

Sistemik sklerozlu hastalarda dijital ülser oluşumu ve periferik nöropati ilişkisinin değerlendirilmesi

Evaluation of relationship between peripheral neuropathy and digital ulcer formation in patients with systemic sclerosis

Levent Kılıç, Ali Akdoğan, Umut Kalyoncu, Ömer Karadağ, Sule Apraş Bilgen, Sedat Kiraz, İhsan Ertenli

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Amaç: Kantitatif Duyu testi (KDT) periferik nöropati tanı ve sınıflandırmasında kullanılan girişimsel olmayan bir yöntemdir. Bu çalışmada sistemik sklerozlu hastalarda KDT yapılarak, periferik ince ve kalın lif tutulumlarının incelenmesi ve dijital ülser oluşumu ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Romatoloji ünitesine Nisan-Eylül 2013 tarihleri arasında başvuran sistemik sklerozlu hastalar çalışmaya alındı. Hastalar ayrıntılı medikal öykü ve fizik muayene ile değerlendirildi. Görüntüleme ve laboratuvar sonuçları, organ tutulumlarına ait bilgiler hastane dosyalarından elde edildi. Kalın ve ince lif tutulumlarının belirlenmesi amacı ile hastalar KDT ile değerlendirildi.

Bulgular: Çalışma 50 (%92 kadın) sistemik skleroz hastası ile yapılmıştır. Ortalama yaşları 47±12 yıl, hastalık süreleri 11,3±7,2 yıl idi. Hastaların %66'sında (33 hasta) dijital ülser/pitting skar öyküsü vardı. KDT değerlendirmesinde hastaların 42'sinde (%84) vibrasyon ve/veya soğuk algı eşiklerinden herhangi birinde anormallik saptandı. Üst ekstremité vibrasyon algı eşiği anormalliği olan hasta sayısı alt ekstremité anormalliği saptanan hasta sayısından fazla idi (%74 vs. %40). KDT anormalliği olan ve olmayan hastalar arasında dijital ülser dahil klinik bulgular açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (hepsi için; p>0,05).

Sonuç: Bu çalışmada, vibrasyon algı eşiğinde belirgin olmak üzere, önemli oranda sistemik sklerozlu hastada KDT anormalliği saptanmıştır. Sistemik sklerozlu hastalarda KDT değerlendirilmesinin klinik öneminin belirlenmesi için erken dönem, uzun süreli izlem çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz, dijital ülser, kantitatif duyu testi

Abstract

Objective: Quantitative Sensory testing (QST) is a non-invasive method used in the diagnosis and classification of peripheral neuropathies. This study aimed to evaluate peripheral small and large fibers involvement by QST in patients with systemic sclerosis and to evaluate its relationship with digital ulcer formation.

Methods: Patients with systemic sclerosis who applied to the rheumatology unit between April and September 2013 were included in the study. All patients were evaluated with a detailed medical history and physical examination. Imaging and laboratory results and information on organ involvements were obtained from hospital files. Patients were evaluated with QST to determine large and small fibers involvement.

Results: The study was conducted with 50 (92% female) systemic sclerosis patients. The mean age was 47±12 years, the mean disease duration was 11.3±7.2 years. Sixty-six percent (n=33) of the patients had a history of digital ulcer and/or pitting scar. In QST evaluation, 84% (n=42) of patients had abnormality in vibration and/or cold detection thresholds. The number of patients with upper extremity vibration detection threshold abnormality was higher than that of the patients with lower extremity abnormality (74% vs 40%). There was no statistically significant difference between the groups with and without QST abnormalities regarding the clinical features including digital ulcer/pitting scar history (p>0.05 for all).

Conclusion: In this study, significant number of patients with systemic sclerosis had QST abnormality, which is evident in the vibration detection thresholds. Longitudinal studies in early systemic sclerosis patients are needed to determine the clinical importance of QST.

Keywords: Systemic sclerosis, digital ulcer, quantitative sensory testing

İletişim / Correspondence:

Levent Kılıç, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 506 685 70 46 E-posta: drleventkilig@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0003-1064-9690

Geliş Tarihi / Received: 09.11.2020 Kabul Tarihi / Accepted: 30.11.2020

"XV. Ulusal Ulusal Romatoloji Kongresi (Ekim 2014, Antalya/Türkiye) ve EULAR 2014 (Paris/Fransa) kongrelerinde bildiri özeti olarak sunulmuştur."

Atıf / Cite this article as: Kılıç L, Akdoğan A, Kalyoncu U, Karadağ Ö, Apraş Bilgen S, Kiraz S, Ertenli İ. Sistemik sklerozlu hastalarda dijital ülser oluşumu ve periferik nöropati ilişkisinin değerlendirilmesi. Ulus Romatol Derg 2020;12(3):76-82

©Telif Hakkı 2020 Türkiye Romatoloji Derneği / Ulusal Romatoloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

©Copyright 2020 by the Turkish Society for Rheumatology / Journal of Turkish Society for Rheumatology published by Galenos Publishing House.



Giriş

Sistemik skleroz mikroanjyopati, otoimmünite, deri ve iç organlarda fibrozis ile karakterize, etiyojisi bilinmeyen sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır.^[1,2] Sistemik sklerozda periferik sinir sistemi tutulumu, diğer kollajen doku hastalıklarına kıyasla daha az sıklıkta görülmektedir.^[3,4] Dijital ülser sistemik sklerozlu hastalarda sıklıkla karşılaşılan önemli bir morbidite nedenidir. Hastaların %50'sinde görülür, bir yıllık takipte hastaların %30'unda dijital ülser gelişebilmektedir.^[5,6] Raynaud fenomeni patogenezinde, periferik sinir sisteminde gözlenen değişiklikler önemli rol oynar.^[7,8] Periferik sinir sistemi tutulumu sistemik sklerozda dijital ülser gelişimine de katkıda bulunuyor olabilir. Kantitatif Duyu testi (KDT) özellikle periferik ince lif nöropatilerin gösterilmesinde oldukça duyarlı olan bir yöntemdir. KDT'de periferik ince lif değerlendirilmesinin (soğuk/sıcak algı) yanında; vibrasyon ve hafif dokunma (light-touch) testleri ile kalın lif değerlendirmeleri de yapılabilmektedir.^[9-13]

Bu çalışmada sistemik skleroz hastalarında KDT yapılarak, periferik ince ve kalın lif tutulumlarının incelenmesi ve dijital ülser ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hastalar

Romatoloji ünitesine Nisan-Eylül 2013 tarihleri arasında başvuran sistemik skleroz tanılı hastalar çalışmaya alındı. Her hasta ayrıntılı medikal öykü ve fizik muayene (nörolojik muayene dahil) ile değerlendirildi. Hastalık

tutulmalarına ait bulgu ve laboratuvar sonuçları, çalışma dönemindeki değerlendirmelere ek olarak hastane dosyaları incelenerek elde edildi. Her hastaya Monofilament testi (hafif dokunma), Pin-prick testi (yüzeysel ağrı), refleks muayeneleri (aşıl ve patellar), Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) ve Small Fiber Neuropathy Symptoms Inventory Questionnaire (SFN-SIQ) uygulandı.^[14,15] Kalın ve ince lif tutulumlarının belirlenmesi amacı ile hastalar KDT ile değerlendirildi. Hastalara ait verilerinin kaydı için bir bilgisayar dosyası oluşturuldu. Tüm hastalar yazılı bilgilendirilmiş onam verdi. Çalışma protokolü yerel Araştırma Etik Komitesi tarafından onaylandı (onay numarası: GO 13/213-21).

- Çalışmaya Alınma/Dışlanma Kriterleri

Romatoloji ünitesinde sistemik skleroz tanısı ile izlenen ve 1980 ACR sistemik skleroz klasifikasyon kriterlerini karşılayan hastalar, sıralı olarak çalışmaya alındı.^[16] Çalışmaya onam vermeyen hastalar, kooperasyonu yeterli olmayan hastalar, ekstremitte deformasyonu nedeniyle işlem yapılamayan hastalar ve diabetes mellitusu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

- Sistemik Sklerozlu Hastaların Klinik ve Laboratuvar Özelliklerinin Belirlenmesi

Medikal öykü ve fizik muayeneleri tekrarlanan, hastane dosyalarından organ tutulumları ve laboratuvar değerleri kaydedilen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin belirlenmesi ve gruplandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir. Dijital ülser/pitting skar varlığı herhangi bir dönemde

Tablo 1. Sistemik sklerozlu hastalarda organ tutulumlarının sınıflandırılması

Hastalık süresi	Raynaud fenomeni dışı hastalık ilişkili ilk semptom veya bulgunun ortaya çıkması sonrası geçen zaman
Deri tutulumu	Hastalık süresince fizik muayenelerinde saptanan en yaygın deri tutumuna göre hastalar limitli ve difüz hastalar olarak sınıflandırıldı
mRDS	Fizik muayeneleri sırasında 17 ayrı deri bölgesinden skorlama yapılarak elde edildi
Raynaud fenomeni	Öykü, fizik muayene ve dosya kayıtları incelenerek belirlendi (var/yok)
Dijital ülser	Herhangi bir zamanda pitting skar, dijital ülser veya gangren varlığı (var/yok)
GIS	Uzun süresi gastrointestinal sistem tutulumuna ait tipik semptomların varlığı veya laboratuvar/ görüntüleme yöntemleri ile tutulum varlığının tespit edilmesi (var/yok)
İAH	YRBT bulgularına göre değerlendirildi (var/yok)
PAH	Sağ kalp kateter sonuçlarına göre değerlendirildi (oPAB \geq 25 mmHg ve kama basıncı \leq 15 mmHg; pulmoner basıncın artışı başka bir nedeni olmaması) (var/yok)
Kardiyak tutulum	Laboratuvar yöntemleri ile (ekokardiyografi, elektrokardiyografi, anjiyografi vb.) dokümente edilmiş semptomatik kardiyak tutulumu olan hastalar (var/yok)
Artrit	Eklem şişliği tarifleyen ve/veya fizik muayenelerinde hassas ve şiş eklemi tespit edilmiş hastalar (var/yok)
Nörolojik tutulum	Fizik muayene, monofilament testi, MNSI anket skoru (\geq 4) (var/yok), SFN-SIQ anket skoru (mean \pm SS)
Otoantikolar	ANA, anti-SCL-70 antikor, anti sentromer antikor pozitifliği
Kapilleroskopik bulgular	Kapilleroskopik inceleme bulgularına göre; normal, erken, aktif ve geç dönem skleroderma paternleri olarak gruplandırıldı

ANA: Anti-nükleer antikor, GIS: Gastrointestinal sistem, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, MNSI: Michigan neuropathy screening instrument, mRDS: Modifiye Rodnan Deri skoru, oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı, SFN-SIQ: Small fiber neuropathy symptoms inventory questionnaire anketi, SS: Standart sapma, YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

pitting skar, ülserasyon ya da gangren varlığı olarak kabul edildi. Hastalarda farklı iki zamanda farklı ülser gelişimi olması rekürrens olarak değerlendirildi. Alt ekstremitede (ayak) ülseri olan hastalar kaydedildi. Hastaların çalışmaya alındığı dönemde ülserleri mevcutsa, aktif ülseri olan hastalar olarak kabul edildi. Eşlik eden diğer komorbid hastalıklar ve otoimmün hastalık varlığı, otoantikör pozitiflikleri kaydedildi.

- Kantitatif Duyu Testi Değerlendirmesi

KDT periferik sinir sistemi tutulumunun değerlendirilmesinde invaziv olmayan, tekrarlanabilir ve duyarlılığı yüksek bir yöntemdir.^[9,10] KDT CASE IV (WR Medical Electronics, Stillwater, Minnesota) cihazı kullanılarak tüm hastalara uygulandı.^[12,13] CASE IV sistemi standardize edilmiş 25 vibrasyon ve termal uyarı seviyesi kullanır. Bu 25 seviye Just Noticeable Difference (JND) olarak adlandırılır. JND kavramı iki uyarı seviyesi arasındaki farkı algılayabilmeye dayanır. Test başlangıcında genelde JND-13 temel alınır, hastanın cevabı doğrultusunda bilgisayar kontrolünde uyarı seviyelerinde artma ya da azalma olur.^[13] KDT ile değerlendirme hastaların her iki eline ve sol ayaklarına uygulandı. Vibrasyon probu her iki el 2. parmakta tırnak yatağı proksimali ve distal interfalangeal eklem arasındaki bölgeye, sol ayakta ise 1. parmakta tırnak yatağı proksimali ve 1. metatarsofalangeal eklem arasındaki bölgeye uygulandı. Termal prob her iki el dorsumunda 2-3 metakarpofalangeal eklem proksimalindeki bölgeye, sol ayakta dorsumunda 1-2 metatarsofalangeal eklemler proksimalindeki bölgeye uygulandı. Vibrasyon ve termal algılama eşiklerini değerlendirmeleri için method of levels ve 4, 2, and 1 stepping algoritması kullanıldı. Her

bir ekstremitenin değerlendirilmesi sırasında; başlangıçta hastaya yoğunluğu ve süresi daha önceden tanımlanmış bir deneme uyarısı verildi (JND-13). Uyarının sonunda hastaya uyarıyı algılayıp algılamadığı soruldu. Hastanın uyarıyı algılamadığı her seferde, uyarı eşiği 1 JND artırıldı. Hasta deneme uyarısını algıladıktan sonra, bilgisayar kaynaklı otomatik uyarı algoritmasına geçildi. Bu algoritma her test için 20 uyarı denemesi içermektedir. Bunlardan 5 tanesinde (null stimulus) herhangi bir uyarı verilmez. Bu boş uyarılar test içinde rastgele dağılımdadır. Hastadan uyarıyı algılayıp algılamadığını, elindeki düğmeye basarak evet ya da hayır şeklinde cevap vermesi istendi.^[9,11,13] Test sonuçlarının yorumlanmasında Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects çalışmasının yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler ve ölçüm bölgesi ile eş normatif verileri kullanıldı. Eşik değeri >99 percentil olan hastalar anormal eşik değerine sahip hastalar olarak tanımlandı.^[17,18]

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler "SPSS 18.0 for Windows" yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Sürekli değişkenler ortalama (\pm standart sapma) veya medyan (minimum-maksimum), kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için Student t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare ya da Fisher testleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Taranan 55 sistemik sklerozlu hastadan iki hasta eş zamanlı diabetes mellitus tanısı olması, 2 hasta şiddetli el deformiteleri ve 1 hasta da koopere olamaması nedenleri ile çalışmaya alınmadı. Çalışmaya toplam 50 (%92,0 kadın) sistemik sklerozlu hasta dahil edildi. Ortalama yaşları 47 ± 12 yıl, ortalama hastalık süreleri $11,3 \pm 7,2$ yıl idi. Hastaların %60'ı (30 hasta) limitli hastalık, %40'ı difüz hastalık, çalışma anı medyan modifiye rodnan deri skorları mRDS 7 (minimum-maksimum 3-29) idi. Hastaların %66'sında (33 hasta) dijital ülser ve/veya pitting skar öyküsü vardı. Hastaların demografik özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hastaların 10'unda (%20) MNSI SKORU ≥ 4 , SFN-SIQ anketi medyan skorları 8 (minimum-maksimum 0-22) idi. Yirmi bir (%42) hastanın fizik muayenelerinde nörolojik anormal bulgular saptandı. Bu hastaların tamamında derin tendon reflekslerinde (aşıl veya patellar tendon refleksi) azalma veya kayıp vardı. Monofilament testi tüm hastalarda normaldi. İki hastada tek taraflı alt ekstremitte kuvvet

Tablo 2. Sistemik skleroz hastaalarının demografik ve klinik özellikleri

Cinsiyet (kadın) n (%)	46 (%92)
Yaş (yıl) ort. \pm SS	47 \pm 12
Hastalık süresi (yıl) ortalama \pm SS	11,3 \pm 7,2
Hastalık tipi (limitli/difüz)	30/20 (%60/%40)
mRDS	7 (9-23)*
Dijital ülser/pitting skar öyküsü	33 (%66)
Raynaud Fenomeni	50 (100)
İAH	31(%62)
GIS tutulumu	46/49 (%93,9)
Artrit/artralji	25/48 (%52,1)
ANA	39/48 (%81)
Anti-topoizomeraz-I	46 (%92)
Anti-sentromer	47 \pm 12

ANA: Anti nükleer antikor, GIS: Gastrointestinal sistem, İAH: İnterstiyel akciğer hastalığı, mRDS: Modifiye Rodnan deri skoru, SS: Standart sapma, *medyan (minimum-maksimum)

Bir hastada kardiyak tulum, 2 hasta pulmoner arteriyel hipertansiyon, 3 hastada eşlik eden miyozit, 3 hastada da kronik karaciğer hastalığı vardı

(motor) kaybı, 2 hastada yüzeysel ağrı-duyu muayenesinde duyu kaybı vardı. Kuvvet (motor) kaybı olan 2 hastanın birinde poliomyelit sekeli, diğerinde ise lomber disk herni operasyonu öyküsü vardı (bu hastalarda alt ekstremitte KDT ölçümleri kuvvet kaybı olmayan taraftan yapıldı. İstatistiksel analiz yapılırken, bu hastalar nörolojik muayene bulgusu olan hasta grubuna dahil edilmedi). KDT ile değerlendirilen sistemik sklerozlu hastaların 42'sinde (%84) vibrasyon ve/veya soğuk algı eşiklerinden herhangi birinde anormallik saptandı. Hastaların 40'ında (%80) vibrasyon algı eşliğinde, 10'unda (%20) soğuk-algı eşliğinde anormallik varken, 8 (%16) hastada hem vibrasyon hem de soğuk algı eşliğinde anormallik vardı. Sistemik sklerozlu hastalarda üst ekstremitte (el) vibrasyon anormalliği sıklığı, alt ekstremitte (ayak) göre belirgin olarak yüksekti [sırasıyla, 37 (%74) hasta vs. 20 (%20) hasta]. KDT bulgularında (vibrasyon algı eşliği anormalliği, soğuk algı eşliği anormalliği ya da herhangi birinde anormallik) anormallik olan ve olmayan hastaların ortalama yaşları, ortalama mRDS, ortalama hastalık süreleri ve hastalık tipleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$). Hastaların %60'ında (30 hasta) dijital ülser öyküsü vardı. Tüm hastaların dijital ülserleri rekürren karakterde idi. Üç hastanın dijital ülserleri olmadan yalnızca pitting skar öyküsü vardı. KDT'de anormal bulguları olan ve olmayan hastalarda dijital ülser/pitting skar öyküsü sıklığı benzerdi [26/42 (%61,9) vs. 7/8 (%87,5); $p>0,05$] (Tablo 3). Hastaların 8'inde (%16) ayakta ülser öyküsü vardı. Alt ekstremitte KDT'de anormal bulguları olan ve olmayan hastalarda ayakta ülser öyküsü sıklığı benzerdi

[sırasıyla, 4/23 (%17,4) vs. 4/27 (%14,8); $p>0,05$] (Tablo 4). KDT'de anormal bulguları olan ve olmayan hastalar arasında organ tutulumları ve otoantikör pozitifliği gibi diğer klinik özellikler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (hepsi için $p>0,05$).

Sistemik sklerozlu hastaların 36'sında kapilleroskopik inceleme sonuçlarına ulaşıldı. Kapilleroskopik inceleme sonuçlarına göre; 2 (%5,6) hasta normal patern, 8 (%22,2) hasta erken skleroderma paterni, 15 (%41,7) hasta aktif skleroderma paterni, 11 (%30,6) hasta geç skleroderma paternine sahipti. KDT'de anormal bulguları olan ve olmayan hastaların kapilleroskopik paternlerin dağılımları benzerdi [sırasıyla normal-erken patern 9/30 (%30) vs. 1/6 (%16,7) hasta, aktif-geç patern 21/30 (%70) vs. 5/6 (%83,3); $p>0,05$].

Tartışma

Çalışmamızda KDT ile değerlendirilen 50 sistemik skleroz hastasının %84'ünde vibrasyon ve/veya soğuk algı eşiklerinden herhangi birinde anormallik vardı. Üst ekstremitte, alt ekstremitte kıyasla vibrasyon algı eşliği anormalliği daha fazla idi. KDT bulgularında anormallik olan ve olmayan hastalarda dijital ülser/pitting skar öyküsü sıklığı benzerdi.

Sinir sistemi tutulumu sıklığı sistemik skleroz hastalarında %1-40 arasında bildirilmiştir.^[19,20] Periferik sinir sistemi tutulumu açısından klinikte sıklıkla trigeminal nevralji (%16,5), periferik sensörinöral nöropati (%14,3)

Tablo 3. Sistemik sklerozlu hastaların dijital ülser özelliklerinin ve KDT bulguları ile karşılaştırılması

	Vibrasyon		p	Soğuk		p	Vibrasyon veya soğuk		p
	Normal n=10	Anormal n=40		Normal n=40	Anormal n=10		Normal n=8	Anormal n=42	
DÜ ya da PS öyküsü									
Yok	1 (%10)	16 (%40)	0,134	13 (%32,5)	4 (%40)	0,717	1 (%12,5)	16 (%38,1)	0,237
Var	9 (%90)	24 (%60)		27 (%67,5)	6 (%60)		7 (%87,5)	26 (%61,9)	
Ayakta ülser									
Yok	8 (%80)	34 (%85)	0,653	32 (%80)	10 (%100)	0,184	6 (%75)	36 (%85,7)	0,598
Var	2 (%20)	6 (%15)		8 (%20)	0		2 (%25)	6 (%14,3)	
Aktif ülseri olanlar									
Yok	8 (%80)	35 (%87,5)	0,616	33 (82,5)	10 (%100)	0,139	6 (%75)	37 (%88,1)	0,31
Var	2 (%20)	5 (%12,5)		7 (%17,5)	0		2 (%25)	5 (%11,9)	

DÜ: Dijital ülser, KDT: Kantitatif duyu testi, PS: Pitting skar

Tablo 4. Sistemik sklerozlu hastaların ayakta ülser varlığının ve ayak KDT bulguları ile karşılaştırılması

	Ayak vibrasyon		p	Ayak soğuk		p	Ayak vibrasyon veya soğuk		p
	Normal n=10	Anormal n=40		Normal n=40	Anormal n=10		Normal n=8	Anormal n=42	
Ayakta ülser									
Yok	26 (%86,7)	16 (%80)	0,697	35 (%81,4)	7 (%100)	0,580	23 (%85,2)	19 (%82,6)	1
Var	4 (%13,3)	4 (%20)		8 (%18,6)	0		4 (%14,8)	4 (%17,4)	

KDT: Kantitatif duyu testi

veya tuzak nöropati (%9,3) ile karşılaşılmaktadır.^[20] Bizim çalışmamızda KDT ile vibrasyon ya da soğuk algı eşiği anormalliği saptanan hasta oranı %84 olup, daha önce bildirilen periferik sinir sistemi tutulumu oranlarından belirgin yüksekti. Sistemik sklerozlu hastalarda aynı KDT metodu ile yapılan benzer çalışmalarda da %40-56 gibi yüksek oranlar bildirilmiştir.^[4,21] Bu farklılıklar muhtemelen kullanılan tekniğin duyarlılığının yüksek olmasından kaynaklanmaktadır. Daha önce diabetes mellitus hastalarında yapılan çalışmalar ile KDT'nin EMG veya MNSI skoruna göre daha duyarlı bir metot olduğu gösterilmiştir.^[22,23] Ancak bizim çalışmamızda saptadığımız KDT anormalliği oranının, sistemik sklerozlu hastalarda aynı metot kullanılarak yapılan diğer çalışmalardan daha yüksek olması; önceki çalışmaların yalnızca seçilmiş bir sistemik sklerozlu hasta grubunda yapılması, daha kısıtlı sayıda bölgeden yapılan KDT değerlendirmelerini içermesi ve hastalık sürelerinin daha kısa olmasından kaynaklanıyor olabilir.^[4,21] Sistemik sklerozlu hastalarda deri biyopsisi ile nörolojik tutulumun incelendiği diğer bir çalışmada hastalık süresinin nörolojik değişikliklerin progresyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[24] Bizim hasta grubumuzda da ortalama hastalık süresi 11 yıldır ve çoğunlukla geç dönemdeki hastaları kapsamaktadır.

Raynaud fenomeni patogenezinde sinir sistemindeki değişiklikler önemli bir role sahiptir.^[7,8] Sistemik sklerozlu hastalarda periferik sinir sistemi tutulumunun saptanması dijital ülser gelişiminin önlenmesi ve tedavi planının belirlenmesinde önemli katkılar sağlayabilir. Sistemik sklerozlu hastalarda periferik sinir sistemi tutulumunun diğer nöropati yapan hastalıklardan farklı olarak nöronların uzunluğundan bağımsız geliştiği ve daha çok üst ekstremitelerde saptandığı bildirilmiştir. Yine dijital ülserlerin daha çok üst ekstremitelerde olduğu bilinmektedir.^[4,25] Bu bulgular dijital ülser periferik sinir sistemi tutulumu ilişkisini destekler bir veri olarak yorumlanabilir. Bizim çalışmamızda KDT anormalliği benzer şekilde üst ekstremitelerde (ellerde) daha fazlaydı. Ancak KDT bulgularında anormallik olan ve olmayan hastalarda dijital ülser/pitting skar öyküsü sıklığı farklı değildi. Çok geç dönem hastalarda yapılmış bir çalışma olması, bu birliktelikleri gösteremememizin nedeni olabilir. Yine dijital ülser gelişiminin multifaktöriyel olması da bir diğer açıklayıcı nedendir. Erken dönem difüz sistemik sklerozlu hastalarda siklofosamid tedavisinin yeni ülser gelişimini engelleyebileceği öne sürülmüştür.^[26] Siklofosamid tedavisinin kapilleroskopik değişiklikleri olumlu yönde değiştirdiği bildirilmiştir.^[27] Periferik sinir sisteminin mikrovasküler yetersizlik nedeni ile geliştiği düşünüldüğünde immünosüpresif tedavinin periferik sinir sistemi tutulumuna etki ederek bu sonuçlara olumlu yönde

katkı sağlıyor olabilir. KDT ile periferik sinir sistemi tutulumunun düzenli olarak değerlendirilmesi bu konuda daha uygun veriler sağlayabilir.

Sistemik sklerozda periferik sinir sistemi tutulumunun difüz hastalıkta daha sık olduğu bildirilmiştir.^[28,29] Deri skoru yüksekliği, hastalık süresi periferik sinir sistemi tutulumu ile ilişkilendirilmiş diğer hastalık özellikleridir. Literatürde periferik sinir sistemi tutulumunun otoantikör ilişkisine yönelik veri yoktur. Ancak, nörolojik tutulumun anti-U1RNP antikörleri ve anti-Scl-70 antikör pozitifliğinde yüksek olduğu bildirilmiştir.^[29] Bizim çalışmamızda mRDS ve hastalık süreleri KDT anormallikleri olan ve olmayan hastalarda farklı değildi. Hastalık tipi (limitli/difüz), otoantikör pozitifliği ve diğer organ tutulumları KDT anormallikleri olan ve olmayan hastalarda farklı değildi. Çalışılan grupta KDT anormalliği oranının çok yüksek olması bu farklılıkların gösterilememesinin nedeni olabilir. Erken dönemde daha fazla sayıda hasta ile yapılacak çalışmalar KDT anormallikleri-klinik arası ilişkinin belirlenmesinde katkı sağlayacaktır.

Bu çalışmada KDT değerlendirilmesinde çarpıcı biçimde vibrasyon algı eşiğinde önemli oranda hastada anormallik saptanmıştır. KDT'nin diğer periferik sinir sistemi değerlendirme metotlarına üstünlüğü bu yöntem ile ince sinir liflerinin de değerlendirilebilmesidir.^[30] Vibrasyon kalın sinir lifleri ile ilişkili bir duyudur. Literatürde sinir iletim çalışmaları ile daha az sayıda hastada periferik sinir sistemi tutulumu saptanması KDT vibrasyonunun değerlendirilmesinde duyarlılığının yüksek olması ile açıklanabilir. Diğer bir açıklama üç bölgeden değerlendirme yapılmış olmasıdır. Ayrıca çalışmamızda ekstremitelerin dorsal tarafları değerlendirilmiştir. Sistemik sklerozda fibrozis dorsal kısımda daha belirgindir, deri çok daha kalın ve atrofikdir.

Bu çalışma günümüze değin KDT ile en fazla sayıda sistemik sklerozlu hastanın değerlendirilmesini içermektedir. Sistemik skleroz hastalarında nörolojik muayenenin deri kalınlığı ya da kas-iskelet sisteminde diğer tutulumlar nedeni ile değerlendirmede güçlükler olması nedeni ile hastalar iki ayrı anket ile değerlendirilmişlerdir. KDT değerlendirilmesi tüm hastalarda üç ayrı bölgeden yapılmıştır. Ancak KDT'nin önemli ölçüde hasta kooperasyonu gerektiren bir test olduğu düşünüldüğünde, sonuçlarımızın dikkatle değerlendirilmesi gerekir. KDT algı eşiklerinin belirlenmesinde Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects çalışmasının yaş, cinsiyet, antropometrik ölçümler ve ölçüm bölgesi ile eş normatif verileri kullanılmıştır.^[17,18] Kontrol grubumuzun olmaması diğer bir kısıtlılıktır. Yine çalışmamızda hastalar diğer sinir iletim çalışmaları ile değerlendirilmemişlerdir. Hastaların

kullandıkları ilaçlar ve sistemik skleroza eşlik eden diğer enflamatuvar hastalıkların periferik sinir sistemine etkileri sonuçların yorumlanmasında göz önünde bulundurulmalıdır. Periferik nöropati varlığı otoimmün hastalıklarda vitamin B12 eksikliği, tiroid hormon testi bozuklukları ya da ilaç kullanımına ikincil gelişebilir. Çalışmamızda tespit ettiğimiz yüksek tutulum oranlarını değerlendirirken hastalık dışı diğer faktörlerin de sonuçlarımızı etkileyebileceği akılda tutulmalıdır.

Sonuç

Bu çalışmada önemli oranda sistemik skleroz hastasında vibrasyon algı eşliğinde belirgin olmak üzere KDT ile algı eşliği değerlerinde anormallik saptanmıştır. KDT periferik sinir sistemi tutulumunun değerlendirilmesinde invaziv olmayan, tekrarlanabilir, ucuz ve duyarlılığı yüksek bir yöntemdir. Sistemik skleroz hastalarında KDT değerlendirilmesinin klinik öneminin belirlenmesi için daha fazla sayıda hasta ile uzun süre takipli tekrarlanan ölçümler içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü yerel Araştırma Etik Komitesi tarafından onaylandı (onay numarası: GO 13/213-21).

Hasta Onayı: Tüm hastalar yazılı bilgilendirilmiş onam verdi.

Yazarlık Katkıları

Konsept: L.K., A.A., U.K., Ö.K., Ş.A.B., S.K., İ.E.,
Dizayn: L.K., A.A., Ö.K., Ş.A.B., Veri Toplama veya İşleme:
L.K., A.A., Ö.K., Ş.A.B., S.K., Analiz veya Yorumlama:
L.K., A.A., U.K., Ö.K., Ş.A.B., S.K., İ.E., Literatür Arama:
L.K., Ö.K., Ş.A.B., S.K., Yazan: L.K., A.A., U.K., Ö.K.,
Ş.A.B., S.K., İ.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar herhangi bir yerden finansal destek almamışlardır.

Kaynaklar

1. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol* 2011;8:42-54.
2. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet* 2017;390:1685-99.
3. Knupp-Oliveira S, Cerinic MM. Polyneuropathy as initial manifestation of systemic sclerosis (scleroderma). *Scand J Rheumatol* 1999;28:260-1.

4. Poncelet AN, Connolly MK. Peripheral neuropathy in scleroderma. *Muscle Nerve* 2003;28:330-5.
5. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)* 2002;81:139-53.
6. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii19-24.
7. Prete M, Fatone MC, Favoino E, Perosa F. Raynaud's phenomenon: from molecular pathogenesis to therapy. *Autoimmun Rev* 2014;13:655-67.
8. Malandrini A, Selvi E, Villanova M, et al. Autonomic nervous system and smooth muscle cell involvement in systemic sclerosis: ultrastructural study of 3 cases. *J Rheumatol* 2000;27:1203-6.
9. Gruener G, Dyck PJ. Quantitative sensory testing: methodology, applications, and future directions. *J Clin Neurophysiol* 1994;11:568-83.
10. Shy ME, Frohman EM, So YT, et al. Quantitative sensory testing: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;60:898-904.
11. Dyck PJ, O'Brien PC, Kosanke JL, Gillen DA, Karnes JL. A 4, 2, and 1 stepping algorithm for quick and accurate estimation of cutaneous sensation threshold. *Neurology* 1993;43:1508-12.
12. Dyck PJ, Zimmerman IR, O'Brien PC, et al. Introduction of automated systems to evaluate touch-pressure, vibration, and thermal cutaneous sensation in man. *Ann Neurol* 1978;4:502-10.
13. Chong PS, Cros DP. Technology literature review: quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 2004;29:734-47.
14. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, Brown MB, Canal N, Greene DA. A practical two-step quantitative clinical and electrophysiological assessment for the diagnosis and staging of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1994;17:1281-9.
15. Bakkers M, Faber CG, Hoeijmakers JG, Lauria G, Merkies IS. Small fibers, large impact: quality of life in small-fiber neuropathy. *Muscle Nerve* 2014;49:329-36.
16. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
17. Dyck PJ, Litchy WJ, Lehman KA, Hokanson JL, Low PA, O'Brien PC. Variables influencing neuropathic endpoints: the Rochester Diabetic Neuropathy Study of Healthy Subjects. *Neurology* 1995;45:1115-21.
18. O'Brien PC, Dyck PJ. Procedures for setting normal values. *Neurology* 1995;45:17-23.
19. Paik JJ, Mammen AL, Wigley FM, Shah AA, Hummers LK, Polydefkis M. Symptomatic and Electrodiagnostic Features of Peripheral Neuropathy in Scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1150-7.
20. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:335-47.
21. Schady W, Sheard A, Hassell A, Holt L, Jayson MI, Klimiuk P. Peripheral nerve dysfunction in scleroderma. *QJM* 1991;80:661-75.
22. Mete T, Aydin Y, Saka M, et al. Comparison of efficiencies of michigan neuropathy screening instrument, neurothesiometer,

- and electromyography for diagnosis of diabetic neuropathy. *Int J Endocrinol* 2013;2013:821745.
23. Brill V, Perkins BA. Comparison of vibration perception thresholds obtained with the Neurothesiometer and the CASE IV and relationship to nerve conduction studies. *Diabet Med* 2002;19:661-6.
 24. Manneschi LI, Del Rosso A, Milia AF, et al. Damage of cutaneous peripheral nervous system evolves differently according to the disease phase and subset of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44:607-13.
 25. Amanzi L, Braschi F, Fiori G, et al. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1374-82.
 26. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25:205-12.
 27. Caramaschi P, Volpe A, Pieropan S, et al. Cyclophosphamide treatment improves microvessel damage in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2009;28:391-5.
 28. Hietaharju A, Jantti V, Korpela M, Frey H. Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus, Sjogren syndrome and scleroderma. *Acta Neurol Scand* 1993;88:299-308.
 29. Hietarinta M, Lassila O, Hietaharju A. Association of anti-U1RNP- and anti-Scl-70-antibodies with neurological manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *Scand J Rheumatol* 1994;23:64-7.
 30. Zaslansky R, Yarnitsky D. Clinical applications of quantitative sensory testing (QST). *J Neurol Sci* 1998;153:215-38.