

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SİSTEMİK SKLEROZİSLİ HASTALARDA KARDİYAK ARİTMİ
VE İLETİ BOZUKLUKLARI

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Dr. Ashhan AVANOĞLU GÜLER

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY

ANKARA
2017

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

SİSTEMİK SKLEROZİSLİ HASTALARDA KARDİYAK ARİTMİ
VE İLETİ BOZUKLUKLARI

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Dr. Aslıhan AVANOĞLU GÜLER

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY

ANKARA
2017

Düzenleme tarihi: 24/12/2014

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr.Aslıhan Avanoğlu Güler	Sınav tarihi: 21 /04 / 2017
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof.Dr.Murat Turgay	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Sistemik Sklerozda Kardiyak Aritmiler ve İletici Defektleri	
Tezin Niteliği:	☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

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

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

Prof.Dr.Murat TURGAY

Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof.Dr.Ali Timuçin ALTIN

Jüri Üyesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Doç.Dr.Umut KALYONCU

Jüri Üyesi
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Romatoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecimde her zaman ilgisini ve desteğini hissettiğim danışman hocam Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Çalışmamızda önemli katkıları olan ve bu süreçte her daim desteğini hissettiğim Doç. Dr. Cansın TULUNAY KAYA'ya, tüm bilgi ve deneyimleriyle her zaman iç hastalıkları asistanlarının yanında olan Prof. Dr. Kenan ATEŞ'e teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Çalışmamız boyunca desteğini esirgemeyen ve önemli katkılarından dolayı Uzm. Dr. Emine USLU'ya ve sevgili arkadaşım Dr. Müge AKBULUT'a teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında yanımda olan ve varlıklarıyla yaşadığım her anı güzelleştiren sevgili anneme ve değerli ablalarımın en içten dilekleriyle teşekkür ederim. Hayatımı paylaştığım ve her zaman yanımda olan sevgili eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	iv
TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sistemik Skleroz	3
2.1.1. Sınıflandırma	3
2.1.2. Epidemiyoloji	4
2.1.3. Etiyoloji	5
2.1.4. Tanı Kriterleri	8
2.1.5. Patogenez	10
2.1.6. Klinik Bulgular	13
2.1.7. Laboratuvar Bulguları	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Hasta Seçimi	25
3.2. Kullanılan Yöntem ve Teknikler	25
3.2.1. Elektrokardiyografi ve 24 Saatlik Elektrokardiyografi Holter Değerlendirilmesi	26
3.3. İstatistiksel Yöntemler	27
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇLAR	48
ÖZET	49

SUMMARY	51
KAYNAKÇA.....	53
EKLER.....	72
EK-1.....	72



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AEV	: Atriyal erken vuru
AF	: Atriyal fibrilasyon
AV	: Atrioventriküler
ANA	: Anti nükleer antikor
ASA	: Anti sentromer antikor
Anti Scl 70	: Anti topoizomeras I
CMV	: Sitomegalovirus
EBV	: Epstein Barr virüs
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
dkSSc	: Diffüz kutanöz sistemik skleroz
DLCO	: Karbonmonoksit difüzyon
FEV 1	: 1.saniye zorlu ekspratuvar volüm
FVC	: Zorlu vital kapasite
GİS	: Gastrointestinal sistem
HOLTER EKG	: 24 saatlik ambulatuvar ritim holter
HLA	: İnsan lökosit antijen
HRCT	: Yüksek çözünürlüklü ince kesit bilgisayar tomografi
IL	: İnterlökin

İAH	: İnterstisyel akciğer hastalığı
MIP	: Makrofaj inflamatuvar protein
MCP	: Monosit kemoatraktan protein
MHC	: Major histokompatibilite kompleks
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MRSS	: Modifiye Rodnan cilt skoru
MR	: Magnetik rezonans görüntüleme
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
Pd	: P dalgası disperisyonu
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
P max	: Maksimum P dalgası
P min	: Minimum P dalgası
QT max	: Maksimum QT aralığı
QT min	: Minimum QT aralığı
QTc	: Düzeltilmiş QT aralığı
QTc max	: Düzeltilmiş QT aralığının maksimum değeri
QTc min	: Düzeltilmiş QT aralığının minimum değeri
QTd	: QT aralığı disperisyonu
QTcd	: Düzeltilmiş QT aralığı dispersiyonu
SFT	: Solunum foksiyon testi
SVT	: Supraventriküler taşikardi

skSSc	: Sınırlı kutanöz sistemik skleroz
SSc	: Sistemik skleroz
TGF- β	: Dönüştürücü büyüme faktörü beta
TIMP	: Doku metalloproteinaz inhibitörü
VEV	: Ventriküler erken vuru
VT	: Ventriküler taşikardi



TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. SSc hastalarının hastalık alt tipine göre dağılımı	29
Tablo 2.1. skSSc ve dkSSc arasındaki önemli farklılıklar	4
Tablo 2.2. ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri	10
Tablo 4.1. Çalışma gruplarına göre yaş ve cinsiyetin dağılımı	28
Tablo 4.2. SSc hastalarının hastalık tipine göre bazı tanımlayıcı bulgular ve klinik özelliklerinin dağılımı	30
Tablo 4.3. SSc hastalarının hastalık alt tipine göre kardiyak değerlendirilmesi	31
Tablo 4.4. SSc tanılı hastalar ve kontrol grubu arasında EKG ve Holter EKG bulgularının dağılımı	32
Tablo 4.5. SSc hastalarının hastalık alt tipine göre GİS ve akciğer tutulum dağılımı	34
Tablo 4.6. SSc tanılı hastaların GİS, Akciğer ve Kardiyak tutulumu bulunma durumuna göre hastalık başlangıç yaşı dağılımı	35
Tablo 4.7. SSc hastalarının hastalık alt tipine göre ek hastalık durumunun ve mevcut olan ek hastalıkların dağılımı.....	35
Tablo 4.8. SSc hastalarının hastalık tipine göre ANA pozitifliğinin ve alt tiplerinin dağılımı.....	37
Tablo 4.9. SSc tanılı hastalarda GİS, akciğer ve kardiyak tutulum ile PAH bulunma durumuna göre ANA pozitifliği ve alt tiplerinin dağılımı	38
Tablo 4.10. SSc tanılı hastalarda GİS, akciğer ve kardiyak tutulum ile PAH bulunma durumuna göre ANA boyanma özelliklerinin dağılımı.....	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Skleroz (SSc) etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte çoklu organ tutulumu ile ilerleyen; vaskülopati, fibrozis ve otoimmünite ile karakterize kronik bağ doku hastalığıdır (1). Bağ doku birikimi ve fibrozise bağlı ciltte kalınlaşma (skleroderma), akciğer, gastrointestinal sistem (GİS), böbrek ve kalp gibi organların tutulumuyla ortaya çıkan klinik bulgular ile kendini göstermektedir (2). İç organ tutulumu hastanın beklenen yaşam süresini azaltmaktadır (3).

SSc'de kardiyak tutulum; myokardiyal fibrozis, perikardiyal hastalık ve ileti sistemi fibrozisi ile karakterizedir (4). Vasküler lezyonların ve fibrozisin ilerlemesi sonucunda kardiyak mikrodolaşımın ve miyokardiyal fonksiyonun bozulmasına neden olmaktadır. Kardiyak tutulum kötü prognoz olarak değerlendirilmektedir (5). SSc hastalarında yapılan otopsilerde miyokardiyal fibrozise çok sık rastlanırken; klinik olarak nadir rastlanmaktadır (6).

Klinik olarak kardiyak tutulum değerlendirilmesinde telekardiyografi, elektrokardiyografi (EKG), 24 saatlik ambulator ritim holter (Holter EKG), ekokardiyografi, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MR) kullanılmaktadır (7). Kardiyak aritmi ve ileti bozuklukları EKG ve Holter EKG ile değerlendirilmektedir. Hastaların %25-75'inde EKG'de anormallikler saptanmaktadır. EKG'de patoloji saptanması bağımsız mortalite prediktörü olarak değerlendirilmektedir (8, 9). Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği (EULAR) ve Skleroderma Çalışmasında (EUSTAR), aritmiler kötü prognoz olarak değerlendirilmiş ve genel ölümlerin %6'sından sorumlu olduğu saptanmıştır (10). Yapılan çalışmalarda SSc hastalarının kardiyak ileti bozukluklarının değerlendirilmesinde; EKG'si normal saptananların, Holter EKG sonuçlarının yaklaşık %50'sinde aritmi saptanmıştır (11).

Bu çalışmanın amacı; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniğine başvuran SSc hastalarında kardiyak aritmi ve ileti bozukluklarının sıklığının

saptamak, klinik ile ilişkisini araştırmak ve elde edilen verilerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı değerlendirilmesini sağlamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Skleroz

Sistemik skleroz cilt, akciğer, kalp gibi organların fibrozisi ile ilerleyen kronik bağ doku hastalığıdır (12). Bağ dokuda fazla kolajen birikimine bağlı oluşan ciltte kalınlaşma en sık gözlenen klinik özelliklerinden biridir (13). SSc mortalitesi yüksek olup; en sık mortalite nedenleri pulmoner fibrozis, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve kardiyak hastalıklardır (10).

2.1.1. Sınıflandırma

Skleroderma lokalize ve jeneralize skleroderma olarak iki gruba ayrılmaktadır. Bu ayrımın en belirgin özelliği lokalize sklerodermada, viseral organlarda tutulum gözlenmemektedir. Jeneralize skleroderma sistemik skleroz olarak adlandırılmaktadır (14). Sistemik skleroz, cilt tutulumu yayılımı, bazı klinik ve laboratuvar özelliklerinde farklılıklar olması nedeni ile diffüz kutanöz ve sınırlı kutanöz sistemik skleroz olarak iki tipe ayrılmaktadır. Diffüz kutanöz sistemik sklerozda (dkSSc) cilt tutulumu, ekstremitelerin distalinden başlar; proksimale doğru üst ekstremit ve gövdeye ilerler. dkSSc'de renal, akciğer ve kalp gibi ciddi organ tutulumu riski artmıştır (15). Sınırlı kutanöz sistemik sklerozda (skSSc) cilt tutulumu, ekstremit distallerinde, yüz ve boyun ile sınırlıdır. skSSc'de vasküler klinik bulgular daha ön plandadır. Kalsinosis kutis, Raynaud fenomeni, özofagial disfonksiyon, sklerodaktili, telenjektazi ile karakterize CREST sendromu bu alt grupta yer almaktadır (16). Anti-sentromer antikor (ASA) pozitifliği sıklıkla skSSc'de gözlenirken; anti topoizomeras (anti-Scl 70), anti- RNA polimeraz I-III ve anti-fibrillerin antikor pozitifliği genellikle dkSSc'de gözlenmektedir (17, 18). İki alt grup arasında önemli farklılıklar mevcuttur (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. skSSc ve dkSSc arasındaki önemli farklılıklar (Kaynak 18’den uyarlanmıştır)

Özellikler	skSSc	dkSSc
Cilt	Distal ekstremiteler, yüz	Ekstremiteler, yüz, gövde
Telenjektazi	Sık	Geç dönemde
Kalsinozis	Sık	Geç dönemde
Artralji	Hafif	Ciddi artralji
Tendon krepitasyonu	Yok	Var
Akciğer	PAH sık, fibrozis nadir	Fibrozis sık, PAH nadir
GİS	Özofagus tutulumu sık	Özofagus ve bağırsak tutulumu sık
Renal	Renal kriz nadir	Renal kriz sık
Otoantikor	ASA	Anti-Scl 70, anti-RNA polimeraz III

2.1.2. Epidemiyoloji

SSc insidansı 1.000.000’da 20 vaka ve prevalansı 1.000.000’da yaklaşık 240 vakadır (19). Dünya çapındaki dağılım prevalansı farklılık göstermektedir. Kuzey Avrupa ve Japonya’da 1.000.000’da 150 vaka altındayken; Güney Avrupa ve Avustralya’da prevalansı 1.000.000’da 276-443 vakadır (20). Birçok otoimmün hastalıkta olduğu gibi SSc’de, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 4 kat fazla gözlenmektedir. Çoğu SSc hastasının hastalık başlangıç yaşı 30-50 yaş arasında değişmektedir.

Hastalığın surveyi iç organ tutulumu ile ilişkilidir. 10 yıllık yaşam oranı %70-80’dir. Yaşa ve cinsiyete göre ayarlanmış mortalite hızı normal popülasyona göre, dkSSc’de 5-8 kat artmıştır (21). skSSc tanı hastalarda, geç dönemde gelişen PAH;

daha iyi prognoz ile seyretmektedir. Yapılan geniş popülasyonlu bir kohort çalışmasında, kötü prognostik faktörler; başlangıç yaşının ileri olması, Afrikan-Amerikan ırk, erkek cinsiyet ve bazı organ sistemi tutulumları (interstisyel akciğer hastalığı, PAH, kalp ve GİS) olduğu saptanmıştır (19).

2.1.3. Etiyoloji

SSc'nin etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin (toskinler, enfeksiyöz ajanlar, ilaçlar) etkileşimi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir (22).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

SSc kalıtsal bir hastalık değildir. Ancak genetik faktörler hastalığa yatkınlık oluşturmaktadır. Aile öyküsünde SSc olan kişilerde hastalığın görülme insidansı %1.5-1.7 arasındadır (23). Aile öyküsünde SSc olması, hastalık gelişme riskini artırmakla beraber ikizlerde bu risk 15-19 kat artarken; birinci derece akrabasında olanlarda 13-15 kat artmaktadır (24). Amerika Birleşik Devletinde (ABD) yapılan bir çalışmada, birinci derece akrabasında hastalık olan kişilerde, genel popülasyona göre hastalık 60 kat daha fazla gözlemlenmiştir (%0.026-%1.6) (25).

Son 10 yılda yapılan gen ve genom çalışmalarında, SSc'nin patogenezinde rol oynayan genetik varyasyonlar (tek nükleotid polimorfizm-SNPs) saptandı. Bu genetik varyasyonlar majör histokompatibilite kompleks II (MHC) gen bölgelerini kapsamaktadır ve hastalıkta en önemli gen bölgesi olduğu düşünülmektedir (18). MHC moleküllerinin bir diğer adlandırması da insan lökosit antijenidir (HLA). Yapılan çalışmalarda, HLA ile SSc spesifik otoantikorlar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu otoantikorlar; anti-fibrillerin, anti-RNA polimeraz, anti-sentromer ve anti-topoizomeraz I'dir (18, 26, 27). Bunula birlikte MHC gen bölgesinde olmayan; ekstrasellüler matriks metabolizması, bağışıklık sistemini düzenleyen proteinler, makrofaj aktivasyonu ve T hücre fonksiyonunu düzenleyen gen bölgelerinde de genetik varyasyonlar saptanmıştır (27-29).

2.1.3.2. Enfeksiyöz Ajanlar

Çeşitli bakteriyel veya viral enfeksiyöz ajanların (helikobakter pilori, sitomegalovirus (CMV), parvovirus B19, Epstein-Barr virüs (EBV), retrovirusler) SSc etiyojinde rol alıyor olabileceği bildirilmiştir (30). Enfeksiyöz ajanların, moleküler benzerlik veya doğrudan endotel hücre hasarı ile SSc etiopatogenezine katkı yapabileceği düşünülmektedir. SSc hastalarında latent CMV antikorlarının artmış olduğu ve hayvan deneylerinde CMV enfeksiyonun SSc vaskülopatisine benzer hasar yarattığı saptanmıştır (31). Bununla birlikte, özellikle dkSSc’de saptanan topoizomeras antikorunun CMV enfeksiyonu ilişkili UL70 proteini ile çapraz reaksiyon verdiği saptanmış ve bu proteinin B hücre aktivasyonunu tetiklediği düşünülmektedir (32). SSc hastalarında, parvovirüs viremi %4 iken sağlıklı popülasyonda %0.6 altında olduğu bildirilmiştir (33). Yapılan birçok çalışmada helikobakter pilori enfeksiyonun idiyopatik trombositopenik purpura (ITP), romatoid artrit gibi otoimmün hastalıkların etiopatogenizde rol aldığı saptanmıştır. Helikobakter pilorinin dış membran ekstraselüler komponentlerin ve ısı şok proteinin (hsp60), otoimmün hastalıkların tetiklenmesinde etken olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda SSc hastalarında helikobakter pilori seroprevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir (34).

2.1.3.3. Enfeksiyöz Olmayan Çevresel Ajanlar

Birçok çevresel ajanın SSc’ye neden olabileceği düşünülmektedir. İlk saptanan çevresel ajanlardan biri silika tozudur. 1914 yılında taş işçilerinde SSc prevalansının yüksek olması nedeni ile yapılan çalışmalarda, silika tozu ile SSc arasında bağlantı olduğu keşfedilmiş. Takip eden yıllarda silika tozu maruziyeti sonrası SSc gelişen vakalar bildirilmiştir (35). 2010 yılında yayımlanan 16 gözlemsel çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, mesleki silika maruziyetinin SSc gelişimi için risk faktörü olduğu ve özellikle erkeklerde bu riskin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (36).

Silikon meme implantı yapılmış kişilerde SSc gelişebileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan büyük çaplı meta-analizlerde, silikon implantasyonu ile SSc gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır (37).

Petrol bazlı endüstriyel çözücülerin (triklerotan, triloretin, tolüen, ksilen) maruziyeti ile SSc gelişimine katkıda bulunduğu gözlemlenmiştir (38).

Mesleksen vinil klorid maruziyeti olan hastalarda Raynaud fenomeni ve SSc benzeri bulgular saptanmıştır. Maruziyeti olan kişilerin takibinde telenjektazi, tırnak dibinde kapiller değişiklikler gözlenirken; karakteristik cilt değişiklikleri görülmemiştir (39).

1980'li yıllarda İspanya'da ve ilerleyen yıllarda ABD'de L-triptofan kullanımı, toksik epidemik SSc benzeri hastalık olan eozinofili miyalji sendromuna neden olmuştur. L-triptofanı nutrisyonel destek amacı ile alan kişilerde myalji, eosinofili, fasiitis ve ciltte kalınlaşma gözlemlenmiştir. Ancak bu kişilerde Raynaud fenomeni, SSc spesifik otoantikolar ve organ tutulumu görülmemiştir (39). Birçok çevresel ve mesleksen faktörlerin SSc ile ilişkileri araştırılmasına karşın; bu risk faktörlerinin çoğunun hastalarda bulunmayışı nedeni ile etiyopatogeneizde tek başlarına sorumlu tutulamayacaklarını göstermektedir.

2.1.3.4. İlaçlar

Birtakım ilaçların SSc benzeri hastalıklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. En bilinen ve iyi çalışılmış olan ilaç bleomisinidir. Bleomisinin etkilerinin araştırıldığı in vitro bir çalışmada, fibroblast aktivasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca bleomisin kromozomal kırıklara neden olabilmektedir. Yapılan hayvan çalışmalarında ciltte ve akciğerde fibrozise neden olduğu saptanmıştır (40). Bleomisin alan kemoterapi hastalarında, Raynaud fenomeni ve SSc gelişen vakalar mevcuttur (41). SSc benzeri hastalıklara neden olabileceği düşünülen ve vakaları raporlanan ilaçlar paklitaksel, kokain, dosetaksel ve pentozasindir (42).

2.1.3.5. Mikrokimerizm

Doğum sonrası sağlıklı kadınlarda fetal kaynaklı immünolojik kök hücreler bulunabilmektedir. SSc hastalarının kanlarında ve deri lezyonlarında fetal kaynaklı mikrokimerik hücrelerin artmış olduğu gösterilmiştir. SSc tanısı olan kadınlarda, sağlıklı kadınlara göre fetal hücrelerin daha fazla olduğu saptanmıştır (43). Fetal hücrelerin immün sistemi aktive ederek graft versus host reaksiyonuna neden olduğu düşünülmektedir. Ancak sağlıklı bireylerde de mikrokimerik hücrelerin saptanması, hastalığın erkeklerde de görülmesi, doğum yapmayan kadınlarda da hastalığın olması ve hastaların bir kısmında mikrokimerik hücrelerin bulunmayışı, mikrokimerizimin SSc etiyopatogenizdeki rolü açısından soru işareti taşımaktadır (44).

2.1.4. Tanı Kriterleri

SSc tanısı klinik bulgulara dayanarak yapılır. Laboratuvar bulguları tanıyı desteklemektedir. Tanı için deri biyopsisi gerekli değildir. Her iki elde distalden başlayan proksimale doğru uzanabilen ciltte kalınlaşma ile birlikte parmak uçlarında ülserler, Raynaud fenomeni, erkeklerde erektil disfonksiyon, dispne, intertisyel akciğer hastalığı (İAH), PAH, akut başlangıçlı renal yetmezlik ve hipertansiyon, diyare ve psödoobstrüksiyon gibi bulguların olması durumunda SSc'den şüphelenilmelidir.

Kliniğin çok farklı şekilde çıkabilmesi sebebiyle, güvenilir bir tanı kriteri oluşturabilmek için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Geçmiş zamanlarda kullanılan tanı kriterlerinde bazı hastaların erken dönemde atlanması ve skSSc'yi içermemesi nedeni ile en son 2013 yılında Amerika Romatoloji Koleji (ACR) ve Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği (EULAR) tarafından 2013 Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 2.2). Tanıda travmaya sekonder olmayan her iki elde parmaklar ve metakarpofalangeal (MKF) eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması yeterli bir kriterdir.

Diğer tanı kriterleri;

- Parmaklarda deri kalınlaşması: Şiş parmaklar (inflamatuvar daktilitlere sekonder olmayan), sklerodaktili
- Parmak ucu lezyonları: Travmaya sekonder oluşmamış parmak ucunda ülser ya da skar, eksojen veya travmaya sekonder oluşmamış parmak uçlarında çökük alanlar (pitting skar)
- Telenjektazi: Basmakla solan ve makuler yüzeysel kan damarlarının görünür olmasıdır. Ellerde, dudaklarda ve ağız içinde olabilir.
- Anormal tırnak yatağı kapilleri: Tırnak yatağında hemorajinin eşlik ettiği ya da etmediği genişlemiş kapiller ve/veya kapillerin kaybı
- PAH ve/veya İAH: PAH, kalp kateterizasyonu ile tanımlanmalıdır. İAH varlığı, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide ya da akciğer grafisinde pulmoner fibrozis ile uyumlu görüntünün olması veya oskültasyonda başka nedenlere bağlı olmayan rallerin olmasıdır.
- Raynaud fenomeni: Hasta tarafından veya doktor tarafından bildirilen, soğuk maruziyeti sonrası el ve ayaklarda en az iki fazlı renk değişimidir.
- Sistemik skleroz ilişkili otoantikörler: Anti-sentromer antikor (ASA) ya da anti-nükleer antikorun (ANA) sentromerik paterni varlığı, anti-topoizomera I veya anti-RNA polimerazdır.

Bu kriterler SSc düşünülen bütün hastalara uygulanabilir. Parmakları içermeyen deri kalınlaşması olan ve skleroderma benzeri hastalığı olan hastalarda bu kriterler kullanılmamalıdır. Tanı kriterlerinde toplam 9 puan ve üzeri alan hastalar SSc tanısı almaktadır. Bu tanı kriterinin sensitivitesi %91 iken spesifitesi %92'dir (45). Puanlama sistemi Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri (Kaynak 45’den uyarlanmıştır)

Her iki elde parmaklar ve MKF eklem proksimalinde deride kalınlaşma	Yeterli kriter	9
Parmaklarda deri kalınlaşması Yalnızca yüksek skor	Sosis parmak	2
	Sklerodaktili	4
Parmak ucu lezyonları Yalnızca yüksek skor	Parmaklarda ülser	2
	Parmak ucu pitting skar	3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak dibi yatağı		2
PAH/İAH	PAH	2
	İAH	2
Raynaud fenomeni		3
SSc ilişkili otoantikorlar (Maksimum 3 puan)	ASA	1
	Anti-topoizomeras I	1
	Anti-RNA polimeraz	1

2.1.5. Patogenez

Sistemik sklerozun patogenezini tam bilinmemekle birlikte, 3 önemli mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir; küçük damar vaskülopatisi, immün sistemin aktivasyonu ve fibroblast aktivasyonudur.

2.1.5.1. Vasküler Değişiklikler

SSc’nin erken fazında, çevresel faktörlerin (virüsler, kimyasallar ve oksidatif ürünler) ve otoantikorların tetiklemesi ile vasküler hasar ve endotel hasarı görülmektedir. Vaskülopati öncelikli olarak küçük orta çaplı arter ve arterioller

etkilemektedir. Damar endotel hücrelerin aktivasyon ile vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), hücre içi adezyon molekülü ve e-selektin gibi adezyon moleküllerinde artış ve monosit kemotatraktan protein 1 (MCP-1), makrofaj inflamatuvar protein 1 (MIP-1) gibi kemokinlerin salınımı, inflamatuvar hücrelerin birikimine yol açmaktadır. Ayrıca aktive olan endotel hücreleri endotelin-1 ve doku büyüme faktörünü üretmekte ve salgılanması artmaktadır. Bu mediyatörler vasküler düz kas hücrelerinin artmasına ve ekstraselüler matriksin artışına neden olmaktadır. Bu süreç, progresif olarak damar duvarında kalınlaşma, damar lümeninde daralma ve vasküler geçirgenliğin bozulmasına neden olarak doku hipoksisi ve oksidatif stres ile sonuçlanmaktadır. Damar lümeninde daralma trombositlerin aktivasyonuna neden olmaktadır. Trombosit granüllerinden salınan trombosit faktör-4, tromboglobulin, konnektif doku aktive edici faktörler ve transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β); endotel hücreleri, fibroblast ve immün sistem hücreleri üzerine etki eder. Bununla birlikte SSc hastalarında vasküler rejenerasyon ve anjiogenezis yetersiz kalmaktadır. Vasküler hasarın klinik bulguları; iskemik parmak ülserleri, renal kriz, PAH ve Raynaud fenomenidir (46).

2.1.5.2. İmmün Sistemin Aktivasyonu

Hücrel ve humoral immün sistem anormallikleri SSc'nin erken fazında gözlenmektedir. T ve B lenfositlerin, makrofajların, trombositlerin sayıları ve aktiviteleri artmıştır. SSc hastalarının deri lezyonlarının histopatolojik incelenmesinde, T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve B lenfosit infiltrasyonu saptanmıştır (47).

Yapılan birçok çalışmada, SSc'ye yatkınlık oluşturabilecek edinsel ve doğal bağışıklık ile ilişkili genlerde çeşitli polimorfizm saptanmıştır. Doğal bağışıklık ile ilişkili polimorfizimin saptandığı gen bölgeleri; PLD4, ATG5 ve TLR-2 iken T hücre diferansiyasyon, proliferasyon ve aktivasyonunu etkileyen gen bölgeleri; STAT4, TBX21, PTPN22, TNF, IL-21, CD247 ve CD226'dır. Kemokin, sitokin ve interferon regülasyonunu etkileyen polimorfizimin görüldüğü gen bölgeleri; IRF5, IFI8, MIF, IL-6 ve CCR6'dır (22). Endotel hücrelerin aktivasyonu ile ortaya çıkan adezyon moleülleri (ICAM, VCAM, e-selektin) lenfosit, monosit, trombosit, nötrofil ve

doğal öldürücü hücrelerin damar endoteline bağlanmasını ve migrasyonu ile infiltrasyonunda artışa sebep olmaktadır.

SSc'de T hücre aktivasyonu artmıştır. T hücre alt tiplerinden CD4 ve CD8 artmıştır. SSc hastalarının iki alt tipinde, deri ve akciğerlerde T hücreleri saptanmıştır. CD4 T hücreleri hastalığın geç dönemlerinde daha baskın olarak bulunmaktadır (48). T hücrelerinden salgılanan interlökinler (IL-13, IL-4), kolajen birikimini ve doku fibrozisini arttırmaktadır. T hücrelerinden salınan profibrotik sitokinler (IL-13 gibi) makrofajlardan dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β) salınımını aktive etmektedir. TGF- β fibroblast aktivasyonunda en önemli sitokinlerden biridir (49).

SSc'de birçok otoantikorun varlığı bilinmektedir. Bazı otoantikorlar hücre içi proteinlerine karşı (topoizomerez-1, sentromer, RNA polimeraz I-III), bazıları da hücre yüzey antijen ve/veya hücre dışı proteinlere (fibrilin-I, matriks metalloproteinaz 1 ve 3) etki ederek endotel hasarına ve fibroze neden olduğu düşünülmektedir (50). B hücre aktivasyonu ile otoantikor üretiminin artmasının yanı sıra, fibroblast aktivasyonuna da yardımcı olmaktadır. SSc'de B hücrelerinde CD19 ekspresyonun arttığı saptanmıştır. CD19 ekspresyonun artışı, otoantikor üretimini ve deri fibrozisini tetiklemektedir (51).

2.1.5.3. Fibroblast Aktivasyonu

SSc'de deri ve iç organlarda fibrozis gözlenmektedir. Fibrozis normal doku yapısının sert, yoğun ve hücreli olmayan bağ doku ile değişmesidir. Vasküler hasar ve inflamasyon sonrasında gelişmektedir. Fibroblastlar mesenkimal hücreler olup; bağ dokunun fonksiyonel ve yapısal bütünlüğünü korumaktadır. Normal koşullarda fibrotik cevaplar kendini sınırlar. Ancak sürekli uyarının olması durumunda cevap devam eder ve patolojik fibrozis oluşur. SSc'de artan TGF- β , bağ doku aktive edici peptidler, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), trombin, endotelin gibi fibrotik mediyatörler sürekli fibroblast aktivasyonuna neden olmaktadır.

Ekstrasellüler matriksin yapım ve yıkımı dinamik bir dengededir. Ekstrasellüler matriksin yıkımını, matriks metelaproteinazlar (MMP) sağlamaktayken, MMP inhibitörleri (doku MMP inhibitörü-TIMP) bu dengeyi fibroenez lehine kaydırmaktadır. SSc’ de MMP-1,3,13 düzeylerinin azaldığı, TIMP-1,2 ve 3 üretiminin arttığı saptanmıştır (52).

2.1.6. Klinik Bulgular

SSc’de klinik bulgular oldukça değişkendir. Hastalığın başlangıcında ilk bulgular spesifik değildir. Raynaud fenomeni, halsizlik ve kas-iskelet yakınmaları gözlenir. İlk spesifik bulgu ellerde ve parmaklarda deri kalınlaşması ve şişliktir. Takibinde çeşitli organ sistemi tutulumu ve farklı klinik bulgular verebilmektedir.

2.1.6.1. Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni SSc’nin en sık ekstrakutanöz komplikasyonudur. Hastaların yaklaşık %95’inde bulunur. Soğuk maruziyeti, emosyonel stres ve vibrasyonun tetiklediği, parmaklarda önce beyazlaşma (vazospazm), takibinde mavi-mor (iskemi) ve son olarak kırmızı (hiperemi-reperfüzyon) görülür. Raynaud fenomeni kulaklar, burun, ayak parmakları ve dilde de görülebilmektedir. Klinik olarak saptanması zor olmasına karşın, viseral damarlarda da benzer değişiklikler olabilmektedir (53).

Raynaud fenomeni, herhangi bir bağ doku hastalığı veya altta yatan bir neden olmaksızın bulunmasına, Primer Raynaud fenomeni ya da Raynaud hastalığı ismi verilmektedir. Raynaud hastalığını destekleyen bulgular; aile öyküsü olması, dijital doku ülseri ve nekrozunun olmaması, kapilleroskopide normal vasküler yapıların olması ve negatif ANA testidir. Raynaud hastalığı genel popülasyonun %3-5’de gözlenmektedir (54).

SSc’de Raynaud fenomeni, anormal damarların vazospasmi ile gerçekleşir. Endotelial disfonksiyon ve damarların yeniden yapılanması sırasında Raynaud fenomeni başlamaktadır. Takibinde fibrotik intimal hiperplazi, arteriyel lümeni

daraltmakta ve doku iskemisine neden olarak semptomların şiddetlenmesi yol açmaktadır. İskeminin devam etmesi dijital ülserlere ve gangrene neden olabilmektedir. SSc'ye bağlı gelişen Raynaud fenomeninde tanı, hastalık ciddiyeti ve tedaviye cevap açısından kapilleroskopi çok önemlidir. Kapilleroskopide, kapillerde dilatasyon, tortiozite, 'dropout' avasküler alanlar ve hemorajik alanlar görülebilmektedir (55).

2.1.6.2. Cilt tutulumu

Cildin kalınlaşması (skleroderma) SSc'nin en belirleyici bulgularından biridir. Cilt kalınlaşması bilateral ve simetriktr. Tipik olarak parmaklardan başlar, distalden proksimal ekstremiteye doğru ilerler ve hastalık alt tipine göre yayılım göstermektedir. dkSSc'de ekstremit ve yüze ek olarak gövde de tutulabilmektedir. Cilt bulguları ödematöz, endürasyon ve atrofik şekilde üç evreden oluşmaktadır. Ödematöz evrede, deride ağrısız yumuşak şişmeler gözlenir. Sosis parmak bu dönemde gözlenir. Ödem haftalar aylar içinde sonlanır. Endürasyon evresinde deride kalınlaşma gözlenir. Endürasyon dönemi yıllarca sürebilir ve hastalığın en sık tanı aldığı dönemdir. Deride kalınlaşma genellikle ilk 3-5 yılda pik yapmaktadır (56). Hastalığın devam eden döneminde deri normal kalınlığına döner ve atrofi gözlenir. Cilt kalınlaşmasına bağlı olarak tendon ve eklem hareketleri kısıtlanır ve fleksiyon kontraktürleri oluşabilmektedir (57). Kolajen birikimi nedeni ile oluşan deri sklerozunda, kıl folikülleri ve ter bezleri tıkanır; kıl ve ter bezi kaybı oluşmaktadır. Yüz tutulumunda, alındaki pililer kaybolmakta; dudaklarda dikine çizgiler oluşmakta ve ağız açıklığı azalmaktadır (mikrostomia). Yüz tipik maske görünümü almaktadır (58).

SSc cilt biyopsilerinde anormal ekstrasellüler matriks birikimi ve özellikle kolajen I ve III saptanmaktadır. Histopatolojik olarak, erken hücrel ve geç fibrotik evresi olduğu düşünülmektedir. Erken evrede inflamatuvar hücreler ve kolajen ağları baskınken; geç dönemde inflamatuvar hücrelerde azalma, kolajen yerine yağ dokunun arttığı ve avasküler alanlar görülmektedir (59).

skSSc'de daha sık olmak üzere yüz ve ellerde telenjektazi gözlenebilmektedir. Cilt ve yumuşak dokuda kalsiyum birikimi kalsinozis olarak adlandırılmaktadır. Diz, dirsek gibi basınç noktalarında daha sık olmakta ve genellikle skSSc'de görülmektedir. SSc'nin ilerleyen dönemlerinde dijital iskemi ve ülserasyonlar oluşabilmektedir (60).

Cilt tutulumunun yaygınlığını ve hastalığın prognozunu tahmininde Modifiye Rodnan Cilt Skoru kullanılmaktadır. On yedi vücut bölgesi palpasyon ile cilt kalınlıkları puanlandırılır. Puanlamada sıfır puan: normal cilt kalınlığı, bir puan: hafif cilt kalınlığı, iki: puan orta derecede cilt kalınlığı ve üç puan: şiddetli cilt kalınlığıdır. Toplam skor 0 ile 51 arası değişmektedir (61).

2.1.6.3. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Kas-iskelet sistemi tutulumu SSc'de sık gözlenmekte ve hastaların ciddi anlamda hayat kalitelerini etkilemektedir. Kesin tanı kriteri olmaması nedeni ile kas tutulumu prevalansı %5-96 arasında değişkenlik göstermektedir (62). En sık miyopati semptomları; kas ağrısı ve güçsüzlük ile bulgu vermektedir. Kas güçsüzlüğü genellikle bilateral proksimal alt ekstremitelerde gözlenir. Ekstansör el kaslarında da görüldüğü vakalar mevcuttur (63). SSc'de inflamatuvar miyozit görülebilmektedir. SSc'de miyokardit varlığı ile miyosit arasında ilişki saptanmıştır. Son yıllarda yapılan vaka-kontrol çalışmalarında, miyopatinin varlığı kardiyak tutulum ve sol ventrikül disfonksiyonu için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (64).

Eklem tutulumunda en sık saptanan semptomlar artralji ve kontraktürlerdir. Akut, intermittan ya da yavaş seyirli olabilir. Oligoartiküler, monoartiküler veya poliartiküler tutulum olabilmektedir. En sık el eklemlerini; ikinci sırada ayak eklemlerini tutmaktadır. Temporomandibular eklem tutulumun saptandığı vakalar mevcuttur (65). Sinovit hastalığın bütün aşamalarında görülmekle birlikte en sık erken dönemde gözlenmektedir. Hastalığın erken döneminde, skSSc'ye göre dkSSc'de daha fazla görülmektedir. Artralji dkSSc alt tipinde daha sık rastlanan bir bulgudur. Kontraktür, SSc'li hastaların hareket kısıtlılığını oluşturan en önemli

nedendir. İki alt tipte de sık görünmekte ancak dkSSc'de daha fazla görülmektedir. Ayrıca dkSSc alt tipine sahip olmak, fleksiyon kontraktür gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (66).

Kronik inflamasyon, malnütrisyon, hareketsizlik ve kortikostereoid kullanımına bağlı olarak SSc'de kemik kaybı ve kırık riski artmıştır (67, 68). Yapılan bir çalışmada SSc'li hastalar ile sağlıklı ve romatoid artiritli hastalar arasında kırık ve osteoporoz riski değerlendirilmiştir. SSc tanılı hastaların %30'unda osteoporoz görüldüğü saptanmış ve diğer iki gruba göre osteoporoz ve fraktür gelişiminin SSc'li hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Osteoporoz gelişimi SSc'nin iki alt grubunda farklı saptanmamıştır (69).

2.1.6.4. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

SSc hastalarının %70-90'ında GİS tutulumu görülmektedir (70). En sık saptanan semptomlar disfaji ve mide yanmasıdır. Hastaların yaklaşık yarısında mide bulantısı, kusma, kilo kaybı, konstipasyon ya da ishal görülmektedir. Yapılan bir çalışmada, GİS semptomları olmayan hastaların %77'sinde özofajit-reflü; %85'inde distal özofagus motilite bozukluğu ve %92'sinde gastrit saptanmıştır (71). GİS tutulumunda ağızdan rektuma kadar bütün sistem etkilenebilmektedir. Vasküler bozukluklar, düz kas anormallikleri ve atrofi, submukozada kolajen birikimi ve anormal inervasyonun, GİS tutulumun patolojisinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (72).

Ağız boşluğu ile ilgili olarak mikrostomi, periodental membran kalınlaşması gelişebilmektedir. Hastaların yaklaşık %20'sinde sekonder Sjögren sendromu gelişmektedir (73). GIS tutulumunda en sık tutulan bölge özofagustur. Özofagus distal 2/3'ünde bulunan düz kasların hasarı ile peristaltizm bozulur. Oluşan motor disfonksiyon yiyeceklerin geçişini yavaşlatır, alt özofagial sfinkterin gevşemesine neden olarak reflüye neden olur. Bu disfonksiyonlar sonucunda hastalarda; peptik özofajit, eroziv özofajit, ülserasyon, fistül, akalazya benzeri hastalık, Barrett

özefagusu ve ilerleyen dönemlerde reflüye sekonder interstisyel pulmoner fibrozis görülebilmektedir (74).

Gastrik fonksiyon bozukluğu sık değildir. Gastrik motilite bozukluğuna bağlı gastroparezi gelişebilmektedir. Özofagustan sonra ikinci en sık tutulum bölgesi ince bağırsaktır. Hafif tutulumlarda semptom gözlenmezken; ağır tutulumlarda abdominal distansiyon, kusma, psödoobstüksiyon, malabsorpsiyon ve kilo kaybı gözlenmektedir. İnce bağırsak hipomotilitesi hastaların %44-88'inde saptanmaktadır (75). Hipomotiliteye sekonder gelişen staz, bakterilerin fazla çoğalmasına neden olmaktadır. Buna bağlı olarak malabsorbsiyon, B12 vitamini eksikliği, folat eksikliği ve steatore gelişmektedir. Hipomotilite ve müskülaris proprianın atrofisi, bağırsak duvarında hava girişine (pnömotosis intestinalis) neden olabilmektedir. Genellikle radyoloji ile tanı alır. Hava kistlerinin patlaması ile pnömoperitonyum gelişebilmektedir (76). Kolon tutulumunda kolon hipomobilitesi gelişir. Buna bağlı konstipasyon ve bakteriyel çoğalma ile diyare atakları oluşabilmektedir. Müskularis tabakasının atrofisi sonucu geniş ağızlı divertiküller gelişebilmektedir (77). Kolon mukozasında anemiye neden olabilecek telenjektaziler görülebilmektedir. Anorektal tutulumla bağlı fekal inkontinans ve rektal prolapsus gelişebilmektedir (78).

Hepatobiliyer tutulum nadirdir. En sık görülen hastalık primer biliyer sirozdur. SSc hastalarında primer biliyer siroz görülme prevalansı %2.5'tir (79). Primer biliyer sirozu ve SSc olan hastaların çoğunda anti-mitokondiriyal antikor pozitifdir (80). Raporlanan birçok vakada primer biliyer sirozu olan SSc hastalarının büyük bir kısmı skSSc ve ASA pozitifdir (79).

2.1.6.5. Akciğer Tutulumu

SSc'de akciğer tutulumu en ciddi organ tutulumlarından birini oluşturur. SSc ilişkili ölümlerin en sık nedeni pulmoner fibrozis ve PAH'dır (10). Semptomlar geç dönemde ortaya çıkar. Başlangıçta efor ile olan sonra dinlenme halinde de ortaya çıkan dispne en sık görülen semptomdur.

İnflamasyon ve fibrozis, akciğer parankimini etkileyerek İAH gelişmektedir. SSc'nin en sık pulmoner komplikasyonu İAH'dır. SSc hastalarının %40'ında solunum fonkiyon testinde restriktif patern görülürken; yapılan otopsilerde %90 civarında İAH saptanmıştır (81). İAH sıklıkla dkSSc'de görülmektedir. Ancak skSSc hastalarında da daha az oranla görülebilmektedir. SSc'de en fazla gözlenen İAH tipi, %68-78 oranla spesifik olmayan interstisyel pnömonidir (82). İAH tanısında, tedaviye cevap ve prognozda solunum fonsiyon testi (SFT) önemli yer almaktadır. SFT'de zorlu vital kapasite (FVC), 1.saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) azalmıştır. Akciğer grafisinde, iki taraflı lineer veya retiküler patern ve/veya traksiyon bronşektezi alanları görülebilmektedir. Son zamanlarda, yüksek çözünürlüklü ince kesit bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile SSc'li hastalarda parankimal değişiklikler %55-65'inde saptanırken; anormal SFT varlığında %91'e yükselmektedir (83). HRCT'de erken dönemde buzlu cam görünümü, geç dönemde ise bal peteği görünümü tespit edilmektedir. Bronkoalveolar lavaj (BAL), hastalığın patogenezi ve hücresel elemanların değerlendirilmesini sağlamaktadır. BAL'da alveolar makrofajlar olmak üzere nötrofil ve eozinofillerin sayısının artması alveoliti göstermektedir. Alveolitinin varlığı hastalığın seyrinin ciddi gideceği ve ağır fibrozis olabileceğini düşündürmektedir (84).

PAH, interstisyel fibroze veya kardiyak tutulumla bağlı gelişebileceği gibi, bazı hastalarda bu tablolar olmaksızın izole pulmoner hipertansiyon gelişebilmektedir. İzole pulmoner hipertansiyonun gelişiminin çoğu skSSc'li özellikle CREST sendromlu hasta popülasyonundan oluşmaktadır. Yapılan çalışmalarda, PAH gelişimi için risk faktörleri; hastalık başlangıç yaşının ileri olması, skSSc tanısı, başlangıç değerlendirilmesinde yüksek pulmoner arteriyel basınç (PAB) ve dijital ülserlerin olmasıdır (85). Patolojide arteriollerde intimal hiperplazi, medial hipertrofi, ilerleyen fibrozis ve küçük arterlerde tıkaçıcı endotel hasarının neden olduğu saptanmıştır (86). PAH tanısı, sağ kalp kateterizasyonu ile PAB'nin 25 mmHg'dan yüksek ve pulmoner kapiller kama basıncının 15 mmHg veya 15 mmHg altında olmasıdır. SSc'li hastalarda kötü prognozlardan biri olan PAH, tanı

aldıktan sonraki ilk yılda surveyi %67-81 iken ikinci yılda %47-71'e düşmektedir (87).

Akciğer tutulumunda oluşabilecek diğer hastalıklar; plevral efüzyon, spontan pnömotoraks, aspirasyon pnömonisidir. Ayrıca İAH olan hastalarda, bronkoalveolar karsinom, adenokarsinom gibi akciğer malignitelerinin yüksek sıklıkta rastlandığı saptanmıştır (88).

2.1.6.6. Renal Tutulum

SSc'de renal tutulum yaygındır. SSc'li hastaların %50'sinden fazlasında serum kreatinin konsantrasyonunda artış, hipertansiyon ve hafif proteinüri gibi renal tutulumu gösteren bulgular saptanmaktadır (89). Hastaların bir kısmında hayatı tehdit eden, ağır hipertansiyon ve progresif renal kayıp ile karakterize olan, skleroderma renal kriz adı verilen bir tutulum gözlenebilmektedir. Skleroderma renal kriz dkSSc hastaların %10-15'inde; skSSc hastalarında ise çok nadir; yaklaşık %1-2'sinde görülmektedir (90). Artmış renin miktarı ile birlikte ani başlangıçlı ileri evre hipertansiyon, progresif renal yetmezlikle birlikte proteinüri, mikroskopik hematüri ve trombotik mikroanjiopatiye bağlı anemi kliniği hastalığın karakteristik özelliklerini oluşturmaktadır (91). Hedef organ hasarına bağlı ensefalopati, epilepsi nöbeti ve pulmoner ödem gelişebilmektedir. Skleroderma renal kriz için risk faktörleri; yaygın cilt tutulumu, yeni başlangıçlı dkSSc, anti-RNA polimeraz III varlığı, yüksek doz steroid kullanımı (≥ 15 mg prednisolon/gün), tendonlarda sürtünme sesi ve anemi varlığıdır (91). Tedavi edilmediği zaman progresif renal yetmezliğe neden olmaktadır. Tedavide amaç kan basıncı kontrolüdür. Kan basıncı kontrolü için genellikle anjiotensin dönüştürücü enzim veya anjiotensin reseptör inhibitörleri kullanılmaktadır. Tedaviye rağmen, erken mortalite yaklaşık %10'dur. Hastaların yarısının diyaliz ihtiyacı olmaktadır (92).

2.1.6.7. Kardiyak Tutulum

Kardiyak tutulum her iki alt tipte de görülmekle birlikte; dkSSc'de daha sık saptanmaktadır. SSc'li hastalarda klinik olarak saptanan kardiyak tutulum prevalansı %15-35'dir (93). Çoğu SSc'li hastada subklinik olarak ilerlemektedir. Kardiyak tutulumun mortalitesi yüksektir. Yapılan bir çalışmada, SSc'li hastaların 4 yıllık takiplerinde; kardiyak tutuluma bağlı mortalite oranı %2; kardiyak tutulum insidansı skSSc'de %7 iken dsSSc'de %21 saptanmıştır (94). Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği (EULAR) skleroderma çalışma grubunun (EUSTAR), SSc'nin mortalite nedenlerinin araştırıldığı çalışmada, en sık 3. mortalite nedeni kardiyak tutulum saptanmıştır. Kardiyak nedenler SSc'ye bağlı ölümlerin %26'sını oluşturmakta ve en sık gözlenen hastalıklar; kalp yetmezliği ve aritmiler olarak değerlendirilmiştir (10). Kardiyak tutulumda, endokardiyum, miyokardiyum ve perikardiyum ayrı ayrı ya da beraber etkilenebilmektedir. Tutuluma bağlı olarak, perikardiyal efüzyon, ventriküler aritmiler, ileti bozuklukları, kapak hastalıkları, miyokardiyal iskemi ve hipertrofi gelişebilmektedir. Renal ve pulmoner tutuluma bağlı sekonder kalp tutulumu görülebilmektedir. Primer kalp tutulumunda (renal ve pulmoner tutuluma sekonder olmayan) altta yatan patolojilerin; mikrovasküler değişiklikler, fazla kolajen birikimi, fibrozis ve immün disregülasyonun; iskemi, fibrotik ve inflamatuvar lezyonların oluşturduğu ve bu lezyonların kalbin bütün yapılarını etkilediği düşünülmektedir (4). Kardiyak tutulum sessiz seyretmektedir. Genellikle semptomlar geç dönemde ortaya çıkar. Çarpıntı ve göğüs ağrısı en sık gözlenen semptomlardır.

Miyokardiyal tutulumda, hastalık patolojisine ait vasküler ve iflamatuvar sistem bozukluklarının sonucunda fokal iskemi, reperfüzyon hasarı, miyokardit ve miyokardiyal fibrozis oluşmaktadır. Küçük arter ve arteriollerin vazospazmı (miyokardiyal Raynaud fenomeni), SSc ilişkili iskemik myokardiyal değişikliklere neden olabilmektedir. Mozaik, yama tarzı miyokardiyal fibrozis hastalık için patognomoniktir. Ayrıca miyokardiyumun bütün alanlarında kontraksiyon band nekrozları görülebilmektedir (7). Miyokardiyal fibrozis her iki ventrikülü etkilemektedir. Ventrikül duvar kalınlığı artması duvar hareketlerini azaltır ve diastol sırasında miyokardın gevşemesi bozulmaktadır (95). Bu nedenle hastalarda

çoğunlukla diastolik sol ventrikül disfonksiyon; daha az sıklıkla sistolik disfonksiyon gözlenmektedir. SSc'li hastalarda arka ve septum duvarının kalınlaşması veya asimetrik septal hipertrofi görülme oranı sağlıklı bireylere göre artmıştır (96). Kardiyak değerlendirme ve takibinde ekokardiyografi (EKO), daha spesifik olan doku-doppler ekokardiyografi veya kardiyak MR kullanılmaktadır. SSc tanılı hastalar normal koroner arterlere sahip olmasına rağmen, akut miyokardiyal infarktüs gelişen birçok vaka serisi bulunmaktadır. Bu durumun SSc'nin mikrovasküler hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir (97). Geniş popülasyonlu bir çalışmada, SSc hastalığının akut miyokardiyal infarktüs için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (98).

Perikardiyal tutulumda, fibrinöz perikardit, perikardiyal adhezyon, perikardiyal efüzyon; nadiren perikardiyal tamponad ve konstriktif perikardit gözlenmektedir. Vakaların %5-16'sında perikardiyal patoloji gözlenirken; yapılan otopsilerde hastaların %50'sinden fazlasında perikardiyal tutulum saptanmıştır (99). Perikardiyal tutulum prevalansı skSSc'de %30 iken dsSSc'de %16 saptanmıştır (100). Perikardiyal tutulum genellikle sessiz ve klinik olarak iyi seyirlidir. Çoğu vakada az miktarda perikardiyal effüzyon bulunmakta ve klinik bulgu vermemektedir. Ancak hemodinamiyi önemli derecede etkileyen yüksek miktardaki perikardiyal efüzyonların prognozu kötü seyretmekte ve renal yetmezliğe neden olabilmektedir. Perikardiyal efüzyonun patogenezi, efüzyona neden olan diğer hastalıklardan; sistemik lupus eritematozus ve romatoid artiritten farklıdır. Perikardiyal sıvı incelemesinde, immün kompleks, otoantikörler yoktur ve hücre natürü inflamatuvar özellikte değildir. Histolojik değerlendirmede, spesifik olmayan fibrotik perikardiyal kalınlaşma ve perivasküler inflamatuvar hücre infiltrasyonu mevcuttur (101).

SSc hastalarında, miyokardiyal ve ileti sistemi fibrozisi sonucunda aritmi ve ileti bozuklukları gelişebilmektedir. Atriyal ve ventriküler taşikardilerden miyokardiyal fibrozis sorumluyken; ileti bozuklukları ve bradikardiden ileti sistemi fibrozisi sorumludur (7). İleti sistemi tutulumu sık görülmektedir ve klinik olarak sık ortaya çıkmamaktadır. Yapılan otopsilerde, ileti sistemi fibrozisi varlığında sıklıkla etkilenen bölgenin sinoatrial nod olduğu saptanmıştır (4). Klinik semptomlar dispne,

çarpıntı ve senkoptur. SSc tanılı hastalarda aritmi varlığı kötü prognoz göstergesidir. EULAR ve EUSTAR çalışmasında, aritmiler tüm ölüm nedenlerinin %6'sını oluşturmaktadır. SSc ilişkili kardiyak tutulumu bağlı ölümlerin yarısını malign aritmiler oluşturmaktadır (10). Skleroderma hastalarında çevresel ve genetik faktörlerin araştırıldığı GENISOS çalışmasında, bağımsız mortalite prediktörlerinden birinin kardiyak aritmiler olduğu saptanmıştır (102).

SSc'li hastaların %25-75'inde EKG'de anormallikler saptanmaktadır. Bu anormallikler; dal blokları, geçirilmiş myokardiyal infarktüs bulguları, spesifik olmayan ST-T dalgası değişiklikleri ve sağ/sol ventrikül hipertrofisidir (9). SSc'li hastaların EKG'lerinin değerlendirildiği bir çalışmada, %32'sinde anormallik saptanmış ve en sık anterior fasiküler blok ve 1. derece atrioventriküler (AV) blok görülmüştür. 24 saatlik Holter EKG değerlendirilmesinde ise hastaların %62'sinde anormallik saptanmıştır. Bunlar; supraventriküler taşikardi (%32), ileti bozuklukları (%14), ventriküler erken vuru (%20) ve ventriküler taşikardidir (8). SSc'li hastalarda supraventriküler aritmiler, ventriküler taşikardiye göre daha sık gözlenmektedir (103). Ferri ve ark. SSc'li hastaların EKG ve EKG Holter ile değerlendirdiği bir çalışmada, EKG'de %42'sinde anormallik ve %30'unda ritim bozukluğu saptanırken; 24 saatlik EKG Holter değerlendirilmesinde, %66'sında supraventriküler aritmi, %90'ında ventriküler aritmi saptanmıştır. EKG'si normal olan hastaların yarısında ventriküler aritmi görülmüştür. Bu durum EKG Holterin aritmiler için yüksek sensitivite ve düşük spesifiteye sahip olduğu için olabileceği düşünülmüştür (11). Çok merkezli bir çalışmada, 183 SSc'li hastanın EKG Holter değerlendirilmesinde, hastaların %67'sinde ventriküler ektopi saptanmış ve bu anormal bulgunun mortalite ve ani kardiyak ölüm ile ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (9). Ancak ventriküler aritmiler sık olmasına rağmen ani kardiyak ölüm, SSc tanılı hastalarda çok gözlenen bir durum değildir. Draeger ve ark. yaptığı bir çalışmada, 265 SSc tanılı hastada EKG anormalliklerinin prognostik önemi değerlendirilmiştir. Çalışmada sağ dal bloğu hastaların %2.6'sında saptanmış ve bağımsız mortalite risk faktörü olduğu belirtilmiştir (104).

İleti bozuklukları ve aritmiler SSc tedavisinde kullanılan ilaçların yan etkileri sonucunda gelişebilmektedir. Özellikle yüksek doz intravenöz kortikosteroid tedavisi alan hastalarda taşiaritmiler görülmektedir. Metotreksat tedavisinde nadir olmakla birlikte sağ dal bloğu ve ventriküler aritmiye neden olabilmektedir (105).

EKG’de P dalgası, atriyal depolarizasyonu yansıtmakta; QT aralığı ise ventrikülün depolarizasyon ve repolarizasyon zamanını yansıtmaktadır. QT ve P dalgası dispersiyonu, ventrikül ve atrial bölgesel heterojenitesini ve repolarizasyon anormalliklerini göstermektedir. QT dispersiyon aralığının uzaması, farklı bölgelerde homojen olmayan ileti hızına ve repolarizasyon reentry mekanizmasına neden olarak kardiyak aritmilere ve ani kardiyak ölümlere neden olabilmektedir (106). QT dispersiyon değeri geniş ve değişken bir aralığa sahiptir. Sağlıklı bireylerde yapılan bir araştırmada QT dispersiyonu 10-71 ms saptanmıştır. Yaş ve cinsiyet ile dispersiyon aralığının değerlerinde değişiklik tespit edilmemiştir (107). QT dispersiyonun sağlıklı bireylerde araştırıldığı 13 çalışmada, QT dispersiyonu ≤ 40 ms; 8 çalışmada ise QT dispersiyonu ≥ 40 ms olduğu belirtilmiştir (108). Yapılan birçok çalışmada, genel popülasyonda QT ve düzeltilmiş QT dispersiyon aralığının uzamasının, kardiyak ve genel mortalite riski için tahmin edilebilen bir değer olduğu düşünülmektedir (109, 110). Danimarka’da yapılan 30-60 yaş arasındaki bireylerin katıldığı prospektif bir çalışmada QT dispersiyonu ≥ 80 ms olan ve QT dispersiyon < 30 ms olan bireyler karşılaştırıldığında; QT dispersiyonu uzun olanlarda kardiyak ölüm riskinin 4 kat arttığı saptanmıştır (111). Yapılan çalışmalarda, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Behçet, gibi birçok romatolojik hastalıkta QT dispersiyon aralığının uzadığı görülmektedir (112-114). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, SSc hastalarında QT maksimum, QT dispersiyon ve düzeltilmiş QT değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı bir şekilde arttığı gösterilmiştir (115).

P dalga dispersiyonu, intraatriyal ve interatriyal ileti zamanında uzama ve sinüs uyarılarının heterojen bir şekilde uzaması sonucunda gelişmektedir. Bu durum, atriyumun fibrilasyona eğilimini arttırmaktadır (116). SSc tanılı hastalarda atriyal ileti tutulumuna bağlı anormal P dalga dispersiyonu ve atriyal aritmiler gözlenmektedir. Karaahmet ve ark. yaptığı bir çalışmada, SSc hastalarında P dalgası

maksimum değeri ve P dispersiyon değerinin, kontrol grubuna göre önemli miktarda arttığı saptanmıştır (12). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada da P dispersiyon ve P maksimum değerlerinin anlamlı bir şekilde SSc hastalarında attığı gözlemlenmiştir (117). QT ve P dalgası dispersiyonunda, iki önemli fizyopatoloji olduğu düşünülmektedir. Bu mekanizmalar; SSc’de mikrovasküler hasar ve B12 malabrospsiyonuna bağlı gelişen otonom sinir disfonksiyonu ile kardiyak innervasyonun etkilemesi ve miyokardiyal ve/veya ileti sistemi fibrozisidir.

2.1.7. Laboratuvar Bulguları

SSc’de diğer sistemik otoimmün hastalıklarda da görülen, kronik hastalık anemisi, hipergamaglobulinemi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve benzeri laboratuvar bulguları gözlenmektedir. Hastalık seyrinde kronik inflamasyona, malabsorbsiyona bağlı B12 eksikliği ve folat eksikliği ya da GIS kanmalarına bağlı demir eksikliği anemisi gelişebilmektedir. Renal tutulumla bağlı kreatinin değerlerinde yükselme görülebilmektedir. Miyopati veya miyozit gelişiminde kreatinin kinaz seviyesi yükselebilmektedir.

SSc hastalarının yaklaşık %95’inde anti nükleer antikor (ANA) pozitif saptanmaktadır. Otoantikorların inflamasyon, vaskülopati ve fibrozisde aktif rol aldığına dair veriler olmasına karşın patogenezdaki etkisi tam bilinmemektedir. Hastalığın alt tipleri ile otoantikorların özgüllüğü paralellik göstermektedir. SSc hastalarında en sık saptanan spesifik otoantikorlar; ASA ve Anti-Scl 70 antikorudur. ASA genellikle skSSc’de pozitif saptanırken; dkSSc’de %10’un altında saptanmaktadır (118). Anti-Scl 70 antikor (anti topoizomerez antikor, ATA), dkSSc hastalarında daha sık saptanmakta ve bu otoantikor ile interstisyel akciğer hastalığı gelişimi arasında korelasyon mevcuttur (119). Daha az sıklıkla saptanan spesifik antikorlar; anti RNA polimeraz I ve III, anti U1-RNP, anti U3-RNP (fibrilarin), anti Th/To, anti Ku ve anti Pm/Scl’dir. Anti-RNA polimeraz III genellikle dkSSc’de saptanmaktadır. Ciddi cilt tutulumu ve renal kriz gelişimi ile ilişkilidir (120). Anti U3-RNP genellikle dkSSc’de görülmektedir (121). Anti PM/Scl antikor, polimiyozit ve SSc overlap sendromunda görülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Hasta Seçimi

Ocak 2016 ile Ekim 2016 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı Poliklinik veya Kliniğine başvuran 40 (kırk) sistemik skleroz tanılı hasta çalışmaya alınmıştır. Hastalar 18 yaşın üzerinde, 2013 Amerikan Romatoloji Koleji ve Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği kriterlerine göre sistemik skleroz tanısı almış ve çalışmayı kabul eden hastalar seçilmiştir. Çalışmaya alınan 40 (kırk) sistemik skleroz tanısı almış hastalara, bilgilendirilmiş onam formları verilmiş ve hastalar imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edilmiştir. 18 yaşından küçük, sistemik skleroz tanı kriterlerini karşılamayan, bilinen konjenital kalp hastalığı olan, kalp pili implantasyonu olan, daha önce bilinen aritmi öyküsü olan ve koroner arter hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Aynı zamanda kontrol grubu olarak sistemik sklerozlu hasta grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip, bilinen bir hastalığı olmayan, çalışmayı kabul eden, sağlıklı 40 (kırk) birey çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubundaki bireylere bilgilendirilmiş onam formları imzalatılmış ve bireyler bu şekilde çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 28.12.2015 tarih ve 20-847-15 karar numarasıyla araştırma onayı alınmıştır (EK-1). Çalışma için Ankara Tıplılar Vakfından destek alınmıştır.

3.2. Kullanılan Yöntem ve Teknikler

Sistemik sklerozlu hastalarda, hastalık başlangıç yaşı Raynaud fenomeni dışında ilk semptom çıkış zamanı kabul edilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı, bilgisayarlı tomografide tespit edilmiş en az bir akciğer bulgusu (retiküler patern, bal peteği görünümü, subplevral opasite) olması olarak kabul edilmiştir. PAH tanısı, ekokardiyografide pulmoner arter basıncı ≥ 35 mmHg olması kabul edilmiştir. Kardiyak tutulum; hastalarda dispne, çarpıntı veya göğüs ağrısı semptomların varlığında ya da bu semptomlar olmadan, anormal ekokardiyografi bulguları

(perikardiyal efüzyon, perikardit gibi), elektrokardiyografide anormal bulgular ve/veya başka nedene bağlı olmadan iskemik kardiyomyopati olması kabul edilmiştir. Renal kriz, akut renal yetmezliği veya hızla gelişen hipertansiyon ve proteinüri olarak kabul edilmiştir. GİS tutulumu, disfaji benzeri semptomlarla beraber manometrik testler veya endoskopik girişimler sonucunda motilite bozukluğuna işaret eden bulguların varlığı kabul edilmiştir. Hastaların değerlendirilmesinde, rutin poliklinik kontrolünde kayıtlı olan kan sayımları, biyokimyasal tetkikleri, idrar tahlilleri ve indirekt immunofloresan yöntemi ile belirlenmiş ANA değerleri kullanılmıştır.

3.2.1. Elektrokardiyografi ve 24 Saatlik Elektrokardiyografi Holter

Değerlendirilmesi

Kontrol ve hasta grubuna 20 dakikalık dinlenme sonrasında, supin pozisyonundayken; hızı 50 mm/sn ve 20 mm/mVolt olan 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekilmiştir. EKG’de sağ dal ve sol dal bloğu, hemibloklar, atriyoventriküler bloklar, ST depresyonu, T negatifliği ve aritmiler (ventriküler erken vuru, atriyal erken vuru, ventriküler taşikardi, supraventriküler taşikardi, atriyal fibrilasyon) değerlendirildi. Kalp hızı, 3000’in iki ardışık R-R arasındaki küçük kare sayısına bölünmesi ile hesaplanmıştır. Kalp hızı, 60 vuru/dk’dan daha yavaş ise sinüs bradikardisi; 100 vuru/dk’dan daha hızlı ise sinüs taşikardisi olarak değerlendirildi. P dalgası, QRS’ten önce küçük bir pozitif (veya negatif) defleksiyondur. 12 derivasyonda P dalgası süresi hesaplanarak; maksimum P dalgası (P max) ve minimum P dalgası (P min) saptandı. P dalgası dispersiyonu (Pd), P max ve P min değerlerin farkı ile hesaplanmaktadır (Pd= P max-P min). Pd değeri bütün katılan bireylerde hesaplandı. QT aralığı, QRS kompleksinin başından T dalgasının sonuna kadar ölçülmesidir. 12 derivasyonda, QT aralığı ölçülerek maksimum QT (QT max) ve minimum QT (QT min) saptandı. QT dispersiyonu (QTd), QT max ve QT min değerlerinin farkı ile hesaplanmaktadır (QTd = QT max- QT min). QTd değeri bütün bireylerde hesaplandı. Düzeltilmiş QT (QTc) değeri, Bazett formülü ($QTc = QT / \sqrt{RR}$) ile hesaplandı (122). 12 derivasyonda QTc hesaplanarak, maksimum QTc (QTc max) ve minimum QTc (QTc min) saptandı. QTc dispersiyonu

(QTcd), QTc max ve QTc min değerlerinin farkı ile hesaplanmaktadır. QTcd değeri bütün bireylerde hesaplandı.

Çalışmaya katılan bütün bireyler, 24 saatlik ambulator Holter EKG ile takip edildi. Holter EKG sonuçları Uzman Kardiyolog tarafından değerlendirildi. Holter EKG değerlendirilmesinde; maksimum kalp hızı, minimum kalp hızı ve ortalama kalp hızı değerleri çalışmaya alındı. EKG Holter değerlendirilmesinde aritminin olup olmadığı değerlendirildi. Aritmi saptandığında aritminin niteliği ve sayısı çalışmaya alındı.

3.3. İstatistiksel Yöntemler

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher’in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uyduğu saptanan değişkenler için; iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Student’s T Testi, uymadığı saptanan değişkenler için ise; Mann-Whitney U Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

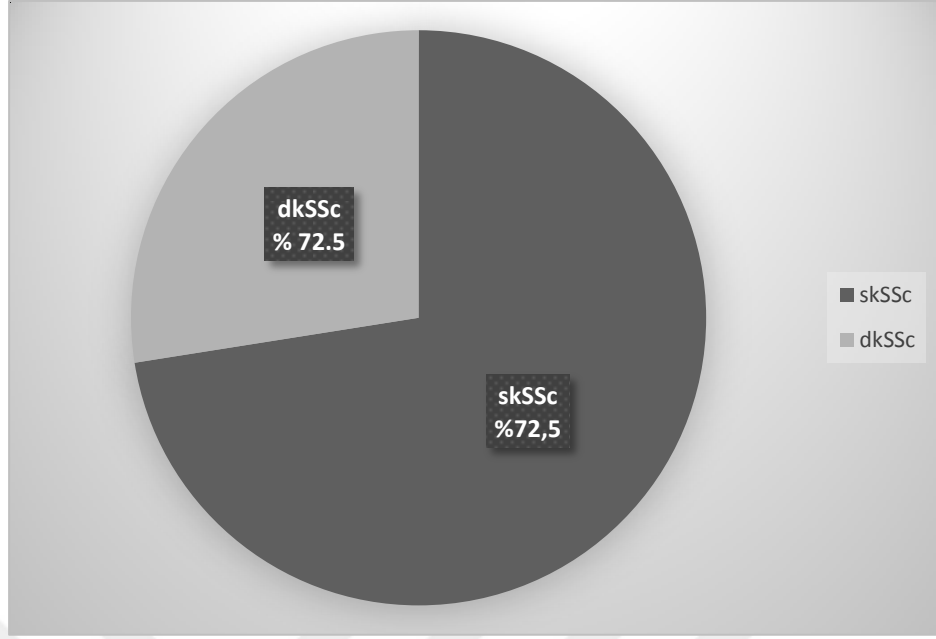
Araştırmaya Ocak 2016-Ekim 2016 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı-Romatoloji Bilim Dalı Poliklinik veya Kliniği'ne başvuran ve 2013 Amerikan Romatoloji Koleji kriterlerine göre sistemik skleroz (SSc) tanısı almış 40 hasta ile kontrol grubu olarak adlandırılan 40 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta ve kontrol grupları çalışma grupları olarak adlandırıldı. SSc tanılı hastaların yaş ortalaması 50.90 ± 13.91 yıl olup %92.5'i kadındı. Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin ise yaş ortalaması 51.42 ± 8.94 yıl olup yine %92.5'i kadındı. SSc hastaları ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyetleri benzerdi (sırasıyla $p=0.841$; $p=1.000$) (Tablo 4.1)

Tablo 4.1. Çalışma gruplarına göre yaş ve cinsiyetin dağılımı

	SSc (n=40)	Kontrol (n=40)	<i>p</i>
Yaş (yıl), ortalama±SD	50.90±13.91	51.42±8.94	0.841*
Cinsiyet, n (%)			
Erkek	3 (7.5)	3 (7.5)	1.000**
Kadın	37 (92,5)	37 (92,5)	

SSc: Sistemik skleroz; Ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Student's T Testi; **Ki-Kare Testi

Araştırmaya dahil edilen SSc tanılı hastalar alt tip tanılarına göre, sınırlı kutanöz SSc (skSSc) ve diffüz kutanöz SSc (dkSSc) olmak üzere ikiye ayrıldı. Buna göre 40 SSc tanılı hastanın 29'u (%72.5) skSSc iken geriye kalan 11'i (%27.5) dkSSc tanısı mevcuttu (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. SSc hastalarının hastalık alt tipine göre dağılımı

SSc hastalarının hastalık alt tipine göre bazı tanımlayıcı bulgular ve klinik özelliklerinin dağılımı Tablo 4.2’de sunulmuştur. İncelenen SSc tanılı hastaların hastalık başlangıç yaşı ortalaması 42.70 ± 13.69 yıl olup hastalık süresi ortancası 5 (min:2-maks:41) yıldır. Araştırmada skSSc ve dkSSc tanılı hastalar arasında disfaji, motilite bozukluğu ve efor dispne bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.014$; $p=0.039$; $p=0.006$). dkSSc tanılı hastalar içinde disfaji, motilite bozukluğu ve efor dispnesi bulunanların yüzdesi skSSc tanılı hastalardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.2).

Diğer taraftan skSSc ve dkSSc tanılı hastalar arasında yaş, cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi ile Raynoud fenomeni, kapilleroskopi bulgusu, dijital ülser, dijital amputasyon, artralji, artrit, çarpıntı ve anjina bulgularının bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. SSc hastalarının hastalık tipine göre bazı tanımlayıcı bulgular ve klinik özelliklerinin dağılımı

	Toplam (n=40)	skSSc (n=29)	dkSSc (n=11)	p*
Yaş (yıl), ort±SD	50.90±13.91	49.86±13.63	53.64±14.94	0.451**
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	3 (7.5)	3 (10.3)	0	0.548
Kadın	37 (92.5)	26 (89.7)	11 (100)	
Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl), ort±SD	42.70±13.69	42.21±12.68	44.00±16.67	0.717**
Hastalık Süresi (yıl), medyan (min-maks)	5 (2-41)	4 (2-41)	5 (2-26)	0.402***
Raynoud, n (%)	31 (77.5)	21 (72.4)	10 (90.9)	0.399
Kapilleroskopi Bulgusu, n (%)	35 (87.5)	24 (82.8)	11 (100)	0.298
Dijital Ülser, n (%)	12 (30.0)	7 (24.1)	5 (45.5)	0.254
Dijital Amputasyon, n (%)	2 (5.0)	0	2 (18.2)	0.071
Disfaji, n (%)	10 (25.0)	4 (13.8)	6 (54.5)	0.014
Motilite Bozukluğu, n (%)	6 (15.0)	2 (6.9)	4 (36.4)	0.039
Artralji, n (%)	30 (75.0)	23 (79.3)	7 (63.6)	0.418
Artrit, n (%)	1 (2.5)	1 (3.4)	0	1.000
İAH, n (%)	17 (42.5)	10 (34.5)	7 (63.6)	0.153
PAH, n (%)	14 (35.0)	7 (24.1)	7 (63.6)	0.029
PAB (mmHg) (n=33), medyan (min-maks)	30 (25-85)	30 (25-85)	30 (25-55)	0.721***
Anormal DLCO, n (%)	14 (35.0)	8 (27.6)	6 (54.5)	0.147
Efor Dispne, n (%)	18 (45.0)	9 (31.0)	9 (81.8)	0.006
Çarpıntı, n (%)	1 (2.5)	0	1 (9.1)	0.275
Anjina, n (%)	4 (10.0)	2 (6.9)	2 (18.2)	0.300
Hipertansiyon, n (%)	8 (20.0)	4 (13.8)	4 (36.4)	0.182

skSSc: Sınırlı kutanöz Sistemik skleroz; dkSSc: Diffüz kutanöz sistemik skleroz; İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı; PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; HT: hipertansiyon, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon, PAB: Pulmoner arter basıncı, Ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Fisher'in Kesin Testi; **Student's T Testi; ***Mann-Whitney U Testi

SSc hastalarının %42.5'inde İAH ve %35'inde anormal karbonmonoksit difüzyonu (DLCO) saptandı. dkSSc tanılı hastalar ile skSSc tanılı hastalar arasında İAH ve anormal DLCO varlığı değerlendirildiğinde anlamlı bir fark tespit edilmedi. Hastalardan 36 bireyin EKO'su ve 33'ünün PAB değerlendirilmesi mevcuttu. Hastaların EKO ile değerlendirilen PAB dikkate alınarak, $PAB \geq 35$ mm Hg ise PAH varlığı kabul edildi. Hastaların %35'inde PAH varlığı mevcuttu. dkSSc tanılı hastalar ile skSSc tanılı hastalar karşılaştırıldığında, dkSSc tanılı hastalarda PAH varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.029$).

PAB değeri ortanca/minimum/maksimum olarak değerlendirildiğinde; dkSSc'de 30/25/55 mmHg iken skSSc'de ise 30/25/85 mmHg olduğu tespit edildi. Her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.7$) (Tablo 4.2)

Tablo 4.3. SSc hastalarının hastalık alt tipine göre kardiyak değerlendirilmesi

	Toplam (n=40)	skSSc (n=29)	dkSSc (n=11)	p*
Kardiyak Tutulum, n (%)	24 (60.0)	19 (65.5)	5 (45.5)	0.295
Anormal EKG Bulgusu, n (%)	11 (27.5)	10 (34.5)	1 (9.1)	0.233
Anormal EKO (n=36), n (%)	1 (2.8)	1 (4.0)	0	1.000

skSSc: Sınırlı kutanöz Sistemik skleroz; dkSSc: Diffüz kutanöz sistemik skleroz; Ort: Ortalama; SD: Standart sapma;; *Fisher'in Kesin Testi; **Student's T Testi; ***Mann-Whitney U Testi

Hastaların %27.5'inde anormal EKG bulgusu mevcut olup; %60'ında kardiyak tutulum varlığı tespit edildi. dkSSc ile skSSc tanılı hastalar arasında kardiyak tutulum ve anormal EKG bulgusu açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$)(Tablo 4.3). EKO değerlendirmesinde sadece 1 hastada perikardiyal efüzyon saptanmış olup; diğer hastalarda kapak patolojisi ve efüzyon saptanmadı.

SSc hastalarının EKG değerlendirmesinde; %15'inde sol anterior fasiküler blok, %10'unda ventriküler erken vuru (VEV), %5'inde 1. Derece atrioventriküler blok, %2.5' inde V4-V6 derivasyonlarında T dalgası negatifliği saptanmıştır.

Tablo 4.4. SSc tanılı hastalar ve kontrol grubu arasında EKG ve Holter EKG bulgularının dağılımı

	SSc (n=40)	Kontrol (n=40)	p
Anormal EKG Bulgusu, n (%)	11 (27.5)	3 (7.5)	0.019^{##}
Kalp Hızı(atım/dk), ort±SD	81.20±17.49	71.75±9.91	0.004[*]
Sinüs Taşikardisi, n (%)	4 (10.0)	0	0.116[#]
Sinüs Bradikardisi, n (%)	4 (10.0)	2 (5.0)	0.675[#]
QRS (ms), ort±SD	86.50±22.68	80.70±15.96	0.481^{**}
P(ms), ort±	51.45±18.29	54.03±15.52	0.138^{**}
RR(ms), ort±SD	793.5±196.2	868.0±111.3	0.007^{**}
PR(ms), ort±SD	149.4±26.1	143.4±27.6	0.321[*]
QT(ms), ort±SD	370.7±38.7	365.0±55.4	0.973^{**}
QTc(ms), ort±SD	418.4±25.1	396.1±25.9	<0.001[*]
Sağ Dal Bloğu, n (%)	2 (5.0)	0	0.494[#]
Sol Dal Bloğu, n (%)	0	0	-----
Sol anterior fasiküler blok, n (%)	6 (15.0)	0	0.026[#]
Atriyoventriküler Blok, n (%)	2 (5.0)	1 (2.5)	1.000[#]
Ventriküler Erken Vuru, n (%)	4 (10.0)	0	0.116[#]
Atrial Erken Vuru, n (%)	0	0	-----
Atrial Fibrilasyon, n (%)	0	0	-----
ST Depresyonu, n (%)	0	2 (5.0)	0.494[#]
T Negatifliği, n (%)	1 (2.5)	0	1.000[#]
Pmax(ms), ort±SD	82.50±11.27	85.13±17.38	0.133^{**}
Pmin(ms), ort±SD	30.70±10.53	32.78±7.98	0.250^{**}
Pd (ms), ort±SD	51.80±11.78	52.35±14.34	0.697^{**}
QT max(ms), ort±SD	404.5±43.7	389.6±19.1	0.078^{**}
QTmin (ms), ort±SD	327.5±36.2	325.2±20.8	0.949^{**}
QTd (ms), ort±SD	75.98±28.28	64.08±22.17	0.039[*]
QTcmax (ms), ort±SD	460.6±31.1	423.6±26.9	<0.001[*]
QTcmin (ms), ort±SD	373.0±29.8	350.8±20.9	<0.001[*]
QTcd (ms), ort±SD	87.65±29.62	72.73±26.91	0.021[*]
H. VEV, n (%)	7 (17.5)	14 (35.0)	0.075^{##}
H. AF, n (%)	3 (7.5)	0	0.241[#]
H. AEV, n (%)	9 (22.5)	23 (57.5)	0.001^{##}
H. SVT, n (%)	9 (22.5)	1 (2.5)	0.007^{##}
Max. Kalp Hızı (atım/dk), ort±SD	127.3±18.1	127.1±14.7	0.519^{**}
Min. Kalp Hızı (atım/dk), ort±SD	52.05±8.38	51.98±6.56	0.965[*]
Ort. Kalp Hızı (atım/dk), ort±SD	78.10±11.50	77.48±7.78	0.777[*]

Ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Student's T Testi; **Mann-Whitney U Testi; #Fisher'in Kesin Testi; ##Ki-Kare Test

Kontrol grubunun EKG değerlendirilmesinde; %5'inde V3-V6 derivasyonlarında T dalgası negatifliği ve %2.5'inde sol anterior fasiküler blok saptandı. SSc tanılı hastalarla sağlıklı kontroller arasında anormal EKG bulgusunun bulunma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.019$). SSc tanılı hastalar içinde anormal EKG bulgusu saptananların yüzdesi sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksekti. Ayrıca SSc tanılı hastalarda kontrol grubuna göre, kalp atım hızı ve RR mesafesi uzunluğu anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 4.4).

Araştırmaya dahil edilen SSc tanılı hastalar ve sağlıklı bireylerin P dalgası dispersiyon değerlendirilmesinde; Pd, P max ve P min değerleri her iki grupta da benzer olduğu ve aralarında anlamlı bir fark olmadığı saptandı. SSc tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında QTc ve QT dispersiyonu değerlendirmesinde; SSc'li hastalarda QTc, QTd, QTcd, QTc max ve QTc min değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi (sırayla $p<0.001$; $p=0.039$; $p=0.021$; $p<0.001$; $p<0.001$).

SSc hastalarının Holter EKG değerlendirmesinde; hastaların 9'unda (%22.5) SVT, 9'unda (%22.5) AEV, 7'sinde (%17.5) VEV ve 3'ünde (7.5) AF saptanmıştır. Kontrol grubunda ise sağlıklı bireylerin 23'ünde (%57.5) AEV, 14'ünde (%35) VEV ve 1'inde (%2.5) SVT saptandı. SSc tanılı hastaların ile sağlıklı kontroller arasında Holter EKG bulguları karşılaştırıldığında, SSc tanılı hastalarda SVT; kontrol grubunda ise AEV saptanma yüzdesi anlamlı olarak yüksekti (sırayla $p=0.007$; $p=0.001$). Diğer taraftan SSc tanılı hastalar ile sağlıklı kontroller arasında diğer EKG ve Holter parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.4).

Araştırmaya dahil edilen SSc tanılı hastaların 4'ü (%10) metotreksat kullanıyordu. Metotreksat kullanan bu hastaların hiçbirinde sağ dal bloğu saptanmazken metotreksat kullanmayan 36 SSc tanılı hastanın 2'sinde (%5.6) sağ dal

bloğu saptandı. Metotreksat kullanma durumuna göre sağ dal bloğu görülme durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=1.000$)

Tablo 4.5. SSc hastalarının hastalık alt tipine göre GİS ve akciğer tutulum dağılımı

	Toplam (n=40)	skSSc (n=29)	dkSSc (n=11)	p*
Akciğer Tutulumu, n (%)	17 (42.5)	10 (34.5)	7 (63.6)	0.153
GİS Tutulumu, n (%)	6 (15.0)	2 (6.9)	4 (36.4)	0.039

skSSc: Sınırlı kutanöz Sistemik skleroz; dkSSc: Diffüz kutanöz sistemik skleroz; Ort: Ortalama; SD: Standart sapma; GİS: Gastrointestinal sistem; *Fisher'in Kesin Testi; **Student's T Testi; ***Mann-Whitney U Testi

Araştırmada incelenen SSc tanılı hastaların %42.5'inde akciğer tutulumu; %15'inde GİS tutulumu mevcuttu. SSc tanılı hastaların hastalık alt tipleri arasında GİS tutulumu dkSSc'de anlamlı oranda daha fazla saptandı ($p=0.039$). Akciğer tutulumunun değerlendirilmesinde ise her iki alt grup arasında anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0.05$) (Tablo 4.5).

Araştırmada, SSc'li hastalardan organ tutulumu olan ve olmayanlar arasında hastalık başlangıç yaşı değerlendirildi. Kardiyak tutulumu olan SSc tanılı hastaların hastalık başlangıç yaşı kardiyak tutulumu olmayanlardan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.038$). Diğer taraftan GİS ve akciğer tutulumu olan ve olmayan arasında hastalık başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.005$) (Tablo 4.6).

Araştırmada incelen SSc tanılı hastaların %52.5'inde herhangi bir kronik hastalık mevcuttu ve SSc alt tipleri arasında ek hastalık bulunma durumları açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.6. SSc tanılı hastaların GİS, Akciğer ve Kardiyak tutulumu bulunma durumuna göre hastalık başlangıç yaşı dağılımı

	n	Başlangıç Yaşı (yıl) ort±SD	p*
GİS Tutulumu			
Yok	34	43.76±13.91	0.247
Var	6	36.67±11.52	
Akciğer Tutulumu			
Yok	23	45.61±14.20	0.119
Var	17	38.76±12.28	
KardiyakTutulum			
Yok	16	37.25±14.45	0.038
Var	24	46.33±12.12	

Tablo 4.7. SSc hastalarının hastalık alt tipine göre ek hastalık durumunun ve mevcut olan ek hastalıkların dağılımı

	Toplam (n=40)	skSSc (n=29)	dkSSc (n=11)	p
Ek Hastalık Durumu, n (%)	21 (52.5)	14 (48.3)	7 (63.6)	0.385*
Ek Hastalıklar#, n (%)				
Hipertansiyon	9 (22.5)	5 (17.2)	4 (36.4)	-----
Sjögren	8 (20.0)	7 (24.1)	1 (9.1)	-----
Hipotiroidi	7 (17.5)	4 (13.8)	3 (27.3)	-----
Osteoporoz	4 (10.0)	4 (13.8)	0	-----
Diyabetes Mellitus	4 (10.0)	2 (6.9)	2 (18.2)	-----
Kronik Böbrek Hastalığı	2 (5.0)	0	2 (18.2)	-----
Depresyon	1 (2.5)	0	1 (9.1)	-----
Bipolar Bozukluk	1 (2.5)	1 (3.4)	0	-----
Opere kraniyal tümör	1 (2.5)	1 (3.4)	0	-----
Hiperlipidemi	1 (2.5)	0	1 (9.1)	-----
Derin Ven Trombozu	1 (2.5)	0	1 (9.1)	-----

Tiroid nodülü	1 (2.5)	1 (3.4)	0	-----
---------------	---------	---------	---	-------

SSc hastalarının %72.5'i asetilsalisilik asit, %60'ı nifedipin, %55'i proton pompa inhibitörü, %37.5'i kolşisin, yine %37.5'i pentoksifilin, %32.5'i hidroksiklorokin sülfat, %27.5'i metilprednisolon, %22.5'i antihipertansif ilaç, %22'si prednisolon, %17.5'i azatioprin, %17.5'i iliomedin, %12.5'i non steroidal antienflamatuar, %12.5'i bosentan, %10'u metotreksat, %5'i antihiperlipidemik ilaç %2.5'i antikoagülan ve %2.5'i sildenafil kullanıyordu. Ayrıca hastaların %15'i immünsüpresif (infliksimab, ritüksimab, siklofosfamid, miklofenat mofetil) tedavi almaktaydı.

SSc tanılı hastaların %95'inde ANA pozitifliği. ANA boyama özelliklerine bakıldığında %42.5'i benekli, %35'i nükleolar, %35'i sentromerik, %22.5 'i homojen, %2.5'i granüler, sitoplazmik ve lineer olduğu görüldü. ANA alt tipleri ve SSc alt tipleri arasında bulunma dağılımları Tablo 4.5 'de özetlendi. dkSSc ve skSSc tanılı hastalar arasında ANA pozitifliği, boyanma özellikleri ve ANA alt tipleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.8).

SSc'li hastalarda GİS, akciğer ve kardiyak tutulum ile PAH bulunma durumuna göre ANA alt tiplerinin dağılımı Tablo 4.9'da sunulmuştur. SSc tanılı hastalardan GİS ve akciğer tutulumu bulunan ve bulunmayanlar arasında anti-SCL 70 antikor pozitifliği açısından anlamlı derecede fark saptandı (sırasıyla $p=0.016$; $p<0.001$). GİS ve akciğer tutulumu bulunan hastalar içinde anti-SCL 70 antikoru pozitif olanların yüzdesi GİS ve akciğer tutulumu bulunmayanlardan anlamlı olarak yüksekti. Diğer taraftan kardiyak tutulumu olan ve olmayanlar ile PAH bulunan ve bulunmayan hastalar arasında ANA alt tipleri pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.9).

Tablo 4.8. SSc hastalarının hastalık tipine göre ANA pozitifliğinin ve alt tiplerinin dağılımı

	Toplam (n=40)	skSSc (n=29)	dkSSc (n=11)	p*
ANA Pozitifliği, n (%)	38 (95.0)	27 (93.1)	11 (100)	1.000
ANA Boyanma Morfolojisi, n (%)				
Benekli	17 (42.5)	12 (41.4)	5 (45.5)	1.000
Nükleolar	14 (35.0)	9 (31.0)	5 (45.5)	0.469
Sentromerik	14 (35.0)	10 (34.5)	4 (36.4)	1.000
Homojen	9 (22.5)	7 (24.1)	2 (18.2)	1.000
Granüler	1 (2.5)	0	1 (9.1)	0.275
Sitoplazmik	1 (2.5)	1 (3.4)	0	1.000
Lineer	1 (2.5)	1 (3.4)	0	1.000
ANA Alt Tipleri, n (%)				
CENP-B	14 (35.0)	9 (31.0)	5 (45.5)	0.469
Anti-SS-A60	9 (22.5)	5 (17.2)	4 (36.4)	0.227
Anti-SCL-70	9 (22.5)	5 (17.2)	4 (36.4)	0.227
Anti-SS-A52	6 (15.0)	6 (20.7)	0	0.162
Mİ2	4 (10.0)	2 (6.9)	2 (18.2)	0.300
U1-NRNP	4 (10.0)	3 (10.3)	1 (9.1)	1.000
Anti-dsDNA	3 (7.5)	2 (6.9)	1 (9.1)	1.000
Anti-KU	2 (5.0)	2 (6.9)	0	1.000
Anti-SS-B	2 (5.0)	2 (6.9)	0	1.000
Anti-Nükleosom	1 (2.5)	1 (3.4)	0	1.000
AMA-M2	1 (2.5)	1 (3.4)	0	1.000
PCNA	0	0	0	----
Anti-SM	0	0	0	----
Anti-JO1	0	0	0	----
PM/SCL	0	0	0	----
PO	0	0	0	----
Anti-Histon	0	0	0	----

Tablo 4.9. SSc tanılı hastalarda GİS, akciğer ve kardiyak tutulum ile PAH bulunma durumuna göre ANA pozitifliği ve alt tiplerinin dağılımı

	GİS Tutulumu		AC Tutulumu		Kardiyak Tutulum		PAH	
	Yok (n=34)	Var (n=6)	Yok (n=23)	Var (n=17)	Yok (n=16)	Var (n=24)	Yok (n=26)	Var (n=14)
Anti-dsDNA	2 (5.9)	1 (16.7)	1 (4.3)	2 (11.8)	2 (12.5)	1 (4.2)	1 (3.8)	2 (14.3)
<i>p</i>[*]	0.394		0.565		0.553		0.276	
Anti-Nükleosom	1 (2.9)	0	1 (4.3)	0	1 (6.3)	0	1 (3.8)	0
<i>p</i>[*]	1.000		1.000		0.400		1.000	
Anti-SS-A60	6 (17.6)	3 (50.0)	4 (17.4)	5 (29.4)	5 (31.3)	4 (16.7)	4 (15.4)	5 (35.7)
<i>p</i>[*]	0.115		0.456		0.441		0.234	
Anti-SS-A52	6 (17.6)	0	5 (21.7)	1 (5.9)	3 (18.8)	3 (12.5)	5 (19.2)	1 (7.1)
<i>p</i>[*]	0.565		0.216		0.668		0.399	
Anti-SS-B	2 (5.9)	0	1 (4.3)	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (4.2)	1 (3.8)	1 (7.1)
<i>p</i>[*]	1.000		1.000		1.000		1.000	
CENP-B	13 (38.2)	1 (16.7)	11 (47.8)	3 (17.6)	5 (31.3)	9 (37.5)	8 (30.8)	6 (42.9)
<i>p</i>[*]	0.399		0.092		0.746		0.501	
Anti-SCL-70	5 (14.7)	4 (66.7)	0	9 (52.9)	5 (31.3)	4 (16.7)	4 (15.4)	5 (35.7)
<i>p</i>[*]	0.016		<0.001		0.441		0.234	
U1-NRNP	4 (11.8)	0	4 (17.4)	0	2 (12.5)	2 (8.3)	4 (15.4)	0
<i>p</i>[*]	1.000		0.123		1.000		0.278	
AMA-M2	1 (2.9)	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.2)	1 (3.8)	0
<i>p</i>[*]	1.000		1.000		1.000		1.000	
Mİ2	4 (11.8)	0	2 (8.7)	2 (11.8)	1 (6.3)	3 (12.5)	3 (11.5)	1 (7.1)
<i>p</i>[*]	1.000		1.000		0.638		1.000	
Anti-KU	2 (5.9)	0	1 (4.3)	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (4.2)	1 (3.8)	1 (7.1)
<i>p</i>[*]	1.000		1.000		1.000		1.000	
ANA Pozitifliği	32 (94.1)	6 (100)	21 (91.3)	17 (100)	15 (93.8)	23 (95.8)	24 (92.3)	14 (100)
<i>p</i>[*]	1.000		0.499		1.000		0.533	

Tüm değişkenler “sayı (sütun yüzdesi)” şeklinde sunulmuştur. *Fisher’in Kesin Testi

Tablo 4.10. SSc tanılı hastalarda GİS, akciğer ve kardiyak tutulum ile PAH bulunma durumuna göre ANA boyanma özelliklerinin dağılımı

	GİS Tutulumu		AC Tutulumu		Kardiyak Tutulum		PHT	
	Yok (n=34)	Var (n=6)	Yok (n=23)	Var (n=17)	Yok (n=16)	Var (n=24)	Yok (n=26)	Var (n=14)
Homojen	8 (23.5)	1 (16.7)	1 (4.3)	8 (47.1)	5 (31.3)	4 (16.7)	5 (19.2)	4 (28.6)
<i>p</i> [*]	1.000		0.002		0.441		0.694	
Lineer	1 (2.9)	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.2)	1 (3.8)	0
<i>p</i> [*]	1.000		1.000		1.000		1.000	
Benekli	14 (41.2)	3 (50.0)	6 (26.1)	11 (64.7)	9 (56.3)	8 (33.3)	9 (34.6)	8 (57.1)
<i>p</i> [*]	1.000		0.015		0.199		0.198	
Granüler	1 (2.9)	0	0	1 (5.9)	0	1 (4.2)	0	1 (7.1)
<i>p</i> [*]	1.000		0.425		1.000		0.350	
Nükleolar	9 (26.5)	5 (83.3)	4 (17.4)	10 (58.8)	6 (37.5)	8 (33.3)	8 (30.8)	6 (42.9)
<i>p</i> [*]	0.014		0.009		1.000		0.501	
Sitoplasmik	1 (2.9)	1 (16.7)	1 (4.3)	0	0	1 (4.2)	1 (3.8)	0
<i>p</i> [*]	1.000		1.000		1.000		1.000	
Sentromerik	13 (38.2)	1 (16.7)	13 (56.5)	1 (5.9)	4 (25.0)	10 (41.7)	10 (38.5)	4 (28.6)
<i>p</i> [*]	0.399		0.001		0.329		0.730	

Tüm değişkenler “sayı (sütun yüzdesi)” şeklinde sunulmuştur. *Fisher’in Kesin Testi

SSc tanılı hastalarda GİS, akciğer ve kardiyak tutulum ile PAH bulunma durumuna göre ANA boyanma özelliklerinin dağılımı Tablo 4.10’da sunulmuştur. SSc’li hastalardan GİS tutulumu bulunan ve bulunmayanlar arasında nükleolar boyanma özelliği açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.014$). GİS tutulumu bulunan hastalar içinde nükleolar boyanma özelliğine sahip olanların yüzdesi GİS tutulumu bulunmayanlardan anlamlı olarak yüksekti (Tablo 4.10).

SSc tanılı hastalardan akciğer tutulumu bulunan ve bulunmayanlar arasında homojen, benekli, nükleolar ve sentromerik boyanma morfolojisi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p=0.002$; $p=0.015$; $p=0.009$;

p=0.001). Akciğer tutulumu bulunan hastalar içinde homojen, benekli ve nükleolar boyanma morfolojisine sahip olanların yüzdesi akciğer tutulumu bulunmayanlardan anlamlı olarak yüksek iken sentromerik boyanma morfolojine sahip olanların yüzdesi anlamlı olarak düşüktü. Diğer taraftan akciğer tutulumu bulunan ve bulunmayanlar arasında lineer, granüler ve sitoplazmik boyanma morfolojisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.10).

SSc'li hastalardan kardiyak tutulumu olan ve olmayanlar ile PAH bulunan ve bulunmayanlar arasında ANA boyanma özellikleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 4.10).



5. TARTIŞMA

SSc başlıca cilt ve çeşitli organ tutulumu ile ilerleyen; diğer kolajen doku hastalıkları gibi kadınlarda daha sık gözlenen kronik bağ doku hastalığıdır. SSc insidans hızı yetişkinlerde yaklaşık milyonda 10-20 yeni vaka ve prevalans hızı yaklaşık milyonda 240 vaka arasında tahmin edilmektedir (19). SSc’de önemli organ tutulumlarından biri kardiyak sistemdir. Kardiyak tutulum genellikle subklinik olarak seyretmesi nedeni ile prevelansı tam bilinmemekle birlikte; klinik olarak saptanan hastalarda prevelansı %15-35’dir (93). SSc’nin kardiyak tutulumuna bağlı perikardiyal efüzyon, atriyal ve/veya ventriküler aritmiler, ileti bozuklukları, miyokardiyal iskemi, miyokardiyal hipertrofi, ve kalp yetmezliği görülmektedir (12). Ayrıca pulmoner ve renal tutulum kardiyak fonksiyonları etkileyebilmektedir. SSc’de kalp tutulumunda sorumlu olan mekanizmalar; mikrovasküler değişiklikler, dokularda fazla kolajen birikimi, immün sistem regülasyonun bozulması ve bu etkenlere bağlı gelişen iskemi, inflamatuvar lezyonlar ve fibrozistir (4). SSc hastalarında miyokardiyal fibrozisin kontrol grubu ile değerlendirildiği bir otopsi çalışmasında, miyokardiyal fibrozis SSc hastalarının %70’inde saptanmış ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p < 0.005$) (6). Benzer şekilde D’Angelo ve ark. yaptığı otopsi çalışmasında, SSc hastalarının %81’inde miyokardiyal fibrozis saptanmıştır (123). Hastalık sürecinde gelişen miyokardiyal ve ileti sistemi fibrozisi, aritmi ve ileti bozukluklarına neden olabilmektedir. SSc’de kardiyak tutulum kötü prognoza sahip olup; başlıca mortalite nedenlerinden biridir (5). Geniş bir çalışma popülasyonuna sahip olan SSc’nin mortalitesinin değerlendirildiği EULAR ve EUSTAR çalışmasında, SSc tanılı hastalarda ölümlerin %55’ini SSc ilişkili nedenler oluşturmaktadır. SSc’ye bağlı ölümlerin en sık nedeni pulmoner fibrozis, izole PAH ve miyokardiyal tutulumdur. Kardiyak nedenler mortalitenin %14 ünü oluştururken; kardiyak nedenlerin büyük bir çoğunluğunu aritmiler oluşturmaktadır (10). SSc hastalarında atriyal ve ventriküler aritmiler sıklıkla saptanmaktadır. Paroksizmal atriyal fibrilasyon, atriyal flutter ve supraventriküler taşikardi SSc hastalarının %20-30’unda, VEV ve süreksiz VT’yi içeren ventriküler aritmiler %67’sinde rapor edilmiştir (124).

SSc'li hastalarda kardiyak anormalliklerin değerlendirildiği birçok elektrofizyolojik çalışma bulunmaktadır. Roberts ve ark. yaptığı bir çalışmada, SSc hastalarının %32'sinde EKG'de anormallik saptanmış ve en sık sol anterior fasiküler blok (%16) ve 1.derece AV blok (%8) görüldüğü belirtilmiştir. EKG değerlendirmesinde taşikardi saptanmamıştır. Aynı hastaların Holter EKG değerlendirmesinde, %32'sinde SVT, %20'sinde VEV ve %10'unda VT saptanmıştır (8). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada, SSc hastaların %42'sinde EKG'de anormallik saptanmıştır. Holter EKG değerlendirmesinde hastaların %66'sında SVT, %40'ında VEV ve %13'ünde VT saptanmıştır (11). İsveç' de yapılan geniş popülasyonlu, SSc hastalarının kontrol grubu ile değerlendirildiği bir çalışmada, SSc hastalarının %28'inde EKG'de anormallik belirtilirken kontrol grubunun %17'sinde anormallik saptanmıştır ($p<0.05$). Holter değerlendirmesinde hasta grubunda ortalama kalp hızı, minimum kalp hızı ve anormal holter bulguları kontrol grubuna göre anlamlı saptanmıştır (125). Kostis ve ark. 183 SSc tanılı hastanın katıldığı elektrofizyolojik çalışmada, hastaların %43'ünde anormal EKG bulguları saptanmış ve bunların %20'sini ileti bozukluklarının oluşturduğu belirtilmiştir. Hastaların Holter EKG değerlendirmesinde ise % 61'inde AEV, %21'inde SVT ve %7'sinde VT saptanmıştır (9). Çalışmamızda SSc hastalarının %27.5'inde anormal EKG bulguları saptandı. Diğer çalışmalarla benzer şekilde en sık gözlenen anormal EKG bulguları; sol anterior fasiküler blok, VEV ve 1. derece AV blok olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda ise sadece %7.5'inde anormal EKG bulgusu saptandı. SSc tanılı hastalarla sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında, SSc tanılı hastalarda anormal EKG bulgusu anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.019$). EKG değerlendirmesinde sinüs bradikardisi ve taşikardisi açısından her iki grupta da benzer sonuçlar görülürken; SSc hastalarında kalp hızı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.004$). Ancak Holter EKG değerlendirmesinde maksimum kalp hızı, minimum kalp hızı ve ortalama kalp hızı değerleri kontrol grubu ile benzer değerlere sahipti.

Yapılan çalışmalarda SSc'de en sık saptanan aritmi SVT; daha az sıklıkla VEV ve VT'dir (8) Çalışmamızda Holter EKG değerlendirmesinde, yapılan çalışmaların aksine kontrol ve hasta grubunda ventriküler taşikardi saptanmadı. SSc hastalarında

en sık SVT ve AEV görülürken; daha az oranla VEV görüldü. SSc hastaları ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; SVT'nin anlamlı şekilde SSc hastalarında daha fazla görüldüğü tespit edildi ($p=0.007$). Holter EKG değerlendirmesinde sıklıkla görülen diğer bir anormal bulgu ise atriyal erken vuruydu. Çalışmamızda beklenmedik bir sonuç olarak, AEV kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek olduğu gösterildi ($p=0.001$). AEV sağlıklı bireylerde kalp hastalığı olmadan da görülebilen bir aritmidir. Genç ve yaşlı popülasyonda sıklıkla rastlanmaktadır. Bunun yanı sıra yaşla beraber arttığını gösteren birçok kohort çalışması bulunmaktadır (126-128). Çalışmamızdaki bu sonucun nedeni hasta popülasyonunun sayısının kısıtlı olması ve çalışma popülasyon yaşının ileri olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Draeger ve ark. yaptığı bir çalışmada, 265 SSc tanılı hastada EKG anormalliklerinin prognostik önemi değerlendirilmiştir. Hastaların %52.8'inde anormal EKG değişikliği saptanmış ve 9.9 yıl takip sonrasında %28.3 eksitus olmuştur. Çalışmada sağ dal bloğu hastaların %2.6'sında görülmüş ve bağımsız mortalite risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (104). Bizim çalışmamızda SSc'li hasta grubunda sağ dal bloğu %5 oranında saptandı ve bu hastalarda kardiyak tutulumun yanı sıra sağ dal bloğuna neden olabilecek PAH tanısı da mevcuttu.

Yüksek doz intravenöz kortikosteroid kullanımı ile kardiyak aritmilerin geliştiğine dair birçok vaka bulunmaktadır (129-131). Çalışmamızda yüksek doz intravenöz kortikosteroid kullanımı olmadığı için kardiyak aritmiler ile ilişkisi değerlendirilemedi.

Metotreksat romatolojik hasta grubunda yaygın kullanılan, hastalık modifiye edici ajanların arasında bulunan ve anti-kanser tedavisinde yeri olan bir ilaçtır. Metotreksat SSc hastalarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Metotreksat kullanımı sonrası sağ dal bloğu gelişen vakalar mevcuttur (132). Çalışmamızda SSc hastalarının %10'unda metotreksat kullanımı mevcuttu. Metotreksat kullanımı ile sağ dal bloğu görülmesi arasında bağlantı saptanamadı ($p>0.05$).

QT aralığının uzaması ve artmış QT dispersiyonu ventriküler aritmiler ve ani kardiyak ölüm için risk taşıyabilmektedir (133, 134). Ventriküler repolarizasyonun bozulmasında iki önemli fizyopatoloji mekanizmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir; otonom sinir sistemi disfonksiyonu ile kardiyak innervasyonun bozulması ve miyokardiyal hasara bağlı ventriküler geri dönüş zamanında uzamasıdır (134, 135). Rotterdam çalışmasında 5812 sağlıklı, 55 yaş üstü bireylerin 4 yıllık takibi sonunda; QTc dispersiyonu > 60 ms üzerinde olanlarda 2 kat daha fazla kardiyak ölüm görüldüğü belirtilmiştir (109). SSc'de otonomik nöropati, miyokardiyal fibrozis ve ileti sistemi fibrozisine bağlı QT aralığının arttığı düşünülmektedir (136). Sgreccia ve ark. yürüttüğü SSc hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, SSc hastalarında QTc max, QT ve QTc dispersiyonun anlamlı derecede arttığı saptanmıştır (115). Morielli ve ark.'nın çalışmasında, SSc hastalarında QTd aralığının kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gösterilmiştir ($p<0.001$) (137). Çalışmamızda daha önce yapılmış araştırmalar ile benzer şekilde, SSc hastalarında QTc max, QTc min ve QTc aralıklarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi. Bununla birlikte SSc hastalarında QTd ve QTcd aralığının anlamlı oranda arttığı görüldü ($p=0.039$).

Pd intraatriyal ve interatriyal ileti zamanındaki uzamaları ve miyokard aktivasyonundaki bölgesel değişiklikleri göstermektedir. İnteratriyal ve intraatriyal ileti zamanında uzamanın, atriyal fibrilasyon eğilimini arttırdığı düşünülmektedir (116). Ayrıca sol atriyumda yapısal değişikliklerin olması, atriyal kontraksiyonu azaltarak paroksizmal atriyal fibrilasyona yatkınlık oluşturmakta ve Pd aralığını arttırmaktadır (138). SSc hastalarında atriyal aritmilerin ve Pd arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Can ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada, SSc hastalarında Pd ve Pmax değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (117). Benzer şekilde yapılan başka bir çalışmada SSc hastalarında Pd değeri kontrol grubuna göre yüksek saptanırken; QTc dispersiyon, QTc max ve QTc min değerlerinde farklılık tespit edilmemiştir (12). Çalışmamızda ise Pd değerinde iki grup arasında farklılık görülmezken; QTc, QTc max, QTc min ve QTd değerlerinin SSc hastalarında anlamlı derecede arttığı tespit edildi (sırasıyla $p=0.69$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.039$).

Kardiyak tutulum SSc'nin her iki hastalık tipinde de sıklıkla görülmekte ancak dkSSc'de daha sık rastlanmaktadır (139). Yaptığımız çalışmada kardiyak tutulum her iki alt tipte de benzer oranda saptandı. Kardiyak tutulum ile serolojinin değerlendirildiği çalışmalar mevcuttur. Almanya'da yapılan bir çalışmada anti-Scl 70 antikoru pozitif SSc hastalarında daha sık anormal EKG değişiklikleri saptanırken; Danimarka'da yapılan bir çalışmada, anti-Scl 70 pozitifliği ile EKG değişiklikleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (139, 140). Benzer şekilde Hesselstrand ve ark. yaptıkları çalışmada, ANA ile anormal EKG değişiklikleri arasında ilişki saptanamamıştır (141) Bizim çalışmamızda ise anti-Scl 70 antikoru ve diğer otoantikorlar ile anormal EKG bulguları arasında ilişki saptanmadı. Çok merkezli, SSc'de organ tutulumları ile klinik risk faktörlerinin değerlendirildiği EULAR ve EUSTAR çalışmasında, hastalık başlangıç yaşının geç olması kardiyak tutulum için risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (142). Bu araştırmayı destekler şekilde, çalışmamızda kardiyak tutulum daha geç yaşta başlayan SSc hastalarında anlamlı şekilde daha fazla görüldüğü saptandı ($p=0.038$).

Çalışmamızda SSc tanılı hastalarda ANA pozitifliği ve ANA boyanma özellikleri değerlendirildi. Çalışmada SSc hastalarının %95'inde ANA pozitifliği saptandı ve ANA pozitif hastaların %42.5'inde benekli boyanma ve %35'inde nükleolar ve sentromerik boyanma tespit edildi. Bu konuda yapılmış geçmiş zamanlı 3 çalışmada, SSc'de en sık ANA boyanmasının benekli olduğu gösterilmiştir (143-145). 232 SSc tanılı hastanın ANA'ların değerlendirildiği bir çalışmada, çalışmamızla benzer oranla ANA pozitifliği %84 olduğu görülmüş ve yine benzer şekilde en sık benekli boyanma saptanmıştır. Aynı çalışmada, skSSc'de ANA boyanma özelliklerinde sentromerik boyamanın daha sık olduğu; dkSS'de nükleolar ve benekli boyanmanın anlamlı şekilde arttığı belirtilmiş ve nükleolar boyanma ile pulmoner fibrozis ve kardiyomegali arasında ilişki saptanmıştır (141) Çalışmamızda ANA boyanma özellikleri iki alt hastalık tipinde de benzer dağılıma sahip olduğu görüldü. ANA boyanma özellikleri ile organ tutulumu arasında ilişki değerlendirilmesinde, GİS tutulumu olan hastalarda nükleolar boyanma; akciğer tutulumu olan hastalarda homojen, benekli, nükleolar boyanma özellikleri anlamlı

olarak yüksek saptandı. Akciğer tutulumu olmayan hastalarda ise sentromerik boyanma özelliğinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.001$).

Yayınlanan birçok literatürde ANA spesifik antikorlar ile SSc alt tipleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. skSSc'de ASA pozitifliği sık rastlanırken; dkSSc'de ise genellikle anti-Scl 70 antikor pozitifliği saptanmaktadır (120). Ancak bizim çalışmamızda SSc her iki alt tip ile spesifik antikorlar karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık bulunamadı. Sonucun diğer çalışmalarla benzer bulunmamasının nedeni hasta sayımızın kısıtlı olmasından dolayı farklı çıktığını düşünüyoruz.

SSc'ye bağlı en sık mortalite nedenleri pulmoner fibrozis ve PAH'dır (10). SSc'li hastalarda organ tutulumunda klinik risklerin araştırıldığı EUSTAR çalışmasında saptanan, İAH ile ilgili önemli sonuçlar; İAH'nın daha fazla oranla dkSSc'de ve daha az oranla skSSc'de görülmüştür ve pulmoner fibrozis için anti-Scl 70 antikor pozitifliği risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (148). Literatürlerde pulmoner fibrozisde anti-Scl 70 antikor pozitifliğinin anlamlı olarak görüldüğü birçok çalışma bulunmaktadır (141, 149, 150). Çalışmamızda benzer şekilde İAH, dkSSc hastalarında daha fazla oranla görüldüğü tespit edildi. Önceki yapılan çalışmalarla uyumlu olarak, İAH olan hastalarda anti-Scl 70 pozitifliği diğer antikorlara göre anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p<0.001$).

SSc'nin en ciddi komplikasyonlarından biri PAH'dır. ASA, PAH gelişimi için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Ancak PAH mortalite riski ile otoantikorlar arasında ilişki henüz bilinmemektedir (151). Hinchcliff ve ark. çalışmasında, PAH tanısı olan SSc hastalarında en sık ASA ve ANA nukeolar boyanma pozitifliği gösterilmiştir (152). Çalışmamızda hastaların %35'inde PAH saptandı ve dkSSc tanılı hastalar ile skSSc tanılı hastalar karşılaştırıldığında, dkSSc tanılı hastalarda PAH varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.029$). Bunun yanı sıra PAH ile otoantikorlar arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Bu sonucun nedeni de hasta sayısının yeterli olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

SSc'de GİS tutulumu hastaların %70-90'ında görülmekte ve her iki alt tipte de benzer sıklıkla bulunmaktadır (153). Wielosz ve ark. çalışmasında, GİS tutulumu; özellikle dkSSc alt tipinde anlamlı oranda fazla görüldüğü belirtilmiştir (154). Çalışmamızda SSc hastalarının %15'inde GİS tutulumu saptanırken dkSSc'de anlamlı oranda daha sık olduğu tespit edildi. Çalışmada GİS tutulumunun diğer yapılan çalışmalara oranla daha az saptanmasının bir nedeni, hasta grubundaki bireylerin mevcut tetkiklerinin değerlendirilmiş olması nedeni ile asemptomatik olup görüntüleme yapılmayan hastalarda GİS tutulumunu yok kabul ettiğimiz için olabileceğini düşünüyoruz.

GİS tutulumu ile otoantikorların ilişkilerinin değerlendirildiği çalışmalarda, ciddi GİS tutulumunda anti-U3RNP ve Th/To antikorlarının arttığı tespit edilmiştir (93). Çalışmamızda rutin tetiklerde bakılmayan bu antikorlar değerlendirilemedi. İlginç bir sonuç olarak GİS tutulumu olan hastalarda Scl 70 antikor pozitifliği anlamlı şekilde yüksek saptandı ($p=0.016$). Literatürlerde Scl 70 antikor pozitifliği ile GİS tutulumu sıklığının saptandığı bir çalışma saptanmadı. Bu anlamlı sonucun bir nedeni GİS tutulumu olan hastalarının büyük bir çoğunluğunu anti-Scl 70 pozitifliği daha sık saptanan dkSSc oluşturuyor olması ve dkSSc hasta sayısının azlığından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızın kısıtlı yanlarından biri az sayıda hasta ile değerlendirme yapılmış olmasıdır. Ayrıca çalışmamız kesitsel özellikte ve vaka kontrol grubu şeklinde tasarlanmıştır. Diğer bir kısıtlılık ise çalışmamızın kesitsel özellikte olması nedeni ile araştırdığımız ve anlamlı değişiklikler saptadığımız QT dispersiyonu ve anormal EKG değişikliklerinin SSc'nin hastalık seyri ve aritmiye yatkınlık açısından sebep-sonuç ilişkisinin kurulması prospektif kohort çalışmalara oranla daha güçtür.

6. SONUÇLAR

SSc'de ciddi organ tutulumu ile seyredabilmektedir. Organ tutulumlarına bağlı olarak hastalık mortalitesi artabilmektedir. SSc'ye bağlı ölümlerin en sık nedenlerinden biri kardiyak tutulumdur. Kardiyak tutuluma bağlı gelişen ölümlerin büyük bir kısmını aritmiler oluşturmaktadır. P dalgası ve QT dispersiyonun aritmi gelişimi için bir haberci olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda SSc hasta grubunda anormal EKG bulguları anlamlı derecede fazla saptanmıştır. Bununla birlikte hasta grubunda QT dispersiyonu, QTc max, QTc min ve QTc aralıkları anlamlı olarak uzadığı tespit edilmiştir. Bu anlamlı sonuçlar SSc hastalarında altta yatan patolojiye bağlı olarak aritmiye olan yatkınlığını desteklemektedir. SSc hasta grubunda SVT görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca SSc hasta grubunda EKG ile saptanmayan aritmiler Holter EKG ile tespit edilmiştir. SSc'nin ileri yaşta başlaması ile kardiyak tutulum arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Çalışmada SSc hasta grubunun diğer klinik ve laboratuvar özellikleri değerlendirilmiştir ANA boyanma özellikleri ile organ tutulumu arasındaki ilişki değerlendirilmesinde kardiyak tutulumu olanlarda spesifik boyanma özelliği öne çıkmazken; GİS tutulumu olanlarda nükleolar boyanma ve akciğer tutulumu olan hastalarda homojen, benekli ve nükleolar boyanma anlamlı derecede yüksek saptandı. Kardiyak tutulum ile ANA alt tipleri arasında ilişki saptanmazken; anti-Scl 70 antikoru ile akciğer ve GİS tutulumu olan hastalarda anlamlı derecede yüksek saptandı. SSc alt tiplerinde, ANA boyanma özellikleri ve alt tipleri benzer bir dağılıma sahip olduğu görüldü

SSc hastalarında kardiyak tutulum sessiz seyretmekte ve çoğu hastada uzun süre klinik vermemektedir. Ancak mortalitesi yüksek olan kardiyak tutulum açısından SSc hastaları daha dikkatli değerlendirilmelidir. Kardiyak tutuluma bağlı aritmilerin değerlendirilmesinde EKG'ye ek olarak Holter EKG kullanılması daha aydınlatıcı olabilir. Aritmiler açısından dispersiyon değerlendirilmesi aritmiye yatkınlık açısından bilgi verici olabilir. Ancak bu konu ile ilgili daha geniş çaplı ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ÖZET

Sistemik Sklerozisli Hastalarda Kardiyak Aritmiler ve İleti Bozuklukları

Giriş ve Amaç: Sistemik Sklerozise (SSc) bağlı kardiyak tutulum sık gözlenmektedir. SSc ilişkili ölümlerin önemli nedenlerinden biri kardiyak tutulumdur. Kardiyak tutulumda en sık gözlenen mortalite nedeni aritmilerdir. P ve QT dispersiyonu, atriyum ve ventrikülün bölgesel repolarizasyon heterojenitesini göstermektedir. Bu çalışmanın amacı SSc hastalarının elektrokardiyografi, 24 saatlik ambulator ritim holteri, P ve QT dispersiyonu ile kardiyak aritmi ve ileti bozukluklarının değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem: Araştırmaya Amerikan Romatoloji Koleji ve Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği Sistemik Skleroz tanı kriteri ile tanı alan 40 hasta dahil edildi. Hasta grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip 40 sağlıklı birey kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki bireyler 12 derivasyon elektrokardiyografi (EKG) ve 24 saatlik ambulator ritim holteri (Holter EKG) ile değerlendirildi. EKG'lerin maksimum (max) ve minimum (min) P dalgası, QT aralığı ve düzeltilmiş QT (QTc) aralığı ölçülerek; P dalga dispersiyon (Pd), QT dispersiyonu (QTd) ve QTc dispersiyonu (QTcd) hesaplandı.

Bulgular: SSc tanılı hastaların yaş ortalaması 50.90 ± 13.91 yıl olup %92.5'i kadındı. Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin ise yaş ortalaması 51.42 ± 8.94 yıl olup yine %92.5'i kadındı. Hastaların %27.5'inde anormal EKG bulgusu saptandı ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi ($p=0.019$). SSc hastalarının EKG değerlendirilmesinde; %15'inde sol anterior fasiküler blok, %10'unda ventriküler erken vuru (VEV), %5'inde 1. Derece atrioventriküler blok, %2.5' inde V4-V6 derivasyonlarında T dalgası negatifliği saptandı. SSc hastaları ile kontrol grubu arasında dispersiyon değerlendirilmesinde, P dispersiyonunda anlamlı bir fark saptanmazken; QTd, QTc, QTcd, QTc min ve QTc max değerleri SSc hastalarında anlamlı derece uzadığı saptandı (sırasıyla $p=0.69$; $p=0.039$; $p=0.021$; $p<0.001$; $p<0.001$). Holter EKG değerlendirmesinde SSc tanılı hastalarda kontrol grubuna göre supraventriküler taşikardi (SVT) görülme sıklığı anlamlı olarak yüksek saptandı. SSc hastalarında kardiyak tutulumu olanlarda hastalık başlangıç yaşının, tutulum olmayan hastalara göre daha geç olduğu tespit edildi ($p=0.038$) ANA

boyanma ve ANA alt tiplerin organ tutulumu ve SSc alt tipleri arasındaki ilişkinin değerlendirmesinde, kardiyak tutulum ve her iki alt tipte benzer dağılıma sahipken; gastrointestinal tutulumu olanlarda nukleolar boyanma ve anti-Scl 70 antikoru pozitifliği anlamlı olarak yüksek saptandı. Akciğer tutulumu olan hastalarda da anti-Scl 70 antikoru ve homojen, nukleolar ve benekli boyanma anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi.

Tartışma ve Sonuç: SSc hastalarında kardiyak tutulum sessiz seyretmekte ancak mortalitesi yüksek olması nedeniyle hastalar daha dikkatli değerlendirilmelidir. Kardiyak tutulumu bağlı aritmilerin değerlendirilmesinde EKG'ye ek olarak Holter EKG kullanılması daha aydınlatıcı olabilir. Bu çalışmada SSc tanılı hastalarda anormal EKG değişiklikleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık rastlandı ve Holter EKG değerlendirmesinde ise EKG'de saptanmayan aritmilerden SVT'nin görülme sıklığı anlamlı olarak SSc tanılı hastalarında yüksek saptandı. Aritmiler açısından dispersiyon değerlendirilmesi aritmiye yatkınlık açısından bilgi verici olabilir. Çalışmamızda QTd QTc ve QTcd aralıkları sağlıklı kontrollere göre SSc tanılı hastalarda daha uzun olduğu gösterildi. Ancak bu konu ile ilgili daha geniş çaplı ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Aritmi, Anormal EKG bulgusu, P dalga dispersiyonu, QT dispersiyonu, sistemik skleroz

SUMMARY

Cardiac Arrhythmias and Conduction Disorders in Systemic Sclerosis

Introduction: SSc associated heart involvement is frequently observed in clinical practice. One of the major causes of SSc related deaths is cardiac involvement. Most common cause of mortality in heart involvement is arrhythmias. P wave and QT dispersions reflect the regional heterogeneity of atrial and ventricular repolarization. Prolongation of dispersion is thought to be predisposed to arrhythmias. The aim of this study is to evaluate cardiac arrhythmias and conduction disorders in SSc with electrocardiogram, 24 hour ambulatory rhythm holter monitorization, P and QT dispersion.

Material and Method: Forty patients diagnosed with 2013 American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism Classification for SSc were included in the study. Forty healthy person who have similar sociodemographic characteristics were included in the study as control group. All individuals participating in the study were evaluated with 12 lead electrocardiography (ECG) and 24 hour ambulatory rhythm holter (Holter ECG). By measuring maximum (max) and minimum (min) P wave, QT and corrected QT (QTc) interval of each electrocardiography, P wave dispersion (Pd), QT dispersion (QTd) and QTc dispersion (QTcd) were calculated.

Results: The mean age of patients with SSc was 50.90 ± 13.91 years and 92.5% were female. The healthy individuals in the control group had a mean age of 51.42 ± 8.94 years and 92.5% were female. Abnormal ECG finding were detected in 27.5% of the patients and it was found that they were significantly higher than the control group ($p=0.019$). During ECG evaluation of patients, 15% left anterior fascicular block, 10% ventricular premature beat (VPB), 5% first degree atrioventricular block and 2.5% T wave negativity in V4-V6 derivation were found. Evaluation of dispersion between SSc patient and control group, QTd, QTc, QTcd, QT max and QTc min values were found to be significantly higher in SSc patients whereas no significant difference was found in P wave dispersion (respectively $p=0.039$; $p<0.001$; $p=0.021$; $p<0.001$; $p<0.001$; $p=0.69$). Frequency of supraventricular tachycardia (SVT) was significantly higher in SSc patients than control group on Holter ECG evaluation. The age onset of disease was found to be later in patients who had a cardiac

involvement than patients without cardiac involvement ($p=0,038$). Evaluation of ANA staining pattern and ANA specific types between organ involvements and SSc subtypes, similar distribution were seen in cardiac involvement and SSc subtypes. However ANA nucleolar pattern and anti-Scl 70 were found significantly higher in gastrointestinal involvement and also in patients with pulmonary involvement, ANA nucleolar, homogeneous, speckled pattern and anti-Scl antibody were detected higher.

Discussion and Conclusions: SSc associated cardiac involvement is clinically silent but patients should be carefully assessed because of high mortality. The use of Holter ECG in addition to ECG in evaluating arrhythmias due to cardiac involvement may be more informative. In this study, abnormal ECG changes were more frequent in patients with SSc than control group and also in the Holter ECG evaluation, incidence of SVT from arrhythmia not detected in the ECG was significantly higher in patients with SSc. Dispersion assessment for arrhythmias may be informative in terms of arrhythmias susceptibility. In our study, QTd, QTc and QTcd intervals were shown to be longer in patients with SSc than healthy individuals. However there is a need for more extensive and comprehensive work on this subject.

Keywords: Arrhythmia, Abnormal ECG finding, P wave dispersion, QT dispersion, Systemic Sclerosis

KAYNAKÇA

1. Denton CP, Black CM. Scleroderma—clinical and pathological advances. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2004;18(3):271-90.
2. White B. Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1996;22(4):695-708.
3. Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Költő G, et al. The impact of cardio-pulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology*. 2012;ker357.
4. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis: clinical and pathologic features of 35 patients. *The American journal of medicine*. 1976;61(3):361-6.
5. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2012;51(6):1017-26.
6. Follansbee W, Miller T, Curtiss E, Orie J, Bernstein R, Kiernan J, et al. A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *The Journal of rheumatology*. 1990;17(5):656-62.
7. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol*. 2014;6(9):993-1005.
8. Roberts NK, Cabeen WR, Moss J, Clements PJ, Furst DE. The prevalence of conduction defects and cardiac arrhythmias in progressive systemic sclerosis. *Annals of internal medicine*. 1981;94(1):38-40.

9. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA, et al. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *The American journal of medicine*. 1988;84(6):1007-15.
10. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2010;annrheumdis114264.
11. Ferri C, Bernini L, Bongiorno MG, Levorato D, Viegì G, Bravi P, et al. Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients. *Arthritis & Rheumatology*. 1985;28(11):1259-66.
12. Karaahmet T, Tigen K, Gurel E, Takir M, Avcı A, Cevik C, et al. Impact of systemic sclerosis on electromechanical characteristics of the heart. *Heart and vessels*. 2010;25(3):223-8.
13. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: A twenty- year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(12):3902-12.
14. LeRoy E, Black C, Fleischmaier R, Jablonska S, Krieg T, Medsger Jr T, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1999;15(2):202-5.
15. Silman AJ. Scleroderma. *Baillière's clinical rheumatology*. 1995;9(3):471-82.
16. Scussel Lonzetti L, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich É, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification

criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(3):735-6.

17. Castro SV, Jimenez SA. Biomarkers in systemic sclerosis. *Biomarkers in medicine*. 2010;4(1):133-47.

18. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Frontiers in immunology*. 2015;6:272.

19. Mayes MD, Lacey JV, Beebe- Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(8):2246-55.

20. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Current opinion in rheumatology*. 2012;24(2):165-70.

21. Korn JH. Scleroderma: a treatable disease. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2003;70(11):954, 6, 8 passim-, 6, 8 passim.

22. Fuschiotti P. Current perspectives on the immunopathogenesis of systemic sclerosis. *ImmunoTargets and Therapy*. 2016;5:21.

23. Luo Y, Wang Y, Wang Q, Xiao R, Lu Q. Systemic sclerosis: genetics and epigenetics. *Journal of autoimmunity*. 2013;41:161-7.

24. Broen JC, Coenen MJ, Radstake TR. Genetics of systemic sclerosis: an update. *Current rheumatology reports*. 2012;14(1):11-21.

25. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis

(scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis & Rheumatology*. 2001;44(6):1359-62.

26. Arnett FC, Reveille JD, Goldstein R, Pollard KM, Leaird K, Smith EA, et al. Autoantibodies to fibrillarin in systemic sclerosis (scleroderma). An immunogenetic, serologic, and clinical analysis. *Arthritis & Rheumatology*. 1996;39(7):1151-60.

27. Fanning G, Welsh K, Bunn C, Du Bois R, Black C. HLA associations in three mutually exclusive autoantibody subgroups in UK systemic sclerosis patients. *Rheumatology*. 1998;37(2):201-7.

28. Jin J, Chou C, Lima M, Zhou D, Zhou X. Systemic sclerosis is a complex disease associated mainly with immune regulatory and inflammatory genes. *The open rheumatology journal*. 2014;8(1).

29. Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, Martin J-E, Alizadeh BZ, Palomino-Morales R, et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nature genetics*. 2010;42(5):426-9.

30. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmunity reviews*. 2008;8(1):36-40.

31. Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D, Bason C, Navone R, Tamassia N, et al. Antibodies against human cytomegalovirus in the pathogenesis of systemic sclerosis: a gene array approach. *PLoS Med*. 2005;3(1):e2.

32. Muryoi T, Kasturi K, Kafina M, Cram D, Harrison L, Sasaki T, et al. Antitopoisomerase I monoclonal autoantibodies from scleroderma patients and tight skin mouse interact with similar epitopes. *Journal of Experimental Medicine*. 1992;175(4):1103-9.

33. Ferri C, Longombardo G, Azzi A, Zakrzewska K. Parvovirus B19 and systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*. 1999;17(2):267-8.
34. Kalabay L, Fekete B, Czirják L, Horváth L, Doha MR, Veres A, 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):250-6.
35. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Current opinion in rheumatology*. 2000;12(6):520-6.
36. McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *International archives of occupational and environmental health*. 2010;83(7):763-9.
37. Hochberg M, Perlmutter D. The association of augmentation mammoplasty with connective tissue disease, including systematic sclerosis (scleroderma): a meta-analysis. *Immunology of Silicones*: Springer; 1996. p. 411-7.
38. Maître A, Hours M, Bonnetterre V, Arnaud J, Arslan MT, Carpentier P, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(12):2395-401.
39. Veltman G, Lange CE, Jühe S, Stein G, Bachner U. Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1975;246(1):6-17.
40. Wu M, Varga J. In perspective: murine models of scleroderma. *Current rheumatology reports*. 2008;10(3):173-82.
41. Finch W, Rodnan G, Buckingham R, Prince R, Winkelstein A. Bleomycin-induced scleroderma. *The Journal of rheumatology*. 1979;7(5):651-9.

42. De Angelis R, Bugatti L, Cerioni A, Del Medico P, Filosa G. Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clinical rheumatology*. 2003;22(1):49-52.
43. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *The Lancet*. 1998;351(9102):559-62.
44. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(17):1186-91.
45. Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(11):2737-47.
46. Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(8):453-60.
47. Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin Lc, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2003;2(3):152-7.
48. Luzina IG, Atamas SP, Wise R, Wigley FM, Choi J, Xiao HQ, et al. Occurrence of an activated, profibrotic pattern of gene expression in lung CD8+ T cells from scleroderma patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(8):2262-74.
49. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdts S, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity*. 2014;41(1):14-20.

50. Sato S, Hayakawa I, Hasegawa M, Takehara K, Fujimoto M. Function blocking autoantibodies against matrix metalloproteinase-1 in patients with systemic sclerosis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;120(4):542-7.
51. Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *The Journal of Immunology*. 2000;165(11):6635-43.
52. Toubi E, Kessel A, Grushko G, Sabo E, Rozenbaum M, Rosner I. The association of serum matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor levels with scleroderma disease severity. *Clinical and experimental rheumatology*. 2002;20(2):221-4.
53. Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. *Am Fam Physician*. 2008;78(8):961-8.
54. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, LeRoy EC. Prevalence of Raynaud phenomenon in the general population: a preliminary study by questionnaire. *Journal of chronic diseases*. 1986;39(6):423-7.
55. Botzoris V, Drosos AA. Management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(4):341-6.
56. Medsger TA. Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2003;29(2):255-73.
57. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis & Rheumatology*. 1979;22(2):130-40.

58. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009;48.
59. Torres JE, Sánchez JL. Histopathologic differentiation between localized and systemic scleroderma. *The American journal of dermatopathology*. 1998;20(3):242-5.
60. Varga J. Overview of the clinical manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in adults.[consultado em 30/4/2015]. www.uptodate.com/contents/overview-of-the-clinical-manifestations-of-systemic-sclerosis-scleroderma-in-adults.
61. Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, Zee B, Steen V, Brennan P, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *The Journal of Rheumatology*. 1993;20(11):1892-6.
62. Clements PJ, Furst DE, Campion DS, Bohan A, Harris R, Levy J, et al. Muscle disease in progressive systemic sclerosis. Diagnostic and therapeutic considerations. *Arthritis & Rheumatology*. 1978;21(1):62-71.
63. Rosato E, Rossi C, Salsano F. Dropped head syndrome and systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*. 2009;76(3):301-3.
64. Allanore Y, Meune C, Vonk M, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of systemic sclerosis patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009.
65. Aliko A, Ciancaglini R, Alushi A, Tafaj A, Ruci D. Temporomandibular joint involvement in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2011;40(7):704-9.
66. Ostojić P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2006;25(4):453-7.

67. Serup J, Hagdrup H, Tvedegaard E. Bone mineral content in systemic sclerosis measured by photonabsorptiometry. *Acta dermato-venereologica*. 1982;63(3):235-7.
68. Montagna G, Vatti M, Valentini G, Tirri G. Osteopenia in systemic sclerosis. Evidence of a participating role of earlier menopause. *Clinical rheumatology*. 1991;10(1):18-22.
69. Avouac J, Koumakis E, Toth E, Meunier M, Maury E, Kahan A, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arthritis care & research*. 2012;64(12):1871-8.
70. Misra DP, Chowdhury AC, SanatPhatak VDPM, SanatPhatak V. Name of journal: *World Journal of Rheumatology* ESPS Manuscript NO: 17931 Manuscript Type: Review Scleroderma: Not an orphan disease any more.
71. Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W. Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatology international*. 2012;32(1):165-8.
72. Tiev KP, Cabane J. Digestive tract involvement in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2011;11(1):68-73.
73. Howe S, Eaker EY, Sallustio JE, Peebles C, Tan EM, Williams Jr R. Antimyenteric neuronal antibodies in scleroderma. *Journal of Clinical Investigation*. 1994;94(2):761.
74. Sallam H, McNearney T, Chen JZ. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;23(6):691-712.

75. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Current rheumatology reports*. 2012;14(1):22-9.
76. Balbir- Gurman A, Brook O, Chermesh I, Braun- Moscovici Y. Pneumatosis cystoides intestinalis in scleroderma- related conditions. *Internal medicine journal*. 2012;42(3):323-9.
77. Katzka DA, Reynolds JC, Saul SH, Plotkin A, Lang CA, Ouyang A, et al. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus in scleroderma. *The American journal of medicine*. 1987;82(1):46-52.
78. Leighton JA, Valdovinos MA, Pemberton JH, Rath DM, Camilleri M. Anorectal dysfunction and rectal prolapse in progressive systemic sclerosis. *Diseases of the colon & rectum*. 1993;36(2):182-5.
79. Imura-Kumada S, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Encabo S, Shums Z, et al. High prevalence of primary biliary cirrhosis and disease-associated autoantibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Modern rheumatology*. 2012;22(6):892-8.
80. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, Black CM, Denton CP, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut*. 2006;55(3):388-94.
81. Nadkar MY, Desai NK. Lung Involvement In Systemic Sclerosis. *Medicine*. 2011:299.
82. Minai OA, Dweik RA, Arroliga AC. Manifestations of scleroderma pulmonary disease. *Clinics in chest medicine*. 1998;19(4):713-31.

83. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölzleitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*. 1990;176(3):755-9.
84. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, Cramer D, Hansell DM, Denton CP, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis & Rheumatology*. 2007;56(6):2005-12.
85. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *The Journal of Rheumatology*. 2006;33(2):269-74.
86. Overbeek M, Vonk M, Boonstra A, Voskuyl A, Vonk-Noordegraaf A, Smit E, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *European Respiratory Journal*. 2009;34(2):371-9.
87. Williams MH, Das C, Handler CE, Akram MR, Davar J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart*. 2006;92(7):926-32.
88. Katzen JB, Raparia K, Agrawal R, Patel JD, Rademaker A, Varga J, et al. Early stage lung cancer detection in systemic sclerosis does not portend survival benefit: a cross sectional study. *PloS one*. 2015;10(2):e0117829.
89. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger TA. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(4):649-55.
90. Penn H, Howie A, Kingdon E, Bunn C, Stratton R, Black C, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *Qjm*. 2007;100(8):485-94.

91. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2003;29(2):315-33.
92. Gibney EM, Parikh CR, Jani A, Fischer MJ, Collier D, Wiseman AC. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(12):2027-31.
93. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis & Rheumatism*. 2000;43(11):2437-44.
94. Vlachoyiannopoulos PG, Dafni UG, Pakas I, Spyropoulou-Vlachou M, Stavropoulos-Giokas C, Moutsopoulos HM. Systemic scleroderma in Greece: low mortality and strong linkage with HLA-DRB1* 1104 allele. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(5):359-67.
95. Valentini G, Vitale DF, Giunta A, Maione S, Gerundo G, Arnese M, et al. Diastolic abnormalities in systemic sclerosis: evidence for associated defective cardiac functional reserve. *Annals of the rheumatic diseases*. 1996;55(7):455-60.
96. Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore Y, Kuwana M. *Scleroderma: From pathogenesis to comprehensive management*: Springer; 2016.
97. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(Suppl 3):iii45-iii8.
98. Chu S-Y, Chen Y-J, Liu C-J, Tseng W-C, Lin M-W, Hwang C-Y, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *The American journal of medicine*. 2013;126(11):982-8.
99. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2008;34(1):181-90.

100. Gowda RM, Khan IA, Sacchi TJ, Vasavada BC. Scleroderma pericardial disease presented with a large pericardial effusion a case report. *Angiology*. 2001;52(1):59-62.
101. Subramanian SR, Akram R, Velayati A, Chadow H. New development of cardiac tamponade on underlying effusive–constrictive pericarditis: an uncommon initial presentation of scleroderma. *BMJ case reports*. 2013;2013:bcr2013010254.
102. Assassi S, Del Junco D, Sutter K, McNearney TA, Reveille JD, Karnavas A, et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(10):1403-11.
103. Clements PJ, Furst DE, Cabeen W, Tashkin D, Paulus HE, Roberts N. The relationship of arrhythmias and conduction disturbances to other manifestations of cardiopulmonary disease in progressive systemic sclerosis (PSS). *The American journal of medicine*. 1981;71(1):38-46.
104. Draeger HT, Assassi S, Sharif R, Gonzalez EB, Harper BE, Arnett FC, et al. Right bundle branch block: a predictor of mortality in early systemic sclerosis. *PloS one*. 2013;8(10):e78808.
105. Kettunen R, Huikuri H, Oikarinen A, Takkunen J. Methotrexate-linked ventricular arrhythmias. *Acta dermato-venereologica*. 1995;75(5):391-2.
106. Rautaharju PM. QT and dispersion of ventricular repolarization: the greatest fallacy in electrocardiography in the 1990s. *Circulation*. 1999;99(18):2476c-9.
107. Malik M, Batchvarov VN. Measurement, interpretation and clinical potential of QT dispersion. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(6):1749-66.

108. Surawicz B. Will QT Dispersion Play a Role in Clinical Decision- Making? *Journal of cardiovascular electrophysiology*. 1996;7(8):777-84.
109. De Bruyne M, Hoes A, Kors J, Hofman A, Van Bommel J, Grobbee D. QTc dispersion predicts cardiac mortality in the elderly. *Circulation*. 1998;97(5):467-72.
110. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians. *Circulation*. 2000;101(1):61-6.
111. Helming H, Holm E, Jun L, Torp-Pedersen C, Kober L, Kircshoff M, et al. The prognostic value of QT interval and QT dispersion in all cause and cardiac mortality and morbidity in a population of danish citizens. *Eur Heart J*. 1998;19:1391-13401998.
112. Cindas A, Gökçe-Kutsal Y, Tokgözoğlu L, Karanfil A. QT dispersion and cardiac involvement in patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2002;31(1):22-6.
113. Yavuz B, Atalar E, Karadag O, Tulumen E, Ozer N, Akdogan A, et al. QT dispersion increases in patients with systemic lupus erythematosus. *Clinical rheumatology*. 2007;26(3):376-9.
114. Göldeli Ö, Ural D, Komsuoğlu B, Ağaçdiken A, Dursun E, Çetinarslan B. Abnormal QT dispersion in Behçet's disease. *International journal of cardiology*. 1997;61(1):55-9.
115. Sgreccia A, Morelli S, Ferrante L, Perrone C, De Marzio P, De Vincentiis G, et al. QT interval and QT dispersion in systemic sclerosis (scleroderma). *Journal of internal medicine*. 1998;243(2):127-32.

116. Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, et al. Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *American heart journal*. 1998;135(5):733-8.
117. Can I, Onat AM, Aytemir K, Akdogan A, Ureten K, Kiraz S, et al. Assessment of atrial conduction in patients with scleroderma by tissue Doppler echocardiography and P wave dispersion. *Cardiology*. 2007;108(4):317-21.
118. Kallenberg C. Anti-centromere antibodies (ACA). *Clinical rheumatology*. 1990;9(1):136-40.
119. Czömpöly T, Simon D, Czirják L, Németh P. Anti-topoisomerase I autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2009;8(8):692-6.
120. Grassegger A, Pohla-Gubo G, Frauscher M, Hintner H. Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis. *WMW Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2008;158(1):19-28.
121. Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmunity reviews*. 2003;2(4):181-91.
122. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. *The American journal of cardiology*. 1993;72(6):B23-B5.
123. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *The American journal of medicine*. 1969;46(3):428-40.
124. Seferović P, Ristić A, Maksimović R, Simeunović D, Ristić G, Radovanović G, et al. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology*. 2006;45(suppl 4):iv39-iv42.

125. Nordin A, Björnådal L, Larsson A, Svenungsson E, Jensen-Urstad K. Electrocardiography in 110 patients with systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with population-based controls. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2014;43(3):221-5.
126. Conen D, Adam M, Roche F, Barthelemy J-C, Dietrich DF, Imboden M, et al. Premature atrial contractions in the general population: frequency and risk factors. *Circulation*. 2012:CIRCULATIONAHA.112.112300.
127. Southall DP, Richards J, Mitchell P, Brown D, Johnston P, Shinebourne E. Study of cardiac rhythm in healthy newborn infants. *British heart journal*. 1980;43(1):14-20.
128. Rossi A. Twenty-four-hour electrocardiographic study in the active very elderly. *Cardiology*. 1987;74(2):159-66.
129. Klein-Gitelman M, Pachman L. Intravenous corticosteroids: adverse reactions are more variable than expected in children. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(10):1995-2002.
130. Taylor MR, Gaco D. Symptomatic sinus bradycardia after a treatment course of high-dose oral prednisone. *The Journal of emergency medicine*. 2013;45(3):e55-e8.
131. Tvede N, Nielsen LP, Andersen V. Bradycardia after high-dose intravenous methylprednisolone therapy. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1986;15(3):302-4.
132. Thonhofer R, Kriessmayr M, Thonhofer U, Wipfler E, Uitz E, Bahadori B. Right bundle branch block induced by low- dose methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2007;36(3):241-2.

133. Schwartz P, Wolf S. QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1978;57(6):1074-7.
134. Glancy JM, Garratt CJ, de Bono D, Woods K. QT dispersion and mortality after myocardial infarction. *The Lancet*. 1995;345(8955):945-8.
135. see von Arnim Th AG. BEXTON R S (& Vallin H, Camm A J) Diurnal variation of the QT interval: influence of the autonomic nervous system 694 P.
136. Dessein PH, Joffe BI, Metz RM, Millar DL, Lawson M, Stanwix AE. Autonomic dysfunction in systemic sclerosis: sympathetic overactivity and instability. *The American journal of medicine*. 1992;93(2):143-50.
137. Morelli S, Sgreccia A, Ferrante L, Barbieri C, Bernardo ML, Perrone C, et al. Relationships between electrocardiographic and echocardiographic findings in systemic sclerosis (scleroderma). *International journal of cardiology*. 1996;57(2):151-60.
138. Tükek T, Akkaya V, Atilgan D, Demirel Ş, ÖZCAN M, Güven Ö, et al. Effect of left atrial size and function on P- wave dispersion: A study in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Clinical cardiology*. 2001;24(10):676-80.
139. Hunzelmann N, Genth E, Krieg T, Lehmacher W, Melchers I, Meurer M, et al. The registry of the German Network for Systemic Scleroderma: frequency of disease subsets and patterns of organ involvement. *Rheumatology*. 2008;47(8):1185-92.
140. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, Van Venrooij W, Høier-Madsen M, Wiik A, et al. Clinical features and serum antinuclear antibodies in 230 Danish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 1998;37(1):39-45.

141. Hesselstrand R, Scheja A, Shen G, Wiik A, Åkesson A. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2003;42(4):534-40.
142. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PloS one*. 2016;11(10):e0163894.
143. Rothfield NF, Rodnan GP. Serum antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatology*. 1968;11(5):607-17.
144. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Moroi Y, Fritzler M, Peebles C. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 1980;23(6):617-25.
145. Steen VD, Powell DL, Medsger TA. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 1988;31(2):196-203.
146. Salazar GA, Assassi S, Wigley F, Hummers L, Varga J, Hinchcliff M, et al., editors. Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2015: Elsevier.
147. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(5):R172.
148. Walker U, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a

report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(6):754-63.

149. Harvey G, Butts S, Rands A, Patel Y, McHugh N. Clinical and serological associations with anti-RNA polymerase antibodies in systemic sclerosis. *Clinical and experimental immunology*. 1999;117:395-402.

150. Bunn C, Denton C, Shi-Wen X, Knight C, Black C. Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 1998;37(1):15-20.

151. Steen VD, editor *Autoantibodies in systemic sclerosis*. Seminars in arthritis and rheumatism; 2005: Elsevier.

152. Hinchcliff M, Khanna S, Hsu VM, Lee J, Almagor O, Chang RW, et al., editors. *Survival in systemic sclerosis–pulmonary arterial hypertension by serum autoantibody status in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS) Registry*. Seminars in arthritis and rheumatism; 2015: Elsevier.

153. Thoua NM, Bunce C, Brough G, Forbes A, Emmanuel AV, Denton CP. Assessment of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis in a UK tertiary referral centre. *Rheumatology*. 2010;49(9):1770-5.

154. Wielosz E, Borys O, Zychowska I, Majdan M. Gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Pol Arch Med Wewn*. 2010;120(4):132-6.

EKLER

EK-1

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sistemik Sklerozlu Hastalarda Kardiyak Aritmiler ve İletim Bozuklukları
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
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:20-847-15	Tarih: 28 Aralık 2015		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

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

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr.Mehmet MELLİ	Farmakoloji	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>M. Melli</i>
Prof.Dr.Irfan SOYKAN	Gastroenteroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Irfan Soykan</i>
Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK	Tıbbi Biyokimya	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Serdar Öztürk</i>
Prof.Dr.Seher DEMİRER	Genel Cerrahi	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>Seher Demirer</i>
Prof.Dr.Şule ŞENGÜL	Nefroloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Şule Şengül</i>
Prof.Dr.İnci İLHAN	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>İnci İlhan</i>
Prof.Dr.Serap SIVRI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Serap Sivri</i>
Prof.Dr.Zarife ŞENOCAK	Hukuk	A.Ü.Hukuk Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>Zarife Şenocak</i>
Prof.Dr.Banu ÇAKIR	Halk Sağlığı	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>Banu Çakır</i>
Doç.Dr.Süha YAĞCIOĞLU	Biyofizik	H.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Süha Yağcıoğlu</i>
Doç.Dr.Derya ÖZTUNA	Biyoistatistik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	<i>Derya Öztuna</i>
Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK	Hematoloji	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Selami Koçak Toprak</i>
Yrd.Doç.Dr.Nüket KUTLAY	Tıbbi Genetik	A.Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Nüket Kutlay</i>
Uz.Dr.Önder İLGİLİ	Tıp Tarihi ve Etik	A.Ü.Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>Önder İlgili</i>
Müdürlük SUTAY	İşletme	-	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>M. SUTAY</i>

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

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

İmza:

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

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sistemik Sklerozlu Hastalarda Kardiyak Aritmiler ve İleti Bozukluklar
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			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözetimsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz. Prospektif, Vaka Kontrol Çalışması			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

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

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
(İmza)
ASLI GİBİDİR
10.6 Ocak 2016

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