

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK SKLEROZİSLİ HASTALARDA ANTİ – RNA
POLİMERAZ III ANTİKORU VE KLİNİK İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Müçteba Enes YAYLA

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMAN
Prof. Dr. Nurşen DÜZGÜN**

ANKARA

2015

KABUL VE ONAY

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Müçteba Enes Yayla	Sınav tarihi: 22 /12 / 2015
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Nurşen Düzgün	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Sistemik Sklerozisli Hastalarda Anti-RNA Polimeraz III Antikoru ve Klinik İle İlişkisi	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	
☒ Kabulüne	
☐ Reddine	
☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine	
☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız	

Prof.Dr.Nurşen DÜZGÜN

Jüri Başkanı

Tez Danışmanı

Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Aşkın ATEŞ

Jüri Üyesi

Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Şeminur HAZNEDAROĞLU

Jüri Üyesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Romatoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ndeki tıpta uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve emeği geçen bütün değerli öğretim üyelerine,

Bu tezin hazırlanmasında başından beri desteklerini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nurşen Düzgün'e,

Asistanlık döneminin bütün zorluklarını beraberce aştığım bütün asistan arkadaşlarıma ve Ufuk İlgen Beyefendi' ye, teşekkür ediyorum.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan ve destekleri sayesinde hep güçlü hissettiğim değerli anneme, babama ve abime,

Hayatı paylaştığım ve yanımda olduğu için her zaman mutluluk duyduğum özverili eşim Emine Nur Sunar Yayla'ya,

Benim için hayatın anlamını değiştiren ve tüm masumiyetiyle gözlerimin içine bakan kızım Elif' ime en içten dileklerimle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sistemik Skleroz.....	2
2.1.1. Epidemiyoloji ve Sınıflandırma.....	2
2.1.2. Etyoloji	3
2.1.3. Tanı Kriterleri	6
2.1.4. Patogenez.....	8
2.1.5. Klinik Bulgular	10
2.1.6. Anti Nükleer Antikorlar, Anti RNA Polimeraz III ve Sistemik Skleroz..	14
3.GEREÇ VE YÖNTEM	17
3.1. Çalışma Protokolü	17
3.1.1. Hasta Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri.....	17
3.1.2 Kullanılan Yöntem ve Teknikler	18
3.1.3. İstatistiksel Yöntemler	19
4. BULGULAR.....	20
5.TARTIŞMA	30
ÖZET	35
SUMMARY	36
KAYNAKÇA.....	37
EKLER	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ANA	: Anti Nükleer Antikor
Anti Scl 70	: Anti Topoizomeraz I
ASA	: Anti Sentromer Antikor
CMV	: Sitomegalovirüs
dkSSc	: Diffüz Kutanöz Sistemik Skleroz
EKO	: Ekokardiyografi
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentetaz
FEV	: Zorlu Ekspiratuar Volüm
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GİS	: Gastrointestinal Sistem
İL	: İnterlöklin
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
MRSS	: Modifiye Rodnan Cilt Skoru
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
skSSc	: Sınırlı Kutanöz Sistemik Skleroz
SSc	: Sistemik Skleroz
TGF – B	: Tümör Growth Faktör - Beta

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil – 1 Skleroderma Sınıflandırma.....	3
--	---

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo - 1	2013 Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri	7
Tablo- 2	SSc, SLE ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik ve Laboratuvar Özellikleri	20
Tablo- 3	SSc, SLE hastalarının ANA, Boyanma Örnekleri ve ANA Alt Tipleri	22
Tablo- 4	dkSSc / skSSc Tanılı Hastaların Sosyodemografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri	23
Tablo – 5	dkSSc / skSSc Hastalarında ANA, Boyanma Örnekleri ve ANA Alt Tiplerinin Özellikleri.....	24
Tablo - 6	SSc Hastalarında Ek Hastalıklar.....	25
Tablo - 7	ANA Pozitifliği İle Klinik İlişki.....	26
Tablo - 8	Anti SSa 52 ile El Parmak Ülser İlişkisi	27
Tablo - 9	Anti Scl 70 ile İAH İlişkisi.....	27
Tablo - 10	PAB ile ANA ilişkisi.....	28
Tablo - 11	CENP B ile c3, c4 ve Anti ds DNA ilişkisi.....	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik skleroz (SSc) vaskülopati, fibrozis ve otoimmünite ile karakterize kronik sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır [1]. Bağ doku birikimine bağlı ciltte kalınlaşma, akciğer, gastrointestinal sistem (GİS) , kalp ve böbrekler gibi organların semptomları ile klinikte kendini gösterir [2]. Silika, vinil klorid ve organik çözücülere maruziyet SSc gelişimi ile ilişkili bulunsa da etyoloji tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Etiyolojide genetik yatkınlık, çevresel faktörler, mikrokimerizm ve enfeksiyon patojenik süreci tetikleyen etkenler olarak görülmektedir [3 - 5].

Hastalığın tanısında ve seyrinde hücresel komponentlere karşı oluşmuş otoantikorlar araştırılmaktadır. Sistemik sklerozda Anti – Sentromer Antikoru (ASA) , Anti – Topoizomerez I antikoru (Anti SCL - 70) ve Anti RNA Polimeraz III gibi otoantikorlar saptanabilmektedir [1].

Anti – RNA Polimeraz III, 1993 yılında tanımlanmıştır. Sistemik Sklerozda Anti RNA Polimeraz III sıklığı ve klinik bağlantıları hakkında yapılan araştırmalar hastalığın diffüz kutanöz tutulumu ve renal kriz ilişkisine yoğunlaşmıştır. Bu antikorun sistemik sklerozlu hastalarda sıklığı hakkında yayınlanmış raporlarda Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ‘nde %8, Kanada’ da %16, Japonya’ da %5-11, Fransa ve İtalya’ da %3-9, Danimarka ve Birleşik Krallık’ da %20-22 tespit edilmiştir [6].

Ülkemizde sistemik sklerozlu hastalarda Anti – RNA Polimeraz III antikor sıklığı ve klinik ilişkilerini araştıran bir çalışmaya henüz rastlamadık.

Bu çalışmanın amacı; Türkiye’ de sistemik sklerozlu hastalarda Anti - RNA Polimeraz III antikor sıklığını göstermek, klinik ile ilişkisini araştırmak ve elde edilen verileri hem sağlıklı kontrol grubu ile hem de hasta kontrol grubu olarak diğer bir kronik, sistemik otoimmün bağ dokusu hastalığı olan sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarının verileri ile karşılaştırarak değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Skleroz

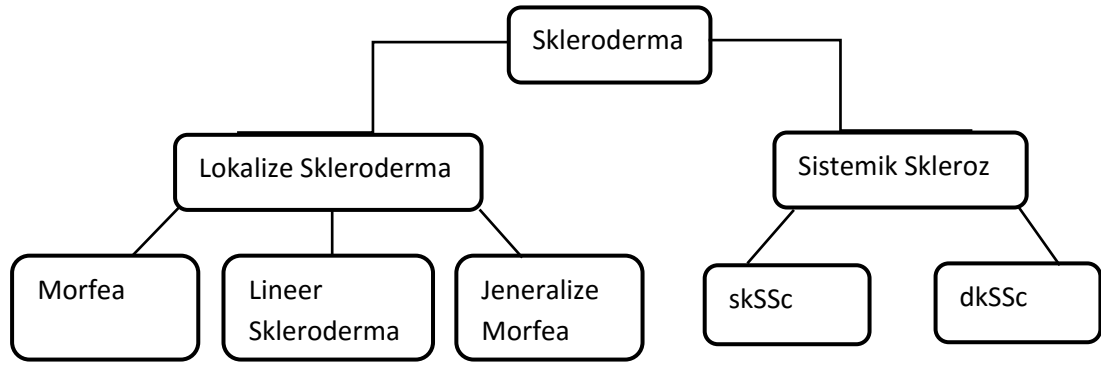
Sistemik skleroz otoimmünite, vaskülopati ve fibrozis ile karakterize bir konnektif bağ dokusu hastalığıdır [7]. Raynaud fenomeni ve skleroderma (derinin sertleşmesi) hastalığın klinik karakteristik özellikleridir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve pulmoner fibrozis hastalığın başlıca ölüm nedenleridir [8].

2.1.1. Epidemiyoloji ve Sınıflandırma

Skleroderma lokalize ve diffüz form olmak üzere ikiye ayrılır. (Şekil 1) Sistemik skleroz, diffüz form skleroderma ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır [9]. Sistemik skleroz tanılı hastalar, cilt tutulumu özelliği, iç organ tutulumu, otoantikör üretimi, hasta sağ kalımı açısından klinik farklılıkları olması nedeniyle çeşitli sınıflara ayrılırlar [10]. Bu alt gruplar sınırlı kutanöz sistemik skleroz (skSSc) ve diffüz kutanöz sistemik sklerozdur (dkSSc). skSSc yaklaşık olarak SSc tanılı hastaların %60' ı ve dkSSc yaklaşık olarak SSc tanılı hastaların %35' i olarak tespit edilmiştir. skSSc ciltte kalınlaşmanın diz ve dirseklerin distaliyle sınırlı kalması ile tanı alır. Kalsinozis kutis, Raynaud fenomeni, özofagial disfonksiyon, sklerodaktili, telenjektazi ile karakterize (CREST) sendromu skSSc' nin bir çeşididir. Sklerodermasız sistemik skleroz, sistemik sklerozun sık görülmeyen bir alt grubudur. Cilt tutulumu olmaksızın iç organ tutulumlarının görülmesi ile karakterizedir.

Sklerodermanın lokalize formu lineer skleroderma ve morfeadır. Sistemik sklerozun aksine Raynaud fenomeni ve iç organ tutulumu ile ilişkili değildir ve daha çok çocuklarda görülür[11].

Sistemik skleroz insidansı 1.000.000' da 10 – 20 vaka ve prevalansı 1.000.000' da 4 – 253 vaka olarak tahmin edilmektedir [12]. Kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 3 kat fazla görülmektedir. Doğurganlık yaşlarında bu fark artmakta, 15 kata kadar çıkmaktadır. Hastalığın görülme yaşı 30 – 50 yaş arasında değişmektedir. Çocukluk çağında ve ileri yaşta nadirde olsa rapor edilmiş olgular bulunmaktadır [13] .



Şekil – 1 Skleroderma Sınıflandırma (Kaynak 9’ dan uyarlanmıştır.)

2.1.2. Etiyoloji

Sistemik skleroz etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik ve çevresel etkenlerin etyolojide rol aldığı bilinmektedir.

2.1.2.1. Risk Faktörleri

Bazı virüs ya da belli çevresel toksinlere ve ilaçlara maruziyetin genetik olarak duyarlı kişilerde hastalığı tetiklediği düşünülmektedir[14].

2.1.2.2. Genetik Faktörler

Genetik faktörler hastalığın ortaya çıkışından tek sorumlu değildir, fakat genetik yatkınlık tetikleyici olabilir. ABD’ de, Oklahoma’ da, Choctaw Yerli Amerikan popülasyonunda yapılan bir çalışmada sistemik skleroz prevalansı normal prevalanstan 20 kat fazla tespit edilmiştir. Çalışmanın sonucunda Choctaw Yerli Amerikan popülasyonunda Anti Topoizomerez I otoantikoru, Human Lökosit Antijen (HLA) haplotip DQ7 ve DR2 arasında ilişki saptanmıştır [15-17]. Fibrilin - 1 geni ile Amerika yerlilerinde SSc arasında ilişki saptanmışken Fransız ve İtalyan hastalarda ilişki saptanmamıştır[18, 19]. Fibrilin – 1, mikrofibrillerin oluşumunda rol almakta ve bu gende defekt oluşumunun hayvan deneylerinde sistemik skleroz ile ilişkisi gösterilmiştir [20].

Bazı çalışmalarda anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE), endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS), B hücre yüzey antijen reseptörü CD 19 ve PTPN22 genlerindeki genetik polimorfizminin sistemik skleroz gelişme riskine neden olduğu

tartışılmıştır. Ancak ADE ve eNOS poliformizmi ile SSc oluşumu arasındaki bağlantı kesin bilinmemektedir [21-24].

Çalışmalar SSc' ye yatkınlık ile ilişkilendirilmiş farklı gen bölgelerine yerleşik pek çok poliformizm görülmesine rağmen, hastalığın meydana gelişinde genetik faktörlerin tek sorumlu tutulamayacağını göstermektedir.

2.1.2.3. Enfeksiyöz Ajanlar

Genetik faktörler hastalığın oluşumunu tek başına açıklayamamaktadır. Bu yüzden genetik olarak yatkın kişilerde enfeksiyonların hastalığın oluşumunda tetikleyici rolünün olduğu öne sürülmüştür. Bir olasılık olarak konağın kendi proteinlerine benzer amino asit sekanslarına sahip virüsün oluşturduğu enfeksiyonun hastalığı tetiklediği düşünülmektedir. Bir çalışma, retrovirüsler ile SSc tanılı hastalarda Anti Topoizomeraz I arasında yaygın bir epitop benzerliği olduğunu göstermiştir [25].

Latent viral enfeksiyonların SSc' ye yatkınlığı olan kişilerde hastalığın tetikleyicisi olabileceği ön görülmektedir. Özellikle Sitomegalovirus (CMV) çeşitli hücre tipleri üzerine etkisinden dolayı sistemik sklerozun vasküler, fibrotik ve immünolojik özellikleri uyarabilmektedir. CMV, endotel hücreleri etkileyerek vasküler ve immün hasarlanma oluşturabilmekte, immün yanıtı bozabilmekte, transforming growth faktör (TGF) – beta üretimini artırarak fibrozise neden olabilmektedir [26, 27].

Avrupa ' da yapılan bir çalışmada lokalize skleroderma ile Borrelia Burgdorferi enfeksiyonu arasında bağlantı olabileceğini düşündürmektedir [28, 29].

2.1.2.4. Enfeksiyöz Olmayan Çevresel Etkenler

Yapılan birçok çalışmada bazı çevresel ajanların SSc' ye neden olabileceği söylenmiştir. Taş işçilerinde SSc prevelansının yüksek olması sonucu yapılan bir çalışmada silika tozu ile SSc arasında bağlantı olduğu keşfedilmiştir [30]. 16 gözlemsel çalışmanın bir meta-analizinde mesleki silika maruziyetinin erkeklerde SSc gelişimi riskini anlamlı olarak artırdığı gösterilmiştir [31]. Meme implantı yapılmış kişilerde silikona maruziyet ile SSc arasında muhtemel bir bağlantı

olabileceği düşünülmüştür. Bir çalışmada meme implantlı hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında meme implantı yapılmış hastalarda SSc ve diğer otoimmün hastalıklarının sıklığının arttığı gözlenmiştir. Ancak büyük çaplı epidemiyolojik bir meta-analizde silikon ile SSc gelişimi arasında tam bir neden sonuç ilişkisi olduğu gösterilememiştir [32].

Petrol bazlı ürünlerle SSc gelişimi arasında oldukça ikna edici çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada organik çözücü maruziyeti ile SSc arasında ilişki saptanmıştır[33].

Vinil klorid maruziyetinin SSc benzeri sendroma yol açabileceği söylenmektedir. Vinil klorid maruziyeti Raynaud fenomeni, telenjektazi, tırnak dibi kapiller değişiklikleri gibi vasküler değişimlerine neden olurken, deri değişikliklerine neden olmamaktadır [34].

1980' li yılların sonlarına doğru L-triptofan maruziyeti, toksik epidemik SSc benzeri hastalık olan eozinofil myalji sendromuna neden olmuştur. Bu sendrom nutrisyonel destek olarak L-triptofan alan kişilerde meydana gelmiştir ve bu kişilerde fasiitis ve cilt kalınlaşması görülmüştür. Bu kişilerde Raynaud fenomeni, SSc spesifik otoantikörler ve organ tutulumu görülmemiştir [35-37].

2.1.2.5. İlaçlar

Çeşitli ilaçların SSc benzeri sendromlar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Cilt ve pulmoner fibrozisi yapan bleomisin ilaçlar arasında en iyi çalışılmış olanıdır [38]. Bleomisin kemoterapisi ile kanser hastalarının bir kaçında Raynaud fenomeni ile birlikte SSc rapor edilmiştir [39]. Diğer SSc benzeri sendromlara yol açabilecek potansiyel ilaçlar pentozasin, docetaksel, paklitaksel ve kokaindir [40].

2.1.2.6. Mikrokimerizm

Kadınlarda doğum sonrası fetal kaynaklı immünolojik kök hücreleri bulunabilir [41]. SSc tanılı kadınlarda sağlıklı doğum yapmış kadınlara kıyasla fetal hücrelerin daha fazla sayıda olduğu gösterilmiştir [42, 43]. Fetal hücrelerinin varlığı SSc gelişimine çeşitli mekanizmalar ile neden olabileceği düşünülmektedir. Annenin

fetal hücrelere immünolojik yanıt vererek graft-versus-host benzeri reaksiyon oluşturabileceği ön görülmektedir [44, 45].

2.1.3. Tanı Kriterleri

SSc tanısı klinik bulgular ışığında konmaktadır. Her iki elin distalinden başlayan proksimale kadar uzanabilen ciltte kalınlaşma olduğunda sistemik skleroz tanısı akla gelmelidir. Ciltte kalınlaşma ile birlikte parmak uçlarında iskemik ülserler, disfaji, erektil disfonksiyon, Raynaud fenomeni, akut başlangıçlı böbrek yetmezliği ve hipertansiyon, interstisyel akciğer hastalığı (İAH), pulmoner hipertansiyon gibi bulguların olması akla sistemik sklerozu getirmektedir.

Sistemik skleroz kliniğinin çok farklı şekilde ortaya çıkabilmesinden dolayı güvenilir bir tanı kriteri oluşturulması amacıyla çok sayıda çalışma yapılmış, birçok sınıflandırma kriteri geliştirilmiştir. En son 2013 yılında Amerikan Romatoloji Koleji (American College of Rheumatology) ve Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği (European League Against Rheumatism) tarafından 2013 Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri geliştirilmiştir. 2013 Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri bir sonraki sayfadaki tabloda özetlenmiştir.

Sınıflandırma kriterlerinde bazı tanımlamalar mevcuttur.

- Cilt kalınlaşması (travma ya da yaralanma sonucunda oluşmuş ise kriter dışı kalmaktadır.)
- Sosis parmak, parmaklarda yumuşak dokunun diffüz olarak şişmesi olarak tanımlanmaktadır.(İnflamatuvar daktilitler kriter dışı alınmıştır.)
- İskemik ülser ya da pitting skar varlığı kriterinde, eksojen etki ya da travma sonucu oluşmaması gerektiği vurgulanmıştır.
- Telenjektazi, makuler yüzeysel kan damarlarının görünür olması olarak tanımlanmıştır. Ellerde, dudaklarda ve ağız içinde görülebilmektedirler.
- Kapilleroskopi bulguları, genişlemiş kapiller ve/veya perikapiller hemoraji olsun ya da olmasın kapillerin kaybı olarak tanımlanmıştır.

Tablo - 1 2013 Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri (Kaynak 46’ dan uyarlanmıştır.)

SEMPATOM / BULGU		PUAN
Metakorpofalengal eklemlere kadar uzanan her iki el parmakların cilt kalınlaşması		9
Parmakların cildinde kalınlaşma (yalnızca yüksek skor olan)	Sosis parmak	2
	Sklerodaktili	4
Parmak ucu lezyonu (yalnızca yüksek skor olan)	Parmaklarda ülser	2
	Parmak ucu pitting skar	3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak dibi kapilleroskopisi		2
Pulmoner arteriyel hipertansiyon ya da İAH (maksimum puan 2)	Pulmoner arteriyel hipertansiyon	2
	İAH	2
Raynaud Fenomeni		3
SSc bağlantılı otoantikorlar (Her antikor varlığı 1 puan, maksimum 3 puan)	ASA	3
	Anti Topoizomeraz I Anti	
	RNA Polimeraz III	

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun, kalp kateterizasyonu ile basınç ölçümü alınarak değerlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir. İnterisyel akciğer hastalığı varlığı, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide ya da akciğer grafisinde, pulmoner fibrozis görülmesi ya da oskültasyonda başka açıklayacak neden olmaksızın “velcro” raller duyulması olarak tanımlanmıştır. Raynaud fenomeni, hastanın kendi beyanı ya da doktor gözlemi ışığında soğuk maruziyeti sonucu sıklıkla tipik trifazik görünüm olması ya da sadece solukluk olması olarak tanımlanmıştır. SSc bağlantılı otoantikorlar, ASA varlığı ya da anti nükleer antikorun (ANA) sentromerik paterni varlığı, Anti Topoizomeraz I varlığı ya da Anti – RNA Polimeraz III varlığı olarak tanımlanmıştır. Bu kriterler SSc düşünülen tüm hastalarda uygulanabilir. Kriterler

ışığında, toplam puan 9 ve üzeri olan hastalar SSc tanısı almış olarak sınıflandırılırlar [46, 47].

2.1.4. Patogeneze

SSc tek bir teori ile açıklanması mümkün olmayan karmaşık bir patogeneze sahiptir. Klinik ve patolojik tablodan sorumlu başlıca üç mekanizma mevcuttur; otoimmünite ve inflamasyon, vasküler hasar ve fibrozis.

2.1.4.1. Vaskülopati

Vaskülopati, SSc' nin erken fazında görülmekte, başlıca klinik komplikasyonlardan sorumlu tutulmaktadır. Vaskülopati öncelikle küçük orta çaplı arterler ve arteriollerini etkilemekte ve bu damar yapılarında hasara neden olmaktadır. Endotel hücre hasarı ve endotel kaynaklı vazodilatör (nitrik oksit ve prostasiklin) ve vazokonstriktör (endotelin-1) maddelerin değişmiş miktarda üretimini aktive etmektedir. Endotelin disfonksiyonu, vasküler geçirgenliğin bozulmasına, adezyon moleküllerinin upregulasyonuna, trombosit agregasyonunun ve intravasküler koagülasyonun uyarılmasına ve fibronoliziste azalmaya neden olmaktadır. Bu süreç sonunda küçük kan damar duvarında hiperplazi, sertleşme ve bazal membranda kalınlaşma meydana gelmektedir. Sonuç olarak damarlarda progresif bir daralma, kapiller, arterioller ve hatta geniş damarlarda kayıp meydana gelmektedir. Kan akımındaki azalma iskemiye yol açmaktadır. Tekrarlayan iskemi - reperfüzyon durumu oksijen radikalleri ile endotele zarar vermektedir. Kapiller kaybı, küçük ve orta çaplı arterlerde yok olma, hasarlı damarlarda rejenerasyonun kaybolması sistemik sklerozun karakteristik özelliğidir.

2.1.4.2. İnflamasyon ve Otoimmünite

2.1.4.2.1. Hücresel İmmünite

İnflamasyon ve otoimmünitenin kanıtları diğer romatolojik hastalıklar (romatoid artrit ve SLE) gibi sistemik sklerozun da değişmez özelliğidir. IRF5 ve STAT4 gibi otoimmünite genleri ile sistemik skleroz arasında bağlantı mevcuttur. Erken SSc' de aktive T hücreleri ve monosit – makrofaj hücreleri cilt, akciğer ve diğer etkilenen organlarda birikmektedir. Bilinmeyen antijenlere yanıt olarak Th2

hücrelerinden Interlökin (IL) -4 ve IL-13 sekresyonu gelişmektedir. Th2 hücrelerden üretilen sitokinler Tümör Growth Faktör Beta (TGF-B) üretimini artırmaktadır ve kollajen ve diğer ekstrasellüler matriks molekülleri üretimi artmaktadır. Makrofajlar tarafından Toll-like reseptörler üzerinden alternatif bir fibrozis yolağı da SSc patofizyolojisinde rol almaktadır.

2.1.4.2.2. Hümmoral Otoimmünite ve B lenfositler

SSc’ de hastalığın prognoz ve kliniğe etkisinde otoantikörler iyi bilinse de hastalığın patofizyolojisindeki rolü tartışmalıdır. Bazı otoantikörler doğrudan hücre içi proteinlere karşı (topoizomeraz – I, sentromer, RNA polimeraz I ve III), bazıları da hücre yüzey antijenlerine karşı (fibrilin – I ve matriks metalloproteinaz) etki ederek vasküler hasar ve fibrozisten sorumlu oldukları düşünülmektedir. SSc’ de B lenfositler hem otoimmüniteden ve hem fibrosizten sorumlu tutulmaktadır. B lenfositler otoantikör üretimine ek olarak, antijen sunumu ve TGF – B ve IL-6 gibi sitokinlerin üretimine etki ederek T hücrelerin aktive olmasında rol almaktadır. SSc’ da B hücrelerinde CD 19 ekspresyonun arttığı, hafıza B hücrelerin ve erken plazma hücrelerin azaldığı izlenmektedir. Cilt lezyonlarındaki aktive B hücrelerde gen profili incelendiğinde messenger RNA tanımlı genlerin dikkati çektiği görülmüştür.

2.1.4.3. Fibrozis

Cilt ve iç organların fibrozisi SSc’ nın ayırt edici özelliğidir. Fibrozis karakteristik olarak inflamasyon ve vasküler hasarı izleyen süreçte oluşmaktadır. Fibrozis karakteristik olarak fibroblastlar tarafından, normal doku mimarisinin asellüler kollajenden zengin ekstrasellüler matriks ile değiştirilmesi ile oluşmaktadır [48].

TGF – B, monositler ve aktif lenfositlerden salınmaktadır. Ekstrasellüler matriks sentezini fibroblastlar üzerinden uyarak, SSc’ de fibrozis gelişiminde ana rolü oynamaktadır [49]. Kollajeni yıkan matriks metalloproteinazların üretiminin azalması ve proteaz inhibitörlerinin üretiminin artması fibrosiz gelişimine etki etmektedir [50, 51].

2.1.5. Klinik Bulgular

Sistemik Skleroz çeşitlilik ve oldukça heterojenlik gösteren klinik bulguları ile tanısı konan bir hastalıktır. Klasik hasta profili genç, orta yaş ve Raynaud fenomeni, cilt kalınlaşması ya da kas – iskelet rahatsızlığına sahip kadındır.

2.1.5.1. Raynaud Fenomeni

Soğğun tetiklediği Raynaud fenomeni sistemik sklerozun en yaygın klinik bulgusudur. Hastaların %95' inden fazlasında görülür. Hastaların parmaklarında soğuk ya da stres tetiklemesi sonucu önce beyazlaşma (vazospazm), takibinde mavi-mor (iskemi) ve son olarak kırmızı (hiperemi) görünüm oluşmaktadır [11]. Dijital arterlerin ve kutanöz arteriollerin vazospazmı Raynaud fenomenine neden olmaktadır. Patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat kan damarı duvarı ve nörolojik kontrol mekanizmaları ve trombosit aktivasyonu oksidatif stresi içeren anormallikleri içermektedir. İskeminin devam etmesi, parmak pulpalarında sert skar dokusu ile kaplı çukurlaşmalar, sekonder enfeksiyonlar sonucu iyileşmeyen dijital ülser, gangren ve otoamputasyonlara neden olmaktadır. Tanıda tırnak yatağı kapilleroskopisi kullanılmaktadır. Kapilleroskopide tırnak yatağında kapillerde dilatasyon, tortiosite, erken sonlanma, mikro hemoraji ve yeni damarlanmalar, dev kapiller şeklinde görülebilmektedir [52].

2.1.5.2. Cilt Tutulumu

Cilt tutulumu hastalığın alt grubuna ve hastalık süresine göre değişmektedir. Cilt bulguları, ödematöz, endürasyon ve atrofik şeklinde üç evrede izlenmektedir. Ödematöz evrede, deride ağrısız yumuşak şişmenin görüldüğü evredir. Sosis parmak bu evrede görülür. Gerginlik ve sertlik hissi hakim olmaktadır. Daha sonra ciltte kalınlaşma ve endürasyon olur. Son olarak ise ilerleyici cilt fibrozisi ile birlikte atrofi gözlenmektedir [53, 54]. Cilt tutulumu hastalığın alt tipine göre parmak proksimalinden, ellere, kollara hatta gövdeye kadar uzanabilmektedir.

Yüz görünümü hareketsiz ve ifadesiz olmaktadır. Dudaklar incedir ve radyal kırıksıklıklar görülmektedir. Ağız açıklığı azalmıştır (mikrostomia) [55]. Diğer cilt

tutulmaları olarak etkilenen bölgede saçlarda dökülme, yüzde, bukkal mukozada, göğüste, ellerde telenjektazi ve kalsinozis kutis sayılabilmektedir [11].

Cilt tutulumunun yaygınlığı ve genişliği “Modifiye Rodnan Skin Score (mRSS)” ile hesaplanmakta ve bu bize renal ve kardiyak komplikasyonların gelişimini tahmininde yardımcı olmaktadır. mRSS puanlamasında cilt palpasyonla 0 ile 3 arasında puanlanmaktadır.

0: Normal cilt kalınlığı

1: Hafif cilt kalınlığı

2: Orta derecede cilt kalınlığı

3: Şiddetli cilt kalınlığı, derinin katlanması imkansız kılacak kadar

On yedi vücut bölgesinde bu puanlama teker teker yapıp toplam puan hesaplanmaktadır. Bu vücut bölgeleri; yüz, göğüs ön duvarı, abdominal bölge ve vücudun sağ –sol yarısında parmaklar, el sırtı, ön kol, kol, kalçalar, bacaklar, ayak sırtıdır. Toplam skor 0 ile 51 arası değişmektedir [53, 54].

2.1.5.3. Kas – İskelet Sistemi Tutulumu

Erken SSc’ de kas iskelet sistemi tutulumu yaygındır. El küçük eklemlerinde, el bileklerinde, diz ve ayak bileklerinde yaygın artralji ve sabah tutukluğu erken dönem SSc’ de tipik olarak görülen semptomlardır [56]. Hastalarda myalji, artralji ve ödemli ellerin varlığı yumruk yapmayı zorlaştırabilmektedir. Palpable ya da duyulabilen sürtünme sesleri el, diz ve bileklerin ekstansör ve fleksör tendonlarında duyulabilmektedir. Sürtünme sesi duyulması diffüz kutanöz form ile yakından ilişkilidir. Erken tanıda ve iç organları tutulumunu tahmin etmede sürtünme sesi önem arz etmektedir [57].

2.1.5.4. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

SSc tanılı hastaların %50 – 90’ ında GİS tutulumu vardır. En sık tutulan bölge özofagus olup organların %70 – 90’ ı etkilenmiştir [58]. Erken SSc’ de GİS semptomları, gastroözefagial reflü hastalığı, disfaji ya da intestinal dismotiliteye

bağlı olarak oluşmaktadır. Düz kaslar, SSc' de GİS tutulumunun major patolojik bölgesini oluşturur. Düz kas anormalliği, anormal inervasyon veya vasküler bozukluklar ile ilişkili olabilmektedir. Özofagus tutulumunda hasar özofagusun distal 2/3' ünde belirgindir [59]. İnce barsaklarda hipomotilite, kör loop sendromu durumu sonucu bakteriyel fazla çoğalma meydana gelebilmektedir. Bakteriyel fazla çoğalma folat ve b12 vitamini emiliminin azaltmasına, malabsorpsiyona ve steatoreye neden olabilmektedir. Anemi varlığı midede, gastrik antral vasküler ektazi varlığına (karpuz mide) işaret edebilir [11]. Kolon ve anorektal tutulumda konstipasyon ve fekal inkontinans başlıca semptomlarıdır. SSc' de karaciğer tutulumu daha nadirdir. Klinik bulgular hepatomegali, anormal karaciğer fonksiyon testleridir. Primer biliyer siroz, SSc' de en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Özellikle skSSc ve ASA pozitifliği ile primer biliyer siroz birlikteliği iyi bilinmektedir [60].

2.1.5.5. Akciğer Tutulumu

Sistemik skleroza bağlı akciğer hastalığında dispne geç dönemde ortaya çıkmaktadır. Akciğer tutulumu ise SSc' ya bağlı ölümün en başta nedenidir [8, 10, 61]. Sistemik skleroz akciğerin parankimini etkileyerek interstisyel akciğer hastalığına, pulmoner arter damarlarını etkileyerek pulmoner hipertansiyona neden olmaktadır. Bu yüzden pulmoner fonksiyon testleri ve doppler ekokardiyografi (EKO) tüm hastalara rutin olarak incelenmelidir.

İAH; özellikle diffüz kutanöz sistemik sklerozda yaygın olmak üzere; sistemik sklerozun alveolit ve akabinde parankimal fibrosizasyon nedeniyle sonucu akciğer yapısında bozulma ile gaz alışverişinin bozulması sonucu oluşmaktadır. İAH restriktif karakterde bir hastalıktır. 1. Saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV 1) azalmakta zorlu vital kapasite (FVC) de azalmaktadır. FEV 1 / FVC oranı ise normaldir. Akciğer tutulumuna sahip hastalarda 10 yıllık mortalite %42 olarak tespit edilmiştir [62]. Azalan karbon monoksit difüzyon (DLCO) kapasitesi ile karakterli bozulmuş gaz değişimi de restriktif akciğer hastalığında saptanan bulgulardandır. Radyolojik veya fonksiyonel restriktif akciğer hastalığı bulgusu olmaksızın izole DLCO defekti de görülebilmektedir [63]. Bilgisayarlı tomografide akciğer alt zonlarda buzlu cam dansiteleri ya da retiküler patern görülmesi aktif alveolit lehine

bulgulardır. Bal peteği görünümü, bronşektaziler ve subplevral fibrosiz genellikle SSc akciğer tutulumunun ileri bulgularıdır [11].

Pulmoner arteriyel basıncın (PAB) artması sadece İAH ya da sol ventrikül disfonksiyonuna sekonder değil, ayrıca primer olarak pulmoner damarlardaki obliteratif arteriopatiye bağlı olarak gelişmektedir. Sınırlı kutanöz SSc tanılı hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişme riski daha fazladır. Pulmoner arteriyel hipertansiyon gelişme riski yüksek olan hastalar; ileri yaş, skSSc tanılı, başlangıç değerlendirmesinde PAB yüksek olan hastalardır. [64]. Sağ kalp kateterizasyonu ile PAB' ın 25 mmHg 'den yüksekliği pulmoner hipertansiyon tanısı koydurur.

2.1.5.6. Renal Tutulum

Sistemik sklerozda renal tutulum yaygındır ve çoğu vakada hafif böbrek fonksiyon bozukluğu olarak ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %50' sinden çoğunda serum kreatinin konsantrasyonunda artış, hipertansiyon ve hafif proteinüri gibi böbrek tutulumunu gösteren bulgular görülebilmektedir [65]. Bunun yanında hayatı tehdit eden şiddetli böbrek hastalığına skleroderma renal kriz adı verilmektedir. Sistemik sklerozlu hastaların %3-10 arasında skleroderma renal kriz görünmektedir. Hızlı ilerleyen diffüz kutanöz sistemik sklerozda bu oran %10-20' ye çıkmaktadır. ADE inhibitörlerinin kullanımından önce skleroderma renal kriz sistemik sklerozun en ölümcül komplikasyonu olarak görülmekteydi [66, 67]. Skleroderma renal kriz gelişimi için bilinen risk faktörleri; yaygın deri tutulumu, hızlı ilerleyen deri tutulumu, ANA ve Anti – RNA Polimeraz III otoantikörleri varlığı, Afrikan – Amerikan etnik köken, hastalığın yeni başlamış olması, yüksek doz kortikosteroid kullanımı ve erkek cinsiyettir [68, 69]. Diğer risk faktörleri ise tendonlarda sürtünme sesi varlığı, yeni başlangıçlı anemi varlığı, asemptomatik perikardiyal efüzyon varlığı, ileri yaş ve hamilelik durumu olarak tanımlanmaktadır [66, 67, 70, 71]. Ani gelişen hipertansiyon, progresif oligürik renal yetmezlikle birlikte proteinüri, mikroskopik hematüri ve mikroanjiopatik anemi kliniği skleroderma renal krizin karakteristik görünümünü oluşturmaktadır. Patogeneizde endotel hücre zedelenmesi ile sonuçlanan interlobüler ve arkuat arterlerde intimal kalınlığın anlamlı derecede azaldığı görülmektedir [72]. Skleroderma renal krizin tedavisinin ana unsuru etkili kan basıncı kontrolüdür. Bu amaçla ADE inhibitörleri tedavide kullanılmaktadır [73].

2.1.5.7. Kardiyak Tutulum

Sistemik sklerozda kardiyak tutulum, myokardiyal hastalıklar, iletim defektleri, aritmiler ya da perikardiyal hastalıklar olarak görülebilmektedir. Skleroderma renal kriz ve pulmoner tutulum da kardiyak disfonksiyona öncülük edebilmektedir [74]. Sistemik sklerozda kardiyak tutulum önemli ve kötü prognostik bir faktördür [75]. Asemptomatik hastalarda tekli foton emisyon bilgisayarlı tomografisi myokardiyal damarlarda anormal mikrosirkülasyonu ve vasoreaktiviteyi gösterebilmektedir. Kardiyak fibrozisi göstermede kardiyak manyetik rezonans görüntüleme kullanımı etkili olmaktadır [76].

2.1.6. Anti Nükleer Antikorlar, Anti RNA Polimeraz III ve Sistemik Skleroz

Sistemik sklerozlu hastaların serumunda birçok Anti Nükleer Antikor (ANA) bulunabilmektedir. Hastalığın fenotipi ile bu otoantikorların özgüllüğü paralellik göstermektedir. Nitekim Anti Sentromer Antikoru (ASA) genellikle sınırlı kutanöz hastalıkta görülürken, Anti Scl 70 antikoru yaygın kutanöz tutulumlu hastalarda kardiyak ve pulmoner tutulumla ilişkili olarak görülmektedir [10]. Diğer spesifik anti nükleer otoantikorlar; anti-U1-RNP, anti-RNA polimeraz III, anti-U3-RNP (fibrillarin), anti Th/To, anti-Ku ve anti Pm/Scl daha az sıklıkta görülmektedir [77-80].

İnflamasyon sürecinde aktif rol aldığına ait veriler olsa da anti nükleer antikorların SSc' deki patogeneze etkisi hala açık değildir. Anti fibroblast antikorların proinflamatuvar fibroblastları indüklediği ve Anti Scl 70 pozitifliği, pulmoner fibrozis varlığı ile birlikteliği bilinmektedir [81, 82]. SSc' li hastaların cilt tutulumu skoru ile Anti Scl 70 arasındaki ilişkinin olduğu ve Anti Scl 70 yokluğu ile hastalığın prognozunda iyi yönde ilişki olduğu da bilinmektedir [83, 84].

Anti PM/Scl antikoru ANA' nın nadir görülen antikorlarındanıdır. SSc, polimiyozit, dermatomiyozit ve SSc' nin konnektif bağ dokusu hastalıkları ile birlikteliğinde görüldüğü rapor edilmiştir [85].

Anti-RNA polimeraz III genellikle yaygın cilt tutulumlu sistemik sklerozda malign hipertansiyon ve progresif renal yetmezlikle karakterize renal tutulum ile

bağlantılı görülmektedir [86]. İngiltere ve ABD’ de yapılan bir çalışmada SSc’ de renal kriz varlığı %10 olarak saptanmıştır ve bu çalışmada yaygın cilt tutulumlu hastalar ayrı değerlendirildiğinde bu oranın %25’ e çıktığı görülmektedir [86]. Ancak Akdeniz ülkelerinde bu oranın daha düşük olduğu ve Anti –RNA Polimeraz III prevelansının da düşük olduğu görülmektedir [87-89].

Anti RNA Polimeraz III pozitifliği ile spesifik SSc fenotipleri arasında ilişki bilinmesine rağmen, Anti RNA Polimeraz III titresinin prognostik değeri bilinmemektedir. Yapılan bir çalışmada 90 Anti RNA Polimeraz III pozitif SSc hastasında semptomların başlangıcından 12 ay sonra, Anti RNA Polimeraz III titresi ölçülmüş ve yüksek titreler ile yüksek cilt skoru, tendon sürtünme sesi varlığı arasında ilişki olduğu tespit edilmiştir [90].

Anti RNA Polimeraz III prevelansı yapılmış araştırmalarda Avrupa ve Kuzey Amerika farklı oranlarda çıkmaktadır [10, 88]. ABD’ de, Pittsburg bölgesinde yapılmış bir kohort çalışmada prevelans %4-25 arasında tespit edilmiştir [89]. Avrupa’ da yapılan çalışmalarda kuzeyden güneye doğru gidildikçe prevelansın azaldığı görülmektedir. Anti RNA Polimeraz III prevelansı İsveç’ de %22, İngiltere’ de %12, İtalya’ da %8, Polonya’ da ise %5 olarak tespit edilmiştir. Fransa’ da yapılan bir çok merkezli çalışmada bu oranın %9.4 olduğu görülmüştür. Asya ülkelerinde yapılan çalışmalarda prevelansın daha da düştüğü görülmektedir. Yapılan çalışmalarda anti-RNA Polimeraz III prevelansı Japonya’ da %6, Güney Kore’ de ise %3.4 olarak görülmüştür [88-94].

Yapılmış çalışmalar yaygın cilt tutulumlu SSc hastalarında Anti RNA Polimeraz III antikoru ile cilt tutulum yaygınlığı, tendon sürtünme sesi varlığı ve renal kriz ile bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bir kısım çalışmada Anti RNA polimeraz III antikoru ile dijital anjiopati arasında ilişki göstermiştir fakat dijital ülser ile bağlantı saptanamamıştır [95-98]. Japonya’ da yapılmış bir çalışmada ise dijital ülser varlığı Anti RNA Polimeraz III antikoruna sahip hastalarda, ASA veya Anti Scl 70 antikoruna sahip hastalara oranla daha fazla görüldüğü izlenmiştir [99].

Çeşitli çalışmalar Anti RNA Polimeraz III ve SSc’ de kanser ile bağlantı arasına değinmektedir. 360 İtalyan hastasında yapılmış bir kohort çalışmasında SSc’

li hastalarda, Anti RNA Polimeraz III saptanmış hastalarda Anti Scl-70 ve ASA pozitif olan hastalara oranla daha fazla malignite görüldüğü saptanmıştır. SSc tanısından itibaren 6-12 aylık süreç incelendiğinde Anti RNA Polimeraz III antikoruna sahip hastalarda (3/16) kanser tanısı almış hastaların Anti Scl 70 (0/101) ve ASA (1/243) antikoru pozitif hastalara oranla daha fazla olduğu görülmüştür [100]. Bu bulgular Anti RNA Polimeraz III antikoruna sahip SSc hastalarında malignite arasında ilişkiyi düşündürmektedir. Fransa, Avustralya ve İngiltere’ de yapılmış farklı çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir [97, 98, 101]. Shah ve arkadaşları yaptıkları araştırmada, SSc tanılı Anti RNA Polimeraz III antikoruna sahip hastalarda meme ya da over kanserli beş hastanın dördünde yapılan incelemede tümör dokusunda RNA polimeraz III özel nükleolar boyama pozitif saptanmıştır. Bu sonuç doğrultusunda Anti RNA Polimeraz III ile tümör antijen ekspresyonu arasında ilişki olduğu varsayılmaktadır [102].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Protokolü

3.1.1. Hasta Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

Ocak 2014 ile Haziran 2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı-Romatoloji Bilim Dalı Poliklinik veya Kliniği' ne başvuran 93 (doksan üç) sistemik skleroz tanılı hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar 18 yaşın üzerinde ve 2013 Amerikan Romatoloji Koleji kriterlerine göre sistemik skleroz tanısı almış, çalışmayı kabul eden hastalar olacak şekilde seçilmiştir [46]. Çalışmaya alınan 93 (doksan üç) sistemik skleroz tanısı almış hastaya, bilgilendirilmiş onam formları imzalatılmış, hastalar böylelikle çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaşından küçük ve 2013 Amerikan Romatoloji Koleji kriterlerine göre sistemik skleroz tanı kriterlerini karşılamayan hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Aynı zamanda kontrol grubu olarak sistemik sklerozlu hasta grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip 66 (altmış altı) sağlıklı kontrol ve hasta kontrol grubu olarak 86 (seksen altı) SLE tanılı hasta çalışmaya alınmıştır. SLE tanısı almış hastalar Uluslararası Sistemik Lupus Sınıflandırma kriterlerine uygun olarak tanısı konulmuş hastalar olarak çalışmaya kabul edilmiştir [103]. Sağlıklı ve hasta kontrol grubundaki bireylerin bilgilendirilmiş onam formları imzalatılmış ve bireyler bu şekilde çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 14.01.2015 tarih ve 01-10-15 karar numarasıyla araştırma onayı alınmıştır (EK - 1).

Araştırmaya Dahil Olma Kriterleri:

- 18 yaşından büyük olan
- Klinik ve laboratuvar olarak sistemik skleroz tanısı alan hastalar

Araştırmaya Dahil Olmama Kriterleri:

- 18 yaşından küçük olan hastalar
- Çalışmaya dahil olmak istemeyen hastalar

3.1.2 Kullanılan Yöntem ve Teknikler

Sistemik sklerozlu hastalarda; hastalık başlangıç yaşı olarak Raynaud fenomeni hariç ilk semptom çıkış zamanı kabul edilmiştir. İAH varlığı; sistemik skleroz ile ilişkili bilgisayarlı tomografi ile tespit edilmiş en az bir klasik akciğer bulgusu olması olarak kabul edilmiştir. (Örneğin subplevral opasite varlığı, interstisyel retiküler patern, bal peteği görünümü). Ekokardiyografide pulmoner arter sistolik basıncı ≥ 25 mmHg değer pulmoner hipertansiyon olarak kabul edilmiştir. Kardiyak tutulum varlığı; eforla gelen nefes darlığı, çarpıntı ve göğüs ağrısı gibi semptomlarla beraber elektrokardiyografide ve ekokardiyografide anormal bulgular varlığı olması olarak kabul edilmiştir. Renal kriz; akut renal yetmezlik veya proteinüri ile beraber şiddetli hızlı gelişen sistemik hipertansiyon olarak kabul edilmiştir. GİS tutulumu hastalarda yutma güçlüğü semptomunun varlığı ile birlikte manometrik testlerde ya da endoskopik girişimler sonucu motilite bozukluğuna işaret eden durumların varlığı olarak kabul edilmiştir. Hastaların organlara özgü sistemik skleroz tutulumlarının varlığının değerlendirilmesi amacıyla geriye dönük olarak hastaların tıbbi kayıtlarından bilgisayarlı toraks tomografisi, EKO, elektrokardiyografi (EKG), üst GİS endoskopisi ve tam idrar tetkiki raporları incelenmiştir. Hasta değerlendirme ve çalışmaya alma aşamasında rutin poliklinik kontrollerinde kayıtlı olan kan sayımı, idrar tahlili, eritrosit sedimentasyon hızı ve c-reaktif protein, rutin biyokimya değerleri, indirekt immunfloresan yöntemi ile belirlenmiş ANA değerleri kullanılmıştır.

Çalışmaya katılmış olan gönüllü 93 (doksan üç) sistemik skleroz tanılı, 86 (seksen altı) SLE tanılı ve 66 (altmış altı) sağlıklı bireyin rutin tetkikleri sırasında alınan venöz kan örnekleri, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serum örneklerine ayrılmıştır. Bu örnekler analiz gününe kadar -20°C ısıda saklanmıştır. Daha sonra bu serum örnekleri Inova Diagnostics (San Francisco, CA, USA) Quanta Lite RNA Pol III adlı kit kullanılarak enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) testine tabi tutulmuş ve Anti-RNA Polimeraz III varlığı araştırılmıştır. Kullanılan ELISA testinde üretici firma tarafından belirlenen cut-off değeri 20 Ünite olarak belirlenmiş olup çalışmamızda Anti-RNA Polimeraz III varlığı için bu değer kullanılmıştır.

3.1.3. İstatistiksel Yöntemler

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen verilerin analizi IBM SPSS for Windows 21 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için median (min – maks), nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

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 analizleri yapıldı. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Ocak 2014 ile Haziran 2015 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı - Romatoloji Bilim Dalı Poliklinik ve Kliniği'ne başvuran 93 (doksan üç) sistemik skleroz (SSc) tanılı hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak sosyodemografik olarak benzer özelliklere sahip 86 (seksen altı) sistemik lupus eritematosuz (SLE) tanılı ve 66 sağlıklı birey çalışmaya alındı. Sağlıklı bireylerden bir tanesinin otoimmün hipotiroidi tanısı olduğu öğrenilmesi üzerine çalışmadan dışlandı. Hastaların klinik, laboratuvar ve sosyodemografik özellikleri Tablo – 2' de özetlendi. 93 SSc tanılı hastanın 83' ü (%89.2) kadın, 10' u (%10.8) erkek, 86 SLE hastasının 80' i (%93) kadın, 6' sı (% 7) erkek, 65 sağlıklı bireyin 58' i (%89.2) kadın, 7' si (%10.8) erkek olarak saptandı, üç grup arasında cinsiyet açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,627$). SSc tanılı hastaların yaş ortalaması 50.4 ± 13.4 , SLE tanılı hastaların yaş ortalaması 46.5 ± 12.06 , sağlıklı bireylerin yaş ortalaması 48 ± 11.5 yıl olarak tespit edildi ve üç grup arasında yaş ortalaması açısından istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.121$). Anti RNA Polimeraz III varlığı üç grup için ayrı ayrı değerlendirildi. SSc tanılı hastaların 2' sinde (% 2.2) , SLE tanılı hastaların 1' inde (%1.2) ve sağlıklı bireylerin 1' inde (%1.5) Anti RNA Polimeraz III pozitif saptandı ve üç grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0.999$).

Tablo- 2 SSc, SLE ve Sağlıklı Kontrol Grubunun Sosyodemografik ve Laboratuvar Özellikleri

	Sistemik Skleroz	SLE	Kontrol	P
Hasta Sayısı	93	86	65	
Yaş Ortalaması (ort $\pm$ std, yıl)	$50,4 \pm 13.4$	$46,5 \pm 12.06$	48 ± 11.5	0,121
Cinsiyet (Kadın / Erkek)	83 / 10 (% 89.2 / 10.8)	80 / 6 (% 93 / 7)	58 / 7 (% 89.2 / 10.8)	0,627
Anti RNA Pol III (sayı, %)	2 (%2.2)	1 (%1.2)	1 (%1.5)	>0,999

Hasta dosyaları geriye yönelik incelendiğinde SSc tanılı 93 hastanın 83 tanesinde ANA bakıldığı, bu 83 hastanın 80' inde ANA boyanma özelliklerinin incelendiği ve 82 hastada da ANA alt tiplerine bakıldığı ve 86 SLE tanılı hastanın tümünde ANA ve ANA alt tiplerine bakıldığı görüldü. Verileri mevcut olan SSc ve SLE tanılı hastalar ANA pozitifliği, ANA boyanma özelliği ve ANA alt tipleri açısından karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmaya sağlıklı bireyler alınmadı. ANA boyanma özellikleri iki grup için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Homojen boyanma SSc tanılı hastaların 5' inde (% 6.2), SLE tanılı hastaların 25'inde (% 29.1) saptandı ve iki grup arasında SLE lehine istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$) . Benekli boyanma SSc tanılı hastaların 35' inde (% 43.8), SLE tanılı hastaların 71'inde (% 82.6) saptandı ve iki grup arasında SLE lehine istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ($p = 0.05$). Sitoplazmik boyanma SSc tanılı hastaların 9' unda (% 11.2), SLE tanılı hastaların 27' sinde (% 31.4) saptandı ve iki grup arasında SLE lehine istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ($p = 0.002$). Sentromerik boyanma SSc tanılı hastaların 37' sinde (% 46.2), SLE tanılı hastaların 2' sinde (% 2.3) saptandı ve iki grup arasında SSc lehine istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). ANA alt tipleri iki grup için ayrı ayrı karşılaştırıldı. Anti Sm, SSc tanılı hastaların 2' sinde (% 2.4), SLE tanılı hastaların 25' inde (%29.1) pozitif saptandı ve iki grup arasında SLE lehine istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). Anti Scl 70, SSc tanılı hastaların 22' sinde (% 26.8), SLE tanılı hastaların 1' inde (%1.2) pozitif saptandı ve iki grup arasında SSc lehine istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). Anti Histon antikoru, SSc tanılı hastalarda saptanmadı, SLE tanılı hastaların 9' unda (% 10.5) pozitif saptandı ve iki grup arasında SLE lehine istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ($p = 0.003$). CENP B, SSc tanılı hastaların 30' unda (% 36.6), SLE tanılı hastaların 2' sinde (%2.3) pozitif saptandı ve iki grup arasında SSc lehine istatistiki olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0.001$). Sonuçlar Tablo – 3' de ayrıntılı olarak gösterildi. PCNA, PO, Anti SSa 60, Anti SSa 52, Anti SSb, U1RNP, AMA M2, Anti Jo 1, PM/SCL, Anti Mi 2 ve Anti Ku pozitiflikleri arasında iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı farklılık saptanmadı. İki grupta pozitiflik ve oranları Tablo – 3' de özetlendi.

Tablo- 3 SSc, SLE hastalarının ANA, Boyanma Örnekleri ve ANA Alt Tipleri

	Sistemik Skleroz	SLE	P
ANA (+) Hasta (sayı,%)	77 (%92.8)	81 (%94)	0,709
ANA Boyanma (sayı,%)			
Homojen	5 (%6.2)	25 (%29.1)	<0,001
Lineer	0	0	
Benekli	35 (%43.8)	71 (%82.6)	0,05
Sitoplazmik	9 (%11.2)	27 (%31.4)	0,002
Granüler	1 (%1.2)	2 (%2.3)	> 0,999
Nükleolar	23 (%28.8)	14 (%16.3)	0,06
Sentromerik	37 (%46.2)	2 (%2.3)	<0,001
ANA Alt Tipleri (sayı, %)			
Anti Sm	2 (%2.4)	25 (%29.1)	<0,001
Anti Scl 70	22 (% 26.8)	1 (%1.2)	<0,001
Anti Histon	0	9 (%10.5)	0,003
PCNA	0	1 (%1.2)	0,327
PO	1 (%1.2)	3 (%3.5)	0,335
Anti SSa 60	15 (%18.3)	16 (%18.6)	0,958
Anti SSa 52	13 (%15.9)	12 (%14)	0,729
Anti SSb	3 (%3.7)	4 (%4.7)	0,749
CENP B	30 (%36.6)	2 (%2.3)	<0,001
U1 RNP	5 (%6.1)	9 (%10.5)	0,306
AMA M2	1 (%1.2)	0	0,304
JO 1	0	2 (%2.3)	0,165
PM/SCL	1 (%1.2)	0	0,304
Mi 2	0	0	
Anti Ku	3 (%3.7)	2 (%2.3)	0,61

SSc tanıli hastalar, kendi içinde sınırlı kutanöz sistemik skleroz (skSSc) ve diffüz kutanöz sistemik skleroz (dkSSc) olarak ayrılarak değerlendirildi. Tablo – 4 de klinik, laboratuvar ve sosyodemografik özellikler ayrıntılı olarak verildi. 93 adet SSc tanıli hastanın 14' ü (% 15.1) dkSSc, 79' u (%84.9) skSSc grubunda olduğu görüldü. dkSSc tanıli hastalar ile skSSc tanıli hastalar karşılaştırıldığında cinsiyet, ortalama

yaş, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Her iki grupta bazı klinik özelliklerin ve laboratuvar özelliklerin karşılaştırılması yapıldı. dkSSc tanılı hastalar ile skSSc tanılı hastalar karşılaştırıldığında Raynaud varlığı, kapilleroskopi bulgusu varlığı, el parmaklarında ülser varlığı, el parmak amputasyonu varlığı, disfaji varlığı, GİS motilite bozukluğu varlığı, artrit ve artralji varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Toraks bilgisayarlı tomografi sonucu ve klinik ile birlikte değerlendirilerek İAH tanısı almış olan hasta sayısı dkSSc’ de 13 (%92.9), skSSc’ de 29 (%36.7) olarak tespit edildi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak dkSSc lehine anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Hastaların EKO ile değerlendirilen PAB dikkate alınarak değerlendirildiğinde, PAB değeri medyan / minimum / maksimum olarak değerlendirildiğinde dkSSc’ de 32.5/25/60 mmHg, skSSc’ de 30/20/120 mmHg olarak tespit edildi ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.256$). Anti RNA Polimeraz III varlığı her iki grupta ayrı olarak değerlendirildiğinde her iki grupta da birer hastada pozitiflik saptandı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.28$).

Tablo- 4 dkSSc / skSSc Tanılı Hastaların Sosyodemografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

	dkSSc	skSSc	P
Hasta Sayısı (sayı,%)	14 (%15.1)	79 (%84.9)	
Cinsiyet , kadın (sayı,%)	11 (%78.6)	72 (%91.1)	0,171
Yaş, ±(SD) yıl	52.9 +-13.2	49.9 +-13.5	0,451
Hastalık Başlangıç Yaşı ±(SD) yıl	45,1 +-15.8	44,2 +-13.4	0,269
Hastalık Süresi ±(SD) yıl	8 +-6.46	6,35 +-7.3	0,153
Raynaud (sayı,%)	11 (%78,6)	75 (%94,9)	0,067
Kapilleroskopi Bulgusu (sayı,%)	4 (%28.6)	37 (%46.8)	0,364
Digital Ülser (sayı,%)	7 (%50)	21 (%73.4)	0,113
Digital Amputasyon (sayı,%)	1 (%7.1)	6 (%7.6)	>0,999
Disfaji (sayı,%)	2 (%14.3)	21 (%26.6)	0,326
Motilite Bozukluğu (sayı,%)	2 (%14.3)	9 (%11.4)	0,757
İAH (sayı,%)	13 (%92.9)	29 (%36.7)	<0.001
PAB (median/min/max)	32.5/25/65	30/20/120	0,256
Artralji (sayı,%)	2 (%14.3)	24 (%30.4)	0,216
Artrit (sayı,%)	2 (%14.3)	4 (%5.1)	0,195
Anti RNA Polimeraz III (sayı,%)	1 (%7.1)	1 (%1.3)	0,28

dkSSc ve skSSc tanılı hastalar ANA boyanma özellikleri ve ANA alt tiplerine göre karşılaştırıldı. Hasta dosyaları geriye yönelik incelendiğinde SSc tanılı 93 hastanın 83 tanesinde ANA bakıldığı, bu 83 hastanın 80' inde ANA boyanma özelliğinin incelendiği ve 82 hastada da ANA alt tiplerine bakıldığı görüldü. Verileri olan hastalar karşılaştırıldı. Sonuçlar Tablo – 5' de özetlendi.

Tablo - 5 dkSSc / skSSc Hastalarında ANA, Boyanma Örnekleri ve ANA Alt Tiplerinin Özellikleri

	dkSSc	skSSc	P
ANA Pozitifliği (sayı,%)	13 (%100)	64 (%91.4)	0,583
ANA Boyanma Morfolojisi (sayı,%)			
HOMOJEN	1 (%7.7)	4 (%6)	>0,999
LİNEER	0	0	
BENEKLİ	10 (%76.9)	25 (%37.3)	0,008
GRANÜLER	0	1 (%1.5)	>0,999
NÜKLEOLAR	9 (%69.2)	14 (%20.9)	0,001
SİTOPLAZMİK	1 (%7.7)	8 (%11.9)	>0,999
SENTROMERİK	2 (%15.4)	35 (%52.2)	0,017
ANA Alt Tipleri (sayı,%)			
ANTİ DS DNA	0	1 (%1.4)	>0,999
ANTİ NUCLEOZOM	0	1 (%1.4)	>0,999
ANTİ HİSTON	0	0	
ANTİ SM	0	2 (%2.9)	>0,999
PCNA	0	0	
PO	0	1 (%1.4)	>0,999
ANTİ SSA 60	3 (%23.1)	12 (%17.4)	0.698
ANTİ SSA 52	2 (%15.4)	11 (%15.9)	>0,999
ANTİ SSB	1 (%7.7)	2 (%2.9)	0,408
CENPB	0	30 (%43.5)	0,003
ANTİ SCL 70	11 (%84.6)	11 (%15.9)	<0.001
U1NRNP	1 (%7.7)	4 (%5.8)	>0,999
AMA M2	0	1 (%1.4)	>0,999
ANTİJO1	0	0	
PM/SCL	0	1 (%1.4)	>0,999
Mİ2	0	0	
KU	0	3 (%4.3)	>0,999

ANA benekli boyanma özelliği dkSSc’ de 10 (%76.9), skSSc’ de 25 (%37.3) hastada saptandı, iki grup arasında dkSSc lehine istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p = 0.008$). ANA nükleolar boyanma özelliği dkSSc’ de 9 (%69.2), skSSc’ de 14 (%20.9) hastada saptandı, iki grup arasında dkSSc lehine istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p = 0.001$). ANA sentromerik boyanma paterni dkSSc’ de 2 (%15.4), skSSc’ de 35 (%52.2) hastada saptandı, iki grup arasında skSSc lehine istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p = 0.017$). Granüler ve sitoplazmik boyama özellikleri arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. ANA alt tipleri iki grup arasında karşılaştırıldı. İki grup arasında sadece CENP B ve Anti Scl 70 antikorları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Diğer otoantikorların varlığı Tablo -5’ de özetlendi. CENP B, dkSSc tanılı hastalarda hiç pozitif saptanmadı, skSSc tanılı hastaların 30 (% 43.5) tanesinde pozitif saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak skSSc lehine anlamlı fark saptandı ($p = 0.003$). Anti Scl 70, dkSSc tanılı hastaların 11 (%84.6) tanesinde, skSSc tanılı hastaların 11 (%15.9) tanesinde pozitif saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak dkSSc lehine anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$).

Tablo - 6 SSc Hastalarında Ek Hastalıklar

	dkSSc	skSSc
Ek hastalıklar		
Hashimato Tiroiditi	0	4
Mikst Konnektif Bağ Dokusu Hastalığı	0	2
Çölyak Hastalığı	0	1
Anti Fosfolipid Antikor Sendromu	0	1
Primer Biliyer Siroz	0	2
Sjögren Hastalığı	0	5
Malignite	1	0
Undiferansiye Bağ Dokusu Hastalığı	0	1
Takayasu Arteriti	0	1
SLE	0	1

skSSc ve dkSSc tanılı hastalar sahip oldukları ek romatolojik hastalıklar ve maligniteler açısından karşılaştırıldı. Sahip olunan ek hastalıklar az sayıda olması üzerine istatistiksel olarak anlamlı olmayacağı için karşılaştırılma yapılmadı. Tablo – 6’ da sonuçlar özetlendi.

Sistemik sklerozlu hastalar kapilleroskopi bulgusu varlığı, raynaud varlığı, el parmak ülseri varlığı, el parmak otoamputasyonu varlığı, GİS tutulumu varlığı ve İAH varlığı ile ANA pozitifliği açısından ilişki olup olmadığı araştırıldı. ANA bakılmış olan 83 hastada değerlendirme yapıldı. Sonuçlar Tablo – 7’ de ayrıntılı olarak verildi. ANA pozitifliği ile kapilleroskopi bulgusu varlığı, Raynaud varlığı, parmak ülseri varlığı, parmak otoamputasyonu varlığı ya da GİS tutulumu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Akciğer tutulumu olan 38 hastanın tamamında ANA pozitif olarak saptandı. Akciğer tutulumu ile ANA pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p = 0.029$). ANA titrasyonu (en düşük 0, en düşük pozitiflik 1/100, en yüksek pozitiflik 1/3200) ile kapilleroskopi bulgusu varlığı, Raynaud varlığı, parmak ülseri varlığı, parmak otoamputasyonu varlığı ya da GİS tutulumu varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

Tablo - 7 ANA Pozitifliği İle Klinik İlişki

	ANA (+)	ANA (-)	P
Kapilleroskopi Bulgusu (sayı,%)	34 (%45)	2 (%33)	0.313
Raynaud Fenomeni (sayı,%)	70 (%90.9)	6 (%100)	0.440
Parmak Ülseri (sayı,%)	24 (%31.2)	1 (%16.7)	0.663
Parmak Amputasyonu (sayı,%)	6 (%7.8)	0	0.478
GİS Tutulumu (sayı,%)	24 (%31.2)	1 (%16.7)	0.663
Akciğer Tutulumu (sayı,%)	38 (49.4)	0	0.029

Kapilleroskopi bulgusu varlığı, Raynaud varlığı, el parmak ülseri varlığı, el parmak amputasyonu varlığı, GİS tutulumu varlığı ve İAH varlığı ile ANA boyanma özellikleri arasında ilişki olup olmadığı araştırıldı. ANA bakılmış 83 hastanın ANA boyanma özelliği bakılan 80’ inde araştırma yapıldı. ANA bakılmış hastaların 38 tanesinde İAH mevcuttu. ANA boyanma özelliği olan hastaların 37 tanesinde İAH olduğu görüldü. Diğer 1 hastanın ANA boyanma özelliğine bakılmadığı için değerlendirme yapılmadı. Akciğer tutulumu olan 37 hastanın 24’ ünde (%64.9) ANA benekli boyanma özelliği gözlemlendi. Akciğer tutulumu ile ANA benekli boyanma özelliği varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p < 0.001$). Akciğer tutulumu olan 37 hastanın 19’ unda (%51.4) ANA nükleolar boyanma

özelliği saptandı. Akciğer tutulumu ile ANA nükleolar boyanma özelliği varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptandı ($p < 0.001$).

93 SSc tanılı hastanın 82 tanesinin ANA alt tipleri varlığı araştırılmıştı, bu hastalarda ANA alt tipleri ile kapilleroskopi bulgusu varlığı, Raynaud varlığı, el parmak ülseri varlığı, GİS tutulumu varlığı ve İAH varlığı arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Kapilleroskopi bulgusu varlığı, Raynaud varlığı ve GİS tutulumu varlığı ile ANA alt tipleri arasında ilişki saptanmadı. Anti SSa 52 pozitif olan 13 hastanın 8' inde (%61.5) el parmak ülseri olduğu tespit edildi ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0.017$) Tablo – 8' de bulgular özetlendi.

Tablo - 8 Anti SSa 52 ile El Parmak Ülser İlişkisi

	Dijital Ülser (Yok)	Dijital Ülser (Var)	Toplam
Anti SSa 52 (-) (sayı,%)	50 (%72.5)	19 (%27.5)	69
Anti SSa 52 (+) (sayı,%)	5 (%38.5)	8 (%61.5)	13
Toplam (sayı)	55	27	$p = 0.017$

Anti Scl 70 pozitif olan 22 hastanın 17' sinde (% 77.3) İAH (İAH) olduğu tespit edildi ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.001$) Tablo –9' da bulgular özetlendi.

Tablo - 9 Anti Scl 70 ile İAH İlişkisi

	İAH (Yok)	İAH (Var)	Toplam
Anti Scl 70 (-) (sayı,%)	40 (%66.7)	20 (%33.3)	60
Anti Scl 70 (+) (sayı,%)	5 (%22.7)	17 (%77.3)	22
Toplam (sayı)	45	37	$p < 0.001$

SSc tanılı hastaların 63 tanesinin EKO ile sistolik PAB bakılmıştı, bu hastaların verileri kullanılarak PAB > 25 mmHg olanlar ile olmayanlar iki gruba ayrıldı, PAB yüksekliği ile ANA varlığı, ANA boyanma özellikleri ve ANA alt tipleri ile ilişki olup olmadığı araştırıldı. PAB ölçülmüş 63 hastanın 60' nda ANA pozitif saptandı. 3 hastada negatif olduğu görüldü. ANA pozitif olan hastaların 44'

ünde (%73.3) PAB > 25 mmHg olarak tespit edildi. İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde ANA pozitifliği ile PAB yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmadı (p = 0.194). Tablo – 10 ‘ da bulgular özetlendi. ANA boyanma özellikleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde PAB yüksekliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. ANA alt tipleri ile PAB yüksekliği arasında ilişki saptanmadı.

Tablo - 10 PAB ile ANA ilişkisi

	PAB ≤ 25 mmHg	PAB > 25 mmHg	Toplam
ANA (-)	2 (%66.7)	1 (%33.3)	3
ANA (+)	16 (%26.7)	44 (%73.3)	60
Toplam	18	45	p =0.194

Kontrol grubu olarak değerlendirdiğimiz SLE tanılı hastalarda CENP B pozitifliği ile hastalığın aktifliği arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi. Bu değerlendirmede CENP B pozitifliğinin c3, c4 ve Anti ds DNA seviyesine etkisi irdelendi. Sonuçlar Tablo – 11’ de özetlendi. CENP B pozitif olan hastalarda c4 seviyesi düşüklüğü arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p = 0.020). CENP B ve c3, Anti ds DNA seviyeleri arasında ilişki tespit edilmedi, sonuçlar Tablo – 11’ de detaylandırıldı. CENP B varlığı ile raynaud varlığı, artrit varlığı, SLE renal tutulum varlığı, SLE GİS tutulum varlığı, SLE pulmoner tutulum varlığı, SLE kardiyak tutulum varlığı, SLE nörolojik tutulum varlığı ya da SLE hematolojik tutulum varlığı arasında ilişki olup olmadığı ayrıca değerlendirildi. Değişkenler arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Anti Scl 70 pozitif SLE hastalarında da aynı değerlendirmeler yapılmak istendi fakat Anti Scl 70 sadece tek hastada pozitif olmasından dolayı istatistiksel olarak anlamlı olmayacağı için değerlendirme yapılmadı.

Tablo - 11 CENP B ile c3, c4 ve Anti ds DNA ilişkisi

		C3	C4	Anti ds DNA
CENP B (-)	(83 hasta)			
	Median	0.930	0.200	26.5
	Minimum	0.094	0.016	5
	Maksimum	2.000	1.800	820
CENP B (+)	(2 hasta)			
	Median	0.645	0.040	139.5
	Minimum	0.600	0.020	48
	Maksimum	0.690	0.060	231
P		0.202	0.020	0.277

SSc tanılı 93 hastada, Anti RNA Polimeraz III pozitifliği 2 hastada saptandı. Tüm hastaların % 2.2' si olduğu görüldü. Anti RNA Polimeraz III pozitif ve negatif hastaların klinik özellikleri ve laboratuvar verileri karşılaştırılması pozitif hasta sayısı az olduğundan dolayı istatistiksel olarak anlamlı olmayacağı için yapılmadı. 2 hastanın özelliklerine bakıldığında bir kadın bir erkek cinsiyet mevcuttu. Her iki hastada da Raynaud varlığı mevcuttu. Bir hastada İAH varken diğer hastada saptanmadı. Her iki hastada da SSc kardiyak ya da GİS tutulumu yoktu, akut renal kriz öyküsü mevcut değildi. Her iki hastada ANA pozitif saptandı, boyama özelliği sadece bir hastada bakılmıştı ve benekli özelliğindeydi. ANA alt tiplerine ait verileri yoktu. Bir hasta skSSc, bir hasta dkSSc tanılıydı ve dkSSc tanılı hastanın üriner sistem malignite öyküsü mevcuttu.

5. TARTIŞMA

SSc tanılı hastalarda Anti RNA Polimeraz III prevelansı, daha önce yapılmış olan çalışmalarda çeşitlilik göstermektedir. ABD’ de, Pittsburg bölgesinde yapılmış bir kohort çalışmada prevelans %4-25 arasında tespit edilmiştir [89]. Avrupa’ da yapılan çalışmalarda kuzeyden güneye doğru gidildikçe prevelansın azaldığı görülmektedir. Anti RNA Polimeraz III prevelansı İsveç’ de %22, İngiltere’ de %12, İtalya’ da %8, Polonya’ da ise %5 olarak tespit edilmiştir. Fransa’ da yapılan bir çok merkezli çalışmada bu oranın %9.4 olduğu görülmüştür. Asya ülkelerinde yapılan çalışmalarda prevelansın daha da düştüğü görülmektedir. Yapılan çalışmalarda anti-RNA Polimeraz III prevelansı Japonya’ da %6, Güney Kore’ de ise %3.4 olarak görülmüştür [88-94]. Bizim çalışmamız, Türkiye’ de SSc tanılı hastalarda Anti RNA Polimeraz III sıklığını araştıran ilk çalışmadır. 93 SSc tanılı hastada yalnızca iki hastada Anti RNA Polimeraz III pozitif saptadık ve bu hastaların yalnızca %2.2’ sini oluşturmaktaydı. Literatürde SSc hastalarında Anti RNA Polimeraz III prevelansı %4 ile %25 arasında çeşitlilik göstermekte [89]. Bu farklılıkları açıklayacak birkaç neden mevcut. İlk olarak Anti RNA Polimeraz III prevelansı, Anti RNA Polimeraz III tespitinde kullanılan yöntemle bağımlı olarak değişmekte [89,104]. Fransa’ da yapılan bir çalışmada iki ayrı ELISA kiti ile yapılan değerlendirmede farklı sonuçlar elde edilmiştir [105]. İkinci olarak hasta seçimi de Anti RNA Polimeraz III sıklığını etkilemektedir. Örnek olarak Parker ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada SSc hastaları ANA boyanma özelliklerine göre seçilmiş ve yüksek prevelans (%15.4) tespit edilmiştir [106]. Başka bir çalışmada sadece dkSSc tanılı hastalar arasında yapılmış ve prevelans %67 olarak tespit edilmiştir [107]. Son olarak diğer bir etken de hasta popülasyonu olarak görünmektedir. Yukarıda bahsedilen birçok ülkede yapılmış araştırmada farklı prevelansların tespitinde etnik köken ve genetik etkinin olabileceği düşünülmektedir [105]. Çalışmamızda Anti RNA Polimeraz III sıklığı bakımından SSc (%2.2), SLE (%1.2) ve sağlıklı bireyler (%1.5) oranında olup anlamlı farklılık saptanmamıştır, bu sonuçta hasta sayısının azlığının rol oynadığı düşünülmüştür.

Önceki çalışmalar Anti RNA Polimeraz III ile dkSSc, yüksek cilt kalınlık skoru, tendon sürtünme sesi ve renal kriz arasında ilişki olduğunu göstermiştir [90,95-98]. Bizim SSc’ li hasta grubumuzda renal krizli hasta olmaması, mRSS ve

tendon sürtünme sesi değerlendirilmemiş olması nedeniyle bu ilişki irdelenemedi. Anti RNA Polimeraz III antikoru pozitif olan iki hastamızdan biri dkSSc tanılı diğer hastamız da skSSc tanılıydı. Pozitif hasta sayısı az olmasından dolayı skSSc ve dkSSc tanılı hastalarda istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

Anti RNA Polimeraz III pozitif SSc tanılı hastalarda, bazı çalışmalarda kanser ile ilişki olduğuna değinilmiştir. İtalya’ da yapılan bir kohort çalışmasında Anti Scl 70 (11/101) ve ASA (21/243) pozitif hastalar ile Anti RNA Polimeraz III pozitif (7/16) hastalar kanser sıklığı açısından karşılaştırılmış ve Anti RNA Polimeraz III pozitif olan grupta anlamlı olarak yüksek sıklık saptanmıştır ($p < 0.001$) [100]. Shah ve arkadaşları Anti RNA Polimeraz III pozitif SSc tanılı meme ya da over kanserli hastaların yaklaşık %80’ ninde Anti RNA Polimeraz III nükleolar boyanma özelliği gösterdiğini ve tümör antijen ekspresyonu ile SSc otoantikorları arasında yakın ilişki olduğunu öne sürmüşlerdir [102]. Bizim çalışmamızda sadece iki hasta Anti RNA Polimeraz III pozitif ve bir hastanın öyküsünde ürogenital sisteme ait malignitesi mevcuttu. Çalışmamızda hasta sayısının az olması, hastaların izlem süresinin aradaki bağlantıyı ortaya koymak için yeterli uzunlukta olmaması nedeniyle Anti RNA Polimeraz III ile kanser ilişkisi irdelenememiştir.

Bir sağlıklı kontrolde Hashimoto Tiroiditi tanısı olduğu sonradan öğrenilmesi üzerine çalışmadan dışlandı. Bu hastada Anti RNA Polimeraz III pozitifliği saptandı. Literatür tarandığında otoimmün tiroiditler ile Anti RNA Polimeraz III arasında ilişki ya da sıklığını irdeleyen bir çalışmaya rastlanmadı. Bizim çalışmamızda skSSc tanılı hastaların dördünde Hashimoto tiroiditi tanısı mevcuttu. Otoimmün hastalıklarının sıklıkla birliktelik göstermesi göz önüne alındığında otoimmün tiroiditli hastalarda Anti RNA Polimeraz III sıklığının araştırılması bizlere yeni veriler sunabileceği düşünülmektedir.

SSc tanılı hastalarda ANA pozitifliği ve ANA boyanma özelliklerini araştırdık. Elde ettiğimiz sonuçlarda SSc’ de %92.8 ANA pozitifliği elde ettik ve ANA pozitif hastaların %46.2 ‘ sinde sentromerik boyanma, %43.8’ inde benekli boyanma özelliğini saptadık. Bu konuda yapılmış çalışmalara baktığımızda Hesselstrand ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 232 SSc tanılı hastada %84 ANA pozitifliğini saptadığını gördük. Literatüre baktığımızda oranların benzer

olduğunu saptadık [9-10,91]. Yine Hesselstrand ve arkadaşlarının yapmış olduğu aynı çalışmada skSSc' de ANA boyanma özelliklerinde sentromerik boyanmanın daha sık olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da dkSSc ve skSSc hastaları karşılaştırıldığında sentromerik boyanma özelliğinin skSSc hastalarında anlamlı olarak daha sık olduğunu, nükleolar ve benekli boyanma özelliğinin dkSSc' de anlamlı olarak daha sık olduğunu gözlemledik. Hesselstrand ve ark. nükleolar boyanma ile ilgili olarak, nükleolar boyanan ile boyanmayan hastalarda skSSc sıklığı karşılaştırıldığında fark saptanmamıştır [91]. Sharmin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada benekli boyanma özelliği gösteren hastaların Anti Scl 70 sıklığının yüksek olduğu gösterilmiştir [112]. Bizim çalışmamızda da dkSSc' li hastalarda Anti Scl 70 boyanmanın anlamlı olarak fazla olmasından dolayı ANA benekli boyanma özelliğinin de buna paralel olarak sık olduğunu düşünmekteyiz, yine aynı şekilde skSSc tanılı hastalarda CENP B pozitifliği fazla olmasından dolayı ANA sentromerik boyanma özelliğinin fazla oluşunu açıklamaktayız. SSc tanılı hastalar, SLE hastaları ile karşılaştırıldığında ise homojen boyanma özelliğinin SLE hastalarında anlamlı olarak sık olduğu görülmüştür. Sharmin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ANA boyanma özellikleri ve ANA alt tipleri incelenmiştir. Homojen boyanma özelliği ile Anti ds DNA pozitifliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır [112]. Bizim çalışmamızda da benzer sonuç elde edilmiştir. ANA negatif SSc hastaları ile ANA pozitif SSc hastalarını karşılaştırdık (Tablo – 7). Salazar ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada 3248 SSc tanılı hastada, ANA (-) SSc hastalarında vaskülopatik lezyonların (Raynaud, Parmak ülseri) ve PAB yüksekliğinin, ANA (+) SSc hastalarına oranla anlamlı olarak daha az görüldüğünü saptamışlardır (p = 0.008). Yine aynı çalışmada ANA pozitifliği ile İAH arasında ilişki olmadığı ve ANA negatif hastalarda GİS tutulumunun anlamlı olarak daha yüksek oranda olduğu gösterilmiştir (p = 0.05) [108]. Bizim çalışmamızda ANA pozitifliği ile kapilleroskopi bulgusu varlığı, Raynaud varlığı, parmak ülseri varlığı, GİS tutulumu varlığı ve İAH varlığı ve PAB yüksekliği arasında ilişki saptamadık.

Yayınlanmış çalışmalarda yüksek seviyelerde Anti Scl 70 ile SSc hastalık aktivitesi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda ASA varlığının, Anti Scl 70 pozitifliğinden ve ilişkili olduğu dkSSc' den farklı olarak daha iyi prognoz

göstergesi olduğu, skSSc ile ilişkili olduğu bilinmektedir [10,91, 109-110]. ASA pozitifliğinin restriktif akciğer hastalığı ve pulmoner fibroziste koruyucu olduğu, öte yandan Anti Scl 70 yüksek dijital ülser prevelansı ve aktif hastalık ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir [111]. ASA yüksekliği ile pulmoner hipertansiyon arasındaki ilişki bilinmesine rağmen biz araştırmamızda PAB yüksekliği ile CENP B arasında ilişki saptamadık [10]. Bunun nedeninin hasta sayısının azlığı olduğuna inanıyoruz. Çalışmamızda yayınlanmış raporlar ile uyumlu olarak Anti Scl 70 pozitif hastaların dkSSc' de skSSc' den anlamlı olarak fazla olduğunu ve CENP B pozitif hastaların skSSc tanıli hastalarda anlamlı olarak fazla olduğunu saptadık [109] (Tablo – 5). Yine yapılmış çalışmalar ile uyumlu olarak Anti Scl 70 pozitif hastalarda ve dkSSc tanıli hastalarda İAH sıklığının anlamlı derecede arttığını gösterdik [109] (Tablo – 4 ve Tablo – 9).

93 SSc tanıli hasta üzerinden yapmış olduğumuz çalışmada dkSSc ve skSSc tanıli hastalar klinik ve laboratuvar özellikleri açısından karşılaştırıldı (Tablo – 4 ve Tablo – 5). Sobanski ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 133 SSc tanıli hastanın özellikleri karşılaştırılmış. dkSSc tanıli hastalarda İAH (26/36), skSSc tanıli hastalarda (31/97) İAH tespit edilmiş ve dkSSc lehine anlamlı farklılık saptanmıştır ($p = 0.006$). Yine aynı çalışmada el parmak ülseri sıklığı ve renal kriz sıklığı anlamlı olarak dkSSc de yüksek oranda saptanmıştır. GİS tutulumu, artrit varlığı, PAB yüksekliği açısından iki grup arasında fark saptanmamıştır. Laboratuvar değerlerine bakıldığında ASA pozitifliği skSSc' de anlamlı olarak yüksek sıklıkta olduğu gösterilmiştir [6]. Bizim çalışmamızda dkSSc ve skSSc hastaları karşılaştırıldığında Raynaud varlığı, digital ülser varlığı, GİS tutulum varlığı, artrit ve artralji varlığı ve PAB değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Renal kriz varlığı takip ettiğimiz hastalarda mevcut olmadığı için değerlendirilememiştir. İAH bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak dkSSc tanıli hastalarda anlamlı olarak sık rastlanmıştır ($p < 0.001$) [6].

Elde ettiğimiz sonuçlarda el parmak ülseri varlığı ile Anti SSa 52 arasında ilişki olduğunu saptadık (Tablo – 8). Sanchez ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada SSc tanıli hastalarda Anti SSa 52' nin klinik ile ilişkisi araştırılmış ve klinik bulgular ile anlamlı ilişki saptanmamıştır [113]. Gunnarsson ve arkadaşlarının

yaptığı başka bir çalışmada Anti SSa 52 ile Mikst Konnektif Bağ Dokusu hastalığı tanısı olanlarda akciğer fibrozisi arasında ilişki saptanmıştır [114]. Bu veriler ışığında Anti SSa 52 ile SSc klinik ilişkisi arasında detaylı bir araştırmaya ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Sonuç olarak yapmış olduğumuz çalışma Türkiye’ de, SSc tanılı hastalarda Anti RNA Polimeraz III sıklığını ve klinik ile ilişkisini araştıran ilk çalışma olup, elde ettiğimiz veriler doğrultusunda SSc tanılı hastalarda düşük Anti Polimeraz III sıklığı saptanmıştır.

ÖZET

Sistemik Sklerozisli Hastalarda Anti – RNA Polimeraz III Antikoru ve Klinik ile İlişkisi

Giriş: Sistemik sklerozlu (SSc) hastalarda Anti RNA Polimeraz III sıklığı ve klinik ile ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Inova Diagnostics (San Francisco, CA, USA) Quanta Lite RNA Pol III adlı kit kullanılarak enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) testi ile 93 SSc tanıli hastada ve kontrol grubu olarak 86 Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) tanıli hastada ve 65 sağlıklı kişide Anti-RNA Polimeraz III sıklığı araştırılmıştır.

Bulgular: SSc hasta grubu yaş ortalaması 50.4 ± 13.4 , SLE hasta grubu yaş ortalaması 46.5 ± 12.06 , sağlıklı kontrol grubu yaş ortalaması $48 \pm 11,5$ saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı yoktu ($p = 0.121$). Anti RNA Polimeraz III sıklığı, SSc tanıli hastalarda %2.2 (2/93), SLE tanıli hastalarda %1.2 (1/86), sağlıklı kontrol grubunda %1.5 (1/65) olarak saptanmış olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.999$). SSc tanıli hastaların %92.8' inde (77/81), SLE tanıli hastaların %94' ünde (81/86) Anti Nükleer Antikor (ANA) pozitif saptandı ve iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.709$). ANA boyanma özellikleri iki grup arasında karşılaştırıldı. Homojen ($p < 0.001$) ve sitoplazmik ($p = 0.002$) boyanma özelliği SLE grubu lehine anlamlı saptandı. Sentromerik boyanma özelliği SSc lehine anlamlı saptandı ($p < 0.001$). ANA alt tipleri iki grup arasında karşılaştırıldı. Anti SM, SLE hastalarında anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p < 0.001$), Anti Scl 70 ve CENP B SSc grubunda anlamlı olarak daha fazla saptandı ($p < 0.001$). SSc tanıli hastaların %15.1' i (14/93) diffüz kutanöz SSc (dkSSc) olarak saptandı. %84.9' u (79/93) sınırlı kutanöz SSc (skSSc) olarak saptandı. İnterstisyel Akciğer Hastalığı (İAH) varlığı dkSSc tanıli hastalarda %92.9 (13/14), skSSc tanıli hastalarda %36.7 (29/79) olarak saptandı. İAH sıklığında iki grup arasında anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). ANA alt tipleri ile SSc' li hastaların klinik bulguları arasında ilişki araştırıldı. Anti Scl 70 ile İAH arasında anlamlı ilişki saptandı. ($p < 0.001$). El parmak ülseri ile Anti SSa 52 arasında anlamlı ilişki saptandı ($p = 0.017$).
Sonuç: Türkiye' de, SSc tanıli hastalarda Anti RNA Polimeraz III sıklığını ve klinik ile ilişkisini araştırarak ilk çalışmadır. Elde ettiğimiz veriler doğrultusunda SSc tanıli hastalarda düşük Anti Polimeraz III sıklığı saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Sistemik Skleroz, Anti RNA Polimeraz III, Sıklık, Klinik Özellikler

SUMMARY

Anti-RNA Polymerase III Antibodies in Patients with Systemic Sclerosis and Relation with Clinical Features

Introduction: We aimed to investigate prevalence of Anti RNA Polymerase III Antibodies in patients with Systemic Sclerosis (SSc) and its relation with clinical features.

Method: The prevalence of Anti RNA Polymerase III was analyzed ELISA kit (Inova Diagnostics (San Francisco, CA, USA) Quanta Lite RNA Pol III) in 93 SSc patients and control groups included 86 patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) and 65 healthy subjects.

Results: The mean age of patients with SSc was 50.4 ± 13.4 , the mean age of SLE group was 46.5 ± 12.06 and the mean age of healthy group was 48 ± 11.5 . The age difference between study groups was not statistically significant ($p = 0.121$). The prevalence of Anti RNA Polymerase III in SSc patients was %2.2 (2/93), in SLE patients was %1.2 (1/86), in healthy group was %1.5 (1/65). The prevalence of Anti RNA polymerase III difference between study groups was not statistically significant ($p > 0.999$). Positive for Anti Nuclear antibody (ANA) in SSc patients was %92.8 (77/81) and in SLE patients was %94 (81/86). The Positive for ANA difference between study groups was not statistically significant ($p = 0.709$). ANA staining patterns were compared in two groups. Homogeneous ($p < 0.001$) and cytoplasmic (IP = 0.002) staining was detected significantly in favor of the SLE group. Centromeric staining property was significantly in favor of the SSc patients ($p < 0.001$). ANA subtypes were compared in two groups. Anti SM was significantly more common in SLE patients ($p < 0.001$). Anti Scl 70 and CENP B were significantly more common in SSc patients ($p < 0.001$). 15.1% of SSc patients (14/93) were diffuse cutaneous SSc (dcSSc). 84.9% of SSc patients (79/93) were limited cutaneous SSc. Interstitial Lung Disease (ILD) prevalence in dcSSc patients was 92.9% (13/14) and in lcSSc patients was %36.7 (29/79). The prevalence of ILD difference between study groups was statistically significant ($p < 0.001$). The relationship between clinical features and subtypes of ANA in SSc patients were evaluated. There was a significant relationship between the anti-Scl 70 and ILD ($p < 0.001$). There was a significant relationship between Anti SS A 52 and digital ulcer.

Conclusion: Our study is the first study investigating the prevalence of Anti-RNA Polymerase III and its relation with clinical features in SSc patients in Turkey. Our data shows that Anti - Polymerase III in SSc patients with low frequency is determined.

Key words: Systemic Sclerosis, Anti-RNA polymerase III, Prevalence, Clinical Features

KAYNAKÇA

1. Nihtyanova, S.I. and C.P. Denton, Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology*, 2010. 6(2): p. 112-116.
2. White, B., Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 1996. 22(4): p. 695-708.
3. Varga, J., Systemic sclerosis: an update. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*, 2007. 66(3): p. 198-202.
4. Krieg, T. and M. Meurer, Systemic scleroderma: clinical and pathophysiologic aspects. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1988. 18(3): p. 457-481.
5. Denton, C.P. and C.M. Black, Scleroderma—clinical and pathological advances. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 2004. 18(3): p. 271-290.
6. Sobanski, V., et al., Prevalence of Anti-RNA Polymerase III Antibodies in Systemic Sclerosis: New Data From a French Cohort and a Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis & Rheumatology*, 2014. 66(2): p. 407-417.
7. Kamali, S., Progresif Sistemik Skleroz: Klinik Bulgular. *Türkiye Klinikleri Journal of Rheumatology Special Topics*, 2009. 2(3): p. 10-14.
8. Steen, V.D., et al., Pulmonary arterial hypertension and severe pulmonary fibrosis in systemic sclerosis patients with a nucleolar antibody. *The Journal of rheumatology*, 2007. 34(11): p. 2230-2235.
9. LeRoy, E.C., et al., Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of rheumatology*, 1988. 15(2): p. 202.
10. Steen, V.D. Autoantibodies in systemic sclerosis. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2005. Elsevier.
11. Hinchcliff, M. and J. Varga, Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. *Am Fam Physician*, 2008. 78(8): p. 961-8.
12. Lawrence, R.C., et al., Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis & Rheumatology*, 1998(41): p. 778-99.

13. Laing, T.J., et al., Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis & Rheumatism*, 1997. 40(4): p. 734-742.
14. Varga, J., Risk factors for and possible causes of systemic sclerosis (scleroderma). 2010.
15. Arnett, F.C., et al., Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis & Rheumatism*, 1996. 39(8): p. 1362-1370.
16. Agarwal, S.K., F.K. Tan, and F.C. Arnett, Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis). *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2008. 34(1): p. 17-40.
17. Tan, F., et al., HLA haplotypes and microsatellite polymorphisms in and around the major histocompatibility complex region in a Native American population with a high prevalence of scleroderma (systemic sclerosis). *Tissue antigens*, 1999. 53(1): p. 74-80.
18. Wipff, J., et al., Polymorphic markers of the fibrillin-1 gene and systemic sclerosis in European Caucasian patients. *The Journal of rheumatology*, 2008. 35(4): p. 643-649.
19. Tan, F.K., et al., Association of microsatellite markers near the fibrillin 1 gene on human chromosome 15q with scleroderma in a Native American population. *Arthritis & Rheumatism*, 1998. 41(10): p. 1729-1737.
20. Siracusa, L.D., et al., A tandem duplication within the fibrillin 1 gene is associated with the mouse tight skin mutation. *Genome Research*, 1996. 6(4): p. 300-313.
21. Fatini, C., et al., High prevalence of polymorphisms of angiotensin-converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp) in patients with systemic sclerosis. *The American journal of medicine*, 2002. 112(7): p. 540-544.
22. Tsuchiya, N., et al., Association of a functional CD19 polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 2004. 50(12): p. 4002-4007.

23. Assassi, S., et al., Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase and angiotensin-converting enzyme in systemic sclerosis. *The American journal of medicine*, 2005. 118(8): p. 907-911.
24. Gourh, P., et al., Association of the PTPN22 R620W polymorphism with anti-topoisomerase I-and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 2006. 54(12): p. 3945-3953.
25. Maul, G., et al., Determination of an epitope of the diffuse systemic sclerosis marker antigen DNA topoisomerase I: sequence similarity with retroviral p30gag protein suggests a possible cause for autoimmunity in systemic sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1989. 86(21): p. 8492-8496.
26. Hamamdžić D, H.R., Hazen-Martin D, LeRoy EC, MCMV induces neointima in IFN-gammaR-/- mice: intimal cell apoptosis and persistent proliferation of myofibroblasts. *BMC Musculoskelet Disord*, 2001. 2001; 2:3.
27. Lunardi, C., et al., Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nature medicine*, 2000. 6(10): p. 1183-1186.
28. Eisendle, K., T. Grabner, and B. Zelger, Morphoea: a manifestation of infection with *Borrelia* species? *British Journal of Dermatology*, 2007. 157(6): p. 1189-1198.
29. Branwell, 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: p. 387-401.
30. Erasmus, L., Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *South African journal of laboratory and clinical medicine. Suid-Afrikaanse tydskrif vir laboratorium-en kliniekwerk*, 1957. 3(3): p. 209.
31. McCormic, Z.D., et al., Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *International archives of occupational and environmental health*, 2010. 83(7): p. 763-769.

32. Edworthy, S.M., et al., A clinical study of the relationship between silicone breast implants and connective tissue disease. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 1998. 53(11): p. 687-689.
33. Nietert, P.J., et al., Is occupational organic solvent exposure a risk factor for scleroderma? *Arthritis & Rheumatism*, 1998. 41(6): p. 1111-1118.
34. Tabuenca, J.M., Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. *The Lancet*, 1981. 318(8246): p. 567-568.
35. Silver, R.M., et al., Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *New England Journal of Medicine*, 1990. 322(13): p. 874-881.
36. Varga, J., et al., Development of diffuse fasciitis with eosinophilia during L-tryptophan treatment: demonstration of elevated type I collagen gene expression in affected tissues: a clinicopathologic study of four patients. *Annals of internal medicine*, 1990. 112(5): p. 344-351.
37. Varga, J., et al. Clinical spectrum of the systemic manifestations of the eosinophilia-myalgia syndrome. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1990. Elsevier.
38. Wu, M. and J. Varga, In perspective: murine models of scleroderma. *Current rheumatology reports*, 2008. 10(3): p. 173-182.
39. Finch, W., et al., Bleomycin-induced scleroderma. *The Journal of rheumatology*, 1979. 7(5): p. 651-659.
40. De Angelis, R., et al., Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clinical rheumatology*, 2003. 22(1): p. 49-52.
41. Nelson, J.L., et al., Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *The Lancet*, 1998. 351(9102): p. 559-562.
42. Artlett, C.M., et al., Fetal-maternal HLA compatibility confers susceptibility to systemic sclerosis. *Immunogenetics*, 1997. 47(1): p. 17-22.
43. Johnson, K.L., et al., Fetal cell microchimerism in tissue from multiple sites in women with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 2001. 44(8): p. 1848-1854.

44. Artlett CM, C.L., 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(5): p. 1062.
45. Maloney, S., et al., Microchimerism of maternal origin persists into adult life. *Journal of Clinical Investigation*, 1999. 104(1): p. 41.
46. van den Hoogen, F., et al., 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*, 2013. 72(11): p. 1747-1755.
47. Hoogen, F., et al., 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*, 2013. 65(11): p. 2737-2747.
48. Varga, J., *Goldman's Cecil Medicine: Twenty Fourth Edition*. 2011;2:1705-1713. 2011. p. 1705 - 1713.
49. Varga, J., et al. (1987). "Transforming growth factor beta (TGF beta) causes a persistent increase in steady-state amounts of type I and type III collagen and fibronectin mRNAs in normal human dermal fibroblasts." *Biochem. J* 247: 597-604.
50. Postlethwaite, A.E., Role of T cells and cytokines in effecting fibrosis. *International reviews of immunology*, 1995. 12(2-4): p. 247-258.
51. Leask, A., A. Holmes, and D.J. Abraham, Connective tissue growth factor: a new and important player in the pathogenesis of fibrosis. *Current rheumatology reports*, 2002. 4(2): p. 136-142.
52. Botzoris, V. and A.A. Drosos, Management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*, 2011. 78(4): p. 341-346.
53. Clements, P., et al., Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*, 1995. 22(7): p. 1281-1285.
54. Rodnan, G.P., E. Lipinski, and J. Luksick, Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis & Rheumatism*, 1979. 22(2): p. 130-140.

55. Medsger Jr, T.A., Systemic sclerosis (scleroderma): clinical aspects, in Arthritis and allied conditions. 1997, Williams and Wilkins Philadelphia, PA. p. 1433-1464.
56. Brandt, K.D. and P.R. Krey, Chalky joint effusion. Arthritis & Rheumatism, 1977. 20(3): p. 792-796.
57. Steen, V.D. and T.A. Medsger, The palpable tendon friction rub. Arthritis & Rheumatism, 1997. 40(6): p. 1146-1151.
58. Forbes, A. and I. Marie, Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford, England), 2009. 48: p. iii36-9.
59. Montesi, A., et al., Oropharyngeal and esophageal function in scleroderma. Dysphagia, 1991. 6(4): p. 219-223.
60. Reynolds, T.B., et al., Primary biliary cirrhosis with scleroderma, Raynaud's phenomenon and telangiectasia: New syndrome. The American journal of medicine, 1971. 50(3): p. 302-312.
61. Steen, V.D., et al., Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. Arthritis & Rheumatism, 1994. 37(9): p. 1283-1289.
62. Steen, V., Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. Annals of the rheumatic diseases, 2003. 62(2): p. 97-99.
63. Steen, V.D., et al., Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. Arthritis & Rheumatism, 1992. 35(7): p. 765-770.
64. Chang, B., et al., Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. The Journal of rheumatology, 2006. 33(2): p. 269-274.
65. Shapiro, A., T. Medsger, and V. Steen, Renal involvement in systemic sclerosis. Diseases of the kidney. 4th ed. Boston: Little, Brown, 1988. 2272.
66. Steen, V.D., Scleroderma renal crisis. Rheumatic Disease Clinics of North America, 2003. 29(2): p. 315-333.
67. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis & Rheumatism, 2000. 43(11): p. 2437-2444.

68. Adler, S. and C. Nast, Thrombotic microangiopathies. Greenberg A. Primer on Kidney diseases. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: p. 265-72.
69. DeMarco, P.J., et al., Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose d-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis & Rheumatism*, 2002. 46(11): p. 2983-2989.
70. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis & Rheumatism*, 1998. 41(9): p. 1613-1619.
71. Steen, V.D., Pregnancy in scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2007. 33(2): p. 345-358.
72. Denton, C., et al., Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. 48(Suppl 3): p. iii32-5.
73. Steen, V.D., et al., Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Annals of Internal Medicine*, 1990. 113(5): p. 352-357.
74. Champion, H.C., The heart in scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 2008. 34(1): p. 181-190.
75. Allanore, Y., C. Meune, and A. Kahan, Systemic sclerosis and cardiac dysfunction: evolving concepts and diagnostic methodologies. *Current opinion in rheumatology*, 2008. 20(6): p. 697-702.
76. Aguglia, G., et al., Left ventricular diastolic function in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, 2001. 28(7): p. 1563-1567.
77. Okano, Y., V.D. Steen, and T.A. Medsger, Autoantibody to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillarin) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 1992. 35(1): p. 95-100.
78. Okano, Y. and T.A. Medsger, Autoantibody to Th ribonucleoprotein (nucleolar 7-2 RNA protein particle) in patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 1990. 33(12): p. 1822-1828.
79. Okano, Y., V.D. Steen, and T.A. Medsger, Autoantibody reactive with RNA polymerase III in systemic sclerosis. *Annals of internal medicine*, 1993. 119(10): p. 1005-1013.

80. Oddis, C.V., et al., Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis & Rheumatism*, 1992. 35(10): p. 1211-1217.
81. Chizzolini, C., et al., Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 2002. 46(6): p. 1602-1613.
82. Hénault, J., et al., Direct binding of anti-DNA topoisomerase I autoantibodies to the cell surface of fibroblasts in patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 2004. 50(10): p. 3265-3274.
83. Hu, P.Q., et al., Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 2003. 48(5): p. 1363-1373.
84. Kuwana, M., et al., Longitudinal analysis of autoantibody response to topoisomerase I in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 2000. 43(5): p. 1074-1084.
85. Mahler, M. and R. Raijmakers, Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights. *Autoimmunity reviews*, 2007. 6(7): p. 432-437.
86. Steen, V.D., et al., Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *The American journal of medicine*, 1984. 76(5): p. 779-786.
87. Codullo, V., et al., Serologic profile and mortality rates of scleroderma renal crisis in Italy. *The Journal of rheumatology*, 2009. 36(7): p. 1464-1469.
88. Bardoni, A., et al., Autoantibodies to RNA-polymerases in Italian patients with systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*, 2003. 21(3): p. 301-306.
89. Meyer, O.C., et al., Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, 2007. 34(1): p. 104-109.
90. Kuwana, M., et al., Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of Anti-RNA polymerase III antibody: Analytical accuracy and clinical

- associations in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 2005. 52(8): p. 2425-2432.
91. Hesselstrand, R., et al., The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2003. 42(4): p. 534-540.
 92. Bunn, C., et al., Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 1998. 37(1): p. 15-20.
 93. Hamaguchi, Y., et al., The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *British Journal of dermatology*, 2008. 158(3): p. 487-495.
 94. Kang, E., et al., Anti-RNA polymerase antibodies in Korean patients with systemic sclerosis and their association with clinical features. *Clinical and experimental rheumatology*, 2005. 23(5): p. 731-732.
 95. Satoh, T., et al., Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *Rheumatology*, 2009. 48(12): p. 1570-1574.
 96. Santiago, M., et al., Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis detected by ELISA. *The Journal of rheumatology*, 2007. 34(7): p. 1528-1534.
 97. Meyer, O., et al., Anti-RNA polymerase III antibody prevalence and associated clinical manifestations in a large series of French patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *The Journal of rheumatology*, 2010. 37(1): p. 125-130.
 98. Nikpour, M., et al., Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther*, 2011. 13(6): p. R211.
 99. Motegi, S.i., et al., Demographic and clinical features of systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III antibodies. *The Journal of dermatology*, 2014.
 100. Ceribelli, A., et al., Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies. *The Journal of rheumatology*, 2011. 38(7): p. 1329-1334.

101. Moinzadeh, P., et al., Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther*, 2014. 16(1): p. R53-?
102. Shah, A.A., et al., Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis & Rheumatism*, 2010. 62(9): p. 2787-2795.
103. Ighe, A., et al., Application of the 2012 Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria to patients in a regional Swedish systemic lupus erythematosus register. *Arthritis Res Ther*, 2015. 17: p. 3.
104. Kuwana, M., et al. (1999). "Autoantibodies to RNA polymerases recognize multiple subunits and demonstrate cross-reactivity with RNA polymerase complexes." *Arthritis & Rheumatism* 42(2): 275-284.
105. Faucher, B., et al. (2010). "Low prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in a French scleroderma population: anti-RNA polymerase III scleroderma." *European journal of internal medicine* 21(2): 114-117.
106. Parker, J., et al. (2008). "Anti-RNA polymerase III antibodies in patients with systemic sclerosis detected by indirect immunofluorescence and ELISA." *Rheumatology* 47(7): 976-979.
107. Reveille, J. D. and D. H. Solomon (2003). "Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies." *Arthritis Care & Research* 49(3): 399-412.
108. Salazar, G. A., et al. (2014). Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier.
109. Grassegger, A., et al. (2008). "Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis." *Wiener Medizinische Wochenschrift* 158(1-2): 19-28.
110. Aeschlimann, A., et al. (1989). "Anti-Scl-70 antibodies detected by immunoblotting in progressive systemic sclerosis: specificity and clinical correlations." *Annals of the rheumatic diseases* 48(12): 992-997.

111. Walker, U. A., et al. (2007). "Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database." *Annals of the rheumatic diseases* 66(6): 754-763.
112. Sharmin, S., et al. (2015). "Association of Immunofluorescence pattern of Antinuclear Antibody with Specific Autoantibodies in the Bangladeshi Population." *Bangladesh Medical Research Council Bulletin* 40(2): 74-78.
113. Sánchez-Montalvá, A., et al. (2013). "Anti-SSA/Ro52 autoantibodies in scleroderma: results of an observational, cross-sectional study." *Clinical and experimental rheumatology* 32(6): 177-182.
114. Gunnarsson, R., et al. (2015). "Associations between anti-Ro52 antibodies and lung fibrosis in mixed connective tissue disease." *Rheumatology*: kev300.

EKLER

Ek-1: Etik Kurul onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sistemik sklerozisli hastalarda Anti-RNA polimeraz III antikor ve klinik ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA
	TELEFON	0312 595 82 27
	FAKS	0312 310 63 70
	E-POSTA	etik@medicine.ankara.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.Nurşen DÜZGÜN		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Romatoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı		
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
		FAZ 4	☐	
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐	
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐	
		İlaç dışı klinik araştırma	☐	
		Diğer ise belirtiniz: Kesitsel Araştırma		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒ ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ
İmza:

M. Melli

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

14 Ocak 2015
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
BAŞLI GİBİDİR

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sistemik sklerozisli hastalarda Anti-RNA polimeraz III antikorlu ve klinik ile ilişkisi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:01-10-15	Tarih: 12 Ocak 2015		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, <u>çalışmanın retrospektif dosya taraması olması nedeniyle hastaların kişisel özelliklerinin paylaşılmaması, verilerin araştırma amaçları dışında kullanılmaması ve çalışma sonuçlarının paylaşılmasında kişi mahremiyetinin korunması ön koşulu ile</u> araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>M. Melli</i>
Prof.Dr.Cihan YURDAYDIN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>Yurttaşında</i>
Prof.Dr.Mehmet GÜREL	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>M. Gürel</i>
Prof.Dr.Tanju ÖZÇELİKAY	Farmakoloji	A.Ü.Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>T. Özçelikay</i>
Prof.Dr.Cem ATBAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Cem Atbaşoğlu</i>
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>S. Öztürk</i>
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Sivri</i>
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Z. Şenocak</i>
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>B. Çakır</i>
Doç.Dr.A. Ruhi SOYLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>A. Ruhi Söylü</i>
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>D. Öztuna</i>
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>N. Kutlay</i>
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Ö. İlgili</i>
Mühübe SUTAY	İşletme	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>M. SUTAY</i>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Mehmet MELLİ

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.