4 (9,8)	14 (10,9)	1,000
Kardiyak tutulum n (%)	9 (20,5)	17 (40,5)	41 (31,5)	0,131
Aritmi n (%)	1 (2,3)	6 (14,3)	17 (13,1)	0,112
İleti bozukluğu n (%)	5 (11,4)	14 (33,3)	20 (15,4)	0,014
EF % n (%)				0,151
≤50,0	0 (0,0)	1 (2,4)	8 (6,0)	
>50,0	48 (100,0)	41 (97,6)	125 (94,0)	
KKY n (%)	1 (2,3)	1 (2,4)	5 (3,8)	0,886
Perikardit n (%)	4 (9,1)	6 (14,3)	15 (11,5)	0,761
Renal tutulum n (%)	3 (6,3)	3 (7,1)	12 (9,0)	0,839
Renal kriz n (%)	1 (2,1)	2 (4,8)	3 (2,3)	0,729

KBY n (%)	3 (6,3)	3 (7,1)	11 (8,3)	0,940
Kas tutulumu n (%)	5 (10,6)	5 (11,9)	11 (8,3)	0,768
Eklem tutulumu n (%)	15 (31,3)	20 (47,6)	51 (38,3)	0,281
Skleroderma dışı eklem tutulumu n (%)	4 (8,3)	3 (7,1)	7 (5,3)	0,729
Medsker hastalık semptom skoru median (min-max)	5,0 (0,0-23,0)	7,0 (2,0-23,0)	6,0 (1,0-16,0)	0,024 0,080* 0,951** 0,027***
RF pozitif n (%)	11 (25,0)	10 (23,8)	21 (16,0)	0,307
ANA pozitif n (%)	48 (100,0)	41 (97,6)	124 (93,9)	0,152
Anti,scl 70 n (%)	17 (35,4)	13 (31,0)	56 (42,4)	0,358
Anti sentromer n (%)	26 (54,2)	15 (35,7)	44 (33,3)	0,037
SSA n (%)	7 (14,6)	4 (9,5)	14 (10,5)	0,842
SSB n (%)	1 (2,1)	3 (7,1)	5 (3,8)	0,658
Anti UI RNP n (%)	2 (4,3)	3 (7,3)	7 (5,4)	0,839
Kalsinozis n (%)	3 (6,5)	6 (14,3)	15 (11,4)	0,496
Malignite n (%)	4 (8,3)	2 (4,8)	15 (11,4)	0,428
Komorbidite n (%)	14 (29,2)	16 (38,1)	51 (38,3)	0,508
Koroner arter hastalığı n (%)	2 (4,2)	6 (14,3)	18 (13,5)	0,184
Serebrovasküler hastalık n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (3,0)	0,318
Diyabet n (%)	5 (10,4)	5 (11,9)	23 (17,3)	0,435
Hipertansiyon n (%)	10 (20,8)	10 (23,8)	25 (18,8)	0,773
İmmünesüpresif kullanımı n (%)	17 (35,4)	26 (61,9)	75 (56,4)	0,019
Glukokortikoid kullanımı n (%)	29 (60,4)	29 (69,0)	87 (65,4)	0,685

*Normokomponentemi vs \geq %50, ** Normokomponentemi vs $<$ %50, *** \geq %50 vs $<$ %50

6.TARTIŞMA

Sistemik skleroderma nadir görülen bir hastalıktır etiyolojisi tam aydınlatılamamıştır ve kompleman düzeyi ile ilişkisini gösteren ülkemizde çalışma yoktur, uluslararası ise bu konuda az sayıda çalışma mevcuttur.

Öncelikle çalışmamızın demografik ve klinik verilerine baktığımızda çalışmamızda hastaların %88.8'i kadındır. Diğer bu konuda yapılan çalışmalarda da bu oran %86-%88 arasında değişen değerlerde benzerdir (57–59). ANA pozitifliği bizim çalışmamızda %95,5'dir. ANA pozitifliği sklerodermada %90-95 oranında görülür(60,61). Çalışmamızda scl-70 pozitifliği %38,6 ve anti sentromer pozitifliği %38,1'dir. Sklerodermada anti sentromer sıklığı birçok çalışmada %20-40 oranında raporlanmıştır, scl-70 ise skleroderma hastalarında prevalansı ortalama %40 olarak çalışmalarda gösterilmiştir(62). Bizim çalışmamızdaki ANA, anti sentromer ve scl 70 prevalansı literatürle uyumludur.

Hastalarımızın %40'ında (90 hastada) hipokomplementemi mevcuttur. Diğer çalışmalarda bu oranın çok daha düşük olduğunu görüyoruz.

Hipokomplementemi oranlarının Cuomo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada %16,5 (58), 2011'de Kanada Skleroderma araştırma grubu tarafından yapılan kohortta %14 (57), Kanada Skleroderma araştırma grubunun 2007'de yayınladığı çalışmada %14 (63), EULAR deneme ve araştırma grubu (EUSTAR)'nın 2012'de yaptığı analizde %5,2 (64), 2016'da James Esposito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise %24,1 (59) olduğunu görüyoruz. Bizim çalışmamızda daha fazla hipokomplementemi saptanmasının nedenlerinden biri çoğu bu konuda yapılan çalışmaların aksine bizim çalışmamızda sadece başvuru anında değil takip sırasında da saptanan kompleman düşüklüklerinin de dahil edilmesidir.

Sistemik skleroz tanılı hastalardaki hipokomplementemiyi araştıran uluslararası çalışmalarda karşılaştırılan parametrelerse çeşitlidir.

İtalya'da 2008'de yayınlanan G. Cuomo ve arkadaşlarının yaptığı sistemik sklerozda hipokomplementemi çalışmasında karşılaştırılan parametreler cinsiyet, yaş, anti sentromer, anti topoizomeraz antikor, EScSG aktivite skoru, HAQ-DI skoru, Medsger skoru, cilt, akciğer, eklem, kas, kalp, gastrointestinal, periferel damar, böbrek tutulumudur (58).

EUSTAR'ın 2012 analizinde ise karşılaştırılan parametrelere crp yüksekliği, raynoud fenomeni, dijital ülser, sinovit, eklem kontraktürleri, kas zayıflığı, kas atrofisi, ck yüksekliği,

özofagus semptomları, mide semptomları, barsak semptomları, akciğer fibrozisi, FVC, DLCO, pulmoner hipertansiyon, diastolik disfonksiyon, perikardiyal efüzyon, EF, hipertansiyon, proteinüri, sistemik skleroderma aktivite skorunu örnek verebiliriz (64).

Bizim çalışmamızda bakılan parametreler ise; cinsiyet, sigara, skleroderma tipi, telenjektazi, kontraktür, raynoud fenomeni, dijital ülser, amputasyon, Modifiye Rodnan cilt skoru, bazal FVC, bazal DLCO, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner arteriyel hipertansiyon, aritmi, ileti bozukluğu, EF, KKY, perikardit, renal tutulum, renal kriz, kby, kas tutulumu, eklem tutulumu, Medsger hastalık semptom skoru, ANA, RF, anti scl 70, anti sentromer, SS-A, SS-B, anti U1-RNP, kalsinozis, malignite, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, diyabet, hipertansiyon, immünsüpresif kullanımı ve glukokortikoid kullanımıdır. Sedimentasyon ve CRP değerleri, skleroderma dışı akut hastalık durumlarından da etkilenebileceği için çalışmamızda yer almamıştır.

G. Cuomo ve arkadaşlarının yaptığı sistemik sklerozda hipokomplementemi çalışmasında hastaların başvuru aşamasındaki kompleman düzeyine göre hipokomplementemi ve normokomplementemi diye gruplara ayrılıyordu ve 302 hastanın 50(%16,5)'sinde hipokomplementemi mevcuttu. Bu çalışmada hipokomplementemi ile EScSG aktivite indeksi, fonksiyonel yetersizlik (HAQ-DI>0,5) ve ciddi cilt, damar, kalp, akciğer tutulumlarının ilişkili olduğu saptandı. Bu kohortda çakışma sendromu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştı (58).

G. Cuomo'nun çalışmasından ilham alınarak 2011'de Kanada Skleroderma araştırma grubu tarafından bir kohort yayınlandı. Fakat bu çalışmada ise kompleman düzeyleri ile hastalık aktivitesi ve şiddeti arasında bağlantı bulunamadı(57). G.Cuomo'nun çalışmasındaki yüksek anti-sentromer ve anti-topoizomeras yükseklikleri nedeniyle bu çalışmanın sklerodermaya genellenemeyeceği üzerinde durulmuş(61). Bu iki kohort arasındaki tutarsızlıklar nedeniyle bu konuda daha fazla çalışma yapılması önerilmiştir(57).

Kanada Skleroderma araştırma grubunun 2007'de yayınladığı 321 hastalık bir çalışmada ise hipokomplementemi vaskülit ve inflamatuvar miyozit ile çakışma sendromu olanlarda daha sık görülüyordu. Bu çalışmada özellikle çakışma sendromu ve hipokomplementemi üzerinde durulmuştur (63).

EULAR deneme ve araştırma grubu (EUSTAR) 2012’de skleroderma tanılı anti-scl70 veya anti-sentomer pozitif hastalar ile yaptığı hipokomplementemi ve normokomplementemi karşılaştıran 2540 kişilik analize göre saf sklerodermada c3-c4 düzeyi ile hastalığın klinik korelasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (64).

Son olarak da skleroderma ile hipokomplementemi ile ilgili 2016’da James Esposito ve arkadaşlarının yaptığı 1140 kişilik çalışmada da çakışma sendromu olmayan skleroderma hastalarında hipokomplementemi ve hastalık aktivitesi arasında ilişki bulunamamışken, çakışma sendromu olan skleroderma hastalarında bazı hastalık aktivitesi (dijital ülser, düşük vital kapasite gibi) ile ilgili özelliklerle ilişkili bulunmuştur (59).

Bizim çalışmamız ise 223 kişiden oluşuyordu ve çakışma sendromu olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştı. Sjögren tanılı hastalar çalışmadan çıkarılmadı. Çünkü hastalığın kesin tanısında sıklıkla minor tükürük bezi biyopsisi gibi invaziv bir işlem gerekiyordu. Fakat SSA-SSB antikorlar incelendiğinde hipokomplementemi ile anlamlı ilişki göstermediği saptandı.

Bizim çalışmamızın diğer çalışmalara göre avantajlarından biri hipokomplementemi ve normokomplementemi kıyaslaması haricinde hipokomplementemi de oransal ve sayısal olarak alt gruplara ayırıp kendi içinde ve normokomplementemi ile karşılaştırmasıydı. Ayrıca çalışmamızın diğer bir avantajı ise diffüz ve limitli skleroderma alt gruplarında da hipokomplementemi ve normokomplementemi karşılaştırmamızdı.

Bizim çalışmamızda da hipokomplementemi ve normokomplementemi arasında sklerodermada hastalık aktivasyonu, şiddeti, klinik özellikleri, otoantikorlar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Diffüz ve limitli sklerodermada hipokomplementemi değerlendirildiğinde anlamlı saptananlarsa aşağıda özetlenmiştir:

Limitli sklerodermada hipokomplementemisi olan 61 hastanın hepsinde ANA pozitif saptandı. Limitli sklerodermada hipokomplementemi ile ANA pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulundu (p: 0,038).

Diffüz sklerodermada hipokomplementemisi olan olgularda RF pozitifliği daha sık görülen bir bulgudur (p:0,030). Limitli sklerodermada da RF pozitifliği hipokomplementemili olgularda daha sık olmakla birlikte (p:0,750) anlamlı bulunmamıştır.

Diffüz sklerodermada normokomplementemisi olan olgularda dijital ülser sıklığının daha yüksek olduğu çalışmamızda gösterilmiştir (p: 0,035).

Limitli sklerodermada normokomplementemisi olan olgularda aritmi sıklığı daha yüksek bulundu (p:0,030).

Çalışmamızda diffüz sklerodermada dijital ülser, limitli sklerodermada aritminin hipokomplementemili grupta daha az görülmesi beklenmeyen bir bulgudur. Çünkü literatüre baktığımızda SLE gibi hastalıklarda hipokomplementemi hastalık aktivasyonu ile uyumlu bulunurken (3,5) bizim çalışmamızda bu bulgular literatürle ters düşmektedir. Diffüz sklerodermada ANA, sınırlı sklerodermada ise RF pozitifliği ile hipokomplementemili grupta daha çok görülmesi otoantikörler ve hipokomplementemi arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda hipokomplementemiyi takiplerinde yalnız bir kez ve birden çok kez hipokomplementemi saptananlar olarak ikiye ayırıp normokomplementemi ile karşılaştırdığımızda ise skleroderma tanılı hastalarda hastalık aktivasyonu, klinik özellikler, otoantikörler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Fakat hipokomplementemiyi takiplerinde %50'den az hipokomplementemi görülen ve %50 ve %50'den çok hipokomplementemi görülen olarak iki sınıfa ayırıp birbirleri ve normokomplementemi ile karşılaştırdığımızda ise skleroderma hastalarında aşağıdaki özellikler anlamlı olarak bulunmuştur.

Dijital ülser hipokomplementemi oranı \geq %50 olan grupta anlamlı olarak daha az sıklıkla görülmekteydi. Diğer iki grupta ise benzer oranlardaydı (p: 0,022).

Modifiye Rodnan cilt skoru ve Medsger hastalık semptom skoru ise hipokomplementemi oranı \geq %50 olan grupta <50 olan gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü (sırasıyla p:0,005, p:0,027).

Anti sentromer antikor pozitifliği ise hipokomplementemi oranı \geq %50 olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha yüksekti (p: 0,037).

İmmüsupresif ilaç kullanımı ise hipokomplementemi oranı \geq %50 olan grupta diğer iki gruba göre anlamlı olarak daha düşüktü (p: 0,019). Fakat glukokortikoid kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Burda da görüldüğü üzere bizim çalışmamızda hipokomplementemi oranı \geq %50 olan grupta Modifiye Rodnan cilt skoru, Medsger hastalık semptom skoru daha düşük, dijital ülser daha az sıklıkla görülmüştür. Fakat bu konuda yapılmış James Esposito ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bizim çalışmamızın aksine dijital ülserin sklerodermada hipokomplementemili olgularda daha fazla görüldüğü üzerine durulmuş. Fakat Esposito ve arkadaşlarının çalışmasında çakışma sendromu olan olgularda bu özellik anlamlı saptanmışken, çakışma sendromu olmayan hastalarda anlamlı saptanmamıştır (59).

Ayrıca hipokomplementemi oranı \geq %50 olan grupta RF ve ANA pozitifliği daha çok görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır, anti sentromer yüksekliği ise anlamlı olarak daha çok görülmüştür. Bu bulgular ışığında hipokomplementemi ve otoantikörler ile ilgili daha kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

7. SONUÇ

Çalışmamızın sklerodermada hipokomplementemi konusunda Türkiye’de ilk çalışma olması önemlidir. Çalışmamızda tanıların romatolog tarafından konulmuş olması ve testlerin romatologlar tarafından yapılması çalışmanın güvenilirliğini artırmaktadır.

Çakışma sendromu olan hastaların çıkarılması da pür sklerodermanın araştırılması açısından önemlidir.

Çalışmamızda hipokomplementemi ve normokomplementemi karşılaştırmasında anlamlı farklılıklar görülmemiştir.

Hastalık alt gruplarında incelediğimizde ise limitli sklerodermada aritmi ve diffüz sklerodermada dijital ülserin hipokomplementemi grubunda daha az sıklıkla görülmesi ve hipokomplementemi oranı \geq %50 olan grupta Modifiye Rodnan cilt skoru, Medsger hastalık semptom skoru daha düşük, dijital ülser daha az sıklıkla görülmesi bu konuda yapılmış diğer çalışmalarla uymamaktadır ve hipokomplementeminin hastalık aktivasyonunda belirteç olduğu lupus gibi hastalıkları düşündüğümüzde bu bulgular beklenmemektedir. Bu konuda daha fazla hasta sayısı ile daha kapsamlı araştırmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Limitli sklerodermada ANA, diffüz sklerodermada RF pozitifliğinin hipokomplementemili grupta anlamlı olarak daha çok görülmesi ve hipokomplementemi oranı \geq %50 olan grupta anti sentromer pozitifliğinin daha fazla görülmesi hipokomplementemi ve otoantikolar arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

Bizim bu çalışmadaki hasta sayımız 223’tü. Bu konularda daha kalabalık hasta sayısı ile multimerkezli çalışmalar yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet*. Ekim 2017;390(10103):1685-99.
2. Hughes M, Herrick AL. Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med*. 02 Eylül 2019;80(9):530-6.
3. Bush TM, Shlotzhauer TL, Grove W. Serum Complements: Inappropriate Use in Patients With Suspected Rheumatic Disease. *Arch Intern Med*. 25 Ekim 1993;153(20):2363-6.
4. Durcan L, Petri M. The clinical and serological associations of hypocomplementemia in a longitudinal sle cohort. *Semin Arthritis Rheum*. 01 Ekim 2020;50(5):1081-6.
5. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. Ekim 2001;44(10):2350-7.
6. Kowalska-Kępczyńska A. Systemic Scleroderma-Definition, Clinical Picture and Laboratory Diagnostics. *J Clin Med*. 20 Nisan 2022;11(9):2299.
7. Armando Laborde H, Young P. [History of systemic sclerosis]. *Gac Med Mex*. 2012;148(2):201-8.
8. Srivastava R, Jyoti B, Bihari M, Pradhan S. Progressive systemic sclerosis with intraoral manifestations: A case report and review. *Indian J Dent*. 2016;7(2):99-104.
9. Rodnan GP, Benedek TG. An Historical Account of the Study of Progressive Systemic Sclerosis (Diffuse Scleroderma). *Ann Intern Med*. Ağustos 1962;57(2_Part_1):305-19.
10. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. Aralık 2010;24(6):857-69.
11. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 07 Mayıs 2009;360(19):1989-2003.
12. Calderon LM, Pope JE. Scleroderma epidemiology update. *Curr Opin Rheumatol*. 01 Mart 2021;33(2):122-7.
13. Carreira PE, Carmona L, Joven BE, Loza E, Andréu JL, Riemekasten G, vd. Differences associated with age at onset in early systemic sclerosis patients: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR) database. *Scand J Rheumatol*. Ocak 2019;48(1):42-51.
14. Fett N. Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies. *Clin Dermatol*. Ağustos 2013;31(4):432-7.
15. Agarwal SK, Reveille JD. The genetics of scleroderma (systemic sclerosis). *Curr Opin Rheumatol*. Mart 2010;22(2):133-8.
16. Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. *Trends Immunol*. Kasım 2005;26(11):587-95.

17. Mb K, Gk S, Ec L. Endothelial injury in scleroderma. *J Exp Med* [Internet]. 06 Ocak 1979 [a.yer 22 Şubat 2023];149(6). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/312896/>
18. Mb K. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. Kasım 2004 [a.yer 22 Şubat 2023];16(6). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15577610/>
19. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 01 Mart 2007;117(3):557-67.
20. Mm C, G V, Gg S, S D, G C, L F, vd. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. Nisan 2003 [a.yer 22 Şubat 2023];32(5). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12701039/>
21. R V, A A, C B, Mr D. Localization of endothelin-1 and its binding sites in scleroderma skin. *J Rheumatol* [Internet]. Temmuz 1994 [a.yer 22 Şubat 2023];21(7). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7525957/>
22. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. :11.
23. Del Papa N, Pignataro F. The Role of Endothelial Progenitors in the Repair of Vascular Damage in Systemic Sclerosis. *Front Immunol* [Internet]. 2018 [a.yer 22 Şubat 2023];9. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01383>
24. Maurer B, Stanczyk J, Jüngel A, Akhmetshina A, Trenkmann M, Brock M, vd. MicroRNA-29, a key regulator of collagen expression in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. Haziran 2010;62(6):1733-43.
25. F B, U DF, Sj B, Fm W, A R, V C. T cell polarization identifies distinct clinical phenotypes in scleroderma lung disease. *Arthritis Rheum* [Internet]. Nisan 2008 [a.yer 22 Şubat 2023];58(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18383361/>
26. Bhattacharyya S, Tamaki Z, Wang W, Hinchcliff M, Hoover P, Getsios S, vd. FibronectinEDA promotes chronic cutaneous fibrosis through Toll-like receptor signaling. *Sci Transl Med*. 16 Nisan 2014;6(232):232ra50.
27. M C, M P, M P, Mz S, E B. Tenascin and fibronectin distribution in human normal and pathological synovium. *J Rheumatol* [Internet]. Eylül 1992 [a.yer 22 Şubat 2023];19(9). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1279171/>
28. Rg M, Bd K, J W, Ta W, Lv G, Ml W, vd. Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ* [Internet]. Nisan 2015 [a.yer 22 Şubat 2023];67(4). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25504959/>
29. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol*. 03 Temmuz 2019;15(7):753-64.

30. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* [Internet]. Mayıs 1980 [a.yer 22 Şubat 2023];23(5). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7378088/>
31. ROMATOLOJİ VAKA DERLEMELERİ - 2 - AHMET MESUT ONAT | Nadir Kitap [İnternet]. NadirKitap. [a.yer 20 Mayıs 2022]. Erişim adresi: <https://www.nadirkitap.com/romatoloji-vaka-derlemeleri-2-ahmet-mesut-onat-kitap26590146.html>
32. Flavahan NA. A vascular mechanistic approach to understanding Raynaud phenomenon. *Nat Rev Rheumatol*. Mart 2015;11(3):146-58.
33. Hausteil UF. [Raynaud phenomenon and scleroderma]. *Hautarzt Z Dermatol Venerol Verwandte Geb*. Mayıs 1996;47(5):336-40.
34. Racine M, Hudson M, Baron M, Nielson WR, Canadian Scleroderma Research Group. The Impact of Pain and Itch on Functioning and Health-Related Quality of Life in Systemic Sclerosis: An Exploratory Study. *J Pain Symptom Manage*. Temmuz 2016;52(1):43-53.
35. Turgay M: Sistemik skleroz: in İliçin G. Biberöglü, K. Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2012; 419-3:2536-2544.
36. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, vd. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM Mon J Assoc Physicians*. Ağustos 2007;100(8):485-94.
37. Khanna D, Nagaraja V, Tseng CH, Abtin F, Suh R, Kim G, vd. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther*. 23 Aralık 2015;17:372.
38. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, Steen V, Furst DE, Clements PJ, vd. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum*. Ekim 2011;63(10):3078-85.
39. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, vd. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. Haziran 2014;66(6):1625-35.
40. Sobanski V, Giovannelli J, Lynch BM, Schreiber BE, Nihtyanova SI, Harvey J, vd. Characteristics and Survival of Anti-U1 RNP Antibody-Positive Patients With Connective Tissue Disease-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. Şubat 2016;68(2):484-93.
41. Hinchcliff M, Khanna S, Hsu VM, Lee J, Almagor O, Chang RW, vd. Survival in systemic sclerosis-pulmonary arterial hypertension by serum autoantibody status in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) Registry. *Semin Arthritis Rheum*. Aralık 2015;45(3):309-14.

42. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. Ağustos 2015;41(3):507-18.
43. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, vd. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. Kasım 2013;65(11):2737-47.
44. Si N, Cp D. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. Şubat 2010 [a.yer 22 Şubat 2023];6(2). Erişim adresi: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20125179/>
45. Ghrénassia E, Avouac J, Khanna D, Derk CT, Distler O, Suliman YA, vd. Prevalence, correlates and outcomes of gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: a EUSTAR case-control study. *J Rheumatol*. Ocak 2014;41(1):99-105.
46. Varol Özgür İhsan, Hüseyin T. E. ÖZER. Romatoid artrit , skleroderma ve ankilozan spondilitli hastalarda D vitamini düzeyinin hastalık aktivasyonu ilişkisi. Varol Özgür İhsan, Hüseyin T. E. ÖZER. Adana, 2013. 2013.
47. McMahan ZH, Khanna D. Managing gastrointestinal complications in patients with systemic sclerosis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. Aralık 2020;18:531-44.
48. Thoreau B, Chaigne B, Renaud A, Mouthon L. Treatment of systemic sclerosis. *Presse Médicale*. 01 Nisan 2021;50(1):104088.
49. Cole A, Ong VH, Denton CP. Renal Disease and Systemic Sclerosis: an Update on Scleroderma Renal Crisis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 01 Haziran 2022;
50. Spiekerkoetter E, Kawut SM, de Jesus Perez VA. New and Emerging Therapies for Pulmonary Arterial Hypertension. *Annu Rev Med*. 27 Ocak 2019;70:45-59.
51. Öztürk Ö, Şahin Ü. Pulmoner arteriyel hipertansiyon: tanı ve tedavisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg*. 30 Mart 2009;16(1):39-47.
52. Yıldız C, DevriM B. PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR. *Ank Univ Eczacılık Fak Derg* [Internet]. 16 Nisan 2021 [a.yer 22 Şubat 2023]; Erişim adresi: <https://dergipark.org.tr/tr/doi/10.33483/jfpau.796831>
53. Fabri M, Hunzelmann N. Differential diagnosis of scleroderma and pseudoscleroderma. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5(11):977-83.
54. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3 Suppl 29):S42-46.
55. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, vd. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. Şubat 1988;15(2):202-5.

56. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, vd. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 01 Ocak 2016;37(1):67-119.
57. Cuomo G, Abignano G, Ruocco L, Vettori S, Valentini G. Hypocomplementemia in systemic sclerosis. *Reumatismo*. 12 Eylül 2011;60:268-73.
58. Cuomo G, Abignano G, Ruocco L, Vettori S, Valentini G. [Hypocomplementemia in systemic sclerosis]. *Reumatismo*. 2008;60(4):268-73.
59. Esposito J, Brown Z, Stevens W, Sahhar J, Rabusa C, Zochling J, vd. The association of low complement with disease activity in systemic sclerosis: a prospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. Aralık 2016;18(1):246.
60. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol*. Şubat 2020;58(1):40-51.
61. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. Ağustos 2005;35(1):35-42.
62. Reveille JD, Fischbach M, McNearney T, Friedman AW, Aguilar MB, Lisse J, vd. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. *Semin Arthritis Rheum*. Nisan 2001;30(5):332-46.
63. Hudson M, Walker JG, Fritzler M, Taillefer S, Baron M. Hypocomplementemia in systemic sclerosis--clinical and serological correlations. *J Rheumatol*. Kasım 2007;34(11):2218-23.
64. Foocharoen C, Distler O, Becker M, Müller-Ladner U, von Mühlen C, Leuchten N, vd. Clinical correlations of hypocomplementaemia in systemic sclerosis: an analysis of the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database. *Scand J Rheumatol*. Mayıs 2012;41(3):243-6.

