



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Sistemik Skleroz Hastalarında Fosfodiesteraz-5 İnhibitörü ve Endotelin
Reseptör Antagonisti Kullanımının Mikrovasküler Komplikasyonlar,
Solunumsal Parametreler ve Pulmoner Arter Basıncına Etkisi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yağmur KARAMAN

Antalya,2022



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**Sistemik Skleroz Hastalarında Fosfodiesteraz-5 İnhibitörü ve Endotelin
Reseptör Antagonisti Kullanımının Mikrovasküler Komplikasyonlar,
Solunumsal Parametreler ve Pulmoner Arter Basıncına Etkisi**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yağmur KARAMAN

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Mustafa Ender Terzioğlu

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya,2022

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi birikimi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum başta İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Sayın Prof.Dr. M. Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Tezin istatistiksel analizinde yardımlarından dolayı Biyoistatistik ve Tıp Bilişimi Anabilim Dalından Sayın Öğr.Gör.Dr Deniz ÖZEL'e,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan annem, babam ve ablama,

Her zaman olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de her daim yanımda olan, varlığı ve sevgisi bana güç veren eşim Çağrı Karaman'a

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 TANIM	2
2.2 EPİDEMİYOLOJİ	2
2.3 ETİYOLOJİ	3
2.4 PATOGENEZ	4
2.5 SINIFLANDIRMA	6
2.6 TANI KRİTERLERİ	6
2.7 KLİNİK BULGULAR	8
2.7.1 Cilt Tutulumu	8
2.7.2 Raynaud Fenomeni	8
2.7.3 Muskuloskeletal Tutulum	9
2.7.4 Gastrointestinal Tutulum	9
2.7.5 Pulmoner Tutulum	10
2.7.6 Kardiyak Tutulum	12
2.7.7 Renal Tutulum	12
2.7.8 Nöromuskuler Tutulum	13
2.8 TEDAVİ	13
2.8.1 Cilt Tutulumu Tedavisi	14
2.8.2 Raynaud Fenomeni ve Dijital Ülser Tedavisi	14
2.8.3 Muskuloskeletal Tutulum Tedavisi	15
2.8.3 Gastrointestinal Tutulum Tedavisi	15
2.8.4 İnterstisyel Akciğer Hastalığı Tedavisi	16
2.8.5 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi	17
2.8.6 Skleroderma Renal Kriz Tedavisi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	20
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	28

6. ÖZET.....	31
7. ABSTRACT	33
8. KAYNAKLAR.....	35



KISALTMALAR DİZİNİ

ACE-I:	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACR:	American College of Rheumatology
ANA:	Antinükleer Antikor
c-GMP:	Siklik Guanozin Monofosfat
CMV:	Sitomegalovirüs
ERA:	Endotelin Reseptör Antagonisti
ET-1:	Endotelin-1
EULAR:	European League Against Rheumatism
GAVE:	Gastrik Antral Vasküler Ektazi
HCQ:	Hidroksiklorokin
IV:	İntravenöz
KKB:	Kalsiyum Kanal Blokeri
LDL:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MKF:	Metakarpofalangeal
MMF:	Mikofenolat Mofetil
MTX:	Metotreksat
NO:	Nitrik Oksit
NSAID:	Nonsteroidal Antiinflatuar
PDE-5:	Fosfodiesteraz-5
PAB:	Pulmoner Arter Basıncı
PAH:	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

PG:.....Prostaglandin

RCS:.....Raynaud's Condition Score

SRK:.....Skleroderma Renal Kriz

SSk:.....Sistemik Skleroz

SSRI:.....Serotonin Spesifik Geri Alım İnhibitörü

YRBT:.....Yüksek Rezolusyonlu Bilgisayarlı Tomografisi



ÇİZELGELER DİZİNİ

Tablo 1. ACR / EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri 2013.....	7
Tablo 2. Hastaların Demografik ve Klinik Tanımlayıcı İstatistikleri.....	20
Tablo 3. Hastaların Demografik ve Klinik Tanımlayıcı İstatistikleri.....	21
Tablo 4. İlaç Tipine Göre Grupların Dağılımı.....	21
Tablo 5. İlaç Tipine Göre Grupların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı.....	23
Tablo 6. Grup 1'deki Hastaların FVC , PAB , Dijital Ülser Atak Sayısı , DLCO Parametrelerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Kontrol Ölçümleri Arasındaki Farklılıklarına Ait Analiz Sonuçları.....	24
Tablo 6.1. Grup 1'deki Hastaların RCS Değerlerinde Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6.ay ve 12 .ay Ölçümleri Arasındaki Farklılıklarına Ait Analiz Sonuçları.....	24
Tablo 7. Grup 2'deki Hastaların FVC, PAB , Dijital Ülser Atak Sayısı , DLCO Parametrelerinin Tanı Anı ve Son Kontrol Ölçümleri Arasındaki Farklılıklarına Ait Analiz Sonuçları.....	25
Tablo 7.1. Grup 2'deki Hastaların RCS Değerlerinin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6.ay ve 12 .ay Ölçümleri Arasındaki Farklılıklarına Ait Analiz Sonuçları.....	25
Tablo 8. Grup 3'teki Hastaların FVC, PAB , Ülser Sayısı , DLCO Parametrelerinin Tedavi Öncesi ve Son Kontrol Ölçümleri Arasındaki Farklılıklarına Ait Analiz Sonuçları.....	26

Tablo 8.1. Grup 3'teki Hastaların RCS Değerlerinin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6.ay ve 12 .ay Ölçümleri Arasındaki Farklılıklarına Ait Analiz Sonuçları.....26

Tablo 9. Grup 4'teki Hastaların FVC, PAB , DLCO Parametrelerinin Tanı Anı ve Son Kontrol Ölçümleri Arasındaki Farklılıklarına Ait Analiz Sonuçları.....27



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik skleroz (SSk, skleroderma), vasküler disfonksiyon ile derinin ve iç organların ilerleyici fibrozisi ile karakterize, klinik belirtileri heterojen olan kronik ve ilerleyici, önemli morbidite ve mortalite sebebi olan nadir görülen multisistemik bir bağ doku hastalığıdır. Etyolojisi net olarak aydınlatılamamıştır. Erken evrede inflamatuvar özellikler görülürken zaman içinde vasküler yataklardaki fonksiyonel ve yapısal değişiklikler ve fibrozise bağlı ilerleyici visseral organ disfonksiyonu klinik tabloya hakim olur.

SSk patogenezinin bakıldığında ilk olarak vasküler ve endotelial hücre değişikliklerinin gerçekleştiği görülmektedir. Vazokonstriksiyon ve obliteratif vaskülopati Raynaud fenomenine (RF), skleroderma renal krizine (SRK), pulmoner arteriyel hipertansiyona (PAH) ve diğer iç organ tutulumuna katkıda bulunur. Vasküler tonus mediatörleri arasında endotelin (ET) ve nitrik oksit (NO) bulunmaktadır. ET hem vasküler disfonksiyona hem de SSk'de fibrotik lezyon gelişimine katkıda bulunabilir. NO, damarlarda ET-1'in vazokonstriktif etkisini dengeler.

Bosentan ve sildenafil SSk hastalarında kullanılabilen oral tedavi ajanlarıdır. Bosentan, endotelin reseptör antagonisti (ERA) olup hem ET-A hem de ET-B reseptörü üzerinden etki eder. Sildenafil, fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörü olup, siklik GMP (cGMP) yıkımını azaltarak endojen NO seviyesini artırır ve vazodilatasyona neden olur.

Çalışmamızın amacı, SSk hastalarında farklı vazoaktif terapötik rejimlerin RF, dijital ülser, solunumsal parametreler ve pulmoner arter basıncı (PAB) üzerindeki etkinliğini retrospektif olarak değerlendirmektir. Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilmekte olan SSk hastaları retrospektif olarak incelenmiş olup PDE-5 inhibitörü olarak sildenafil tedavisi ve/veya ERA olarak bosentan tedavisi alan hastalar ile her iki tedaviyi de almayan hastaların verileri analiz edilmiştir. Tedavi etkinliğinin Raynaud's Condition Score (RCS), dijital ülser atak sayısı, solunumsal fizyolojik testler ve transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TANIM

SSk, mikrovasküler hasar ve deri ile iç organların fibrozisi ile karakterize otoimmün, sistemik bir bağ doku hastalığıdır. Etiyolojisi multifaktöriyel olup net aydınlatılamamıştır.

SSk'li hastalar, klinik ve laboratuvar özellikleriyle yaygın kutanöz ve sınırlı kutanöz tutulumlu olarak gruplandırılabilir. Diffüz kutanöz SSk parmaklardan başlayıp distalden proksimal ekstremitelere ve gövdeye doğru çıkan geniş cilt sertleşmesi ile karakterizedir. Buna karşılık, sınırlı kutanöz SSk'si olan hastalarda, RF SSk'nin diğer belirtilerinden yıllar önce ortaya çıkabilir. Bu hastalarda cilt tutulumu parmaklar (sklerodaktili), distal ekstremiteler ve yüz ile sınırlı kalır ve gövde etkilenmez. Bazı sınırlı kutanöz SSk hastalarında görülen kalsinozis kutis, RF, özofagus dismotilitesi, sklerodaktili ve telenjiektazi takımıyıldızı CREST sendromu olarak adlandırılır. Bazı hastalarda, RF ve SSk'nin diğer karakteristik özellikleri, deri kalınlaşmasının yokluğunda ortaya çıkar. Bu sendrom SSk sine skleroderma olarak adlandırılmıştır.

2.2 EPİDEMİYOLOJİ

Genel insidans oranları,yılda milyon kişi başına 8 ila 56 yeni vaka arasında değişmektedir ve prevalans oranları, yılda milyon kişi başına 38 ila 341 vaka arasında düşmektedir ¹.

SSk'li hastaların çoğu kadındır. Hastalık sunumunda cinsiyete göre farklılıklar vardır, kadınlar daha sınırlı hastalığa sahip olma eğilimindedir.

Hastalığın daha genç başlangıç yaşı, artmış periferik vasküler hastalık ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) riski ile ilişkilidir. Erkeklerde yaygın hastalık riski, daha şiddetli interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve artmış kardiyovasküler komplikasyonlar vardır ².

2.3 ETİYOLOJİ

SSk'nin etyolojisi net aydınlatılamamıştır. Enfeksiyöz ajanların, non enfeksiyöz çevresel kaynakların ve genetik faktörlerin hastalık oluşumunda etkili olduğu düşünülmektedir.

Viral enfeksiyonların genetik olarak duyarlı bir konakçıda SSk gelişimine yol açabileceği düşünülmektedir. Konakçı proteinlerde bulunanlara benzer amino asit dizilerini barındıran virüslerin, hastalık sürecini konakçı HLA haplotip-sınırlı bir şekilde başlatabildiği düşünülmektedir. SSk'ye özgü olmayan bu genel fenomene moleküler taklit denir. Bir çalışma, SSk'de önemli bir hedef otoantijen olan topoizomeraaz I ve belirli retrovirüsler arasında paylaşılan ortak bir epitopu tanımlamıştır. ³ Retrovirüsler, Parvovirus B19 ve Sitomegalovirüs (CMV) gibi virüsler de SSk patogeneğinde rol almaktadır. Latent viral enfeksiyon, duyarlı konakçıda hastalığın oluşumuna neden olabilir. Örneğin CMV, çeşitli hücre tipleri üzerindeki etkileriyle SSk'nin vasküler, fibrotik ve immünolojik özelliklerini indükleyebilir.

Non enfeksiyöz çevresel ajanlar arasında silika tozu, polivinil klorür, epoksi reçineler ve toluen ve trikloretilen dahil aromatik hidrokarbonlar bulunur. ⁴

Hastalığın kendisi homojen olmadığı için SSk'ye yatkınlık oluşturan genleri belirlemek zordur. Farklı genler farklı SSk alt kümelerinde duyarlılığa katkıda bulunur. İlk genetik çalışmalar, SSk geliştirmeye yatkınlıkla ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerini tanımlamayı amaçlayan aday gen çalışmalarıydı. Genom çapında ilişkilendirme çalışmalarının ortaya çıkışı, tamamlayıcı bir yaklaşım sunarak yeni ve hatta bazen beklenmedik duyarlılık lokuslarının keşfine izin verdi. Kronolojik olarak, diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi, SSk ile ilişkili olduğu gösterilen ilk genler insan lökosit antijeni (HLA) lokuslarına ait olup hastalığa özgü antikor ekspresyonu ile ilişkilidir ve etnik kökene göre değişir. Choctaw Yerli-Amerikan popülasyonunda, anti-topoizomeraaz I antikorlarının varlığı, HLA haplotipi DQ7, DR2 (DRB1*1602) ^{5,6} ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Diğer riskle ilişkili aleller DQA1*0501 ve DQB1*0301'dir ⁵.

HLA dışı SSk ilişkili genler arasında PTPN22, IRF8, TNFAIP3 ve IFN regülatör faktör 5 bulunmaktadır.

SSk orta derecede kalıtsallık gösterir ve bugüne kadar tanımlanan genetik ilişkiler, hastalığa yatkınlığa yalnızca küçük bir katkı sağlar. Monozigotik ikizlerde görülme oranı düşüktür (%4,7), ancak antinükleer antikor (ANA) pozitifliği önemli ölçüde daha yüksektir (%90) ⁷. Öte yandan, SSk hastalarının %1,6'sının birinci derece akrabasının SSk'ye sahip olduğunun gözlemlenmesi, hastalığa yatkınlığa genetik katkı için kanıt sağlar; bu, genel popülasyona kıyasla belirgin bir şekilde artan bir prevalans oranıdır. ⁴

2.4 PATOGENEZ

SSk'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Hastalık muhtemelen birbiriyle ilişkili üç süreçten kaynaklanır: İmmün sistem aktivasyonu, vasküler hasar ve kollajen birikimi. Bu süreç hücre-hücre, hücre-sitokin ve hücre-matriks etkileşimlerinden kaynaklanır. SSk'li hastaların klinik özelliklerindeki heterojenlik, büyük olasılıkla bu patojenik faktörlerin her birinin değişken katkılarının bir yansımasıdır.

Küçük arterlerin endotel hücre hasarı, endotel aktivasyona, artmış adhezyon molekülleri ekspresyonuna ve aktive T hücrelerin perivasküler dokulara göçüne yol açar. ET, NO, nöral, humoral ve inflamatuvar mediatörler ile hipoksi SSk patogenezinde rol oynamaktadır ⁸⁻¹⁰.

ET-1, esas olarak endotelial hücreler tarafından salgılanan güçlü bir endojen vazokonstriktördür. ETA ve ETB olmak üzere iki tip reseptör aracılığıyla hareket eder. Vazokonstriktif etkisinin yanı sıra ET-1, vasküler hücrelerin fibrozisine neden olur ve reaktif oksijen türlerinin üretimini uyarır. ET-1'in proinflamatuvar mekanizmaları indüklediği, süperoksit anyon üretimini ve sitokin salgısını arttırdığı iddia edilmektedir ¹¹. ET-1'in endotel hücresinden bazal salgılanması, endotel hücre hasarı ile fibroblast aktivasyonu arasında önemli bir erken bağlantı sağlayabilir. Hem fibrozisin minimal olduğu primer vasküler hastalığı ve ilişkili pulmoner hipertansiyonu olan SSk hastalarında hem de yaygın fibrozisin hastalığın ana özelliği olduğu SSk hastalarında dolaşımdaki ET-1 seviyeleri önemli ölçüde yükselmiş bulunmuştur ¹²⁻¹⁴.

Serbest radikal NO, önemli bir fizyolojik sinyal molekülü, güçlü vazodilatör ve oksidatif stresin aracıdır. NO, L-argininden NO sentaz (NOS) tarafından sentezlenir

ve NOS'un üç ana izoformu, nöronal (nNOS veya NOS 1), endotelial (eNOS veya NOS 3) ve fibroblastlar dahil diğer birkaç hücre tipi ile tanımlanmıştır. Ayrıca, çeşitli inflamatuvar uyarılara yanıt olarak indüklenebilir bir ekspresyon (iNOS veya NOS 2) mevcuttur ¹⁵.

NO, vasküler tonusun kontrolünde ve kan basıncının düzenlenmesinde kritik bir rol oynar ve antitrombotik ve sitoprotektif bir ajan olarak görev yapar. NO'nun adezyon molekülü ekspresyonunu, trombosit adezyonunu ve agregasyonunu ve düz kas hücresi proliferasyonunu engellediği gösterilmiştir.

NO, normal kan damarlarında ET-1'in vazokonstriktif etkisini dengeler; bu iki bileşiğin nispi miktarlarındaki bir değişikliğin SSk'de patojenik bir rol oynadığı varsayılır. Ancak, NO'nun rolüyle ilgili çelişkili veriler mevcuttur. Bir ön çalışmada, SSk'li hastaların plazmasında toplam NO üreten bileşikler azalmıştır ¹⁶; ayrıca, bu hastalarda normal deneklerin soğuğa maruz kalmasından sonra görülen plazma NO artışı görülmemiştir. Ek olarak, ekshale edilen nitrik oksit seviyeleri, SSk akciğer hastalığı olan hastalarda pulmoner arter basıncının yükselmesinin ciddiyeti ile ters orantılıydı ¹⁷. Ancak başka bir çalışmada, plazma NO seviyeleri, kontrollerle karşılaştırıldığında SSk hastalarında önemli ölçüde yükselmiştir ¹⁸.

Endotelden salınan süperoksit anyonları, NO'yu nötralize ederek ve dolaşımdaki düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL'ler) oksitleyerek endotelde hasara neden olabilir. Çalışmalar, SSk'li hastalardaki LDL'lerin oksidasyona birincil RF veya diğer romatizmal hastalıkları olan hastalardan çok daha duyarlı olduğunu göstermiştir ¹⁹. Aynı zamanda sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında SSk'li hastalarda oksidatif serbest radikal hasarı belirteçlerinin (sırasıyla F2-soprostan ve 8-izoprostan) idrar ve serum seviyelerinde artış bulunmuştur ^{20,21}.

Endotel hücrelerinin aktivasyonu; adezyon moleküllerinin up-regülasyonu, lökosit adezyonu ve lökositlerin damar dışına göçü ile sonuçlanır ve SSk'nın patogeneze katkıda bulunur. Hem doğal immünitenin hem de edinsel immünitenin SSk'de bozulmuş olması ve patogeneze bir rol paylaşması muhtemeldir.

SSk'li hastaların yaklaşık yüzde 95'i, bir veya daha fazla sayıda antijene karşı otoantikörlere sahiptir. Bunlar arasında topoizomera I (eski adıyla Scl-70) (yüzde 20

ila 45)²², sentromer antijenleri (yüzde 12 ila 44)²², fibrillarin, ribonükleik asit (RNA) polimeraz, PM-Scl ve fibrillin-1²³ bulunur.

Sensitivesi yüksek olmamakla birlikte, antitopoizomeraz-I (Scl-70) antikorları SSk için oldukça spesifiktir ve daha yüksek İAH riski ile ilişkilidir²⁴. Daha yüksek titreler daha yaygın cilt tutulumu ve daha yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Antisentromer antikorlar (ACA) sınırlı kutanöz tutulum ile ilişkilidir.

2.5 SINIFLANDIRMA

Hastalar deri tutulumuna göre diffüz ve sınırlı tutulum olarak iki temel gruba ayrılır.

Diffüz SSk tipinde, iç organ tutulumu daha erken ve progresif seyirlidir. Hastalar tipik olarak ödemli eller ile başvururlar ve üst kollara, uyluklara ve/veya gövdeye proksimalde uzanan cilt kalınlaşmasına sahiptirler.

Sınırlı SSk tipinde, deri tutulumu yavaş seyirli olup iç organ tutulumu sınırlı ve prognozu daha iyidir. Hastalar tipik olarak metakarpofalangeal eklemlerin (MKF) distalinde ödemli parmaklarla başvururlar ve sonrasında dirsek ve dizlerin distalinde ve daha az oranda yüz ve boyunda cilt sklerozu geliştirirken gövde ve proksimal ekstremiteler korunur. Bu hastalarda genellikle şiddetli RF ve mukokutanöz telenjiyektazi ile daha sonra başlayan PAH gibi belirgin vasküler belirtiler vardır.

Büyük bir hasta kohortunun analizi, SSk'li birçok hastanın kolayca sınırlı SSk veya diffüz SSk olarak sınıflandırılmadığını ve ortak özelliklere sahip çok sayıda farklı ek hastalık alt kümesinin mevcut olabileceğini göstermektedir²⁵.

2.6 TANI KRİTERLERİ

SSk'nin klinik heterojenliği, hastalık sınıflandırması için kullanılan sağlam ve pragmatik kriterleri tanımlamanın önemini vurgulamaktadır.

2013 yılında önemli organ tutulumlarının yanında otoantikorlar ve kapillaroskopi bulgularının da dikkate alındığı ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır (**Tablo 1**). Araştırmalar yeni sınıflandırma kriterlerinin duyarlılık ve

özgüllüğünün yüksek olduğunu ve erken dönem hastaların yanında deri tutulumunun sınırlı olduğu hastaları da kapsadığını göstermektedir. Ancak yine de tam tanı kriterlerini sağlamayan, erken evre hastalarda tanı konusunda dikkatli olunmalıdır.

Karakteristik deri kalınlaşması ve iç organ tutulumu göstermeyen erken SSk'li hastaları belirlemek amacıyla SSk'nin çok erken teşhisi için ön kriterler önerilmiştir ²⁶. Varlığı erken SSk için şüphe uyandırması gereken temel özellikler RF, parmaklarda şişme ve ANA pozitifliğini içerir. Önerilen bu tanı özelliklerinin prevalansı, RF'li 469 hastadan oluşan bir kohortta değerlendirilmiş olup RF'si ve şişmiş parmakları olan ANA pozitif hastaların yaklaşık yüzde 90'ında ayrıca sklerodermaya özgü otoantikörler ve/veya tırnak kıvrımı kapilleroskopisinde bir skleroderma paterni saptanmış ve erken SSk ön kriterlerini karşılamıştır ²⁷. Bu hastaların uygun şekilde izlenmesi ve yönetilmesi için bu ön kriterlerin ve kılavuzların öngörücü değerinin doğrulanmasına hala ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 1. ACR / EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri 2013

Her iki el MKF eklemlerin proksimaline kadar uzanan deri kalınlaşması(yeterli kriterdir)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (sadece daha yüksek puan sayılır)	Şiş (puffy) parmaklar Sklerodaktili	2 4
Parmak ucu lezyonları (sadece daha yüksek puan sayılır)	Parmak ucu ülserleri Pitting skar	2 3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
PAH ve/veya İnterstisyel Akciğer Hastalığı (maksimum skor 2)	PAH İAH	2 2
Raynaud fenomeni		3
Sistemik skleroz ilişkili otoantikörler (maksimum skor 3)	Anti-sentromer Anti-Scl 70 Anti-RNA polimeraz III	3
Sistemik skleroz klasifikasyonu için toplam skor ≥ 9 olmalı (Sensitivite %91, Spesifite %92) ACR: American College of Rheumatology, EULAR: European League Against Rheumatism, PAH : pulmoner arteriyel hipertansiyon		

2.7 KLİNİK BULGULAR

2.7.1 Cilt Tutulumu

Deri kalınlaşması, SSk'nin en belirgin klinik özelliği olup diğer bağ doku hastalıklarından ayrılmasını sağlar. Erken dönemde ellerin ve parmakların dorsumundan proksimale yayılan ve yüzü içeren ödem görülür. Ödemdeki azalmayı, deride sertleşme ve fibrozis takip eder ve sonuçta deri altı yağ, ter bezleri ve saç foliküllerinin kaybıyla sonuçlanır. Daha sonra atrofik cilt görünüm olarak parlak ve mumsu hale gelir. Yüz derisi gergin ve parlak olup kırışıklıkları kaybolmuştur. Yanaklarda, ağızda ve göz kapaklarında hareket kaybına bağlı ifadesiz bir yüz vardır. Dudaklar inceler ve ağız çevresine radial dizilimli kırışıklıklar gelişir. Ağız açıklığı giderek azalır ve buna bağlı olarak oral alımda bozulma meydana gelir. Ter bezlerinin tıkanması sonucu deri kuruluğu ortaya çıkar. Kalınlaşan deri ve komşu tendonların fibrozisi eklemlerde kontraktürlere neden olabilir. Kontraktür gelişimine bağlı hareket kısıtlılığı ve kas atrofisi görülebilir.

Geç dönemde deri giderek inceler ve atrofik hale gelir. Telanjiektaziler sık görülür. Deri belirgin atrofiye uğradığı için zedelenmesi sonucu yavaş iyileşen ülserler oluşur. Ülserler özellikle proksimal interfalangeal eklem ile dirsek ve malleol gibi kemik çıkıntısı olan yerlerde görülür. Kronik ülserler ağrılı olup sekonder enfeksiyonlar sık görülür. İskemiye bağlı parmak ucu doku kaybı görülebilir.

2.7.2 Raynaud Fenomeni

RF, SSk'li hastalarda hemen hemen her zaman mevcuttur ve özellikle sınırlı SSk'de, hastalığın diğer semptomlarından önce görülebilir. Soğuğa maruziyet ve stres gibi faktörlerle tetiklenir. RF klasik olarak el ve ayakların dijital arterlerindeki fonksiyonel değişiklikler nedeniyle geri dönüşümlü vazospazm olarak görülür. Atak solukluk olarak başlayıp, siyanoz ile devam edip parmakların ısıtılması sonucunda eritem ile sonlanır. Zamanla SSk'li birçok hasta, küçük kan damarlarında kalıcı olarak bozulmuş akışla ilerleyici yapısal değişiklikler geliştirir. Bu hastalarda, RF atakları uzayabilir, 30 dakika veya daha uzun sürebilir ve iskemik ağrı, dijital ülserasyon, trofik değişiklikler ve aşırı durumlarda refrakter veya ilerleyici iskemi ve enfarktüs ile sonuçlanabilir. Ülsere bağlı doku pulpası kaybı ve parmaklarda sivrilme sonucu sklerodaktili gelişir.

2.7.3 Muskuloskeletal Tutulum

SSk'nin kas-iskelet sistemi belirtileri çeşitlidir. Artrit, tendinit ve eklem kontraktürleri görülmektedir. Diffüz kutanöz SSk'li hastalarda ellerde şişme, artralji, miyalji ve yorgunluk erken dönemde görülen belirtiler arasındadır.

Artralji, eklemlerde hareketsizlik ve kontraktürler, tendonlar ve diğer periartiküler yapılar etrafındaki fibrozisin sonucu olarak gelişir. Kontraktür en sık parmaklarda görülür.

İnflamatuvar artrit nadir görülür. Artrit paterni en yaygın olarak poliartikülerdir, ancak oligoartiküler ve monoartiküler paternler de görülebilir. Bazı hastalarda, özellikle metakarpofalangeal eklemler ve bilekler olmak üzere küçük eklemlerin eroziv poliartiküler artritisi görülebilir. Distal interfalangeal eklemler genellikle etkilenmez.

2.7.4 Gastrointestinal Tutulum

SSk'li hastaların yaklaşık yüzde 90'ında gastrointestinal sistem tutulur^{28,29}. Bu hastaların yaklaşık yarısında hiçbir belirti olmayabilir. Gastrointestinal tutulumun yaygın semptomları arasında disfaji, mide ekşimesi, ses kısıklığı, yuttuktan sonra öksürük, erken doyma, şişkinlik, kabızlık veya ishal yer alır.

SSk'de orofaringeal disfaji, oral ve perioral dokuların tutulumundan kaynaklanır. Hastalarda ağız açıklığında daralma ve yumuşak damak, gırtlak ve ağız mukozasında sertlik ve incelme meydana gelir. Deri değişikliklerinden kaynaklanan dış basınç, alveolar kemiğin rezorbsiyonuna ve dişlerin dizilim bozukluğuna neden olabilir. SSk'de oral mukozada sıklıkla fibrozis ve minör tükürük bezi yapısının kaybı da vardır.

Özofagus, gastrointestinal sistemin en sık etkilenen kısmıdır. SSk, tübüler özofagusun alt üçte ikisinde ve alt özofagus sfinkterinde düz kas atrofisine yol açar. Lamina propria ve submukoza artan miktarlarda kollajen içerir ve mukoza sıklıkla özofajitin inflamatuvar değişikliklerini gösterir. Yetersiz alt özofagus sfinkteri gastroözofageal reflüye yol açar. Asit reflü, reflü özofajite ve ardından darlık oluşumuna neden olabilir. Uzun süredir reflü olan hastalarda Barrett's özofagusu gelişebilir.

SSk'nın en yaygın mide belirtisi gastroparezidir ³⁰. Mide boşalmasının gecikmesi reflüye katkıda bulunur. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve kilo kaybına neden olur.

Mide antrumunda vasküler ektazi (GAVE) sık görülür ve kronik açıklanamayan gastrointestinal kanama ve aneminin bir nedeni olabilir. SSk'li 264 hastayı içeren geniş bir retrospektif çalışmada, GAVE prevalansının yüzde 5,7 olduğu bildirilmiştir ³¹. Veriler çelişkili olsa da, şiddetli GAVE'nin erken diffüz SSk'de daha sık görüldüğü ve vasküler temeline rağmen immünosupresyon ile tedaviden sonra düzelebileceği görülmektedir ³².

SSk hastalarında, özofagustan sonra en sık görülen gastrointestinal tutulum yeri ince bağırsaktır. Azalmış peristaltizme bağlı staz ve barsak dilatasyonu gelişir. Dilatasyon sonucu karın ağrısı ve şişkinlik ortaya çıkar. Staz nedeniyle bakteriyel aşırı üreme meydana gelir. Bunun sonucunda malabsorbsiyon ve ardından malnütrisyon gelişir.

SSk'de kilo kaybı sık görülür. SSk hastalarında bildirilen malnütrisyon prevalansı yaklaşık yüzde 15 ila 20'dir ve önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir ^{33,34}. SSk hastalarında malnütrisyon; iştahsızlık, fiziksel zorluk nedeniyle yeme problemleri, oral semptomlar, ilaç yan etkileri, gastroparezi ve bakteriyel aşırı çoğalmaya sekonder malabsorpsiyona bağlı olabilir. Hastalık aktivitesi arttıkça malnütrisyon da artmaktadır.

2.7.5 Pulmoner Tutulum

SSk'li hastaların yaklaşık yüzde 80'inden fazlasında pulmoner tutulum görülür. İki ana klinik sunum şekli İAH ve PAH'a yol açan pulmoner vasküler hastalıktır.

SSk'de pulmoner tutulumun en yaygın semptomları, efor dispnesi ve kuru öksürüktür. Bununla birlikte, solunum semptomları veya fizik muayene bulgularının yokluğunda da hastalarda radyolojik alveolit ve erken pulmoner fibrozis bulguları olabilir. İlerlemiş hastalıkta, oskültasyonla akciğer tabanlarında belirgin olan velcro raller duyulur.

İAH, SSk'de akciğer tutulumunun başlıca tiplerinden biridir. SSk ile ilişkili İAH, en yaygın olarak nonspesifik interstisyel pnömoni ve usual interstisyel pnömoni olmak üzere çeşitli histopatolojik alt tiplerden oluşur.

SSk'li hastalarda bildirilen İAH prevalansı, incelenen popülasyona göre değişmektedir. SSk'li 779 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, yaygın kutanöz SSk'si olanların yüzde 48'inde ve sınırlı kutanöz SSk'si olanların yüzde 26'sında yüksek rezolusyonlu bilgisayarlı tomografisinde (YRBT) İAH olduğu bulunmuştur ³⁵. İAH'yi YRBT ile tanımlayan ayrı çalışmalarda, İAH'nin SSk'deki prevalansı yüzde 50 ila 60 arasında bulunmuştur ^{36,37}.

Çoğu hastada İAH tanımlandığında kutanöz SSk kliniği mevcutken, nadiren hastalar önce İAH ile prezente olur ve daha sonra RF, sklerodaktili, pozitif otoantikorlar gibi bulguların varlığına dayanarak SSk'ye sahip oldukları bulunur. SSk ile ilişkili İAH tanısı, bilinen SSk'si olan bir hastada İAH'nin karakteristik akciğer YRBT özelliklerinin varlığı ve kalp yetmezliği, ilaç ilişkili akciğer toksisitesi, tekrarlayan aspirasyon veya pulmoner vasküler hastalık gibi durumların dışlanması ile konulur.

SSk ile ilişkili akciğer tutulumunun varlığını ve yaygınlığını belirlemek için SSk'li hastalarda ilk tanı anında solunum fonksiyon testi (SFT) yapılır. Bir saniyede zorlu ekspiratuar hacimde (FEV1) ve zorlu vital kapasitede (FVC; yani normal bir FEV1/FVC oranı) orantılı bir azalma, restriktif bir kusuru düşündürür ve İAH hastalarında mevcut olabilir. Ancak, SSk hastalarında erken İAH, normal spirometri ile dışlanamaz. Bir çalışmada, normal FVC'li SSk hastalarının yüzde 62'sinin YRBT tarafından tanımlanan klinik olarak önemli İAH'ye sahip olduğu bulunmuştur ³⁷. Karbonmonoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi (DLCO), İAH için hassas bir taramadır. SSk ile ilişkili İAH olan hastalarda, DLCO'daki azalma genellikle akciğer hacimlerindeki azalma ile orantılıdır. Ayrıca, DLCO'daki azalma, YRBT ile saptanan İAH'nin şiddeti ile ilişkilidir ve kötü sonucun bir göstergesidir ^{38,38}. Altı dakikalık yürüme testi hem yürünen mesafeyi (metre) hem de oksijen desatürasyonunun derecesini değerlendirir. Nabız oksijen desatürasyonunun değerlendirilmesi, RF ve zayıf parmak perfüzyonu nedeniyle SSk'li hastalarda sorunlu olabilir. Ambulasyonda desatürasyon hem İAH hem de PAH için ortaktır.

SSk ile ilişkili PAH; sırtüstü ve istirahatte sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen 20 mmHg'den yüksek bir ortalama pulmoner arter basıncı, 15 mmHg'ye eşit veya daha düşük bir kama basıncı, İAH'dan kaynaklanan kronik hipoksemisi olmayan bir

hastada periferik pulmoner vasküler direncin (PVR) ≥ 3 Wood ünitesi olması olarak tanımlanır³⁹.

SSk hastalarında PAH prevalansı tam olarak bilinmemekle birlikte ortalama olarak yüzde 10 ila 15 arasında olduğu tahmin edilmektedir. Uzun süreli sınırlı kutanöz SSk varlığı, DLCO'da düşüklük veya ilerleyici düşüş ve/veya FVC/DLCO oranı >1.6 olan hastalar PAH için daha yüksek risk altındadır.

SSk'li tüm hastalar, ilk başvuruda ve takip sırasında her kontrolde PAH belirti ve semptomları (örneğin; dispne, senkop, sağ kalp yetmezliği belirtileri) açısından taranmalıdır. Tüm hastalara, ilk kontrolde ve sonrasında yıllık olarak spirometri, akciğer hacimleri ve DLCO kontrolleri yapılmalıdır. PAH semptomları olan veya PAH için önemli ölçüde yüksek risk altındaki SSk hastalarına ilk kontrolde transtorasik ekokardiyografi yapılması önerilir. Sağ kalp kateterizasyonu tanıda altın standarttır.

2.7.6 Kardiyak Tutulum

Kardiyak tutulum SSk'de yaygındır ve kardiyak belirtiler değişkendir. Miyokard, perikard ve iletim sistemi dahil olmak üzere kalbin tüm bölümleri etkilenebilir. Fibrotik ve vasküler süreç nedeniyle ya da PAH, İAH veya skleroderma böbrek krizine sekonder olabilir. SSk tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar da (örneğin, siklofosfamid) kardiyak toksisiteye neden olabilir.

Kardiyak tutulum, SSk'li hastaların yaklaşık yüzde 10 ila 30'unda klinik olarak aşikardır⁴⁰⁻⁴². Tekrarlayan koroner mikrovasküler iskemi; iskemik nekroza, reperfüzyon hasarına ve miyokardiyal fibrozise yol açarak miyokardiyal inflamasyona sebep olur. Miyokardiyal yeniden şekillenme ve fibrozis, kalp boşluklarının sertliğinin artmasına ve kompliyansının azalmasına neden olur. Klinik olarak bu, SSk'de oldukça yaygın olan ve artmış mortalite ile ilişkili olan sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu olarak kendini gösterir. Aritmi, miyokardiyal iskemi, kalp yetmezliği ve perikardiyal efüzyon meydana gelebilir.

2.7.7 Renal Tutulum

Otopsi çalışmaları, diffüz kutanöz SSk'li hastaların yüzde 60 ila 80'inde böbrek hasarının patolojik kanıtlarına sahip olduğunu göstermektedir. En ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu belirtisi skleroderma renal krizdir (SRK). SRK gelişmemiş

hastalarda böbrek biyopsisi vasküler fibrozis ve interstisyel kollajen birikimini gösterebilir. Bozulmuş böbrek fonksiyonuna ayrıca kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler), diüretikler veya gastrointestinal tutulum ve/veya malabsorpsiyona bağlı hipovolemi ile ilişkili prerenal hastalık neden olabilir. SRK, yaygın kutanöz SSk'li hastaların yüzde 5 ila 20'sinde görülür. Sınırlı kutanöz SSk'li hastalarda SRK çok daha az sıklıkta gözlenir.

SRK, SSk'nin erken bir komplikasyonudur ve genellikle hastalığın başlangıcından sonraki ilk beş yıl içinde ortaya çıkar. 110 vakalık bir seride, SRK, hastalığın Raynaud dışı ilk klinik belirtisinden itibaren medyan 7.5 aylık bir sürede meydana gelmiştir ⁴³. SRK, klinik olarak ani başlangıçlı hipertansiyon, anürik/oligürik akut başlangıçlı böbrek yetmezliği ile ortaya çıkar. Hipertansiyon, sıklıkla hipertansif retinopati (hemorajiler ve eksüdalar) ve hipertansif ensefalopati gibi malign hipertansiyon belirtileri ile birlikte görülür. İdrar sedimenti genel olarak normaldir. Genel popülasyonda esansiyel hipertansiyon sıklığının yüksek olduğu göz önüne alındığında eş zamanlı hipertansiyonu olan hastalarda günde 500 mg ila 1 gram aralığında proteinüri mevcut olabilir. Bununla birlikte glomerulonefrit SRK'da çok nadirdir ve buna bağlı olarak mikroskopik hematüri görülmez.

2.7.8 Nöromuskuler Tutulum

Kas atrofisi (sarkopeni), kas zayıflığı ve miyopati, hastalığın morbidite ve mortalitesine önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. SSk'de daha az yaygın olan diğer nörolojik anormallikler; merkezi, periferik ve otonomik nöropatilerdir.

2.8 TEDAVİ

SSk hastalarının klinik tabloları çok değişken olduğunda tedavi her hastanın ihtiyacına göre bireysel olarak düzenlenmelidir. Klinik ve laboratuvar parametrelerine göre sınıflandırarak risk değerlendirilmesi yapılması, organ bazlı komplikasyonların erken tanınması ve yönetilmesi önemlidir. SSk'nin multisistemik doğası göz önüne alındığında farklı uzmanlık alanından hekimlerin entegre yaklaşımları klinikte yarar sağlamaktadır.

2.8.1 Cilt Tutulumu Tedavisi

Viseral tutulumu olmayan progresif ve yaygın cilt tutulumu olan hastalar için metotreksat (MTX) veya mikofenolat mofetil (MMF) kullanılmaktadır. İki ilaç cilt tutulumu tedavisinde benzer yanıtı sahip olup klinik pratikte artrit eşlik etmesi durumunda MTX tercih edilebilirken, İAH eşlik eden hastalarda MMF tercih edilmektedir. MTX veya MMF tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ilerleyici cilt tutulumu tedavisinde siklofosfamid kullanılmaktadır. İlaç dozları MTX için haftalık 15 mg ila 25 mg iken MMF için günde 1,5 g ila 3 g'dır. Minimum hedef doza ilk üç ay içinde ulaşılmalı ve faydayı değerlendirmek için hastalar en az üç ila altı ay daha değerlendirilmelidir.

2.8.2 Raynaud Fenomeni ve Dijital Ülser Tedavisi

RF tedavisinin hedefleri, yaşam kalitesini iyileştirmek ve doku kaybını önlemektir. Tedavinin birinci basamağında atakları önlemek ve tedavi etmek için hastanın alacağı önlemleri içeren hasta eğitimi yer alır. Bu farmakolojik olmayan önlemler, soğuk hava ve vazokonstriktör ilaçlar gibi provoke edici faktörlerden kaçınmayı ve sigarayı bırakmayı içerir.

Farmakolojik tedavi ajanları arasında dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (KKB), fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE-5), intravenöz (IV) ilioprost, serotonin spesifik geri alım inhibitörü (SSRI) fluoksetin, aspirin ve topikal nitratlar yer almaktadır.

KKB arasında klinikte daha çok tercih edilen ajan nifedipin olup dozu günde 30 ila 120 mg arasına değişmektedir. En düşük dozda başlanıp cevaba göre doz artırılarak ayarlanmaktadır. Başlıca yan etkiler hipotansiyon, baş ağrısı, baş dönmesi ve taşikardidir.

KKB'lerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği hastalarda PDE-5 inhibitörü olan sildenafil kullanılabilir. Sildenafil, c-GMP bağımlı olarak mikrovasküler ve makrovasküler dilatasyon sağlamaktadır. Dozu günde bir veya iki kez 20 mg ile başlanarak klinik yanıt alınamazsa günde üç kez 20 mg olacak şekilde düzenlenmektedir. Başlıca yan etkiler, flushing, baş ağrısı, hipotansiyon ve dispepsidir.

Akut veya uzun süreli dijital iskemisi olan ve oral vazodilatörlerle tedaviye yanıt vermeyen hastalar için IV prostaglandin (PG), tercihen bir prostasiklin olan ilioprost kullanılmaktadır.

SSk ile ilişkili tekrarlayan dijital ülserleri olan hastalar için, oral yoldan uygulanan bir vazokonstriktör ET-1 inhibitörü olan bosentan kullanımı önerilmektedir. Bosentan ile tedavi, günde iki kez 62.5 mg'lık bir dozda başlatılır. Başlangıç dozundan fayda görmeyen hastalarda doz günde iki kez 125 mg'a çıkarılmalıdır. Karaciğer toksisitesini izlemek için ilaç alan hastalarda karaciğer fonksiyon testleri aylık olarak yapılmalıdır. Yaygın olarak bildirilen yan etkiler baş ağrısı, hipotansiyon ve karaciğer enzim yüksekliğidir.

2.8.3 Muskuloskeletal Tutulum Tedavisi

Artriti olmayan artraljili hastalarda, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) gibi opioid olmayan analjezikler kullanılmaktadır.

SSk ile ilişkili inflamatuvar artritli hastalarda, tedavi genellikle romatoid artrit tedavisi ile benzerdir. Başlangıçta artriti kontrol etmek için genellikle iki ila dört haftadan kısa olacak şekilde düşük dozlu glukokortikoidler (günde 10 mg'dan az prednizon veya eş değeri) kullanılabilir. Genellikle tedaviye günde 200 ila 400 mg hidroklorokin (HCQ) eklenmektedir. HCQ'ya yanıt vermeyen hastalarda MTX kullanılabilir. Bununla birlikte, pulmoner toksisite endişeleri nedeniyle şiddetli akciğer fibrozisi olan hastalarda MTX dikkatli kullanılmalıdır.

Fizik tedavi, eklemlerdeki kontraktürlerin sınırlandırılmasında önemlidir. Terapi hem aktif hem de pasif egzersizleri içermelidir. Hasta eğitimi sağlanmalıdır.

2.8.3 Gastrointestinal Tutulum Tedavisi

Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) tedavisi SSk'si olmayan hastalar ile benzerdir. Yaşam tarzı ve diyet değişikliğinin yanında farmakolojik tedavi olarak proton pompa inhibitörleri (PPI) kullanılmaktadır. PPI tedavisi semptomları azaltır ve özefajit oluşumunu önlemeye yardımcı olur. Ancak uzun süreli PPI tedavisi emilim bozukluğuna neden olarak nutrisyonel eksiklere neden olabilir. Motilite bozukluğunu düşündürecek semptomu olan hastalarda prokinetik ilaçların tedavide kullanılması önerilir.

2.8.4 İnterstisyel Akciğer Hastalığı Tedavisi

SSk ilişkili İAH için optimal tedavi bilinmemektedir ve immünsupresif tedavinin başlatılması için kesin kriterler oluşturulmamıştır. Hastaların, akciğer fonksiyonunda önemli bir kayıp meydana gelmeden önce erken dönemde başlanan tedaviden fayda görme olasılıklarının daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Semptomatik İAH hastalarında ve yüksek progresyon olasılığını düşündüren durumlarda immünsupresif tedavi kullanılması önerilmektedir. Yüksek progresyon olasılığını düşündüren durumlar; hastalık süresinin dört yıldan kısa olması, diffüz kutanöz SSk varlığı, $FVC < \%65$ ve $DLCO < \%55$ olması, YRBT'de akciğer tutulumunun parankimin %20'sinden fazla olması ve anti-scl 70 otoantikor pozitifliğidir.

Mikofenolat mofetil (MMF), T ve B lenfosit proliferasyonunun inhibitörü olup SSK-İAH hastalarında immunsupresif tedavide ilk tercih edilen ajandır. Günlük dozu 1,5-3 gram arasında olup ikiye bölünmüş dozlar halinde kullanılır. En sık görülen yan etkiler kemik iliği supresyonu ve gastrointestinal semptomlardır.

Siklofosfamid, MMF ile karşılaştırıldığında siklofosfamid ile ilişkili yan etki riskinin artması nedeniyle, MMF'ye ikinci bir seçenek olarak görülür. Günlük oral tedavi yerine altı ay boyunca ayda bir intravenöz verilmesi daha çok tercih edilir. İntravenöz tedavi tercihi, daha düşük kümülatif doza, daha az sıklıkta yan etkilere ve dozlamadan önce yeterli hidrasyonun sağlanmasına (mesane toksisitesi riskini azaltmak için) dayanmaktadır.

Azatioprin, başlangıç tedavisi için alternatif olmakla birlikte klinikte daha çok ilk tedavi olarak MMF ve/veya siklofosfamid alması kontrendike olanlar veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalarda kullanılmaktadır.

Tocilizumab, anti-interlökin (IL)-6 reseptör antikorudur. SSk'de, dolaşımdaki yüksek IL-6, İAH'nin progresyonunun öngörücüsüdür. FDA, SSK-İAH'li erişkin hastalarda pulmoner fonksiyondaki düşüş oranını yavaşlatmak için tocilizumabı onaylamıştır.

Nintedanib, tirozin kinaz inhibitörü olup idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) tedavisinde kullanılır. SSK-İAH tedavisinde standart tedaviye yanıt alınamayanlar veya hızlı progrese olan hastalarda nintedanib kullanılabilir.

Rituksimab, CD20 pozitif B hücrelerini hedef alan bir monoklonal antikor olup SSk-İAH tedavisinde kullanılabilmektedir.

2.8.5 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi

SSk ilişkili PAH tedavisinde endotelin reseptör antagonistleri (ERA), PDE-5 inhibitörleri ve prostosiklin analogları kullanılmaktadır.

ERA olarak bosentan, ambrisentan ve macisentan kullanılmaktadır. Sildenafil ve tadalafil PDE- 5 inhibitörü olup, siklik guanozin monofosfatın (cGMP) katabolizmasını azaltarak, endojen nitrik oksit tarafından indüklenen pulmoner vazodilatasyonu artırır.

2.8.6 Skleroderma Renal Kriz Tedavisi

SRK tedavi edilmediği takdirde son dönem böbrek hastalığına ilerleyebilir. SRK'de tedavinin temel dayanağı, hastaların yüzde 70'ine kadar böbrek fonksiyonunu iyileştiren veya stabilize eden ve sağkalımı iyileştiren etkili ve hızlı kan basıncı kontrolüdür. Optimal antihipertansif ajan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür (ACE-I).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilmekte olan 108 sistemik skleroz tanılı hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 04.10.21 tarih 70904504/631 sayılı etik kurul onayı alındı (Ek 1).

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, 18 yaş ve üzerinde olan, 2013 American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) sınıflandırma kriterlerine göre sistemik skleroz tanısı alan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, klinik ve muayene bulguları, laboratuvar ve radyoloji sonuçları, solunum fonksiyon testleri, transtoraksik ekokardiyografi raporları ve aldıkları tedavilere ilişkin bilgiler hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi. Yeterli veriye ulaşamayan beş hasta çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların takip süresince cilt tutulum ve vaskülopati bulguları, solunumsal parametreleri, transtoraksik ekokardiyografi bulguları ve aldıkları tedaviler incelendi. Fosfodiesteraz-5 inhibitörü olarak sildenafil tedavisi alanlar, endotelin reseptör antagonisti olarak bosentan tedavisi alanlar, her iki tedaviyi de alanlar ve her iki tedaviyi de almayanlar arasında hastaların Raynaud fenomeni şiddeti ve atak sayısı, dijital ülser atak sayısı, solunum fonksiyon testleri ve pulmoner arter basıncındaki değişimler kıyaslandı. RF şiddeti ve atak sayısı RCS ile değerlendirildi. RCS, her gün RF nedeniyle yaşanan zorluk seviyesini değerlendirmek için zorlanma seviyesine göre giderek artacak şekilde 0-10 arasında puanlama yapılan bir ölçektir.

Hastalar aldıkları tedaviye göre sadece bosentan kullananlar (grup 1), sadece sildenafil kullananlar (grup 2), her iki tedaviyi de alanlar (grup 3) ve her iki tedaviyi de almayanlar (grup 4) olarak dört gruba ayrıldı. Gruplar demografik ve temel klinik özellikler açısından benzerdi. RCS tedavi başlanmadan önce, başlandıktan sonra 6. ve 12. ayda değerlendirildi. Dijital ülser atak sayısı tedavi öncesi ve sonrası olarak hesaplandı. Solunumsal parametreler ve PAB tedavi alan hastalarda tedavi öncesi ve

tedavi sonrası 1. yılda değerlendirilirken, tedavi almayan gruptaki hastaların tanı anı ve son kontroldeki değerleri alındı.

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 25.0 programı ile yapılmıştır. Araştırmada ilk olarak veri toplama araçlarının normal dağılım hipotezine uyup uymadığı çarpıklık ve basıklık katsayılarına bakılmak suretiyle tespit edilmiş, veri seti aykırı değerleri kontrol edilmiş ve parametrik test yöntemleri tercih edilmiştir. Ardından veri toplama araçlarının güvenilirliği değerlendirilmiş ve daha sonrasında tanımlayıcı istatistikler verilmiştir. Son olarak da hipotez değerlendirmesi yapılmıştır. Hipotez değerlendirmesi yapılırken araştırma kapsamındaki hastaların tanı anı, tedavi öncesi ve sonrasında FVC, PAB, DLCO ve dijital ülser sayıları arasında farklılık olup olmadığı tespitinde normal dağılım varsayımını sağlamadığı için “wilcoxon testi” kullanılırken RCS tanı anı , 6. ay ve 12. ay arasında farklılık olup olmadığı tespitinde normal dağılım varsayımını sağlamadığı için “friedman testi” kullanılmıştır. Ulaşılan bütün sonuçlarda istatistiki anlamlılık $p < 0,05$ seviyesinde değerlendirilmiştir.

Verilerin dağılımını belirlemek için Kolmogrov-Smirnov, Shapiro wilk normallik testi yapılmıştır. Normal dağılım analizi sonucunda ortalama-medyanın birbirine yakınlığı ve basıklık ile çarpıklığın ± 1 arasında olması gerekliliği, histogram ve q-q plotların incelendiğinde; gruplara göre bu değerlerin normal dağılıma uymadığı belirlenmiştir. Çalışma için normal dağılım olmayan analizlerinin uygulanmasına dolayısıyla uygun non-parametrik testlerin kullanılmasına karar verilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya 95'i kadın (%92) ve 8'i erkek (%7) olmak üzere 103 SSk tanıli hasta dahil edildi. Hastaların %32'sinde HT, %11'inde DM, %3'ünde KAH tanıları vardı. 15 hastanın (%1,60) sigara kullanma öyküsü vardı. Hastaların %19,4'ünde öksürük, %40,8'inde nefes darlığı şikayeti mevcuttu. Solunum sistemi muayenesinde 32 hastada (%31) ral mevcuttu. Hastaların %87,4'ünde RF ve %32'sinde dijital ülser öyküsü vardı. 62 hastada (%60,2) SSk ilişkili İAH vardı. Hastaların %26'sında SSk ilişkili GİS tutulumu vardı. İlk tanı anı 44 hastada (%50,6) PHT mevcutken, son kontrolde 55 hastada (%61,80) PHT vardı. İlk tanı anı hastaların %26'sının, son kontrolde %28'inin FVC değeri 70'in altındaydı. İlk tanı anı hastaların %28'inin, son kontrolde %46,5'inin DLCO değeri 60'ın altındaydı. (Tablo 2)

Tablo 2. Hastaların Demografik ve Klinik Tanımlayıcı İstatistikleri

		n	%			n	%
Cinsiyet	Kadın	95	92,20%	Öksürük	Öksürük Yok	83	80,60%
	Erkek	8	7,80%		Öksürük Var	20	19,40%
Hipertansiyon	Hipertansiyon Yok	70	68,00%	NefesDarlığı	Nefes Darlığı Yok	61	59,20%
	Hipertansiyon Var	33	32,00%		Nefes Darlığı Var	42	40,80%
Diyabet	Diyabet Yok	91	88,30%	Osteoporoz	Osteoporoz Yok	89	86,40%
	Diyabet Var	12	11,70%		Osteoporoz Var	14	13,60%
KAH	Koroner Arter Hastalığı Yok	99	96,10%	Sjogren	Sjögren Yok	96	93,20%
	Koroner Arter Hastalığı Var	4	3,90%		Sjögren Var	7	6,80%
Malignite	Malignite Yok	99	96,10%	Ral	Ral Yok	71	68,90%
	Malignite Var	4	3,90%		Ral Var	32	31,10%
Sigara	Sigara						
	Kullanmamış	88	85,40%	İlkFVC	İlk FVC<70 olanlar	26	26,30%
	Sigara Kullanmış	15	14,60%		İlk FVC≥70 olanlar	73	73,70%
Raynaud	Raynaud Yok	13	12,60%	SonFVC	Son FVC<70 olanlar	28	28,60%
	Raynaud Var	90	87,40%		Son FVC≥70 olanlar	70	71,40%
DijitalÜlser	Dijital Ülser						
	Öyküsü Yok	70	68,00%	İlkDLCO	İlk DLCO<60 olanlar	23	28,00%
	Dijital Ülser						
	Öyküsü Var	33	32,00%		İlk DLCO≥60 olanlar	59	72,00%
GİSTutulumu	GİS Tutulumu Yok	76	73,80%	SonDLCO	Son DLCO<60 olanlar	40	46,50%
	GİS Tutulumu Var	27	26,20%		Son DLCO≥60 olanlar	46	53,50%
İlkPulmonerHT	Pulmoner HT Yok	43	49,40%	Anemi	Anemi Var	38	37,30%
	PulmonerHT Var	44	50,60%		Anemi Yok	64	62,70%
SonPulmonerHT	PulmonerHT Yok	34	38,20%	İAH	İAH Yok	41	39,8%
	PulmonerHT Var	55	61,80%		İAH Var	62	60,2%

Araştırmaya dahil olan hastaların yaş ortalaması 52.79 ± 12.25 yıl, hastalık süresi ortalaması 9.4 ± 7.83 yıl saptanmıştır. MRCS skoru ortalaması 16.39 ± 9.81 saptanmıştır. **(Tablo 3)**

Tablo 3. Hastaların Demografik ve Klinik Tanımlayıcı İstatistikleri

	N	Min.	Mak.	Ort.	Std.Sapma
Yaş	103	20	77	52,79	12,253
Hastalık Süresi	103	1	45	9,4	7,834
MRSS	44	4	42	16,39	9,808

Hastalar bosentan ve sildenafil tedavisi almalarına göre dört gruba ayrıldı. Sadece bosentan kullanan hastalar grup 1, sadece sildenafil kullanan hastalar grup 2, her iki tedaviyi de alan hastalar grup 3, her iki tedaviyi de almayan hastalar grup 4 olarak numaralandırıldı. Birinci grupta 19 hasta (%18,4), ikinci grupta 9 hasta (%8,7), üçüncü grupta 9 hasta (%8,7) ve dördüncü grupta 66 hasta (%64,1) bulunmaktaydı. **(Tablo 4)**

Tablo 4. İlaç Tipine Göre Grupların Dağılımı

İlaç tipi	n	%
Hiçbiri	66	64,1%
Bosentan	19	18,4%
Sildenafil	9	8,7%
Her İkisi	9	8,7%
Toplam	103	100%

Grup 1'deki hastaların 18'i (%94,7) kadın, 1'i (%5,3) erkekti. Yaş ortalaması $54,11 \pm 12,13$ yıl bulundu. Hastalık süresi ortalama $12,05 \pm 11,02$ yıl, medyan değeri 7 yıl bulundu. MRCS ortalama $14,18 \pm 8,01$, medyan değeri 14,50 bulundu. Ortalama dijital ülser atak sayısı $3 \pm 3,64$, medyan değeri 1 bulundu. Hastaların 18'inde (%94,7) RF bulgusu, 13'ünde (%68,4) İAH, 12'sinde (%70,6) PAH vardı. Komorbid hastalık olarak hastaların 3'ünde (%15,8) esansiyel HT, 1'inde (%5,3) DM, 1'inde (%5,3) KAH vardı. 2 (%10,5) hastanın sigara kullanma öyküsü vardı. **(Tablo 5)**

Grup 2'deki hastaların 9'u (%100) kadındı. Yaş ortalaması $52,89 \pm 8,46$ bulundu. Hastalık süresi ortalama $8,33 \pm 7,36$ yıl, medyan değeri 4 yıl bulundu. MRCS

ortalama $15\pm7,02$, medyan değeri 19 bulundu. Ortalama dijital ülser atak sayısı $1,50\pm0,707$, medyan değeri 1,50 bulundu. Hastaların 9'unda (%100) RF bulgusu, 5'inde (%55,6) İAH, 6'sında (%66,7) PAH vardı. Komorbid hastalık olarak hastaların 2'sinde (%22,2) esansiyel hipertansiyon, 1'inde (%11,1) DM vardı. KAH olan hasta yoktu. Hastaların hiçbirinde sigara kullanma öyküsü yoktu. **(Tablo 5)**

Grup 3'deki hastaların 9'u (%100) kadındı. Yaş ortalaması $45,56\pm9,54$ bulundu. Hastalık süresi ortalama $11,67\pm7,29$ yıl, medyan değeri 8 yıl bulundu. MRCS ortalama $24,71\pm13,14$, medyan değeri 21 bulundu. Ortalama dijital ülser atak sayısı $4\pm2,16$, medyan değeri 4 bulundu. Hastaların 9'unda (%100) RF bulgusu, 8'inde (%88) İAH, 5'inde (%55,5) PAH vardı. Komorbid hastalık olarak hastaların 6'sında (%66,7) esansiyel hipertansiyon, 2'sinde (%22,2) DM, 1'inde (%11,1) KAH vardı. Hastaların hiçbirinde sigara kullanma öyküsü yoktu. **(Tablo 5)**

Grup 4'deki hastaların 59'u (%89,4) kadın, 7'si (%10,6) erkekti. Yaş ortalaması $53,38\pm12,91$ yıl bulundu. Hastalık süresi ortalama $8,47\pm6,75$ yıl, medyan değeri 7 yıl bulundu. MRCS ortalama $14,18\pm8,01$, medyan değeri 14,50 bulundu. Ortalama dijital ülser atak sayısı $1,60\pm0,894$, medyan değeri 1 bulundu. Hastaların 54'ünde (%81,8) RF bulgusu, 36'sında (%54,5) İAH, 32'sinde (%58,2) PAH vardı. Komorbid hastalık olarak hastaların 22'sinde (%33,3) esansiyel HT, 8'inde (%12,1) DM, 2'sinde (%3) KAH vardı. 13 (%19,7) hastanın sigara kullanma öyküsü vardı. **(Tablo 5)**

Tablo 5. İlaç Tipine Göre Grupların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Dağılımı

		İlaç tipi						Her İkisi	
		Hiçbiri		Bosentan		Sildenafil			
		n	%	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet	Kadın	59	89,40%	18	94,70%	9	100,00%	9	100,00%
	Erkek	7	10,60%	1	5,30%	0	0,00%	0	0,00%
HT	HT Yok	44	66,70%	16	84,20%	7	77,80%	3	33,30%
	HT Var	22	33,30%	3	15,80%	2	22,20%	6	66,70%
DM	DM Yok	58	87,90%	18	94,70%	8	88,90%	7	77,80%
	DM Var	8	12,10%	1	5,30%	1	11,10%	2	22,20%
KAH	KAH Yok	64	97,00%	18	94,70%	9	100,00%	8	88,90%
	KAH Var	2	3,00%	1	5,30%	0	0,00%	1	11,10%
Sigara	Sigara Kullanmamış	53	80,30%	17	89,50%	9	100,00%	9	100,00%
	Sigara Kullanmış	13	19,70%	2	10,50%	0	0,00%	0	0,00%
Raynaud	Raynaud Yok	12	18,20%	1	5,30%	0	0,00%	0	0,00%
	Raynaud Var	54	81,80%	18	94,70%	9	100,00%	9	100,00%
İAH	İAH Yok	30	45,50%	6	31,60%	4	44,40%	1	11,10%
	İAH Var	36	54,50%	13	68,40%	5	55,60%	8	88,90%
İlkPulmonerHT	Pulmoner HT yok	28	51,90%	6	37,50%	4	44,40%	5	62,50%
	Pulmoner HT var	26	48,10%	10	62,50%	5	55,60%	3	37,50%
SonPulmonerHT	Pulmoner HT yok	23	41,80%	5	29,40%	3	33,30%	3	37,50%
	Pulmoner HT var	32	58,20%	12	70,60%	6	66,70%	5	62,50%

Grup 1'deki hastaların tedavi öncesi ve sonrası medyan FVC değeri sırasıyla 74 ve 77,5 bulundu. Tedavi sonrası görülen FVC artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($z=-1.54$, $p=.13$, $p>.05$). Tedavi öncesi ve sonrası medyan PAB değeri sırasıyla 39 mmHg ve 39 mmHg bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($z=-1.14$, $p=.25$, $p>.05$). Dijital ülser atak sayısı medyan değeri tedavi öncesi 1, tedavi sonrası 0 bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası atak sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($z=-.97$, $p=.33$, $p>.05$). Tedavi öncesi ve sonrası medyan DLCO değeri sırasıyla 56 ve 51 bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası DLCO değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($z=-1.36$, $p=.17$, $p>.05$). (Tablo 6)

Tablo 6. Grup 1'deki Hastaların FVC , PAB , Dijital Ülser Atak Sayısı , DLCO Parametrelerinin Tedavi Öncesi ve Sonrası Kontrol Ölçümleri Arasındaki Farklılıklarına Ait Analiz Sonuçları

Grup 1	N	Ortc.	Z	p
İlk FVC	17	74	-1,536	0,125
Son FVC	16	77,5		
İlk PAB	16	39	-1,14	0,254
Son PAB	16	39		
İlk Dijital Ülser Sayı	9	1	-0,966	0,334
Son Dijital Ülser Sayı	9	0		
İlk DLCO	14	56	-1,364	0,173
Son DLCO	12	51		

*p<.05

Grup 1'deki hastaların RCS'lerinde tedavi öncesi ve tedavi başladıktan 6 ay ve 12 ay sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı değişim meydana gelmiştir (X²(2)=10.75, p=0.005). Hastaların ilaca başlamadan önceki RCS'leri, ilaca başladıktan 6 ay sonraki ve 12 ay sonraki değerinden anlamlı şekilde daha yüksektir (p<0.05). Bu gruptaki hastaların RCS değerlerinin 6.ayda düştüğü 12.ayda da daha da düştüğü gözlemlenmiştir. (Tablo 6.1)

Tablo 6.1. Grup 1'deki Hastaların RCS Değerlerinde Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6.ay ve 12 .ay Ölçümleri Arasındaki Farklılıklarına Ait Analiz Sonuçları

Raynaud	N	Ortc.	Ortalama	χ^2	p
RCS0	13	8	2,54	10,75	*0,005
RCS6	13	5	1,92		
RCS12	13	5	1,54		

Grup 2'deki hastaların tedavi öncesi ve sonrası medyan FVC değeri sırasıyla 82 ve 84 bulundu. Tedavi sonrası görülen FVC artışı istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (z=-1.41,p=.16,p>.05). Tedavi öncesi ve sonrası medyan PAB değeri sırasıyla 41 mmHg ve 37 mmHg bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (z=-.14,p=.89,p>.05).). Dijital ülser atak sayısı medyan değeri tedavi öncesi 1,5, tedavi sonrası 0,5 bulundu. Tedavi öncesi

ve sonrası atak sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($z=-.54, p=.59, p>.05$).). Tedavi öncesi ve sonrası medyan DLCO değeri sırasıyla 65 ve 56 bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası DLCO değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($z=-1.19, p=.23, p>.05$). (Tablo 7)

Tablo 7. Grup 2'deki Hastaların FVC, PAB , Dijital Ülser Atak Sayısı , DLCO Parametrelerinin Tanı Anı ve Son Kontrol Ölçümleri Arasındaki Farklılıklarına Ait Analiz Sonuçları

Grup 2	N	Ortc.	Z	p
İlk FVC	9	82	-1,414	0,157
Son FVC	5	84		
İlk PAB	9	41	-0,135	0,892
Son PAB	7	37		
İlk Dijital Ülser Sayı	2	1,5	-0,542	0,588
Son Dijital Ülser Sayı	2	0,5		
İlk DLCO	9	65	-1,19	0,234
Son DLCO	5	56		

* $p<.05$

Grup 2'deki hastaların RCS'lerinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6 ay ve 12 ay sonrası düşüş gözlenmiştir. Bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($X^2(2)=5.43, p=.07$). (Tablo 7.1)

Tablo 7.1. Grup 2'deki Hastaların RCS Değerlerinin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6.ay ve 12 .ay Ölçümleri Arasındaki Farklılıklarına Ait Analiz Sonuçları

Raynaud	N	Ortc.	Ortalama	χ^2	p
RCS0	8	7,5	2,5	5,429	0,066
RCS6	8	6	1,94		
RCS12	8	5,5	1,56		

Grup 3'teki hastaların tedavi öncesi ve sonrası medyan FVC değeri sırasıyla 75,5 ve 75 bulundu. Tedavi sonrası görülen FVC değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($z=-1.95, p=.051, p>.05$). Tedavi öncesi ve sonrası medyan PAB değeri sırasıyla 39 mmHg ve 34 mmHg bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası ölçümleri arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($z=-1.4, p=.16, p>.05$). Dijital ülser atak sayısı medyan değeri tedavi öncesi 4, tedavi sonrası 0 bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası atak sayısındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($z=-1.36, p=.17, p>.05$). Tedavi öncesi ve sonrası medyan DLCO değeri sırasıyla 70 ve 47 bulundu. Tedavi öncesi ve sonrası DLCO ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($z=-2.21, p=.03, p<.05$). Tedavi sonrası DLCO’da düşme gözlemlenmiştir. (Tablo 8)

Tablo 8. Grup 3’teki Hastaların FVC, PAB , Ülser Sayısı , DLCO Parametrelerinin Tedavi Öncesi ve Son Kontrol Ölçümleri Arasındaki Farklılıklarına Ait Analiz Sonuçları

Grup 3	N	Ortc.	Z	p
İlk FVC	8	75,5	-1,947	0,051
Son FVC	9	75		
İlk PAB	9	39	-1,404	0,16
Son PAB	8	34		
İlk Dijital Ülser Sayı	7	4	-1,364	0,172
Son Dijital Ülser Sayı	6	0,0		
İlk DLCO	7	70	-2,214	*0,027
Son DLCO	9	47		

*p<.05

Grup 3’teki hastaların RCS’lerinde tedavi öncesi ile tedavi sonrası 6. ay ve 12. ay değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim meydana gelmiştir ($X^2(2)=11.14, p=0.04$). Hastaların tedavi başlamadan önceki RCS’leri , tedavi sonrası 6.ay ve 12. ay değerlerine göre anlamlı şekilde daha yüksektir ($p<0.05$). Tedavi alan hastaların RCS değerlerinin 6.ayda düştüğü 12.ayda da daha da düştüğü gözlemlenmiştir. (Tablo 8.1)

Tablo 8.1. Grup 3’teki Hastaların RCS Değerlerinin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 6.ay ve 12 .ay Ölçümleri Arasındaki Farklılıklarına Ait Analiz Sonuçları

Raynaud	N	Ortc.	Ortalama	χ^2	p
RCS0	6	6,5	3	11,143	*0,004
RCS6	6	4,5	1,75		
RCS12	6	2,5	1,25		

*p<.05

Grup 4’teki hastaların tanı anı ve son kontroldeki medyan FVC değeri sırasıyla 82,9 ve 82 bulundu. FVC değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($z=-.73, p=.46, p>.05$). Hastaların tanı anı ve son kontroldeki medyan PAB değeri sırasıyla

33 mmHg ve 35 mmHg bulundu. PAB tanı anı ve son kontrol ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu belirlenmiştir ($z=-2.38, p=.02, p<.05$). Hastaların PAB değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmıştır. Tanı anı ve son kontroldeki medyan DLCO değeri sırasıyla 72,5 ve 69 bulundu. DLCO ölçümleri arasındaki bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($z=-4.01, p=.00, p<.05$). Bu gruptaki hastaların tanı anı DLCO ölçüm değerleri son kontroldeki DLCO ölçüm değerlerinden daha yüksektir. Hastaların DLCO değerlerinde düşme gözlemlenmiştir. (Tablo 9)

Tablo 9. Grup 4'teki Hastaların FVC, PAB , DLCO Parametrelerinin Tanı Anı ve Son Kontrol Ölçümleri Arasındaki Farklılıklarına Ait Analiz Sonuçları

Grup 4	N	Ortc.	Z	p
İlk FVC	63	82,9	-0,73	0,465
Son FVC	61	82		
İlk PAB	54	33	-2,381	*0,017
Son PAB	55	35		
İlk DLCO	50	72,5	-4,099	*0,00
Son DLCO	53	69		

*p<.05

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamız sonucunda grup 1, 2 ve 3'teki hastalarda tedavi sonrası RCS'de iyileşme görüldü ancak grup 1 ve 3'teki iyileşme istatistiksel olarak anlamlıyken grup 2'deki iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Yani sadece bosentan kullanan veya bosentan/sildenafil kombinasyonu kullanan hastalarda RCS'de istatistiksel olarak anlamlı düşme görülürken, sadece sildenafil kullanan hastalarda RCS'de görülen düşüş istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Çalışmamızın sonucuna benzer şekilde 2015'te yayınlanan bir makalede sildenafil ve bosentan kombinasyonunun hastalığın erken evresinde RF üzerinde olumlu etki sağladığı gösterilmiştir ⁴⁴. Yine benzer şekilde *Parisi ve ark.* tarafından 2013'te yapılan prospektif açık etiketli bir çalışmada SSk sekonder RF'si olan 10 hastaya bosentan tedavisi verilmiş ve 24. haftada RF atak sayısında, RCS'de ve görsel analog skalasında istatistiksel olarak anlamlı iyileşme görülmüştür ⁴⁵. 2007'de yayınlanan bir çalışmada da SSk ilişkili RF'si olan 15 hastaya bosentan tedavisi verilmiş ve 16. haftada RF atak sayısı ve süresinde azalma olduğu görülmüştür ⁴⁶. Herrick ve ark. tarafından 2011 yılında yayınlanan çift kör, plasebo kontrollü SSk sekonder RF'si olan hastalarda yapılan çalışmada sildenafil alan hastalarda plasebo grubuna göre RCS'de görülen düşüş bizim çalışmamızdakine benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, RF atak sayısı istatistiksel anlamlı bir şekilde düşüş göstermiştir ⁴⁷.

Grup 1,2 ve 3'teki hastaların hepsinde dijital ülser atak sayısında azalma görülürken, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durumun çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ile ilgili olabileceği düşünülmüştür. Çünkü literatürdeki yayınlara bakıldığında genel olarak bu tedavilerin dijital ülser atak sayısında ve/veya mevcut dijital ülserin iyileşmesini sağlamada etkili olduğu bildirilmiştir. Örneğin; 2011 yılında yayınlanan bir vaka raporunda, SSk ile ilişkili refrakter dijital ülseri olan 55 yaşındaki bir erkek hastanın almakta olduğu sildenafil tedavisine bosentan eklenmesi sonucu dijital ülserlerin tamamen iyileştiği görülmüştür ⁴⁸. Yine 2013'te yayınlanan başka bir vaka raporu, SSk'de refrakter dijital ülser tedavisinde kombinasyon tedavisinin (bosentan ve sildenafil) etkinliğini bildirmiştir ⁴⁹. 2021 yılında yayınlanan prospektif, çok merkezli bir kohort çalışmasında dijital ülser iyileşme süresi ve boyutundaki değişiklik ERA ve PDE-5 inhibitörü alan gruplarda karşılaştırılmış olup ERA ile tedavi edilen hastalarda yeni dijital ülser oluşumu daha

azken, sildenafil ile birlikte kalsiyum kanal blokleri alan hastalarda dijital ülser iyileşme süresi daha kısa bulunmuştur ⁵⁰. *Tingey ve ark.* tarafından yapılan bir metaanalizde SSk hastalarında sildenafil tedavisinin dijital ülser iyileşmesinde olumlu rolü gösterilmişken bosentan ve IV iloprost tedavisinin yeni dijital ülser oluşumunu engelleyebileceği sonucuna varılmıştır ⁵¹. 2010 yılında yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü RAPIDS-2 çalışmasında bosentan tedavisinin SSk'li hastalarda plaseboya kıyasla yeni dijital ülser oluşumunu azalttığını, ancak dijital ülser iyileşmesi üzerinde etkisinin olmadığını göstermiştir ⁵². Çalışmamız bu açıdan istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da literatürdeki bu veriler ışığında değerlendirildiğinde SSk ilişkili dijital ülser tedavisinde kombinasyon tedavisinin hem atak sıklığının azaltılması hem de mevcut ülserlerin iyileşmesinin hızlanması ile tedavide fayda sağlayabileceği düşünülebilir.

PAH, SSk'nin tedavisi zor ve kötü prognoza sahip bir komplikasyonudur. Bu nedenle, erken tanınıp tedavi edilmelidir. Güncel literatürde ve kılavuzlarda SSk-PAH hastalarında optimal başlangıç tedavisi konusunda kesin bir konsensus bulunmamaktadır. Çalışmamızda monoterapi olarak bosentan tedavisi alan hastalarda PAB değeri stabil seyrederken, monoterapi olarak sildenafil ve her iki ilacı kullanan gruplarda PAB değerinde düşüş görülmüştür fakat bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İstatistiksel olarak bu düşüşün anlamlı bulunmaması çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ile ilgili olabilir. Klinik pratikte değerlendirildiğinde PAB değerindeki artışın önlenmesi ve/veya düşüşün sağlanması değerlidir. Çünkü bu tedavileri almayan gruptaki hastaların tanı anı ile son kontroldeki PAB değerleri kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde PAB değerinde artış olduğu gösterilmiştir. Literatürde bu ilaçların monoterapi ve kombinasyon tedavilerinin Ssk ilişkili PAH tedavisinde kullanıldığına dair yayınlar bulunmaktadır. Örneğin, 2020 yılında SSk ilişkili PAH hastalarında yapılan RESCLE çalışmasında kombinasyon tedavisinin monoterapiden etkin olduğu gösterilmiştir ⁵³. *Lei ve ark.* tarafından yapılan yirmi yedi klinik çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde ERA monoterapisinin plasebo ile karşılaştırıldığında egzersiz kapasitesi ve hemodinamik parametreleri iyileştirdiği ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunurken; ERA ve PDE-I kombinasyon tedavisinin egzersiz kapasitesini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde artırdığı gösterilmiştir.

Literatürde SSk ilişkili İAH tedavisinde sildenafil ve bosentan kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Çalışmamızda tüm gruplarda DLCO'nun zaman içinde düştüğü görülmüştür, bu düşüş grup 3 ve 4'teki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tedavi alan gruplarda FVC değeri ya artmış ya da sabit kalmış olup, tedavi almayan grupta FVC'de düşüş görülmüştür. Bu değişimler istatistiksel anlamlı bulunmasa da tedavi alan grupta progresyonun olmaması klinik olarak anlamlı olabilir. SSk ilişkili İAH'de bu tedaviler vasküler yataktaki etkileri sayesinde inflamasyon ve fibrozisi azaltarak tedavide olumlu rol oynayabilir. Çalışmamıza benzer şekilde Seibold ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan randomize, prospektif, plasebo kontrollü çalışmada SSk ilişkili İAH tanısı olan 163 hastadan plasebo ve bosentan tedavisi alan gruplar karşılaştırılmış olup altı dakika yürüme testi ve solunum fonksiyon testlerindeki değişiklikler istatistiksel anlamlı bulunmamıştır⁵⁴.

Sonuç olarak SSk klinik olarak heterojen ve zaman içerisinde progresyon gösteren bir hastalıktır. Tedavi planı hasta özelinde değerlendirilmelidir. Tedavi seçiminde anahtar nokta hastalığın komplikasyonlarının gelişmesini önlemek veya progresyonu yavaşlatmaktır. Aynı zamanda hastalığın patogenezeine bakıldığında temel patolojinin endotel hasarı olması nedeniyle RF, dijital ülser ve PAH gelişiminin aynı fizyopatoloji zemininde olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle bu komplikasyonlardan herhangi birini tedavi ederken seçilecek tedavi ajanının diğer komplikasyonların gelişmesini de önlemesi amaçlanır. Çalışmamız sonucunda RF, dijital ülser ve PAB üzerinde benzer olumlu etkileri görüldüğünden bosentan ve sildenafilin tekli veya kombinasyon tedavileri, SSk başlangıç ve komplikasyon tedavisinde iyi bir seçenek olarak düşünülebilir.

Çalışmamızın retrospektif olması ve hasta sayımızın göreceli olarak az olması araştırmanın kısıtlılıkları olarak değerlendirilebilir. Daha çok sayıda hastanın dahil olduğu prospektif ve hastaların daha uzun takip edildiği çalışmaların yapılması günümüzde halen net bir ortak karar bulunmayan SSk hastalığının başlangıç ve komplikasyon tedavisi seçiminde klinisyenlere ışık tutabilir.

6. ÖZET

Giriş: Sistemik skleroz (SSk), vasküler disfonksiyon sonucunda derinin ve iç organların fibrozisi ile karakterize, klinik belirtileri heterojen olan kronik ve ilerleyici, önemli morbidite ve mortalite sebebi olan nadir görülen multisistemik bir bağ doku hastalığıdır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı, SSk hastalarında bosentan, sildenafil ve bu ilaçların kombinasyon tedavisinin RF, dijital ülser atak sayısı, solunumsal parametreler (FVC ve DLCO) ve PAB'a olan etkisini retrospektif olarak araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: 103 SSk tanılı hasta retrospektif olarak değerlendirildi ve aldıkları tedaviye göre sadece bosentan kullananlar (grup 1), sadece sildenafil kullananlar (grup 2), her iki tedaviyi de alanlar (grup 3) ve her iki tedaviyi de almayanlar (grup 4) olarak dört gruba ayrıldı. Gruplar demografik ve temel klinik özellikler açısından benzerdi. RCS ilk üç grupta tedavi başlanmadan önce, başlandıktan sonra 6. ve 12. ayda değerlendirildi. Dijital ülser atak sayısı ilk üç grupta tedavi öncesinde ve sonrasında değerlendirildi. Solunumsal parametreler ve PAB değeri için, herhangi bir tedavi alan hastalarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. yıldaki değerler kullanılırken, tedavi almayan gruptaki hastaların tanı anı ve son kontroldeki değerleri kullanıldı.

Bulgular: Grup 1, 2 ve 3'teki hastalarda RCS'de başlangıç, 6. ay ve 12. ay arasında düzelme görüldü. Grup 1 ve grup 3'teki iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, grup 2'deki iyileşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırası ile 0,005, 0,004, 0,066). Grup 1, 2 ve 3'teki hastalarda dijital ülser atak sayısında azalma görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırası ile 0,334, 0,588, 0,172). Grup 1'deki hastaların PAB değerinde tedavi öncesi ve sonrası istatistiksel anlamlı değişim görülmedi, PAB değerinin sabit seyrettiği görüldü (p=0,254). Grup 2 ve 3'teki hastalarda PAB değerinde tedavi sonrasında düşüş görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değerleri sırası ile 0,892 ve 0,16). Grup 4'teki hastalarda PAB değerinde artış görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,017). Grup 1 ve 2'deki hastalarda FVC değerinde artış görüldü ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p değeri sırası ile 0,125 ve 0,157). Grup

3 ve grup 4'teki hastalarda FVC deęerinde dūşūş görūldū ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p deęeri sırası ile 0,051 ve 0,465). Tūm gruplarda DLCO deęerinde dūşūş görūlūrken grup 1 ve 2'deki dūşūş istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p deęeri sırası ile 0,173 ve 0,23). Grup 3 ve 4'teki dūşūş istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p deęeri sırası ile 0,027 ve 0,00).

Sonuç: Çalışmamız sonucunda grup 1 ve 3'teki hastalarda tedavi sonrası RCS'de anlamlı iyileşme görūldū. Grup 1,2 ve 3'teki hastaların hepsinde dijital ūlser atak sayısında azalma görūlūrken, bu dūşūş istatistiksel olarak anlamlı deęildi. Çalışmamızda monoterapi olarak sildenafil veya bosentan sildenafil kombinasyon tedavisi kullanan gruplarda PAB deęerinde dūşūş görūlmūştūr fakat bu dūşūş istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştūr. Çalışmamızda tūm gruplarda DLCO'nun zaman içinde dūştūęū görūlmūştūr, bu dūşūş grup 3 ve 4'teki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştūr. Tedavi alan gruplarda FVC deęeri ya artmış ya da sabit kalmış olup, tedavi almayan grupta FVC'de dūşūş görūlmūştūr. Bu deęişimler istatistiksel anlamlı bulunmasa da tedavi alan grupta progresyonun olmaması klinik olarak anlamlı olabilir. Sonuç olarak RF, dijital ūlser ve PAB ūzerinde benzer olumlu etkileri görūldūęünden bosentan ve sildenafilin tekli veya kombinasyon tedavileri, SSk bařlangıç ve komplikasyon tedavisinde iyi bir seçenek olarak dūřūnūlebilir.

Anahtar kelimeler: bosentan, dijital ūlser, pulmoner arteriel hipertansiyon, interstisyel akcięer hastalıęı, sildenafil, sistemik skleroz, raynaud

7. ABSTRACT

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is a rare multisystemic connective tissue disease, characterized by fibrosis of the skin and internal organs as a result of vascular dysfunction, with heterogeneous clinical manifestations, chronic and progressive, leading to significant morbidity and mortality.

Objective: The aim of this study was to retrospectively investigate the effects of bosentan, sildenafil and combination therapy of these drugs on RF, number of digital ulcer attacks, respiratory parameters (FVC and DLCO) and PAP in patients with SSc.

Material and Method: 103 patients with a diagnosis of SSc were evaluated retrospectively and according to the treatment they received, there were four groups: those who used only bosentan (group 1), those who used only sildenafil (group 2), those who received both treatments (group 3), and those who did not receive both treatments (group 4). separated into the group. The groups were similar in terms of demographic and baseline clinical features. RCS was evaluated in the first three groups before initiation of treatment, and at 6 and 12 months after treatment. The number of digital ulcer attacks was evaluated before and after treatment in the first three groups. For respiratory parameters and PAP value, the values at the time of diagnosis and at the last control were used for the patients in the group who did not receive any treatment, while the values at the time of diagnosis and at the 1st year after treatment were used.

Results: Patients in Groups 1, 2, and 3 showed improvement in RCS between baseline, 6 months, and 12 months. While the improvement in group 1 and group 3 was statistically significant, the improvement in group 2 was not statistically significant (p values 0.005, 0.004, 0.066, respectively). There was a decrease in the number of digital ulcer attacks in patients in groups 1, 2 and 3, but it was not statistically significant (p values 0.334, 0.588, 0.172, respectively). There was no statistically significant change in the PAP values of the patients in Group 1 before and after the treatment, and the PAP value remained constant (p=0.254). Patients in Group 2 and 3 showed a decrease in PAP value after treatment, but it was not statistically significant (p values 0.892 and 0.16, respectively). An increase in PAP value was

observed in the patients in group 4 and it was found to be statistically significant ($p=0.017$). FVC values were increased in patients in groups 1 and 2, but it was not statistically significant (p value 0.125 and 0.157, respectively). FVC values decreased in patients in group 3 and group 4, but it was not statistically significant (p value 0.051 and 0.465, respectively). While there was a decrease in DLCO value in all groups, the decrease in groups 1 and 2 was not statistically significant (p value 0.173 and 0.23, respectively). The decrease in groups 3 and 4 was statistically significant (p value 0.027 and 0.00, respectively).

Conclusion: As a result of our study, there was a significant improvement in RCS after treatment in patients in groups 1 and 3. While a decrease in the number of digital ulcer attacks was observed in all patients in Groups 1,2 and 3, this decrease was not statistically significant. In our study, a decrease in PAP value was observed in the groups using sildenafil or bosentan sildenafil combination therapy as monotherapy, but this decrease was not statistically significant. In our study, it was observed that DLCO decreased over time in all groups, and this decrease was statistically significant in patients in groups 3 and 4. The FVC value increased or remained constant in the treated groups, while a decrease in FVC was observed in the untreated group. Although these changes were not statistically significant, the absence of progression in the treated group may be clinically significant. As a result, single or combination treatments of bosentan and sildenafil can be considered as a good option in the initial and complication treatment of SSc, since similar positive effects are seen on RF, digital ulcer and PAP.

Key words: bosentan, digital ulcer, pulmonary arterial hypertension, interstitial lung disease, sildenafil, systemic sclerosis, raynaud

8. KAYNAKLAR

1. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):223-240. doi:10.1016/j.berh.2018.08.005
2. Peoples C, Medsger TA, Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: Relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1(2):204-212. doi:10.5301/jsrd.5000209
3. Maul GG, Jimenez SA, Riggs E, Ziemnicka-Kotula D. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Vol 86.; 1989.
4. Harrison I of MP. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. *Harrison's Princ Intern Med*. Published online 2015:1716.
5. Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. Genetics and Genomic Studies in Scleroderma (Systemic Sclerosis). doi:10.1016/j.rdc.2007.10.001
6. Sci-Hub | HLA haplotypes and microsatellite polymorphisms in and around the major histocompatibility complex region in a Native American population with a high prevalence of scleroderma (systemic sclerosis). *Tissue Antigens*, 53(1), 74–80 | 10.1034/j.1399-0039.1999.530108.x. Accessed November 29, 2021. <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1034/j.1399-0039.1999.530108.x>
7. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):1956-1963. doi:10.1002/art.11173
8. JD P. The endothelium: its role in scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 1991;50 Suppl 4(Suppl 4):866-871. doi:10.1136/ARD.50.SUPPL_4.866
9. Flavahan NA, Flavahan S, Liu Q, et al. *INCREASED 2-ADRENERGIC CONSTRICTION OF ISOLATED ARTERIOLES IN DIFFUSE SCLERODERMA*. Vol 43.; 2000.
10. Plumb A. Review articles. *Soc Work Educ*. 2002;21(1):117-123. doi:10.1080/02615470120107068
11. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The role of endothelin-1 and

- endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2015;63(1):41-52. doi:10.1007/s00005-014-0310-1
12. Zamora MR, O'Brien RF, Rutherford RB. Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. *Lancet*. 1990;336(8724):1144-1147. doi:10.1016/0140-6736(90)92766-B
 13. K Y, T M, N S, et al. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1992;19(10):1566-1571. Accessed September 1, 2021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1464869/>
 14. Gordon MM, Madhok R. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol*. 1996;23(4):788-789.
 15. Dooley A, Richard Bruckdorfer K, Abraham DJ. Modulation of Fibrosis in Systemic Sclerosis by Nitric Oxide and Antioxidants. *Cardiol Res Pract*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/521958
 16. Kahaleh MB, LeRoy EC. Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmunity*. 1999;31(3):195-214. doi:10.3109/08916939908994064
 17. Malerba M, Radaeli A, Ragnoli B, et al. Exhaled nitric oxide levels in systemic sclerosis with and without pulmonary involvement. *Chest*. 2007;132(2):575-580. doi:10.1378/CHEST.06-2929
 18. Andersen GN, Mincheva-Nilsson L, Kazzam E, et al. Assessment of vascular function in systemic sclerosis: Indications of the development of nitrate tolerance as a result of enhanced endothelial nitric oxide production. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1324-1332. doi:10.1002/art.10191
 19. Bruckdorfer KR, Hillary JB, Bunce T, Vancheeswaran R, Black CM. *LOW-DENSITY LIPOPROTEINS ISOLATED FROM*. Vol 38.; 1995.
 20. Michael Stein C, Awad JA, Jackson Roberts L, Morrow JD. *EVIDENCE OF FREE RADICAL-MEDIATED INJURY (ISOPROSTANE OVERPRODUCTION) IN SCLERODERMA*. Vol 39.; 1996.
 21. Ogawa F, Shimizu K, Muroi E, et al. Serum levels of 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, are elevated in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2006;45:815-818. doi:10.1093/rheumatology/kel012

22. Reveille JD, Solomon DH, Schur P, Kavanaugh A, Sherrer YRS, Lahita R. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Care Res.* 2003;49(3):399-412. doi:10.1002/ART.11113
23. Medline ® Abstract for Reference 50 of “Pathogenesis of systemic sclerosis (scleroderma)” - UpToDate. Accessed September 3, 2021. <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-systemic-sclerosis-scleroderma/abstract/50>
24. Black CM. *The Aetiopathogenesis of Systemic Sclerosis*. Vol 2.; 1993.
25. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, et al. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, N.j)*. 2019;71(9):1553. doi:10.1002/ART.40906
26. Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: Results of a Delphi consensus study from EULAR scleroderma trials and research group. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(3):476-481. doi:10.1136/ard.2010.136929
27. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, et al. Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: Evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2087-2093. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203716
28. R T, W L, W M, G R, HR S, S C. Esophageal dysfunction in collagen disease. *Am J Med Sci*. 1973;265(3):191-199. doi:10.1097/00000441-197303000-00002
29. ÅKESSON A, WOLLHEIM FA. ORGAN MANIFESTATIONS IN 100 PATIENTS WITH PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS: A COMPARISON BETWEEN THE CREST SYNDROME AND DIFFUSE SCLERODERMA. *Rheumatology*. 1989;28(4):281-286. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/28.4.281
30. Kirby DF, Chatterjee S. OPINION Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. doi:10.1097/BOR.0000000000000117
31. Marie I, Ducrotte P, Antonietti M, Herve S, Levesque H. Watermelon stomach in systemic sclerosis: its incidence and management. doi:10.1111/j.1365-2036.2008.03739.x

32. Parrado RH, Lemus HN, Ximena Coral-Alvarado P, López GQ. Gastric Antral Vascular Ectasia in Systemic Sclerosis: Current Concepts. Published online 2015. doi:10.1155/2015/762546
33. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel T, et al. Gastrointestinal Manifestations, Malnutrition, and Role of Enteral and Parenteral Nutrition in Patients With Scleroderma. Published online 2015. Accessed September 14, 2021. www.jcge.com
34. Baron M, Hudson M, Steele R, Baron M, Hudson ; M, Steele ; R. Malnutrition Is Common in Systemic Sclerosis: Results from the Canadian Scleroderma Research Group Database. doi:10.3899/jrheum.090694
35. van Bon L, Affandi A, Broen J, et al. 370;5 nejm.org january 30. *NEJM.org N Engl J Med*. 2014;370:433-476. doi:10.1056/NEJMoa1114576
36. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M. Clinical Decision Rule to Predict the Presence of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. Published online 2012. doi:10.1002/acr.21583
37. Suliman YA, Dobrota R, Huscher orte, et al. Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *ARTHRITIS Rheumatol*. 2015;67(12):3256-3261. doi:10.1002/art.39405
38. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. *Arnerlcdn College of Rheumatology Voi 40*. Vol 0.; 1997.
39. Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension | Elsevier Enhanced Reader. Accessed September 28, 2021. <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0735109709012145?token=58514A72B48629730D50366D4F78EC47FFF60F04C7A05EC04BDD32D112F928A0A0CCB6A8E2D7EAF866FA136FAC8C9CE5&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210928073027>
40. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, Silver RM. Systemic Sclerosis and the Heart. *Rheum Dis Clin NA*. 2014;40:87-102. doi:10.1016/j.rdc.2013.10.007
41. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809-1815. doi:10.1136/ARD.2009.114264
42. Sci-Hub | 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*, 69(10), 1809–1815 | 10.1136/ard.2009.114264. Accessed September 28, 2021. <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1136/ard.2009.114264>
43. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Original papers Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. doi:10.1093/qjmed/hcm052
 44. Bellando-Randone S, Lepri & G, Bruni & C, et al. Combination therapy with Bosentan and Sildenafil improves Raynaud's phenomenon and fosters the recovery of microvascular involvement in systemic sclerosis. # *Int Leag Assoc Rheumatol.*:2015. doi:10.1007/s10067-015-3119-3
 45. Parisi S, Bruzzzone M, Centanaro Di Vittorio C, et al. *Efficacy of Bosentan in the Treatment of Raynaud's Phenomenon in Patients with Systemic Sclerosis Never Treated with Prostanoids*. Vol 65.; 2013.
 46. Hettema ME, Zhang D, Bootsma H, Kallenberg GM. Bosentan therapy for patients with severe Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1398-1399. doi:10.1136/ard.2007.073684
 47. Herrick AL, Van Den Hoogen F, Gabrielli A, et al. Modified-Release Sildenafil Reduces Raynaud's Phenomenon Attack Frequency in Limited Cutaneous Systemic Sclerosis. *ARTHRITIS Rheum*. 2011;63(3):775-782. doi:10.1002/art.30195
 48. Sci-Hub | Combination therapy with an endothelin-1 receptor antagonist (bosentan) and a phosphodiesterase V inhibitor (sildenafil) for the management of severe digital ulcerations in systemic sclerosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 65(3), e102–e104 | 10.1016/j.jaad.2011.04.029. Accessed October 5, 2021. <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.04.029>
 49. Catarsi E, Doveri M, Tavoni A, Catarsi E. *Case RepoRt Bosentan and Sildenafil: Successful Treatment in a Sclerodermic Patient with Refractory Ulcers*. Vol 65.; 2013.
 50. Chang SH, Bum Jun J, Lee YJ, et al. Concise report A clinical comparison of an endothelin receptor antagonist and phosphodiesterase type 5 inhibitors for treating digital ulcers of systemic sclerosis. doi:10.1093/rheumatology/keab147/6134108
 51. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res*. 2013;65(9):1460-1471. doi:10.1002/acr.22018

52. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: Results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):32-38. doi:10.1136/ard.2010.130658
53. Pestana-Fernandez M, Rubio-Rivas M, Tolosa-Vilella C, et al. Longterm efficacy and safety of monotherapy versus combination therapy in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension: A retrospective RESCLE registry study. *J Rheumatol*. 2020;47(1):89-98. doi:10.3899/jrheum.180595
54. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, et al. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(7):2101-2108. doi:10.1002/art.27466

