

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA
SEKSÜEL DİSFONKSİYON**

Dr. İsmail UÇAR

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. T. Murat TURGAY**

**Ankara
2014**

KABUL VE ONAY

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: İsmail Uçar	Tarih: 25 / 09 / 2014
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları ABD	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Tahsin Murat TURGAY	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Sistemik Skleroz Hastalarında Sekstiel Disfonksiyon	
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	

Jüri Başkanı

Prof.Dr.Tahsin Murat TURGAY
İç Hastalıkları ABD Başkanı
Tez Danışmanı

Jüri Üyesi

Prof.Dr.Gülşay KINIKLI
Romatoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç.Dr.Umut KALYONCU
Hacettepe Üniversitesi Tıp
Fakültesi İç Hastalıkları ABD
Romatoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

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

Bu tezin hazırlanmasın başından beri maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen, asistanlık hayatım boyunca hastane içinde ve dışında bana sürekli destek olan değerli hocam Prof. Dr. T. Murat TURGAY'a,

Asistanlık döneminde gerek kişiliği gerekse bilgisiyle örnek aldığım, romatolojiyi bize sevdiren, uzman-asistan ilişkisinden daha çok abi-kardeş gibi bizlere davranan sevgili uzmanımız Uzm. Dr. Orhan KÜÇÜKŞAHİN'e,

Asistanlık döneminin bütün zorluklarını beraberce aştığım bütün asistan arkadaşlarıma,

teşekkür ediyorum.

Bütün öğrencilik ve asistanlık hayatım boyunca bana ellerinden gelen her şeyi veren, sürekli arkamda olduklarını bildiğim ve kendilerinden güç aldığım canım annem, babam ve kardeşime sonsuz teşekkür ederim.

Tıp eğitiminin bana en büyük kazancı, iyi ve kötü günde her zaman destekçim olan, bana hayatımın en güzel hediyesini, canım oğlum Tuna'yı veren, sevgili eşim Esma'ya hayatıma kattığı bütün güzellikler için 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: Tanım, Epidemiyoloji ve Etiyopatogenez.....	2
2.1.1 Etyoloji	4
2.1.2 Humoral İmmün Sistem ve Sistemik Skleroz Patogenezi	8
2.1.3 Hücresel İmmün Sistem ve Sistemik Skleroz Patogenezi	10
2.1.4 Hastalığın Klinik Özellikleri.....	11
2.2.1 Erkek Cinsel Fonksiyonu ve Disfonksiyonu	18
2.2.2 Kadın Cinsel Fonksiyon ve Disfonksiyonu	18
2.3 Sistemik Sklerozda Seksüel Disfonksiyon	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1 Çalışma Protokolü	23
3.1.1 Hasta dahil etme ve dışlama kriterleri	23
3.1.2 Kullanılan yöntem ve tetkikler	23
3.1.3 İstatiksel yöntem	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA	30
ÖZET.....	33
SUMMARY	35
KAYNAKLAR	36
EKLER.....	46
Ek 1 Etik Kurul Onayı.....	46
Ek-2 Kadın Cinsel İşlev İndeksi.....	48

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: American College of Rheumatology
ANA	: Anti nükleer antikor
CMV	: Sitomegalovirüs
dkSSk	: Diffüz kutanöz sistemik skleroz
EBV	: Epstein-Barr Virüs
ED	: Erektile disfonksiyon
EDV	: Diastol Sonu Akım Hızı
FSFI	: Kadın Cinsel İşlev İndeksi
GVHH	: Graft Versus Host Hastalığı
HÜS	: Hemolitik üremik sendrom
IIEF	: Uluslararası Erektile Disfonksiyon İndeksi
IIEF-5	: Uluslararası Erektile Disfonksiyon İndeksi-5 soruluk versiyonu
mRSS	: Modifiye Rodnan Cilt Skoru
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PSV	: Sistolik Tepe Akım Hızı
skSSk	: Sınırlı kutanöz sistemik skleroz
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SRK	: Skleroderma renal kriz
SSk	: Sistemik skleroz, skleroderma
TTP	: Trombotik trombositopenik purpura

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 4.1 SSk ve Kontrol grubu SF-36 sonuçları grafiksel görünümü.....	27
Şekil 4.2 SSk ve kontrol grubu FSFI ve alt grupları sonuçlarının grafiksel görünümü	28

TABLÖLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1 Sistemik Skleroz alt tipleri	4
Tablo 2.2 Raynaud fenomenin konnektif doku hastalığına sekonder olabileceğini düşündüren özellikler	12
Tablo 2.3 Kadın cinsel islev ölçeği alt boyutları, soruların numaraları, puan aralıkları,faktör yükleri ve alınabilecek en düşük ve en yüksek puanlar	20
Tablo 4.1 Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu yaş karşılaştırılması	25
Tablo 4.2 Hasta grubu klinik ve laboratuvar özellikleri	25
Tablo 4.3 SSk ve kontrol grubu SF-36 sonuçları değerlendirilmesi	26
Tablo 4.4 SSk ve kontrol grubu FSFI ve alt gruplarının karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.5 SSk alt tiplerinin FSFI skorlarına etkisinin değerlendirilmesi	29
Tablo 4.6 Sistemik sklerozda akciğer tutulumunun FSFI skoru ile ilişkisi.....	29

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik skleroz (SSk, Skleroderma); klinik olarak bağ doku birikimine bağlı cilt kalınlaşması ve akciğer, gastrointestinal sistem, kalp ve böbrekler gibi organların tutulumu ile karakterize kronik multisistemik bir hastalıktır [1]. Sistemik skleroz patogenezi vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozis triadından oluşmaktadır. Hastalığın etyolojisi tam olarak aydınlatılamamasına karşın genetik yatkınlık, çevresel faktörler, mikrokimerizm ve enfeksiyonlar patogenik süreci tetikleyen olası araçlar olarak gösterilmektedir [2-4]. Ayrıca, hastalık ile spesifik insan lökosit antijen (human leukocyte antigen, HLA) tipleri arasında ilişki kurulmuştur.

Sistemik skleroz insidans ve prevalansı, etnik ve bölgesel faktörlerle ilişkili olarak, önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Hastalık en sık 30-50 yaşlarında görülmektedir ve kadın/erkek oranı 8/1'dir [5].

Sistemik skleroz komplikasyonlarının genel yaşam kalitesi üzerine ve cinsel fonksiyon üzerine olumsuz etkisi vardır. Kadınlarda sistemik sklerozda hastalığa bağlı fiziksel değişiklikler seksüel fonksiyona olumsuz yönde etki eder. Vajinal boşluk etrafındaki ciltte daralma, eklem kontraktürleri, kas güçsüzlükleri, meme derisindeki değişiklikler, eklem ağrısı gibi bulgular azalmış seksüel fonksiyon, cinsel istek, cinsel organda kayganlık, cinsel tatmin ile ilişkili semptomlardır [6, 7]. Vajinal mukozadaki değişiklikler vajinal kayganlıkta azalmaya neden olmaktadır. Bu semptomlar hem sklerodermalı hastalarda hem de onların cinsel partnerlerinde, hastada ağrı ve rahatsızlık oluşması korkusu nedeniyle seksüel aktiviteyi sınırlamaktadır. Diğer birçok neden de sklerodermalı kadınlarda seksüel aktiviteyi etkilemektedir. Hastalarda ciltte ve buna bağlı olarak yüzde meydana gelen değişiklikler hastaların kendilerine olan güvenini azaltmaktadır [7].

Sklerodermalı hastaların egzersiz kapasitelerinde anlamlı bir azalma olmaktadır. Bu nedenle hastalarda meydana gelen dispne, güçsüzlük ve öksürük gibi semptomlar da her iki cinsten seksüel aktiviteyi etkilemektedir [7, 8].

Bu çalışmada sistemik sklerozun, kadın hastaların yaşam kalitesine ve cinsel fonksiyonlarına etkisinin araştırılması amaçlandı. Ülkemizde daha önce bu hasta grubunda konu ile ilgili çalışma olmamasından, sonuçların SSk hastalarının cinsel yaşamlarının hastalıktan etkilenimi açısından faydalı olacağını ümit ediyoruz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sistemik Skleroz: Tanım, Epidemiyoloji ve Etiyopatogenez

Sistemik skleroz (Skleroderma, SSk); nedeni bilinmeyen, cilt başta olmak üzere birçok sistemi tutan, kronik, otoimmünite, vaskülopati ve inflamasyon sonucu hücre dışı alanda artmış kollajen yapımının neden olduğu fibrozisin yol açtığı fonksiyonel ve yapısal anormalliklerin eşlik ettiği bir hastalıktır. Kadınlarda görülme oranı erkeklere göre daha fazladır. Ortalama 3-5:1 oranında kadınlarda daha fazla görülmektedir. Görülme sıklığı birçok çalışmada farklılık göstermekle beraber, prevalansı 31-658/milyon ve insidansı 3,7-23/milyon/yıl olarak belirtilmiştir [9]. Kadınlarda genellikle 15-40 yaşları arasında görülmekte ve menapoz sonrası sıklığı azalmaktadır. Afrika kökenli Amerikalılarda daha sık, daha kötü seyirli ve yaygın hastalık şeklinde, erken yaşta görülse de dünya üzerinde bütün ırkları etkileyebilmektedir [10].

Sistemik skleroz ile ilgili olabilecek ilk bilgiler, Hipokrat ve Gallen'e kadar uzanmasına karşın, ilk kez 1753 yılında Carlo Curzio tarafından cildinde sertleşme ve gerilmeden yakınan 17 yaşında bir bayan hasta tarif edilmiştir. 1800 yıllarında hastalığın terminolojisinde değişik isimler kullanılmıştır. "Sclerodermie" kelimesini ise, ilk kez 1847 yılında Gintrac kullanmış, Osler ve Matsui tarafından da hastalığın sistemik özellikleri vurgulanmıştır. Winterbauer, 1964 yılında, daha sonraları CREST Sendromu olarak isimlendirilecek olan sınırlı kutanöz formu tanımlamıştır [11].

Sistemik sklerozda sınıflandırma, ilk olarak 1980 yılında ACR (American College of Rheumatology) kriterlerine göre yapılmıştır [12]. Bu sınıflandırmada tek major kriter; metakarpofalangeal veya metatarsofalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte kalınlaşmanın varlığı, diğer 3 minör kriter ise; sklerodaktili, parmak uçlarında kalıcı iskemik değişiklikler (dijital pitting skarlar ve/veya dijital ülserler, parmak yastıkçıklarının kaybı) ve bibaziler pulmoner fibrozistir. Sistemik skleroz diyebilmek için 1 major kriter veya 2 minör kriter şartı aranmaktadır. Bu sınıflama kriterlerinin spesifitesi % 98 sensitivitesi ise % 97 olarak hesaplanmıştır. Bu sınıflandırmanın pratikte uygulanabilirliği kısıtlıdır, SSk tanısı almış tüm hastalar bu kriterleri karşılayamayabilmektedir.

Skleroderma başlıca 2 alt gruba ayrılabilir: Lokalize Skleroderma ve Sistemik Skleroz. Lokalize skleroderma deri ve subkutan dokuyla sınırlı bir tutulum özelliği sergiler ve morphea, linear skleroderma ve diğer ilişkili sendromları içerir. Sistemik Skleroz ise; Sınırlı kutanöz Sistemik sklerozis (skSSk) ve Diffüz kutanöz Sistemik sklerozis (dkSSk) olarak iki alt gruba ayrılır. Sınırlı kutanöz Sistemik sklerozda ciltte kalınlaşma daha çok diz ve dirseklerin distalindeki ekstremitelerine sınırlıdır. Sistemik skleroz hasta grubunun yaklaşık olarak %60'ı skSSk hastaları oluşturur. Diffüz kutanöz sistemik sklerozis formunda ise ciltte kalınlaşma dirsek ve/veya dizlerin proksimalinde, distal ekstremitelerinde, gövde de ve yüzde olur. skSSk formunda da yüz ve boyun bölgesi etkilenebilir [11, 13]. CREST sendromu (Kalsinozis, Raynaud fenomeni, Özefageal dismotilite, telenjiyektaziler) skSSk'nın bir varyantıdır. Ayrıca SSk hasta grubunun yaklaşık %5'ini oluşturan cilt tutulumu olmaksızın iç organ tutulumu ile seyreden 'Sistemik sklerozis sine skleroderma' olarak adlandırılan bir alt grup mevcuttur [14].

Yüz, boyun, gövdenin üst kısmı ve ekstremitelerin distalinin tutulduğu skSSk'da; Raynaud fenomeni genellikle ilk semptomdur ve cilt bulgularının ortaya çıkmasında çok daha önce görülmeye başlayabilir. Deri ve iç organ tutulumlarının ortaya çıkış süresi arasında uzun yıllar olabilmektedir. Özofagus hipomotilitesi ve pulmoner hipertansiyon hastalığının geç dönemlerinde ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık % 70-80'inde anti-sentromer antikor pozitifliği vardır. CREST sendromu (kalsinozis, Raynaud fenomeni, özofagus dismotilitesi, sklerodaktili, telenjiyektazi) bu alt grupta yer alır.

Baş, boyun, gövde, yanı sıra ekstremiteler proksimal ve distallerindeki derinin birlikte etkilendiği diffüz kutanöz SSk'da deri ve iç organ tutulumları Raynaud fenomeni ile eş zamanlı, kısa süre önce veya sonrasında gelişebilir. Cilt tutulumu, ekstremitelerin distalinden başlar, proksimale doğru ilerleyerek gövdeye yayılım gösterir. Ciltte sertleşme aylar-yıllar içinde hızlı bir seyir gösterir. Bu hastalarda, özellikle hastalığın ilk 3 yılı içinde ciddi organ tutulumu riski artmıştır. Kardiyak, pulmoner, gastrointestinal sistem fibrozisi hızlı ilerlemekte ve geri dönüşsüz olmaktadır. Yüksek cilt skoruna sahip hastalarda, böbrek tutulumu riski ve mortalite oranı artmıştır. Hastaların yaklaşık % 30-40'ında anti-Scl-70 (anti-topoizomeraaz I) antikor pozitifdir.

Tablo 2.1 Sistemik Skleroz alt tipleri

	<i>Sınırlı Kutanöz SSk</i>	<i>Diffüz Kutanöz SSk</i>
<i>Cilt tutulumu</i>	Diz ve dirseklerin distali, yüz tutulumu olabilir	Distal ve proksimal ekstremiteler, yüz ve gövde
<i>Raynaud fenomeni</i>	Cilt tutulumu olmadan başlayabilir.	Cilt lezyonlarından kısa süre önce veya eş zamanlı
<i>Karakteristik Organ tutulumu</i>	Şiddetli gastroözefageal reflü hastalığı ve raynaud fenomeni	Skleroderma renal kriz
<i>Akciğer tutulum özelliği</i>	Pulmoner Arteryal hipertansiyon	İnterstisyel akciğer hastalığı
<i>Antikor</i>	Anti-sentromer	Anti-topoizomeras I

(Kaynak 16'dan uyarlanmıştır.)

2.1.1 Etyoloji

Sistemik skleroz patogenezi vasküler değişiklikler, immün aktivasyon ve fibrozis triadından oluşmaktadır [3]. Etyoloji tam olarak aydınlatılamamakla beraber; çevresel faktörler, enfeksiyonlar ve mikrokimerizm patogenik süreci tetikleyen olası araçlar olarak gösterilmektedir.

2.1.1.1 Çevresel Faktörler

Silika tozları, L-triptofan, vinil klorid, meme silikon implantları ve organik çözücüler, SSk ile ilişkilendirilen çevresel faktörlerdir [15]. Mesleksi maruziyet nedeniyle vinil klorid ile temas halinde olan işçilerin çoğunda raynaud fenomeni ve SSk'ya özgü cilt bulguları gözlenmektedir [16]. 1980'li yıllarda, İspanya'da kolza yağ kullanımı ile oluşan epidemik toksik yağ sendromu ve ilerleyen yıllarda Amerika

Birleşik Devletleri'nde görülen L-triptofan kullanımı ile ilişkilendirilen eozinofili-miyalji sendromunun deri bulguları, SSk ile benzerlikler göstermektedir [15]. Fakat bu durumlar ile gerçek SSk'nın klinik, histopatolojik ve laboratuvar özellikleri birbirinden farklıdır. Yine silika tozlarına maruz kalan erkeklerde SSk sıklığı daha fazla gözlenmiştir. Diğer çevresel etkenler; pestisitler, saç boyaları, endüstriyel boyalar vb. olarak sıralanabilir. Silikon doğal (innate) immün hücreler tarafından tanınmakta, makrofajlardan interlökin (IL)-1 ve tümör nekroz edici faktör (TNF)- α salınımına yol açmaktadır. Kazanılmış (adaptif) immün hücreleri de uyarak fibrohiyalin doku sentezi artışına yol açar. Silikoziste romatoid artrit, SLE ve SSk sıklığı artar [17]. Romatoid artritteki durumun tersine sigara ile direkt bir ilişki saptanamamıştır. Radyoterapi SSk görülme riskini artırabildiği gibi ayrıca SSk hastalarında fibrozisin artmasına da neden olabilir. İlaçlardan; pentazosin, bleomisin, zayıflama ilaçları (fenfluramin vb), paklitaksel, gadolinium (nefrojenik fibrozis sendromu), mazindol, dietilpropion ve kokain diğer çevresel etkenler arasında sayılabilir.

2.1.1.2 Genetik Faktörler

Sistemik skleroz etyolojisinde genetik faktörlerin rolü ciddi şekilde araştırılmıştır. Birinci derece yakınlarında SSk bulunan kişilerde, SSk gelişme riski artmaktadır. Normal populasyonda SSk gelişme riski %0.026 iken, birinci derece yakınlarında SSk olan kişilerde bu risk %2.6 olarak saptanmıştır [18]. Sistemik skleroz hastalarının birinci derece yakınlarında diğer otoimmün hastalıkların görülme riski de normal populasyondan fazladır. Akrabalarda otoantikörlerin saptanması, değişik etnik gruplar arasında sıklık ve klinik özelliklerinin farklılıklar göstermesi, bazı MHC antijenlerinin SSk'lu hastalarda daha sık saptanması SSk etyopatogenezinde genetik faktörlerin rol aldığını düşündürmektedir [19]. Az sayıda tek yumurta ikizinde konkordans % 5-5.9 olarak hesaplanmış, yine serum antikörleri için bu oran monozigotik ikizlerde % 95 ve dizigotik ikizlerde % 60 olarak bulunmuştur [18, 20]. Afrika kökenli Amerikalı olgularda HLA DRB1*1602, DQA1*0501, DQB1*0301 daha sıklıkla saptanırken, beyaz ırk SSk'lu hastalarda HLA DRB1*1101, DRB1*1104, DQA1*1501, DQB1*0301, DRB1*0301, DQA1*0501, DQB1*0201 daha fazla bulunmaktadır. Amerikan Choctaw

yerlilerinde fibrillin-1 (FBN-1) geninde (15q'da yer almakta) tek nükleotid polimorfizmi (single nukleotide polymorphism, SNP) ile hastalığa yatkınlık arasında bir ilişki kurulmaya çalışılmıştır. Ayrıca Afrika kökenli Amerikalı olgular arasında daha ağır hastalık ile seyreden anti-topoizomeraz-1 daha sık iken beyaz olgular arasında hafif hastalık varlığı ile seyreden anti-sentromer antikorları daha sık pozitif saptanır. Çalışmalar SSk'ya yatkınlık ile ilişkilendirilmiş değişik gen bölgesine yerleşik pek çok polimorfizmin varlığına karşın, hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin tek başına sorumlu tutulamayacağını göstermektedir.

2.1.1.3 Enfeksiyonlar

Enfeksiyöz nedenlerin sistemik sklerozisi nasıl tetiklediği henüz netlik kazanmamıştır. Fakat sorumlu mekanizmaların SSk'da self-reaktif otoantikorların (anti-topoizomeraz, anti-sentromer, anti-fibrillin-1, anti-RNA polimeraz I-III, anti-endotelin gibi) saptanması, hücresel immün sistem değişiklikleri (periferik kanda CD4+ T-helper ve TCR+ lenfosit sayısında artma CD8 hücrelerde azalma) ve bunların neticesinde mikrovasküler hasar ve fibroblastlarca aşırı kollajen üretimi olduğu ve bunların oluşumunda enfeksiyon ajanlarının etkileri olduğu tahmin edilmektedir. Enfeksiyöz ajanlar; parvovirüs B19, insan sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs (EBV), endojen retrovirüsler, helikobakter pylori (H.pylori), klamidyä türleri olarak sayılabilir [21]. Sağlıklı insanlarda sıklığı %0.6'yı aşmayan parvovirus B19 varlığı, SSk hastalarında %4 sıklığında belirlenmiş ve kemik iliği biyopsilerinde ise çok daha yüksek sıklıkta (%57) saptanmıştır [22, 23]. SSk hastalarında H. pylori görülme sıklığının da yüksek olduğu (%78) tespit edilmiştir [24]. CMV latent viral enfeksiyon olarak, özellikle allograft rejeksiyonundaki, vasküler neointima formasyonunda gösterilmiş ve profibrotik büyüme faktörlerinin (connective tissue growth factor, CTGF veya CCN2) sentezine neden olduğu saptanmıştır. İnsan CMV UL94 proteinine karşı oluşmuş olan anti CMV antikorları da SSk olgularında yüksek sıklıkta saptanmıştır. Topoizomeraz-1 antikorları pozitif olgularda anti-CMV IgA titreleri daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca bu virüslerin 70 kdd ağırlığındaki proteinlerine karşı olan antikorlar snRNP ile çapraz reaksiyon vermektedir [21].

Enfeksiyonların SSk etyopatogenezinde etkisinde 4 farklı mekanizmadan bahsedilmektedir. (a) moleküler benzerlik, (b) endotelyal hücre hasarı, (c) süperantijenler, (d) mikrokimerizm. Diffüz kutanöz SSk'lı hastaların periferik kanlarında daha yüksek oranda CD4+ mikrokimerik T hücreler saptanmış, bu hücrelerin endotel hücrelerine karşı allotipik bir stimulus sergiledikleri gözlenmiştir. SSk'lı hastaların periferik kanlarında ve cilt biyopsilerinde % 83 gibi yüksek bir oranda bu mikrokimerik hücreler saptanmıştır. Enfeksiyöz ajanların gamma T hücrelerini uyararak, Th2 tolarejenik yanıtı Th1 sitotoksik yöne çevirdiği ve uyuyan mikrokimerik hücreleri “non-self” çapraz reaksiyona zorladıkları gösterilmiştir [25, 26].

2.1.1.4 Mikrokimerizm

“Kimera” sözcüğü Yunan mitolojisinde başı aslandan, gövdesi keçiden ve kuyruğu yilandan oluşmuş hibrid bir canavardır. İnsan-hayvan hibridi olarak da betimlenmiştir. Kökenini mitolojiden almış olan kimerizm, bir organizmada birden fazla zigottan köken alan hücrenin birlikte bulunması durumunu ifade etmektedir. Mikrokimerizm ise bir bireye ait az miktarda hücrenin ya da DNA'nın başka bir bireydeki varlığını ifade etmektedir. Başka bir deyişle, genetik olarak birbirinden farklı olan ve ayrı kaynaklardan gelen iki hücre topluluğunun, biri az yoğunlukta olmak üzere, aynı birey ya da organda bulunma durumudur [27]. Mikrokimerizmin en sık ve doğal kaynağı gebeliktir [28]. Normal insan gebeliği süresince, fetüse ait DNA ya da hücreler, anne dolaşımına geçebilmekte, aynı zamanda anneye ait hücreler de fetüs dolaşımında bulunabilmektedir. Bu mikrokimerik hücreler, doğumdan sonra on yıllar boyunca bile varlıklarını sürdürmeye devam etmektedir [27]. Mikrokimerizmin oluşması için terme ulaşan bir gebelik olması şart değildir. Tekrarlayan spontan düşük yapan hastaların %59.7'si mikrokimerizm için pozitif olarak saptanmıştır [28]. Diğer sık nedenleri ise emzirme ve ikizden geçiştir. İyatrojenik nedeni ise GVHH'dir. Ayrıca kan transfüzyonu, solid organ transplantasyonu da neden olarak saptanmıştır. Geçmişte erkek çocuk doğurmuş kadın SSk olgularından elde edilen DNA'larda Y kromozomu dizilerinin saptanması bunun en önemli destekçisidir. Ayrıca çocukta anne kökenli hücrelerin saptanması doğum yapmamış kadınlarda ve erkeklerde hastalığın görülmesini açıklamaktadır.

Doku içine karışmış olan bu fetal hücrelerin, çevresel faktörlerin etkisiyle aktive olup, çocuk ya da annede bir çeşit graft versus host reaksiyonuna yol açtıkları ve SSk klinik özelliklerini başlattığı iddia edilmiştir.

Sistemik skleroz, kadınlarda erkeklerden yaklaşık 8 kat daha sık görülmekte ve çoğu hastada doğurganlık çağı sonrasında başlamaktadır [5]. Allojenik transplantasyonların komplikasyonlardan olan graft-versus-host hastalığı ile SSk arasında histolojik, patogenik ve klinik benzerlikler olması, SSk etyopatogenezinde mikrokimerizmin rol alıyor olabileceğini düşündürmektedir [29]. Arlett ve arkadaşları, mikrokimerik CD4+ T hücrelerin SSk patogenezinde rolleri olabileceğini, sklerodermalı kadınların deri biyopsilerinde bu lenfositlerin saptanabileceğini göstermişlerdir [30, 31]. Sklerodermalı kadınların kanında sağlıklı bireylere göre kantitatif olarak daha fazla oranda mikrokimerizm tespit edilmiştir [32]. Fetomaternal mikrokimerizmin; SSk, sjögren sendromu, primer biliyer siroz (PBS), SLE, hashimoto tiroiditi, graves hastalığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir [28]. Mikrokimerik hücrelerin “uygun mikroçevrenin” varlığında değişik hücre tiplerine dönüşebileceği ve yerleştiği doku/bölgeye göre değişik klinik bulguların ortaya çıkabileceği, bunu da birçok faktörün etkilediği gösterilmiştir [28, 33]. Gebelik ve doğum sürecinde, mikrokimerik hücre göçünü belirleyen faktörler: genetik faktörler, çevresel nedenler (toksin, ilaç, enfeksiyonlar vb.), immünsupresyon, travma ve hastalıklardır (pre-eklampsia vb.). Ayrıca mikrokimerik hücre devamlılığı, farklılaşma ve yayılmasını yine benzer faktörler etkilemektedir.

2.1.2 Humoral İmmün Sistem ve Sistemik Skleroz Patogenez

Yaklaşık % 95 SSk’lu hasta da antinükleer antikor (ANA) pozitifliği gösterilmiştir. Nükleolar boyanma paterni, skleroderma için daha spesifiktir. Sağlıklı bireylere kıyasla SSk’lu hastalarda poliklonal hipergammaglobulinemi, kriyoglobulinemi, romatoid faktör ve yalancı pozitif VDRL gibi spesifik olmayan serolojik anormallikler bulunabilir [34]. CD19 eksprese eden hücrelerin periferik kanda saptanması, B hücre aktivasyonuna işaret etmektedir. Bu olay hayvan modellerinde, CD19 baskılanmasının fibrozisi önlediğinin gösterilmesi ile doğrulanmıştır. Aktive B hücreleri, IL-4 ve IL-10 salgılayarak, Th2 uyarısına ve fibrozisin artışına yol açar. Aktif B hücrelerinden salgılanan TGF- β ve IL-6,

fibroblastları direkt olarak uyarak fibrozisi artırabilir. Ayrıca, B hücrelerinin bazı otoantikörleri sentezlemeleri ve deride birikmeleri için, T hücrelerine ihtiyaç duyarlar [35]. Sistemik sklerozisli hastalarda çok sayıda ve türde otoantikör saptanabilmekte, bunların bir kısmı klinik bulguların ortaya çıkışı ve şiddeti ile ilişkili olabilmektedir. Fakat bu antikörler hastalığın klinik bulguları üzerinde direkt etkili değildir ve titreleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki saptanmamıştır.

Anti Scl-70 antikörlerinin başlangıçta 70 kDa ağırlığında bir proteini tanıdığı bildirilmiş ve bu antikörler Scl-70 olarak adlandırılmıştır. Ancak sonraki çalışmalar, bu antikörlerin 110 kDa ağırlığında olan DNA topoizomera-1'e karşı olduğunu göstermiş ve anti-topoizomera-1 olarak adlandırılmıştır. Anti-topoizomera-1 antikör sıklıkla diffüz kutanöz SSk'lu hastalarda saptanmaktadır (%30-40). Pulmoner fibrozis, interstisyel akciğer hastalığı (İAH), kardiyak tutulum, skleroderma renal kriz gibi iç organ tutulumları ve hızlı, agresif hastalıkla ilişkili bulunmuştur.

Anti-sentromer antikörler ise çok sayıda trilaminar kinetokor antijenini tanıyabilmektedir. En sıklıkla saptanan türler 17 kDa (CENP-A), 80 kDa (CENP-B) ve 140 kDa (CENP-C) sentromer proteinlerdir. Anti-sentromer antikörler sınırlı deri tutulumuyla seyreden sınırlı kutanöz SSk'lu hastaların %80-96'sında, dkSSk'lu hastaların ise %10'unda saptanabilmektedir. Ayrıca bu antikörler, ciddi dijital iskemi, deri ve mukozalarda telenjektaziler, ciltte kalsinosis ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ile ilişkili saptanmıştır. Anti-RNA polimeraz I/III antikörleri, daha hızlı seyirli ve daha ağır iç organ tutulumu ile seyreden olgularda saptanır, özellikle ciddi deri tutulumu, yüksek renal kriz gelişme riski, düşük İAH olasılığı ile ilişkilidir. Anti-Ku ve anti-PM-Scl; inflamatuvar kas hastalığı, dermatomyozit benzeri deri değişiklikleri, pulmoner hastalık, kalsinosis ve iyi prognozla ilişkilidir. Anti histon antikörler; kardiyak ve pulmoner hastalık, kötü prognoz, Anti-Th/To antikörler; skSSk (sıklıkla erkek hastalarda), şiş (puffy) eller, gastrointestinal, pulmoner ve renal tutulum, telenjektaziler, erken İAH, Anti-U1/U3 (antifibrillerin)-snRNP antikörler; ciddi raynaud fenomeni, akciğer tutulumu kötü prognoz, anti-B23 antikörler ise PAH ile ilişkilidir. Özellikle kollajen IV'e karşı olan otoantikörler, ciddi interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili bulunmuştur [36]. Birden çok ve farklı otoantikörün saptanması hastalığın heterojen tabiatını yansıtmaktadır.

2.1.3 Hücresel İmmün Sistem ve Sistemik Skleroz Patogenezi

Genel olarak sistemik sklerozlu hastalarda absolut lenfopeni olmasına karşın T/B hücre oranı normaldir. Fakat CD4/CD8 T hücre oranı artmış bulunmuştur. Erken dönem cilt lezyonlarında T hücresi, makrofaj, mast hücresi ve nadir B hücre varlığı ile karakterize immün aktivasyonun yol açtığı inflamasyonun süregenleşmesinin bu hastalığa yol açtığı kabul edilmektedir. Erken dönemdeki bu inflamasyon, zamanla yerini fibröz dokuya bırakmaktadır. Buradaki mononükleer hücreler, başlıca CD4+ T hücreler ve makrofajlardan oluşmaktayken, akciğerlerde ise CD8+ T hücreler daha baskındır [37]. Burada saptanan CD4+ T hücreler; Th2 karakterde sitokin profiline sahiptirler. Yani IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-23 gibi sitokinler salgırlar. TGF- β ile birlikte IL-4 en önemli fibrojenik-profibrotik sitokinlerdir. IL-4 fibroblastlardaki kollajen sentezini uyararak fibrozisi indükler ve TGF- β salınımını uyarır. TGF- β ; fibronektin, kollajen, proteoglikan sentezini uyarır, matriks metalloproteinaz (MMP) sentezini baskılar, MMP'ın doku inhibitörünün sentezini uyarıp ekstraselüler matriks yıkımını engeller [38]. Th1 ve Th2 hücrelerinden salınan IL-17'nin SSk'da doku ve periferik kanda yükselmiş olduğu ve fibroblast aktivasyonuna, makrofajlardan TNF- α ve IL-1 salınımına yol açtığı gösterilmiştir. Ayrıca IL-17'nin endotel hücrelerini uyararak IL-1, IL-6 salınımıyla ICAM-1, VCAM-1 artışına yol açtığı saptanmıştır [35]. IL-4 üreten Th2 hücrelerin aktivasyonu fibrozisi indükler, interferon- γ üreten Th1 aktivasyonu ise inhibe eder. Fakat bazı yayınlarda Th1 ve Th2 hücrelerin, SSk patogenezinde birlikte rol aldığı gösterilmiştir [39].

Yine T hücrelerinden salınan IL-2 ve IL-2 reseptör konsantrasyonunun arttığı ve hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur [40]. IL-2, ayrıca Naturel Killer (NK) hücrelerinin lenfokinle uyarılmış killer hücrelere (LAK) dönüşmesine yol açmakta ve LAK hücreler direkt endotelial hasara neden olmaktadır [41]. Yine fibrotik reaksiyonlarda, kronik graft-versus host hastalığında, interstisyel pulmoner fibroziste ve tight skin 1 fare (Tsk 1) sistemik sklerozis modellerinde, mast hücrelerinden salınan granüllerin endotel hasarına yol açtığı ve fibroblastları stimüle ettiği gösterilmiştir. Kronik GVHH periferik kök hücre nakli yapılan hastalarda karşılaşılan; raynaud fenomeni, dermal skleroz (özellikle parmaklarda), vasküler lezyonlarla karakterize bir SSk modeli olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu lezyonlardaki çalışmalar, donör T hücrelerinin patogenezdaki rollerini ortaya

koymuştur. Kronik GVH hastalığı ile SSk arasında klinik ve histopatolojik benzerlikler söz konusudur [41, 42]. Bu benzerlikten dolayı bir çok araştırmacı, SSk'lu hastaları immün hücre mikrokimerizmi açısından incelemiştir [29].

2.1.4 Hastalığın Klinik Özellikleri

Raynaud Fenomeni(RF): Raynaud fenomeni, tipik olarak soğuğa maruz kalma ve emosyonel stresle başlayan el, ayak parmakları, kulak ve burun damarlarını etkileyen vazospastik bir bozukluktur. Trifazik renk değişiklikleri görülür. Önce vazospazma bağlı solukluk, sonra siyanoz ve daha sonra da hiperemi görülür. Dijital arterlerin ve kutanöz arteriollerin vazospazmı RF'ye neden olur. Raynaud fenomeninin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak kan damar duvarı ve nöral kontrol mekanizmaları ve trombosit aktivasyonu ve oksidatif stresi de içeren intravasküler anormallikleri içermektedir. Sistemik sklerozlu hastalarda %95'den fazla görülmeaktadır. Raynaud fenomeni, yaygın tutulumla, eş zamanlı, kısa süre önce veya sonrasında gelişebilir. El ve ayak parmakları, kulak, burun, dil, kalp, böbrek ve akciğer arterlerinde dahi ortaya çıkabilmektedir. Sistemik sklerozlu hastalarda, mikrovasküler hasar nedeniyle reaktif bir vazodilatasyon oluşmamaktadır. Bu iskeminin devam etmesi, parmak pulpalarında sert skar dokusu ile kaplı çukurlaşmalar, ikincil enfeksiyonlar sonucu ise iyileşmeyen dijital ülser, gangren ve otoampütasyonlara yol açmaktadır. Tanıda tırnak yatağı kapilleroskopide dilatasyon, tortiosite, erken sonlanma, mikrohemoraji ve yeni damarlanmalar, dev (giant) kapillerler şeklinde görülebilmektedir [43]. Sistemik sklerozlu hastalarda, böbrek, kalp gibi iç organlarda sistemik raynaud fenomeni olarak isimlendirilebilecek jeneralize vazospastik bulgular da gözlenebilir. Tedavide yaşam tarzı değişikliği, farmakolojik (kalsiyum kanal blokerleri, prostoglandinler, nitrik oksid, fosfodiesteraz inhibitörleri, anjiotensin konverting enzim inhibitörleri, alfa adrenerjik blokerler, endotelin reseptör antagonistleri) ve cerrahi tedavi yöntemleri kullanılabilir [44, 45].

Tablo 2.2 Raynaud fenomenin konnektif doku hastalığına sekonder olabileceğini düşündüren özellikler

• Raynaud fenomeni, akut olarak gelişmişse, • Hasta orta veya ileri yaşta ise, • Oda sıcaklığında bile ağır bir Raynaud fenomeni varsa, • Parmak uçlarında noktasal ülser varsa, • Parmak eklemleri veya diğer eklemlerde şişlik varsa, • ANA pozitif ise • Tırnak yatağı kapillerinde kaybolma ve genişlemeler varsa

(Kaynak 47'den uyarlanmıştır)

Cilt tutulumu bulguları: Sistemik skleroz için en önemli diagnostik bulguyu cildin sklerozu (skleroderma) oluşturur. Ancak, nadiren (% 5' in altında) cilt tutulumu olmadan tipik iç organ tutulumu ve laboratuvar bulgularıyla ortaya çıkan vakalar da vardır (sistemik skleroz sine skleroderma). Cilt bulguları, ödematöz, endürasyon ve atrofik şeklinde 3 evrede incelenir. Başlangıç evresi; inflamatuvar, ödematöz evre. Ödematöz aşama, deride ağrısız, yumuşak şişmenin “sosis parmak” görüldüğü dönem olup, bu gerginlik-sertlik hissi ile birliktedir. Ödemin nedeni, kısmen dermiste hidrofilik glukozaminoglikanların birikmesi, kısmen de lokal inflamasyon, hidrostatik değişiklikler ve mikrovasküler bozukluklardır. Daha sonra endürasyon ve ciltte kalınlaşma başlar. Daha sonraki evrede ise, ilerleyici cilt fibrozisi (atrofik evre) gelişir. MKF distali (sklerodaktili), eller, ön kol, kol, göğüs duvarı, abdomen, kalçalar, bacak ve ayaklar, yüz ve boyun bölgesi etkilenebilmektedir. Cilt tutulumunun yaygınlık ve genişliği; “Modified Rodnan Skin Score (mRSS) ile hesaplanmakta ve bu bize renal ve kardiyak komplikasyonların gelişimini tahmin açısından yardımcı olmaktadır. mRSS'ye göre; cilt palpasyonla 0-3 arası puanlanmaktadır:

- 0: normal cilt kalınlığı
- 1: hafif cilt kalınlığı
- 2: orta derecede cilt kalınlığı
- 3: şiddetli cilt kalınlığı, derinin katlanmasını imkansız kılacak kadar.

17 vücut bölgesinde tek tek bu puanlama yapıp hesaplanmaktadır. Bu vücut bölgeleri; yüz, göğüs ön duvarı, abdominal bölge ve vücudun sol-sağ yarısında: parmaklar, el sırtı, ön kol, kol, kalçalar, bacaklar, ayak sırtlarından oluşmaktadır. Toplam skor 0-51 arası değişebilmektedir. Diffüz hastalık herhangi bir proksimal ekstremit ve gövde de ciltte kalınlığı göstermektedir [46, 47]. Deride; hiperpigmente ve vitiligo benzeri depigmente alanlar; “tuz-biber” görünümünü oluşturur. Ayrıca deri ve tendon fibrozisine bağlı eklem kontraktürleri ve ikincil kas atrofileri, ciddi fonksiyon kaybına yol açabilmektedir. Ön kol, dirsek veya parmaklar gibi travmaya maruz kalan bölgelerde, özellikle anti-sentromer antikor pozitif bireylerde, hidroksiapatit depolanmasına bağlı “deri altı kalsinozisi” gelişebilir; bu zeminde deri ülserleri ve buna bağlı ikincil enfeksiyonlar oluşabilmektedir [43]. Telenjiektaziler de sklerodermanın, sık görülen cilt bulguları arasında yer alır. Telenjiektaziler karakteristik olarak yüz ve ellerde çok daha ön planda olmak üzere sınırlı kutanöz SSk’li hastalarda daha sıklıkla görülür. Deri sklerozu, eklem fleksiyon kontraktürüne yol açar. Erken ve yaygın deri tutulumu, çoğu olguda tendon kılıfı inflamasyonu, fibrozis ve fizik muayenede tendon sürtünme sesi bulgusuna yol açar.

Akciğer tutulumu: Sistemik sklerozda akciğer tutulumu en ciddi organ tutulumlarından birisidir. Pulmoner değişiklikler meydana geldikten sonra çoğunlukla ilerleyici karakter gösterir ve mortalite ile morbiditeyi ciddi şekilde etkiler. İnterstisyel fibrozis ve pulmoner arter tutulumu klinik açıdan önemlidir. Pulmoner interstisyel fibrozis, diffüz kutanöz SSk’lu hastalarda, pulmoner hipertansiyon ise sınırlı kutanöz SSk’lu hastalarda daha sık görülür.

a)Pulmoner interstisyel fibrozis: İnterstisyel pulmoner fibrozis sklerodermalı hastaların %16 ile %100’ünde görülür [48, 49]. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile yapılan çalışmalarda, insidansın %90’ın üzerinde olduğu ve bunların %66’sında akciğer grafisinin normal olduğu gözlenmiştir [50]. Patogeneizde erken dönem değişikliği olarak inflamatuvar reaksiyon, fibroblast proliferasyonu, alveol duvarlarının interstisyel ödemi, kalınlaşması, mononükleer ve nötrofil ağırlıklı hücrelerce infiltrasyonu görülür. Bu değişiklikleri, yoğun interstisyel ve peribronşiyal fibroze bağlı alveolar duvarların progresif incilmesi ve rüptürü sonucu çok sayıda küçük kistlerin ortaya çıkması izler ki bu sklerodermaya bağlı IPF’nin tipik bulgusudur [51]. Diffüz kutanöz skleroderma ve anti topoizomerez-1

antikoru varlığında IPF gelişme riski yüksektir [52]. Hastalar erken dönemde asemptomatik olabilir ancak zamanla ilerleyici egzersiz dispnesi ve kuru öksürük şikayeti gelişir. Akciğer grafisinde retikülonodüler opasiteler görülür. Asemptomatik sklerodermalı hastalarda erken dönemde akciğer tutulumunu saptamak için yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ve solunum fonksiyon testi (SFT), karbonmonoksit difüzyon kapasitesinin (DLCO) ölçülmesi yapılmalıdır. Bu hastaların fonksiyonel kapasitelerini değerlendirmede, 6 dakika yürüme testi önemlidir. Hastalarda en sık gözlenen semptom, egzersizle artan dispne ve kuru öksürüktür. Fizik muayenede her iki akciğer bazalinde velcro raller (inspiyum sonu duyulan ince raller) duyulur. Sistemik sklerozlu hastaların tırnak yatağında kapiller destrüksiyon olması nedeniyle çomaklaşma gözlenmez. İleri evrede kor pulmonale bulguları ortaya çıkabilir. İnterstisyel akciğer hastalığının, etkili tedavisi henüz bilinmemektedir [53, 54]. Hastalık IPF'ye benzemekte, inflamatuvar fazla başlayıp fibrotik hastalığa doğru ilerlemekte ve gaz değişiminde progresif bir bozulma olmaktadır [55]. Patogenezinde inflamasyonun varlığının saptanması sonrasında, immüsupresif ilaçların kullanılabilirliği gündeme gelmiştir [54]. Hastalığın aktif alveolit evresinde tanınması ve tedavinin erken başlaması, pulmoner fibrozise gidişi engellemektedir. Pulmoner fibrozis geliştikten sonra tedavi yanıtları düşmektedir. Bu nedenle hasta en erken, özellikle inflamatuvar safhada yakalanarak immüsupresif ajanlarla tedavi edilmelidir. Tedavide immüsupresif ajanlar (steroid, siklofosfamid, azatioprin, D-penisilamin, mikofenolat mofetil), hematopoetik kök hücre transplantasyonu, akciğer transplantasyonu uygulanan yöntemlerdir [56]. İnterstisyel pulmoner fibroziste prognoz kötüdür. 953 hastada yapılan bir çalışmada major organ tutulumu olmayan hastalarda 9 yıllık sağkalım %72 iken, IPF'si olanlarda bu oran %30 saptanmıştır [48].

b)Pulmoner Hipertansiyon: Yapılan çalışmalarda SSk'lu hastaların %35-80'inde pulmoner hipertansiyon bulunduğu bildirilmiştir. Otopsi ve biyopsi ile yapılan histopatolojik çalışmalarda ise bu oran %65'dir [57]. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), önemli bir sol kalp hastalığı, akciğer hastalığı veya kronik tromboemboli olmaksızın kardiyak kateterizasyonda ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının istirahat halinde >25 mmHg veya efor sırasında >30 mmHg olduğu durumları tanımlamaktadır. Sistemik skleroz hastalarında hayatı tehdit eden önemli

bir komplikasyondur [56]. Pulmoner hipertansiyonu olan olguların, tanı anından itibaren 5 yıllık sağkalımı %10'dan az olup mortalite nedenlerinin başında gelmektedir [57]. Etyopatogeneizde pulmoner arterde vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, fibrozis ve tromboz yer almaktadır. Sınırlı kutanöz sistemik sklerozda ve anti-sentromer antikoru varlığında PAH gelişme riski yüksektir. Hastalarda efor dispnesi, sağ kalp yetmezliği bulguları, anjina pectoris, halsizlik, çarpıntı, öksürük veya hemoptizi şikayetleri görülür. Tanıda EKO, kalp kateterizasyonu, SFT, DLCO, akciğer ventilasyon perfüzyon sintigrafisi, 6 dakika yürüme testi, vazoreaktivite testi kullanılır. Tedavide kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, diltiazem), prostasiklin ve analogları (epoprostenol, ilioprost, treprostinil, beraprost), endotelin reseptör antagonistleri (bosentan, ambrisentan, sitaksentan), fosfodiesteraz inhibitörleri (sildenafil) [56], akciğer transplantasyonu [58] uygulanan seçeneklerdir. Skleroderma hastalarında PAH'un tedaviye yanıtı ve genel sağkalım oranları kötüdür.

Gastrointestinal Sistem tutulumu: Sklerodermalı hastaların %50-90'ında gastrointestinal (Gİ) sistem tutulumu vardır. En sık tutulan bölge özefagus olup olguların %70-90'ı etkilenmiştir [59]. Düz kaslar, sklerodermada gastrointestinal sistem tutulumunun majör patolojik bölgesini oluşturur. Düz kas anormalitesi, anormal innervasyon veya vasküler bozukluklarla ilişkili olabilir. Orofarengeal tutulumda disfaji, oral kaçak, retansiyon, aspirasyon, boğazda takılma hissi, nazal regürjitasyon yakınmaları olur. Özefagus tutulumunda hasar özefagusun distal 2/3'de belirgindir [60]. Ağız boşluğu ile ilgili olarak mikrostomi, dudaklarda incelme ve oral mukozada atrofi görülebilir. Hastaların pekçoğunda, periodental membranın karakteristik olarak kalınlaşmasına ve lamina duranın kaybına rastlanabilir. Hastalarda sekonder sjögren sendromu gelişebilir ve ağız kuruluğu yakınmaları ilave olabilir. Gastrointestinal sistem tutulumunun en sık rastlanan bulgusu, distal özofagus motor disfonksiyonuna bağlı bilhassa katı gıdalarla oluşan disfaji yakınmalarıdır. Tanıda manometri, baryum ile pasaj grafi, sine radyografi, radyonüklid transit ölçümleri, özefagoskopi, endoluminal ultrasonografi kullanılır. Mide tutulumunda gastrik boşalma gecikmesine bağlı kusma, kilo kaybı görülür. %15 olguda mukozal telenjektazilere bağlı Gİ kanama gözlenir. İnce barsak tutulumu %20-60 saptanır [61]. İnce barsak tutulumu abdominal ağrının yanısıra kronik

diyareye sebep olabilir. Diyarenin nedeni, ince bağırsak hipomotilitesi ve bakteri çoğalmasına bağlı olarak gelişen malabsorpsiyondur. İnce barsak radyografik incelemesinde, ince barsak dilatasyonu ve hipomotilite bulguları görülür. İnce barsak mukozası ile mükülarisin atrofişi bazen, barsak duvarına hava girişine sebep olur ve radyografik olarak da bu tespit edilebilir (pnömotosis intestinalis). Kolon ve anorektal tutulumda konstipasyon ve fekal inkontinans başlıca semptomlardır. SSk'da karaciğer tutulumu nadirdir. Klinik bulguları hepatomegali, anormal karaciğer fonksiyon testleridir. Primer bilier siroz, SSk'da en sık görülen karaciğer hastalığıdır. Özellikle skSSk ve anti-sentromer antikor pozitifliği ile "Primer Biliyer Siroz (PBS)" birlikteliği iyi bilinmektedir [62]. Pankreasın ekzokrin fonksiyonu da bozulabilir ancak klinik olarak nadiren ciddi semptomlara yol açar. Tedavide proton pompa inhibitörleri ve prokinetik ajanlar (metoklopramid, domperidon, prucalopride, tegaserod, eritromisin, octreotide) kullanılır [63].

Renal tutulum : Sklerodermada renal tutulum siktır ve çoğu olguda hafif böbrek fonksiyon bozukluğu olarak ortaya çıkar. Hastaların yaklaşık %50'sinden çoğunda hafif proteinüri, serum kreatinin konsantrasyonunda artış ve hipertansiyon gibi böbrek tutulumuna ait klinik bulgular saptanır [64]. Buna karşın, hayatı tehdit eden şiddetli böbrek hastalığına skleroderma renal kriz (SRK) adı verilir. Skleroderma renal kriz, sınırlı kütanöz sklerodermada (skSSk) seyrek rastlanırken, yaygın deri tutulumunun olduğu sklerodermada (dkSSk) %10-20 sıklıkta ortaya çıkar [65]. Yaygın deri tutulumu, hızlı ilerleyen deri tutulumu, bilinen otoantikorların varlığı (ANA ve antiRNA polimeraz pozitifliği), Afrikan- Amerikan etnik kökenden olmak, hastalığın yeni başlamış olması, kortikosteroid kullanımı ve erkek cinsiyet SRK için bilinen risk faktörleridir [66, 67]. Patogeneizde endotel hücre zedelenmesi ile sonuçlanan interlobuler ve arcuat arterlerde intimal kalınlığın anlamlı derecede azaldığı görülmektedir. Hipertansiyon (>150/85 mmHg), akut renal yetmezlik, baş ağrısı, ateş, hipertansif retinopati/ensefalopati, pulmoner ödem klinik bulgulardır. Labrotuvar testlerinde serum kreatinin yüksekliği, mikroanjiopatik hemolitik anemi, trombositopeni, hiperreninemi, hafif proteinüri-hematüri saptanır. Renal kriz tanısı tipik klinik bulgular ile konur [68]. SRK, malign hipertansiyon, TTP/ HÜS ve antifosfolipid antikor sendromunda ortaya çıkanla aynı olmak üzere bir trombotik mikroanjiyopatidir. Bu nedenle SRK tanısının ortaya konması için böbrek biyopsisi

yapılmaz. Tedavisiz bırakıldığında SRK, 1-2 ay içinde son dönem böbrek hastalığına ve genellikle 1 yıl içinde ölüme ilerleyebilir [69]. Skleroderma renal kriz tedavisinin temeli hızlı ve etkin kan basıncı kontrolüdür. Tedavide başarı geri dönüşsüz böbrek hasarı başlamadan önce kan basıncının kontrolüne bağlıdır. Bu amaçla anjiotensin konverting enzim inhibitörleri (ACE-İ), renal krizli olguların temel tedavi seçeneğidir [70]. Kan basıncı kontrolü için kalsiyum kanal blokerleri de eklenebilir. Ciddi renal yetmezlik ve/veya hipertansiyonda hem hemodiyaliz hem de sürekli periton diyalizi etkilidir [71]. Böbrek transplantasyonu diğer tedavi seçeneğidir. SRK olgularının ACE inhibitörleri ile tedavi edilmesiyle hastalarda beklenen beş yıllık yaşam %65 oranındadır [66]. ACE inhibitörleri ile tedaviye rağmen, olguların %20-50'si son dönem böbrek yetmezliğine ilerlerler. Bu olguların da sadece yarısı iki yıl içinde diyalizden çıkabilirler [72].

Kardiyak tutulum: Kalp tutulumu primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir. Primer tutulumda, miyokard, perikard, kalp kapakları, koroner damarlar, ileti sisteminin direkt olarak vasküler, fibrotik ve inflamatuvar değişiklikler ile etkilenmesi sonucu ortaya çıkar. Sekonder kardiyak olaylar ise, pulmoner vasküler ve/veya interstisyel akciğer hastalığı ve komorbid durumlar; sistemik hipertansiyon, diabetes mellitus, uyku bozuklukları ve obezite sonucu ortaya çıkan kardiyak problemlerdir. Sistemik sklerozda kardiyak tutulum önemli ve kötü prognostik bir faktördür. Endokard, myokard ve perikard ayrı ayrı veya birlikte tutulabilmektedir [73]. Efor dispnesi, çarpıntı ve göğüs ağrıları semptomları ile gelebilir. Klinik olarak perikardit, konjestif kalp yetmezliği, aritmi ve iletim bozukluklarıyla ortaya çıkabilir. Yapılan çalışmalarda myokardiyal tutulum %20-25 oranındadır [74]. Tanıda elektrokardiyografi, ekokardiyografi, MUGA, talyum perfüzyon sintigrafisi, manyetik rezonans görüntüleme, koroner anjiyografi, endomyokardiyal biyopsi, serum troponin T ve N terminal-pro-B tip natriüretik peptid kullanılır. Kardiyak tutulum sklerodermada kötü prognostik bir bulgudur. Miyokardiyal tutulumda 5 yıllık mortalitenin % 70 gibi olduğu, perikardiyal tutulum ve sol ventrikül yetmezliğinin ise skleroderma renal krizinin habercisi olabileceği gösterilmiştir [75].

2.2.1 Erkek Cinsel Fonksiyonu ve Disfonksiyonu

Ereksiyon, hormonal kontrol altındaki nörovasküler bir fenomendir ve arteriyel dilatasyonu, trabeküler düz kas relaksasyonunu ve korporeal veno-oklüziv mekanizmanın aktivasyonunu içerir [76, 77]. Erkeklerde seksüel disfonksiyon erektil disfonksiyon (ED) olarak kliniğe yansır. Erektil disfonksiyon; memnun edici seksüel performansa izin verecek yeterli ereksiyonu sağlamak ve devam ettirmedeki kalıcı yetersizlik olarak tanımlanmıştır. ED benign bir hastalık olmasına rağmen, bu durum fiziksel ve psikososyal sağlıkla ilişkili olup, hem etkilenen kişiler hem de onların partner ve ailelerinin yaşam kalitesi üzerinde önemli bir etkiye sahiptir [78]. Erektil disfonksiyonun genel popülasyonda görülme sıklığı 40-70 yaş erkeklerde %50 civarındadır [79]. Ülkemizde ED ile ilgili yapılan bir çalışmada erektil disfonksiyonun tüm derecelerinin prevalansının %69,2 olduğu görülmüştür [80]. Sistemik sklerozda ED görülme sıklığı ise %12 ila %81 arasındadır [81]. Normal erektil fonksiyon birçok düzenleyici sistemin varlığı ve koordinasyonunu, ayrıca fizyolojik, hormonal, nörolojik, vasküler ve kavernoza faktörlerin etkileşimini gerektirir. Bu faktörlerin herhengi birinde oluşan değişiklik, ED'un oluşması için yeterli olmakla beraber; birçok vakada bu etkenlerin değişiklikleri kombine şekilde bulunmaktadır [82].

2.2.2 Kadın Cinsel Fonksiyon ve Disfonksiyonu

Kinsey'in 1950'li yıllarda ve Masters ile Johnson'ın 1960'lı yıllarda yaptığı çalışmalar, kadın cinsel fonksiyonu ile ilgili öncü çalışmalardır. Masters ve Johnson tarafından heyecan, plato, orgazm ve rezolüsyon olmak üzere birbirini izleyen dört fazdan oluşan bir model olarak tanımlanmıştır. Bu modelde kadın seksüel cevabı, stimülasyonun başlangıcından artan seksüel istek, orgazm ve rezolüsyona kadar lineer bir artış göstermektedir [83-85]. 1979 yılında bu model Kaplan tarafından modifiye edilmiştir. Kadın seksüel cevap siklusunda, seksüel istek yönü vurgulanmış ve üç fazdan meydana geldiği ileri sürülmüştür. Bu fazlar cinsel istek, uyarılma ve orgazmdan meydana gelmektedir. Bu modelde cinsel istek, kadın seksüel cevap siklusunu başlatan ana faktörlerden biri olarak vurgulanmıştır. Kadın cinsel deneyimleri temel alınarak oluşturulmuş Basson modelinde ise kadın cinsel cevabı

sirküler bir model olarak tanımlanmıştır [83]. Kadın cinsel cevap döngüsünün tam olarak anlaşılmaması ve son zamanlarda standart bir tanımının olmaması nedeniyle kadın seksüel disfonksiyonunun prevalansı tam olarak bilinmemektedir [86]. 1992’de 18-59 yaş 1749 kadında National Health ve Social Life’ın yaptığı çalışmada seksüel disfonksiyon oranı %43 olarak bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise bu oran %43,4 olarak saptanmıştır [82, 87]. Cinsel isteğin fizyolojik ve psikolojik faktörler ile limbik sistemdeki bazı beyin alanları aracılığıyla birçok hormonal faktörden (androjen gibi) etkilendiği belirtilmiştir [85]. Serotonin, dopamin, epinefrin, norepinefrin, histamin, opioidler, gama aminobutirikasit (GABA) gibi nörotransmitterler ve nöropeptidler kadında cinsel fonksiyonun düzenleyicileridir [88]. Eksikliğinde klitoral, vajinal ve üretral kan akımında belirgin azalmaya neden olan östrojen vajinal dokunun bütünlüğünün sürdürülmesinde önemli bir role sahiptir [86]. Androjenlerin beyinde seksüel davranışlardan özellikle kadının libidosu üzerine etki gösterdiği konusunda ortak bir görüş vardır [84].

Cinsel uyarılma sırasında artan kan akımı nedeniyle genital vazokonjesyon, labial engorjman, vajinal lubrikasyon, vajinal uzama ve dilatasyon ve klitoris çap ve boyunda uzama meydana gelmektedir. Cinsel cevapta, pelvik taban kasları, levator ani ve perineal membranla birlikte vajina düz kasları rol almaktadır [86].

Kronik hastalıklar, yetersiz eğitim, sosyal tabular, dini, kişisel veya aile değerlerindeki uyumsuzluklar, depresyon, anksiyete, yorgunluk, cinsel istismar anamnezi, cinsel ilişkinin güvenilirliği hakkında olumsuz düşünceler ve geçmişte yaşadığı olumsuz cinsel deneyimler kadında seksüel disfonksiyona yol açabilmektedir [82].

2.2.2.1 Kadın Cinsel İşlevi Değerlendirilmesi

Kadında cinsel fonksiyon bozukluğunun tanımlaması ve sınıflaması uluslararası konsensusa varılarak 1998 yılında yapılmıştır. 2000 yılında tekrar gözden geçirilerek American Foundation of Urological Disease (AFUD) tarafından güncellenmiştir. Kadında seksüel disfonksiyon; seksüel istek bozuklukları, uyarılma bozuklukları, orgazmik bozukluklar, seksüel ağrı bozuklukları olmak üzere dört ana başlıkta incelenmektedir [86].

Kadın cinsel işlevi değerlendirilirken özellikle hastaların kendilerini ifade edebileceği, anlaşılır ve kısa değerlendirme formları tercih edilmektedir. FSFI(Kadın Cinsel İşlev İndeksi) bu değerlendirme formlarından biridir.

2.2.2.2 FSFI(Kadın Cinsel İşlev İndeksi)

Rosen ve ark. tarafından 2000 yılında ABD’de geliştirilen Kadın Cinsel İşlev İndeksi (Female Sexual Function Index (FSFI)) kadın cinsel işlevinin değerlendirilmesi amacıyla, 19 maddeden oluşan çok boyutlu bir ölçek olarak geliştirilmiştir [89]. Ölçek son 4 haftadaki cinsel işlev ya da sorunları değerlendirmektedir. Ölçeğin yapısında; istek, uyarılma, lubrikasyon (kayganlaşma), orgazm, doyum ve ağrı olmak üzere altı alt boyut bulunmaktadır.

Tablo 2.3 Kadın cinsel islev ölçeği alt boyutları, soruların numaraları, puan aralıkları,faktör yükleri ve alınabilecek en düşük ve en yüksek puanlar

Kadın cinsel işlev indeksi alt boyutları	Soru numaraları	Puan aralıkları	Faktör Yükleri	Alınabilecek en düşük ve en yüksek puanlar
Seksüel istek sıklığı	1,2	1-5	0,6	1,2-6
Uyarılma sıklığı	3-6	0-5	0,3	0-6
Vajinal lubrikasyon	7-10	0-5	0,3	0-6
Orgazm	11-13	0-5	0,4	0-6
Tatmin olma, doyum	14-16	0 veya 1-5	0,4	0,8-6
Ağrı	17-19	0-5	0,4	0-6
TOPLAM				2-36

Kadın Cinsel İşlev İndeksinin Türkçe’ye uyarlaması, ülkemiz için geçerlik güvenirlik çalışması 2005 yılında Aygün ve Aslan tarafından yapılmıştır [90]. Total FSFI skorunun 22.7’in altında olması seksüel disfonksiyon olarak kabul edilir. FSFI’nın alt alanlarının (istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, seksüel tatmin ve seksüel ağrı) skorlamaları, alt başlıklarda elde edilen puanların seksüel istek için 0,6 ile, uyarılma için 0,3 ile, lubrikasyon için 0,3 ile, orgazm için 0,4 ile, seksüel tatmin

için 0,4 ile ve ağrı için 0,4 ile çarpılması ile hesaplanır. Seksüel istek bölümünün skoru 3.6'dan küçük ise libido düşüklüğü olarak, uyarılma bölümünün skoru 3.9'dan küçük ise uyarılma bozukluğu olarak, lubrikasyon bölümünün skoru 3.6'dan küçük ise lubrikasyon bozukluğu olarak, orgazm bölümünün skoru 3.6'dan küçük ise orgazm bozukluğu olarak, seksüel tatmin bölümünün skoru 3.6'dan küçük ise seksüel tatminsizlik olarak, seksüel ağrı bölümünün skoru 4'den küçük ise seksüel ağrı bozukluğu olarak kabul edilir [89, 91].

2.3 Sistemik Sklerozda Seksüel Disfonksiyon

Sistemik skleroz komplikasyonları seksüel fonksiyona ve yaşam kalitesine olumsuz etki eder. Sistemik sklerozda hastaların cinsiyetlerine baktığımızda %80'lik kadın üstünlüğü [92] olmasına rağmen çalışmalar daha çok erkekte seksüel disfonksiyon üzerinedir. Erkeklerde ED oranları %81 gibi yüksek saptanan çalışmalar mevcuttur [81]. Erkeklerde vaskülopati ve kavernoza fibrozis ED nedenleri olarak bilinmekteyken [93], kadınlarda SSk'nın cinsel fonksiyona etkisi daha az bilinmektedir.

Eretil disfonksiyon ve sistemik skleroz arasındaki ilişkiden ilk olarak 1981'de söz edilmiştir [94]. Sistemik sklerozlu erkeklerde ED prevalansı çalışmalarda %12 ila 81 civarında saptanmıştır [81, 95]. Sistemik skleroz ilişkili ED nedenleri net olmamakla birlikte, vasküler, fibrotik, nöropatik/disotonomik faktörlerden söz edilmektedir [93, 94, 96]. Son alışmalarda SSk'da ED ile penil kan basıncı ve penil sıcaklık arasında bağlantı bulunmuştur [97, 98].

Kadınlarda sistemik sklerozda hastalığa bağlı fiziksel değişiklikler seksüel fonksiyona negatif etki eder. Vajinal boşluk etrafındaki ciltte daralma, eklem kontraktürleri, kas güçsüzlükleri, meme derisindeki değişiklikler, eklem ağrısı gibi bulgular azalmış seksüel fonksiyon, cinsel istek, cinsel organda kayganlık, cinsel tatmin ile ilişkili semptomlardır. Vajinal mukozadaki değişiklikler vajinal kayganlıkta azalmaya neden olmaktadır. Bu semptomlar hem sklerodermalı hastalarda hem de onların cinsel partnerlerinde, hastada ağrı ve rahatsızlık oluşması korkusu nedeniyle seksüel aktiviteyi sınırlamaktadır. Hastalarda meydana gelen ciltte ve buna bağlı olarak yüzde meydana gelen değişiklikler hastaların kendilerine olan güvenini azaltmaktadır [6, 7].

Hastaların egzersiz kapasitelerinde anlamlı bir azalma olmaktadır. Bu nedenle meydana gelen dispne, güçsüzlük ve öksürük gibi semptomlar da her iki cinsde seksüel aktiviteyi etkilemektedir [7, 8].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Protokolü

3.1.1 Hasta dahil etme ve dışlama kriterleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalına başvurmuş; klinik ve laboratuvar olarak skleroderma tanısı almış, araştırmaya katılmayı kabul eden, araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan 30 kadın hasta ve araştırmaya katılmayı kabul eden yaş olarak uygun, sistemik hastalığı olmayan, seksüel olarak aktif 30 kadın sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Her iki gruptaki bireylere çalışma içeriği anlatılarak yazılı onamları alındı.

Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 09.06.2014 tarih ve

10-423-14 karar numarasıyla araştırma onayı alındı (Ek 1).

Çalışmadan dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

- 18 yaşını doldurmamış hastalar
- Cinsel olarak aktif olmayan hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar

3.1.2 Kullanılan yöntem ve tetkikler

Çalışmaya dahil edilen bütün hasta ve kontrol grubuna SF-36 yaşam kalitesi ölçütü ve seksüel fonksiyonu değerlendirmek amacıyla kadın seksüel işlev indeksi (FSFI) uygulandı. Her iki gruptaki bireylerin ayrıntılı tıbbi ve seksüel anamnezleri alındı. Her iki anketin de Türk popülasyonunda validasyonu yapılmıştır. Her iki anket de tek bir araştırmacı tarafından değerlendirildi.

Hasta ve kontrol gruplarına uygulanan FSFI anketlerinde total skor 22,7 ve altında olanlar seksüel disfonksiyon olarak kabul edildi. FSFI'nın alt alanlarının (istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, seksüel tatmin ve seksüel ağrı) skorlamaları hesaplandı. Seksüel istek bölümünün skoru 3.6'dan küçük ise libido düşüklüğü olarak, uyarılma bölümünün skoru 3.9'dan küçük ise uyarılma bozukluğu olarak, lubrikasyon bölümünün skoru 3.6'dan küçük ise lubrikasyon bozukluğu olarak,

orgazm bölümünün skoru 3.6'dan küçük ise orgazm bozukluğu olarak, seksüel tatmin bölümünün skoru 3.6'dan küçük ise seksüel tatminsizlik olarak, seksüel ağrı bölümünün skoru 4'den küçük ise seksüel ağrı bozukluğu olarak kabul edildi.

3.1.3 İstatiksel yöntem

Hasta ve kontrol grubundan elde edilen verilerin analizi SPSS for Windows 15 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.

Grup sayısı iki olduğunda gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği mann whitney testi ile araştırıldı.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişki araştırılırken dağılım normal olmadığında spearman korelasyon testi ile normal olduğunda pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması $45,03 \pm 9,22$ (min:30 max:62) olan 30 kadın sistemik skleroz hastası ve yaş ortalaması $44,6 \pm 11,52$ (min:28 max:64) olan 30 sağlıklı kadın kontrol grubu alındı. Sistemik skleroz hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p:0,87$ $p>0,05$). Hasta ve kontrol grubunun yaş açısından karşılaştırılması tablo 4.1 de gösterilmiştir.

Tablo 4.1 Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grubu yaş karşılaştırılması

	Sistemik Skleroz Hasta Grubu (N:30)	Sağlıklı kontrol Grubu (N:30)	p
Yaş	45,03±9,22	44,6±11,52	0,87

Sistemik sklerozis grubundaki 30 kadın hastanın 16'sı (%53,3) diffüz kutanöz sistemik skleroz 14'ü (%46,7) ise sınırlı kutanöz sistemik skleroz hastasıydı. Akciğer tutulumu 15 hastada(%50) saptanırken 15 (%50) hastada saptanmadı. ANA pozitifliği 30 hastada (%100), anti Scl-70 pozitifliği 14 (%46,7) hastada, anti-sentromer antikor pozitifliği 10 (%33,3) hastada, anti SS-A pozitifliği 5 (%16,6) hastada, U1-RNP antikor pozitifliği 4 (%13,3) hastada saptandı.

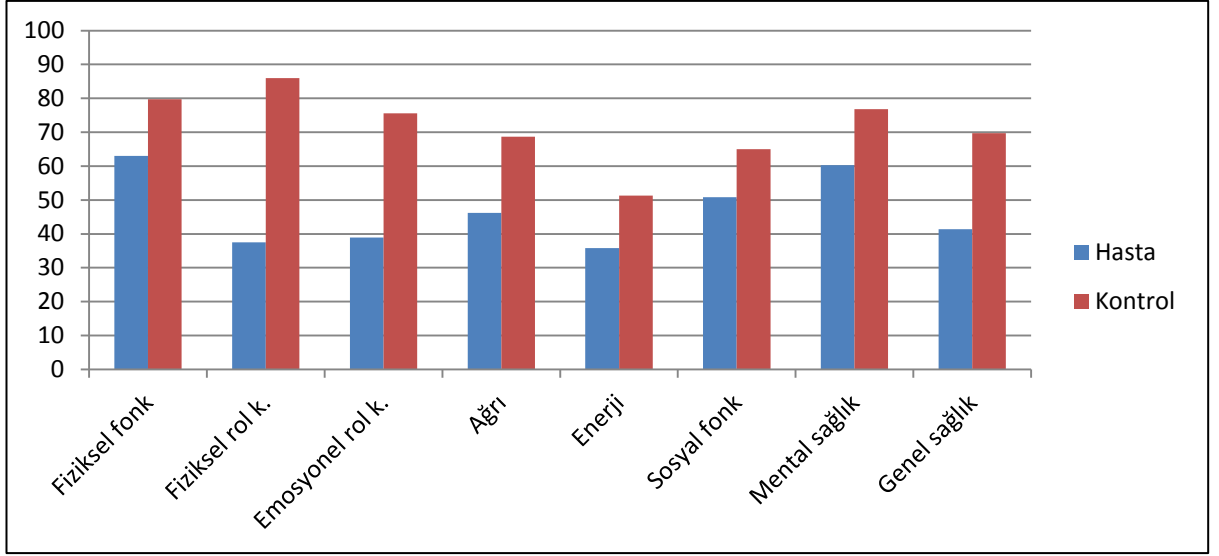
Tablo 4.2 Hasta grubu klinik ve laboratuvar özellikleri

Sistemik skleroz hasta grubunun özellikleri	Hasta n=30 (%100)
Diffüz kutanöz SSK	16 (%53,3)
Sınırlı kutanöz SSK	14 (%46,7)
Akciğer tutulumu	15 (%50)
ANA pozitif	30 (%100)
Anti Scl-70 pozitif	14 (%46,7)
Anti-sentromer pozitif	10 (%33,3)
SS-A pozitif	5 (%16,6)
U1-RNP pozitif	4 (%13,3)

Sistemik skleroz ve kontrol grubuna yapılan SF-36 yaşam kalitesi anketleri karşılaştırıldığında anketin alt grupları olan; fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, emosyonel rol kısıtlanması, ağrı, enerji, sosyal fonksiyon, mental sağlık ve genel sağlık değerlendirmelerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. İki grubun SF-36 anket sonuçları karşılaştırmaları tablo 4.3'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3 SSk ve kontrol grubu SF-36 sonuçları değerlendirilmesi

SF-36 anketi	SSk grubu ortalama±SD	Kontrol grubu ortalama±SD	P
Fiziksel fonksiyon	63±23,54	79,67±12,8	0,001
Fiziksel rol kısıtlanması	37,5±40,86	85,8±16	0,0001
Emosyonel rol kısıtlanması	38,93±37,3	75,56±23,9	0,004
Ağrı	46,17±29,2	68,73±17,12	0,001
Enerji	35,83±16,2	51,33±18,2	0,001
Sosyal fonksiyon	50,8±26,9	65±26,13	0,03
Mental Sağlık	60,27±14,1	76,8±13,55	0,0001
Genel Sağlık	41,43±15,77	69,67±14,68	0,0001
Fiziksel komponent skala	37,73±10,85	48,37±6,18	0,0001
Mental komponent skala	38,9±6,4	47,2±8,71	0,0001



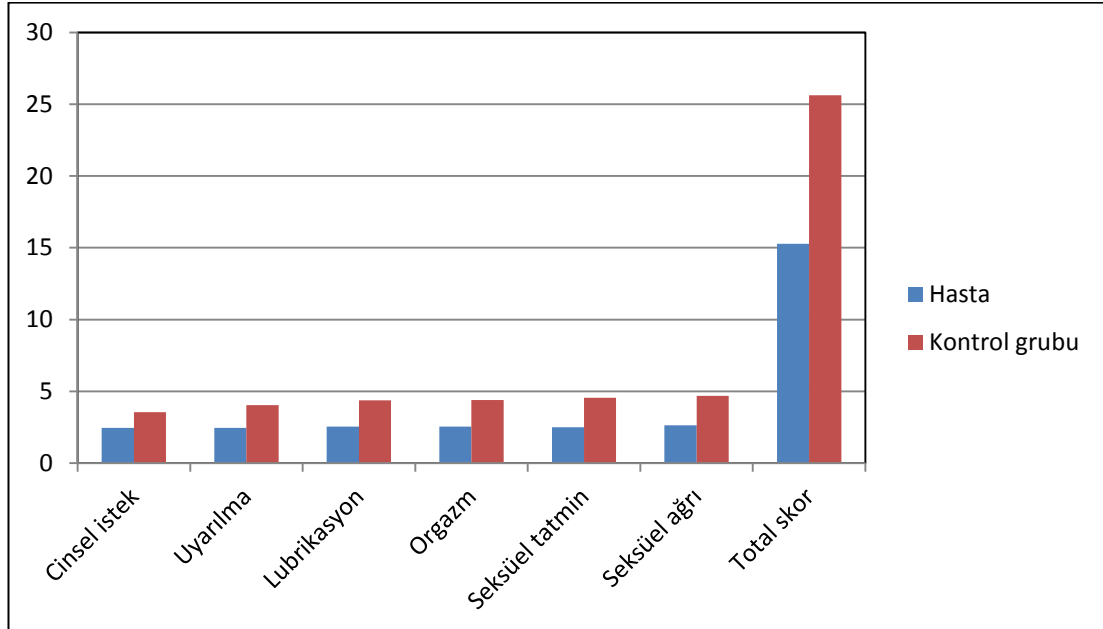
Şekil 4.1 SSk ve Kontrol grubu SF-36 sonuçları grafiksel görünümü

Total FSFI skorlarına göre değerlendirildiğinde sistemik skleroz hastası 30 kadının 26'sında (%86,6) sağlıklı kontrol grubunda ise 6 kadında (%20) seksüel disfonksiyon saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$ $p<0,05$). Seksüel disfonksiyonda FSFI'nın her bir alt grubu ele alındığında; hasta grubunda istek bozukluğu %70 ($n=21$), uyarılma bozukluğu %80 ($n=24$), lubrikasyon bozukluğu %63,3 ($n=19$), orgazm bozukluğu %60 ($n=18$), seksüel tatminsizlik %70 ($n=21$), seksüel ağrı bozukluğu %70 ($n=21$) olarak saptandı. Kontrol grubunda ise istek bozukluğu %43,3 ($n=13$), uyarılma bozukluğu %23,3 ($n=7$), lubrikasyon bozukluğu %13,3 ($n=4$), orgazm bozukluğu %13,3 ($n=4$), seksüel tatminsizlik %13,3 ($n=4$), seksüel ağrı bozukluğu %23,3 ($n=7$) olarak saptandı. Sistemik skleroz ve kontrol grubu arasında istek, uyarılma, lubrikasyon, orgazm, tatmin ve ağrı alt grupları puanlamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

Tablo 4.4 SSk ve kontrol grubu FSFI ve alt gruplarının karşılaştırılması

Cinsel İşlev SSk grubu	Kontrol grubu	p	
İndeksi	ortalama±SD	ortalama±SD	
Cinsel istek	2,46±1,16	3,56±1,37	0,002
Uyarılma	2,46±1,59	4,05±1,56	0,0001
Lubrikasyon	2,56±1,52	4,38±1,54	0,0001
Orgazm	2,56±1,56	4,41±1,5	0,0001
Seksüel tatmin	2,5±1,4	4,56±1,31	0,0001
Seksüel ağrı	2,63±1,56	4,7±1,61	0,0001
Total skor	15,27±7,2	25,63±7,86	0,0001

Hasta ve kontrol grubunda SF-36 alt grupları ile FSFI sonuçlarının ilişkileri değerlendirildiğinde seksüel fonksiyonun, fiziksel komponent skalası ($r=0,69$ $p=0,0001$) ve fiziksel skalalar ile (fiziksel fonksiyon, fiziksel rol kısıtlanması, ağrı ve genel sağlık) ile güçlü ve pozitif korelasyon yönünde ilişkisi olduğu saptandı. Mental skalalar ile FSFI skorları arasında daha düşük bir ilişki saptandı.



Şekil 4.2 SSk ve kontrol grubu FSFI ve alt grupları sonuçlarının grafiksel görünümü

Sistemik skleroz hasta grubunda hastalık alt grubu, hastalık yaşı ve akciğer tutulumu ile FSFI skorları arasında ilişki olup olmadığı açısından yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hasta yaşı ile FSFI skorları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde güçlü bir ilişki saptandı ($r=0,69$ $p<0,05$).

Tablo 4.5 SSK alt tiplerinin FSFI skorlarına etkisinin değerlendirilmesi

Cinsel İşlev	dkSSk (ort±SD)	skSSK (ort±SD)	p
İndeksi	n=16	n=14	
Cinsel istek	2,43±1,2	2,5±1,16	0,88
Uyarılma	2,37±1,78	2,57±1,39	0,82
Lubrikasyon	2,25±1,61	2,92±1,38	0,29
Orgazm	2,31±1,74	2,85±1,35	0,52
Seksüel tatmin	2,12±1,31	2,92±1,43	0,15
Seksüel ağrı	2,81±1,83	2,42±1,22	0,33
Total skor	14,31±7,96	16,36±6,31	0,6

Tablo 4.6 Sistemik sklerozda akciğer tutulumunun FSFI skoru ile ilişkisi

Cinsel İşlev	Akciğer tutulum (+)	Akciğer tutulum (-)	p
İndeksi	n=15	n=15	
Cinsel istek	2,53±1,18	2,4±1,18	0,77
Uyarılma	2,53±1,72	2,4±1,5	0,80
Lubrikasyon	2,4±1,55	2,73±1,53	0,59
Orgazm	2,46±1,68	2,66±1,49	0,9
Seksüel tatmin	2,2±1,32	2,8±1,47	0,32
Seksüel ağrı	3±1,73	2,26±1,33	0,13
Total skor	15,13±7,5	15,4±7,12	1

5. TARTIŞMA

Sistemik skleroz (SSk, Skleroderma); klinik olarak bağ doku birikimine bağlı cilt kalınlaşması ve akciğer, gastrointestinal sistem, kalp ve böbrekler gibi organların tutulumu ile karakterize kronik multisistemik bir hastalıktır[1]. Hastalıkta cilt, akciğer ve GİS tutulumu ön planda olmakla beraber genitoüriner tutulum da azımsanmayacak orandadır ve seksüel fonksiyonları önemli ölçüde etkilemektedir.

Kadınlarda sistemik sklerozda hastalığa bağlı fiziksel değişiklikler seksüel fonksiyona negatif etki eder. Vajinal boşluk etrafındaki ciltte daralma, eklem kontraktürleri, kas güçsüzlükleri, meme derisindeki değişiklikler, eklem ağrısı gibi bulgular azalmış seksüel fonksiyon, cinsel istek, cinsel organda kayganlık, cinsel tatmin ile ilişkili semptomlardır. Vajinal mukozadaki değişiklikler vajinal kayganlıkta azalmaya neden olmaktadır. Bu semptomlar hem sklerodermalı hastalarda hem de onların cinsel partnerlerinde, hastada ağrı ve rahatsızlık oluşması korkusu nedeniyle seksüel aktiviteyi sınırlamaktadır[6, 7].

Hastaların egzersiz kapasitelerinde anlamlı bir azalma olmaktadır. Bu nedenle meydana gelen dispne, güçsüzlük ve öksürük gibi semptomlar da her iki cinste seksüel aktiviteyi etkilemektedir[7, 8].

Çalışmamızda çalışmaya katılan 30 sistemik skleroz hastasının FSFI anketleri sonucuna göre 26'sında (%86,6) seksüel disfonksiyon saptandı. Seksüel disfonksiyonda FSFI'nın her bir alt grubu ele alındığında; hasta grubunda istek bozukluğu %70 (n=21), uyarılma bozukluğu %80 (n=24), lubrikasyon bozukluğu %63,3 (n=19), orgazm bozukluğu %60 (n=18), seksüel tatminsizlik %70 (n=21), seksüel ağrı bozukluğu %70 (n=21) olarak saptandı. Hastalık alt tipi, hastalık yaşı ve akciğer tutulumu ile seksüel fonksiyon arasında ilişki saptanmadı. Hasta yaşı ile FSFI skoru arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif yönde güçlü bir ilişki saptandı. Kontrol grubu ile hasta grubunun sonuçları değerlendirildiğinde FSFI total skor ve alt grup skorlarının her birinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.

İmpens ve arkadaşları çalışmalarında sistemik sklerozun seksüel fonksiyon üzerine etkilerini araştırmışlardır. 60 seksüel olarak aktif SSk hastasına SF-36, FSFI anketlerini uygulamışlardır. Çalışmada ortalama FSFI total skoru 24,9 olarak saptanmıştır. Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında anlamlı sonuç saptanmıştır.

SF-36 sonuçları ile FSFI arasındaki ilişkide mental komplement skalsı ile FSFI skoru arasında güçlü ve pozitif yönde korelasyon saptamışlardır. Hastalık süresi ve hastalık alt tipi ile seksüel fonksiyon arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır [99]. Bizim çalışmamızda SF-36 sonuçları ile FSFI ilişkisi değerlendirildiğinde fiziksel komponent skalsı ile FSFI sonuçları arasında güçlü ve pozitif yönde korelasyon saptandı. Bu çalışmadaki verilere benzer olarak hastalık yaşı, alt tipi ve akciğer tutulumu ile seksüel fonksiyon arasında anlamlı bir ilişki bizim çalışmamızda da saptanmadı.

Schouffoer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sistemik skleroz hastaları ve sağlıklı gönüllüler seksüel fonksiyon açısından değerlendirilmiştir. Çalışmaya 37 SSk hastası ve 37 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Seksüel fonksiyonu değerlendirmek amacıyla FSFI, yaşam kalitesi değerlendirilmesi amacıyla SF-36, hastalık özellikleri açısından değerlendirmek üzere günlük aktiviteleri, raynaud fenomeni, digital ülserleri, intestinal semptomları, pulmoner semptomları ve ağrıyı içeren 20 soruluk bir anket uygulanmıştır. Hastaların FSFI total skor ortalaması $20,9 \pm 9,4$ olarak saptanmıştır. Kontrol grubu ile değerlendirildiğinde FSFI total skoru ve alt grup skorları istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. İlişki memnuniyetsizliği ve hastalık süresi ile FSFI total skoru arasında negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. FSFI skoru ile hastalık alt grubu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [100].

Levis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SSk hastalarında seksüel fonksiyon bozukluğu ve bu duruma eşlik eden klinik semptomlar incelenmiştir. Çalışmada seksüel olarak aktif olan ve aktif olmayan hastalar değerlendirilmiştir. Aktif olmayan hastalarda neden sorgulanmıştır. 165 seksüel olarak aktif SSk hastasına seksüel açıdan değerlendirmek amacıyla FSFI uygulanmıştır. Raynaud fenomeni varlığı, digital ülser varlığı, modifiye rodnan cilt skoru hesaplanması, gastrointestinal semptomlar, pulmoner semptomlar ve ağrı sorgulanmıştır. 165 hastanın 102'sinde (%61,8) seksüel disfonksiyon saptanmıştır. İleri yaşta olan, modifiye rodnan cilt skoru yüksek ve pulmoner semptomları belirgin olan hastalarda seksüel disfonksiyonun daha fazla olduğu saptanmıştır. Hastalık süresi ve pulmoner hipertansiyonla benzer bir ilişki saptanmamıştır [101].

Çalışmamız tüm bu literatür verileri ile değerlendirildiğinde sonuçlarımızı sınırlandıran bazı faktörler vardır. Konunun mahrem bir konu olması ve cinsel yaşam anamnezinin alınmasındaki zorluk hastaların çalışmaya katılım oranını düşürerek çalışmadaki hasta sayısının nispeten az olmasına neden olmuştur. Diğer çalışmalara göre çalışma tek merkezde yürütüldüğü için yine de hasta sayısı azımsanmayacak orandadır.

Sistemik sklerozun görülme sıklığı kadınlarda erkeklere göre 8 kat fazladır [5]. Bu duruma rağmen sistemik skleroz hastası kadınlarda seksüel disfonksiyonla ilgili çalışma erkek hastalara göre daha azdır. Bu nedenle hastaların yaşam kalitesini artırmak amacıyla bizim çalışmamız önem arz etmektedir. Ayrıca çalışmamız ülkemizde bu hasta grubu ile yapılan ilk çalışma olması nedeniyle de önemlidir.

Sonuç olarak; sistemik sklerozlu kadın hastalar için cinsellik önemli bir stresör faktör olmasına karşın bu hastalarda seksüel disfonksiyon yeterince ele alınmamaktadır. Sistemik sklerozda hastalarda seksüel disfonksiyonun ve yaşam kalitesinde bozulmanın yaygın bir durum olduğu bilinmelidir. Bu sorun hastayı takip eden tıbbi ekip tarafınca göz ardı edilmemelidir. Uygun tanı ve destek ile hastaların yaşam kalitesinde artış sağlanabilir.

ÖZET

Sistemik Skleroz Hastalarında Seksüel Disfonksiyon

Giriş: Sistemik sklerozun kadın hastaların yaşam kalitesine ve cinsel fonksiyonlarına etkisinin araştırılması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Sistemik skleroz tanısı almış, cinsel olarak aktif 30 kadın hasta ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan, cinsel olarak aktif 30 kadın çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen bütün hasta ve kontrol grubuna SF-36 yaşam kalitesi ölçütü ve seksüel fonksiyonu değerlendirmek amacıyla kadın seksüel işlev indeksi (FSFI) uygulandı. Her iki gruptaki bireylerin ayrıntılı tıbbi ve seksüel anamnezleri alındı.

Bulgular: Sistemik skleroz hasta grubu yaş ortalaması $45,03 \pm 9,22$, kontrol grubu yaş ortalaması $44,6 \pm 11,52$ saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı yoktu. Sistemik skleroz grubundaki 30 kadın hastanın 16'sı (%53,3) diffüz kutanöz sistemik skleroz 14'ü (%46,7) ise sınırlı kutanöz sistemik skleroz hastasıydı. Akciğer tutulumu 15 hastada (%50) saptandı. ANA pozitifliği 30 hastada (%100), anti Scl-70 pozitifliği 14 (%46,7) hastada, anti-sentromer antikor pozitifliği 10 (%33,3) hastada saptandı. Sistemik skleroz ve kontrol grubuna yapılan SF-36 yaşam kalitesi anketleri karşılaştırıldığında anketin alt grupları olan; fiziksel fonksiyon ($p=0,001$), fiziksel rol kısıtlanması ($p=0,0001$), emosyonel rol kısıtlanması ($p=0,004$), ağrı ($p=0,001$), enerji ($p=0,001$), sosyal fonksiyon ($p=0,03$), mental sağlık ($p=0,0001$) ve genel sağlık ($p=0,0001$) değerlendirmelerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sistemik skleroz hastası 30 kadının 26'sında (%86,6), kontrol grubunda ise 6 kadında (%20) seksüel disfonksiyon saptandı. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$ $p<0,05$). Kontrol grubu ve SSk grubunda istek ($p=0,002$), uyarılma ($p=0,0001$), lubrikasyon ($p=0,0001$), orgazm ($p=0,0001$), tatmin ($p=0,0001$) ve ağrı ($p=0,0001$) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Sistemik skleroz hasta grubunda hastalık alt grubu, hastalık yaşı ve akciğer tutulumu ile FSFI skorları arasında ilişki olup olmadığı açısından yapılan değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Sonuç: Sekseül disfonksiyon ve yaşam kalitesinde bozulma sistemik sklerozlu kadın hastalarda yaygın görülen bir durumdur.

SUMMARY

Sexual Dysfunction in Patients with Systemic Sclerosis

Objective: We aimed to investigate the effect of systemic sclerosis on quality of life and sexual function in female patients.

Methods: Sexually active 30 female patients with SSc and 30 healthy control were included in the study. Female sexual index and SF-36 form filled out and detailed medical and sexual history was taken from both the control subjects and patients.

Results: The mean age of patients with SSc were $45,03 \pm 9,22$ and the mean age of control group was $44,6 \pm 11,52$. The age difference between study groups was not statistically significant. In patient group; 16 patients (%53,3) had dcSSc and 14 patients (%46,7) had lcSSc. 15 patients (%50) had pulmoner involvement. Thirthy patients (%100) were with ANA positive, 14 (%46,7) were with anti-Scl-70 antibody positive, 10 (%33,3) were with anti-centromer antibody positive. SF-36 scores in patient group was significantly lower than the control group (physical functioning ($p=0,001$), role-physical ($p=0,0001$), role-emotional ($p=0,004$), bodily pain ($p=0,001$), vitality ($p=0,001$), social functioning ($p=0,03$), mental health ($p=0,0001$), general health ($p=0,0001$)). Female sexual dysfunction was diagnosed in 26 of 30 (%86,6) SSc patient and 6 of 30 (%20) healthy control group. The difference was statically significant ($p=0,0001$). There was statistically significant difference betsen sexual desire ($p=0,002$), arousal ($p=0,0001$), lubrication ($p=0,0001$), orgasm ($p=0,0001$), satisfaction ($p=0,0001$) and pain ($p=0,0001$) domain scores. There was no statically significant relationship between disease subgroups, disease duration, pulmoner involvement and FSFI scores in patient group.

Conclusions: Sexual disfunction and lower health quality is a usual problem in female patients with systemic sclerosis

KAYNAKLAR

1. White, B., *Immunopathogenesis of systemic sclerosis*. Rheumatic Disease Clinics of North America, 1996. **22**(4): p. 695-708.
2. Denton, C.P. and C. M Black, *Scleroderma—clinical and pathological advances*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2004. **18**(3): p. 271-290.
3. Krieg, T. and M. Meurer, *Systemic scleroderma: clinical and pathophysiologic aspects*. Journal of the American Academy of Dermatology, 1988. **18**(3): p. 457-481.
4. Varga, J., *Systemic sclerosis: an update*. Bulletin of the NYU hospital for joint diseases, 2007. **66**(3): p. 198-202.
5. Mayes, M.D., *Scleroderma epidemiology*. Rheumatic Disease Clinics of North America, 1996. **22**(4): p. 751-764.
6. Bhadauria, S., et al., *Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis*. American journal of obstetrics and gynecology, 1995. **172**(2): p. 580-587.
7. Saad, S.C. and A.E. Behrendt, *Scleroderma and sexuality*. Journal of Sex Research, 1996. **33**(3): p. 215-220.
8. Trilpell, L., P. Nietert, and A. Brown. *Prevalence of female sexual dysfunction among women with systemic sclerosis*. in *Proceedings of the 9th International Workshop on Scleroderma Research*. 2006.
9. Barnes, J. and M.D. Mayes, *Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers*. Current opinion in rheumatology, 2012. **24**(2): p. 165-170.
10. Maricq, H.R., et al., *Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina*. Arthritis & Rheumatism, 1989. **32**(8): p. 998-1006.
11. LeRoy, E.C., et al., *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis*. The Journal of rheumatology, 1988. **15**(2): p. 202.

12. Masi, A.T., *Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma)*. Arthritis & Rheumatism, 1980. **23**(5): p. 581-590.
13. LeRoy, E.C. and T.A. Medsger, *Criteria for the classification of early systemic sclerosis*. The Journal of Rheumatology, 2001. **28**(7): p. 1573-1576.
14. Hinchcliff, M. and J. Varga, *Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease*. Am Fam Physician, 2008. **78**(8): p. 961-8.
15. Nietert, P.J. and R.M. Silver, *Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors*. Current opinion in rheumatology, 2000. **12**(6): p. 520-526.
16. Veltman, G., et al., *Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease*. Annals of the New York Academy of Sciences, 1975. **246**(1): p. 6-17.
17. Pernis, B., *Silica and the immune system*. Complement, 2005. **150**: p. 43.
18. Arnett, F.C., et al., *Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts*. Arthritis & Rheumatism, 2001. **44**(6): p. 1359-1362.
19. Assassi, S., et al., *Clinical, immunologic, and genetic features of familial systemic sclerosis*. Arthritis & Rheumatism, 2007. **56**(6): p. 2031-2037.
20. Feghali-Bostwick, C., T.A. Medsger, and T.M. Wright, *Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies*. Arthritis & Rheumatism, 2003. **48**(7): p. 1956-1963.
21. Molina, V. and Y. Shoenfeld, *Infection, vaccines and other environmental triggers of autoimmunity*. Autoimmunity, 2005. **38**(3): p. 235-245.
22. Ferri, C., et al., *Parvovirus B19 and systemic sclerosis*. Clinical and experimental rheumatology, 1999. **17**(2): p. 267.
23. Ferri, C., et al., *Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients*. Clinical and experimental rheumatology, 1998. **17**(6): p. 718-720.

24. Kalabay, L., et al., *Helicobacter pylori* infection in connective tissue disorders is associated with high levels of antibodies to mycobacterial hsp65 but not to human hsp60. *Helicobacter*, 2002. **7**(4): p. 250-256.
25. Giacomelli, R., et al., $\gamma\delta$ T cells in placenta and skin: Their different functions may support the paradigm of microchimerism in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2004. **22**(33): p. S28-S30.
26. Grossman, C., et al., Do infections facilitate the emergence of systemic sclerosis? *Autoimmunity reviews*, 2011. **10**(5): p. 244-247.
27. Bianchi, D.W., et al., Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996. **93**(2): p. 705-708.
28. Sarkar, K. and F.W. Miller, Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmunity Reviews*, 2004. **3**(6): p. 454-463.
29. Jimenez, S.A. and C.M. Artlett, Microchimerism and systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology*, 2005. **17**(1): p. 86-90.
30. Artlett, C.M., *Microchimerism in health and disease*. *Current molecular medicine*, 2002. **2**(6): p. 525-535.
31. Artlett, C.M., et al., Increased Microchimeric CD4⁺ T Lymphocytes in Peripheral Blood from Women with Systemic Sclerosis. *Clinical Immunology*, 2002. **103**(3): p. 303-308.
32. Lambert, N.C., et al., Male microchimerism in healthy women and women with scleroderma: cells or circulating DNA? A quantitative answer. *Blood*, 2002. **100**(8): p. 2845-2851.
33. Lee, E.S., et al., Fetal stem cell microchimerism: natural-born healers or killers? *Molecular human reproduction*, 2010. **16**(11): p. 869-878.
34. Tan, E.M., et al., Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*, 1980. **23**(6): p. 617-625.

35. Chizzolini, C., *T cells, B cells, and polarized immune response in the pathogenesis of fibrosis and systemic sclerosis*. Current opinion in rheumatology, 2008. **20**(6): p. 707-712.
36. Mackel, A.M., et al., *Antibodies to collagen in scleroderma*. Arthritis & Rheumatism, 1982. **25**(5): p. 522-531.
37. Roumm, A.D., et al., *Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis*. Arthritis & Rheumatism, 1984. **27**(6): p. 645-653.
38. Gu, Y.S., et al. *The immunobiology of systemic sclerosis*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2008. Elsevier.
39. Artlett, C.M., *Immunology of systemic sclerosis*. Front Biosci, 2005. **10**: p. 1707-1719.
40. Kahaleh, M.B. and C.E. LeRoy, *Interleukin-2 in scleroderma: correlation of serum level with extent of skin involvement and disease duration*. Annals of internal medicine, 1989. **110**(6): p. 446-450.
41. Pals, S., et al., *Chronic progressive polyarthritis and other symptoms of collagen vascular disease induced by graft-vs-host reaction*. The Journal of Immunology, 1985. **134**(3): p. 1475-1482.
42. Ruzek, M.C., et al., *A modified model of graft-versus-host-induced systemic sclerosis (scleroderma) exhibits all major aspects of the human disease*. Arthritis & Rheumatism, 2004. **50**(4): p. 1319-1331.
43. 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.
44. Bakst, R., et al., *Raynaud's phenomenon: pathogenesis and management*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2008. **59**(4): p. 633-653.
45. Boin, F. and F.M. Wigley, *Understanding, assessing and treating Raynaud's phenomenon*. Current opinion in rheumatology, 2005. **17**(6): p. 752-760.

46. 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.
47. 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.
48. Steen, V.D. and T.A. Medsger, *Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma*. Arthritis & Rheumatism, 2000. **43**(11): p. 2437-2444.
49. Wells, A.U., et al., *Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1994. **149**(6): p. 1583-1590.
50. Wells, A.U., et al., *Bronchoalveolar lavage cellularity: lone cryptogenic fibrosing alveolitis compared with the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1998. **157**(5): p. 1474-1482.
51. HAYMAN, L.D. and R.E. HUNT, *Pulmonary fibrosis in generalized scleroderma: report of a case and review of the literature*. CHEST Journal, 1952. **21**(6): p. 691-704.
52. Highland, K.B. and R.M. Silver, *New developments in scleroderma interstitial lung disease*. Current opinion in rheumatology, 2005. **17**(6): p. 737-745.
53. Pope, J.E., *Treatment of systemic sclerosis*. Rheumatic Disease Clinics of North America, 1996. **22**(4): p. 893-907.
54. Steen, V.D., et al., *Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study*. Arthritis & Rheumatism, 1994. **37**(9): p. 1290-1296.
55. Schnabel, A., M. Reuter, and W.L. Gross, *Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases*. Arthritis & Rheumatism, 1998. **41**(7): p. 1215-1220.

56. M Hassoun, P., *Lung involvement in systemic sclerosis*. La Presse Médicale, 2011. **40**(1): p. e25-e39.
57. Silver, R.M., *Clinical problems: the lungs*. Rheumatic Disease Clinics of North America, 1996. **22**(4): p. 825-840.
58. Conte, J.V., et al., *Lung transplantation for primary and secondary pulmonary hypertension*. The Annals of thoracic surgery, 2001. **72**(5): p. 1673-1680.
59. Forbes, A. and I. Marie, *Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford, England), 2009. **48**: p. iii36-9.
60. Montesi, A., et al., *Oropharyngeal and esophageal function in scleroderma*. Dysphagia, 1991. **6**(4): p. 219-223.
61. Ebert, E.C., *Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis*. Journal of clinical gastroenterology, 2008. **42**(1): p. 5-12.
62. 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.
63. Wollheim, F.A. and A. Åkesson, *Management of intestinal involvement in systemic sclerosis*. JCR: Journal of Clinical Rheumatology, 2007. **13**(3): p. 116-118.
64. Shapiro, A., T. Medsger, and V. Steen, *Renal involvement in systemic sclerosis*. Diseases of the kidney. 4th ed. Boston: Little, Brown, 1988. **2272**.
65. Livi, R., et al., *Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without clinical signs of kidney involvement*. Annals of the rheumatic diseases, 2002. **61**(8): p. 682-686.
66. Adler, S. and C. Nast, *Thrombotic microangiopathies*. Greenberg A. Primer on Kidney diseases. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005: p. 265-72.

67. 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.
68. Denton, C., et al., *Renal complications and scleroderma renal crisis*. Rheumatology, 2009. **48**(supplement 3): p. iii32-iii35.
69. TRAUB, Y.M., et al., *Hypertension and Renal Failure (Scleroderma Renal Crisis) in Progressive Systemic Sclerosis: REVIEW OF A 25-YEAR EXPERIENCE WITH 68 CASES*. Medicine, 1983. **62**(6): p. 335-352.
70. 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.
71. Steen, V.D. and T.A. Medsger, *Long-term outcomes of scleroderma renal crisis*. Annals of internal medicine, 2000. **133**(8): p. 600-603.
72. Penn, H. and C.P. Denton, *Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease*. Current opinion in rheumatology, 2008. **20**(6): p. 692-696.
73. 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.
74. Champion, H.C., *The heart in scleroderma*. Rheumatic Disease Clinics of North America, 2008. **34**(1): p. 181-190.
75. Kahan, A., G. Coghlan, and V. McLaughlin, *Cardiac complications of systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford, England), 2009. **48**: p. iii45-8.
76. Derby, C.A., et al., *Modifiable risk factors and erectile dysfunction: can lifestyle changes modify risk?* Urology, 2000. **56**(2): p. 302-306.
77. Hatzichristou, D., et al., *Clinical evaluation and management strategy for sexual dysfunction in men and women*. The journal of sexual medicine, 2004. **1**(1): p. 49-57.

78. Moyad, M.A., et al., *Prevention and treatment of erectile dysfunction using lifestyle changes and dietary supplements: what works and what is worthless, part I*. Urologic Clinics of North America, 2004. **31**(2): p. 249-257.
79. Feldman, H.A., et al., *Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of Massachusetts Male Aging Study*. Journal of urology, 1994. **151**(1): p. 54-61.
80. Akkus, E., et al., *Prevalence and correlates of erectile dysfunction in Turkey: a population-based study*. European urology, 2002. **41**(3): p. 298-304.
81. Hong, P., et al., *Erectile dysfunction associated with scleroderma: a case-control study of men with scleroderma and rheumatoid arthritis*. The Journal of rheumatology, 2004. **31**(3): p. 508-513.
82. Laumann, E.O., A. Paik, and R.C. Rosen, *Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors*. Jama, 1999. **281**(6): p. 537-544.
83. Basson, R., *Women's sexual dysfunction: revised and expanded definitions*. Canadian Medical Association Journal, 2005. **172**(10): p. 1327-1333.
84. Berman, J.R. and J. Bassuk, *Physiology and pathophysiology of female sexual function and dysfunction*. World journal of urology, 2002. **20**(2): p. 111-118.
85. Rosen, R.C. and J.L. Barsky, *Normal sexual response in women*. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2006. **33**(4): p. 515-526.
86. Amato, P., *Categories of female sexual dysfunction*. Obstetrics and gynecology clinics of North America, 2006. **33**(4): p. 527-534.
87. Aslan, E., et al., *Prevalence and risk factors for low sexual function in women: a study of 1,009 women in an outpatient clinic of a university hospital in Istanbul*. The journal of sexual medicine, 2008. **5**(9): p. 2044-2052.
88. Buster, J.E., et al., *Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial*. Obstetrics & Gynecology, 2005. **105**(5, Part 1): p. 944-952.

89. Rosen, C.B., J. Heiman, S. Leiblum, C. Meston, R. Shabsigh, D. Ferguson, R. D'Agostino, R, *The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function*. Journal of Sex & Marital Therapy, 2000. **26**(2): p. 191-208.
90. AYGİN, D. and F.E. ASLAN, *Kadın Cinsel İşlev Ölçeği'nin Türkçeye Uyarlaması*. Türkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences, 2005. **25**(3): p. 393-399.
91. Wiegel, M., C. Meston, and R. Rosen, *The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores*. Journal of sex & marital therapy, 2005. **31**(1): p. 1-20.
92. Seibold, J., et al., *Systemic sclerosis*. Kelley's Textbook of Rheumatology, 1994. **7**: p. 1279-1308.
93. Walker, U., A. Tyndall, and R. Ruszat, *Erectile dysfunction in systemic sclerosis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2009. **68**(7): p. 1083-1085.
94. LALLY, E.V. and S.A. JIMENEZ, *Impotence in progressive systemic sclerosis*. Annals of Internal Medicine, 1981. **95**(2): p. 150-153.
95. Simeon, C., et al., *Impotence and Peyronie's disease in systemic sclerosis*. Clinical and Experimental Rheumatology, 1994. **12**(4): p. 464-464.
96. NOWLIN, N.S., et al., *Impotence in scleroderma*. Annals of Internal Medicine, 1986. **104**(6): p. 794-798.
97. Aversa, A., et al., *CASE REPORT: The Penile Vasculature in Systemic Sclerosis: A Duplex Ultrasound Study*. The journal of sexual medicine, 2006. **3**(3): p. 554-558.
98. Merla, A., et al., *Penile cutaneous temperature in systemic sclerosis: a thermal imaging study*. International Journal of Immunopathology and Pharmacology, 2006. **20**(1): p. 139-144.
99. Impens, A., et al., *Sexual activity and functioning in female scleroderma patients*. Clinical & Experimental Rheumatology, 2009. **27**(3): p. S38.

100. Schouffoer, A., et al., *Impaired sexual function in women with systemic sclerosis: A cross-sectional study*. Arthritis Care & Research, 2009. **61**(11): p. 1601-1608.
101. Levis, B., et al., *Rates and correlates of sexual activity and impairment among women with systemic sclerosis*. Arthritis care & research, 2012. **64**(3): p. 340-350.

EKLER

Ek 1 Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sistemik skleroz hastalarında sexuel disfonksiyon
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.T.Murat TURGAY			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Romatoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz: Anket çalışması					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

ASLI GİBİDİR

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

17.2.2011

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

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sistemik skleroz hastalarında sexuel disfonksiyon
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	☐		
	BİYOLÖJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	1) Karar No:10-423-14	Tarih: 09 Haziran 2014		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Not: Katılımcıların kimlik bilgilerinin gizli kalması için anket çalışmalarında Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunun doldurulması gerekmemektedir .			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
BASKININ UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr.Mehmet MELLİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili	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>C. Yurdaydin</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 ATİHAŞOĞLU	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>C. Atıhaşoğlu</i>
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	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.Zaferanoğlu	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>Z. Zaferanoğlu</i>
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü.Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>B. Çakır</i>
Prof.Dr.Güngör UTKAN	Tıbbi Onkoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>G. Utkan</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	Biyostatistik	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>O. İlgi</i>
Göküm ASLAN	Arkeoloji	"	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>G. Aslan</i>

* Toplantıda Bulunan

ANKARA ÜNİVERSİTESİ ASLI GIBIDIR
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
21 Haziran 2014

Etik Kurul Başkanının

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

İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

Ek-2 Kadın Cinsel İşlev İndeksi

FSFI(Kadın Cinsel Fonksiyon İndeksi)

Bu ankette; size son 4 hafta içerisindeki cinsel duygu ve yanıtlarınızı değerlendiren sorular sorulacaktır. Sorulara mümkün olduğunca dürüst ve net cevaplar vermenizi rica ediyoruz. Verdiğiniz yanıtlar tamamen gizli tutulacaktır. Kimlik bilgilerinizi yazmanız gerekmemektedir. Soruları cevaplarken aşağıdaki tanımlamalar size yardımcı olacaktır.

Cinsel aktivite; okşama, ön sevişme, mastürbasyon ve vajinal ilişki durumlarından herhangi birini içerebilir.

Cinsel ilişki; penisin(erkek cinsel organı) vajinaya(kadın cinsel organı) penetrasyonu(girişi) olarak tanımlanmıştır.

Cinsel uyarılma; cinsel partnerinizle ön-sevişme, mastürbasyon, ve cinsel fantaziler gibi durumları içermektedir.

HER SORU İÇİN LÜTFEN SADECE BİR SEÇENEĞİ İŞARETLEYİNİZ.

Cinsel istek veya ilgi; cinsel deneyim yaşama isteği, cinsel partnerinizin cinsel isteklerine karşı ilgi duyma, sex hakkında düşünme veya fantezi kurma şeklindeki duyguları kapsamaktadır.

1. Son 4 hafta içinde ne sıklıkla cinsel istek veya ilgi duydunuz?

- ☐ Hemen her zaman veya her zaman
- ☐ Çoğu zaman (geçen sürenin yarısından fazla)
- ☐ Bazan (geçen sürenin yarısında)
- ☐ Birkaç kez (geçen sürenin yarısından azında)
- ☐ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

2. Son 4 hafta içinde cinsel istek veya ilgi düzeyinizi (derecenizi) nasıl değerlendirirsiniz?

- ☐ Çok yüksek
- ☐ Yüksek
- ☐ Orta
- ☐ Düşük
- ☐ Çok düşük veya hiç

3. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında ne sıklıkla uyarıldığınızı hissettiniz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Hemen her zaman veya her zaman

- ☐ Çoğu zaman (geçen sürenin yarısından fazla)
- ☐ Bazen (geçen sürenin yarısında)
- ☐ Birkaç kez (geçen sürenin yarısından azında)
- ☐ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

Cinsel uyarılma: cinsel heyecanın hem fiziksel hem de mental yönlerini içeren bir duygudur. Cinsel bölgede ısı artışı, yanma hissi, cinsel bölgede ıslaklık ve kas kasılmaları gibi duyguları içerir.

4. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında uyarılma düzeyinizi nasıl değerlendirirsiniz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok yüksek
- ☐ Yüksek
- ☐ Orta
- ☐ Düşük
- ☐ Çok düşük veya hiç

5. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında uyarılacağınızdan ne kadar emindiniz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım.
- ☐ Çok emindim
- ☐ Emindim
- ☐ Oldukça emindim
- ☐ Az emindim
- ☐ Çok az veya hiç emin değildim.

6. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında uyarılma sizin için ne kadar tatminkardı?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Hemen her zaman veya her zaman
- ☐ Çoğu zaman (geçen sürenin yarısından fazla)
- ☐ Bazen (geçen sürenin yarısında)
- ☐ Birkaç kez (geçen sürenin yarısından azında)
- ☐ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

7. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında vajina ne sıklıkta ıslandı (kayganlaştı)?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Hemen her zaman veya her zaman

- ☐ Çoğu zaman (geçen sürenin yarısından fazla)
☐ Bazen (geçen sürenin yarısında)
☐ Birkaç kez (geçen sürenin yarısından azında)
☐ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

8. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişki sırasında vajinanızın ıslanmasında (kayganlaşması) ne kadar zorlandınız?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
☐ Çok zor veya imkansızdı
☐ Çok zor
☐ Zor
☐ Biraz zor
☐ Hiç zorluk çekmedim

9. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişkiniz bitene kadar cinsel organınızın ıslaklığını (kayganlığını) ne sıklıkla koruyabildiniz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
☐ Hemen her zaman veya her zaman
☐ Çoğu zaman (geçen sürenin yarısından fazla)
☐ Bazen (geçen sürenin yarısında)
☐ Birkaç kez (geçen sürenin yarısından azında)
☐ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

10. Son 4 hafta içinde cinsel aktivite veya cinsel ilişkiniz bitene kadar vajinanızın ıslaklığını (kayganlığını) korumada ne kadar zorlandınız?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
☐ Çok zor veya imkansızdı
☐ Çok zor
☐ Zor
☐ Biraz zor
☐ Hiç zorluk çekmedim

11. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişkide ne sıklıkla orgazm oldunuz?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
☐ Hemen her zaman veya her zaman
☐ Çoğu zaman (geçen sürenin yarısından fazla)
☐ Bazen (geçen sürenin yarısında)
☐ Birkaç kez (geçen sürenin yarısından azında)
☐ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

12. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında orgazma ulaşmak sizin için ne kadar zordu?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok zor veya imkansızdı
- ☐ Çok zor
- ☐ Zor
- ☐ Biraz zor
- ☐ Hiç zorluk çekmedim

13. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında orgazma ulaşma ne kadar tatminkardı?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok tatminkardı
- ☐ Genellikle tatminkardı
- ☐ Yarısında tatminkardı, yarısında değildi
- ☐ Genellikle tatminkar değildi
- ☐ Hiç tatminkar değildi

14. Son 4 hafta içinde cinsel uyarılma veya cinsel ilişki sırasında siz ve eşiniz arasındaki duygusal yakınlık ne kadar tatminkardı?

- ☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım
- ☐ Çok tatminkardı
- ☐ Genellikle tatminkardı
- ☐ Yarısında tatminkardı, yarısında değildi
- ☐ Genellikle tatminkar değildi
- ☐ Hiç tatminkar değildi

15. Son 4 hafta içinde eşinizle (partnerinizle) cinsel ilişkiniz ne kadar tatminkardı?

- ☐ Çok tatminkardı
- ☐ Genellikle tatminkardı
- ☐ Yarısında tatminkardı, yarısında değildi
- ☐ Genellikle tatminkar değildi
- ☐ Hiç tatminkar değildi

16. Son 4 hafta içinde genel olarak cinsel hayatınız sizin için ne kadar tatminkardı?

- ☐ Çok tatminkardı
- ☐ Genellikle tatminkardı
- ☐ Yarısında tatminkardı, yarısında değildi
- ☐ Genellikle tatminkar değildi

☐ Hiç tatminkar değildi

17. Son 4 hafta içinde vajinal giriş (duhul) sırasında ne sıklıkla ağrı veya rahatsızlık duydunuz?

☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

☐ Hemen her zaman veya her zaman

☐ Çoğu zaman (geçen sürenin yarısından fazla)

☐ Bazen (geçen sürenin yarısında)

☐ Birkaç kez (geçen sürenin yarısından azında)

☐ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

18. Son 4 hafta içinde vajinal girişi (duhul) takiben ne sıklıkla ağrı veya rahatsızlık duydunuz?

☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

☐ Hemen her zaman veya her zaman

☐ Çoğu zaman (geçen sürenin yarısından fazla)

☐ Bazen (geçen sürenin yarısında)

☐ Birkaç kez (geçen sürenin yarısından azında)

☐ Hemen hemen hiç veya hiçbir zaman

19. Son 4 hafta içinde vajinal giriş (duhul) sırasında veya sonrasında duyduğunuz ağrı veya rahatsızlığın derecesini nasıl değerlendirirsiniz?

☐ Hiç cinsel aktivitede bulunmadım

☐ Çok yüksek

☐ Yüksek

☐ Orta

☐ Düşük

☐ Çok düşük veya hiç