



**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE ENDOTELİN-1 VE
ÜROTENSİN-II DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yavuz PEHLİVAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ahmet Mesut ONAT**

Ocak-2009

**T.C.
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE ENDOTELİN-1 VE
ÜROTENSİN-II DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Yavuz PEHLİVAN
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Ahmet Mesut ONAT**

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, azim, deneyim, meslek sevgisi ile bana örnek olan ve eğitimime büyük emeği geçen İç Hastalıkları AD Öğretim Üyeleri saygıdeğer hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıları ve tez çalışmam sırasında sabır, özveri ve bilimsel desteğini esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet Mesut ONAT'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas sürem boyunca güzel bir uyum içinde çalıştığım tüm araştırma görevlisi, hemşire ve klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında olduğu gibi tez aşamasında da bana her türlü maddi manevi desteği veren ve her zaman yanımda olan sevgili eşime ve biricik oğlum Ahmet Nazım'a, beni bugünlere getiren saygıdeğer anne ve babama teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Yavuz PEHLİVAN

Gaziantep, 2009

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
ÖZET	III
ABSTRACT	IV
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SİSTEMİK SKLEROZ (SKLERODERMA)	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etyoloji	3
2.1.3. Tanı Kriterleri	4
2.1.4. Sınıflandırma	6
2.1.5. Hastalık Aktivitesi	7
2.1.6. Patogenez	8
2.1.7. Klinik Bulgular	10
2.1.8. Prognoz	16
2.1.9. Tedavi	16
2.2. ENDOTELİN-1	20
2.2.1. Endotelin-1'in Etkileri	21
2.2.2. Sistemik Sklerozun Patogenezinde Endotelin-1'in Rolü	21
2.3. ÜROTENSİN-II	22
2.3.1. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi	23
2.3.2. Renal Sisteme Etkisi	24
2.3.3. Pulmoner Hipertansiyona Etkisi	25
2.3.4. Diğer Etkileri	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Bireyler	26
3.2. Çalışma Protokolü	26
3.3. İstatistiksel Analiz	30
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
7. KAYNAKLAR	49
8. EKLER	65

ÖZET

SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ İLE ENDOTELİN-1 VE ÜROTENSİN-II DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Yavuz PEHLİVAN

Uzmanlık Tezi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet Mesut ONAT

Ocak-2009, 73 sayfa

Sistemik Skleroz etyolojisi bilinmeyen multisistemik bir kollajen doku hastalığıdır. Endotelin-1 vazokonstriktif bir peptiddir ve sistemik skleroz için karakteristik olan patolojik olaylar dizisinde görev alır. Ürotensin-II ise endotelin-1'den çok daha vazokonstrüktif bir peptid olup, vasküler yapı ile ilgili birçok hastalığın etyopatogenezinde yer almaktadır. Çalışmamız, vasküler sisteme ilişkin patolojilerin rol aldığı sistemik sklerozda bu vazoaktif peptid düzeylerinin nasıl değiştiği ve hastalığın klinik ve laboratuvar özellikleri ile arasında ilişki olup olmadığını belirlemek amacıyla yapıldı.

Çalışmaya, Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) kriterlerine göre sistemik skleroz tanısı almış 55 hasta ile hasta grubuna benzer yaş ve cinsiyette 30 sağlıklı kişi alındı. Hastaların değerlendirilmesinde; Modifiye Rodnan Deri Skorlaması, Valentini Hastalık Aktivite İndeksi, Hastalık Şiddet İndeksi ve Fonksiyonel Skorlama Anketi kullanıldı. Plazma endotelin-1 ve ürotensin-II seviyeleri immunoassay yöntemiyle ölçüldü.

Sistemik sklerozlu hastaların endotelin-1 düzeyi ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.006$). Hastalık tipi ve aktivitesi ile endotelin-1 düzeyi ortalamaları arasında ilişki bulunmazken ($p>0.05$); sadece kardiyovasküler tutulumu olan hastaların endotelin-1 düzeyi ortalaması yüksek bulundu ($p=0.038$). Hastaların ürotensin-II düzeyi ortalamaları da kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek idi ($p=0.003$). Ürotensin-II düzeyi ortalaması ile hastalık tipi, aktivitesi ve organ tutulumu varlığı arasında bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Ayrıca endotelin-1 ve ürotensin-II düzeyi ortalamaları arasında pozitif yönde korelasyon tespit edildi ($r=0.887$, $p=0.000$).

Sonuç olarak; endotelin-1 ve ürotensin-II düzeylerinin sistemik skleroz hastalarında yüksek bulunması nedeniyle bu iki vazoaktif peptidin hastalığın patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik Skleroz, Endotelin-1, Ürotensin-II

ABSTRACT

ASSOCIATION BETWEEN CLINICAL FINDINGS AND LEVEL OF ENDOTHELIN-1 AND UROTENSIN-II IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

Dr. Yavuz PEHLİVAN

Residency Thesis, Department of Internal Medicine

Supervisor: Assos. Prof. Dr. Ahmet Mesut ONAT

January-2009, 73 pages

Systemic sclerosis is a multisystemic collagen tissue disorder with an unknown etiology. Endothelin-1 is a vasoconstrictive peptide and has a role in pathological changes which is characteristic for systemic sclerosis. Urotensin-II is more vasoconstrictive peptide than endothelin-1 and found in many diseases' etiopathogenesis associated with vascular structure. This study is aim to determine the levels of vasoactive peptides and comparison of clinical and laboratory findings in systemic sclerosis that include pathology of vascular system.

In this study, we included 55 systemic sclerosis patients diagnosed as American College of Rheumatology criteria and 30 healthy control with similar age and sex. We used Modified Rodnan Skin Scoring, Valentini Disease Activity Index, Disease Severity Index and Functional Scoring Survey for evaluation of patients. Plasma endothelin-1 and urotensin-II levels are measured by immunoassay method.

The mean level of endothelin-1 is found statistically high in systemic sclerosis' patients than control group ($p=0.006$). There is no association between endothelin-1 level and the type of disease and activity ($p>0.05$); however, the level of endothelin-1 is found statistically high in systemic sclerosis' patients involving cardiovascular system ($p=0.038$). Also the mean level of urotensin-II is found statistically high in patients ($p=0.003$). But no association is found between disease type, activity, involvement of organs ($p>0.05$). Furthermore, we found a positive correlation between mean level of endothelin-1 and urotensin-II ($r=0.887$, $p=0.000$).

As a result; we concluded that endothelin-1 and urotensin-II have role in pathogenesis of systemic sclerosis due to findings of high levels of these two vasoactive peptides in patients.

Keywords: Systemic Sclerosis, Endothelin-1, Urotensin-II

KISALTMALAR

ACE:	Anjiotensin konverting enzim
ACR:	American College of Rheumatology
ANA:	Anti-nükleer antikor
Anti RNP:	Anti-ribonükleer protein
ASA:	Anti-sentromer antikor
CRP:	C-reaktif protein
DLCO:	Akciğer karbonmonoksit diffüzyon testi
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ESR:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ET-1:	Endotelin-1
FVC:	Fonksiyonel vital kapasite
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
ICAM:	İntersellüler Adezyon Molekülü
NOS:	Nitrik oksit sentatazlar
NSAİD:	Non-steroid antiienflamatuar ilaç
PAB:	Pulmoner Arter Basıncı
PHt:	Pulmoner Hipertansiyon
RA:	Romatoid Artrit
RF:	Romatoid Faktör
Rf:	Raynaud Fenomeni
SLE:	Sistemik Lupus Eritomatozus
SS-A/SS-B:	Anti-Ro/Anti-La
SSk:	Sistemik Skleroz
TGF:	Transforming growth factor
U-II:	Ürotensin-II
VAS:	Visual Analog Skala
YRBT/HRCT:	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografisi

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1: ACR Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri	5
Tablo 2: Sistemik Skleroz Ayırıcı Tanısı	5
Tablo 3: Limitli ve Diffüz Sistemik Skleroz Arasındaki Klinik Farklılıklar ...	6
Tablo 4: Sistemik Sklerozun Sınıflandırılması	7
Tablo 5: Avrupa Skleroderma Çalışma Grubu Aktivite İndeksi	8
Tablo 6: Sistemik Sklerozda Kalp Hastalığı Tedavisi	19
Tablo 7: Çalışmaya Alınan Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Hastalık Tipine Göre Dağılımı	32
Tablo 8: Çalışmaya Alınan Hastaların Serolojik Tetkik Sonuçlarının Hastalık Tipine Göre Dağılımı	33
Tablo 9: Çalışmaya Alınan Hastaların Hastalık Aktivitesine İlişkin Verilerinin Hastalık Tipine Göre Dağılımı	33
Tablo 10: Çalışmaya Alınan Hastaların Organ ve Sistem Tutulumuna İlişkin Verilerinin Hastalık Tipine Göre Dağılımı	34
Tablo 11: Çalışmaya Alınan Hastaların Aldıkları Tedavilere İlişkin Verilerinin Dağılımı	35
Tablo 12: Çalışma Kapsamına Alınan Bireylerin Endotelin-1 Düzeyi Ortalamalarının Gruplara Göre Dağılımı	35
Tablo 13: Çalışmaya Alınan Hastaların Endotelin-1 Düzeyi Ortalamalarının Hastalık Tipi ve Aktivitesine Göre Dağılımı	36
Tablo 14: Çalışmaya Alınan Hastaların Endotelin-1 Düzeyi Ortalamalarının Organ ve Sistem Tutulumu Durumuna Göre Dağılımı	37
Tablo 15: Çalışma Kapsamına Alınan Bireylerin Ürotensin-II Düzeyi Ortalamalarının Gruplara Göre Dağılımı	37
Tablo 16: Çalışmaya Alınan Hastaların Ürotensin-II Düzeyi Ortalamalarının Hastalık Tipi ve Aktivitesine Göre Dağılımı	38
Tablo 17: Çalışmaya Alınan Hastaların Ürotensin-II Düzeyi Ortalamalarının Organ ve Sistem Tutulumu Durumuna Göre Dağılımı	39
Tablo 18: Çalışma Kapsamına Alınan Hastaların Bazı Özellikleri ile Endotelin-1 ve Ürotensin-II Düzeylerinin Korelasyonu	39

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1: Sklerodermada Cilt Tutulumunun Seyri	11

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Skleroz (SSk), bağ dokusunun fibrozis ile seyreden kronik bir hastalıdır. Ciltte, dolaşım sisteminde, sinoviyumda, kas iskelet sisteminde başta gastrointestinal sistem, kalp, akciğer ve böbrekler olmak üzere iç organlarda fibroze bağlı değişikliklere yol açar. En belirgin klinik özellik ciltte kalınlaşma olduğu için skleroderma tanımı hastalığın sistemik özelliklerine rağmen daha yaygın olarak kullanılmaktadır (1).

Sistemik Sklerozun patolojisi; dokularda artan fibrozis, küçük damarlarda vaskülopati ve anormal otoimmün yanıtı dayanmaktadır. Otoimmünite kendini hastalığa özgü ve dolaşan otoantikorların varlığı ile gösterir. Fibroblastların disfonksiyonu sonucunda hücre dışı matriks proteinlerinin yapımı ve depolanması artar ve neticede ciltte ve iç organlarda fibrozis gelişir. Endotel hücre disfonksiyonu sonucunda ise Raynaud fenomeni (Rf), kapiller bozulma, endotel hasarı ve artmış apoptozis ile vasküler zedelenme ve damar tonüsünde bozukluklar ortaya çıkar. Hastalığa yatkınlıkta veya farklı klinik tabloların ve organ hasarının gelişmesinde, mevcut genetik yapının yukarıda sayılan üç temel patolojiye olan etkileri rol oynayabilir. Sonuç olarak, henüz kesin olarak bilinmeyen çevresel ve genetik faktörlerin, otoimmün yönü daha belirgin olan bu hastalığı ortaya çıkardığına inanılmaktadır (1).

Endotelin-1 (ET-1) potent bir vazokonstriktör peptid olup endotelial hücrelerden ve aktive olmuş makrofajlardan üretilir. Endotelin-1'in endotel hücrelerden salınması anjiotensin-II, arginin, vazopressin, TGF- β ve IL-1 gibi sitokinler tarafından düzenlenmektedir. Ayrıca mitojenik ve sitotoksik özelliği ile invitro olarak fibroblastlarda, mesangial ve vasküler düz kas hücrelerinde artışa neden olmaktadır (2). Günümüzde skleroderma patofizyolojisinde; ET-1'in hastalığın hem erken hem geç döneminde yeri olduğunu belirten güçlü kanıtlar vardır (3). Bu proteinin hastaların vücut sıvılarında ve doku örneklerinde yüksek olduğu ve erken dönem hastalarda ET-1'in ve reseptör bağlayıcı protein düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Artmış ET-1 düzeyleri pek çok doku ve organda özellikle damarlar, akciğer, deri ve böbrek tutulumu olan hastalarda da gösterilmiştir (4). Bu bilgiler ET-1'in inflamasyon, vaskülopati, doku yeniden

biçimlenmesi ve fibrozu gibi çok sayıda patolojik süreçte önemli bir rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Son yıllarda ET-1 reseptör blokaj çalışmaları ile de SSK'nın fizyopatolojisindeki ET-1'in rolü gösterilmiş ve bu tedavi modalitesi ile önemli oranda mortalite ve morbidite azalması sağlanmıştır (5,6).

Ürotensin, vücutta pek çok dokuda farklı etkileri bulunan bir peptid olup, ET-1'e göre arterler üzerinde 50 kat, venler üzerinde ise 10 kat daha fazla vazokonstriktör etkiye sahiptir (7). ET-1 insan vücudunda çoğu damarda aynı yönde vazokonstriksiyon oluştururken, ürotensin-II (U-II)'nin damarlar üzerindeki etkisi damar yatağına ve damar çapına bağlı olarak değişmektedir. ET-1 ve U-II damar üzerine potent mitojenik, pro-inflamatuar ve pro-oksidatif özelliklere sahiptir. Dolayısıyla kardiyovasküler ve renal hastalıkların patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir (8). Son yıllarda yapılan çalışmalarda U-II'nin pulmoner hipertansiyon patofizyolojisinde de rol oynadığı gösterilmiştir (9). Literatürde U-II'nin skleroderma patolojisindeki yeri hakkında herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ancak Rf, kapiller bozulma, endotel hasarı, vaskülopati ve damar tonüsünde bozulma, pulmoner hipertansiyon, renal kriz, dijital ülser ve gangrenleri gibi vasküler sisteme ait birçok patolojinin birlikte görüldüğü sklerodermanın fizyopatolojisinde U-II'nin yerinin olabileceği düşünülmektedir.

Patogenezi tek bir hipotez ile açıklanamayan SSK'nın hem diffüz hem de limitli tipinin erken ve geç döneminde cilt, dolaşım sistemi, sinoviyum, kas iskelet sistemi, gastrointestinal sistem, kalp, akciğer ve böbreklerde fibrozise bağlı değişiklikler yaparak morbidite ve mortaliteye neden olmaktadır. Son 20-30 yıl içerisinde eskiye göre mortalite oranları oldukça azalmış olsa da, tedavi ile 'kür' sağlanması halen mümkün olamamaktadır. Tedavi ile ilgili sorunların en önemli nedenlerinden birisi, hastalığın etyolojisinin tam olarak aydınlatılamamış olmasıdır (1). Etyopatogenezin açıklanmasına yönelik yapılan çalışmalarla elde edilen yeni bilgilerle belki de yeni tedavi modalitelerinin gelişmesi sağlanacaktır. Bu bilgiler doğrultusunda; çalışmamız SSK'lu hastaların klinik özellikleri ile ürotensin-II ve endotelin-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİSTEMİK SKLEROZ (SKLERODERMA)

Sistemik skleroz (SSk) klinik olarak bağ dokusu birikimine bağlı olarak ciltte, dolaşım sisteminde, sinoviyumda, kas iskelet sisteminde başta gastrointestinal sistem, kalp, akciğer ve böbrekler olmak üzere iç organlarda fibrozise bağlı değişikliklerle karakterize olan etyolojisi bilinmeyen kronik multisistemik bir hastalıktır (1).

2.1.1. Epidemiyoloji

Sistemik skleroz, tüm coğrafi alanlarda ve tüm ırklarda görülmektedir. Her yıl hastaneye başvuran 1.000.000 kişinin 20'si sistemik skleroz tanısı almaktadır (10). Bu, hastaların klinik özellikleri ile yapılan prevelans çalışmasında ise her 1.000.000 kişide 4 ile 253 vaka arasında değişmektedir (11,12). Kadınlarda, erkeklere göre yaklaşık 3 kat daha fazla görülmekle birlikte doğurganlık yaşlarında bu fark 15 kata kadar çıkmaktadır. Hastalığın görülme yaşı 30-50 arasında değişirken, çocukluk çağında ve 80 yaşından sonra nadirde olsa rapor edilmiş vakalar bulunmaktadır (13).

2.1.2. Etiyoloji

Hastalığın etyolojisi tam bilinmemektedir. Ancak genetik ve çevresel faktörlerin etyolojide yeri olduğu bilinmektedir.

a) Genetik Faktörler: Genetik faktörler hastalığın ortaya çıkışından tamamen sorumlu değildir, ancak genetik yatkınlık tetikleyici olabilir (14). SSk'nın etyolojisinde genetik faktörlerin olduğu değişik çalışmalarda gösterilmiştir (15). Bazı SSk hastalarında genetik polimorfizmler gösterilmiştir. Bunlar Anjiotensin konverting enzim (ACE), Nitrik oksit sentataz (eNOS), B hücre yüzey proteini ve antijen reseptörü (CD19) ve PTPN22'dir (12-15). Antisentromer ve antitopoizomeraz antikorları bulunan SSk hastaları ile PTPN22 geni polimorfizmi arasında bir ilişki bulunmuştur (16). Bağ dokusu büyüme faktörü, hastalardan elde edilen biyopsi örneklerinde ve hastaların

derilerinden elde edilen fibroblast kültürlerinde de artmış olarak bulunmuştur (17,18).

b) Enfeksiyon Ajanları: Sitomegalovirus, hücreler üzerindeki etkileri ile vasküler, fibrotik ve immunolojik değişikliklere çeşitli hücreleri etkileyerek neden olmaktadır (14). B. Burgdorferi enfeksiyonu ile lokalize SSk arasında bir ilişki olduğu iddia edilmiştir (19).

c) Çevresel Faktörler: Bir çok çevresel ajanın SSk'ya neden olabileceği söylenmiştir. Silika tozlarına maruz kalan taş işçilerinde SSk sıklığının arttığı yine benzer kümelenme Güney Amerika'daki altın madeni işçilerinde ve Amerika'daki kömür madeni işçilerinde görülmektedir (20,21). Petrol kaynaklı toksik maddeler ve vinil klorid maruziyetinin SSk benzeri sendromlara yol açabileceği söylenmektedir. Bu maddeye maruziyet vasküler değişikliklere (raynaud fenomeni, telenjektazi, tırnak dibi kapiller değişiklikler) neden olurken, deri değişikliklerine neden olmamaktadır (22). 1980'li yılların sonlarında L-triptofan maruziyeti toksik epidemik SSk benzeri hastalık olan eozinofil myalji sendromu meydana getirmiştir. Bu maddeye maruz kalan kişilerde nöropati ve myopatik özellikleri olan deri sertleşmesi olmaktadır (23).

d) İlaçlar: Çeşitli ilaçların SSk benzeri sendrom gelişmesiyle ilişkili olduğu bilinmektedir. Bleomisin hayvan deneylerinde deri ve akciğerde fibrozise yol açtığı bilinmektedir. Bleomisinli kemoterapi alan bazı hastalarda Rf ile birlikte olan SSk vakalarının geliştiği görülmüştür (24). SSk benzeri hastalığa yol açabilecek potansiyel diğer ilaçlar; pentozasin, kokain ve taxan gurubu kemoterapötik ilaçlardır (25).

e) Mikroşimerizm: Kadınlar doğumdan sonra yıllar boyunca fetal orjinli immunolojik kök hücrelerini barındırırlar. SSk'lı kadın hastalarda bazı fetal hücrelerin sağlıklı kadınlara göre artmış olduğu gösterilmiştir. Yine SSk'lı erkek çocuğu olan hastaların otopsi materyallerinin incelenmesinde en az bir organlarında erkek kökenli hücrelere rastlanılmıştır (26).

2.1.3. Tanı Kriterleri

Sistemik Sklerozun epidemiyoloji ve doğal gidişine göre iki ana alt tipi mevcuttur. American College of Rheumatology (ACR) tarafından 1980 yılında

sınıflandırmayı daha iyi ortaya koyabilmek için yapılan çok merkezli çalışmanın ardından tanı kriterleri oluşturulmuştur. Bu sınıflandırmada majör kriterlere ilaveten iki minör kriterin varlığı gerekmektedir (Tablo 1). Hastaların semptomlarının iki yıldan daha az sürmesi şartı arandığı için pek çok limitli skleroderma hastası tanımlamanın dışına çıkmaktadır. Skleroderma hastalarının %97'sinde bir majör ve iki veya daha fazla minör kriter bulunurken, limitli skleroderma için bu kriterlerin sensitivitesi %69'dur. Sistemik lupus eritematozus (SLE), polimiyozit/dermatomiyozit ya da romatoid artrit (RA) hastalarının sadece %2'sinde bu kriterler bulunmaktadır. Bu yüzden benzer klinik özellikleri bulunan hastalıklar da akılda tutulmalıdır (Tablo 2). Ancak bu kriterler içerisine ve giderek artan bilgiler ışığında serolojik ve diğer bazı laboratuvar bulgularının o dönem için eklenemediği de unutulmamalıdır (27).

Tablo 1: ACR Sistemik Skleroz Tanı Kriterleri

Majör Kriter
Parmaklarda ve metakarpofalangeal ya da metatarsofalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte simetrik kalınlaşma, sertleşme ve indurasyon bulunmasıdır. Bu değişiklikler ekstremitelerin tümünü, yüz, boyun ve gövdeyi etkileyebilir. (%91 duyarlılık ve %99'dan fazla özgüllük)*
Minör Kriterler
1. Sklerodaktili
2. Dijital 'pitting' skar ya da pulpa atrofisi
3. Bibaziller pulmoner fibrozis

*Lokalize skleroderma veya psödoskleroderma hariç

Tablo 2: Sistemik Sklerozun Ayırıcı Tanısı

Benzer şekilde prezente olanlar	Benzer organ tutulumu olanlar
SLE	Primer pulmoner hipertansiyon
RA	Primer biliyer siroz
İnflamatuvar myopatiler	İdiyopatik pulmoner fibrozis
Cilt kalınlaşması ile seyreden hastalıklar	
Parmakları tutanlar	Parmakları etkilemeyenler
Diabetik dijital skleroz	Sklerödem
Vinil klorid hastalığı	Eozinofilik fasitis
Vibrasyon sendromu	Eozinofili myalji sendromu
Bleomicine bağlı skleroderma	Yaygın subkutan morfea
Kronik refleks sempatik distrofi	Amiloidoz
Amiloidoz	Karsinoid Sendrom
Akrodermatit	Pentazosine bağlı skleroderma
Skleromiksödem	Mammoplastiye bağlı fibrozis

2.1.4. Sınıflandırma

Uzun süre önce tanımlanan CREST (kalsinozis, Raynaud fenomeni, özefagus dismotilitesi, sklerodaktili ve telenjiyektazi) sendromunun, yine uzun süre SSk'dan farklı bir kavram olduğu düşünülmüş ve bu hastalığa ait 5 özelliği sağlamayan hastalar ekarte edilmiştir (28). Diffüz skleroderma tanısı konulan hastaların ileri dönemde bu 5 bulguyu da geliştirebilmeleri nedeniyle isimlendirmede karışıklıklar yaşanmıştır. Zamanla saptanan antisentromer ve antitopoizomeraz gibi sklerodermaya özgü antikorlar sayesinde ve klinik tablolardaki farklılıkların ayırd edilmesi ile ilk kez 1988 yılında diffüz ve limitli skleroderma ifadeleri kullanılmıştır (29). Limitli ve diffüz SSk arasındaki klinik farklılıklar Tablo 3'de görülmektedir.

Tablo 3: Limitli ve Diffüz Sistemik Skleroz Arasındaki Klinik Farklılıklar

Limitli skleroderma	Diffüz skleroderma
• Raynaud erken başlar. • Pafi ödem, geçici veya kalıcıdır. • Hafif artralji ve halsizlik. Tendon krepitasyonu yoktur. • Cilt kalınlaşması geç olur, ellerde ve yüzde kısıtlıdır. • Telenjiyektaziler ve kalsinozis sıktır. Erken dönemde olur. • Ciddi pulmoner hipertansiyon olur. • Özefagus tutulumu olur. • Parmak uçlarında iskemi • Antisentromer antikor	• Raynaud yeni veya geç başlar. • Eller ve ayaklar ödemlidir. • Halsizlik akut başlar. Ciddi artralji ve tendon krepitasyonu • Cilt kalınlaşması erkendir, yukarıya ekstremitelere ve gövdeye doğru ilerler. • Telenjiyektaziler ve kalsinozis ileri dönemde oluşur. • Ciddi pulmoner fibrosis olur. • Özefagus tutulumu, bazı intestinal sorunlar görülür. • Proksimal interfalangeal eklem dorsemlerinde ve parmak uçlarında iskemi • Kardiyomyopati ve aritmiler • Renal kriz • Anti-Scl-70 • Anti-RNA-polymerase III

Ancak SSK'un bu iki temel alt grubu dışında 3 alt grubu daha vardır ve böylece SSK 5 alt grupta incelenir (Tablo 4).

Tablo 4: Sistemik Sklerozun Sınıflandırılması

- **Diffüz skleroderma:** Yüzde, distal-proksimal ekstremitelerde ayrıca gövdede cilt tutulmuştur.
- **Limitli skleroderma:** Cilt kalınlaşması dirsek ve diz altındadır, yüz ve boyun da tutulabilir. CREST sendromu da limitli sklerodermadır.
- **Sine skleroderma:** vasküler tutulum ve organ tutulumuna seroloji de eşlik eder, ama klinik olarak belirgin cilt tutulumu yoktur.
- **Çakışma sendromu (overlap):** SSK'un tüm bulguları karşılanırken; SLE, RA veya inflamatuvar kas hastalıklarının da özellikleri eklenir.
- **Ayırddilemeyen (undiferansiyel) kollajen doku hastalığı:** Raynaud fenomeni ile beraber SSK'un klinik ve/veya laboratuvar özellikleri eşlik eder. Bunlar sklerodermaya özgü antikorların varlığı, anormal tırnak yatağı kapilleroskopisi, parmak ödemi ve iskemik zedelenme şeklinde olabilir.

2.1.5. Hastalık Aktivitesi

Sklerodermada hastalık aktivitesini değerlendirmek için ideal bir klinik ölçüm veya laboratuvar testi mevcut değildir. Hastalık aktivitesinin derecesi hastalığın şiddeti-organ hasarı ile veya organ veya sistemlerde kalıcı fonksiyon kaybı ile karıştırılabilir (30).

Klinik takipte derinin aralıklı olarak değerlendirilmesi hastalığın seyri ve evresini belirlemek açısından önemlidir. Bu amaçla kullanılan Modifiye Rodnan Skorlaması, deri palpasyonu ile deri kalınlaşmasını ölçen güvenilir bir semikantitatif yöntemdir. Hastalığın erken dönemindeki deri tutulumu ile geç dönemdeki incelmış (atrofik), ileri derecede sertleşmiş deriden ayırt etmek önemlidir. Geç dönemde deri sıklıkla normal deriden daha ince ve daha az esnektir. Derinin palpasyon ile değerlendirilmesi deri ve diğer organların inflamasyon düzeyini göstermeyebilir. Değiştirilmiş Rodnan deri kalınlığı skorlaması ile vücut 17 alana bölünür ve her alana 0-3 arası (0; normal deri, 1; hafif derecede deri tutulumu, 2; deri iki parmak ucu arasında tutulamayacak

kadar sert, 3; deri cilt altı dokulara tamamen yapışmış) verilen puanlar hesaplanarak toplam skor elde edilir (Ek-2) (31).

Avrupa Skleroderma Çalışma Grubu tarafından 2001 yılında aktivite değerlendirme çalışması yapılmıştır. Bu çalışmanın en büyük eksikliği; C-reaktif protein (CRP), akciğerin yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografisi (YRBT), tendon krepitasyonları, parmak ülserleri gibi pek çok önemli bulgunun değerlendirmeye katılmamış olmasıdır. 0-10 arasında yapılan bu skrolama, hastanın son 1 ay içerisindeki klinik değişimini değerlendirmeye çalışmakta, fakat hasta uzun süreden beri aktivite bulgusunu taşıyorsa bunu saptayamamaktadır (Tablo 5) (32).

Tablo 5: Avrupa Skleroderma Çalışma Grubu Aktivite İndeksi

Kriterler	Puan
Modifiye Rodnan deri skoru >14	1.0
Sklerodema	0.5
Son ayda deri değişikliği*	2.0
Digital nekroz	0.5
Son ayda vasküler değişiklik*	0.5
ESH>30 mm/1 saat	1.5
Akciğer difüzyon kapasitesi <%80	0.5
Kardiyopulmoner semptomlarda değişiklik*	2.0
Muayenede artrit	0.5
Serum kompleman düzeyinde azalma	1.0
Toplam hastalık aktivite indeks skoru	10
* Hasta tarafından değerlendirilir.	

Medsgar ve Uluslararası SSk Çalışma Grubu tarafından geniş bir popülasyonda her bir major organ tutulumunun değerlendirmeye alınması ile hazırlanan, hastalık şiddetini kantitatif olarak değerlendiren bir başka skorlamada her bir patoloji 0-4 puanla değerlendirilmiş ve bunların toplamaları ile yorumlama yapılmıştır. Bu indeks aktiviteyi değerlendirmede, takipte ve klinik çalışmalarda daha uygun gibi görünmektedir (Ek-5) (33).

2.1.6. Patogenez

Sistemik Sklerozun karmaşık patogenezini açıklayabilecek tek bir hipotez mevcut değildir. Ancak klinik ve patolojik tablo; fibroblastlar, endotel hücreleri ve

immün sistemin özellikle T ve B lenfositleri üzerine kurulmuştur. Bu üç bileşende gelişen ve tam olarak açıklanamamış fonksiyonel bozukluklar; cilt ve organlarda şiddetli ve sıklıkla ilerleyici fibrozis, küçük arter ve arteriyol lümenlerinde hasarlanma ile humoral ve hücrel immünitede değişikliklere neden olurlar. İmmün sistemdeki bozukluklar; bir kısmı hayli özgün otoantikör yapımı ile lenfokin ve büyüme faktörü kontrolünde bozulmaya yol açarlar. SSK'da fibroblastlarda yapılan farklı kollajenleri ve ekstrasellüler matriks proteinlerini kodlayan genlerin kontrolsüz aktivasyonu vardır. Retiküler dermiste benzer tipte kollajen lifleri birikir ve papiller dermis incelir. Başlangıç evrelerinde, T hücrelerinden zengin mononükleer iltihabi infiltrasyon, dermal vasküler yapıyı özellikle retiküler dermis ve cilt altı yağ dokusu sınırında sarar. Adipöz bölgelerde ve kıl köklerindeki bu perivasküler birikim sonucunda zamanla yağ follikülleri tıkanarak atrofi gelişir (34).

Vasküler lezyonlar intimal proliferasyon gösterirler. Arteriyel ve arteriyoller yapılarında lümen daralır. Kapiller yatağın kaybı, in-vivo olarak tırnak dibi kapilleroskopisi yardımı ile de görülebilir (34). Kapiller kıvrımların düzgün dizilimi kaybolur. Ortaya çıkan avasküler alanlar, telenjektaziler, dilate dermal kapiller yumaklardır. Hem fibrotik hem de vasküler patoloji akciğerlerde de görülür. Limitli tip SSK'da belirgin olarak intimal proliferasyon ve media kısmında daralma ortaya çıkar. Sonuçta pulmoner hipertansiyon (PHt) gelişir. Pulmoner fibrotik lezyonun başlangıç döneminde alveoler alanlarda inflamasyon vardır. Normalde ince olan alveolar interstisyel yapı, kollajen artışı ile kalınlaşır ve alveolar boşluk kapanır. Bu durum gaz alışverişini bozar ve alveolo-arteriyel PO_2 artar (35).

Hem miyokard hem perikartta patolojiler olabilir. Nadiren, fibrozis nedeniyle konstrüktif perikardit gelişebilir. Miyokard damarlarında da tipik intimal proliferasyon ve lümende daralma ortaya çıkar. Zaman içinde band nekrozları oluşmaya başlar.

Gastrointestinal sistemin her hangi bir alanı tutulabilir. En sık özefagus etkilenir, ancak incebağırsağın üst kısımları, mide ve kolon da tutulabilir. Lamina propriya üzerinde, submukozada, mürsküler tabakada perivasküler inflamasyon

görülür. Bu inflamasyon, cilt patolojisi ile neredeyse aynıdır. Giderek ilerleyen fibrozis sonrasında peristaltizm bozulur. Müsküler tabakanın bozulması ile geniş ağzılı divertiküller meydana gelir.

Küçük renal arter ve arteriyoller böbrekte en fazla etkilenen yapılardır. Damar patolojisi burada da aynıdır. Glomerül bazal membranında diabetes mellitustaki gibi kalınlaşma başlar, ama glomerülo nefrit yoktur. Her bir glomerülün kapiller yatağı aynı patolojiyi sergiler ve zamanla vaskülaritesi kaybolan glomerül kapanır. Devam eden süreçte iskemik renal kortikal infarktlar ve son dönem böbrek yetmezliği ortaya çıkar (36).

2.1.7. Klinik Bulgular

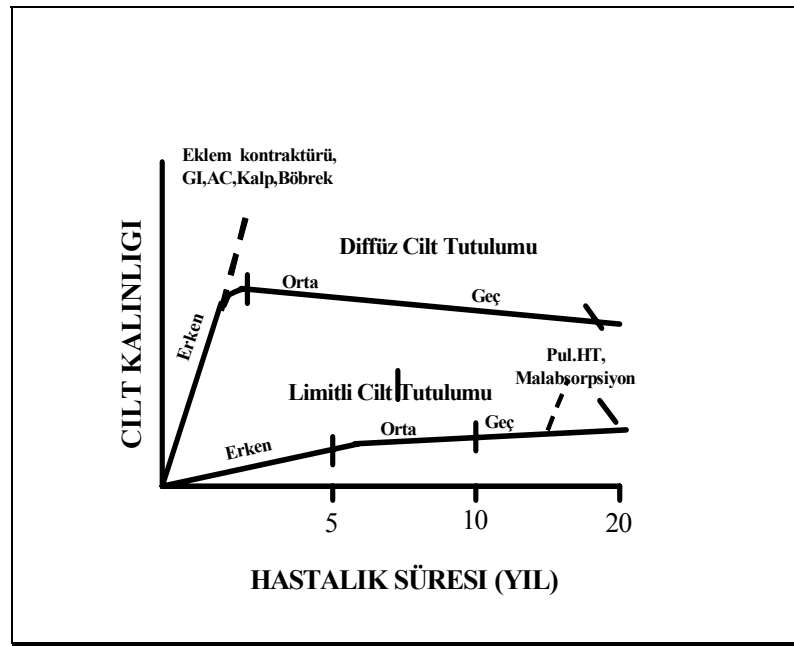
Sistemik Skleroz; spesifik iç organ tutulumu olan, kronik-katabolik bir süreçte cilt problemlerinin sistem tutulumlarına farklı kombinasyonlarda eşlik ettiği geniş bir semptomlar tablosudur. Halsizlik, çabuk yorulma ve gastrointestinal sistem tutulumu olmaksızın kilo kaybı, sıkça görülen bulgulardır. Hastaların çoğunda SLE ve RA'da olduğu gibi, sistemik semptomlarda alevlenme ve yatışma periyodları gözlenir. Hastalığın nadir görülmesi, nedeninin bilinmiyor olması, etkili tedavinin yokluğu ve hastalığa bağlı kozmetik problemler hastaları psikolojik olarak etkileyen önemli faktörlerdir (37).

a) Cilt Bulguları: Başlangıçta hastalar özellikle sabahları artan katılaşmış, şişkin parmaklardan yakınırırlar (ödematöz faz). El ve parmaklarda gelişen ödem gode bırakabilir. Ön kol, bacaklar, ayak ve yüzde de ödem gelişebilir. Birkaç hafta ya da birkaç aylık sürede ödematöz faz sona erer ve ciltte kalınlaşma ve sıkılaşma (induratif faz) başlar. Limitli kutanöz formda, cilt değişiklikleri parmaklar, el ve yüzle kısıtlanırken; diffüz formda en distal kısımlardan başlayan cilt tutulumu değişken bir hızla ön kol, üst kol, uyluklar, göğüs ön-üst bölümü ve karın bölgesine yayılır.

Etkilenen cilt parlak, gergin, kalınlaşmış ve cilt altı dokuya sıkıca yapışıktır. Bu dönemde dermis belirgin bir şekilde kalınlaşmış, epidermis ise incelmıştır. Bu durum cilt kırışıklıklarının kaybolmasına, kılların dökülmesine, derinin terleme ve yağlanması azalmaya yol açar. Yüz görünümü karakteristik olarak hareketsiz ve ifadesizdir. Dudaklar ince ve radial

kırıxıklıklarla çevrilidir, ağız açıklığı azalmıştır (mikrostomia). Birkaç yıl sonra cilt yumuşama eğilimine girer (atrofik faz). Bu dönemde en dikkat çekici bulgu, parmak ve yüzde gelişen yaygın dilate kapiller luplar ve venüllerden oluşmuş telenjektazilerdir.

Hastalık tipi ve süresine göre cilt tutulumunun seyri Şekil-1’de görülmektedir. Cilt tutulumunun seyri, iki majör form arasında belirgin farklılık gösterir. Limitli formda cilt tutulumu organ tutulumu ile korelasyon göstermez ve yıllar sonra cilt kalınlaşması ya tamamen düzelir ya da minimal düzeyde kalır.



Şekil 1: Sklerodermada Cilt Tutulumunun Seyri

Diffüz formda cilt kalınlaşması erken dönemde hızla artar ve 1-2 yılda en yüksek düzeye ulaşır, eklem kontraktürleri ve iç organ tutulumu ile pozitif korelasyon gösterir. Cilt kalınlaşmasının yaygınlığı, organ tutulumu ile ilişkisi nedeni ile prognoz açısından önemlidir. Maksimal cilt kalınlaşması geliştikten sonra, ciltte yavaş fakat farkedilir bir düzelme olur. Ciltteki düzelme hemen her zaman göğüs ön duvarı, karın cildi gibi son etkilenen alanlarda başlar. Cilt kalınlaşmasına kalıcı hiperpigmentasyon eşlik edebilir. Bu değişiklik en belirgin olarak kıl folliküllerinde oluşur ve çevreleyen hipopigmente alanlarla “tuz-biber” görünümüne yol açar (37).

b) Raynaud fenomeni: Rf, sklerodermalı hastaların yaklaşık olarak %90'ında hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkar ve bu hastaların hemen hemen tümünde yıllar veya dekatlar sonra hastalığın limitli formu gelişir. Diffüz formda hastalığın başlangıç bulgularını; sıklıkla ellerde diffüz şişlik, ciltte kalınlaşma, artrit ve spesifik iç organ tutulumu oluşturmaktadır. Bu bulgular Rf ile eş zamanlı olarak ya da Rf geliştikten sonra 1-2 yıl içinde ortaya çıkar. Nadiren bir grup hastada Rf hiç gelişmez (38).

Rf'li hastalarda parmak uçlarında pitting skar bırakarak iyileşen, küçük iskemik nekroz ya da ülserasyonlar sık görülür. Parmakların distalinde gangren gelişebilir. Soğuk ya da emosyonel strese karşı normal vazokonstriktör yanıt, anatomik tıkanıklığın varlığında arteriyel lümende tam ya da tama yakın tıkanıklık oluşmasına yol açar. Primer Rf'de dijital iskemiye takiben gelişen reaktif hiperemi, sklerodermalı hastalarda görülmez. Buradan, hastalarda gelişen doku iskemilerinin geri dönüşümsüz olduğu yorumu yapılabilir (39).

c) Kas-İskelet Sistemi: El küçük eklemlerinde, el bileklerinde, diz ve ayak bileklerinde yaygın artralji ve sabah tutukluğu erken dönem sklerodermada tipik olarak görülen semptomlardır ve bazen erken romatoid artriti düşündürülebilir. Klinik olarak sinovit sık görülmese de bazı hastalarda eroziv artropati gelişebilir (40).

Eklem hareketi sırasında, özellikle avuç içi, dirsek, el bilek, parmak, diz ve ayak bileklerinde tendon krepitasyonu palpe edilebilir, ağrılı ya da asemptomatik olabilir. Tendon krepitasyonu, sıklıkla hızlı ilerleyen cilt değişikliklerinin habercisidir. Fleksör tenosinovit el bileğinde karpal tünel sendromu gelişmesine yol açabilir. Fleksiyon kontraktürleri kısmen tendinöz ya da periartiküler fibrozis ve kısalmadan kaynaklanır. Özellikle parmak, el bilek, dirsek ve ayak bileklerinde yaygın olarak gelişen kontraktürler, diffüz formda hastalık başladıktan sonra birkaç ay içinde belirgin hale gelir. En sık görülen kemik anormalliği distal falanks uçlarının kısmi rezorbsiyonudur ve nedeninin iskemi olduğu düşünülmektedir (41,42).

Olguların çoğunda eklem kontraktürü ya da kronik hastalığa bağlı olarak kasların kullanılmaması sonucunda iskelet kasında kuvvetsizlik ve atrofi gelişir.

Hastaların yaklaşık %20'sinde primer myopati mevcuttur. Hastaların bir kısmında ise daha belirgin olarak polimiyozitin elektrofizyolojik, biyokimyasal ve patolojik kanıtları ile karakterli kas güçsüzlüğü gelişebilir. Bu grup polimiyozit-skleroderma çakışma sendromu adı altında değerlendirilir (41,42).

d) Gastrointestinal Sistem: Hastalığın CREST varyantında dudak ve yanak mukozasında telenjiektaziler mevcuttur. Mikrostromi ve dudaklarda incelleme sık görülür. Bazı hastalarda temporomandibular eklem tutulumu ağız açıklığını daha da azaltabilir. Muköz membran ve dil papillalarında gelişen atrofi tat duyusunda bozulmaya yol açabilir. Hastaların yaklaşık %30'unda, fibrozisten dolayı periodontal membranda kalınlaşma gözlenir. Ginigivitle birlikte lamina dura kaybı sıklıkla diş kaybına yol açar. El kontraktürleri, ağız açıklığında azalma gibi mekanik engellerle birlikte, eşlik eden Sjögren sendromu ağız hijyeninin korunmasını zorlaştırır (43).

Sklerodermada her iki hastalık alt grubunda en sık tutulan organ özefagustur. Hastalık süreci boyunca hastaların yaklaşık %80'inde özefagus disfonksiyonu gelişir. Normal itici peristalsis kaybı, katı gıdaların özefagusta takılmasına yol açar. Alt özefajiyal sfinkterin tam kapanamaması sonucu gastroözefajiyal reflü ve peptik özefajit gelişebilir. Yıllar sonra yetersiz tedavi edilmiş peptik özefajite bağlı distal özefajiyal striktürler gelişebilir. Polimiyozit eşlik etmesin, düz kaslardan çok çizgili kas disfonksiyonuna bağlı olarak faringoözefajiyal disfaji gelişebilir (43,44).

SSk'da gastrik atoni ve dilatasyon görülebilmekle birlikte sindirim sisteminin diğer bölgelerine göre mide nadiren tutulur. Gastrik asit sekresyonu bozulmaz, ancak hem hiperklorhidri hem de bazal ve/veya stimüle edilmiş gastrik asit çıkışında artış gözlenir. Nadiren, özellikle limitli formda distal özefagus, mide ve gastrointestinal traktusun diğer bölgelerinde telenjiektazilerden kaynaklandığı düşünülen ciddi kanamalar gelişebilir.

Hastaların bir kısmında ciddi şişkinlik, abdominal kramplar ve ishal atakları ile seyreden barsak yakınmaları ön planda görülür. Bu semptomlar ince barsağın belirgin hipomotilitesinden kaynaklanır ve mekanik obstrüksiyonu taklit eden fonksiyonel ileusla sonuçlanabilir. Tek başına ya da ishalle dönüşümlü

olarak ortaya çıkan kabızlık, kolon tutulumunun belirtisi olabilir. Sklerodermalı hastalarda anorektal kapasitede, motilitede, kompliansta ve sfinkter basıncında azalma bildirilmiştir. Kolonun muskularis tabakasında gelişen 'patchy atrofi', genellikle transvers ve inen kolonun antimezenterik kenarında sklerodermaya özgü geniş ağızlı divertikül gelişimine yol açar. Genellikle sorun yaratmaz, nadiren perforasyon ya da fekal materyalin sıkışması ile obstrüksiyon gelişebilir. Rektal inkontinans veya prolapsus sık görülmez (45).

e) Akciğer: Akciğer tutulumu hastaların %70'inde görülür. Son yıllarda hastalığa bağlı en başta gelen ölüm nedenini oluşturmaktadır. En belirgin semptom efor dispnesidir, hastaların yarısında bulunur. Hastalığın tipine bakmaksızın hastaların 2/3'ünden fazlasında pulmoner fonksiyon testlerinde bozulma mevcuttur. Zorlu vital kapasite (FVC) ve akciğer kompliansında azalma ile karakterli restriktif solunum defekti, interstisyel akciğer hastalığına eşlik eden en yaygın bulgudur. Azalan karbon monoksit diffüzyon (DLCO) kapasitesi ile karakterli bozulmuş gaz değişimi de restriktif akciğer hastalığında saptanan bulgulardandır; fakat radyolojik veya fonksiyonel restriktif akciğer hastalığı bulgusu olmaksızın izole DLCO defekti de görülebilir (46). Hastaların çok az bir kısmında obstrüktif akciğer hastalığı bulguları vardır, ancak bu bulgu daha çok sigara içimi ile ilişkili bulunmuştur (47).

Fibrozis olmaksızın gelişen PHt, esas olarak 10-30 yıllık limitli form hastalığı takiben hastaların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkar. Klinik olarak hızla ilerleyen nefes darlığı, ikinci kalp sesinin pulmoner komponentinde sertleşme ve sonuç olarak gelişen sağ kalp yetmezliği ile karakterlidir. Kalınlaşmış küçük pulmoner damarlarda bozulan gaz değişimi ile uyumlu olarak DLCO kapasitesi ileri derecede azalmıştır (46). Akciğer kanserinin sıklığı, geç dönem sklerodermalı hastalarda sigara içiminden bağımsız olarak uzun süren pulmoner fibrozis zemininde artmıştır (48).

f) Kalp: Kardiyak tutulum, primer ve sekonder olarak sınıflandırılabilir. Primer kardiyak tutulum; effüzyonlu ya da effüzyonsuz perikardit, sol ventriküler veya biventriküler konjestif yetmezlik ya da ciddi supraventriküler veya ventriküler aritmiiyi içerir. İstirahat, egzersiz ve soğukla ilişkili olarak myokard

perfüzyon defektleri ve sol ventrikül disfonksiyonu ortaya çıkabilir. Bunun özellikle diffüz cilt tutulumlu hastalarda myokardiyal fibrozise yol açabilen multiple vazospastik iskemik ataklarla yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Sekonder kalp tutulumunun nedenleri; pulmoner ve sistemik hipertansiyondur. PHT daha önce belirtildiği gibi hastalığın limitli formunda gelişen bir bulgudur. Ciddi sistemik arteriyel hipertansiyon ise sıklıkla renal tutulumla ilişkili olup, akut myokardiyal disfonksiyon gelişimi ile sonuçlanabilir (49).

g) Böbrek: Klinik olarak böbrek tutulumu, genellikle diffüz cilt tutulumu olan ve özellikle 3 yıldan daha az bir zamanda hızlı ilerleyen cilt kalınlaşması gözlenen hastalarda ortaya çıkmaktadır. “Skleroderma renal kriz” diffüz cilt tutulumlu hastaların %20’sinde ortaya çıkan dramatik bir komplikasyondur. Klinik tabloyu; ani başlayan malign arteriyel hipertansiyon, hızla ilerleyen oligürik böbrek yetmezliği ve mikroanjiopatik hemolitik anemi oluşturmaktadır. Birkaç gün ya da hafta içinde gelişen mikroskopik hematüri, hafif proteinüri, hızlı bir şekilde artan azotemi ve sonunda oligüri ve anüri gelişimi ile karakterlidir. Renal tutulum sonucu diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği gelişse de olguların çoğunda birkaç ay içinde diyalize gereksinim kalmamaktadır (50,51).

ı) Karaciğer: Limitli form sklerodermalı bazı kadın hastalarda, genellikle Sjögren sendromu ile birlikte primer biliyer siroz gelişir. Bu hastalarda yüksek serum alkalin fosfataz aktivitesi ile birlikte kaşıntı ve sarılık gözlenir. Karaciğerde nodüler dejeneratif hiperplazi de bildirilmiştir (52).

i) Diğer Klinik Problemler: Kuru göz ve ağızda kuruluk hissi de SSK’ lı hastaların yaygın şikayetleridir. Minor tükrük bezi biyopsilerinde genellikle fibrozis saptanır, Sjögren sendromunun tipik bulgusu olan lenfosit agregasyonu görülmez (53). Skleroderma genellikle merkezi sinir sistemini tutmaz ve tutulum varsa başka nedenler araştırılmalıdır. Tek istisna trigeminal nevraljidir ve bu durum ilk önce yüzde uyuşma ve daha sonra yüzde ağrı ile ortaya çıkabilir. Mikrovasküler hastalığa bağlı olarak gelişen anormal nöral fonksiyon sindirim sisteminin erken dönem bulgularını açıklayabilir. Hipotiroidi tiroid fibrozisine bağlı olarak veya otoimmün tiroidit sonucu oluşabilir (52).

SSk hastalarının yaklaşık %50'sinde depresyon semptomları saptanmıştır (54). SSk'lı hastalarda seksüel disfonksiyon sıklıkla görülür. Erkek hastalarda impotans genellikle nörovasküler hastalığa sekonderdir, ancak organik olmayan fonksiyon bozukluğu da araştırılmalıdır. Normal insanlarla karşılaştırıldığında SSk hastalarında gebe kalmakta güçlük ve infertilite daha sık görülür. Spontan düşük, preterm veya düşük kilolu bebek oranı yüksektir. Gebeliğin hastalığın seyrini ağırlaştırıcı etkisi saptanmamıştır, fakat gebelik sırasında SSk' ya bağlı sindirim ve dolaşım sistemi tutulumu şiddetlenebilir (52).

Bir araştırmada SSk hastalarında standart yaşa göre kanser insidansı beklenenden 2,1 kat fazla saptanmıştır. Yaşlı hastalar ve antitopoizomeraz antikoru pozitif olanlarda kanser riski yüksek bulunmuştur (55). Büyük ihtimalle pulmoner fibrozisle ilişkili olarak akciğer kanseri oranı artmıştır.

2.1.8. Prognoz

Sistemik Sklerozda prognoz esas olarak iç organ tutulumu ile ilişkili bulunmuştur. SSk' lı hastalarda topluma göre mortalite artmıştır (56-58). Diffüz SSk'da 10 yıllık sağkalım yaklaşık %55 iken, bu oran limitli SSk'da %70'dir (59). Diffüz SSk'da en önemli ölüm nedenleri sklerodermaya bağlı böbrek, akciğer ve kalp hastalığı iken, limitli formda en önemli ölüm nedeni pulmoner hipertansiyondur. Kötü prognoz bulguları; hastalık başlangıç yaşının ileri olması, siyah ırk, diffüz tip, tendon krepitasyonu, DLCO'nun %40'ın altında olması belirgin böbrek hastalığı olarak sıralanabilir (60,61).

2.1.9. Tedavi

Sklerodermanın kesin bir tedavisi yoktur. SSk için tedavi stratejisi belirlerken hastalığın başlangıç özellikleri, serolojik belirteçler ve organa özgü tutulum dikkate alınmalıdır. İlaç tedavilerinde iskemiye, fibrozisi ve otoimmüniteyi önleyici tedaviler amaçlanır.

a) Vasküler Patolojiye Yönelik Tedavi: Rf pozitif olan bütün hastalar sigara içmeyi bırakmalıdır ve beta blokerler gibi Rf'ni şiddetlendiren agreve eden ilaçlar mümkünse kullanılmamalıdır. Tüm vücut uygun giysilerle ılık tutulmalıdır. Soğuk ortamlardan mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. İlaç tedavisi

genellikle uzun süreli ve sık atakları olan, fonksiyonel bozukluk gelişmiş, şiddetli ağrı ve doku iskemisi olan hastalarda başlanır (62). Topikal vazodilatör olarak nitrogliserin kullanılabilir, bunlar kısa süreli kullanımda etkilidir ancak sıklıkla baş ağrısına sebep olurlar. Oral vazodilatör olarak kalsiyum kanal blokerleri (yavaş salınımlı nifedipin, nikardipin, felodipin, amlodipin), ACE inhibitörleri (Kaptopril, enalapril), 5-hidroksi triptamin (HT) antagonisti (Ketanserine), 5-HT 're-uptake' inhibitörü (Fluoksetin) kullanılabilir (63). Kalsiyum kanal blokerleri sıklıkla idiyosinkratik etki gösterirler ve çok etkilidirler. ACE inhibitörleri daha çok diffüz SSk'ya sekonder Rf'de tercih edilir ve hastayı hipertansif böbrek krizine karşı koruyabilir (64). Pulmoner hipertansiyonda kullanılan non selektif endotelin antogonisti olan bosentanın dijital iskemide faydalı olduğu ve dijital ülser insidansını azalttığı görülmüştür (65). Parenteral prostasiklin analoglarının (karboprostasiklin, iloprost) çok şiddetli ve sık atak geçiren, parmaklarda ülserasyon veya gangren gelişen hastalarda faydalı olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (66). Antibiyotikler (flukloksasilin, eritromisin) Rf nedeniyle gelişen dijital ülserlerin sekonder enfeksiyonlarında kullanılırlar ve uzun süre kullanılması gerekebilir.

b) İmmünomodülasyon: İmmün sistemin aktive olması SSk'da fibrotik ve vasküler lezyonların oluşmasında önemli bir stimulus olabilir ve bu sebeple en fazla hasar etkisi hastalığın erken döneminde oluşabilir. Siklofosfamidin tedavideki yeri hala tartışmalıdır ve sıklıkla kortikosteroidlerle kombine edilerek kullanılır. Siklosporinin tedavi potansiyeli nefrotoksisite nedeniyle sınırlıdır, yüksek dozlarda kullanıldığında bazı hastalarda hipertansiyon ve böbrek yetmezliğine neden olduğu bildirilmiştir (67). Bununla birlikte siklosporinin SSk kontrolünde faydalı olduğunu gösteren veriler vardır ve deri sklerozu üzerine olumlu etkileri saptanmıştır (68). Metotreksat yaygın olarak kullanılmaktadır. Plasebo kontrollü bir çalışmada diffüz SSk'da erken dönemde metotreksat kullanılmasının deri sertleşmesini anlamlı şekilde azalttığı gözlenmiştir, ancak DLCO üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır (69). SSk tedavisinde uzun süreli kortikosteroid tedavisinin yeri yoktur ve kortikosteroidler miyozit, alveolit, serozit, deri hastalığının erken dönemi olan ödematöz faz, artrit ve tenosinovit gibi inflamatuvar durumlarda kullanılmalıdır.

c) Antifibrotik ilaçlar: Sklerodermada fibrotik lezyonlar deri dışında iç organlarda da oluşabilir. Hastalığın tedavisinde antifibrotik tedaviye erken başlamak önemlidir ve immünsüpresyon yapan ilaçlarla birlikte başlanması düşünülmelidir. Yaygın olarak kullanılan D-penisilamin tedavisinin akciğer, deri ve böbrek hastalığında fayda sağladığı gösterilmiştir (70-72). İnterferon- α , β ve γ invitro olarak kollajen sentezi ve dermal, sinovyal fibroblast proliferasyonunu inhibe ederler (73). Kolşisin fibroblast hücrelerinin iskeletinde mikrotübül formasyonunu bozarak kollajen yapımını inhibe eder (74).

d) Sistemik Sklerozda Organlara Özgü Tedavi

İnterstisyel akciğer fibrozisi: SSk akciğer hastalığı tedavisinde kortikosteroidler yaygın olarak kullanılmaktadır, ancak en iyi tedavi şeklinin siklofosfamid ile kombinasyonu olduğu ve FVC'de düzelme sağladığını gösteren çalışmalar vardır (75). İmmünsüpressif tedaviye plazmaferez eklenmesi ile akciğer fonksiyon testlerinde düzelme saptanmıştır (76).

Akciğer damar hastalığı: Pulmoner hipertansiyonda tedavi seçenekleri; endotelin reseptör antogonisiti olan bosentan, fosfodiesteraz-5 inhibitörü sildenafil ve çeşitli prostosiklin analogları (epoprostenol, treprostinil, ilioprost) kullanılmaktadır. Prostoglandin analogları inhalasyon, subkutan ve intravenöz olarak uygulanmaktadır (77). Hipoksemisi ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalara oksijen tedavisi ile geçici olarak destek sağlanabilir. Warfarin tedavisi primer pulmoner hipertansiyon tedavisinde sağkalımı düzeltmektedir ve günümüzde bazı SSk hastaları için kullanılmaktadır (78).

Böbrek Hastalığı: Sklerodermada böbrek hastalığının karakterize tipik şekli, akut veya subakut akselere hipertansiyon, oligüri, üremi ve mikroanjiopatik hemolitik anemi bulgularıdır. Renal tutulumda kan basıncının kontrolü en önemli tedavidir. ACE inhibitörleri antihipertansif tedavide ilk seçenek olmalıdır. Eğer ACE inhibitörleri ile hipertansiyon kontrol altına alınmazsa kalsiyum kanal blokerleri eklenebilir. Yüksek doz kortikosteroid kullanan diffüz SSk'lı hastalarda renal kriz riskinin arttığı gözlenmiştir ve bu yüzden günlük 20 mg'dan yüksek dozda prednizon uygulamasından

kaçınılmalıdır (79). Hipertansiyon tedavisinde ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri veya doksazosin kullanılmalıdır. Gerekğinde kısa dönem hemodiyaliz uygulanmalıdır.

Kalp Hastalığı: Skleroderma kalp hastalığında tedavi genellikle destek amacıyla ve ampirik olarak uygulanır. Perikardit oluştuğunda nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve kortikosterod tedavisi uygulanır, ancak perikardiyal sıvı fazla ise perikardiyosentez veya perikardiyotomi uygulanabilir. Miyokardit tedavisi için de kortikosteroid tedavisi uygulanır. SSk'da oluşan aritmilerde genellikle tedavi gerekmez (80). Tablo-8'de kalp hastalığı tedavisi kısaca gösterilmiştir.

Tablo 6: Sistemik Sklerozda Kalp Hastalığı Tedavisi

Klinik Tablo	Tedavi
Perikardit	NSAİD, kortikosteroid
Perikardiyal effüzyon	Perikardiyosentez, perikardiotomi
Miyokardiyal fibrozis	Tedavisi yok
Miyokardit	Kortikosteroid
Aritmi	Genellikle tedavi gerekmez

Özefagus: Özefagus tutulumu nedeniyle meydana gelen dispepsinin esas sebepleri hipomotilitate ve gastroözofagial reflüdür. Bu durum en iyi proton pompa inhibitörleri ve prokinetik ajanlarla tedavi edilebilir. İlk proton pompa inhibitörü olan omeprazol ile 20 mg günlük dozla semptomlar baskılanabilir. Bazı durumlarda 80 mg günlük doza çıkmak gerekebilir. İkinci kuşak proton pompa inhibitörü olan lansoprazol da kullanılabilir. Sisaprid ve metaklopramid etkili prokinetik ajanlardır (80).

Mide - İnce barsak: İntestinal motiliteyi sağlayan miyoelektrik kompleks SSk hastalarında sıklıkla yoktur veya fonksiyonel değildir. Uzun etkili somatostatin analogu olan oktreotid asetat, kolinerjik antagonist olan sisaprid ve motilin agonisti olan eritromisin kullanılmıştır. Malabsorbsiyon tedavisi sadece belirgin semptomları olan hastalarla sınırlandırılmalıdır, ampirik olarak antibiyotik tedavisi de uygulanabilir (siprofloksasin, amoksisilin, metronidazol,

oral vankomisin, trimetoprim) (80). Vitaminler, düşük rezidülu diyet ve orta zincirli trigliseritler içeren besleyici solüsyonlar faydalı olabilir (81).

Kalın Barsak: Fekal inkontinans miyenterik pleksusta nöral defekte bağlıdır ve sık görülür, ancak tedavisi zordur. Hipomotilite için diyet, sisaprid ve feçes volümünü arttırıcı ajanlar (ispaghula gibi) uygulanabilir. Kolondaki psödodivertiküller için cerrahi girişim gerekebilir. Psödoobstrüksiyon durumunda konservatif tedavi uygulanır, nazogastrik aspirasyon ve parenteral sıvı tedavisi ile destek sağlanır (80).

Deri ve kalsinozis: Deri sklerozunun yaygınlığı hastalığın başlangıcı ve süresi ile ilişkili olarak farklılık gösterir. Erken evrelerde kaşıntı meydana gelebilir, ancak etkili bir tedavisi yoktur. Hastalık stabil döneme girince kaşıntı şikayeti de genellikle geriler. Deri özellikle lanolin gibi kremlerle yağlanmalıdır ve su ile teması azaltılmalıdır. Özellikle yüzdeki telanjiektaziler kozmetik problemlere sebep olabilir, özel solüsyonlarla üzerleri kaplanarak gizlenebilir veya özellikle çok büyük olanlar laser ile tedavi edilebilir (80).

Son zamanlarda kalsinozis tedavisi için diltiazem kullanılmasının etkili olabileceği gözlenmiştir (82). Kalsinozis ayrıca enfekte olabilen ülser lezyonlara yol açabilir, bu durumda uygun antibiyotik tedavisi uygulanmalıdır ve lokal bakım yapılmalıdır (83).

Kas ve İskelet Sistemi: Artrit ve tendon krepitasyonu gibi daha çok diffüz SSK'nın erken evresinde görülen ağrı ve inflamasyonu kontrol etmek için sıklıkla analjezik ajanlar ve düşük doz kortikosteroid gerekir. Eklem kontraktürleri için aktif ve pasif hareketlerden oluşan fizik tedavi uygulanmalıdır. Hafif derecede miyopati oluşan hastalarda tedavi olarak kas güçlendirici egzersizler oluşan fizik tedavi uygulanır (80).

2.2. ENDOTELİN-1

Endotelinler, üç vazoaktif peptitten (ET-1, ET-2 ve ET-3) oluşan bir molekül ailesidir. 21 amino asitli 3 endotelin izoformu 2 endotelin reseptörüne [endotelin reseptör alt tipi A (ET_A) ve B (ET_B)] bağlanır; bunlar ET_B için eşit afinite

gösterirler, fakat ET_A reseptörü için bir afinite hiyerarşisi mevcuttur. ET-1 en yüksek afiniteyi ET_A'ya gösterir, bunu ET-2 ve ET-3 izler (84). Endotelin-1, en önemli ve üzerinde en fazla çalışma yapılan endotelin izoformudur. ET-1, fibroblastlar ve düz kas hücreleri gibi endotelial ve mezenkimal hücre tipleri tarafından üretilir ve parakrin ve otokrin biçimde etki eder. ET-1 üretimi, iyi bilinen önemli bir profibrotik faktör olan TGF- β gibi çok sayıda çözünür faktör tarafından kontrol edilir ve konstrikasyon ve proliferasyonda önemli bir rol oynar.

2.2.1. Endotelin-1'in Etkileri

Bağ dokusunun yeniden biçimlenmesi açısından ET-1'in önemli etkileri arasında, proliferasyonun indüklenmesi, makrofajların ve düz kas hücrelerinin kemotaksisi, düz kas hücrelerinin aktivasyonu ve fibroblastların miyofibroblast fenotiplerine farklılaşması yer alır. Spesifik hücre tipleriyle ilgili olarak ET-1'in biyolojik aktivitesi iki ayrı fonksiyonel yanıt grubuna ayrılabilir. 'Erken yanıtlar' hücre sinyali ve kalsiyum metabolizmasını içerir, hızlı ve geçici niteliktedir ve hücre kontraksiyonu açısından önemlidir. Daha yavaş olan 'fenotipik yanıtlar', SSk'un karakteristik yeniden biçimlenme fenotipine yol açarlar. Dakikalar yerine saatler veya günler içinde ortaya çıkan bu fenotipik yanıtlar, matriksi kontrol eden (MMP'leri ve TIMP'leri kodlayanlar gibi), kontraktıl sistemi güçlendiren (aktin ve paksillin genleri gibi) ve doku yapısını değiştiren (örneğin, kollajen gibi ECM proteinlerini kodlayan genler) düzenleyici genlerin stimülasyonunu ve transkripsiyonel aktivasyonu içerir.

2.2.2. Sistemik Sklerozun Patogeneğinde Endotelin-1'in Rolü

Endotelin-1'in hem erken evre hem geç evre SSk'da eksprese edildiğini gösteren önemli miktarda veri mevcuttur. SSk'lu hastalardaki biyolojik sıvılarda ve dokularda bu proteinin aşırı eksprese edildiği gösterilmiştir ve presklerotik ve erken diffüz deri lezyonlarında reseptöre bağlanma bölgelerinde artış olduğu gözlemlenmiştir (3). Kan damarları, akciğer, böbrek ve deri başta olmak üzere SSk'dan etkilenen çeşitli organlarda da ET-1 seviyelerinin yükselmiş olduğu gözlemlenmiştir (4).

Endotelin-1, sistemik skleroz için karakteristik olan patolojik olaylar dizisinde görev alır. ET-1, intersellüler adezyon molekülü (ICAM)-1'in

fibroblastlardaki yüzey ekspresyonunu ve hem dermal hem pulmoner fibroblastlar tarafından kollajen üretimini aktive eder. Aynı zamanda güçlü prokontraktil özellikler göstermeleri için fibroblastları uyarabilir ve yüksek düzeyde kontraktif miyofibroblastların oluşumunu artırabilir (85,86).

Endotelin-1, gen transkripsiyonunu indükleyebilir ve fibrozun bilinen hücresel değişikliklerine, matriks birikimine ve SSk'da gözlemlenen doku yeniden biçimlenmesine neden olabilir. Matriks üretiminin ve yeniden biçimlenmesinin yanı sıra SSk, lökositin etkilenmiş dokulara infiltrasyonunun ve lökosit-fibroblast etkileşimlerinin artması biçimindeki erken inflamatuvar yanıtla karakterizedir. Erken evredeki hastalardan alınan biyopsileri inceleyen Koch ve arkadaşları (87), lökosit etkileşimlerinin aşırı eksprese olmasına aracılık ettikleri bilinen çok sayıda hücre adezyon molekülüne rastlamışlardır. Bu etkileşimlerin niteliği çok sayıda çalışmada ele alınmış ve T-hücresi/fibroblast etkileşiminde lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1/ICAM-1 yolağının önemi anlaşılmıştır (88). Laboratuvar da T hücreleri, kontrol fibroblastlarına oranla SSk fibroblastlarına daha kolay yapışırlar ve bağlanırlar ve antikor blokajı kullanılarak bu T hücrelerinin in vitro koşullarda SSk fibroblastlarına bağlanmalarını spesifik olarak inhibe etmek mümkündür (89,90). İlginç bir bulgu olarak hem normal hem SSk'lu fibroblastlardaki ICAM-1 ekspresyonu ET-1 ile aktive olur. ET-1 ve bir antagonist eklenerek, bu artmış yapışma inhibe edilebilir. Sonuç olarak, ET-1, T hücresinin fibroblastlarla etkileşimini artıran ICAM-1'i artırıyor gibi görünmektedir. Bu nedenle, SSk'nın erken inflamatuvar evrelerinde damar dışı dokulara lökosit katılımında önemli bir faktör olabilir (90).

Hastalık sürecindeki farklı hücre tipleri ve ayrıca farklı faktörler arasında ciddi bir etkileşim olduğu açıktır. Bu biyolojik süreçler arasındaki geçici etkileşimler ve bağlantılar da, tıpkı kritik mediatörlerin ve yanıt veren hücre tiplerinin seviyeleri ve ekspresyon paternleri kadar önemlidir. SSk bağlamında bugüne kadar elde edilmiş olan veriler, ET-1'in inflamasyon, vaskülopati, doku yeniden biçimlenmesi ve fibrozu gibi çok sayıda ilgili patolojik süreçte önemli bir rol oynayabildiği görüşünü desteklemektedir. Bu durum ET-1'i bu hastalıkta kilit mediatör konumuna yerleştirmektedir.

2.3. ÜROTENSİN-II

Ürotensin-II şu ana kadar bilinen en kuvvetli vazokonstriktör peptittir. Kuvvetli vazokonstriktör olduğu bilinen endotelin-1'den daha kuvvetli bir vazokonstriktördür. Ürotensin-II ilk kez balıkların spinal kordlarından izole edilmiştir ve somatostatin ile benzer peptik sekansına sahiptir. Biyolojik aktiviteden sorumlu tutulan C-terminal siklik hegzapeptid yapısı (Cys-Phe-Trp-Lys-Tyr-Cys) insanlarda, domuzlarda, maymunda ve ratlarda bulunmaktadır. N terminal ucu, uzunluk ve sekans olarak memelilerde farklı özellikler gösterir. İnsan U-II peptidi büyük bir öncül molekül olan pre-pro U-II molekülünden üretilir. Bu molekülün mRNA'sı vasküler endotel, kalp, lökosit, beyin, spinal kord, böbrek, karaciğer, adrenal bezler, hipofiz, dalak, lökositler, incebağırsak, kolon, plasenta ve diğer dokularda izole edilmiştir. U-II reseptörü vasküler endotel, myokard, beyin, düz kaslar ve iskelet kaslarında, adrenal glandlarda, tiroide, böbrek korteksinde bulunmaktadır. Plazma ürotensin düzeyleri renal yetmezlikte, konjestif kalp yetmezliğinde, diyabette, hipertansiyonda ve portal hipertansiyonda yüksek olarak bulunmuştur (7,91,92).

Plazma U-II düzeyleri konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, KAH, diyabet, metabolik sendrom gibi kardiyovasküler hastalıklar ile korelasyon göstermektedir. Yine kronik böbrek yetmezliği, siroz ve portal hipertansiyonda da plazma U-II düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (7,91,92). Farklı etkilerinin varlığı gösterilmesine rağmen, bu peptidin rolü halen net olarak bilinmemektedir.

2.3.1. Kardiyovasküler Sisteme Etkisi

Ürotensin-II (U-II), endotelin-1'e göre arterler üzerinde 50 kat venler üzerinde de 10 kat daha fazla vazokonstriktör etkiye sahiptir (7). Ancak klinik olarak etki endoteline verilen cevabın yaklaşık %30'u kadardır. Bu da muhtemelen hedef organdaki reseptör sayısına bağlıdır. İn vitro çalışmalarda U-II, arteriyel kontraksiyon üzerine büyük etki gösterirken venöz tonüs üzerine hemen hiç etkili değildir. U-II'nin vasküler yataktaki etkileri damarın cinsine, boyutuna göre değişmekte olup insan ve hayvanlarda farklı özellikler gösterebilmektedir (91,92).

U-II'nin kalpte koroner vazokonstrüksiyon, refleks taşikardi, fibrozis ve kardiyomiyozitlerde hipertrofiye yol açtığı saptanmıştır (93). Hipertansif ve normotansif hastalar üzerinde yapılan küçük pilot bir çalışmada hipertansif hastalarda serum U-II düzeyleriyle kan basıncı arasında pozitif bir korelasyon izlenmiştir. Yapılan farklı bir çalışmada normotansif bireylere göre hipertansiflerde plazma U-II düzeyleri yüksek olarak bulunmuştur (93,94).

Aterosklerotik karotid arterlerde ve aortada U-II'nin ekspresyonu artmıştır. U-II'nin artmış ekspresyonunun, aterosklerotik plak gelişimini hızlandıran damar düz kas proliferasyonuna yol açtığı öne sürülmüştür. Ayrıca lokal olarak salınan U-II'nin koroner vazokonstriksiyona ve miyokardiyal iskemiye yol açtığı gösterilmiştir (93,95).

U-II, kalp yetmezliğinde rol oynadığı düşünülen çok sayıda molekülden biridir. Son dönem kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyomiyozitlerde U-II'nin ekspresyonunun ve reseptörünün arttığı ifade edilmiştir (95,96). Bunun yanı sıra diyastolik kalp yetmezliğinde U-II seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur. Burada dikkati çeken bir nokta U-II'nin normal sağlıklı bireylerde cilt damarlarında vazokonstrüksiyon, kalp yetmezlikli hastalarda ise vazodilatasyona yol açmasıdır; bu da muhtemelen kalp yetmezlikli hastalarda endotel disfonksiyonu da bulunduğundan U-II'nin vazokonstrüksiyon etkisinin ortaya çıkmasına bağlıdır (91,95,97).

2.3.2. Renal Sisteme Etkisi

İzole edilen balıklarda U-II sodyum trasportu, glukoz ve lipid metabolizması üzerine etkili bulunmuştur. U-II'nin tübüloglomerüler geri besleme ve glomerüler filtrasyon hızının (GFR) refleks kontrolü ile GFR'nin regülasyonunda rol oynayabilmektedir (92,98). Böbrekte U-II vazodilatör ve natriüretik etkiye sahiptir. İdrar U-II seviyeleri ile kan basıncı arasında bir korelasyon saptanmamıştır, ancak esansiyal hipertansiyonu olanlarda ve glomerüler hastalıkla birlikte hipertansiyonu olanlarda idrar U-II düzeyi daha yüksek olarak bulunmuştur. Bunun yanı sıra glomerüler bozukluğu olup normotansif olanlarda U-II seviyesi normal bulunmuştur. İnsanlarda idrar U-II konsantrasyonu renal disfonksiyonu olup diyalize girmeyenlerde seruma göre 2 kat; hemodiyaliz hastalarında ise plazmadan 3 kat daha yüksek bulunmuştur

(91,99). Yine Tip 2 diyabetli hastalarda plazma ve idrar U-II seviyeleri renal fonksiyonları bozuk olanlarda normal olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Diabetik nefropatide tübüler epitel hücrelerde U-II ekspresyonunda dramatik artışlar gözlenmiştir (100,101).

2.3.3. Pulmoner Hipertansiyona Etkisi

Pulmoner hipertansiyonun progresyonunda ve başlangıcında endotel disfonksiyonu bulunması nedeniyle U-II'nin vazokonstriktif etkisine bağlı olarak patogeneizde önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir. Pulmoner hipertansiyonlu ratlarda endotel ve düz kas hücrelerinde U-II benzeri immünreaktivite artmıştır (102). Pulmoner hipertansiyonu ve sağ ventrikül hipertrofisi olan hipoksik ratlarda sağ ventrikül U-II reseptörlerinde artış izlenmiştir. Bugün itibarıyla U-II'nin pulmoner hipertansiyon üzerindeki etkileri hususunda çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Ancak endotelin-1 antagonisti olan bosentan pulmoner hipertansiyonda etkili olarak kullanılmaktadır bu konuda U-II reseptör antagonistleri üzerindeki çalışmalar henüz sonuçlanmamıştır (103,104).

2.3.4. Diğer Etkileri

Bunun dışında beyin, spinal kord ve motor nöronlarda U-II reseptörleri ve U-II benzeri immün reaktivite saptanması U-II'nin santral sinir sistemindeki muhtemel rolünü göstermektedir. Diyabet hastalarında plazma ürotensin II seviyelerinin yüksekliği kan glukoz seviyesinden bağımsızdır. Yine karaciğer sirozuna bağlı portal hipertansif hastalarda da ürotensin seviyeleri atmış olarak bulunmuştur. Ayrıca TSH ve prolaktin düzeyi üzerine etkileri ve pankreastan insülin salınımını attırdığı, tespit edilen diğer bulgulardır (91,105-107).

Ürotensin vücutta pek çok dokuda farklı etkileri bulunan bir peptittir. Ancak temel olarak etkileri kardiyak, renal ve vasküler sistem üzerinedir. Vasküler sistem üzerindeki etkilerindeki değişkenlik tam olarak açıklanamasa bile endoteldeki disfonksiyondan kaynaklanabileceği öngörülmüştür. Ancak henüz çalışmaların yeterli düzeyde olmayışı ve molekülünde klinik çalışmalarda kullanımının kısmen yeni olması nedeniyle patofizyolojik etkileri tam olarak anlaşılabilmiş değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Bireyler

Çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda skleroderma tanısıyla takip edilen 55 hasta ile yaş ve cinsiyet olarak benzer özellikteki 30 sağlıklı kişi alındı.

Hastalar, Amerikan Romatizma Cemiyeti'nin önerdiği 'preliminer' skleroderma tanı kriterlerine uymaktaydı. Hastalar klinik özelliklerine göre "diffüz skleroderma", "limitli skleroderma", "sine skleroderma", "diğer sendromlarla çakışan skleroderma" olarak dört gruba ayrıldı. Ancak sine skleroderma ve diğer sendromlarla çakışan skleroderma hastası yoktu. Herhangi bir kronik hastalığı olanlar (diyabet, hipertansiyon, miyokard infarktüsü öyküsü, anormal EKG bulguları, vb) ve sigara kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışma ile ilgili gerekli protokol hazırlanarak Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Onay tarihi ve numarası: 28.04.2008/96). Çalışma 6 aylık kesitsel klinik araştırma olarak planlandı. Çalışmaya alınan tüm bireylere ikinci Helsinki deklarasyonunda bildirilen insan üzerinde yapılan araştırmalardaki etik prensiplere uygun olarak çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı bilgilendirilmiş onayları alındı.

Hastalar prospektif olarak önceden hazırlanmış protokole uygun olarak değerlendirildi ve tetkikleri yapıldı. Hastalardan ve kontrol grubundan rutin biyokimyasal parametreler, serum endotelin-1 ve ürotensin-II düzeyleri için antekubital fossadan brakiyal venden 10 cc venöz kan alındı. CBC örneği için EDTA içeren tüp ve seroloji ve biyokimyasal tetkikler için düz tüp kullanıldı. Rutin biyokimyasal incelemelerin yanı sıra, serolojik olarak "indirekt immünofloresan" yöntemiyle; antinükleer antikor (ANA), "ELISA" yöntemiyle; antikardiolipin antikor ve anti-Scl-70, anti-SS-A, anti-SS-B, anti-RNP antikor, nefelometre yöntemiyle; romatoid faktör ile kompleman düzeyleri ölçüldü. ANA, 1/40 ve üzeri titrede "pozitif" kabul edildi. Rutin idrar tetkiki ve serum kreatinin

değerleri dışında proteinüri var olan hastalarda ESBACH tetkiki ile böbrek tutulumunun varlığı değerlendirildi.

Kardiyovasküler sistem değerlendirmesi amacıyla hastalara elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografik (EKO) tetkik yapıldı.

Solunum sisteminin değerlendirilmesinde; tüm hastalara akciğer grafisi çektilirdi. Akciğer tutulumundan şüphelenilen hastalara solunum fonksiyon testleri ve HRCT (High resolution computerized tomography) tetkiki yapıldı.

Hastaların endotelin-1 ve ürotensin-II düzeyleri aşağıdaki protokollere göre belirlendi.

a) Endotelin-1

Ön hazırlık: Standartlar ve kontroller kullanıma hazırdır. Yıkama tamponu 1/20 oranında distile su ile sulandırıldı. Endotelin Stok hücre kültüründen seri dilüsyonlar hazırlandı (10/5/2.5/1.25/0.625 fmol/ml). Hastalardan serumlar alındıktan hemen sonra kuru buza yerleştirildi ve santrifüj edildi. Lipemik ve hemolizli numuneler çalışmaya alınmadı. Serumlar sadece bir kere çözdürüldü. Çalışmaya başlamadan önce numuneler vortekslendi. Sonucu yüksek seviyede çıkabilecek numuneleri dilüe edebilmek için %0.9 sodyum klorid solüsyonu hazırlandı.

Test Çalışma Protokolü: Tüm reaktifler ve serumlar test çalışılmaya başlamadan önce oda ısısına (18–26°C) getirildi. Blank, standart, kontrol ve serumların çalışmadaki sırası belirlendi. Mikrotitre plat stripleri çıkarıldı ve ilk gode blank oluşturmak üzere ayrıldı. Blank dışındaki tüm godelere 50 mikrolitre standart/numune/kontroller vortekslendikten sonra pipetlendi. Üzerine 200 mikrolitre deteksiyon antikoru (AB), blank dışında tüm godelere nazikçe pipetlendi. Mikrotitre plat striplerinin üzeri kapatıldı ve oda ısısında gece inkübasyonuna bırakıldı (20 saat). İnkübasyon sonrasında, tüm solüsyonlar aspire edildi. 300 mikrolitre dilüe edilmiş yıkama tamponu pipetlendi, ortalama bir dakika beklendi ve yıkama tamponu boşaltıldı. Son damla havlu kağıda çırpılarak boşaltıldı. Bu işlem beş kere tekrarlandı. Tüm godelere 200 mikrolitre konjugat pipetlendi. Mikrotitre plat striplerinin üzeri kapatıldı ve oda ısısında bir saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sonrasında, tüm solüsyonlar aspire edildi. 300 mikrolitre dilüe edilmiş yıkama tamponu pipetlendi, ortalama bir

dakika beklendi ve yıkama tamponu boşaltıldı. Son damla havlu kağıda çırpılarak boşaltıldı. Bu işlem beş kere tekrarlandı. Tüm godelere 200 mikrolitre substrat pipetlendi. Mikrotitre plat striplerinin üzeri kapatıldı ve oda ısısında 30 dakika karanlıkta inkübasyona bırakıldı. Tüm godelere 50 mikrolitre stop solüsyonu pipetlendi. Hafifçe çalkalandı. İlk yarım saat içerisinde elisa okuyucusuyla 450-620 nm dalga boyunda absorbansları ölçüldü.

Sonuçların Hesaplanması: Blank absorbansı tüm değerlerden çıkartıldı. Standart değerlerleri kullanılarak grafik kağıdı üzerinde standart eğrisi elde edildi. Hasta numunesi absorbansı eğriye yerleştirilerek fmol/ml biriminden değeri elde edilir.

b) Ürotensin-II

Ön Hazırlık: Hastalardan alınan numuneler EDTA içeren 7 ml'lik tüplere alındı. Numuneler, aprotinin içeren (0.6 TIU/ml kan) santrifüj tüplerine aktarıldı. 4°C'de 15 dakika 1600 g'de santrifüj edildi. Numuneler ekstraksiyon işlemine tabi tutuldu: 1 ml plazmaya, 1 ml Tampon A ilave edildi. 4°C'de 20 dakika 14000 g'de santrifüj edildi. C18 içeren SEP-COLUMN, 1 ml tampon B ile bir kere ve sonrasında 3 ml tampon A ile 3 kere yıkanarak dengelendi. Dengelenmiş C18 içeren SEP-COLUMN'a asidifiye edilmiş plasma yüklendi. 3 ml'lik tampon A ile kolon iki kere yıkandı. 3 ml'lik tampon B ile protein elüye edildi. Elüye edilmiş protein evapore ettirildi ve Speedvac ile kuru hale getirildi. Tampon kullanılarak kuru haldeki protein sıvı forma dönüştürüldü. İşlem tamponu distile su kullanılarak 20 kat dilüye edildi. Hiç kristal kalmadığı kontrol edildi. 1 ml standart peptit, 1 ml işlem tamponu ile dilüye edildi. Bu stok solüsyonun konsantrasyonu 1000ng/ml'dir. 10 dakika oda ısısında bekletildi. 5 kere 1/10 oranında seri dilüsyon uygulandı. 100, 10, 1, 0.1, 0.01 ng/ml konsantrasyonunda standartlar elde edildi. Primer antiserum 5 ml işlem tamponu ile sulandırıldı. 5 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve karıştırıldı. Biotinylate peptit 5 ml işlem tamponu ile sulandırıldı. 5 dakika oda sıcaklığında bekletildi ve karıştırıldı. Pozitif kontrol 200 mikrolitre işlem tamponu ile sulandırıldı. 5 dakika oda ısısında bekletildi ve karıştırıldı.

Test Çalışma Protokolü: Birinci gode Blank olarak ayrıldı. İkinci godeye 50 mikrolitre işlem tamponu total bağlayıcı gibi pipetlendi. Sonra sırayla daha

önceden seri dilüsyonları yapılmış 50 mikrolitre peptit standart pipetlendi. 50 mikrolitre pozitif kontrol pipetlendi. Kalan diğer godelere 50 mikrolitre hazırlanmış hasta numuneleri pipetlendi. Blank hariç tüm godelere 25 mikrolitre dilüe edilmiş primer serum ilave edildi. Blank hariç tüm godelere 25 mikrolitre dilüe edilmiş biotinyl peptit ilave edildi. Plate'in üstü kaplanarak 2 saatlik oda inkubasyonuna bırakıldı. İnkubasyon sırasında 300 rpm orbital sallanmaya tabi tutuldu. İki saat inkubasyon sonrasında, tüm solüsyonlar aspire edildi. 350 mikrolitre diluye edilmiş işlem tamponu pipetlendi, ortalama bir dakika beklendi ve yıkama tamponu boşaltıldı. Son damla havlu kağıda çırpılarak boşaltıldı. Bu işlem beş kere tekrarlandı. 12 mikrolitre SA-HRP, 12 mikrolitre dilüe edilmiş işlem tamponu ile sulandırıldı. 100 mikrolitre diluye edilmiş SA-HRP tüm godeler pipetlendi. Plate'in üstü kaplanarak 1 saatlik oda inkubasyonuna bırakıldı. İnkubasyon sırasında 300 rpm orbital sallanmaya tabi tutuldu. Bir saat inkubasyon sonrasında, tüm solüsyonlar aspire edildi. 350 mikrolitre dilüe edilmiş işlem tamponu pipetlendi, ortalama bir dakika beklendi ve yıkama tamponu boşaltıldı. Son damla havlu kağıda çırpılarak boşaltıldı. Bu işlem beş kere tekrarlandı. 100 mikrolitre TMB substat tüm godelere pipetlendi. Plate'in üstü kaplanarak 1 saatlik oda inkubasyonuna bırakıldı. İnkubasyon sırasında 300 rpm orbital sallanmaya tabi tutuldu ve ışıktan korundu. 100 mikrolitre 2N HCl pipetlenerek reaksiyon durduruldu. Kibarca karıştırıldıktan sonra 450 dalga boyunda okutulurak sonuçlar elde edildi.

Değerlendirmeye alınan 55 hastanın anamnez, fizik muayene, rutin ve serolojik laboratuvar özellikleri, EKG, EKO, HRCT bulguları, hastaların şikayetleri ve aldığı tedaviler "Sistemik Skleroz Veri Toplama Formu"na kaydedildi (Ek-1).

Deri tutulumu "Modifiye Rodnan Deri Skorlaması" ile değerlendirildi (Ek-2). Bu skorlama sistemine göre; deri, iki taraflı olarak el parmakları, el sırtı, ön kol, kol, ayak, bacak, uyluk, yüz, göğüs ve karın olmak üzere 17 bölgede incelendi. Bu değerlendirme yapılırken, normal deri "0", hafif deri sertleşmesi "1", deride iki parmak ucu arasında tutulamayacak kadar sertlik "2" ve deride ciltaltı dokulara tamamen yapışıklık ise "3" olarak derecelendirildi (31).

Hastalık aktivitesi Valentini kriterlerine göre değerlendirildi (Ek-3) (32). Ayrıca hastalık aktivitesini değerlendirmek için hastayı takip eden hekim ve

hasta tarafından ayrı ayrı işaretlenen 10 cm'lik görsel eşdeğerlik skalası (visual analog skala-VAS) kullanıldı (Ek-4).

Hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla hastalar, Medsger ve arkadaşlarının skleroderma için geliştirdiği “Hastalık Şiddet İndeksi”ne göre gruplandırıldı (Ek-5) (33).

Ayrıca her hasta için günlük aktiviteleri yapabilme durumlarını sorgulayan “UK Fonksiyonel Skorlama” anketi dolduruldu (Ek-6). Bu ankette 11 soru bulunmakta ve her bir soru 0 (normal şekilde yapabiliyor) ile 3 (yapması imkansız) puan arasında değerlendirilmektedir (108).

3.3. İstatistiksel Analiz

Araştırma sonucunda elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde; SPSS 10.0 (Statistical Package for Social Sciences) kullanıldı. Veriler; Ki-Kare, Ortalama, İki Ortalama Arasındaki Farkın Önemlilik Testi (Student t Test), Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way Anova), Pearson Korelasyon Analizi ve parametrik test varsayımlarının karşılanamadığı parametreler için; Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis analizleri yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 43 diffüz SSk ve 12 limitli SSk olmak üzere toplam 55 SSk hastası alındı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 51.30 ± 1.53 yıl idi. Hastaların sosyodemografik özelliklerinin hastalık tipine göre dağılımı Tablo 7'de görülmektedir. Çalışmaya alınan hastaların %92.7'sinin kadın, %90.9'unun evli, %38.2'sinin özgeçmişinde sigara ve %5.5'inin ailesinde romatolojik hastalık öyküsü olduğu belirlendi.

Tablo 7: Çalışmaya Alınan Hastaların Sosyodemografik Özelliklerinin Hastalık Tipine Göre Dağılımı

	Hastalık Tipi				Toplam n %	
	Diffüz N %		Limitli n %			
Cinsiyet						
Kadın	39	90,7	12	100,0	51	92,7
Erkek	4	9,3	-	-	4	7,3
Medeni Hali						
Evli	38	88,4	12	100,0	50	90,9
Bekar	5	11,6	-	-	5	9,1
Sigara Öyküsü						
Var	18	41,9	3	25,0	21	38,2
Yok	25	58,1	9	75,0	34	61,8
Ailede romatolojik hastalık						
Var	1	2,3	2	16,7	3	5,5
Yok	42	97,7	10	83,3	52	94,5
Toplam	43	100,0	12	100,0	55	100,0

Sistemik skleroz hastalarının serolojik test sonuçlarına ilişkin verilerin dağılımı Tablo 8'de verilmiştir. Hastaların %20.4'ünde RF, %94.5'inde ANA, %34.5'inde anti sentromer, %45.5'inde anti Scl-70, %10.9'unda SS-A/SS-B ve %5.5'inde anti RNP pozitifliği saptandı.

Tablo 8: Çalışmaya Alınan Hastaların Serolojik Tetkik Sonuçlarının Hastalık Tipine Göre Dağılımı

	Hastalık Tipi				Toplam N %	
	Diffüz n %		Limitli n %			
RF						
Pozitif	8	18.6	3	25.0	11	20.4
Negatif	35	81.4	9	75.0	43	79.6
ANA						
Pozitif	41	95.3	11	91.7	52	94.5
Negatif	2	4.7	1	8.3	3	5.5
ASA						
Pozitif	9	20.9	10	83.3	19	34.5
Negatif	34	79.1	2	16.7	36	65.5
Anti Kardiyolipin						
Pozitif	-	-	-	-	-	-
Negatif	43	100.0	12	100.0	55	100.0
Anti SCL-70						
Pozitif	29	67.4	1	8.3	30	45.5
Negatif	14	32.6	11	91.7	25	54.5
SS-A/SS-B						
Pozitif	5	11.6	1	8.3	6	10.9
Negatif	38	88.4	11	91.7	49	89.1
Anti RNP						
Pozitif	2	4.7	1	8.3	3	5.5
Negatif	41	95.3	11	91.7	52	94.5
Toplam	43	100.0	12	100.0	55	100.0

Çalışmaya alınan hastaların hastalık aktivitesi genel değerlendirme sonucuna ve Valentini kriterlerine göre sınıflandırıldı. Genel değerlendirme sonucuna göre hastaların %34.5'i inaktif bulunurken, Valentini kriterlerine göre bu oranın %52.7 olduğu tespit edildi (Tablo 9).

Tablo 9: Çalışmaya Alınan Hastaların Hastalık Aktivitesine İlişkin Verilerinin Hastalık Tipine Göre Dağılımı

	Hastalık Tipi				Toplam n %	
	Diffüz n %		Limitli n %			
Hastalık Aktivitesi						
İnaktif	11	25.6	8	66.6	19	34.5
Hafif aktif	13	30.2	2	16.7	15	27.3
Aktif	19	44.2	2	16.7	21	38.2
Valentini aktivite						
Aktif	22	51.2	4	33.3	26	47.3
İnaktif	21	48.8	8	66.7	29	52.7
Toplam	43	100.0	12	100.0	55	100.0

Sistemik Sklerozlu hastaların organ ve sistem tutulumuna ilişkin verilerinin hastalık tipine göre dağılımı Tablo 10'daki gibidir. Buna göre hastaların %29.1'inde parmak fleksiyon deformitesi saptanırken, %63.6'sında pitting skarı olduğu belirlendi. Hastaların %30.9'unda pulmoner hipertansiyon, %7.3'ünde kardiyovasküler tutulum, %50.9'unda özefagus, %70.9'unda akciğer, %5.5'inde böbrek tutulumu ve %3.6'sında da hastalık sonrası malignite tespit edildi.

Tablo 10: Çalışmaya Alınan Hastaların Organ ve Sistem Tutulumuna İlişkin Verilerinin Hastalık Tipine Göre Dağılımı

	Hastalık Tipi				Toplam n %	
	Diffüz n %		Limitli n %			
Parmak Fleksiyon Deformitesi						
Var	15	34.9	1	8.3	16	29.1
Yok	28	65.1	11	91.7	39	70.9
Pitting skarı						
Var	28	65.1	7	58.3	35	63.6
Yok	15	34.9	5	41.7	20	36.4
Pulmoner Hipertansiyon						
Var	13	30.2	4	33.3	17	30.9
Yok	30	69.8	8	66.7	38	69.1
Kardiyovasküler Tutulum						
Var	3	7.0	1	8.3	4	7.3
Yok	40	93.0	11	91.7	51	92.7
Özefagus tutulumu						
Var	27	62.8	2	16.7	29	50.9
Yok	16	37.2	10	83.3	26	49.1
Akciğer tutulumu						
Var	38	88.4	1	8.3	39	70.9
Yok	5	11.6	11	91.7	16	29.1
Böbrek tutulumu						
Var	3	7.0	-	-	3	5.5
Yok	40	93.0	12	100.0	52	94.5
Hastalık sonrası malignite						
Var	2	4.7	-	-	2	3.6
Yok	41	95.3	12	100.0	53	96.4
Toplam	43	100.0	12	100.0	55	100.0

Çalışmaya alınan hastaların %7.3'ünün intravenöz olmak üzere toplam %78.2'sinin siklofosamid kullandığı belirlendi. Hastaların %54.5'inin düşük doz, %9.1'inin yüksek doz steroid aldığı saptanırken, %3.6'sının intravenöz,

%49.1'inin ise oral pentoksifilin kullandığı tespit edildi. Ayrıca hastaların %56.4'ünün kalsiyum kanal blokeri ve %10.9'unun ise iloprost aldığı belirlendi (Tablo 11).

Tablo 11: Çalışmaya Alınan Hastaların Aldıkları Tedavilere İlişkin Verilerinin Dağılımı

	n	%
Siklofosfamid		
Oral	39	70.9
İntravenöz	4	7.3
Kullanmıyor	12	21.8
Steroid		
Düşük doz oral	30	54.5
Yüksek doz oral	5	9.1
Kullanmıyor	20	36.4
Pentoksifilin		
Oral	27	49.1
İntravenöz	2	3.6
Kullanmıyor	26	47.3
Kalsiyum kanal blokeri		
Kullanıyor	31	56.4
Kullanmıyor	24	43.6
İloprost		
Kullanıyor	6	10.9
Kullanmıyor	49	89.1
Toplam	55	100.0

Sistemik skleroz hastalarının endotelin-1 düzeyi ortalamasının kontrol grubuna göre yüksek bulunduğu ve aradaki bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı (Tablo 12).

Tablo 12: Çalışma Kapsamına Alınan Bireylerin Endotelin-1 Düzeyi Ortalamalarının Gruplara Göre Dağılımı

Gruplar	n	Endotelin-1 $\bar{X} \pm SE$	t	P
Hasta Grubu	55	6.38±1.39	2.840	0.006
Kontrol Grubu	30	0.99±0.27		

Sistemik skleroz hastalarının endotelin-1 düzeyi ortalamaları ile hastalık tipi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Genel değerlendirme sonucunda belirlenen hastalık aktivitesi ile endotelin-1 düzeyi ortalaması arasında da anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Valentini kriterlerine göre aktif SSk hastalarının endotelin-1 düzeyi ortalaması inaktif SSk hastalarından yüksek olmasına rağmen aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirlendi ($p>0.05$) (Tablo 13).

Tablo 13: Çalışmaya Alınan Hastaların Endotelin-1 Düzeyi Ortalamalarının Hastalık Tipi ve Aktivitesine Göre Dağılımı

	n	Endotelin-1 $\bar{X} \pm SE$	Önemlilik testi
Hastalık Tipi			
Diffüz	43	6.38±1.71	Mann-Whitney U=237.500 p=0.676
Limitli	12	6.38±1.78	
Hastalık Aktivitesi			
İnaktif	19	6.33±1.59	Kruskal Wallis=0.457 p=0.796
Hafif aktif	15	6.90±3.95	
Aktif	21	6.05±1.94	
Valentini aktivite			
Aktif	26	7.07±2.68	Mann-Whitney U=362.000 p=0.800
İnaktif	29	5.20±1.08	

Çalışmaya alınan hastaların endotelin-1 düzeyi ortalamalarının organ ve sistem tutulumu durumlarına göre dağılımı Tablo 14’de görülmektedir. Endotelin-1 düzeyi ortalaması ile parmak fleksiyon deformitesi ve pitting skarı varlığı arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Kardiyovasküler tutulumu olan SSk hastalarının endotelin-1 düzeyi ortalamasının tutulumu olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$). Pulmoner hipertansiyon, hastalık sonrası malignite, özefagus, akciğer ve böbrek tutulumu varlığı ile endotelin-1 düzeyi ortalaması arasında bir fark olmadığı saptandı ($p>0.05$).

Tablo 14: Çalışmaya Alınan Hastaların Endotelin-1 Düzeyi Ortalamalarının Organ ve Sistem Tutulumu Durumuna Göre Dağılımı

	n	Endotelin-1 $\bar{X} \pm SE$	Önemlilik testi
Parmak Fleksiyon Deformitesi			
Var	16	4.55±2.09	Mann-Whitney U=302.000 p=0.853
Yok	39	7.13±1.76	
Pitting skarı			
Var	35	5.57±1.25	Mann-Whitney U=301.500 p=0.396
Yok	20	7.80±3.15	
Pulmoner Hipertansiyon			
Var	17	6.34±1.83	Mann-Whitney U=308.500 p=0.791
Yok	38	6.40±1.85	
Kardiyovasküler Tutulum			
Var	6	10.20±5.07	Mann-Whitney U=36.000 p=0.038
Yok	49	6.08±1.53	
Özefagus tutulumu			
Var	29	5.88±1.61	Mann-Whitney U=337.000 p=0.640
Yok	26	7.06±2.39	
Akciğer tutulumu			
Var	39	6.52±1.87	Mann-Whitney U=273.000 p=0.469
Yok	16	6.03±1.47	
Hastalık sonrası malignite			
Var	2	13.50±12.30	Mann-Whitney U=46.500 p=0.770
Yok	53	6.11±1.39	

Ürotensin-II düzeyi ortalamasının SSk hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu belirlendi (Tablo 15).

Tablo 15: Çalışma Kapsamına Alınan Bireylerin Ürotensin-II Düzeyi Ortalamalarının Gruplara Göre Dağılımı

Gruplar	n	Ürotensin-II $\bar{X} \pm SE$	t	P
Hasta Grubu	55	8.19±1.74	3.029	0.003
Kontrol Grubu	30	1.02±0.19		

Sistemik skleroz hastalarının ürotensin-II düzeyi ortalamasının hastalık tipi ve aktivitesine göre dağılımı Tablo 16'da görüldüğü gibidir. Ürotensin-II düzeyi ortalaması ile hastalık tipi ve aktivitesi arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 16: Çalışmaya Alınan Hastaların Ürotensin-II Düzeyi Ortalamalarının Hastalık Tipi ve Aktivitesine Göre Dağılımı

	n	Ürotensin-II $\bar{X} \pm SE$	Önemlilik testi
Hastalık Tipi			
Diffüz	43	7.13±1.97	Mann-Whitney U=228.500 p=0.547
Limitli	12	12.00±3.61	
Hastalık Aktivitesi			
İnaktif	19	8.41±2.40	Kruskal Wallis=1.232 p=0.540
Hafif aktif	15	8.89±5.15	
Aktif	21	7.51±1.84	
Valentini aktivite			
Aktif	26	9.54±3.11	Mann-Whitney U=280.500 p=0.103
İnaktif	29	6.99±1.79	

Parmak fleksiyon deformitesi ve pitting skarı var olan ve olmayan SSk hastalarının ürotensin-II düzeyi ortalaması arasında anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$). Ayrıca kardiyovasküler, özefagus, akciğer, böbrek tutulumu ve hastalık sonrası malignite varlığı ile ürotensin-II düzeyi ortalaması arasında da anlamlı fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 17).

Çalışmaya alınan hastaların bazı özellikleri ile endotelin-1 ve ürotensin-II düzeyleri arasındaki Tablo 18'de görülmektedir. Sistemik skleroz hastalarının yaş, hastalık süresi, vücut ağırlığı, ilk semptom yaşı, rodnan deri skoru, valentini skoru, hastalık aktivite ve şiddet indeksi, fonksiyonel indeks skorları gibi özellikleri ile endotelin-1 ve ürotensin-II düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p>0.05$). Ancak endotelin-1 düzeyi ile ürotensin-II düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Ayrıca total kolesterol, trigliserit, HDL, LDL, sedim, CRP, Total CK, C₃, C₄, kreatinin, hemoglobin düzeyleri ile endotelin-1 ve ürotensin-II düzeyleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 17: Çalışmaya Alınan Hastaların Ürotensin-II Düzeyi Ortalamalarının Organ ve Sistem Tutulumu Durumuna Göre Dağılımı

	n	Ürotensin-II $\bar{X} \pm SE$	Önemlilik testi
Parmak Fleksiyon Deformitesi			
Var	16	3.77±0.92	Mann-Whitney U=285.000 p=0.616
Yok	39	10.01±2.37	
Pitting skarı			
Var	35	7.50±1.53	Mann-Whitney U=263.500 p=0.130
Yok	20	9.40±4.02	
Pulmoner Hipertansiyon			
Var	17	8.36±2.50	Mann-Whitney U=304.500 p=0.736
Yok	38	8.12±2.27	
Kardiyovasküler Tutulum			
Var	6	13.20±6.03	Mann-Whitney U=48.500 p=0.105
Yok	49	7.51±1.88	
Özefagus tutulumu			
Var	29	6.41±1.65	Mann-Whitney U=329.500 p=0.550
Yok	26	10.16±3.22	
Akciğer tutulumu			
Var	39	7.47±2.16	Mann-Whitney U=304.000 p=0.882
Yok	16	9.96±2.88	
Hastalık sonrası malignite			
Var	2	11.60±9.40	Mann-Whitney U=35.500 p=0.431
Yok	53	8.07±1.78	

Tablo 18: Çalışma Kapsamına Alınan Hastaların Bazı Özellikleri ile Endotelin-1 ve Ürotensin-II Düzeylerinin Korelasyonu

	Endotelin-1		Ürotensin-II	
	r	p	r	p
Yaş	-0.021	0.879	-0.022	0.874
Vücut ağırlığı	0.097	0.484	0.247	0.072
Hastalık süresi	-0.052	0.704	-0.069	0.616
İlk semptom yaşı	-0.143	0.297	-0.136	0.321
Rodnan deri skoru	-0.033	0.813	-0.165	0.229
Valentini skoru	0.091	0.507	0.088	0.523
Hastalık aktivite indeksi	-0.023	0.866	-0.040	0.774
Hastalık şiddet indeksi	-0.042	0.763	-0.196	0.151
Fonksiyonel indeksi	-0.046	0.738	-0.102	0.458
Endotelin-1	-	-	0.887	0.000

5. TARTIŞMA

Sistemik skleroz etyolojisi bilinmeyen, küçük arterlerin intimal proliferasyonunu takiben gelişen mikrovasküler oklüzif seyir ve başta kollajen olmak üzere ekstraselüler matriks komponentlerinin cilt ve hedef organlarda interstisyumda depolanması ile karakterize bir hastalıktır (109). Klinik özellikleri çok değişkenlik gösterip başlıca klinik bulgu vasküler patoloji (Rf) ve kas iskelet, renal, pulmoner, kardiyak, gastrointestinal sistem gerek vasküler gerekse fibrotik tutulum ile seyreder. Sistemik sklerozun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Buna rağmen patogeneze vasküler hasar, organ tutulumu ve fibroblast aktivitesi ile meydana gelen fibrozisi içermektedir. Ancak bu olayı neyin başlattığı ve nasıl ilerlediği tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Gerek hayvan modellerindeki in-vivo, gerekse hücre kültürlerindeki in-vitro çalışmalar ile patogenezin daha iyi anlaşılması hedeflenmektedir (29). Patogenezin açıklanması ise etkili ve yeterli tedavi sağlanması için önemlidir. Bu doğrultuda çalışmamız SSk'nın klinik özellikleri ile ET-1 ve U-II arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yapıldı.

Endotelin 1980'li yılların sonlarına doğru vücut sıvılarından saflaştırılmış bir hormon olup, üç tip izoformu vardır. Her biri farklı genden kodlanmaktadır (110). ET-1 insan vücudunda önemli miktarda bulunup başta endotel hücreleri olmak üzere epitel hücreleri, kemik iliği mast hücreleri, makrofajlar, polimorfnükleer lökositler, kardiyomiyositler ve fibroblastlar tarafından salgılanmaktadır (84). ET-1 salınımı başlıca hipoksi, soğuğa maruziyet anjiyotensin-II, growth faktör, TGF- β gibi sitokinler tarafından stimüle olurken, nitrik oksit, prostasiklin, natriüretik peptit ve artmış kan akımı tarafından inhibe edilir (111,112). ET-1 ilk olarak prekürsör prepro ET-1'den sentezlenir. Prepro ET-1, 212 residuel peptidden oluşup iki kez parçalanarak olgun ET-1 molekülüne dönüşmektedir. Birinci olarak endopeptidaz ile 38 aminoasitli büyük ET-1 molekülüne dönüşürken daha sonra endotelin konverting enzim ile biyolojik olarak aktif 21 aminoasitli ET-1 molekülüne dönüşmektedir (112). Memeli hücrelerinde iki farklı ET-1 reseptörü vardır (ET-A, ET-B). Bu reseptörler

transmembran protein ailesindendir. ET-B reseptörü tüm endotelin moleküllerinde eşit miktarda bağlanırken; ET-A, ET-1 için daha selektiftir (113). Endotelin vasküler endotel hücrelerden devamlı salınarak damar duvarındaki kasları etkileyip damar tonüsünün devamlılığını sağlamaktadır (114).

Kanser, konjenital kalp hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve fibrozis ile seyreden hastalıklarda anormal ET-1 salınımının olduğu belirlenmiştir (114-116). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, vasküler patolojiyle seyreden bir çok hastalıkta ET-1 seviyeleri yüksek saptanmıştır.

Behçet hastalarında ET-1 düzeyinin normal popülasyona göre yüksek olduğu belirlenmiştir. Ancak ET-1 ile hastalık süresi, hastalık aktivitesi, göz, deri ve eklem tutulumu ile arasında korelasyon bulunamamıştır (2).

Romatoid Artritli hastalarda yapılan bir çalışmada ise; ET-1 seviyesi yüksek saptanırken; ET-1 ile ESR ve CRP arasında korelasyon saptanamamıştır (117). Başka bir çalışmada RA hastalarında kontrol grubuna göre ET-1 seviyesi yüksek bulunmuş ve ekstraartiküler tutulumu olan hastalarda tutulumu olmayanlara göre daha yüksek ET-1 seviyesi saptanmıştır. Ayrıca DAS28 ve ESR ile ET-1 arasında pozitif korelasyon olduğu belirlenmiştir (118).

Sistemik Lupus Eritematozus hastaları ile yapılan çalışmada, ET-1 seviyesi hasta grubunda yüksek bulunmuş ve nefrit hikayesi olmasıyla ET-1 seviyesi arasında korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç da ET-1'in lupus nefrit patogenezinde rolünün olabileceği şeklinde yorumlanmıştır (119).

Yashio ve arkadaşlarının (120) yaptıkları çalışmada, SLE hastalarının venlerindeki serumlarından elde edilen endotelial hücre kültürlerinde, ET-1 seviyesini kontrol grubuna göre yüksek bulurken; lupus nefriti ile arasında bir ilişki saptamamışlardır. Ayrıca aynı çalışmada, IgM tipi antiendotelial hücre antikorları ve ısıya duyarlı immün kompleks IgG tipi antikorlarla arasında korelasyon belirlenmemiştir. Bu sonucu ise; bu antikorların ET-1 salınımını stimule etmiş olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda PHt ile ET-1 seviyesi arasında korelasyon bulunmuştur (121). Yine başka bir araştırmacı tarafından hem primer hem de sekonder PHt'da ET-1 seviyesi yüksek saptanmıştır (122). Yapılan gerek klinik gerekse laboratuvar çalışmalarda, ET-1'in PHt'nun

patogenezinde rol oynadığı saptanırken, reseptör antagonistleri ile PHt'nun mortalite ve morbiditesinde önemli azalmalar sağlamıştır (123).

Deleuze ve arkadaşlarının (124) yapmış olduğu hayvan deneylerinde dışarıdan verilen ET-1'in pulmoner yatakta vazodilatasyona neden olduğu gösterilmiştir. Bu sonucu da endotel hücrelerinde bulunan ETb reseptörleri ile açıklamışlardır. Bilindiği üzere ETa reseptörleri endotel altındaki düz kas üzerinde kontraksiyona neden olurken ETb reseptörleri ise endotel yüzeyinde dilatasyona neden olmaktadır. Dolayısıyla eksternal verilen ET'in endotel hücreleri aşarak düz kas hücrelerini etkileyip kontraksiyon yaparak PHT oluşturması olarak dışıdır.

Sistemik skleroz hastaları ile yapılan çalışmalarda ise; potent bir vazokonstrüktör olan ET-1 seviyesi yüksek bulunmuştur (125,126). Aynı araştırmacı tarafından SSk'da ET-1'in fibroblastları uyararak fibrozise neden olduğu ifade edilmiştir (126). SSk'lı hastalarda bakılan ET-1 seviyesinde diffüz tipte limitli tipe göre ET-1 seviyesi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır (127,128). Başka bir çalışmada ET-1 seviyesi SSk hastalarında yüksek bulunmuş, bu seviye ile deri fibrozisi ve hastalık süresi arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır. Aynı hastalarda iç organ tutulumu olanlarda bu seviyenin istatistiksel olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir (129).

Sistemik skleroz hastalarında ET-1 ile ilgili yapılan bir başka çalışmada, ET-1 seviyesinin hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptanmış, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Yine aynı çalışmada PHt gelişen hastalarda ET-1 seviyesi, PHt gelişmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca antisentromer antikoru pozitif olan hastalarda ET-1 seviyesi negatif olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada PHt'lu hastaların ayrımını yapabilecek en iyi ET-1 seviyesi ROC eğrisi ile 4.1 pmol/l olarak saptanmıştır (sensivite %85.7, spesifite %66) (130).

Morelli ve arkadaşlarının (131) SSk hastalarıyla yapmış olduğu çalışmada ET-1 seviyesi hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.001$). Ancak subgrup analizlerinde ise ne pulmoner fibrozis ne de PHt gelişen hastalarda istatistiksel olarak farklılık

saptanmamıştır. Araştırmacılar bu sonucu çalışmaya alınan hasta sayısının az ve farklı klinik özellikleri olmasıyla açıklamışlar. Ayrıca bu çalışmanın sonucunda iki şeye de dikkat çekilmiştir. Bunlardan birisi, PHT'lu hastaların ET-1 seviyesi arter/ven oranlarının farklı olması nedeniyle serum ET-1 seviyesinin pulmoner konsantrasyonunu tam yansıtamayabileceğini göstermektedir. Daha önce yapılan bir çalışmada da primer PHT'lu hastalarda ET-1 seviyesi arteriyel plazma örneklerinde venöz plazma örneklerine göre yüksek bulunmuştur (125). Diğeri ise; endotel hücreler tarafından üretilen ET-1'in %20'si lümene verilirken, %80'inin lümen altına verilmesi nedeniyle vücutta dolaşan ET-1 konsantrasyonu damar duvarındaki lokal konsantrasyonunu tam yansıtmayabilir (131).

Serum ET-1 konsantrasyonunun belirlenmesinde karşılaşılabilecek bir diğer problem ise şöyle açıklanabilir. Bilindiği üzere olgun üç çeşit endotelin molekülü mevcuttur (ET-1, ET-2, ET-3). Her bir çeşit endotelin molekülü farklı bir genden oluşan büyük endotelin molekülünden ve bu büyük endotelin molekülü ise membrana bağlı endotelin converting enzim sayesinde aktif moleküle dönüşmektedir. Çoğu endotelin radioimmunoassay yöntemi ile büyük endotelin molekülü ile olgun endotelin molekülünü ayıramamaktadır. Yani ölçülen miktar dolaşımdaki olgun ET-1 yerine ET-1 ve büyük ET molekülünün toplamını yansıtmakta ve buda ET miktarının yanlış ölçülmesine neden olmakta ve plazma ET-1 seviyesi ile PHT arasında ilişki ölçümdeki metodolojik problemten dolayı her zaman doğru netice vermeyebilir. Bu problem yüksek performanslı likid kromografi yöntemi kullanılarak çözümlenebilir (131).

Çalışmamızda da ET-1 seviyesi yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubuna göre SSK'lı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Ayrıca subgrup analizinde ise; iç organ tutulumu olan hastalardan sadece kardiyak tutulumlu hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0.05$). Pulmoner hipertansiyonu olan hastalar ile olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda hastaların PAB'ları ekokardiyografik ölçümler ile tespit edilmiştir. Ancak literatüre göre; en güvenilir PAB ölçümünün sağ kalp kateterizasyonu ile yapılabileceği belirtilmektedir (132). Dolayısıyla hastaların anjiyografik olarak elde edilen PAB değerlerinden sonra daha net sonuçlar verilebilir.

Ürotensin-II, ilk kez 30 yıl önce teleost isimli balığın nörosekretuar sisteminden izole edilmiş, ET-1'den çok kuvvetli bir vazokonstrüktör hormondur (133). Ancak etkisi ET-1 kadar potent olamamaktadır. Ayrıca bazı damarlarda vazokonstrüktör etki oluştururken bazı damarlarda vazodilatatör etki oluşturmaktadır. Bu farklılık aynı damar yatağında olsa bile farklı türlerde farklı olabilmektedir. Yine aynı türde farklı damar yataklarında farklı yanıt oluşabilmektedir. U-II'nin vazokontraktilite etkisi, vasküler düz kas hücrelerinde bulunan U reseptörü ile inozitol fosfat yolu ile yapmaktadır. Vazodilatasyon etkisi ise endotel kaynaklı vazodilatatör ajanların salımı ile gerçekleşmektedir (91,92). Fakat Douglas ve arkadaşları (134), endotelium kaynaklı gevşetici faktörlerin, bölgesel ve endotelden yoksun damarların olduğu türlerdeki in vitro çalışmalarda U-II cevabının açıklamadığını öne sürmüş ve yerine nadir reseptör rezerv hipotezini önermişlerdir. Bu hipotezde; U reseptörlerinin çoğu, U-II tarafından çok yavaş reseptör ayrışma oranı ile psödo-irreversibl tarzda işgal edilmektedir. Bundan dolayı reseptör rezervi az olduğunda sadece az sayıda işlevsiz U reseptörü U-II'yi bağlamaktadır. Böyle dokularda cevap çok değişen veya düşüktür. Üstelik farklı tür veya dokulardaki farklı U reseptör desensitizasyon boyutları, bölgesel ve türlerdeki farklı U-II cevabına katkıda bulunabilir. Ürotensin-II'nin tümör hücrelerinde büyümeyi uyarıcı faktör olarak görev almaktadır. U-II mitogenezisi ve arteriyel düz kaslarda hipertrofiyi Rho/Rho-kinaz yolunu kullanarak yapmaktadır (135).

U-II düzeyi diyalize girmeyen böbrek fonksiyonu bozukluğu olan hastalarda sağlıklı insanlara göre 2 kat, diyalize giren hastalarda 3 kat daha yüksek bulunmuştur (114). Diyabetli hastalarda U-II düzeyi glukoz seviyesinden bağımsız olarak yüksek bulunmuştur (113). Küçük bir pilot çalışmada hipertansif hastalarda U-II'nin yüksek bulunduğu ve bunun da ortalama arteriyel basınçla korelasyon gösterdiği belirlenmiştir (136). Başka bir çalışmada U-II seviyesi hipertansif hastalarda normotansiflere göre yüksek saptanmıştır ve direk sistolik kan basıncı ile ilişkili bulunmuştur (137). Ürotensin-II miyokard iskemisi ve akut miyokard enfarktüsünde de rol almaktadır (138). Kalp yetmezliğinde kardiyomiyositlerde, endotel hücrelerinde, vasküler düz kas hücrelerinde U-II ve reseptör düzeyi artmış olarak bulunmuştur (139). U-II kardiyak fibroblast

proliferasyonuna, artmış tip-1 kollajen gen ekspresyonuna ve metelloproteinase-1 gen ekspresyonunun azalmasına yol açarak kardiyak remodellingi düzenler (115,140,141).

PHt başlangıcı ve ilerlemesinde endotel disfonksiyonunun rolü ortaya çıktıktan sonra U-II'nin PHt gelişimindeki rolü daha iyi anlaşılmıştır (20,62). U-II'nin ratlarda kronik hipoksiye sekonder PHt'da pulmoner arter remodelling ve sağ ventrikül hipertrofisine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (138). PHt'lu hastaların endotel hücrelerinde ve endotel altındaki düz kas hücrelerinde artmış olduğu belirlenmiştir (77). U-II insan pulmoner arter düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olarak pulmoner arterin PHt'da remodellingine katkıda bulunmakta, bunu da kullandığı bazı hücre içi ulaklar (serotonin, LDL, lisofosfotidil kolin ve hidrojen peroksit) ile sinerjik etkileşime girerek gerçekleştirmektedir (142).

Daha önce kliniğimizde Büyükhatioğlu'nun (143) 30 SLE hastası ve 30 kişilik benzer yaş ve cinsiyetteki sağlıklı kontrol grubu ile yapmış olduğu uzmanlık tezinde hastaların U-II düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Çalışmaya alınan 15'i Rf pozitif, 15'i negatif olan SLE hastalarının, Rf pozitif olanların olmayanlara göre U-II düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Araştırmacı, SLE hastalarında U-II'nin yüksekliğini endotel disfonksiyonuna bağlamıştır. Rf pozitif olanlar ile olmayanlar arasındaki anlamlı yüksekliği ise U-II'nin Rf patogenezinde rol oynayabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Hastanemizde Ercan'ın (144) 71 romatizmal kapak hastalığı olan hasta grubu ile 25 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yapmış olduğu uzmanlık tezi çalışmasında U-II düzeyi ciddi mitral ve triküspit yetmezliği olanlarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. New York Kalp Cemiyeti'ne göre belirlenen fonksiyonel sınıf ile U-II arasında pozitif anlamlı korelasyon saptanmıştır. Ürotensin-II düzeyinin fonksiyonel kapasiteyi belirlemeye yardımcı olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca U-II ciddi PHt belirlemede biyokimyasal belirteç olabileceği sonucuna varmıştır.

Sistemik skleroz, bilindiği gibi immün sistem, vasküler sistem, bağ dokusu elemanlarının etkileşimi ile oluşmaktadır. Patogenezdaki bu farklı

olaylar hastalığın tipine göre ön plana çıkabilmektedir. Limitli tip SSk'da vasküler patoloji ön plana çıkarken diffüz tip SSk'da ise inflamasyon ve fibrozis daha ön plana çıkmaktadır. Ayrıca SSk hastalarında gelişen iç organ komplikasyonlarının çoğundan vasküler sistem sorumludur. Sistemik sklerozda Rf yaygın ve ciddi görülmektedir. Normal popülasyonda da Rf görüldüğü bilinmesinden beri SSk'da Rf'nin tek başına olayı tetikleyen vasküler patoloji olmadığı sonucuna varılmıştır. Sistemik Sklerozda geri dönüşümlü vazospazma ek olarak damar yapısında yapısal değişiklikler meydana gelmektedir. Burada damar duvarında intimal hiperplazi, damar media ve adventisyada fibrozis ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyon mevcuttur. Endotel hücre hasarı vasküler patolojinin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Anti endotelyal hücre antikoru tarafından başlatılan endotel hücre apoptozisinin fibrozisin patolojisinde de başlatıcı rol oynadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda ise; SSk'lı hastaların U-II düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Bu da U-II'nin SSk'nın vasküler patogeneziinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. U-II düzeyi ile klinik ve laboratuvar verileri arasında bir ilişki saptanmamıştır. U-II düzeyi ile PHT varlığı arasında ilişki bulunmaması daha öncede belirtildiği gibi PAB ölçümlerinin sağ ventrikül kateterizasyonu ile doğrulanmaması ve hastaların ölçülen PAB değerlerinin çok yüksek olmamasına ayrıca PAB yüksek saptanan hasta sayısının az olmasına bağlanabilir. Çalışmamızda U-II ile ET-1 düzeyleri arasında anlamlı bir pozitif korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$).

Ürotensin-II reseptör antagonisti klinikte sistemik hipertansiyon, pulmoner hipertansiyon, portal hipertansiyon, renal ve kalp yetmezliği tedavisinde kullanılmaktadır. Palosuran non-peptid U-II reseptör antagonistidir. İntravenöz uygulanan palosuranın rat modellerinde renal iskemiye engellediği görülmüştür (145). Yine ratlarda yapay olarak oluşturulmuş siroz vakalarına uygulanan U-II reseptör antogonisti palosuran tedavisinin portal hipertansiyonu azalttığı gösterilmiş ve bunun ileride yeni bir tedavi modalitesi olabileceği ifade edilmiştir (146).

Günümüzde SSk hastalarında ET-1'in rolü net olarak bilinmektedir ve ET-1 reseptör blokerleri ile tedavide önemli ilerlemeler katedilmiştir. Ancak

malesef katedilmesi gereken daha çok aşama vardır. Çalışmamızdaki sonuçlardan da görüldüğü gibi UT-II'nin tıpkı ET-1 gibi patogeneizde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Bu yüzden tedavide UT-II reseptör blokerleri kullanılarak bir aşama daha katedilebileceği düşünülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. SONUÇLAR

Sistemik Sklerozlu hastaların klinik özellikleri ile endotelin-1 ve ürotensin-II düzeyleri arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yaptığımız çalışmanın sonuçları aşağıdaki gibidir:

a) Endotelin-1 düzeyi SSk'lı hastalarda yükselmektedir. Bu yükseliş, hastalık tipi, hastalık aktivitesi ve organ tutulumundan bağımsızdır. Ancak kalp tutulumu olan skleroderma hastalarının ET-1 düzeyi tutulumu olmayanlara göre daha yüksektir.

b) Sistemik skleroz hastalarında U-II düzeyi de yükselmektedir. Ancak U-II düzeyi ile hastalık tipi, hastalık aktivitesi ve organ tutulumu arasında ilişki yoktur.

c) Endotelin-1 ile U-II düzeyleri arasında pozitif korelasyon vardır.

6.2. ÖNERİLER

Daha önce yapılan çalışmalarda, ET-1'in, SSk fizyopatolojisindeki rolü anlaşılmış olup, ET-1 reseptör blokerleri güncel tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda tespit edilen vazoaktif etki gösteren U-II peptidi ile ET-1 arasında korelasyon bulunması, U-II'nin de hastalığın fizyopatolojisinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmalardan elde edilecek sonuçlar doğrultusunda U-II reseptör blokerlerinin tedavide kullanılabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Gilliland BC. Systemic sclerosis and related disorders. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). Harrison Principles of Internal Medicine (16th ed). New York, Mc Graw-Hill, 2005:1979-1990.
2. Uslu T, Erem C, Tosun M, Deger O. Plasma endothelin-1 levels in Behçet's disease. Clin Rheumatol. 1997;16:59-61.
3. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, Olsen I, Penny R, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets: a marker of fibrosis or vascular dysfunction? J Rheumatol. 1994;21:1838-1844.
4. Abraham DJ, Vancheeswaran R, Dashwood MR, Rajkumar VS, Pantelides P, Xu SW, et al. Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. Am J Pathol. 1997;151:831-841.
5. Rubin LJ, Badesch DB, Brast RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2002;346:896-903.
6. Denton CP, Humbert M, Rubin L, Black CM. Bosentan treatment for pulmonary arterial hypertension related to connective tissue disease: a subgroup analysis of the pivotal clinical trials and their open-label extensions. Ann Rheum Dis. 2006;65:1336-1340.
7. Maguire JJ, Kuc RE, Davenport AP. Orphan-receptor ligand human urotensin II: Receptor localization in human tissues and comparison of vasoconstrictor responses with endothelin-1. Br J Pharmacol. 2000;131:441-446.
8. Zhu YC, Zhu YZ, Moore PK. The role of urotensin II in cardiovascular and renal physiology and diseases. Br J Pharmacol. 2006;148:884-901.
9. Zhang YM, Liu WJ, Shi YZ, Gao YF, Wang LL, Chen MX. Expressions of urotensin II and its receptor in pulmonary arteries in rats with chronic

thromboembolic pulmonary hypertension. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2008;31:37-41.

10. Steen VD, Oddis CV, Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger TA. Incidence of systemic sclerosis: a twenty year study of hospital diagnosed cases in Allegheny County, PA, 1963-1982. *Arthritis Rheum*. 1997;40:441-445.
11. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC, Deyo RA, Felson DT, Giannini EH, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum*. 1998;41:778-799.
12. Silman, A, Hochberg, M. *Epidemiology of the Rheumatic Diseases*. Oxford Univ Press, 1993:192.
13. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, Toth MB, Mayes MD, Gallavan RH Jr, et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum*. 1997;40:734-742.
14. Hamamdžić D, Harley RA, Hazen-Martin D, LeRoy EC. MCMV induces neointima in IFN-gammaR^{-/-} mice: intimal cell apoptosis and persistent proliferation of myofibroblasts. *BMC Musculoskelet Disord*. 2001;2:3.
15. Arnett FC, Howard RF, Tan F, Moulds JM, Bias WB, Durban E, et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a native american tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis Rheum*. 1996;39:1362-1370.
16. Gourh P, Tan FK, Assassi S, Ahn S, McNearney TA, Fischbach M, et al. Association of the PTPN22 R620W polymorphism with anti-topoisomerase-I and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2006;54:3945-3953.
17. Gardner H, Shearstone JR, Bandaru R, Crowell T, Lynes M, Trojanowska M, et al. Gene profiling of scleroderma skin reveals robust signatures of disease that are imperfectly reflected in the transcript profiles of explanted fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1961-1973.

18. Chen Y, Shi-Wen X, van Beek J, Kennedy L, McLeod M, Renzoni EA, et al. Matrix contraction by dermal fibroblasts requires transforming growth factor-beta/activin-linked kinase 5, heparan sulfate-containing proteoglycans, and MEK/ERK: Insights into pathological scarring in chronic fibrotic disease. *Am J Pathol.* 2005;167:1699-1711.
19. Bramwell B. Diffuse scleroderma: Its frequency; its occurrence in stonemasons; its treatment by fibrolysin-elevations of temperature due to fibrolysin injections. *Edinburgh Med J.* 1914;12:387.
20. Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA Jr, Cammarata RJ. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners' pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med.* 1967;66:323-334.
21. Silman AJ, Jones S. What is the contribution of occupational environmental factors to the occurrence of scleroderma in men? *Ann Rheum Dis.* 1992;51:1322-1324.
22. Tabuenca JM. Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. *Lancet.* 1981;2:567-568.
23. Varga J, Heiman-Patterson TD, Emery DL, Griffin R, Lally EV, Uitto JJ, et al. Clinical spectrum of the systemic manifestations of the eosinophilia-myalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 1990;19:313-328.
24. Finch WR, Rodnan GP, Buckingham RB, Prince RK, Winkelstein A. Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol.* 1980;7:651-659.
25. De Angelis R, Bugatti L, Cerioni A, Del Medico P, Filosa G. Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clin Rheumatol.* 2003;22:49-52.
26. Artlett CM, Cox LA, Jimenez SA. Detection of cellular microchimerism of male or female origin in systemic sclerosis patients by polymerase chain reaction analysis of HLA-Cw antigens. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1062-1067.

27. Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr, Altman R, D'angelo W, Fries J, LeRoy EC. Preliminary criteria for the classification of sytemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980;23:581-590.
28. Velayos EE, Masi AT, Stevens MB, Shulman LE. The 'CREST' syndrome. Comparision with systemic sclerosis (scleroderma). *Arch Intern Med*. 1979;139:1240-1244.
29. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15:202-205.
30. Clements P, Lachenbruch P, Furst D, Paulus H. The course of skin involvement in systemic sclerosis over three years in a trial of chlorambucil versus placebo. *Arthritis Rheum*. 1993;36:1575-1579.
31. Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1995;22:1281-1285.
32. Valentini G, Della Rossa A, Bombardieri S, Bencivelli W, Silman AJ, D'Angelo S, et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic syclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis*. 2001;60:592-598.
33. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol*. 1999;26:2159-2167.
34. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA, Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. Quantification, subtyping, and clinical correlations. *Arthritis Rheum*. 1984;27:645-653.
35. Kinsella MB, Smith EA, Miller KS, LeRoy EC, Silver RM. Spontaneous production of fibronectin by alveolar macrophages in patients with scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1989;577-583.

36. Smith EA. Systemic sclerosis: etiology and pathogenesis. In: Hochberg MC, Silman A, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds). *Rheumatology*. Mosby, Elsevier Ltd, 2003:1481-1492.
37. Medsger TA Jr. Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects. In: Koopman WJ, Mc Carty DJ (eds). *Arthritis and Allied Conditions* (13th ed). William and Wilkins, 1993:1433-1464.
38. Seibold Jr. Connective tissue diseases characterized by fibrosis. In: Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds). *Textbook of Rheumatology* (5th ed). Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1997:1133-1162.
39. Rodnan GP, Myerowitz RL, Justh GO. Morphologic changes in the digital arteries of patients with progressive systemic sclerosis (scleroderma) and Raynaud phenomenon. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59:393-408.
40. Brandt KD, Krey PR. Chalky joint effusion: the results of massive synovial deposition of calcium apatite in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1977;20:792-796.
41. Medsger TA Jr. Progressive systemic sclerosis: skeletal muscle involvement. *Clin Rheum Dis*. 1979;5:103-113.
42. Clements PJ, Furst DE, Campion DS, Bohan A, Haris R, Levy J, et al. Muscle disease in progressive systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic considerations. *Arthritis Rheum*. 1978;21:62-71.
43. Davidson A, Russell C, Littlejohn GO. Assesment of esophageal abnormalities in progressive systemic sclerosis using radionuclide transit. *J Rheumatol*. 1985;12:472-477.
44. Yarze JC, Varga J, Stampfl D, Castell DO, Jimenez SA. Esophageal function in systemic sclerosis: a prospective evaluation of motility and acid reflux in 36 patients. *Am J Gastroenterol*. 1993;88:870-876.
45. Whitehead ME, Taitelbaum G, Wigley FM, Schuster MM. Rectosigmoid motility and myoelectric activity in proressive systemic sclerosis. *Gastroenterology*. 1989;96:428-432.

46. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1992;35:765-770.
47. Bjerke RD, Tashkin DP, Clements PJ, Chopra SK, Gong H Jr, Bein M. Small airways in progressive systemic sclerosis (PSS). *Am J Med.* 1979;66:201-209.
48. Roumm AD, Medsger TA Jr. Cancer and systemic sclerosis. An epidemiologic study. *Arthritis Rheum.* 1985;28:1336-1340.
49. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Menkes CJ, Weber S, Nitenberg A, et al. Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 1986;314:1397-1402.
50. Steen VD. Renal involvement in systemic sclerosis. *Clin Dermatol.* 1994;12:253-258.
51. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, Black CM. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol.* 1994;33:90-92.
52. Weiner SR. Organ involvement: sexual function and pregnancy. In: Clements PJ, Furst DE. *Systemic sclerosis*. Maryland, Williams&Wilkins, 1996:483-499.
53. Fox RI, Saito I. Criteria for diagnosis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am.* 1994;20:391-407.
54. Roca RP, Wigley FM, White B. Depressive symptoms associated with scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1035-1040.
55. Silman AJ. Scleroderma and survival. *Ann Rheum Dis.* 1991;50:267-269.
56. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Cancer in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1993;36:460-464.
57. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1991;34:403-413.

58. Steen VD, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis. In: Bellamy N (ed). Prognosis in the rheumatic diseases. London, Kluwer Academic Publishers, 1991:213-232.
59. Medsger TA, Steen VD. Classification, prognosis. In: Clements PJ, Furst DE (eds). Systemic sclerosis. Maryland, Williams&Wilkins, 1996:57-64.
60. Czirjak L, Nagy Z, Szegedi G. Systemic sclerosis in the elderly. Clin Rheumatol. 1992;11:483-485.
61. Peters-Golden M, Wise RA, Schneider P, Hochberg M, Stevens MB, Wigley F. Clinical and demographic predictors of loss of pulmonary function in systemic sclerosis. Medicine (Baltimore). 1984;63:221-231.
62. Black CM, Halkier-Sørensen L, Belch JJ, Ullman S, Madhok R, Smit AJ, et al. Oral iloprost in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a multicentre, placebo-controlled, dose-comparison study. Br J Rheumatol. 1998;37:952-960.
63. Seibold JR, Jageneau AH. Treatment of Raynaud's phenomenon with ketanserin, selective antagonist of the serotonin₂ (5-HT₂) receptor. Arthritis Rheum. 1984;27:139-146.
64. Wigley FM, Siebold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. J Rheumatol. 1992;19:1407-1414.
65. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. Arthritis Rheum. 2004;50:3985-3993.
66. Vayssairat M. Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. J Rheumatol. 1999;26:2173-2178.
67. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, Black CM. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. Br J Rheumatol. 1994;33:90-92.

68. Appleboom T, Itzkowitch D. Cyclosporine is successful control of rapidly progressive scleroderma. *Am J Med.* 1987;82:866-867.
69. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Elman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1351-1358.
70. Jayson MI, Lovell C, Black CM, Wilson RS. Penicillamine therapy in systemic sclerosis. *Proc R Soc Med.* 1977;70:82-88.
71. Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP. D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med.* 1982;97:652-659.
72. Steen VD. Systemic sclerosis-management. In: Klippel JH, Dieppe PA, (eds). *Rheumatology.* London, Mosby, 1993:10.1-10.8.
73. Skurkovich S, Skurkovich B, Bellanti JA. A unifying model of the immunoregulatory role of the interferon system: can interferon produce disease in humans? *Clin Immunol Immunopathol.* 1987;43:362-373.
74. Alarcon-Segovia D, Ramos-Niembro F, Ibanez de Kasep G, Alcocer J, Tamayo RP. Long-term evaluation of colchicine in the treatment of scleroderma. *J Rheumatol.* 1979;6:705-712.
75. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Strange C. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol.* 1993;20:838-844.
76. Akesson A, Wollheim FA, Thysell H, Gustafson T, Forsberg L, Pahlm O, et al. Visceral improvement following combined plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in progressive systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 1988;17:313-323.
77. Bartram SA, Denton CP, du Bois RM, Black CM. Sustained improvement in scleroderma associated pulmonary hypertension following pulsed intravenous prostacyclin therapy. *Arthritis Rheum.* 1995;307(suppl):927.

78. Rich S, Brundage BH. High dose calcium channel blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1987;76:135-141.
79. Steen VD, Conte C, Medsger TA Jr. Case -control study of corticosteroid use prior to scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1994;37:360A.
80. Denton CP. Overview of the treatment and prognosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. 2008 [Cited 2008 February 12]. Available from: <http://www.uptodate.com/online>.
81. Grabowski G, Grant JP. Nutritional support in patients with systemic scleroderma. *JPEN Parenter Enteral Nutr*. 1989;13:147-151.
82. Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA, Moinuddin M, Ray MW, Wood GC, et al. Treatment of calsinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum*. 1995;38:1646-1654.
83. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA Jr, et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis: A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med*. 1994;120:199-206.
84. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev*. 1994;46:325-415.
85. Shi-Wen X, Denton CP, Dashwood MR, Holmes AM, Bou-Gharios G, Pearson JD, et al. Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol*. 2001;116:417-425.
86. Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP, Eastwood M, Renzoni EA, Bou-Gharios G, et al. Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol Biol Cell*. 2004;15:2707-2719.

87. Koch AE, Kronfeld-Harrington LB, Szekanecz Z, Cho MM, Haines GK, Harlow LA, et al. In situ expression of cytokines and cellular adhesion molecules in the skin of patients with systemic sclerosis. Their role in early and late disease. *Pathobiology*. 1993;61:239-246.
88. Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD. Mechanisms of disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2:679-685.
89. Abraham C, Griffith J, Miller J. The dependence for leukocyte function-associated antigen-1/ICAM-1 interactions in T cell activation cannot be overcome by expression of high density TCR ligand. *J Immunol*. 1999;162:4399-4405.
90. Waters CE, Shi-Wen X, Denton CP, Abraham DJ, Pearson JD. Signaling pathways regulating intercellular adhesion molecule 1 expression by endothelin 1: comparison with interleukin-1 β in normal and scleroderma dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2006;54:649-660.
91. Ong KL, Lam KS, Cheung BM. Urotensin II: its function in health and its function in disease. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005;19:65-75
92. Lim M, Honisett S, Sparkes CD, Komesaroff P, Kompa A, Krum H. Differential effect of urotensin II on vascular tone in normal subjects and patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2004;109:1212-1214.
93. Bousette N, Patel L, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Increased expression of urotensin II and its cognate receptor GPR14 in atherosclerotic lesions of the human aorta. *Atherosclerosis*. 2004;176:117-123.
94. Tzanidis A, Hannan RD, Thomas WG, Onan D, Autelitano DJ, See F, et al. Direct actions of urotensin II on the heart: Implications for cardiac fibrosis and hypertrophy. *Circ Res*. 2003;93:246-253.
95. Russell FD, Molenaar P. Investigation of signaling pathways that mediate the inotropic effect of urotensin-II in human heart. *Cardiovasc Res*. 2004;63:673-681.

96. Matsushita M, Shichiri M, Imai T, Iwashina M, Tanaka H, Takasu N. Co-expression of urotensin II and its receptor (GPR14) in human cardiovascular and renal tissues. *J Hypertens*. 2001;19:2185-2190.
97. Russell FD, Meyers D, Galbraith AJ, Bett N, Toth I, Kearns P. Elevated plasma levels of human urotensin-II immunoreactivity in congestive heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H1576-1581.
98. Shenouda A, Douglas SA, Ohlstein EH, Giaid A. Localization of urotensin-II immunoreactivity in normal human kidneys and renal carcinoma. *J Histochem Cytochem*. 2002;50:885-889.
99. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Satoh F, Ito S, et al. Role of urotensin II in patients on dialysis. *Lancet*. 2001;358:810-811.
100. Totsune K, Takahashi K, Arihara Z, Sone M, Murakami O, Ito S, et al. Elevated plasma levels of immunoreactive urotensin II and its increased urinary excretion in patients with Type 2 diabetes mellitus: Association with progress of diabetic nephropathy. *Peptides*. 2004;25:1809-1814.
101. Langham RG, Kelly DJ, Gow RM, Zhang Y, Dowling JK, Thomson NM, et al. Increased expression of urotensin II and urotensin II receptor in human diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:826-831.
102. MacLean MR, Alexander D, Stirrat A, Gallagher M, Douglas SA, Ohlstein EH, et al. Contractile responses to human urotensin-II in rat and human pulmonary arteries: Effect of endothelial factors and chronic hypoxia in the rat. *Br J Pharmacol*. 2000;130:201-204.
103. Budhiraja R, Tudor RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;109:159-165.
104. Qi J, Du J, Tang X, Li J, Wei B, Tang C. The upregulation of endothelial nitric oxide synthase and urotensin-II is associated with pulmonary hypertension and vascular diseases in rats produced by aortocaval shunting. *Heart Vessels*. 2004;19:81-88.
105. Silvestre RA, Rodriguez-Gallardo J, Egidio EM, Marco J. Inhibition of insulin release by urotensin-II a study on the perfused rat pancreas. *Horm Metab Res*. 2001;33:379-381.

106. Wenyi Z, Suzuki S, Hirai M, Hinokio Y, Tanizawa Y, Matsutani A, et al. Role of urotensin II gene in genetic susceptibility to type 2 diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetologia*. 2003;46:972-976.
107. Gartlon J, Parker F, Harrison DC, Douglas SA, Ashmeade TE, Riley GJ, et al. Central effects of urotensin-II following ICV administration in rats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;155:426-433.
108. Silman A, Akesson A, Newman J. Assessment of functional ability in patients with SSc: a proposed new disability assessment instrument. *J Rheumatol*. 1998;25:79-83.
109. Apras Bilgen S. Sistemik Skleroz. In: Yasavul U (ed). *Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı* (1. baskı), Ankara, Prestij Basımevi, 2003:1557-1563.
110. Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides predicted by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:2863-2867.
111. Shi-Wen X, Rodríguez-Pascual F, Lamas S, Holmes A, Howat S, Pearson JD, et al. Constitutive ALK5-independent c-Jun N-terminal kinase activation contributes to endothelin-1 overexpression in pulmonary fibrosis: evidence of an autocrine endothelin loop operating through the endothelin A and B receptors. *Mol Cell Biol*. 2006;26:5518-5527.
112. Ortega Mateo A, de Artiñano AA. Highlights on endothelins: a review. *Pharmacol Res*. 1997;36:339-351.
113. Leask A. Targeting the TGF β , endothelin-1 and CCN2 axis to combat fibrosis in scleroderma. *Cell Signal*. 2008;20:1409-1414.
114. Davenport AP, Maguire JJ. Endothelin. *Handb Exp Pharmacol*. 2006;176:295-329.
115. Abraham D, Ponticos M, Nagase H. Connective tissue remodeling: cross-talk between endothelins and matrix metalloproteinases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005;3:369-379.

116. Beghetti M, Black SM, Fineman JR. Endothelin-1 in congenital heart disease. *Pediatr Res*. 2005;57:16-20.
117. Pache M, Schwarz HA, Kaiser HJ, Wüest P, Klöti M, Dubler B, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels and vascular dysregulation in patients with rheumatoid arthritis. *Med Sci Monit*. 2002;8:616-619.
118. Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S, Ciolkiewicz M. A study on vascular endothelial growth factor and endothelin-1 in patients with extra-articular involvement of rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*. 2006;25:314-319.
119. Julkunen H, Saijonmaa O, Gronhagen-Riska, Teppo AM, Fyhrquist F. Raised plasma concentrations of endothelin-1 in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1991;50:526-527.
120. Yoshio T, Masuyama J, Mimori A, Takeda A, Minota S, Kano S. Endothelin-1 release from cultured endothelin cells induced by sera from patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 1995;54:361-365.
121. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF, Capers Q, Kelley R. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1992;85:504-509.
122. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med*. 1991;114:464-469.
123. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;348:896-904.
124. Deleuze PH, Adnot S, Shiiya N, Roudot Thoraval F, Eddahibi S, Braquet P, et al. Endothelin dilates bovine pulmonary circulation and reverses hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19:354-360.

125. Yamane K, Kashiwagi H, Suzuki N, Miyauchi T, Yanagisawa M, Goto K, et al. Elevated plasma levels of endothelin-1 in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1991;34:243-244.
126. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum.* 1991;34:978-983.
127. Peterlana D, Puccetti A, Caramaschi P, Biasi D, Beri R, Simeoni S. Endothelin-1 serum levels correlate with MCP-1 but not with homocysteine plasma concentration in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2006;35:133-137.
128. Yamane K, Miyauchi T, Suzuki N, Yuhara T, Akama T, Suzuki H, et al. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1992;19:1566-1571.
129. Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S. Soluble adhesion molecules (SVCAM-1, sE-selectin), vascular endothelial growth factor(VEGF) and endothelin-1 in patients with systemic sclerosis: relationship to organ systemic involvement. *Clin Rheumatol.* 2005;24:111-116.
130. Schmidt J, Launay D, Soudan B, Hachulla E, Groote P, Lambert M, et al. Assessment of plasma endothelin level measurement in systemic sclerosis. *Rev Med Interne.* 2007;28:371-376.
131. Morelli S, Ferri C, Poletti E, Bellini C, Gualdi GF, Pittoni V, et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med.* 1995;99:255-260.
132. Proudman SM, Stevens WM, Sahhar J, Celermajer D. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the need for early detection and treatment. *Intern Med J.* 2007;37:485-494.
133. Bern HA, Pearson D, Larson BA, Nishioka RS. Neurohormones from fish tails: The caudal neurosecretory system. I. Urophysiology and caudal neurosecretory system in fishes. *Recent Prog Horm Res.* 1985;41:533-552.

134. Douglas SA, Sulpizio AC, Piercy V, Sarau HM, Ames RS, Aiyar NV, et al. Differential vasoconstrictor activity of human urotensin-II in vasküler tissue isolated from rat, mouse, dog, pig, marmoset and cynomolgus monkey. *Br J Pharmacol.* 2000;131:1262-1274.
135. Sauzeau V, Le Mellionnec E, Bertoglio J, Scalbert E, Pacaud P, Loirand G. Human urotensin-II induced contraction and arterial smooth muscle cell proliferation are mediated by RhoA and Rho-kinase. *Circ Res.* 2001;88:1102-1104.
136. Thompson JP, Watt P, Sanghavi S, Strupish JW, Lambert DG. A comparison of cerebrospinal fluid and plasma urotensin II concentrations in normotensive and hypertensive patients undergoing urological surgery during spinal anesthesia: A pilot study. *Anesth Analg.* 2003;97:1501-1503.
137. Cheung BM, Leung R, Man YB, Wong LY. Plazma concentration of urotensin II is raised in hypertansion. *J Hypertens.* 2004;22:1341-1344.
138. Zhang Y, Li J, Cao J, Chen J, Yang J, Zhang Z, et al. Effect of chronic hypoxia on contents of urotensin II and its functional receptors in rat myocardium. *Heart Vessels.* 2002;16:64-68.
139. Douglas SA, Tayara L, Ohlstein EH, Halawa N, Giaid A. Congestive heart failure and expression of myocardial urotensin-II. *Lancet.* 2002;359:1990-1997.
140. He YH, Hong JM, Guo HS, Wei JR, Chen H, Zuo HH, et al. Effects of urotensin II on cultured cardiac fibroblast proliferation and collagen type I mRNA expression. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2004;24:505-508.
141. Wang H, Mehta JL, Chen K, Zhang X, Li D, Human urotensin II modulates collagen synthesis and the expression of MMP-1 in human endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004;44:577-581.
142. Djordjevic T, Görlach A. Urotensin-II in the lung: A matter for vascular remodelling and pulmonary hypertension? *Thromb Haemost.* 2007;98:952-962.
143. Büyükhatoğlu H: Ürotensin II peptidinin raynaud fenomeni ve sistemik lupus eritematozus hastalığındaki rolü. *Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları AD, Gaziantep 2007 (yayınlanmamış), s.35-42.*

144. Ercan S: Kronik romatizmal mitral kapak hastalığı ile plazma urotensin-II düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Gaziantep Üniv. Tıp Fak. Kardiyoloji AD, Gaziantep 2008 (yayınlanmamış), s.26.
145. Clozel M, Binkert C, Birker-Robaczewska M, Boukhadra C, Ding SS, Fischli W, et al. Pharmacology of the urotensin-II receptor antagonist palosuran (ACT-058362; 1[2-(4-benzyl-4-hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl]-3(2-methyl-quinolin-4-yl)-urea sulfate salt): first demonstration of a pathophysiological role of the urotensin system. J Pharmacol Exp Ther. 2004;311:204-212.
146. Trebicka J, Leifeld L, Hennenberg M, Biecker E, Eckhardt A, Fischer N, et al. Hemodynamic effects of urotensin II and its specific receptor antagonist palosuran in cirrhotic rats. Hepatology. 2008;47:1264-1276.

8. EKLER

EK-1

SİSTEMİK SKLEROZ VERİ TOPLAMA FORMU

Adı Soyadı :	Tarih:	No:
Doğum Tarihi ve yeri:	Cinsiyeti	Medeni hali:
Adres:		
Telefon:	Boy:	Kilo:
İlk başvuru tarihi:		
İlk semptom tarihi ve ilk semptom:		

Sınıflandırma Kriterleri

Majör	Proksimal (metakarpofalangeal eklem) Skleroderma	()
Minör	Sklerodaktili	()
	Digital pitting skarlar veya parmak distal uçta yumuşak doku kaybı	()
	Bibaziller Pulmoner Fibrozis	()

Sınıflandırma

- () Diffüz SSk () Limited SSk
 () Sine SSk () Diğer sendromlarla çakışan SSk

Sigara Öyküsü

- () İçmemiş () Halen İçiyor () Bırakmış
 Kullanma süresi:Günlük miktar.....

Aile Öyküsü

Ailede romatolojik hastalık varlığı (Varsa adı):

Obstetrik Anamnez

Gebelik: Doğum: Abortus: Neonatal ölüm:.....

Malignite (Skleroderma sonrası)

Malign hastalık: () Var () Yok

Tipi / Tanı Tarihi:

Genel Laboratuvar Sonuçları

Hemoglobin:	Hematokrit:
Lökosit:	Trombosit:
Eritrosit Sedimentasyon Hızı:	C Reaktif Protein:
Kreatinin:	Total CK:
C3:	C4:
Total Kolesterol:	Trigliserit:
LDL:	HDL:

Serolojik Tetkik Sonuçları

() RF () ANA () ACA IgM () ACA IgG
 () Anti Scl-70 () Anti SS-A () Anti SS-B () Anti RNP

İdrar Tahlili

Proteinüri: () Var () Yok Hematüri: () Var () Yok

EKG Bulguları

() İleti defekti
 () Miyokard iskemisi
 () Atrial aritmi
 () Ventriküler aritmi

EKO Bulguları

() Pulmoner arter basıncı:
 () Perikardiyal efüzyon

Pulmoner Bulgular

FVC: DLCO:

PA Akciğer grafisi: () Plevral kalınlaşma () Plevral efüzyon
 () Bilateral basilar pulmoner fibrozis () Perikardiyal efüzyon
 () Sol ventrikül büyümesi () Sağ ventrikül büyümesi

HRCT: () Normal () Buzlu cam görünümü () Fibroz

GÖRDÜĞÜ TEDAVİLER**Doz/Başlangıç-bitiş tarihi**

☐ Ca Antagonisti
☐ ACE inhibitörleri
☐ İloprost
☐ Azathioprin
☐ MMF
☐ PPI
☐ NSAİ
☐ Düşük doz kortikosteroid
☐ Yüksek doz kortikosteroid (>0.5mg/kg)
☐ Pulse kortikosteroid
☐ D-Penisilamin
☐ Metotreksat
☐ Bosentan
☐ ARB
☐ Siklofosfamid (pulse):
☐ Siklofosfamid (oral):
☐ Siklosporin A
☐ IVIG
☐ Anti timosit globulin
☐ Kemik iliği transplantasyonu
☐ Oksijen
☐ Diğerleri:
☐

ORGAN VE SİSTEM TUTULUMU

Genel Durum	Kilo kaybı >%5	()
Periferik Vasküler Sistem	Raynaud fenomeni	()
	Dijital ülser	()
	Dijital gangren	()
Deri	Telanjektazi	()
	Skleroderma	()
Kas-İskelet Sistemi	Sistemik sinovit (MKP, bilek, dirsek ve dizler)	()
	Fleksiyon kontraktürleri	()
	Tendon sürtünme sesi (el, el bileği, dirsek, omuz, diz, ayak bileği)	()
	Proksimal kas güçsüzlüğü	()
Böbrek	Skleroderma renal kriz	()
	Yeni tanı Hipertansiyon (>140/90)	()
Gastrointestinal Sistem	Disfaji	()
	Heartburn	()
	Gaz	()
	Kusma	()
	İshal	()
	Kabızlık	()
	Şişkinlik	()
Kardiyovasküler Sistem	Dispne (NYHA I-IV)	()
	Çarpıntı	()
	Göğüs ağrısı	()
	Baş dönmesi	()
	Senkop/presenkop	()
	Ödem	()
	Venöz konjesyon	()
	Kalp hızı >85/dk	()
	Blok	()
	Aritmi	()
Solunum Sistemi	FVC <%80	()
	DLCO <%80	()
	Akciğer fibrozu	()
	sPAB >30mmHg (Ekokardiyografi)	()

EK-2**Modifiye Rodnan Deri Skorlaması**

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

0=Tutulum yok, 1=Minimal kalınlaşma, 2=Orta derecede kalınlaşma, 3=İleri derecede kalınlaşma

TOPLAM SKOR:

Parmak Palmar Fleksiyon Mesafesi

Sağ: cm	Sol: cm
---------------	---------------

EK-3**Hastalık Aktivitesinin Değerlendirilmesi-VALENTİNİ Kriterleri**

	Skor	
Modifiye Rodnan Deri Skoru >14	1	Cilt kalınlaşmasının 17 anatomik bölgede 0 (normal) ve 3 (belirgin kalınlaşma) arasında değerlendirilmesi (0-51 arası puanlama)
Skleroderma	0.5	Dermal sızıntılar ve cilt kontur ve kıvrımlarının bozulması sonucu yumuşak doku kütlesinde artış (özellikle parmaklarda)
Deri	2	Aşağıdaki soruya cevabın “daha kötü” olması durumunda: “Geçen bir ay içinde derinizin durumu nasıl değişti?” ☐ Daha kötü ☐ Aynı ☐ Daha iyi
Dijital Nekroz	0.5	Küçük infarktlerden dijital gangrene kadar değişen aktif dijital ülser
Vasküler	0.5	Aşağıdaki soruya cevabın “daha kötü” olması durumunda: “Geçen bir ay içinde parmaklarınızın durumu nasıl değişti?” ☐ Daha kötü ☐ Aynı ☐ Daha iyi
Artrit	0.5	Periferik eklemlerde simetrik şişlik ve hassasiyet
↓ DLCO	0.5	Tek nefes yöntemi ile ölçülen DLCO değerinin beklenenin %80’inden az olması
Kalp/Akciğer	2	Aşağıdaki soruya cevabın “daha kötü” olması durumunda: “Geçen bir ay içinde nefes darlığınız nasıl değişti?” ☐ Daha kötü ☐ Aynı ☐ Daha iyi
ESH >30	1.5	Westergreen yöntemiyle
Hipokomplementemi	1	Herhangi bir yöntemle düşük C3 veya C4 saptanması

Aktif hastalık = skor ≥3**Toplam skor: /10**

EK-5

Sklerodermada Hastalık Şiddet İndeksi

	0 (normal)	1 (hafif)	2 (orta)	3 (şiddetli)	4 (son dönem)
Genel durum	Kilo kaybı <%5 Hematokrit >%37 Hemoglobin >12.3 g/dl	%5-9.9 %33-36.9 11.0-12.2 g/dl	%10-14.9 %29-32.9 9.7-10.9 g/dl	%15-19.9 %25-28.9 8.3-9.6 g/dl	>%20kg <%25 <8.3 g/dl
Periferik damar bulguları	Raynaud yok veya tedavi gerektirmeyen Raynaud fenomeni	Vazodilatör tedavi gerektiren Raynaud Fenomeni	Parmak ucunda yara izi	Dijital ülser	Dijital gangren
Deri Skoru	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 araç kullanıyor
Sindirim sistemi	Normal özefagogram ve ince barsak pasaj grafisi	Distal özofagus hipoperistaltizmi veya Patolojik ince barsak grafisi	Antibiyotik gerektiren bakteriyel aşırı gelişim	Malabsorbsiyon veya Psödoobstrüksiyon atakları	Hiperalimentasyon ihtiyacı
Akciğer	DLCO ≥%80 FVC ≥%80 sPAP <35 mmHg 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 %45-49	Aritmi %40-44	Tedavi gerektiren aritmi <%30-49	Konjestif Kalp Yetersizliği <%30
Böbrek	SRK hikayesi yok ve kreatinin <1.3 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin <1.5mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin 1.5-2.4 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin 2.5-5 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin >5mg/dl veya diyaliz ihtiyacı

TDS: Toplam deri skoru, **Pu:** Fleksiyonda parmak ucu-aya mesafesi, **DLCO:** Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi,

FVC: Zorlu vital kapasite, **PH:** Pulmoner hipertansiyon, **SVEF:** Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu,

SRK: Skleroderma renal kriz.

EK-6

FONKSİYONEL SKORLAMA

UK FONKSİYONEL SKORLAMA / FONKSİYONEL ANKET	
Hasta Adı Soyadı:	Yaşı/Cinsiyeti
Tarih:	Puan: (/33)
1- Bir tencere (yaklaşık 1.5-2 lt) suyu kaldırıp döküyor musunuz?	0 1 2 3
2- Daha önce açılmış bir kavanozun kapağını açabiliyor musunuz?	0 1 2 3
3- Cüzdanınızdan baş ve işaret parmağınızla bozuk para (25 ve 50 kr) çıkarabiliyor musunuz?	0 1 2 3
4- Kalem tutup adınızı yazabiliyor musunuz?	0 1 2 3
5- Kalem tutup yarım sayfa yazı yazabiliyor musunuz?	0 1 2 3
6- Gömlek düğmelerinizi ilikleyip açabiliyor musunuz?	0 1 2 3
7- Gömleğinizi veya bluzunuzu pantolon/eteğinizin içine yerleştirebiliyor musunuz?	0 1 2 3
8- Saçınızın arkasını tarayabiliyor musunuz?	0 1 2 3
9- Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	0 1 2 3
10- Ellerinizle tutunmadan tuvaletten kalkabiliyor musunuz?	0 1 2 3
11- Korkuluklara tutunmadan 20 basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	0 1 2 3

- 0: Normal şekilde yapabiliyor
1: Zaman zaman zorlanarak yapabiliyor
2: Sadece zorlanarak yapabiliyor
3: Yapması olanaksız