



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA HASAR İNDEKSİNİN MORBİDİTE VE
MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra DEMİR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yasemin YALÇINKAYA

İSTANBUL

2022



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA HASAR İNDEKSİNİN MORBİDİTE VE
MORTALİTE ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Büşra DEMİR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yasemin YALÇINKAYA

İSTANBUL

2022

TEŞEKKÜR

Tıp eğitimim boyunca hep yanımda olan, bana güvenen ve her türlü desteği esirgemeyen canım annem Hülya Kaya, babam Soner Kaya ve kardeşlerim Esra Kaya ve Talha Kaya'ya, bana her daim güvenerek varlığını hep hissettiren canım eşim Ömer Serdil Demir'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca adeta ikinci ailem olan ve bir parçası olmaktan gurur duyduğum başta değerli tez danışmanım Doç. Dr. Yasemin Yalçinkaya olmak üzere İ.Ü. İTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın çok değerli hocaları olan Prof. Dr. Murat İnanc, Prof. Dr. Ahmet Gül, Doç. Dr. Bahar Artım Esen, Prof. Dr. Meliha Nalçacı, Prof. Dr. Sevgi Beşışık, Prof. Dr. Mustafa Yenerel, Doç. Dr. Halil Yazıcı, Prof. Dr. Mehmet Şükrü Sever, Prof. Dr. Aydın Türkmen, Prof. Dr. Fatih Beşışık, Prof. Dr. Sabahattin Kaymakoglu, Doç. Dr. Aslı Çifçibaşı Örmeci, Doç. Dr. Bilger Çavuş, Prof. Dr. Bülent Saka, Prof. Dr. Nilgün Erten, Uzm. Dr. Mustafa Altınkaynak, Uzm. Dr. Yağmur Göksoy, Uzm. Dr. Numuna Aliyeva, Uzm. Dr. Shirkhan Amikishiyev, Doç. Dr. Murat Köse, Doç. Dr. Alpay Alibeyoglu ve Sayın Dekanımız Prof. Dr. Tufan Tükek'e,

Çalışma arkadaşlarım Dr. Sinem Öztaşkın, Dr. Melodi Gizem Can, Dr. Sevda Sert, Dr. Ömer Burak Ekinci, Dr. Subhana Alasgarlı, Dr. Gökçe Gül Atay, Dr. Lala Soltanova, Dr. Vafa Süleymanova, Dr. Deniz Seyithanoğlu ve tüm İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi mensubu hocalarım ve arkadaşlarıma, birlikte çalıştığım değerli hemşirelerimiz ve sağlık personellerimize,

Son olarak uzmanlık eğitimim sürecinde kaybettiğimiz çok değerli hocam Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu'na,

Bana ve meslek hayatıma kattıkları tüm bilgi ve tecrübeler için teşekkür ederim.

Dr. Büşra DEMİR

İSTANBUL, 2022

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 SKLERODERMA (SİSTEMİK SKLEROZ)	3
2.1.1. TANIM	3
2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.1.3. ETİYOLOJİ	4
2.1.4. PATOGENEZ	5
2.1.4.1. ENDOTEL HASARI.....	5
2.1.4.2. İNFLAMASYON.....	6
2.1.4.3. FİBROZİS	7
2.1.5. OTOANTİKORLAR	9
2.1.6. TANI VE SINIFLANDIRMA	12
2.1.6.1. SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ	12
2.1.6.2. KLİNİK SINIFLAMA	14
2.1.7. KLİNİK BULGULAR	14
2.1.7.1. RAYNAUD FENOMENİ	14
2.1.7.2. CİLT TUTULUMU.....	15
2.1.7.3. PULMONER TUTULUM	16
2.1.7.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU	20

2.1.7.5. RENAL TUTULUM	22
2.1.7.6. KARDİYAK TUTULUM	23
2.1.7.7. KAS-İSKELET SİSTEMİ TUTULUMU	23
2.1.8. SİSTEMİK SKLEROZDA TEDAVİ	24
2.1.8.1. PULMONER TUTULUM TEDAVİSİ	24
2.1.8.2. RAYNAUD FENOMENİ ve DİJİTAL ÜLSER TEDAVİSİ	27
2.1.8.3. CİLT TUTULUMU TEDAVİSİ	28
2.1.8.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU TEDAVİSİ	29
2.1.8.5. RENAL TUTULUM TEDAVİSİ.....	29
2.1.8.6. KARDİYAK TUTULUM TEDAVİSİ.....	30
2.1.8.7. KAS-İSKELET SİSTEMİ TUTULUMU TEDAVİSİ.....	31
2.2. HASTALIK ŞİDDETİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ	31
3.GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Hasta Seçimi	35
3.2. Yöntem	35
3.3. İstatistiksel Analiz	36
4. BULGULAR	37
5.TARTIŞMA	55
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	62
7.KAYNAKÇA	63

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1. ACR / EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri (2013) (47)	13
Tablo 2. Skleroderma Spektrumu Hastalıklarda Sınıflama (48)	14
Tablo 3. Sistemik Skleroz Medsger Hastalık Şiddet İndeksi (104)	33
Tablo 4. Sistemik Skleroz Klinik Araştırmalar Konsorsiyumu Hasar İndeksi (SCTC-DI) (3) 34	
Tablo 5. SSK Hastalarının Demografik Özellikleri	37
Tablo 6. SSK Hastalarının Klinik Özellikleri-1	38
Tablo 7. SSK Hastalarının Klinik Özellikleri-2	39
Tablo 8. SSK Hastalarının Serolojik Özellikleri	39
Tablo 9. SSK Hastalarının Tedavi Geçmişi	40
Tablo 10. Sistemik Skleroz Hastalarında Başlangıçta Var Olan ve Yeni Ortaya Çıkan/Şiddetlenen Organ/Sistem Sıklığı	41
Tablo 11. Sistemik Skleroz Hastalarında Başlangıç ve Takipte Değerlendirilen Hasar Parametrelerinin Sıklığı-1	42
Tablo 12. Sistemik Skleroz Hastalarında Başlangıç ve Takipte Değerlendirilen Hasar Parametrelerinin Sıklığı-2	43
Tablo 13. Sistemik Skleroz Hastalarında Başlangıç ve Takipte Değerlendirilen Hasar Puanlarının Değişimi	45
Tablo 14. Sistemik Skleroz Hastalarında Cilt Tutulumuna Göre Başlangıç ve Takipte Değerlendirilen Total Hasar Skoru	45
Tablo 15. Sistemik Skleroz Hastalarının SCTC-DI Skoruna Göre Sınıflandırılması	47
Tablo 16. Diffüz veya Sınırlı Cilt Tutulumu Olan Sistemik Skleroz Hastalarında Hasar Progresyonu	48
Tablo 17. Sistemik Skleroz Hastalarında Başlangıç Hasarı ile İlişkili Parametreler	49
Tablo 18. Sistemik Skleroz Hastalarında Takipte Gelişen/Kötüleşen Hasar ile İlişkili Parametreler	50
Tablo 19. Sistemik Skleroz Hastalarında Cilt Tutulumu Alt Tiplerine Göre Başlangıç Hasarı ile İlişkili Parametreler	51
Tablo 20. Sistemik Skleroz Hastalarında Cilt Tutulumu Alt Tiplerine Göre Takipte Gelişen/Kötüleşen Hasar ile İlişkili Parametreler	53
Tablo 21. Sistemik Skleroz Hastalarında Organ/Sistem Hasarı ile Mortalite Arasındaki İlişkili	54

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sistemik Skleroz Patogenezi	9
Şekil 2. Sınırlı ve Yaygın Cilt Tutulumu Olan Sistemik Skleroz Hastalarında Kas-İskelet ve Deri, Vasküler ve Solunum Sistemine ait Total Hasar Skorlarının Başlangıca Göre Değişimini Gösteren Boxplot Grafik	44
Şekil 3. Sınırlı ve Yaygın Cilt Tutulumu Olan Sistemik Skleroz Hastalarında Gastrointestinal Sistem, Kardiyovasküler Sistem ve Renal Sisteme ait Total Hasar Skorlarının Başlangıca Göre Değişimini Gösteren Boxplot Grafik	44
Şekil 4. Sınırlı ve Yaygın Cilt Tutulumu Olan Sistemik Skleroz Hastalarında Total Hasar Skorunun Başlangıca Göre Değişimini Gösteren Boxplot Grafik	46

KISALTMALAR

ACR: The American College of Rheumatology

ACE-İ: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

6DYT: Altı Dakika Yürüme Testi

6dYM: Altı Dakika Yürüme Mesafesi

AMA: Anti-mitokondrial Antikor

ANA: Antinükleer Antikor

ANCA: Anti-nötrofil Sitoplazmik Antikor

Anti-SMA: Anti-düz kas Antikor

ASA: Anti-sentromer Antikor

ATA: Anti-topoizomeraz 1

Ang II: Anjiotensin II

Anti-ERa: Anti-östrojen Reseptör Antikoru

ASIG: Avustralya Skleroderma Grubu

AT1R: Anjiotensin Reseptör Tip 1

AZA: Azatiyopirin

BAL: Bronkoalveolar lavaj

BMI: Beden Kitle İndeksi

CIPO: Kronik İntestinal Psödo-obstruksiyon

CK: Kreatin Kinaz

CRP: C-reaktif Peptit

CTD: Bağ Dokusu Hastalığı

CTGF: Bağ Dokusu Büyüme Faktörü

DKB: Diastolik Kan Basıncı

DLCO: Karbon Monoksit Diffüzyon Testi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DÜ: Digital Ülser

ECM: Ekstraselüler matriks

EKG: Elektrokardiyograf

EKO: Ekokardiyografi
ELAM-1: Endotelial Lökosit Adezyon Molekülü
ERA: Endotelin Reseptör Antagonisti
ESH: Eritrosit Sedimantasyon Hızı
ET-1: Endotelin-1
ETAR: Endotelin Reseptör Tip A
EULAR: European League Against Rheumatism
EUS: Endoskopik Ultrasonografi
EUSTAR: Avrupa Skleroderma Denemeleri ve Araştırma Grubu
FVC: Zorlu Vital Kapasite
GAVE: Gastrik Antral Vasküler Ektazi
GİS: Gastrointestinal Sistem
GÖRH: Gastroözofageal Reflü Hastalığı
GVHD: Graft-Versus-Host Reaksiyonu
HRCT: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
HSCT: Hematopoetik Kök Hücre Nakli
HÜS: Hemolitik Üremik Sendrom
ICAM-1: İnterstisyel Hücre Adezyon Molekülü
Ig: İmmunglobulin
IPF: İdiyopatik Pulmoner Fibroz
IVIG: İntravenöz İmmunglobulin
İAH: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
KKB: Kalsiyum Kanal Blokörü
KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
KS: Kortikosteroid
KTEPH: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
MKF: Metakarpofalangeal Eklem
MMF: Mikofenolat Mofetil
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
mRDS: Modifiye Rodnan Deri Skoru

MŞÖ: Medsger Şiddet Ölçeği
MTX: Metotreksat
NO: Nitrik Oksit
NSIP: Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
NVC: Tırnak Yatağı Kapillarskopisi
oPAB: Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
PAH: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PBS: Primer Bilier Siroz
PCI: Pnömatosis Sistoides İntestinalis
PCWP: Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PDE5-İ: Fosfodiesteraz 5 İnhibitörü
PDGF: Platelet Derived Growth Factor
PET/BT: Pozisyon Emisyon Tomografisi/ Bilgisayarlı Tomografi
PH: Pulmoner Hipertansiyon
Pol 3: Anti-RNA Polimeraz III
ROS: Reaktif Oksijen Radikalleri
PPI: Proton Pompa İnhibitörü
PRO: Hasta Ölçekli Sonlanım Ölçütleri
PSK: Primer Sklerozan Kolanjit
PVOD: Pulmoner Venoz-Oklüziv Hastalık
PVR: Pulmoner Vasküler Direnç
RA: Romatoid Artrit
RAS: Renin Angiotensin Sistemi
Rf: Raynaud Fenomeni
RF: Romatoid Faktör
RRT: Renal Replasman Tedavisi
RTX: Rituksimab
RV: Sağ ventrikül
SCTC-DI: Skleroderma Klinik Araştırmalar Konsorsiyumu-Hasar İndeksi
sdSSk: Sınırlı Deri Tutulumlu Sistemik Skleroz

SF: Siklofosfamid
SFT: Solunum Fonksiyon Testi
SIBO: İntestinal Bakteriyel Aşırı Gelişim
SKB: Sistolik Kan Basıncı
SKK: Sağ Kalp Kateterizasyonu
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SRK: Skleroderma Renal Kriz
SSk: Sistemik Skleroz
SVEF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
TCZ: Tocilizumab
TMA: Trombotik Mikroanjiyopati
TOF: Tofasitinib
TPN: Total Parenteral Nutrisyon
TTE: Transtorasik Ekokardiyografi
TTP: Trombotik Trombositopenik Purpura
U1-RNP: Anti-U1-RNP
U3-RNP: Anti-U3-RNP
UDKA: Ursodeoksikolik asit
USG: Ultrasonografi
UIP: Olağan İnterstisyel Pnömoni
VCAM-1: Vasküler Adezyon Molekülü 1
vWf: von-Willebrand Faktör
ydSSk: Yaygın Deri Tutulumlu Sistemik Skleroz
V/Q: Ventilasyon/Perfüzyon

ÖZET

Amaç: Sistemik Skleroz (SSk) hastalarında hasar indeksinin morbidite ve mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: En az 12 ay süreyle takip edilen 210 SSk hastasının verileri geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tanı sırasında ve son vizitte hasar indeksi skoru (SCTC-DI) hesaplandı. Sınırlı veya yaygın deri tutulumuna göre (sdSSk (%76.2) veya ydSSk (%23.8)) kategorize edilerek hasar skorları karşılaştırıldı. Hasar skorlarındaki değişimin morbidite ve mortalite üzerine etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Hasar ile ilişkili en sık etkilenen sistemler kas-iskelet-deri, GİS ve solunum sistemiydi. Respiratuvar hasar sıklığının başlangıçta ve takipte, kas-iskelet-deri hasarı sıklığının ise takipte ydSSk hastalarında daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.003$ ve $p=0.000$, $p=0.018$). Kas-iskelet-deri başlığında yer alan küçük eklem ve büyük eklem kontraktürleri, GİS başlığı altındaki BMI/kilo kaybı ile ilişkili hasar sıklıkları takipte, respiratuvar başlıkta yer alan HRCT'de $>\%20$ tutulum ve eşlik eden FVC $<\%70$ ile ilişkili hasar sıklığının ise başlangıçta ve takipte ydSSk'de daha yüksekti ($p=0.004$ ve $p=0.025$, $p=0.015$, $p=0.005$ ve $p=0.000$, $p=0.013$ ve $p=0.000$). Tüm hasar skorları takipte kötüleşmişti (renal $p=0.026$, diğerleri $p<0.001$). sdSSk varlığı başlangıç respiratuvar ve KVS hasara karşı ve takipte ise yüksek hasar gelişimine karşı koruyucu, ASA varlığı başlangıçta ve takipte respiratuvar hasara karşı koruyucu saptandı. sdSSk'de takip süresi > 5 yıl takipte artan kas-iskelet-deri hasarı ile, başlangıç DÜ ve MKF proksimalinde deri kalınlaşması takipte artan periferik vasküler hasar ile, başlangıçta İAH ve anti-Sc170 varlığı takipte artan respiratuvar hasar ile, başlangıçta İAH, DÜ ve takip süresi >5 yıl olması takipte artan GİS hasarı ile, DÜ ve İAH varlığı orta hasar (6-12 puan) ile, telanjiektazi ve PAH varlığı takipte yüksek hasar (≥ 13 puan) ile ilişkili bulundu. ydSSk'de şiş (puffy) parmakların varlığı başlangıç respiratuvar hasar ile, takip süresi >5 yıl takipte artan kas-iskelet-deri ve respiratuvar hasarı ile ilişkiliydi. Hastaların %4.3'ü ($n=9$) takipte hayatını kaybetti. Başlangıçta ve takipte artan KVS hasar mortalite ile ilişkiliydi ($p=0.000$ ve $p=0.009$).

Sonuç ve Öneriler: SSk hastalarında, yaklaşık 8 yıllık takip sırasında, organ hasarı sıklığının ve şiddetinin her iki cilt tutulumu tipinde de arttığı, sdSSk ve ASA'nın solunum hasarına karşı koruyucu olduğu, KVS hasarın mortalite ilişkili olduğu görüldü. Hasar bakımından riskli grupların tanımlanmasının, erken tedavi ile sağkalımda iyileşme sağlayabileceği düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: sistemik skleroz, hasar skoru, deri tutulumu, morbidite, mortalite

ABSTRACT

Purpose: To analyse the association of damage index with morbidity and mortality in patients with Systemic Sclerosis (SSc).

Method: The data of 210 SSc patients (followed-up ≥ 12 months) were analyzed retrospectively. SCTC-DI items and scores were calculated at baseline and last visit. Scores were compared in groups categorized according to limited or diffuse cutaneous SSc (lcSSc (76.2%), dcSSc (23.8%)). The associations of organ damage with morbidity and mortality were evaluated.

Results: The most commonly damaged systems were musculoskeletal-skin, GIS, and respiratory. In dcSSc, the frequency of respiratory damage at baseline and follow-up and musculoskeletal-skin damage at follow-up were found to be higher ($p=0.003$ and $p=0.000$, $p=0.018$). Small joint and large joint contractures (musculoskeletal-skin) and BMI/weight loss related damage (GIS) at follow-up, and HRCT with $>20\%$ involvement and $FVC < 70\%$ (respiratory) at baseline and follow-up were more prevalent in dcSSc ($p=0.004$ and $p=0.025$, $p=0.015$, $p=0.005$ and $p=0.000$, $p=0.013$ and $p=0.000$). All damage scores were worsened during follow-up (renal $p=0.026$, others $p < 0.001$). Presence of lcSSc was found to be protective against initial respiratory and CVS damages and future high damage, and ACA was found to be against respiratory damage at baseline and at follow-up. In lcSSc, associations of follow-up period >5 years with musculoskeletal-skin; DU and skin thickening in prox MCP (baseline) with peripheral vascular; presence of ILD (baseline) and anti-Scl70 with respiratory; ILD, DU and follow-up period >5 years with GIS; presence of DU and ILD with moderate (6-12 points) and telangiectasia and PAH with high (≥ 13 points) damage at follow-up were demonstrated. In ydSSc, presence of puffy fingers was associated with initial respiratory and follow-up period >5 years with musculoskeletal-skin and respiratory damage. Of the patients, 9 (4.3%) were deceased during follow-up. Increased CVS damage at baseline and follow-up was associated with mortality ($p=0.000$ and $p=0.009$).

Conclusion: In SSc patients, during 8 years of follow-up, the frequency and severity of organ damage were increased in both cutaneous subtypes, lcSSc and ASA were protective against respiratory damage, and CVS damage was associated with mortality. It was thought that the identification of risky groups in terms of damage could improve survival with early treatment.

Key Words: systemic sclerosis, damage score, skin involvement, morbidity, mortality

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Skleroz (SSk), cilt ve iç organlarda yaygın fibrozis ve vaskülopati ile karakterize, kronik seyirli otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır (1). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik, çevresel etmenler, mikrokimerizm, viral ve bakteriyel ajanlar suçlanmaktadır. SSk patofizyolojisi, endotel hasarı, inflamasyon ve fibrozis ile karakterize, ilerleyici bir süreçtir. Anti-sentromer antikor (ASA) ve anti-topoizomerez 1 (ATA) (anti-Scl70), klinik pratikte SSk'nin sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan tanısal biyobelirteçlerdir.

SSk hastaları cilt tutulumunun yaygınlığına göre 'yaygın deri tutulumlu SSk (ydSSk)' ve 'sınırlı deri tutulumlu SSk (sdSSk)' olarak sınıflandırılmaktadır ve prognoz bakımından farklılık gösterdiği bilinmektedir. Cilt tutulumunun yaygınlığı ile birlikte prognozu etkileyen diğer bir faktör antikor profilidir ATA (+)'liği, pulmoner fibrozis, periferik vasküler komplikasyonlar ve kardiyak tutulum daha kötü prognoz ve artmış mortalite ile ilişkili bulunurken, ASA (+)'liği daha ılımlı seyir ve uzun dönemde pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ile ilişkilendirilmektedir (2).

SSk'de 'hasar', tedaviye veya komorbiditelere sekonder olmayan, SSk'nin neden olduğu anatomik yapı veya fizyolojik fonksiyonun kalıcı ve geri-dönüşümsüz kaybıdır. Buna karşın 'hastalık aktivitesi', geri-dönüşümlü olma eğilimindedir. 'Hastalık şiddeti' ise hem hasarı hem de hastalık aktivitesini kapsamaktadır (3).

SSk hastalarında hastalık aktivitesinin doğru ölçümü, hem olası tedavilerden yararlanma olasılığı en yüksek olan hasta grubunu belirlemek hem de klinik çalışmalarda sonlanım noktası ve tedavi hedeflerini belirlemek için kullanılabilir. SSk'deki hastalık aktivitesi ve şiddetini değerlendirmeye yönelik ölçütler geliştirilmiş olsa da olası tüm organ tutulumlarını iyi yansıtamamaktadır. Kronik hastalıklarda kullanılan hasta ölçekli sonlanım ölçütleri, hastalık ile ilgili objektif ölçümlere ek olarak tamamlayıcı bilgiler sunar, sıklıkla klinik çalışmalar ve pratikte kullanılabilir. Tüm bu ölçütler, klinikte kullanılmasına rağmen SSk'nin seyrinde gelişen kümülatif, irreversibl organ hasarını göstermede kısıtlılıkları olan yöntemlerdir.

Otoimmün bağ dokusu hastalıklarında organ hasarı, organ yetmezliği ve mortalite ile ilişkilidir. SSk hastalarında mortalitenin sebepleri arasında kardiyak tutulum, interstisyel akciğer hastalığı (İAH), PAH ve skleroderma renal kriz (SRC) bulunmaktadır. SSk hastalarında hastalık aktivitesinin hasardan ayırt edilebilmesi, hastalığın seyri hakkında öngörülebilir veriler

sunmakla birlikte, tedavilerden yararlanma olasılığı en yüksek olan hasta grubunu belirlemek için de kullanılabilmektedir. Yakın dönemde, Skleroderma Klinik Araştırmalar Konsorsiyumu (SCTC) tarafından bir hasar indeksi (SCTC-DI) geliştirilmiştir. SCTC-DI, kast-iskelet sistemi ve deri, vasküler sistem, GİS, respiratuvar sistem, kardiyovasküler sistem ve renal organ sistemlerinde tedaviye veya komorbiditelere sekonder olmayan hasarı ölçen ağırlıklı, çok sistemli bir araçtır. SCTC-DI’de ‘hasar’ olarak kabul etmek için, organ/sistem ile ilgili bir parametrelerin en az 6 ay var olması şartı bulunmaktadır. Total skor 55 olarak belirlenmiştir. Ayrıca total skor, risk gruplarına göre kategorize edilmiştir; <5 puan düşük hasar, 6-12 puan orta hasar, ≥ 13 puan ise yüksek hasar olarak tanımlanmıştır. Elde edilen 23 parametre, 6 major organ sisteminin her birinde hem morbidite hem de mortaliteyi yansıtan hasarı saptamak için tasarlanmıştır. SCTC-DI’nin hem Avusturya başlangıç kohortunda hem de Kanada doğrulama kohortunda mortalite ve morbidite açısından iyi bir ayırım kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (3).

Çalışmamızın amacı İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D., Romatoloji B.D.’nda SSk tanısı alarak takip ve tedavi edilen hastalarda hasar indeksi skorlarının başlangıç ve takipte organ/sistem bazında değerlendirilerek morbidite ve mortalite ile ilişkisinin değerlendirilmesi, hasarla ilişkili parametrelerin belirlenmesi ve mevcut literatür verileri ile karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 SKLERODERMA (SİSTEMİK SKLEROZ)

2.1.1. TANIM

Sistemik Skleroz (SSk), cilt ve iç organlarda yaygın fibrozis ve vaskülopati ile karakterize, kronik, progresif, otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır (1). Eski terminolojide SSk yerine kullanılan 'skleroderma', latince skleras (sert veya endüre) ve derma (deri) sözcüklerinden türetilmiştir. Hastalık ilk kez Hipokrat tarafından "kalınlaşmış deri" olarak tanımlanmıştır. Robert H. Goetz, ilk defa 1945 yılında sistemik bir hastalık olarak tarif etmiş ve 'progresif sistemik skleroz' terimini kullanmıştır. SSk, diğer otoimmün bağ dokusu hastalıklarından farklı olarak fibrozis ile seyreden ve progresif hasar bırakan bir hastalıktır (3).

2.1.2. EPİDEMİYOLOJİ

SSk prevalansı 100.000'de 23 olarak gözlenmiştir. En yüksek prevalans Kanada'da olup 100.000'de 47'dir. Avrupa popülasyonlarındaki prevalans (100.000'de 10–35), Doğu Asya popülasyonlarındakinden (100.000'de 3,8-5,6) daha fazladır. Güney Amerika'da ise prevalans 100.000'de 29,6' dır. Ayrıca, Doğu Asya popülasyonlarındaki insidans 100.000'de 1.09–1.5, Avustralya'da 100.000'de 1.5, Güney Amerika'da 100.000'de 2.1 ve Avrupa popülasyonlarından Hollanda'da 0.77 arasında iken İtalya'da 100.000'de 4,3 olarak bulunmuştur.

Çoğunlukla başlangıç yaşı 30-50 yaş arasındadır. Geç tanı, sınıflandırma sistemlerinde farklılıklar ve klinik heterojenite nedeniyle tanı yaşı değişkendir (4). Genel olarak, SSk 3:1 ile 7:1 arasında bir kadın-erkek oranına sahiptir. Ancak bazı coğrafi bölgeler istisna oluşturmaktadır. Erkek-kadın oranı, Kuzey Doğu İngiltere'de 4,7:1 iken Tokyo'da 14.5:1 olarak görülmektedir. Erkeklerde kadınlara kıyasla ağırlıklı olarak ydSSk bulunur (%61'e karşı %34) (5). Hastalığın erken tanınması ve bazı komplikasyonlarının etkin tedavisine rağmen, SSk'nin mortalitesi hala yüksektir. Detroit ve İspanyol araştırmalarında beş yıllık sağkalım oranları sırasıyla %78 ve %84 iken, 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %55 ve %65 olarak saptanmıştır (6) (7). Afrikalı-Amerikalı hastalarda, Afrikalı-Amerikalı olmayanlara kıyasla, hastalık başlangıç yaşının daha erken, yaygın deri tutulumunun daha sık ve mortalitenin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ancak yaş, cinsiyet, hastalık süresi, SSk alt tipi, anti-scl-70 varlığı, sosyoekonomik durum gibi değişkenlerin mortaliteyi etkilediği görülmektedir (5).

2.1.3. ETİYOLOJİ

SSk'nin etiyojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik, çevresel etmenler, mikrokimerizm, viral ve bakteriyel ajanlar suçlanmaktadır.

SSk patogenezinin karmaşıklığı ve değişken klinik belirtileri, tek bir genetik veya çevresel tetikleyicinin sorumlu olmadığını düşündürmektedir. Nüfusa dayalı kayıtlarda, ailede SSk öyküsü, birinci derece akrabalarda rölatif riskte 13-14 katlık bir artışla ilişkilidir. Ancak monozyotik ikizler, otoantikorların, özellikle antinükleer antikorun (ANA) varlığı için %90'a kadar uyumlu olmalarına rağmen, SSk için sadece %5'lik bir benzerlik gösterirler (8).

Çeşitli HLA sınıf II alelleri, farklı ırksal kökenlerden insanlar arasında hastalığa yatkınlığı etkiler. Yakın zamanda yapılan büyük bir çalışmada, beyaz ırkta ve hispaniklerde DRB1*1104, DQA1*0501, DQB1*0301 haplotipi ve 26. pozisyonda (DQB1 26 epi) lösin olmayan bir tortuyu kodlayan DQB1 alellerinin, SSk ile ilişkili olduğu saptanmıştır. HLA-DRB1*0701, DQA1*0201,DQB1*0202 ve HLA-DRB1*1501,DQA1*0102, DQB1*0602 haplotiplerinin, SSk ile negatif yönde ilişkili olduğu görülmüş ve "koruyucu" etki sağladıkları düşünülmüştür. Siyah ırkta SSk DRB1*0804, DQA1*0501, DQB1*0301 alelleri ile; anti-scl70 ekspresyonu birkaç HLA-DQB1 aleli ile; antisentromer antikorları ise DQB1 alelleri ile ilişkilendirilmiştir (8) (9).

SSk'nin patogenezi karmaşık olsa da, hastalığın başlangıcında bazı çevresel veya mesleki faktörlerin etkili olabileceği düşünülmektedir. İlişkili olabileceği faktörler arasında; maden işçiliği (kömür, altın, silika, uranyum), organik çözücüler (beyaz ispirto, aromatik, alifatik zincir, klorlu çözücüler, ketonlar, kaynak dumanları, vinil klorür, benzen vb), asbest maruziyeti, hava kirliliği, silikon meme implantları, tütün kullanımı, ilaç reaksiyonları (bleomisin, karbidopa, kokain, pentazosin vb), diyet etkisi ve ağır metal maruziyeti yer almaktadır (10).

Mikrokimerizm, plasentayı geçebilen fetal hücrelerin annenin kan ya da dokularında saptanmasıdır. Bazı çalışmalar, fetal kök hücrelerin doğumdan sonra uzun yıllar anne dolaşımında yaşayabildiğini göstermektedir. Bu bulgu, maternal dolaşımda veya dokularda kalıcı olan fetal hücrelerin, bir graft-versus-host reaksiyonunu (GVHD) başlatarak SSk patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (11).

Tetikleyiciler arasında bakteriyel ve viral ajanlar da sayılabilir (Parvo B19, CMV, EBV, Retroviruslar vb). Virüslerin, otoantikor hedefleri ile benzerlikleri nedeniyle, moleküler taklit yoluyla antikor tepkisini başlatmada rol oynadığı düşünülmektedir (12).

2.1.4. PATOGENEZ

SSk'nin patofizyolojisi, mikrovasküler/endotelial hasar sürecini takiben otoimmün inflamasyon ve son olarak da yaygın fibrozis ile karakterize, ilerleyici bir süreçtir. Genetik olarak yatkın bireylerde tetikleyici çevresel faktörlerle birlikte hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir. Vaskülopati, inflamasyon ve fibrozisin farklı dereceleri, hastalığın şiddetini ve sağ-kalıma etkisini belirleyen organ komplikasyonlarına neden olmaktadır (13) (**Şekil 1**).

2.1.4.1. ENDOTEL HASARI

SSk'de erken dönemde ortaya çıkan vasküler değişikliklerin, hastalığın temel patolojik özelliği olduğu düşünülmektedir. Endotel hücre hasarı, vaskülotropik virüsler, inflamatuvar sitokinler, granzimler, endotelial hücreye özgü otoantikorlar veya oksidatif stres nedeniyle ortaya çıkan reaktif oksijen radikalleri (ROS) tarafından tetiklenebilir. Vasküler tonusun kontrolünün bozulması ile von-Willebrand faktörün (vWf) plazma seviyesi artar. vWf propeptidinin plazma seviyelerinin, erken pulmoner tutulum ile korele olduğu gösterilmiştir (14).

Endotel hücreleri, IL-1 β , TNF- α , IFN- γ gibi sitokinlere yanıt olarak, inflamatuvar hücrelerin endotel boyunca göçünü sağlayarak perivasküler inflamatuvar infiltratların oluşumunu destekleyen adezyon moleküllerini eksprese eder. Bunlar; vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM-1), endotelial lökosit adezyon molekülü 1 (ELAM-1), Endotelin-1 (ET-1), interstisyel hücre adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve Trombomodulin'dir. Vasküler endotelial hücrelerin aktivasyonu, kontraksiyonu ve vazoaaktif mediatörlerin salınımı ile mikrovasküler geçirgenlik artar. ET-1, vazokonstriktör etki ile endotele lökosit adezyonunu ve intimaya vasküler düz kas hücresi göçünü ve proliferasyonunu uyarır. Perivasküler fibroblastların aktivasyonu, düz kas hücresi proliferasyonu ve hücre dışı matris molekül sentezinin artmasıyla, vasküler yatakta hipertrofi ve fibrotik yeniden şekillenme gerçekleşir. Fibrotik intimal hiperplazi, temel bir özelliktir ve genellikle vasküler elastikiyet kaybından ve artan lümen daralmasından önce ortaya çıkar (15, 16). Bu durum, küçük arterlerde trombotik olayların gelişmesine zemin hazırlayabilir; tam oklüzyona ve sonunda hipoksi ile iskemik hasara yol açarak daha fazla nekroz ve doku kaybına neden olabilmektedir (16).

Oluşan doku hipoksisi, angiogenezi uyarır. Sitokin ekspresyonunun aracılık ettiği kronik ve kontrolsüz VEGF aşırı ekspresyonu, yeni damar gelişimini desteklemekten ziyade vasküler hasarı kötüleştirme eğilimindedir (17).

Mikrodamarlar iki tip hücreden oluşur: endotel hücreleri ve perisitler. Mural perisitler, küçük damarların endotel hücrelerini kısmen çevreleyen mezodermal kökenli uzun hücrelerdir. Vasküler gelişim, olgunlaşma ve yeniden şekillenmenin düzenlenmesinde ve vasküler tonusun ayarlanmasında önemli rol oynar. Endotel hücrelerinin hem göçünü hem de proliferasyonunu engelleyerek vasküler bütünlüğü sağlar ve korur. Endotelyal bozulmanın ardından mikrovasküler perisitlerin hiperplazisi ve aktivasyonunun, yetersiz anjiyogeneze daha fazla katkıda bulunduğu ve SSk'de obliteratif vaskülopati ve fibrozis ile yakın bir nedensel bağlantıya işaret ettiği varsayılmaktadır (16) (18).

2.1.4.2. İNFLAMASYON

SSk patogenezinde hem doğal hem de adaptif immun yanıt rol almaktadır. SSk hastalarında tipik B hücre markerları olan CD19 ve CD95 ekspresyonu ve hafıza B hücre markerları olan CD80 ve CD86 ekspresyonunun varlığı, devam eden B hücre aktivitesi ile ilişkilendirilmektedir. SSk hastalarında, artmış naif B hücreleri ve aktive edilmiş ancak azalmış bellek B hücrelerinin varlığı gösterilmiştir. SSk bellek B hücrelerindeki CD19 aşırı ekspresyonunun, hiperreaktivite ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (19).

Otoantikorların, SSk'de aktif rol oynadığı görülmektedir. Moleküler taklit ve endojen B hücre farklılaşması yoluyla potansiyel otoantijenik peptitlerin artışı ve anormal dağılımı, kronik hiperreaktiviteye yol açar. SSk'de bildirilen patojen antikorlar, endotel hücrelerini hedef alan özellikle PDGF reseptörüne ve fibroblastlara karşı oluşan antikorları içerir. Anti-fibroblast antikorlar, ATA antikorları ile koreledir ve fibroblast yüzeyi ile reaksiyona girer. Bu etkileşimin kemokin upregülasyonu yoluyla fibrozu destekleyebildiği görülmüştür (20). PDGF reseptörüne özgü otoantikorlar, Ha-Ras-ERK1/2 yolları yoluyla fibroblastlar tarafından hücre dışı matris bileşenlerinin üretimini, ardından vaskülotoksik ROS oluşumunu, tip I kollajen üretimini ve fibroblastların miyofibroblastlara dönüşümünü indükleyebilmektedir (21). Ek olarak, SSk hastalarında metalloproteinazlara karşı muhtemelen hücre dışı matris bozulmasını inhibe eden antikorlar ve fibrillin-1'e karşı antikorlar bulunmaktadır. Ayrıca, anormal B hücrelerinden salınan IL-6 ve TGF-beta, fibroblastları uyarılarak fibrozise katkıda bulunmaktadır (16) (22) (23).

B hücre homeostazındaki bozuklukların yanı sıra, T hücrelerinin yetersiz aktivasyonunun mikrovasküler disfonksiyon, otoimmünite ve doku fibrozisine daha fazla katkıda bulunduğu düşünülmektedir (16).

SSk'li hastalarda CD4⁺ T hücrelerinin transendotelial göçünün arttığı ve alınan cilt biyopsilerinde cilde sızan T hücrelerinin, spesifik antijenlere yanıt olarak proliferasyon ve klonal genişleme geçirdiği gösterilmiştir. Bu antijenlerin otoantijen mi yoksa alloantijen mi oldukları net bilinmemektedir (24). Etkilenen derinin perivasküler mononükleer hücre infiltratları da CD3 pozitifliği gösterir ve aktivasyon belirteçleri CD45, HLA-DR ve IL-2 reseptörü sergiler, böylece fibrojenik sitokinler ve kemokinler salgılayarak fibrozise daha fazla katkıda bulunur (25). TH2 tarafından salınan sitokinlerin baskınlığı, fibrozisin kötüleşmesinde ve hastalığın ilerlemesinde çok önemli bir role sahiptir. Yapılan bir çalışmada CD4:CD8 oranının fazla olması, daha genç yaş, daha kısa hastalık süresi ve daha geniş cilt tutulumu ile ilişkili bulunmuştur. Ancak diğer otoimmün hastalıklarda da benzer sonuçlar elde edilmesi nedeniyle, lenfosit alt popülasyonlarındaki sayısal dengesizliklerin otoimmün bozukluklara özgü olmayabileceğini düşündürmektedir (26).

SSk'de perivasküler inflamasyon ve fibrozisi tetikleyen sitokinlerin salınımı ve uyarıcı otoantikorların üretimi, hastalarda artan fibrogezez yoluyla doku yeniden şekillenmesinin yanı sıra vaskülopatinin ilerlemesine de yol açar. Bununla birlikte, otoimmünite ve inflamasyonun SSk patogenezeine ve hastalığın ilerlemesine katkıları, farklı organlarda farklı derecelerde rol oynayabilir. İnflamatuar hücre infiltrasyonunun, İnterstisyel akciğer fibrozunda ciltte kalınlaşma bulgusundan daha baskın rol oynadığı düşünülmektedir (16).

2.1.4.3. FİBROZİS

Fibrozis, SSk'nin en belirgin özelliği olarak kabul edilebilir. Organ fibrozisi, SSk'nin genel morbidite ve mortalitesi ile yüksek oranda ilişkilidir. SSk'de fibrozis, deride ve çoklu organlarda kollajenler, elastin, glikozaminoglikanlar, tenascin ve fibronektin izoformları gibi hücre dışı matriks (ECM) proteininin ilerleyici doku birikimi ile karakterizedir. Fibroblastlar, ECM'nin yeniden şekillenmesinde rol alır. SSk'de fibroblastların uzun süreli ve abartılı aktivasyonu söz konusudur. Fibroblast ve perisitler, kontraktıl myofibroblastlara diferansiye olur. Bu durum, ET-1, TGF- β tarafından indüklenir. Miyofibroblastların adiponektin-pozitif intradermal progenitör hücrelerden de kaynaklandığı görülmektedir. Bu durum, adiposit fenotip araştırmaları ile doğrulanmıştır ve adiposit-miyofibroblast geçişi (AMT) olarak

adlandırılmaktadır. Myofibroblastlar, kollajen ve diğer ECM komponentlerini sentezleyerek, SSk'de kalıcı fibrozis ve ECM'nin kontraktürü ile kronik skar oluşumuna yol açmaktadır (13) (27).

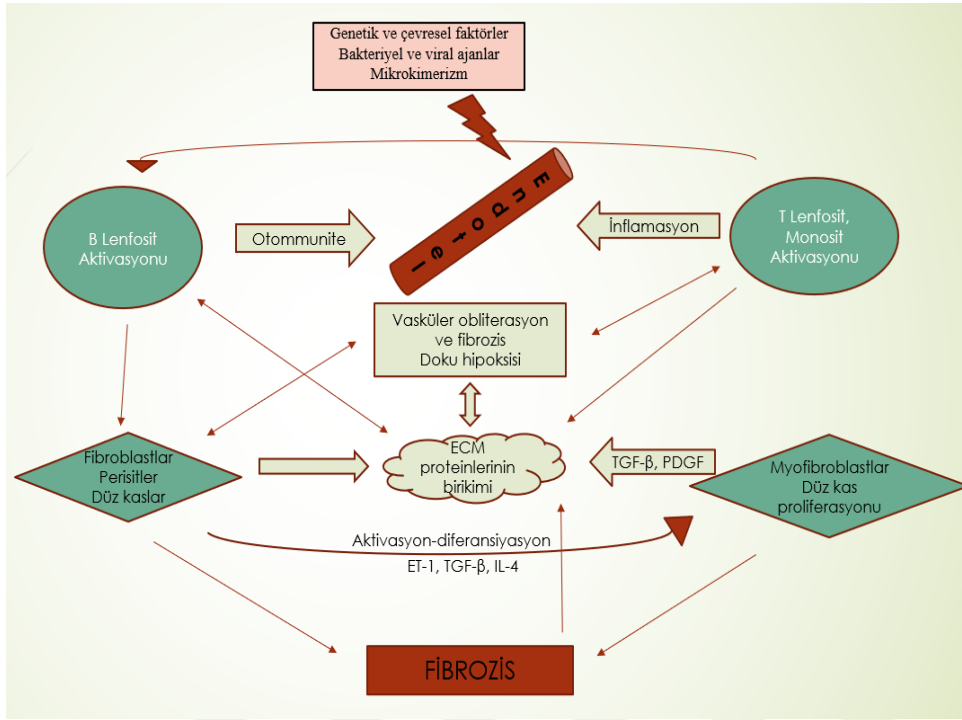
TGF- β , mezenkimal hücrelerde kollajen sentezini artıran, proliferasyonu, göçü, adezyonu ve miyofibroblastlara transdiferansiyasyonu teşvik eden güçlü bir fibrojenik aktivatördür. Myofibroblastlar, majör TGF- β kaynağı olarak işlev görmektedir (28).

Fibroblast büyümesini uyaran ve kolajen ve fibronektin üretimini teşvik eden CTGF (Connective tissue growth factor); TGF- β , ET-1 ve hipoksik uyaranlar tarafından tetkilenmektedir. CTGF düzeyinin, SSk hastalarında etkilenen doku lezyonlarında arttığı tespit edilmiş olup SSk'de profibrotik rol oynadığı düşünülmüştür. Ancak bu konuda ileri araştırmalar gerekmektedir (29).

Fibroblastlar için güçlü bir mitojen ve kemoatraktan olarak PDGF (platelet derived growth factor), hücre dışı matris bileşenleri olan kollajen, fibronektin ve proteoglikanların sentezini artırabilir ve profibrotik araçlar TGF- β 1, MCP-1 ve IL-6'nın salgılanmasından oluşan fibroblast yanıtını aktive edebilir (16). Yapılan bir çalışmada SSk'li hastaların bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvılarında, fibroblastlarda ve lezyonlu dokularda PDGF ve TGF- β 1 seviyesi yüksek bulunmuştur. Bu da SSk akciğer tutumunda PDGF ve TGF- β 1'in rolünü kanıtlamaktadır (30).

IL-4, fizyolojik olarak fibroblastların proliferasyonunu, göçünü, kollajen sentezini ve TGF- β ve CTGF sentezini uyarır. SSk hastalarının deri lezyonlarından alınan biyopsilerde IL-4 düzeyinin arttığı, periferik kanda IL-4 üreten T hücrelerinin yanı sıra serum IL-4 seviyesinin de arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar, sadece CD4+ T hücrelerinin değil, aynı zamanda CD8+ T hücrelerinin de, erken evrede SSk patogenezinde önemli rollere sahip olduğunu göstermektedir (31).

Periferik kanda saptanan fibroblastlar, perisitler, miyofibroblastlar, epitel hücreleri, fibrositler ve multipotent monosit türevli mezenkimal fibroblast progenitörlerinin SSk'da fibrozis patogenezindeki rollerini netleştirmek için ileri araştırmalar gerektirmektedir.



Şekil 1. Sistemik Skleroz Patogenezi

2.1.5. OTOANTİKORLAR

Otoantikorlar, SSk hastalarının %95'inden fazlasında tanı aşamasında saptanmaktadır; farklı hastalık alt tipleri ve hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. SSk ile ilişkili bazı otoantikorlar; ASA, ATA veya anti-Scl70, anti-U1-RNP (U1-RNP), anti-RNA Polimeraz III (Pol 3), anti-U3-RNP (U3-RNP), anti-Th/To ve anti-Pm/Scl'dir. Bu otoantikorlardan ATA ve ASA, klinik pratikte SSk'nin sınıflandırılmasında en yaygın kullanılan tanısal biyobelirteçlerdir.

1960'ların başından beri, SSk'li hastaların serumlarında antinükleer antikorların (ANA) yaygın olarak saptandığı bilinmektedir. 1979'da biyolojik ve immünolojik yöntemlerin bir kombinasyonu kullanılarak sıçan karaciğer çekirdeğinden izole edilen, SSk hastalarından alınan antikorlara karşı antijenik, temel, ısıya dayanıksız, kromatin bağlantılı, histon olmayan 70-kd protein tanımlanmıştır. Başlangıçta Scl-70 olarak adlandırılan bu otoantikor sisteminin daha sonra topoizomera I'e yönelik olduğu ortaya çıkmış ve anti-topoizomera 1 (ATA) olarak adlandırılmıştır. Birleştirilmiş analizlerde SSk ve normal popülasyon karşılaştırıldığında ATA'nın SSk için %20.2 duyarlılık ve %100 özgüllüğe sahip olduğu; SSk ve diğer bağ doku hastalıkları karşılaştırıldığında ise ATA'nın SSk için %26 duyarlılık ve %99.5 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur. ATA'nın ydSSk ile ilişkisi, bağımsız serilerde %37 duyarlılık ve %82

özgüllükte bulunmuştur (32). ATA varlığı, daha kötü prognoz, artmış mortalite, pulmoner fibrozis ve kardiyak tutulum ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan bir çalışmada ATA (+) hastalarda Raynaud fenomeninin daha erken başladığı, Raynaud fenomeni başlangıcından ilk digital ülser kadar geçen sürenin daha kısa olduğu ve akciğer fibrozisi riskinin iki kat fazla olduğu gösterilmiştir (33). Başka bir çalışmada, ATA (+) hastalarda hastalık aktivitesi ve mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ATA (+)'li periferik vasküler komplikasyonlarla ilişkili bulunurken, PAH veya renal kriz ile ilişkili bulunmamıştır. ATA titresinin zaman içindeki değişiminin hastalık aktivitesini ve ilerlemesini izlemede kullanılabileceği öngörülse de pratikte antikor titreleri takipte kullanılmamaktadır (34).

1980 yılında anti-sentromer antikor (ASA) tanımlanmıştır. SSk'li hastalar, en az 6 farklı sentromerik protein olan CENP-A—CENP-F'ye karşı reaksiyona giren otoantikorlar üretmektedir. ASA içeren tüm serumlar CENP-B ile reaksiyona girer. ASA'nın duyarlılığı %33 ve özgüllüğü %99.9 olarak bildirilmiştir. ASA varlığı, sınırlı deri tutulumlu SSk (sdSSk) ile benzer klinik özellikler gösteren ve daha önceleri CREST Sendromu (kalsinoz, Raynaud fenomeni, özofagus dismotilitesi, sklerodaktili, telenjektazi) olarak adlandırılan tipi ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan çalışmalarda ASA, CREST için %61 duyarlılığa, %84 özgüllüğe sahip bulunmuştur. Birleştirilmiş analizlerde ACR kriterlerini kullanarak sdSSk varlığını tahmin etmede ASA'nın duyarlılığı %44, özgüllük %93 olarak bulunmuştur (32). ASA, ydSSk hastalarının %20-30'unda ve sdSSk hastalarının %90'ında bulunur. ASA (+)'li seyrinde şiddetli interstisyel fibrozis ve renal kriz nadiren gelişirken, PAH, anti-CENP (+) hastaların yaklaşık %20'sinde ortaya çıkmaktadır. Anti-CENP (+)'li Sjögren Sendromu ile ilişkili antijen A'ya karşı gelişen otoantikorlar (anti-Ro) veya antimitokondriyal antikorlar ile birlikte bulunabilmektedir (35). Ayrıca, ASA (+)'li, SSk hastalarında daha olumlu bir prognoz ve daha düşük mortalite ile ilişkili olarak bildirilmiştir (2) (36).

SSk'li hastaların %15-40'ında antinükleolar antikorlar bildirilmiştir. 1970'lerden itibaren ANA'nın boyama paterni SSk ile ilişkili bulunmuştur. Bunlardan ilki 1977'de tanımlanan anti-PM-Scl antikorlarıdır ve miyozit-skleroderma overlap sendromu ile ilişkilendirilmiştir. Anti-Th/To-RNP, anti-U3-RNP, anti-RNP I, II ve III, SSk'de tanımlanan diğer antikorlardır. Anti-RNP II, SLE ve overlap hastalarında da görüldüğünden SSk'ye özgü değildir. Anti-PM-Scl antikorlarının sdSSk için spesifitesi %100 bulunmakla birlikte duyarlılığı oldukça düşük (%13) bulunmuştur. Antifibrillerin ve anti-U3RNP'nin ydSSk için özgüllükleri sırasıyla %96 ve %93 olup, duyarlılıkları sırasıyla %12 ve %36 olarak saptanmıştır. Anti-Th/To, klinik olarak sdSSk ile ilişkili bulunmuştur. sdSSk hastalarının %8.4'ünde, ydSSk'nin

%0.6'sında görülür. Klinik pratikte, ASA, ATA ve anti-RNA pol 3 haricindeki diğer antikorların SSk tanısında kullanımı sınırlı kabul edilmektedir (2) (32).

ASA (+) hastalarda dijital ülser (DÜ) ve PAH; ATA (+) hastalarda DÜ ve pulmoner fibrozis; Anti-RNP III (+) olgularda ise skleroderma renal kriz daha sıklıkla bildirilmiştir (2).

Endotelin 1 (ET-1) ve anjiyotensin (Ang) II, endotelin reseptör tip A (ETAR) ve Ang reseptör tip-1 (AT1R) aktivasyonu yoluyla vazokonstriksiyon ve vasküler yeniden şekillenmeye neden olmaktadır; bu durum PAH patogenezinde rol oynamaktadır. Son zamanlarda AT1R ve ETAR karşı oluşan otoantikorların, çoğu SSk hastasının serumunda yükseldiği ve vasküler ve fibrotik komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu otoantikorlar, diğer pulmoner hipertansiyon formlarına göre SSk ilişkili PAH/bağ dokusu hastalığı ilişkili PAH olgularında daha sık görülür. SSk-PAH'de prediktif ve prognostik biyobelirteçler olarak kullanılabilir ve yüksek mortalite ile ilişkilidir (37).

SSk'nin ağırlıklı olarak kadınlarda görülmesi, hastalık patogenezinde östrojenin rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Yapılan bir çalışmada SSk'li hastaların %42'sinde anti-östrojen reseptör antikor (anti-ER α) saptanmış ve anti-ER α antikor titresi ile hastalık aktivitesi ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Özellikle ydSSk, scl-70 (+) ve geç kapillaroskopi paternine sahip hastalarda tespit edilmiştir. anti-ER α antikor, SLE'li olgularda da saptanmış olup SSk'ye özgü değildir (38).

MikroRNA'lar (miRNA), hedef genlerin 3' çevrilmemiş bölgesine bağlanan, kodlamayan RNA'ların bir sınıfıdır. Hedef gen translasyonunu baskılar veya mRNA'nın bozulmasına neden olur. Dolaşımda saptanan miRNA'lar stabildir. Yapılan bir çalışmada SSk'de farklı şekilde eksprese edilen ve 6'sı SSk patogenezinde rol alabilen 24 miRNA saptanmıştır. Pro-fibrotik miRNA'ların yüksek ekspresyonu ve antifibrotik miRNA'ların azalmış ekspresyonunun, SSk'de fibrozis gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (39) (40).

2.1.6. TANI VE SINIFLANDIRMA

2.1.6.1. SINIFLANDIRMA KRİTERLERİ

SSk tanısı, bazı hastalığa özgü parametreler ve klinisyen görüşü esas alınarak konur. Tek bir tanı testi olmadığından SSk'yi diğer benzer hastalıklardan ayırmak ve klinik çalışmalar için daha homojen hasta grupları oluşturmak üzere sınıflandırma kriterleri tanımlanmıştır. 1968'de American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Committee alt komitesi SSk Sınıflaması için ön kriterler geliştirmiştir (ARA Kriterleri-1980) (41). Ancak klinisyenler tarafından SSk tanısı konan hastaların yaklaşık %20'sinin bu kriterleri doldurmadığı (sdSSk alt grubunda yer alan erken-hafif hastalık) görülmüş ve alternatif kriterler geliştirilmiştir. Lonzetti ve ark., 1980 kriterlerine anormal tırnak yatağı kapilleri ve SSk spesifik antikorlarının eklenmesini önermiş; böylece sdSSk tanısı için kriterlerin duyarlılığı artırılmıştır (42). 2004 yılında Nadashkevich ve ark. tarafından önerilen sınıflamada ise 'ABCDCREST'den üçü varsa; sentromer proteinlerine karşı otoantikorlar, Scl-70 (topoizomeraz-1), bibaziler pulmoner fibroz, digital eklem kontraktürü, proksimal cilt kalınlaşması, kalsinozis, Raynaud fenomeni, distal özofagus hipomotilitesi veya reflü özofajit, sklerodaktili veya non-pitting digital ödem veya telenjiyektazi SSk olarak kabul edilmiştir (43). 1980'deki kriterler ile karşılaştırıldığında duyarlılığı (%99) ve özgüllüğü (%100) daha yüksek olarak bulunmasına karşın bu kriterler yaygın olarak kullanılmamıştır.

2011'de LeRoy ve Medsger, alternatif bir sınıflandırma sistemi geliştirmiştir. Raynaud fenomeni ve anormal geniş tırnak yatağı kapillaroskopisi veya SSk spesifik otoantikorları olan hastalarda; deri değişiklikleri dirsek ve diz distalinde ise 'sınırlı deri tutulumlu Sistemik Skleroz' (sdSSk) veya deri değişiklikleri dirsek ve diz proksimalinde, göğüs, karın ve sırtta bulunan hastalar ise 'yaygın deri tutulumlu Sistemik Skleroz' (ydSSk) olarak adlandırılmıştır (44). 2011 yılında Avouac ve ark. tarafından SSk hastalarını erken dönemde sınıflandırmaya yönelik VEDOSS kriterleri geliştirilmiş; anormal tırnak yatağı kapillaroskopisi veya SSk spesifik antikorları olan hastalarda Raynaud fenomeni, puffy (şiş) parmaklar ve ANA varlığında 'Çok Erken Sistemik Skleroz' olarak kabul edilebileceği yönünde öneride bulunulmuştur (45) (46).

SSk'nin başlangıç prezentasyonu ve seyri zamanla değişebilmekte ve tutulan organa göre prognozda farklılıklar olabilmektedir. Sınıflama kriterleri, erken tanı, tedavi ve klinik çalışmaların güvenilirliği açısından önem arz etmektedir. Bu nedenle 2013'te yayınlanan The American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism

(EULAR) Sistemik Skleroz sınıflandırma kriterlerini güncellemiştir (47) (**Tablo 1**). Bu sınıflama kriterlerine göre parmakların korunduğu deri kalınlaşması ‘dışlama kriteri’ olarak kabul edilmiştir. El parmaklarında ve metakarpofalangeal eklem (MKF) proksimalinde deri kalınlaşması ise SSk tanısı için ‘yeterli kriter’ kabul edilmiştir. Toplam 28 puan üzerinden ≥ 9 puan varlığında hastalar, SSk olarak sınıflandırılabilir. Yapılan randomize kontrollü çalışmalar sonucu, sensitivite ve spesifitesinin düşük olması ve klinik güvenilirliğinin sınırlı olması nedeniyle digital pulpa kaybı, disfaji, özofageal reflü, Karbon Monoksit Diffüzyon Testi (DLCO), Zorlu Vital kapasite (FVC) ve ANA, fleksiyon kontraktürü, kalsinozis, tendon sürtünme sesi, renal kriz ve özofageal dilatasyon kriterlerden çıkarılmıştır (46) (47).

Tanı kriterleri, hastalığın spektrumunu kapsayan çoğu vakayı karakterize eden hastalığın özelliklerini yansıtmayı amaçlar. Sınıflandırma kriterleri ise, hastalık spektrumunda yer alan, iyi karakterize edilmiş bir hasta grubunu tanımlamaktadır. SSk tanısı, sınıflama kriterleri gözetilmekle birlikte esasen klinisyen kararına göre konulmaktadır. Yeni sınıflama kriterleri ile vakaları erken aşamada sınıflandırarak erken müdahale etmek ve hastalık progresyonu önlemek amaçlanmıştır (46).

Tablo 1. ACR / EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri (2013) (47)

Her iki elde parmak ve MKF proxde deri kalınlaşması (yeterli kriter)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (yalnızca yüksek olanı skorlayın)	Şiş (puffy) parmaklar	2
	Sklerodaktili	4
Parmakuçu lezyonları (yalnızca yüksek olanı skorlayın)	Parmakuçu ülserleri	2
	Pitting skar	3
Telanjiyektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapillaroskopisi		2
PAH ve/veya İnterstisyel Akciğer Hastalığı (maksimum skor 2)	PAH	2
	İnterstisyel Akciğer Hastalığı	2
Raynaud fenomeni		3
Sistemik skleroz ilişkili otoantikörler (maksimum skor 3)	Anti-sentromer Ak	3
	Anti-Scl 70 Ak	
	Anti-RNA polimeraz III Ak	

2.1.6.2. KLİNİK SINIFLAMA

Deride kalınlaşma ile giden ‘skleroderma spektrumundaki hastalıklar’, klinik olarak lokalize ve sistemik olmak üzere iki grupta değerlendirilir (**Tablo 2**).

Tablo 2. Skleroderma Spektrumu Hastalıklarda Sınıflama (48)

LOKALİZE FORMLAR (MORFEA)	SİSTEMİK FORMLAR (SSk)
1. Plak Morfea - Plak morfea - Guttat morfea - Pasini ve Perini atrofoderması - Keloid morfea (nodüler morfea) -Liken skleroz et atrophicus 2. Yaygın Morfea 3. Büllöz Morfea 4. Lineer Skleroderma - Lineer morfea - En coup de sabre lezyonu - Progresif hemifasiyal atrofi 5. Derin Morfea - Subkutanöz morfea - Eozinofilik fasiist - Morfea profunda - Çocukluk çağının sakat bırakan morfeası	1. Pre-skleroderma 2. Sınırlı deri tutulumlu (sdSSk) 3. Yaygın deri tutulumlu (ydSSk) 4. Sine Skleroderma 5. Overlap sendromları

2.1.7. KLİNİK BULGULAR

2.1.7.1. RAYNAUD FENOMENİ

Raynaud fenomeni (Rf), tipik olarak soğuk ve/veya duygusal stres maruziyeti sonrası digital vasküler hasar ile karakterize epizodik, vazospastik bir bozukluktur. Rf'nin ayırt edici özelliği, soğuğa karşı parmaklarda iskemidir ve karakteristik bir "üç fazlı" renk modeli ile karşımıza çıkmaktadır; Beyaz (vazokonstriksiyon/ön kapiller arteriollerde obstrüksiyona bağlı), mavi/mor (kapiller venler sonrası vazokonstriksiyonu takiben kanın oksijensiz kalmasına bağlı siyanoz) ve kırmızı (iskemi sonrası hiperemi). Rf tanısı için en az iki ('bifazik') renk değişikliğinin varlığı gerekli kabul edilir (49). Rf, primer ve sekonder olarak ikiye

ayrılmaktadır. Primer Rf’de genelde altta yatan bir patoloji gösterilemez (idiopatik), genellikle simetriktir, hastalar genç yaştadır, digital ülser ve gangren gibi digital iskemi bulgusu eşlik etmez ve ANA negatiftir. Sekonder Rf ise, romatolojik, hematolojik, endokrinolojik ve vasküler patolojiler ile ilişkili olabilmektedir. Rf, SSk hastalarının >%95 kadarında görülmektedir ve genellikle hastalığın en erken semptomu olarak ortaya çıkmaktadır (50). SSk-Rf’de etkilenen vücut bölgeleri; başparmak (%98), ayak parmakları (%67), burun (%28), kulaklar (%28) ve meme uçları (%0) olarak sayılabilmektedir. Dijital doku iskemisi, etyolojiden bağımsız olarak ağrı, uyuşma, üşüme hissi ve ellerde fonksiyon kaybına yol açmaktadır. SSk’de dijital vasküler bozulmanın daha kalıcı semptomları; daha uzun hastalık süresi ve altta yatan patolojinin ilerlemesi ile ilişkili görünmektedir (50) (51) (52).

SSk’de karakteristik tırnak yatağı kapilaroskopisi (NVC) bulguları; ‘erken’, ‘aktif’ ve ‘geç’ skleroderma bulgusu değişiklikler olarak sınıflandırılmaktadır. Erken değişiklikler dev kılcal damarların, mikro kanamaların varlığını ve belirgin kapiller kaybın olmamasını içerirken; geç değişiklikler avasküler alanların varlığı (ciddi kapiller kaybı ile) ve anormal neoanjiyogenezi içermektedir (51) (53).

2.1.7.2. CİLT TUTULUMU

Deri kalınlaşması SSk’nin karakteristik özelliğidir. Deri tutulumunun yaygınlığı, SSk’nin mevcut sınıflandırma sistemlerinde ana kriterdir. Deri kalınlaşmasının görülmediği hastalık alt grubu, ‘Sine Skleroderma’ olarak adlandırılmaktadır. İlk aşamada kollajen ve sıvı birikimine bağlı cilt kalınlaşır. İkinci aşama endurasyon aşamasıdır; deri parlaklaşır ve gerginleşerek subkutan dokuya yapışık hale gelir. Son aşamada ise cilt incelir, atrofi meydana gelerek subkutan dokuya sıkıca bağlanır. Dermal cilt kalınlığını ölçmek için altın standart yöntem; modifiye Rodnan Deri Skoru’dur (mRDS). mRDS, SSk’de palpasyon kullanarak cilt tutulumunu ölçmek için uygun ve tekrarlanabilir teknik olarak kabul edilmektedir. Çok merkezli klinik çalışmalarda mRSS’nin uygulanabilir, güvenilir, geçerli ve değişime duyarlı olduğu gösterilmiştir. Ancak deneyim gerektirmektedir. SSk cilt biyopsilerinde histopatolojik olarak; kalınlık artışı, kalınlaşmış ve sklerotik dermal kollajen demetleri, periadneksiyal yağ ve kıl foliküllerinin kaybı, pilosebace ünitlerin sıkışması ve plazma hücresi ve lenfositlerin sınırlı infiltrasyonu yer almaktadır. Bu bulgular SSk taklitçilerini (skleromiksödem, skleredema, skleredemi, eozinofilik fasiit vb) ayırt etmede kullanılabilmektedir. Morfea (lokalize skleroderma) ve SSk arasında bazı histopatolojik farklılıklar (lokalize skleroderma papiller

dermisi içerirken, SSk daha derin dermisi içermektedir) olmasına rağmen net bir histopatolojik ayırım yoktur ve ayırım, klinik bulgular ile yapılmaktadır (54). Cilt sertliğini ölçen diğer yöntemler arasında durometri, Ultrasonografi (USG) ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) sayılabilir. Durometre, deri sertliğini ölçmek için kullanılabilir objektif ve ölçeklenebilir bir yöntemdir (55). Mevcut yöntemler, erken evre ydSSk hastalarını değerlendirmeye odaklanmıştır. SSk geç evresinde ciltte atrofi gelişmektedir ve bu aşamanın cilt iyileşmesi ile ayırımı önemlidir.

Kalsinozis, hidroksiapatit kristallerinin ektopik yumuşak dokuda birikmesi ile karakterizedir. SSk hastalarının yaklaşık 1/3'ünde görülmektedir. Oluşan depozitler genellikle ülserleşir ve bakteriyel süperenfeksiyon gelişebilir. SSk ile ilişkili kalsinoz en yaygın olarak parmakları, özellikle dominant elin başparmağını etkilemektedir. Bu da mekanik stimülasyonun, kalsinozis patogenezinde rolü olabileceğini göstermektedir (56). Daha uzun hastalık süresi ve iskemik dijital ülserler de kalsinoz ile ilişkilidir, bu da kümülatif ve hipoksik doku hasarının kalsinozise katkıda bulunabileceğini göstermektedir (57). Kalsinozis genellikle fizik muayenede fark edilebilir ancak bazen kalsinozis birikimleri derin olabileceğinden tanıda görüntüleme yöntemleri (direkt grafi, USG, BT, ¹⁸ F-NaF pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi (PET/BT)) yardımcı olabilmektedir (58).

2.1.7.3. PULMONER TUTULUM

SSk'de en sık görülen pulmoner komplikasyonlar; interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve pulmoner arteriyel hipertansiyondur (PAH).

2.1.7.3.1. İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

İnterstisyel akciğer hastalıkları (İAH), akciğer parankiminin ve interstisyumun enfeksiyöz olmayan hastalıklarından oluşan heterojen bir gruptur ve değişken inflamatuvar ve fibrozis paternleri vardır. Genellikle kronik olarak ilerleyici bir seyir izler ve daha sonra akciğerlerin tüm kompartmanlarında ilerleyici hasara ve fonksiyonel bozulmaya yol açar. SSk dahil olmak üzere birçok inflamatuvar romatizmal hastalık, İAH şeklinde akciğer tutulumuna yol açabilir. İAH, şu anda SSk'li hastalarda hastalıkla ilişkili en yaygın ölüm nedenidir.

Avrupa Skleroderma Araştırma (EUSTAR) grubu, ydSSk vakaların %53'ünde ve sdSSk'li vakaların %35'inde İAH olduğunu bildirmiştir. SSk'li hastalarda İAH gelişimi veya

ilerlemesi için risk faktörleri; ydSSk, Afrikalı-Amerikalı etnik köken, ileri yaşta başlayan hastalık, kısa hastalık süresi ve ATA pozitifliği. ASA pozitifliği, İAH gelişimi için koruyucu olarak bulunmuştur (59).

SSk-İAH, hastalığın ilk prezentasyonu olabilir. Herhangi bir zamanda ortaya çıkabilmesine rağmen, İAH gelişme riski SSk'nin erken döneminde daha yüksektir. Bu nedenle hastalar, tanıdan sonraki ilk birkaç yıl içinde yakından izlenmelidir. Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ve solunum fonksiyon testleri (SFT), İAH tanısını doğrulama ve İAH erken teşhisi için tarama aracı olarak önerilmektedir. SFT, erken teşhis ve progresyonun izlenmesi için SSk tanısından sonraki ilk 3 yılda her 4-6 ayda bir yapılabilir. SSk-İAH genellikle, azalmış zorlu vital kapasite (FVC) ve akciğerin karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ile restriktif bir patern göstermektedir. Ancak, HRCT'de net fibrozisi olan hastalarda bile FVC normal olarak ölçülebilir. DLCO düşüşü, İAH'den ziyade veya buna ek olarak PAH ve/veya amfizemin bir sonucu olabilmektedir. FVC'de başlangıca göre $> \%10$ 'luk bir düşüş veya $\geq \%5$ ile $< \%10$ nispi düşüş ve ≥ 12 ay boyunca DLCO'da $\geq \%15$ nispi düşüş, SSk-İAH'de progresif hastalık olarak tanımlanmaktadır. Bu sınırlar, özellikle klinik çalışmalar için tanımlanmış olup İAH lehine olan semptomlarda artış da klinik öneme sahiptir. SSk-İAH, HRCT ve SFT'ye göre "sınırlı" veya "yaygın" olarak sınıflandırılabilir. Yaygın SSk-İAH formu; HRCT'de $> \%20$ fibrozis veya belirsiz HRCT ile birlikte FVC $< \%70$ olarak tanımlanmaktadır. HRCT'de akciğer fibrozisi boyutunda artış ve düşük FVC, erken mortalitenin göstergelerindendir (60)

SSk-İAH, sıklıkla nonspesifik semptomlarla başlar ve erken dönemde genelde asemptomatiktir. Takipte en önemli semptomlar olan yorgunluk, ilerleyici efor dispnesi ve öksürüktür. Fizik muayenede karakteristik olarak geç inspiryumda raller duyulur. HRCT'de en sık görülen histopatolojik patern 'spesifik olmayan interstisyel pnömoni' (NSIP)'dir. Daha az yaygın olarak 'olağan interstisyel pnömoni' (UIP), organize pnömoni ve yaygın alveolar hasarı içeren diğer histopatolojik paternler görülebilmektedir. Ancak HRCT'de atipik patern, farklı bir tanı veya malignite şüphesi olmadıkça SSk'de akciğer biyopsisi nadiren yapılmaktadır.

2.1.7.3.2. PULMONER ARTERYAL HİPERTANSİYON

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından Grup 1 Pulmoner Hipertansiyon olarak sınıflandırılan pulmoner arteryal hipertansiyon (PAH), hastalığın pulmoner vasküler tutulumundan kaynaklanan SSk'nin majör bir komplikasyonunu temsil etmektedir. SSk ilişkili

PAH (SSk-PAH)'da görülen yüksek mortalite, muhtemelen sağ ventrikül (RV) sistolik disfonksiyonu ve Grup 1 olmayan diğer pulmoner hipertansiyon fenotiplerinin bir arada bulunmasına bağlıdır. DSÖ sınıflama sistemine göre Grup 1 PAH, diğer pulmoner hipertansiyon (PH) Grup 2-5'e neden olan etyolojilerin yokluğunda prekapiller PH; son güncelleme ile ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 20 mmHg, pulmoner vasküler direncin (PVR) ≥ 3 Wood ünite ve pulmoner kapiller kama basıncının (PCWP) ≤ 15 mmHg olması olarak tanımlanmıştır (61). Diğer PH grupları ise sırasıyla Grup 2 Sol kalp hastalığına bağlı PH, Grup 3 Akciğer hastalığına ve/veya hipoksiye bağlı PH, Grup 4 Pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı PH (KTEPH) ve Grup 5 Belirsiz veya multifaktöryel PH olarak sınıflandırılmaktadır. SSk hastalarının yaklaşık %10'u PAH'tan etkilenmektedir. Hem ABD hem de Avrupa kayıtlarında idiyopatik PAH'dan sonra en sık görülen ikinci PAH nedenidir. SSk-PAH insidansı bir çalışmada 100 hasta-yılı başına 0.61 vaka olarak rapor edilmektedir. PAH, sdSSk'de daha yaygındır (62). PH semptomları spesifik değildir ve esas olarak ilerleyici RV disfonksiyonu ile ilişkilidir. İlk semptomlar tipik olarak efor dispnesi, yorgunluk, halsizlik, angina ve senkop'tur. Daha az sıklıkla kuru öksürük ve egzersize bağlı bulantı ve kusma görülebilmektedir. İstirahat halindeki semptomlar sadece ileri vakalarda ortaya çıkmaktadır (63).

PAH esas olarak, vazokonstriktör, proliferatif araçlar (ET-1 gibi) ve vazodilatör mediatörler (nitrik oksit ve prostasiklin gibi) arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Endotel hasarı ve intraluminal mikrotrombüs, progresif pulmoner arteriyal yeniden şekillenmeye ve pulmoner vasküler dirençte artışa yol açar. Bunun sonucu olarak sağ kalp yetmezliği gelişmektedir. SSk-PAH ile ilişkili mortalite, diğer PH gruplarında ve hatta PAH'ın diğer alt tiplerinden daha yüksektir (64). Mortalitedeki fark, SSk-PAH'da daha ileri yaş, ventilasyon bozukluğu ve sağ ventrikül kontraktilitesinde azalma ile ilişkilendirilmektedir. SSk'de çeşitli PH fenotipleri bir arada bulunabilmektedir (Sol kalp yetmezliği, İAH/Hipoksemi, kronik tromboembolizm ve pulmoner venöz tıkalı hastalık şeklinde) ve bu durum, izole PAH'lı SSk hastalarının doğrudan tanımlanmasını engellemekte ve hastalık yönetimini daha karmaşık hale getirmektedir. PH, klinik olarak anlamlı SSk-İAH olan hastaların %31 kadarında görülür ve PH olmayan SSk-İAH hastalarına göre daha yüksek mortalite ile sonuçlanır. SSk, özellikle ydSSk hastalarında fibrotik İAH ile komplike olur. İAH ise nöromusküler güçsüzlük ve kronik aspirasyon sonucu hipoksemi ilişkili PH (Grup 3 PH) ile de komplike olabilmektedir (61) (65).

PAH'ın yüksek morbidite ve mortalitesi nedeniyle, yeni SSk tanısı konan hastalar başvuru sırasında ve sonrasında yaşam boyu yılda bir kez PAH açısından taranmalıdır. SSk-PH taraması için SFT önerilmektedir. Önemli akciğer hacmi anormalliklerinin yokluğunda, bir yıl içinde DLCO $< \%60$ veya $> \%20$ azalma veya FVC/DLCO oranı $> 1,6$ olması PH'ı düşündürmektedir. Yüksek bir NT-proBNP, bir çalışmada SSc-PAH varlığı için $\%90$ 'lık bir duyarlılık ve özgüllük göstermiştir ve üst sınırın iki katı yükselmişse PAH'ı düşündürebilir. NT-proBNP ölçümü, PAH'lı hastalarda dihidropidin grubu kalsiyum kanal blokörleri ve vazodilatörlerle tedavinin değerlendirilmesi için değerli olabilmektedir (66). Ancak pro-BNP'nin SSc-PAH taramasındaki rolü henüz belirlenmemiştir. PH için en iyi tarama aracı transtorasik ekokardiyografidir (EKO). HRCT, İAH ve/veya Pulmoner veno-okluziv hastalık (PVOD) taraması için yapılır. İlerlemiş PAH'da, HRCT'de pulmoner arter ve RV'de genişleme görülebilmektedir. Altı dakikalık yürüme testi (6dYT), maksimum egzersiz kapasitesi ile korelasyon gösteren, invazif olmayan bir submaksimal fonksiyonel testtir. Ek olarak, kalp hızı iyileşmesi (6dYT'nin sonunda ve 1 dakikalık dinlenmeden sonra kalp hızı farkıyla ölçülen kalp hızı iyileşmesi), SSk dahil olmak üzere bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH (CTD-PAH) olan hastalarda klinik kötüleşmeyi öngörebilmektedir (67). Kardiyak MRG, SSk'li hastalarda inflamatuvar, mikrovasküler ve fibrotik mekanizmalar dahil olmak üzere kardiyak tutulumun temelleri hakkında bilgi sağlayabilir. Ayrıca RV fonksiyonlarını daha ayrıntılı değerlendirebilmektedir. SSk-PAH taraması için Avrupa Kardiyoloji Derneği/Avrupa Solunum Derneği, yıllık EKO yapılmasını önermektedir. EKO'da PH düşündüren özellikler, yani yüksek triküspit yetersizliği jet akımı veya RV görünüm ve işlevinde anormallik saptanması halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) önerilir. Avustralya Skleroderma Grubu (ASIG), NT-proBNP ve SFT ile tarama yapılmasını önermektedir. Yükselmiş bir NT-proBNP ve/veya yüksek bir FVC/DLCO oranı, SKK yapılmasını düşünmek için bir göstergedir (65) (68).

PVOD, SSk'de çok kötü prognoz göstergesidir. PAH'a özgü tedavilerin başlanmasından sonra pulmoner ödem gelişen hastalarda, SFT'de DLCO $< \%50$, şiddetli hipoksemi ve HRCT'de septal çizgilerin, sentrilobüler buzlu cam opasitelerinin ve lenf nodu genişlemesinin varlığında şüphelenilmelidir. Patolojik bulgular, PAH'ta görülen arteriyopatiye ek olarak intimal fibrozis ve küçük pulmoner ven ve venlerin tıkanmasını içermektedir (65).

SSk-PH'li hastalar potansiyel bir PH etiyojisi olarak KTEPH açısından taranmalıdır. Yeni tanı konan SSk-PH tüm hastalarda (pulmoner emboli öyküsü olmasa bile) ventilasyon/perfüzyon (V/Q) sintigrafisi ile tarama yapılmaktadır.

2.1.7.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu, SSk hastalarının %90'ından fazlasında görülmektedir. Ağızdan anüse kadar GİS traktının herhangi bir kısmında tutulum olabilmektedir. Hem ydSSk hem de sdSSk alt gruplarında görülebilmekle birlikte cilt tutulumu yokluğunda da SSk-GİS tutulumu semptomları ile başvurabilirler. Genellikle nonspesifik semptomlar görülmektedir. Ancak özellikle ydSSk hastalarının %8 kadarında ciddi GİS semptomları gelişmektedir ve bu durum 9 yılda %15 sağkalım ile artan mortalitenin bir göstergesidir. Sigara, SSk-GİS semptomlarında artış ile ilişkili tek çevresel toksindir. Yapılan çalışmalar SSk hastalarında *Helicobacter pylori* prevalansının yüksek olduğunu göstermiş olup SSk-GİS tutulumunda enfeksiyöz bir etyolojinin rolünü desteklemektedir. SSk patogenezinde daha önce bahsedildiği gibi vaskülopati, inflamasyon ve fibrozis sonucunda, duodenum ve gastrik antrumda mukozal kan akımı azalır, özofagus ve midede endotel hücre apoptozu, perivasküler infiltrasyon ve bazal membran kalınlaşması meydana gelmektedir. Bunların sonucu olarak gastrik antral vasküler ektazi (GAVE) ve sindirim sisteminin telenjektazisi gibi vasküler lezyonlar meydana gelmektedir. Ayrıca otoimmunitenin bir sonucu olarak oluşan SSc-IgG'lerin, GİS düz kaslarında myenterik kolinerjik nöronlara bağlanarak kolinerjik işlev bozukluğuna yol açtığı gösterilmiştir. SSk-GİS disfonksiyonu, nöropati, fibrozis ve myopatiye ilerleyen aşamalı bir süreçtir (69).

Fibrozis ve perioral deri çekilmeleri, oral açıklığın azalmasına neden olur. Bu durum çiğnemede güçlük, kötü ağız hijyeni, diş kaybı ile sonuçlanmakta ve sekonder Sjögren Sendromu gelişebilmektedir. Hastaların %10-20'sinde patolojik kırıklara, osteomyelit ve trigeminal nevraljiye zemin hazırlayabilen mandibular rezorbsiyon gelişebilir (70). SSk'de %25 hastada orofaringeal disfaji gelişmektedir. Tüm bunların sonucunda oral alımda azalma, yetersiz beslenme ve ardından kilo kaybı meydana gelmektedir.

Özofagus tutulumu, SSk hastalarının %75-90'ında görülmektedir. Yaklaşık %30'u asemptomatiktir. Başlıca semptomlar; regürjitasyon, disfaji, odinofaji olmakla birlikte kronik öksürük, ses kısıklığı, farenjit, laringospazm, astım semptomları şeklinde de karşımıza çıkabilmektedir. Özofagus dismotilitesi, ydSSk hastalarında daha yaygın ve kötü seyirlidir (71). Yapılan bir çalışmada özofagus dilatasyonunun, muhtemel GÖRH'ye bağlı mide içeriğinin mikroaspirasyonu nedeniyle, SSk hastalarında daha kötü radyografik akciğer hastalığı ve pulmoner fonksiyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (72). SSk'de Barrett's özofagus prevalansı

yaklaşık %12 ile normal popülasyonla benzerdir. Bununla birlikte, yapılan bir çalışmada Barrett's özofagusu olan bir Avrupa SSk hasta kohortunda özofagus adenokarsinom riskinin arttığı bildirilmiştir (73). Tanıda pH metre, baryumlu özofagus grafisi, özofagogastroduodenoskopi, özofagus manometrisi kullanılmaktadır.

SSk'de mide tutulumu, gastroparezi ve GAVE'ye yol açar. Semptomlar erken doyma, kusma, epigastrik rahatsızlık ve şişkinlikten, ciddi kilo kaybına ve yetersiz beslenmeye katkıda bulunan tam gıda intoleransına kadar değişmektedir. Tanıda özofagogastroduodenoskopi, mide boşalım zamanı ölçümü kullanılmaktadır.

İnce bağırsak, SSk'de ikinci en yaygın tutulan GİS organdır. Ana klinik durumlar, kronik intestinal psödo-obstrüksiyon (CIPO), pnömatozis sistoides intestinalis (PCI), ince bağırsakta bakteriyel aşırı gelişim (SIBO) ve jejunal divertikül'dür. Hastalarda bulantı, kusma, ağrı, şişkinlik, diyare veya malabsorpsiyona bağlı sistemik semptomlar gibi farklı semptomlar görülebilmektedir. Tanıda batin BT, ayakta direkt batin grafisi, dışkı kültürü, ince bağırsak manometrisi kullanılmaktadır.

SSk kolon tutulumunda dismotilite, telenjektazi ve divertikül gelişebilmektedir. Kolon tutulumu sıklıkla asemptomatik olmakla birlikte, abdominal distansiyon, diyare veya kronik kabızlık ile de kendini gösterebilir. SSk hastalarının %50-70'inde anorektal tutulum mevcuttur. Semptomlar arasında fekal impaksiyon, kabızlık, fekal inkontinans, tenesmus veya ağrılı dışkılama yer almaktadır. Tanıda anorektal manometri, defekografi, kolonoskopi, kapsül endoskopi kullanılmaktadır (69).

Primer bilier siroz (PBS) prevelansı, genel popülasyonda %0.04 iken SSk hastalarında %2-22 olarak bildirilmiştir (74). PBS, daha çok sdSSk ve ASA pozitifliği ile ilişkilidir. Ayrıca SSk hastalarının %20 kadarında karaciğer hastalığı yokluğunda PBS tarama antikorları (anti-mitokondriyal (AMA), gp21 ve sp100 antikorları) veya anti-düz kas antikorları (anti-SMA) bulunabilmektedir. SSk ilişkili diğer karaciğer hastalıkları; otoimmün hepatit, idiyopatik portal hipertansiyon ve primer sklerozan kolanjit (PSK)'dir. Tanıda otoimmün markerlar, karaciğer biyopsisi, endoskopik ultrasonografi (EUS) kullanılmaktadır.

2.1.7.5. RENAL TUTULUM

SSk ile ilişkili en spesifik ve yaşamı tehdit eden böbrek tutulumu, akut başlangıçlı orta-şiddetli hipertansiyon ile hiperreninemi, trombotik mikroanjiyopati (TMA) ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile kendini gösteren skleroderma renal krizi (SRK)'dir. Ön planda vaskülopati ile ilişkilidir. Böbrek biyopsilerinde interlobüler ve arkuat arterler ve arteriollerde şiddetli müsinoid hiperplazi, vasküler fibrinoid nekroz görülmektedir. Ayrıca glomerüller göreceli olarak korunmuştur. SRK için risk faktörleri arasında; erken hastalık (<5 yıl), ydSSk, hızla ilerleyen cilt kalınlaşması, anti-RNP III varlığı ve daha önce kortikosteroidlere maruz kalma (altı ay içinde >15 mg/gün prednizolon ve eş değeri) yer almaktadır. Tipik olarak Raynaud dışı semptom veya belirtilerinin başlangıcından sonraki ilk 3-5 yıl içinde ortaya çıkmaktadır. SRK, ydSSk'li hastaların yaklaşık %10-20'sinde ve sdSSk'li hastalarda ise <%2 görülür (75).

SRK'li hastalar ateş, halsizlik, baş ağrısı, nöbet, oligüri, hipervolemiye bağlı pulmoner ödem, hipertansiyon, hipertansif retinopati, ensefalopati ile karşımıza çıkabilmektedir. SRK tanı kriterleri arasında; 1) Hipertansiyon (en az 5 dk arayla bakılan ölçümlerde SKB>140 mmHg, DKB>90 mm/Hg veya SKB normalin>30 mmHg üzerinde ve/veya DKB normalin >20 mmHg üzerinde artış olması), 2) Böbrek hasarı (KDIGO kriterlerini karşılayan akut böbrek hasarı), 3) Mikroanjiopatik Hemolitik Anemi ve trombositopeni (Başka nedenlere bağlı olmayan yeni veya kötüleşen anemi, periferik yaymada (PY) şistositlerin varlığı, trombositopeni <100.000/ μ L, laboratuvar hemoliz kanıtı: LDH yüksekliği, retikülositoz ve/veya haptogloblin düşüklüğü, negatif direkt coombs testi), 4) Organ disfonksiyonu (hipertansif retinopati, hipertansif ensefalopati, akut kalp yetmezliği, akut perikardit), 5) Böbrek biyopsisinde SRK ile uyumlu histopatolojik bulgular yer almaktadır. SRK'nin tipik özellikleri ile başvuran SSK'li hastalarda böbrek biyopsisi önerilmez, ancak atipik prezentasyonlu veya şüpheli vakalarda önemli bir rol oynamaktadır (76).

Hastaların yaklaşık %10'unda, hipertansiyon yokluğunda SRK oluşur. Normotansif SRK'nin tanısında, yüksek serum kreatinin konsantrasyonu ve aşağıdakilerden en az birinin bulunması gerekmektedir; proteinüri, hematüri, trombositopeni, hemoliz veya hipertansif ensefalopati. Normotansif SRK daha kötü prognoz, daha yüksek mortalite ve daha erken renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı ile ilişkilidir. Kötü prognoz, gecikmiş tanıda TMA'ya yol açan subklinik böbrek hasarına, normotansif SRK'in kardiyak tutulumu olan hastalarda daha sık olmasına ve şiddetli anemi, trombositopeni ve alveolar hemorajinin normotansif SRK'de daha sık görülmesine bağlanmıştır (77).

Asemptomatik ve yavaş ilerleyen böbrek tutulumu, SSk hastalarının %60-80'inde mevcuttur. Asemptomatik SSc hastalarının yarısından fazlasında böbrek hasarının klinik belirteçleri (proteinüri, serum kreatinin yükselmesi, hipertansiyon, vb.) bulunmaktadır.

SSk-SRK ayırıcı tanıda antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA)-ilişkili vaskülit, malign hipertansiyon, ilaç ilişkili renal hasar, kompleman disregülasyonu, hemolitik üremik sendrom (HÜS), Trombotik trombositopenik purpura (TTP) ve transplant rejeksiyonu bulunmaktadır (75) (76).

2.1.7.6. KARDİYAK TUTULUM

SSk hastalarında kardiyak tutulum, asemptomatik perfüzyon anormalliklerinden kardiyak fibrozis, myozit, ileti bozuklukları, kapak tutulumu (mitral kapak prolapsusu, aort stenozu), koroner arter hastalığı, perikardiyal hastalık (akut perikardit, konstriktif perikardit ve perikardiyal efüzyon) ve konjestif kalp yetmezliğine uzanan geniş klinik spektruma sahiptir. Tahmini prevalansı %15-%35'tir. SSk hastalarındaki ölümlerin %27,2'si kalp hastalığına bağlı olup, kalp tutulumu mortalitenin ana nedeni gibi görünmektedir. SSk hastalarında kardiyak tutulum genellikle klinik olarak sessizdir. Asemptomatik dönemde bile EKO, elektrokardiyografi (EKG), BT ve MRG ile kalbin reversibl fonksiyonel ve vasospastik anormalliklerinin varlığı gözlenmiştir. Hastalık ilerledikçe küçük koroner arterlerin ve arteriyollerin kalıcı yapısal anormallikleri, koroner akış rezervinin azalmasına neden olarak miyokardiyal mikrodolaşım bozukluklarına yol açabilir. Daha ileri dönemde ise miyokardiyal fibroze bağlı sistolik ve diastolik disfonksiyon meydana gelebilmektedir. Kardiyak MRG, SSk'de kardiyak tutulumun erken teşhisi için kalp kaslarında ödem, infiltrasyon, iskemi ve fibrozisi tespit edebilmektedir. Akut koroner sendrom ve miyokardit varlığında, tanıda serum troponin-T ve CK-MB yüksekliği yok gösterici olabilmektedir (78).

2.1.7.7. KAS-İSKELET SİSTEMİ TUTULUMU

SSk'li hastalarda kas-iskelet tutulumu beklenenden daha siktir ve önemli bir morbidite nedenidir. Kas-iskelet sisteminde ağrı, SSk hastalarının %40-80'inde görülmektedir. En çok erken ydSSk hastalarında görülür. Tendinit, artrit, fibromiyalji ve diğer ağrı sendromları görülebilmektedir. Diğer ağrı sendromları arasında karpal tünel sendromu, de Quervain tendiniti, trokanterik ve gluteus medius bursiti, anserin bursiti, olekranon bursiti, epikondilit

(daha çok lateralde) ve rotator cuff tendinitini sayılabilmektedir (79). Kas-iskelet tutulumunun en sık görülen klinik özelliği artraljidir ; daha az görülen özellikler artrit, fleksiyon kontraktürleri , sertlik (ağırlıklı olarak parmaklar, el ve ayak bileklerini etkiler), proksimal kas güçsüzlüğü (esas olarak omuz ve kalça) ve tendon kılıfı tutulumudur. Kemik rezorbsiyonuna bağlı falanksların kısalması olarak tanımlanan akro-osteoliz de SSk hastalarında görülebilmektedir. Tendon sürtünme sesi, kötü prognoz göstergesidir. Altta yatan patoloji, tendon kılıflarının yüzeyinde ve tendonun etrafındaki inflamatuvar fibröz birikintilerdir. Tendon sürtünme sesi, en sık olarak el bileği ve triseps ekstansör ve fleksör tendonları, patellar tendonlar ve ayak bileklerinin posterior ve anterior tendonlarında görülmektedir. Daha az sıklıkla görüldüğü yerler ise subskapular, lateral trokanter ve paraspinal alanlardır. SSk hastalarında tendon tutulumu, Romatoid Artrit (RA)'li hastalara göre daha az inflamatuvar ve daha fibrotiktir (sklerozan tenosinovit). Poliartrit, eroziv eklem değişikliklerinden (öz. ellerde), daha küçük sayılarda resorptif artropati ve artritlere kadar değişken kliniklerle karşımıza çıkabilmektedir. Tanıda serum CRP, ESH, CK, LDH, ALP, romatoid faktör (RF) ve anti-CCP bakılması, eklemlerin direkt grafisi, eklem USG ve MRG yararlıdır (79) (80).

2.1.8. SİSTEMİK SKLEROZDA TEDAVİ

2.1.8.1. PULMONER TUTULUM TEDAVİSİ

2.1.8.1.1. İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI TEDAVİSİ

SSk-İAH çok heterojen bir hastalık grubu olduğundan, tedavi hasta profiline göre farklılık göstermektedir. Yeni tedavi seçeneklerinin ortaya çıkmasıyla, İAH erken tanı ve tedavisi önem kazanmaktadır. SSk-İAH'de başlangıçta tedavi gerekli olmayabilirken, hastalık herhangi bir zamanda ilerleyebileceğinden, rutin izlem gerekmektedir. Başvuru anında klinik olarak anlamlı bir hastalık veya hastalık progresyonu kanıtı olduğunda (HRCT'de fibrozisin ilerlemesi veya İAH'ye bağlı solunum semptomlarının kötüleşmesi vb) aktif tedavi düşünülmelidir (81). SSk-İAH tedavisinde siklofosfamid (SF), mikofenolat mofetil (MMF), azatiyopirin (AZA), rituksimab (RTX), tocilizumab (TCZ), anti-fibrotik ajanlar, hematopoetik kök hücre nakli, akciğer nakli ve destek tedavisi önerilen tedaviler arasındadır.

Avrupa Romatizma Derneği (EULAR), son olarak 2017 yılında güncellediği tedavi önerilerinde; randomize kontrollü çalışmalar ile SSk-İAH'yi stabilize edebileceği veya stabil

SSk-İAH'yi orta derecede iyileştirebileceği gösterilmiş olan, SSk-İAH'de SF tedavisini birinci basamak tedavi olarak önermiştir (82). SF'nin intravenöz uygulaması, oral uygulamaya oranla kümülatif toksisitesinin az olması nedeniyle tercih edilmektedir. SF ile ilişkili en sık görülen yan etkiler; kemik iliği supresyonu ve kümülatif doz arttıkça ortaya çıkabilen infertilite, hemorajik sistit ve mesane malignitesidir.

EULAR tedavi önerilerinin güncellenmesi sonrasında tamamlanan kontrollü çalışması nedeniyle SSk-İAH tedavisinde MMF, ilk basamak olarak kullanılabilir. MMF, SSk-İAH tedavisi için SF'ye göre yapılan kontrollü bir çalışmada 2 yıl süreyle MMF ile tedavinin, 1 yıl süreyle oral SF ile tedavi ile karşılaştırılabilir etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca MMF grubunda, SF grubuna kıyasla yan etkiler nedeniyle daha az tedavi kesilmiştir (%35'e karşı %42). MMF ilişkili yan etkiler arasında gastrointestinal intolerans (diyare, bulantı, karın ağrısı), infeksiyonlar ve sitopeni bulunmaktadır (83).

Bazı küçük vaka serileri ve retrospektif çalışmalar, AZA'nın SSk-İAH için birinci basamak immünosupresif tedavi olarak kullanılabilirliğini öne sürse de, daha çok idame tedavide yer bulabilmektedir.

RTX tedavisi, SSk'de hem İAH hem de cilt üzerine olumlu etkilere sahip gibi görünmektedir. EUSTAR tarafından yayınlanan bir çalışmada RTX tedavisinin iyi güvenlik profili ve steroid azaltıcı etkisiyle ön planda cilt üzerine iyi etkinlik gösterdiği saptanmıştır. SSk-İAH'de RTX+ MMF kombinasyonunun, monoterapiye kıyasla FVC düşüşünde önemli bir azalma sağladığı, bu nedenle kombinasyon tedavisi için daha umut verici bir potansiyele sahip olduğu varsayılmıştır (84).

Hematopoietik kök hücre nakli (HSCT), gelişmekte olan bir tedavi seçeneğidir. SSk-İAH'de bir tedavi seçeneği olmakla birlikte, yalnızca hızlı ilerleyen hastalığı olan, organ yetmezliği riski altında olan ve tedaviye bağlı yan etki ve erken ölüm riskinin yüksek olduğu, seçilmiş hasta grubunda düşünülmelidir (82). Tedaviye yanıtız ve ekstrapulmoner kontrendikasyonu olmayan SSk-İAH hastalarında akciğer transplantasyonu bir seçenek olabilir. Bununla birlikte aktif sistemik hastalık, şiddetli pariyetal plevra torasik tutulum ve/veya özofagus dismotilitesi ve gastropareziden kaynaklanan artmış aspirasyon riski olan hastalarda akciğer transplantasyonu kontrendikedir. Komorbidite ve tedaviye bağlı komplikasyonların yönetimi, SSk-İAH tedavisinin önemli bir parçasıdır. Pulmoner rehabilitasyonun İAH'lı hastalarda egzersiz kapasitesini (6 dakikalık yürüme mesafesi), dispneyi ve sağlıklı ilgili yaşam kapasitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (85).

SSk-İAH ve idiyopatik pulmoner fibroz (IPF) arasındaki klinik ve mekanik benzerliklere dayanarak, IPF için onaylanmış iki tedavi olan nintedanib ve pirfenidon, SSk-İAH için potansiyel tedaviler olarak araştırılmaktadır. Randomize kontrollü bir çalışmada nintedanib ile tedavi edilen SSk-İAH'da, plasebo alanlara göre anlamlı ölçüde yıllık FVC düşüş oranı daha düşük saptanmıştır (86). Bu çalışma sonrası nintedanib SSk-İAH tedavisinde onay almıştır. MMF alan SSk-İAH hastalarında pirfenidonun plaseboya karşı etkileri SLS III çalışmasında araştırılmaktadır [NCT03221257](#).

Yapılan klinik çalışmalarda TCZ tedavisinin inflamatuvar özellikler gösteren (akut faz yanıtı yüksek) erken ydSSk hastalarında erken akciğer tutulumu varlığında potansiyel faydası gösterilmiştir (87). Abatacept ile yapılan yakın tarihli bir gözlemsel çalışmada, ilacın iyi güvenlik profilinin yanı sıra eklem ve kas hastalığı üzerinde faydalı etkisi bildirilmiş, cilt fibrozisi için de olası yararlı etki görülürken, akciğer fonksiyonunda anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (88). İntravenöz immunglobulin (IVIG) tedavisinin myozitli SSk'de etkisini araştıran bir çalışmada erken evre İAH'de buzlu cam opasitesinde regresyon, septal kalınlaşma ve akciğer fonksiyonlarında iyileşme ile bazı potansiyel faydalar bildirilmiştir (89).

Hastalığın şiddeti ve ilerleme hızı, ileri basamak tedaviler için ana belirleyici unsurlardandır. Bir Delphi konsensüsü tedavi algoritması, SSk-İAH'ın birinci basamak tedavisi olarak MMF, ikinci basamak tedavinin, indüksiyon tedavisi olarak SF veya RTX ve ardından idame tedavisi olarak MMF'yi içermesi gerektiğini önermektedir (90)

2.1.8.1.2. PULMONER ARTERİYAL HİPERTANSİYON TEDAVİSİ

SSk-PAH tedavisi PAH'ın ilerlemesini kontrol etmeye yöneliktir. Genel tedavi hedefi, egzersiz kapasitesinde, yaşam kalitesinde, RV fonksiyonlarında iyileşme ve düşük risk durumuna ulaşmaktır. Mevcut PAH tedavileri NO, ET ve prostasiklin yollarını hedefler. PH'da risk değerlendirmek için en yaygın olarak kullanılan parametreler DSÖ fonksiyonel sınıf, 6 dakika yürüme mesafesi (6dYM), sağ atriyum basıncı ve kardiyak indekstir. Bu parametrelere göre düşük-orta riskli hastalar içinde seçilmiş bazı hastalarda monoterapi dışında, genellikle kombinasyon tedavisi önerilirken; yüksek riskli hastalar için parenteral prostasiklin analogu içeren kombinasyon tedavisi önerilmektedir. Tedaviye başladıktan sonra 1-3 ay içinde ve daha sonra her 3-6 ayda bir takip önerilmektedir. Takip sırasında klinik değerlendirme (DSÖ fonksiyonel sınıf), 6dYM, NT-proBNP ve EKO kullanılabilir. SKK, tedavinin başlangıcından veya değiştirilmesinden 3-6 ay sonra ve klinik ihtiyaç halinde

düşünülmelidir. 3-6 ay içinde düşük risk durumuna ulaşamayan hastalarda tedavi artırılmalıdır. Üçlü tedavide başarısız olanlar akciğer nakli için düşünülmalıdır (63) (65).

Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE-5İ) (sildenafil ve tadalafil), Guanilat siklaz agonisti riociguat, endotelin reseptör antagonistleri (ERA) (bosentan, ambrisentan ve masitentan), prostasiklin analogları (epoprostenol, treprostinil ve iloprost), oral selektif IP-reseptör agonisti olan selexipag SSk-PAH tedavisinde kullanılabilecek ajanlardır.

Yapılan çalışmalarda, SSk-PAH'da kombinasyon tedavilerinin morbidite ve mortaliteye olumlu etkisi gösterilmiştir (91) (92) .

Kalsiyum kanal blokerlerinden (KKB) fayda görebilecek bireyleri belirlemek için idiyopatik PAH hastalarına vazoreaktivite testi önerilmektedir. Ancak çoğu hasta reaktif olmadığı için SSk-PAH'da vazoreaktivite testi son kılavuzlarda zorunlu değildir.

İAH varlığında vazodilatatör etkisi olan PAH'a özgü tedavilerin kullanımı, V/Q uyumsuzluğunu alevlendirerek hipoksemi ve sekonder PH'nin ağırlaşmasına sebep olabilmektedir. PVOD tedavisi esas olarak sıvı durumunu optimize etmek için diüretikler, PAH'a özgü tedavilerin çok dikkatli kullanımı ve nihayetinde akciğer veya kalp-akciğer transplantasyonundan oluşmaktadır (65).

Destek tedaviler arasında; volüm yükünü azaltmak için diüretik tedavisi, digoksin, $pO_2 > 60$ mmHg veya $sO_2 > 90$ tutmak için uzun süreli oksijen tedavisi, fiziksel aktivite ve denetimli rehabilitasyon, gebelikten kaçınılması ve doğum kontrolü (SSk-PAH'da gebelik, %50'ye kadar mortalite oranına sahip olduğundan kontrendikedir), influenza ve pnömokok aşılarının yapılması, psikososyal destek sayılabilmektedir. SSk-PAH'da refrakter hastalık veya tedaviye yetersiz yanıt durumunda akciğer transplantasyonu tek seçenektir.

2.1.8.2. RAYNAUD FENOMENİ ve DİJİTAL ÜLSER TEDAVİSİ

Rf'de tekrarlayan iskemi ve reperfüzyon atakları, digital ülserasyon, nekroz ve doku kaybı dahil olmak üzere önemli morbidite ve komplikasyonlara yol açar. SSk-Rf tedavisi sadece semptomatik rahatlama için değil, aynı zamanda iskemik komplikasyonlarla ilişkili morbiditeyi azaltmak için de önemlidir. Tüm Rf hastalarında farmakolojik olmayan tedaviler endikedir. Primer Rf'de soğuğa maruziyetten kaçınılması, vücut ısısının korunması, eldiven giyilmesi, sigarayı bırakmak gibi genel önlemler yeterli olabilmektedir. SSk-Rf'de ise bu önlemlere ek olarak farmakolojik ve cerrahi tedavi gereksinimi olabilmektedir (52).

SSk-RF'de ilk basamak tedavide KKB önerilmiştir (82). En sık kullanılan ajan nifedipindir. Bir meta-analizde KKB ile tedavi edilen SSk hastalarında atak sıklığında ve şiddetinde orta derecede bir azalma olduğunu göstermiştir (93). Sık rastlanan yan etkiler arasında hipotansiyon, baş ağrısı ve periferik ödem bulunmaktadır. Dirençli hastalarda kullanılabilecek diğer oral ajan PDE-5İ sildenafil'dir. RF'de etkili olduğu ve DÜ gelişimini önlediği gösterilmiştir. Sık görülen yan etkileri; baş ağrısı, flushing, bulantı ve sırt ağrısıdır. Oral ajanlara dirençli RF'de prostasiklin analogu olan iv iloprostun, atakların sıklığını, şiddetini ve ayrıca DÜ gelişimini azalttığı gösterilmiştir. En sık yan etkiler; reversibl baş ağrısı, flushing, bulantı ve ciddi hipotansiyondur. DÜ varlığında, ülser iyileşmesine yönelik iv prostasiklin analogları ve PDE-5-inh, tedaviye rağmen dirençli çoklu DÜ olan SSk hastalarında yeni ülser oluşumunu engellemeye yönelik endotelin-1 reseptör antagonistleri (ERA) kullanılmaktadır.

SSk-RF'de farmakolojik tedaviye dirençli Rf ve/veya kalıcı dijital iskemi (dijital ülser ve gangren) olan olgularda cerrahi tedavi (sempatektomi) düşünülebilir.

2.1.8.3. CİLT TUTULUMU TEDAVİSİ

Erken dönem ydSSk'de MTX, cilt tutulumu tedavisinde önerilmektedir (82). Yapılan iki randomize kontrollü çalışmada erken dönem ydSSk'de MTX'in cilt skoruna olumlu etkileri gösterilmiştir. MTX ilişkili yan etkiler arasında karaciğer toksisitesi, pansitopeni, teratojenite, akciğer hasarı/ İAH sayılabilir. MMF ile az sayıda vaka ile yapılan bir çalışmada ydSSk hastalarında >3 ay tedavi sonrasında mRDS'nin önemli ölçüde iyileştiği gösterilmiştir (94). Uzman görüşüne göre, MMF'in SSk'de cilt kalınlaşmasının tedavisinde ikinci basamak tedavi olarak; başlangıç cilt skoru çok yüksek hastalarda ilk basamak olarak düşünülebilir. Yapılan klinik çalışmalarda RTX tedavisinin SSk'de cilt tutulumunu iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu konuda ileri araştırmalar gerekmektedir (95).

SSk-kalsinozis'te etkili bir farmakolojik tedavi bulunmamaktadır. Sodyum tiyosülfat, kalsiyum tuzlarının çözünürlüğünü arttırmak için Ca^{2+} 'a bağlanır ve lokalize kalsinoz birikintileri için umut verici bir tedavi olabilir (96). Anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle kolşisin, RTX, anakinra, minosiklin ile az sayıda vaka ile yapılan çalışmalarda SSk hastalarında kalsinoziste belirgin azalma ve semptomlarda hafifleme olduğu gösterilmiştir (97). Cerrahi rezeksiyon, özellikle lokalize veya enfekte kalsinozis için etkilidir ancak lokal nüks meydana gelebilmektedir (58).

2.1.8.4. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM TUTULUMU TEDAVİSİ

SSk-GİS tutulumu yönetimi yaşam tarzı değişiklikleri, tıbbi tedaviler ve beslenme desteğini içermektedir. Yeterli hidrasyon, ağız-diş hijyeninin korunması, orofasiyal germe egzersizleri, pelvik taban egzersizleri gibi rehabilitasyon tedavileri, gerekli hastalarda total parenteral nutrisyon (TPN) veya jejunal tüp ile besleme kullanılabilir. Ayrıca antikolinergikler, opiyatlar ve dihidropiridin olmayan KKB vb ilaçlar, dismotiliteye yol açabileceğinden mümkün olduğunca kullanılmamalıdır.

Yeterli çalışma olmamasına rağmen SSk ilişkili GÖRH tedavisi ve özofagus ülser ve darlıklarının önlenmesinde proton pompa inhibitörlerinin (PPI) kullanımı önerilmektedir. Ancak asemptomatik SSk'li hastalarda uzun süreli PPI kullanımı ile bağırsak absorpsiyonu azalmakta ve bakteriyel flora değiştiğinden enfeksiyon riski artmaktadır; bu nedenle PPI'ler dikkatli kullanılmalıdır. Semptomatik motilite bozukluklarının tedavisinde prokinetiklerin kullanımı önerilmektedir (82). Metoklopramid, gastroparezi tedavisi için FDA tarafından onaylanmış tek ilaçtır. Ancak geç diskinezi gibi önemli nörolojik yan etkilere yol açabilir. Domperidon, daha az yan etkiye sahip başka bir D2 antagonistidir. Başlıca yan etkisi hiperprolaktinemidir. Ayrıca prokinetikler uzun vadede kullanımda ilaca karşı tolerans gelişimine ve QT mesafesini uzatarak ciddi aritmilerin gelişmesine neden olabilmektedir. Florokinolonlar, metronidazol, tetrasiklin, amoksisilin-klavulanik asit ve kloramfenikol gibi sistemik antibiyotiklerin kullanımı, SIBO tedavisinde denenmiştir. Rifaksimin, SIBO tedavisinde etkili ve güvenlidir. Ancak bu konuda daha ileri çalışmalar gerekmektedir (98). Eşzamanlı PBS olan SSk hastalarında, ursodeoksikolik asit (UDKA) ile tedavi, kaşıntı gibi klinik semptomların terapötik olarak hafifletilmesi ve sirozun önlenmesi için endikedir.

2.1.8.5. RENAL TUTULUM TEDAVİSİ

SRK tedavisinde komplikasyon gelişimini önlemek için erken teşhis ve agresif tedavi çok önemlidir. Tansiyon hedefi, hipotansiyondan kaçınarak 24 saatte SKB'da 20 mmHg ve DKB'da 10 mmHg düşüş sağlamaktır. EULAR, SRK'de birinci basamak tedavi olarak ACE-İ'yi önermektedir. ACE-İ'nin tolere edilen maksimum dozlarında kan basıncı kontrolü sağlanamazsa diğer antihipertansif ilaçlar (ikinci basamak tedavide KKB ve üçüncü basamak tedavide diüretikler veya alfa blokerler) eklenmelidir. ACE-İ'nin profilaktik olarak kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur, ancak tedavinin hemen başlatılması SRK tedavisinde kilit nokta olmaya devam etmektedir. SRK'de kötü prognoz göstergeleri; başlangıçta serum kreatinin > 3 mg/dl, erkek cinsiyet, antihipertansif tedaviye başlamada gecikme, yetersiz kan

basıncı kontrolü, konjestif kalp yetmezliği (KKY), normotansif SRK ve böbrek biyopsisinde kötü prognoz bulgularının varlığı (arteriolar fibrinoid nekroz, şiddetli glomeruler iskemik kollaps veya şiddetli tubuler atrofi ve interstisyel fibrozis)'dır. Steroid kullanan SSk hastaları, SRK gelişimi açısından kan basıncı ve böbrek fonksiyonları dikkatle izlenmelidir. (76) (82)

TMA tedavisinde önerilen plazma değişiminin, anti-ADAMTS-13 antikorları ile ilişkili TMA geliştirebilecek nadir SRK hastaları dışında, etkinliği gösterilememiştir ve önerilmemektedir. Sistemik kompleman aktivasyonu olan ve konvansiyonel tedaviye dirençli ciddi SRK vakalarında, C5 blokeri olan Eculizumab, yakın zamanda olası bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir (99).

Tedaviye rağmen, SRK hastalarının %23'ünde diyaliz gerekmektedir. İlk SRK'den 6-24 ay sonra RRT alan hastaların yaklaşık yarısının diyaliz ihtiyacı kalmamaktadır. Renal transplantasyon, uzun süreli diyaliz ile karşılaştırıldığında SSk'de daha üstün sağkalım sağlar (100). Ancak ciddi çoklu organ tutulumu nedeniyle böbrek transplantasyonu her zaman mümkün olmamaktadır.

2.1.8.6. KARDİYAK TUTULUM TEDAVİSİ

SSk hastalarında kardiyak komplikasyonların erken teşhisi ve yönetimi, yaşam kalitesini iyileştirmektedir. SSk'de aritmi tedavisinde ablasyon tedavisi, implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör (ICD) tedavisi ve kalp pilleri düşünülebilir. Aritmi tedavisinde yaygın kullanılan beta blokerler, Rf'yi kötüleştirebileceklerinden dikkatli seçilmelidir. Atriyal veya intranodal taşikardi tedavisinde verapamil gibi KKB önerilebilir. SSk'de perikardiyal hastalıklar için spesifik bir tedavi yoktur, ancak akut perikarditte böbrek fonksiyonunun dikkatli bir şekilde izlenmesi ile NSAİİ kullanılabilir. Kardiyak tamponad veya restriktif perikardit durumlarında perikardiyosentez ve cerrahi müdahale düşünülmelidir. Kortikosteroidler (KS), SSk ile ilişkili miyokardit durumunda faydalıdır. Çalışmalar, perikardiyal efüzyonun PAH veya böbrek krizi ile ilişkili olduğunu doğruladığından, perikardiyal efüzyon tanısı konduğunda, efüzyonun ilerleyici olup olmadığını değerlendirmek, hemodinamik etkileri değerlendirmek ve tedaviye yanıtı izlemek için EKO yapılmalıdır. SSk miyokard tutulumunda; sistolik disfonksiyonda ACE-İ ve beta blokerler kullanılabilir. Diyastolik kalp yetmezliğinin tedavisinde kanıt olmamasına rağmen, ACEİ ve beta blokerler de düşünülmeyle birlikte gereklilik halinde diüretik tedavi eklenmelidir. Son dönem sistolik disfonksiyonu olan SSk hastaları için kardiyak transplantasyon düşünülmelidir. Sinoatrial nod için seçici bir inhibitör olan ivabradin tedavisi, miyokardiyal disfonksiyon için alternatif bir ilaç olarak

düşünülmektedir. Kalp kapak tutulumunda transkateter aort kapak implantasyonunun (TAVI) ve cerrahi aort kapak replasmanı (SAVR) tedavi seçenekleridir. Yapılan bir çalışmada TAVI'nın, SAVR'ye göre daha güvenli ve daha etkili olduğu gösterilmiştir (101).

2.1.8.7. KAS-İSKELET SİSTEMİ TUTULUMU TEDAVİSİ

SSk hastalarında kas-iskelet sistemi tutulumu tedavisi için az sayıda çalışma mevcuttur. İlk basamak tedavi olarak NSAİİ, düşük doz KS tedavisi (erken ydSSs başlangıcından itibaren 5 yıldan az geçen hastalar hariç) veya intraatriküler KS enjeksiyonu, fizik tedavi ve eklem stabilizasyonu yapılabilir. Sistemik KS tedavisi, SRK riskinde artış ile birlikte ve dikkatli kullanılması gerekmektedir. Dirençli poliartrit tedavisinde ise KS'ler, hidroksiklorokin, MTX, AZA, MMF, RTX veya diğer biyolojik tedaviler kullanılabilir (79). Yakın tarihli yapılan bir çalışmada tofasitinib (TOF) tedavisinin, SSk'de kas-iskelet ve cilt tutulumunda etkili olduğu bulunmuştur (102).

2.2. HASTALIK ŞİDDETİ VE HASTALIK AKTİVİTESİ

SSk'de 'hasar', tedaviye veya komorbiditelere sekonder olmayan, SSk'nin neden olduğu anatomik yapı veya fizyolojik fonksiyonun kalıcı ve irreversibl kaybıdır. Buna karşın 'hastalık aktivitesi', reversibl olma eğilimindedir. 'Hastalık şiddeti' ise hem hasarı hem de hastalık aktivitesini kapsamaktadır (3).

SSk hastalarında hastalık aktivitesinin doğru ölçümü, hem olası tedavilerden yararlanma olasılığı en yüksek olan hasta grubunu belirlemek hem de klinik çalışmalarda sonlanım noktası ve tedavi hedeflerini belirlemek için kullanılabilir. SSk'deki hastalık aktivitesi kavramına dair bir fikir birliği yoktur ve aktiviteyi ölçmek için tam olarak doğrulanmış bir araç bulunmamaktadır. 2017 yılında revize edilen EUSTAR Aktivite İndeksi (EUSTAR-AI), SSk için geliştirilmiş ilk aktivite indeksi. Bu aktivite indeksi, hastalık aktivitesini ağırlıklı 10 puanlık bir ölçekte ölçmektedir; hastaların bildirdiği cilt semptomlarında kötüleşme, DÜ varlığı, mRDS, tendon sürtünme sesinin varlığı, CRP >1 mg/dl ve DLCO <%70 parametrelerini içermekte ve toplamda ≥ 2.5 skor, yüksek hastalık aktivitesi olarak değerlendirilmektedir (103). Ancak GİS ve renal hastalık aktivitesi hakkında bilgi vermemektedir ve kümülatif değildir.

Medsger Şiddet Ölçeği (MŞÖ) ve mRDS, tedaviye yanıtı ölçerken sınırlı doğruluğa sahiptir. MŞÖ, hem hastalık aktivitesini hem de hasar hakkında bilgi veren bir hastalık şiddeti ölçüsüdür ve SSk'nin etkilenen dokuz organ sistemi üzerindeki genel etkisini ölçer (**Tablo 3**) (104). Her organ sistemindeki hastalığın şiddeti, 4'ü son dönem hastalığı temsil eden 0-4 ölçeğinde sıralanır ve organ sistemleri açısından ağırlıksızdır. MŞÖ'de hesaplanan toplam puanın, hastalık şiddetinin total göstergesi olarak kullanılması (özet MŞÖ), hastalığın genel şiddetini yansıtmada sınırlıdır. mRDS, hastalığın cilt aktivitesini yansıtır. mRDS şiddetinin, iç organ tutulumunu ve mortaliteyi ön görmede önemli olduğu kabul edilmektedir. sdSSk hastalarında mRDS'de değişim çok az olduğundan, mRDS'nin takibi yalnızca ydSSk hastalarında geçerlidir. MŞÖ ve mRDS hastalık aktivitesine özgü değildir.

Hasta ölçekli sonlanım ölçütleri, hastalık ile ilgili objektif ölçümlere ek olarak tamamlayıcı bilgiler sunar ve sıklıkla klinik çalışmalar ve pratikte kullanılabilir. SSk'de mevcut hastalık sonlanım ölçütlerinden bazıları, tedavilerin etkinliğini ölçmek için kullanılan Combined Response Index in Systemic Sclerosis (CRISS), SSk-PAH'da kullanılan EPOSS ve kalp yetmezliği ve solunum hastalığı olan hastalarda egzersiz kapasitesini ölçmek için geliştirilmiş ve klinik çalışmalarda yaygın olarak kullanılan SSk'ye özgün olmayan 6dYT'dir. 6dYT, göğüs duvarı, kas-iskelet sistemi gibi birçok organla ilgili patolojiden etkilenebilmektedir ve SSk'de kullanımı kısıtlıdır (105). Tüm bu ölçütler, klinikte kullanılmasına rağmen SSk'nin seyrinde gelişen kümülatif, irreversibl organ hasarını göstermede kısıtlılıkları olan yöntemlerdir.

Otoimmün bağdokusu hastalıklarında organ hasarı kavramı, organ yetmezliği ve mortalite ile ilişkilidir. Yakın dönemde, Skleroderma Klinik Araştırmalar Konsorsiyumu (SCTC) tarafından bir hasar indeksi (SCTC-DI) geliştirilmiştir (**Tablo 4**). SCTC-DI, kas-iskelet sistemi ve deri, vasküler sistem, GİS, respiratuvar sistem, kardiyovasküler sistem ve renal organ sistemlerinde tedaviye veya komorbiditelere sekonder olmayan hasarı ölçen ağırlıklı, çok sistemli bir araçtır. SCTC-DI'de 'hasar' olarak kabul etmek için, organ/sistem ile ilgili bir parametrelerin en az 6 ay var olması şartı bulunmaktadır. Total skor 55 olarak belirlenmiştir. Ayrıca total skor, risk gruplarına göre kategorize edilmiştir; <5 puan düşük hasar, 6-12 puan orta hasar, ≥13 puan ise yüksek hasar olarak tanımlanmıştır. Elde edilen 23 parametre, 6 major organ sisteminin her birinde hem morbidite hem de mortaliteyi yansıtan hasarı saptamak için tasarlanmıştır. SCTC-DI'nin hem Avusturya başlangıç kohortunda hem de Kanada doğrulama kohortunda mortalite ve morbidite açısından iyi bir ayırım kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (3) (105).

Tablo 3. Sistemik Skleroz Medsger Hastalık Şiddet İndeksi (104)

		0 (normal)	1 (hafif)	2 (orta)	3 (şiddetli)	4 (son dönem)
0 1 2 3 4	Genel Durum	Kilo kaybı <%5 Hct >%37 Hb >12.3 g/dl	%5-9.9 %33-36.9 11-12.2 g/dl	%10-14.9 %29-32.9 9.7-10.9 g/dl	%15-19.9 %25-28.9 8.3-9.6 g/dl	>%20 <%25 <8.3 g/dl
0 1 2 3 4	Periferik damar bulg	Raynaud yok veya tedavi gerektirmiyor	Vazodilatatör tedavi gerektiren raynaud	Parmak ucunda yara izi	Digital ülser	Digital gangren
0 1 2 3 4	Deri	TDS:0	TDS:1-14	TDS:15-29	TDS:30-39	TDS≥40
0 1 2 3 4	Eklem/tendon	Pu:0-0.9 cm	Pu:1-1.9 cm	Pu:2-3.9	Pu:4-4.9 cm	Pu≥5 cm
0 1 2 3 4	Kas zaafı	Prox kas gücü: normal	Hafif azalmış	Orta derecede azalmış	Ağır derecede azalmış	Harekete yardımcı cihaz kullanıyor
0 1 2 3 4	Sindirim sistemi	Normal özofagogram ve ince barsak pasaj grafisi	Distal özofagus hipoperitaltizmi veya patolojik ince b grafisi	Antibiyotik gerektiren bakteriyel aşırı gelişim	Malabs veya psödo-obstrüksiyon	Hiperalimentasyon ihtiyacı
0 1 2 3 4	Akciğer	DLCO≥%80 ZVK≥%80 sPAP<35 mmHg Fibroz yok	%70-79 %70-79 35-49 mmHg Fibroz var Bibaziler raller	%50-69 %50-69 50-64 mmHg	<%50 <%50 ≥65 mmHg	oksijen tedavisi
0 1 2 3 4	Kalp	EKG:Normal SVEF: ≥%50	İleti bozukluğu %45-49	Aritmi %40-44	Tedavi gerektiren aritmi %30-39	KKY <%30
0 1 2 3 4	Böbrek	Renal kriz yok ve krea<1.3	Renal kriz hik var ve <1.5	Renal kriz hik var ve krea:1.5-2.4	Renal kriz hik var ve krea:2.5-5	Renal kriz hik var ve krea≥5 veya diyaliz ihtiyacı var

Tablo 4. Sistemik Skleroz Klinik Araştırmalar Konsorsiyumu Hasar İndeksi (SCTC-DI) (3)

KAS-İSKELET VE DERİ		
EKLEM KONTRAKTÜRÜ (Parmak küçük eklemlerinde)	2	EN AZ 6 AYDIR OLAN, Küçük eklemlerde, anatomik nötral pozisyona döndürülemeyen, herhangi bir derecede eklem kontraktürü
EKLEM KONTRAKTÜRÜ (Büyük eklemlerde; öz. El bileği ve diz)	2	EN AZ 6 AYDIR OLAN, Büyük eklemlerde, anatomik nötral pozisyona döndürülemeyen, herhangi bir derecede eklem kontraktürü
SİCCA SEMPTOMLARI	3	EN AZ 6 AYDIR OLAN, Tedavi gerektiren kuru göz ve/veya kuru ağız; örn. Suni gözyaşı damlası, tükürük replasmanı
PROKSİMAL KAS GÜÇSÜZLÜĞÜ	3	EN AZ 6 AYDIR OLAN, Muayenede omuz abduksiyonu ve/veya kalça/diz fleksiyonunda <(5/5) kas gücü (kontraktür veya ağrıya bağlı olmayan)
KALSİNOZİS	4	Enfeksiyonla komplike veya cerrahi gerektiren kalsinozis
VASKÜLER		
DİGİTAL ÜLSERASYON	2	EN AZ 6 AYDIR OLAN, Travma bağlı olmayan, tedaviye dirençli, distal veya proksimal el/ayak interfalangeal eklemlerde herhangi bir derecede epidermis, dermis ve/veya subkutan dokuda epitelizasyon kaybı
EK OLARAK; DİGİTAL AMPUTASYON	1	Dijital amputasyon gerekliliği (cerrahi veya otoamputasyon)
SOLUNUM		
İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI	2	HRCT’de >%20 tutulum olan orta-ileri interstisyel akciğer hastalığı
EK OLARAK; FVC<%70	4	EN AZ 6 AYDIR OLAN, Respiratuar kas zayıflığına bağlı olmayan, FVC<%70
OKSİJEN İHTİYACI	5	Evde oksijen ihtiyacı
GASTROİNTESTİNAL		
ÖZOFAGEAL DİSMOTİLİTE	1	Tedaviye dirençli distal disfaji; Endoskopi ile diğer tanılar ekarte edilerek (örn; özofageal darlık veya malignite)
ÖZOFAGEAL DARLIK	1	Endoskopi veya baryumlu grafi ile konfirme edilen özofageal darlık
GÖRH SEMPTOMLARI	1	EN AZ 6 AYDIR OLAN, Tedaviye dirençli ve endoskopi ile konfirme edilen GÖRH semptomları (pirozis)
GAVE	2	Endoskopi ile konfirme Gastrik antral vasküler ektazi (GAVE)
PSÖDO-OBSTRÜKSİYON	3	Kusma veya konstipasyon vb semptomlar gösteren psödo-obstrüksiyon (Görüntülemelerde ince bağırsak ve/veya kalın bağırsakta dilatasyon ile birlikte)
BKI<18.5 KG/M2 VEYA >%10 KİLO KAYBI	2	Son 1 yıldır olan BKI<18.5 kg/m2 veya >%10 kilo kaybı
KARDİOVASKÜLER		
PULMONER ARTERİYAL HİPERTANSİYON	2	Dinlenme halinde Ortalama pulmoner arter basıncı ≥ 25 mmHg ve sağ kalp kateterizasyonu PAWP ≤ 15 mmHg
EK OLARAK; SAĞ VENTRİKÜL DİSFONKSİYONU	5	Deneyimli kardiyolog tarafından yapılan EKO’de Orta-ileri sağ ventrikül disfonksiyonu
MYOKARDİYAL HASTALIK	3	SSc ilişkili myokardiyal hastalık; iletim kusuruna sekonder senkop, defibrilatör gerektiren aritmi, geçici pacemaker veya ablasyon gerektiren kalp bloğu, TTE’de sistolik/diastolik disfonksiyon
PERİKARDİYAL EFÜZYON	1	EN AZ 6 AYDIR OLAN, TTE’de orta-ileri >1 cm perikardiyal efüzyon
RENAL		
SKLERODERMA RENAL KRİZ (SRC) ÖYKÜSÜ	3	International Scleroderma Renal Crisis Study Investigators’a göre tanımlanmış Skleroderma renal kriz öyküsü (Hipertansif veya normotansif)
EK OLARAK; SRC ÖYKÜSÜ VEYA DİĞER SS-İLİŞKİLİ RENAL HASTALIK VE KALICI RENAL HASAR	1	SRC öyküsü veya diğer SS-ilişkili renal hastalık ve kalıcı renal hasar (GFR<45 ml/min/1.73 m2)
EK OLARAK; GRADE 5 RENAL HASAR VE RENAL REPLASMAN TEDAVİSİ İHTİYACI	2	Grade 5 renal hasar ve renal replasman tedavisi ihtiyacı

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 14.09.2021 tarih ve 466009 sayılı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi etik kurulu onayı alınarak yapılmıştır.

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamızda, İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda 1988-2021 yılları arasında en az 12 ay süre ile takibi olan, ACR (1980) ve/veya ACR/EULAR (2013) sistemik skleroz sınıflandırma kriterlerini karşılayan, 18 yaş ve üzeri, 210 Sistemik Skleroz hastasının dosyası incelendi. 18 yaş altı kişiler ve en az 12 ay süreyle takibi olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Organ Hasarı, başlangıçta ve en az bir yıllık bir takip döneminden sonra 23 parametrelili çoklu organ ağırlıklı SCTC-DI (6 farklı organ/sistem) cilt tutulumu alt tiplerine göre değerlendirildi. Organ hasarının ilerlemesi ve ilgili faktörler analiz edildi.

3.2. Yöntem

Seçilen hastalarının dosyaları ve kayıt sistemindeki laboratuvar tetkikleri geriye dönük olarak 2020-2021 tarihleri arasında incelendi. Hastaların tanı sırasındaki demografik bilgileri, komorbid hastalıkları, tanı sırasındaki klinik bulguları, tanı aşamasından itibaren mevcut olan kümülatif organ tutulumu ve cilt tutulumu alt tipi (sınırlı deri tutulumu ve yaygın deri tutulumu), takipte gelişen hastalıkla ilişkili belirtiler, serolojik özellikler (oto-antikor profili), laboratuvar sonuçları, takip sırasında belirli periyodlarla istenen ve hasta arşivlerinde kayıtlı olan tırnak dibi kapillaroskopisi, EKO, SFT, HRCT ve SKK sonuçları, uygulanan tedaviler, takipte gelişen komorbid durumlar ve mortalite hasta dosyaları ve dijital kayıtlardan elde edilerek, önceden hazırlanan hasta protokollerine kayıt edildi. Hastaların tanı sırasında ve son vizitte hasar şiddetini ölçmeye yönelik Hasar İndeksi Skoru (SCTC-DI) hesaplandı. ANA antikorlarına indirekt floresan antikor (IFA) (hep-2 hücreleri), ENA antikorlarına ise ELISA yöntemi ile bakıldı. ANA titresi 1/160 üzeri anlamlı olarak kabul edildi. Çalışmamızın sonlanım noktaları, hasar indeksi skorlarının cilt tutulumu alt tiplerine göre zaman içindeki değişimi, hasar ile ilgili parametrelerin saptanması ve hasarsız sağ kalım olarak belirlendi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, minimum-maksimum, oran ve frekans değerleri kullanıldı. Parametrelerin incelenmesinde kategorik veriler sayı ve yüzde olarak, sürekli veriler ise ortalama $\pm$ standart deviasyon olarak verildi. Kategorik verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Normal dağılımı göstermeyen bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için iki grup karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, ≥ 3 grup karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Hasar ile ilişkili parametreler, lojistik regresyon (binary) analizi ile değerlendirildi. p -değeri < 0.05 istatistiksel anlamlı kabul edildi. Verilerin analizinde IBM SPSS 23.0 programı kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 210 hastanın 193'ü (%91.9) kadın, kadın/erkek oranı 11.3 olarak saptandı. Ortalama yaş 52.9 ± 12.3 idi. Hastaların ortalama takip süresi 101.1 ± 70.6 ay olarak saptandı. Ortalama Raynaud süresi 15.4 ± 10.3 yıl, deri tutulumu ise 12.3 ± 7.3 yıl olarak görüldü. Başlangıç değerlendirmesinde toplam 210 hastanın 50'sinde (%23.8) yaygın deri tutulumu (ydSSk), 160'ında (%76.2) ise sınırlı deri tutulumu (sdSSk) olduğu tespit edildi. Hastaların cilt tutulumu alt tiplerine göre (ydSSk ve sdSSk) demografik özellikleri tablo-5'de özetlendi (**Tablo 5**).

Tablo 5. SSk Hastalarının Demografik Özellikleri

	Toplam (n=210)	sdSSk (n=160)	ydSSk (n=50)
Yaş (yıl), (ort±SS) (min-maks)	52.9 ± 12.3 (21-79)	54.0 ± 12.4 (21-79)	49.5 ± 10.8 (31-72)
Cinsiyet			
Kadın, n (%)	193 (91.9)	149 (93.1)	44 (88)
Erkek, n (%)	17 (8.1)	11 (6.9)	6 (12)
Takip süresi (ay), (ort±SS) (min-maks)	101.1 ± 70.6 (5-396)	96.9 ± 70.3 (5-313)	115 ± 69 (12-396)
Raynaud süresi (yıl), (ort±SS) (min-maks)	15.4 ± 10.3 (0.5-70)	15.5 ± 11 (0.5-70)	14.9 ± 6.9 (0.5-35)
Deri tutulumu süresi (yıl), (ort±SS) (min-maks)	12.3 ± 7.3 (0.5-35)	11.9 ± 7.7 (0.5-35)	13.5 ± 5.6 (2-27)

Hastaların cilt tutulumuna göre klinik özellikleri ve organ tutulumu oranları tablo-6 ve tablo-7'de özetlenmiştir. DÜ, fleksiyon kontraktürü, kusma ve şişkinlik hissi, çarpıntı ve aritmi bulgularının ydSSk hastalarında daha sık olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.002$, $p=0.020$ ve $p=0.011$, $p=0.016$ ve $p=0.015$). Hastaların %24.8'inde SSk'ye eşlik eden başka bir otoimmün hastalık tespit edildi. Takip süresince 9 (%4.3) hastada malignite geliştiği, 9 (%4.3) hastanın hayatını kaybettiği (sdSSk hastaları için ortalama 102.3 ± 78.5 ay ve ydSSk hastaları için ise ortalama 91 ± 60.9 ay sürede) görüldü (**Tablo 6-7**).

Tablo 6. SSk Hastalarının Klinik Özellikleri-1

<i>Klinik bulgular, n (%)</i>	Toplam (n=210)	sdSSk (n=160)	ydSSk (n=50)
<i>PERİFERİK VASKÜLER</i>			
Raynaud fenomeni	203 (96.7)	154 (96.3)	49 (98)
Digital ülser	92 (43.8)	62 (38.8)	30 (60)*
Digital gangren	14 (6.7)	11 (6.9)	3 (6.7)
Oto-amputasyon	9 (4.3)	7 (4.4)	2 (4)
<i>DERİ</i>			
Telenjektazi	99 (47.1)	73 (45.6)	26 (52)
Sklerodema	79 (37.6)	56 (35)	23 (46)
Kalsinozis	29 (13.8)	20 (12.5)	9 (18)
Kaşıntı	11 (5.2)	11 (6.9)	0 (0)
<i>KAS-İSKELET</i>			
Simetrik sinovit	14 (6.7)	10 (6.3)	4 (8)
Fleksiyon kontraktürü	49 (23.3)	29 (18.1)	20 (40)*
Tendon sürtünme sesi	5 (2.4)	2 (1.3)	3 (6)
Proksimal kas güçsüzlüğü	8 (3.8)	5 (3.1)	3 (6)
Myozit	9 (4.3)	5 (3.1)	4 (8)
<i>RENAL</i>			
Skleroderma renal kriz	3 (1.4)	1 (0.6)	2 (4)
<i>GASTROİNTESTİNAL</i>			
Disfaji	116 (55.2)	87 (54.4)	29 (58)
GÖRH	129 (61.4)	94 (58.8)	35 (70)
Gaz	14 (6.7)	8 (5)	6 (12)
İshal	46 (21.9)	31 (19.4)	15 (30)
Kusma	8 (3.8)	3 (1.9)	5 (10)*
Şişkinlik	82 (39)	55 (34.4)	27 (54)*
Kabızlık	39 (18.6)	33 (20.6)	6 (12)
Sicca semptomları	57 (27.1)	47 (29.4)	10 (20)
<i>KARDİYOVASKÜLER</i>			
Dispne	154 (73.3)	113 (70.6)	41 (82)
Göğüs ağrısı	9 (4.3)	6 (3.8)	3 (6)
Senkop/presenkop	6 (2.9)	5 (3.1)	1 (2)
Venöz konjesyon	3 (1.4)	2 (1.3)	1 (2)
Blok	1 (0.5)	0 (0)	1 (2)
Çarpıntı	22 (10.5)	12 (7.5)	10 (20)*
Baş dönmesi	7 (3.3)	6 (3.8)	1 (2)
Ödem	11 (5.2)	7 (4.4)	4 (8)
Kalp hızı >85/dk	5 (2.4)	2 (1.3)	3 (6)
Aritmi	13 (6.2)	6 (3.8)	7 (14)*
<i>RESPIRATUVAR</i>			
İntestisyel akciğer hastalığı	62 (30)	46 (29.3)	16 (32)
PAH	13 (6.3)	12 (7.6)	1 (2)

*p<0.05

Tablo 7. SSk Hastalarının Klinik Özellikleri-2

<i>n</i> (%)	Toplam (n=210)	sdSSk (n=160)	ydSSk (n=50)
Eşlik eden diğer otoimmün hastalık	52 (24.8)	38 (23.8)	14 (28)
Tedavi öncesi malignite	3 (1.4)	3 (1.9)	0 (0)
Tedavi altında malignite	6 (2.9)	6 (3.8)	0 (0)
Takip sırasında exitus	9 (4.3)	6 (3.8)	3 (6)
Exitus nedeni			
ABY, sepsis	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0)
Kardiyak arrest	3 (1.4)	2 (1.3)	1 (2)
Kalp yetmezliği	2 (1)	1 (0.6)	1 (2)
Sepsis, dekompanse kalp yetmezliği	1 (0.5)	0 (0)	1 (2)
Solunum arresti	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0)
Etyoloji bilinmeyen	1 (0.5)	0 (0)	1 (2)

Hastaların serolojik özelliklerine bakıldığında, hastaların 57 (%27.7)'sinde sadece ANA (+) (ENA negatif), 97'sinde (%47.1) anti-Scl70 (+), 46'sında (%22.3) anti-sentromer (+), 34'ünde (%16.2) anti-Ro (+) olduğu görüldü. ydSSk hastalarında anti-Scl70 ve sdSSk'de anti-sentromer pozitifliğinin daha sık olduğu görüldü ($p<0.001$). Hastaların cilt tutulumuna göre serolojik özellikleri tablo-8'de özetlenmiştir (**Tablo 8**).

Tablo 8. SSk Hastalarının Serolojik Özellikleri

<i>n</i> (%)	Toplam (n=210)	sdSSk (n=160)	ydSSk (n=50)
Seroloji negatif	6 (2.9)	4 (2.5)	2 (4.1)
Sadece ANA pozitif	57 (27.7)	47 (29.9)	10 (20.4)
Anti-Scl70 pozitif	97 (47.1)	62 (39.5)	35 (71.4)*
Anti-sentromer pozitif	46 (22.3)	44 (28)*	2 (4.1)

* $p<0.001$

Hastaların almış olduğu immunsupresif, vazodilatör ve semptomatik tedaviler tablo-9'da özetlenmiştir. Toplam 210 hastanın 36'sının (%17.1) tanı sırasında ve takip süresince immunsupresif tedavi ihtiyacı olmadığı görüldü. SF, MMF, AZA, RTX ve steroid tedavilerinin

ydSSk hastaları tarafından daha sıklıkla kullanıldığı görüldü ($p<0.05$). İlk immunsupresif tedavi olarak 106 hastanın (%50.5) MTX, 31 hastanın (%14.8) AZA, 28 hastanın (%13.3) SF, 9 hastanın (%4.3) MMF kullanmış olduğu saptandı (**Tablo 9**).

Tablo 9. Ssk Hastalarının Tedavi Geçmişi

n (%)	Toplam (n=210)	sdSSk (n=160)	ydSSk (n=50)
Siklofosfamid	57 (27.1)	27 (16.9)	30 (60)*
Mikofenolat Mofetil	85 (40.5)	46 (28.8)	39 (78)*
Azatiyopurin	87 (41)	59 (36.9)	28 (56)**
Metotreksat	117 (56)	86 (53.8)	31 (63.3)
Rituksimab	27 (12.9)	11 (6.9)	16 (32)*
Tosilizumab	1 (0.5)	0 (0)	1 (2)
Steroid	143 (68.1)	100 (62.5)	43 (86)*
IVIG	3 (1.4)	1 (0.6)	2 (4)
Endotelin reseptör antagonisti	30 (14.3)	19 (11.9)	11 (22)
PDE5-İ	42 (20.2)	25 (15.8)	17 (34)
İloprost	45 (21.4)	31 (19.4)	14 (28)
Prostasiklin analogu	2 (1)	1 (0.6)	1 (2)
Riociguat	4 (1.9)	4 (2.5)	0 (0)
KKB	200 (95.2)	155 (96.9)	45 (90)
PPI	178 (84.8)	132 (82.5)	46 (92)
Prokinetik	42 (20)	32 (20)	10 (20)
İLK İMMUNSUPRESİF TEDAVİ			
IS yok	36 (17.1)	35 (21.9)	1 (2)
Siklofosfamid	28 (13.3)	15 (9.4)	13 (26)
Mikofenolat Mofetil	9 (4.3)	9 (5.6)	0 (0)
Azatiyopurin	31 (14.8)	24 (15)	7(14)
Metotreksat	106 (50.5)	77 (48.1)	29 (58)

* $p<0.001$, ** $p=0.016$

SCTC-DI Hasar İndeksi'ne göre, başlangıç değerlendirmesinde var olan ve takip sırasında yeni gelişen ve/veya şiddetlenen organ/sistem hasarına ait parametrelerinin sıklığı ve hasar puanları hesaplandı. Buna göre, takipte yeni gelişen/artan kas-iskelet ve deri hasarı sıklığı ydSSk hastalarında anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.018$). ydSSk hastalarının başlangıçta ve takipte yeni gelişen/artan respiratuvar hasar sıklığının daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.003$ ve $p=0.000$) (**Tablo 10**).

Tablo 10. Sistemik Skleroz Hastalarında Başlangıçta Var Olan ve Yeni Ortaya Çıkan/Şiddetlenen Organ/Sistem Sıklığı

Sistemik Skleroz (n=210)						
SCTC-DI HASAR İNDEKSİ						
<i>n (%)</i>	<i>Başlangıç hasar</i>			<i>Takipte yeni gelişen/artan hasar</i>		
	<i>Toplam (n=210)</i>	<i>sdSSk (n=160)</i>	<i>ydSSk (n=50)</i>	<i>Toplam (n=210)</i>	<i>sdSSk (n=160)</i>	<i>ydSSk (n=50)</i>
KAS-İSKELET VE DERİ	55 (26.2)	43 (27)	12 (24)	61 (29)	40 (25)	21 (42)**
VASKÜLER	30 (14.3)	19 (12)	11 (22)	57 (25)	40 (25)	17 (34)
GASTROİNTESTİNAL	50 (23.8)	38 (24)	12 (24)	119 (57)	87 (54)	32 (64)
RESPIRATUVAR	43 (20.5)	25 (16)	18 (36)*	74 (35)	43 (27)	31 (62)&
KARDİYOYASKÜLER	16 (7.6)	9 (5.6)	7 (14)	36 (17.1)	26 (16.3)	10 (20)
RENAL	1 (0.5)	0 (0)	1 (2)	6 (3)	4 (3)	2 (4)
<i>Ki kare testi ile değerlendirildiğinde</i> *$p=0.003$ **$p=0.018$, &$p=0.000$						

Hastaların hasar parametreleri ayrı ayrı incelendiğinde; takipte ydSSk hastalarının küçük eklem kontraktürü ve büyük eklem kontraktürü ile ilişkili hasar sıklığı, sdSSk hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0.004$ ve $p=0.025$). Ayrıca takipte ydSSk hastalarında düşük BMI/kilo kaybı sıklığının daha fazla olduğu görüldü ($p=0.015$) (**Tablo 11, Şekil 2**). ydSSk hastalarında, başlangıçta ve takipte; HRCT'de $>20\%$ 'den fazla tutulum ($p=0.005$ ve $p=0.000$) ve HRCT'de $>20\%$ 'den fazla tutulumla eşlik eden $FVC<70\%$ ($p=0.013$ ve $p=0.000$) sıklığı sdSSk hastalarına oranla daha yüksek olarak saptandı. Ayrıca ydSSk hastalarında takipte devamlı O₂ tedavisi ihtiyacının daha sık olduğu görüldü ($p=0.030$). Diğer parametreler açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (**Tablo 12, Şekil 3**).

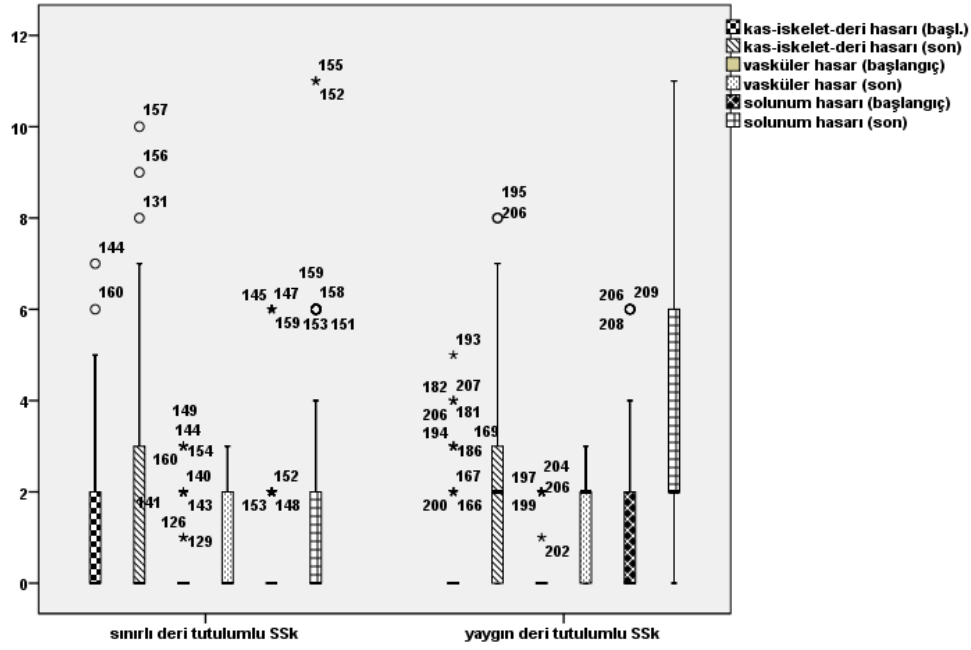
Tablo 11. Sistemik Skleroz Hastalarında Başlangıç ve Takipte Değerlendirilen Hasar Parametrelerinin Sıklığı-1

Sistemik Skleroz (n=210)						
SCTC-Dİ HASAR İNDEKSİ						
n (%)	BAŞLANGIÇ HASAR			Toplam (n=210)	SON HASAR	
	Toplam (n=210)	sdSSk (n=160)	ydSSk (n=50)		sdSSk (n=160)	ydSSk (n=50)
KAS-İSKELET ve DERİ						
Küçük eklem kontraktürü	19 (9)	12 (7.5)	7 (14)	49 (23.4)	29 (18)	20 (40)*
Büyük eklem kontraktürü	3 (1.4)	1 (0.6)	2 (4)	14 (6.7)	7 (4.4)	7 (14)**
Sicca semptomları	27 (13)	24 (15)	3 (6)	46 (21.9)	41 (25)	8 (16)
Proksimal kas güçsüzlüğü	7 (3.3)	5 (3.1)	2 (4)	10 (4.8)	6 (3.8)	4 (8)
Kalsinozis	6 (2.9)	5 (3.1)	1 (2)	17 (8.1)	12 (7.5)	5 (10)
VASKÜLER						
Digital ülser	30 (14.3)	19 (12)	11 (22)	88 (41.9)	60 (38)	28 (56)
Digital amputasyon	5 (2.4)	5 (3.1)	0 (0)	11 (5.2)	8 (5)	3 (6)
GASTROİNTESTİNAL						
Özofageal dismotilite	16 (7.6)	13 (8)	3 (6)	61 (29)	44 (28)	17 (34)
Psödoobstruksiyon	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (1.9)	1 (0.6)	4 (1.9)
Düşük BMI/ kilo kaybı	9 (4.3)	7 (4.4)	2 (4)	27 (13)	15 (9)	12 (24)&
GAVE	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Özofageal Striktür	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (1.9)	4 (2.5)	0 (0)
Refrakter GÖRH	39 (18.6)	30 (19)	9 (18)	142 (68)	105 (66)	37 (74)

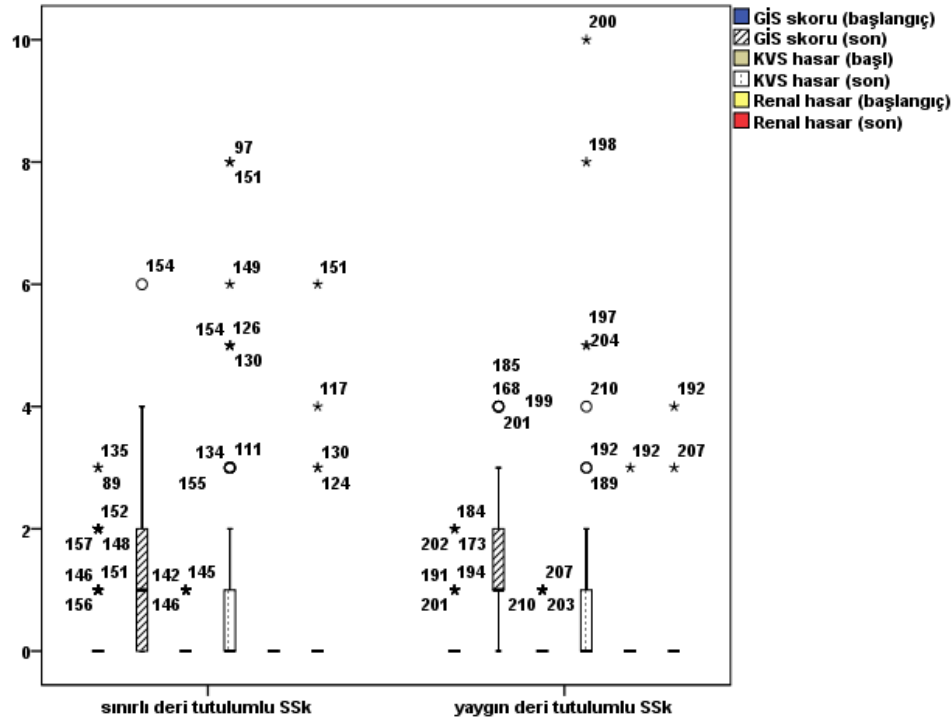
**p=0.004, **p=0.025, &p=0.015*

Tablo 12. Sistemik Skleroz Hastalarında Başlangıç ve Takipte Değerlendirilen Hasar Parametrelerinin Sıklığı-2

SCTC-DI HASAR İNDEKSİ						
<i>n</i> (%)	BAŞLANGIÇ HASAR			SON HASAR		
	<i>Toplam</i> (<i>n</i> =210)	<i>sdSSk</i> (<i>n</i> =160)	<i>ydSSk</i> (<i>n</i> =50)	<i>Toplam</i> (<i>n</i> =210)	<i>sdSSc</i> (<i>n</i> =160)	<i>ydSSc</i> (<i>n</i> =50)
RESPIRATUVAR						
HRCT>%20	47 (22.4)	28 (18)	19 (38)*	107 (51)	66 (40)	41 (82)*
HRCT>%20 ve FVC<%70	13 (6.2)	6 (4)	7 (14)**	51 (24.3)	27 (17)	24 (48)*
Devamlı O2 tedavisi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	6 (2.9)	2 (1.3)	4 (8)**
KARDİOVASKÜLER						
PAH	8 (3.8)	5 (3.1)	3 (6)	19 (9)	14 (8.8)	5 (10)
Sağ ventrikül disfonksiyonu	0 (0)	0 (0)	0 (0)	11 (5.2)	7 (4.4)	4 (8)
Myokardiyal hastalık	1 (0.5)	0 (0)	1 (2)	8 (3.8)	4 (2.5)	4 (8)
>1 cm plevral effüzyon (TTE)	7 (3.3)	4 (2.5)	3 (6)	17 (8.1)	12 (7.5)	5 (10)
RENAL						
Renal kriz öyküsü (SRC)	1 (0.5)	0 (0)	1 (2)	6 (2.9)	4 (2.5)	2 (4)
Renal kriz öyküsü (SRC) ve GFR<45 ml/dk/1.73 m2	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (1.4)	2 (1.3)	1 (2)
ESRD (evre 5)/ renal replasman tedavisi	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.6)	0 (0)
			*p=0.005, **p=0.013	*p=0.000, **p=0.030		



Şekil 2. Sınırlı ve Yaygın Cilt Tutulumu Olan Sistemik Skleroz Hastalarında Kas-İskelet ve Deri, Vasküler ve Solunum Sistemine ait Total Hasar Skorlarının Başlangıca Göre Değişimini Gösteren Boxplot Grafik



Şekil 3. Sınırlı ve Yaygın Cilt Tutulumu Olan Sistemik Skleroz Hastalarında Gastrointestinal Sistem, Kardiyovasküler Sistem ve Renal Sisteme ait Total Hasar Skorlarının Başlangıca Göre Değişimini Gösteren Boxplot Grafik

Kas-iskelet ve deri, vasküler sistem, gastrointestinal sistem, respiratuvar sistem, kardiyovasküler sistem ve renal SCTC-DI hasar skorları ayrı ayrı hesaplandığında, takipte gelişen hasar skorları başlangıç vizitine göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.026$). Benzer şekilde total hasar skorunun da takipte, başlangıç değerlendirmeye göre daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.000$) (**Tablo 13**).

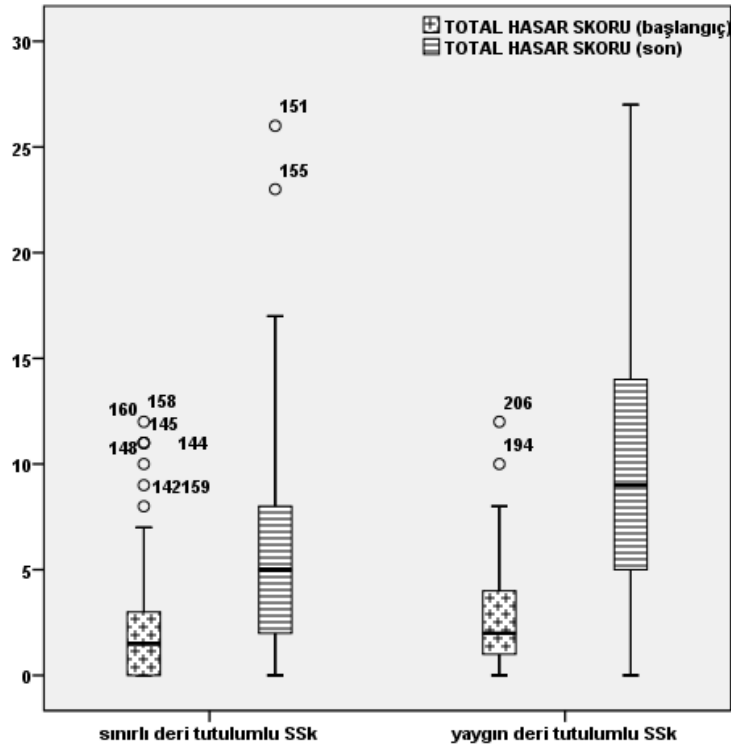
Tablo 13. Sistemik Skleroz Hastalarında Başlangıç ve Takipte Değerlendirilen Hasar Puanlarının Değişimi

Sistemik Skleroz (n=210)			
Hasar Skoru Puanları	SCTC-DI HASAR SKORU Başlangıç Ort. ± SS (Min-max) (ortanca)	SCTC-DI HASAR SKORU Son Ort. ± SS (Min-max) (ortanca)	P değeri
KAS- İSKELET	0.80±1.45 (0-7) (0)	1.71±2.08 (0-10) (0.5)	0.000
VASKÜLER	0.30±0.75 (0-3) (0)	0.90±1.07 (0-3) (0)	0.000
GASTROİNTESTİNAL	0.68±1.48 (0-6) (0)	2.02±2.71 (0-11) (1)	0.000
RESPIRATUVAR	0.35±0.68 (0-3) (0)	1.26±1.15 (0-6) (1)	0.000
KARDİYOYASKÜLER	0.21±0.60 (0-3) (0)	0.81±1.68 (0-10) (0)	0.000
RENAL	0.01±0.21 (0-3) (0)	0.11±0.67 (0-6) (0)	0.026
TOTAL HASAR skoru	2.24±2.61 (0-12) (2)	6.74±5.23 (0-27) (6)	0.000

SCTC-DI hasar skoru hesaplandığında, başlangıçta tüm hastaların hasar skoru 2.24±2.6 olup, ydSSk hastalarında daha yüksek saptandı ($p=0.004$). Takipte total hasar skoru ise tüm hastalarda 6.74±5.24 olarak bulundu ve benzer şekilde ydSSk hastalarında daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.000$) (**Tablo 14, Şekil 4**).

Tablo 14. Sistemik Skleroz Hastalarında Cilt Tutulumuna Göre Başlangıç ve Takipte Değerlendirilen Total Hasar Skoru

Sistemik Skleroz (n=210)								
	Başlangıç				Son			
	Tümü Ort. ± SS (min-max)	sdSSk Ort. ± SS	ydSSk Ort. ± SS	P	Tümü Ort. ± SS (min-max)	sdSSk Ort. ± SS	ydSSk Ort. ± SS	P
SCTC-DI Total Skor	2.24±2.6 (0-12)	1.9±2.5	3.1±2.8	0.004	6.74±5.24 (0-27)	5.8±4.6	9.7±5.9	0.000



Şekil 4. Sınırlı ve Yaygın Cilt Tutulumu Olan Sistemik Skleroz Hastalarında Total Hasar Skorunun Başlangıça Göre Değişimini Gösteren Boxplot Grafik

SCTC-DI hasar skoruna göre; 0 puan= hasar yok, <5 puan= düşük hasar, 6-12 puan= orta hasar, ≥ 13 puan= yüksek hasar olarak kabul edildi. Buna göre 210 SSk hastasının başlangıç ve son vizitte hasar skorları kategorize edilerek karşılaştırıldı. Başlangıçta hasar olmayan 75 hastanın 23'ünde (%30.7) takipte orta hasar gelişirken, 4'ünde (%5.3) yüksek hasar geliştiği saptandı. Başlangıçta düşük hasar olan 114 hastanın ise 44'ünde (%38.6) takipte orta hasar meydana gelirken, 16'sında (%14.0) yüksek hasar meydana geldiği görüldü. Ayrıca başlangıçta hiçbir hastanın yüksek hasar skoruna sahip olmadığı görüldü. Dikkat çekici olarak başlangıçta hasar olan bir hastada, son vizitte hasar tespit edilmedi (**Tablo 15**).

Tablo 15. Sistemik Skleroz Hastalarının SCTC-DI Skoruna Göre Sınıflandırılması

		HASAR (Son)				Total
	n (%)	Hasar yok (0 puan)	Düşük hasar (<5 puan)	Orta hasar (6-12 puan)	Yüksek hasar (≥13 puan)	
HASAR (Başlangıç)	Hasar yok	16 (21.3)	32 (42.7)	23 (30.7)	4 (5.3)	75
	Düşük hasar (<5 puan)	1 (0.9)	53 (46.5)	44 (38.6)	16 (14.0)	114
	Orta hasar (6-12 puan)	0 (0)	1 (4.8)	12 (57.1)	8 (38.1)	21
	Yüksek hasar (≥13 puan)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0
	Total	17	86	79	28	210

Hasar progresyonu açısından ydSSk ve sdSSk hastaları kendi içinde kategorize edilerek karşılaştırıldı. 160 sdSSk hastasının 66'sında (%41.3) başlangıçta hasar yokken, takipte 75 hastada (%46.9) düşük hasar tespit edildi. 50 ydSSk hastasına bakıldığında ise başlangıçta 32 hastanın (%64) düşük hasar ve 9 hastanın (%18) orta hasar şiddetine sahip olduğu, hiçbir hastada yüksek hasar olmadığı görülürken; takipte 16 hastada (%32) yüksek hasar tespit edildi (**Tablo 16**).

Tablo 16. Diffüz veya Sınırlı Cilt Tutulumu Olan Sistemik Skleroz Hastalarında Hasar Progresyonu

<i>n (%)</i>	HASAR (Başlangıç)	HASAR (Takipte)	HASAR (Takipte)	
sdSSk (n=160)	Hasar yok 66 (41.3)	Hasar yok 14 (8.8) Düşük hasar 29 (18.1) Orta hasar 21 (13.1) Yüksek hasar 2 (1.2)	Hasar yok	15 (9.4)
	Düşük hasar 82 (51.5)	Düşük hasar 47 (29.4) Orta hasar 28 (17.5) Yüksek hasar 7 (8.5)	Düşük hasar	75 (46.9)
	Orta hasar 12 (7.5)	Orta hasar 9 (4.4) Yüksek hasar 3 (1.9)	Orta hasar	58 (36.3)
			Yüksek hasar	12 (7.5)
ydSSk (n=50)	Hasar yok 9 (18)	Hasar yok 2 (4) Düşük hasar 3 (6) Orta hasar 2 (4) Yüksek hasar 2 (4)	Hasar yok	2 (4)
	Düşük hasar 32 (64)	Düşük hasar 7 (14) Orta hasar 16 (32) Yüksek hasar 9 (18)	Düşük hasar	11 (22)
	Orta hasar 9 (18)	Orta hasar 4 (8) Yüksek hasar 5 (10)	Orta hasar	21 (42)
			Yüksek hasar	16 (32)

SSk hastalarında başlangıçta organ/sistem hasarı ile ilişkili parametrelere bakıldığında; başlangıçta İAH varlığı kas-iskelet ve deri hasarı ile ters yönde ilişkili (OR:0.51- p=0.004); başlangıçta pitting skar varlığı vasküler hasar ile (OR:2.4- p=0.001) ilişkili bulundu. Başlangıçta sınırlı deri tutulumu veya ASA varlığı respiratuvar hasar ile ters yönde ilişkili (OR:0.39- p=0.031 veya OR:0.07- p=0.012), telenjektazi veya şiş (puffy) parmakların varlığı ise respiratuvar hasar ile pozitif yönde ilişkili (OR:1.68- p=0.039, OR:1.85- p=0.016) bulundu. Univariate analizde saptanan anti-Scl70 (+)'liği ile başlangıç respiratuvar hasar arasındaki ilişki (OR:3.67, CI%95 1.67-8.06, p=0.001) çoklu analizde gösterilemedi. Univariate analizde gösterilen; başlangıçta telenjektazi varlığı GİS hasar ile (OR:1.55- p=0.043); başlangıçta sınırlı deri tutulumu kardiyovasküler hasar ile ters yönde ilişkili (OR:0.25- p=0.026) ve PAH varlığı ise kardiyovasküler hasar ile ilişkili saptandı (OR:2.29- p=0.017) (**Tablo 17**).

Tablo 17. Sistemik Skleroz Hastalarında Başlangıç Hasarı ile İlişkili Parametreler

BAŞLANGIÇ HASARI	İlişkili Parametreler	OR	95% CI	p
KAS-İSKELET VE DERİ	başl. İAH varlığı	0.51	0.33-0.81	0.004
VASKÜLER	başl. pitting skar	2.4	1.41-4.12	0.001
RESPIRATUVAR	başl.sdSSk	0.39	0.16-0.91	0.031
	başl. telenjektazi varlığı	1.68	1.02-2.77	0.039
	başl. şiş (puffy) parmaklar	1.85	1.12-3.06	0.016
	Anti-sentromer (+)	0.07	0.09-0.55	0.012
GASTROİNTESTİNAL	başl. telenjektazi varlığı	1.55	1.01-2.37	0.043
KARDİYOVASKÜLER	başl. sdSSk	0.25	0.07-0.84	0.026
	başl. PAH varlığı	2.29	1.16-4.54	0.017
RENAL	-	-	-	-

SSk hastalarında takipte gelişen/kötüleşen organ/sistem hasarı ile ilişkili parametrelere bakıldığında; başlangıçta telenjektazi varlığı ve takip süresinin >5 yıl olması kas-iskelet ve deri hasarı ile (OR:1.68- p=0.018 ve OR:5.44- p=0.002); başlangıçta MKF proksimalinde deri kalınlaşması, DÜ, pitting skar ve PAH varlığı vasküler hasar ile (OR:3.09- p=0.047, OR:8.01- p=0.000, OR:2.06- p=0.036 ve OR:1.84- p=0.097) ilişkili bulundu. Başlangıçta İAH varlığı respiratuvar hasar ile ilişkili (OR:10.70- p=0.000); ASA (+)'liği ise respiratuvar hasara karşı koruyucu (OR:0.15- p=0.015) bulundu. Univariate analizde saptanan anti-Scl70 (+)'liği ile takipte gelişen /artan respiratuvar hasar ile ilişki (OR:2.27, CI%95 1.12-4.56, p=0.022) çoklu analizde gösterilemedi. Takip süresinin >5 yıl olması, başlangıçta DÜ ve İAH varlığı GİS hasar ile (OR:2.34- p=0.050, OR:3.48- p=0.001, OR:1.74- p=0.011 ve OR:2.88- p=0.000); tendon sürtünme sesi, başlangıçta PAH ve İAH varlığı ise kardiyovasküler hasar ile ilişkili bulundu (OR:24.45- p=0.016, OR:5.07- p=0.000 ve OR:2.32- p=0.006) (**Tablo 18**).

Başlangıçta DÜ, PAH, İAH varlığı takipte düşük hasar gelişimi ile ters yönde ilişkili (OR:0.44- p=0.000, OR:0.41- p=0.008, OR:0.60- p=0.019) ve başlangıçta immunsupresif tedavi ihtiyacının olmaması pozitif yönde ilişkili bulundu (OR:2.22- p=0.04). Başlangıçta DÜ ve İAH varlığı takipte orta hasar gelişimi ile ilişkili (OR:2.11- p=0.000 ve OR:1.91- p=0.002) iken; başlangıçta telenjektazi varlığı, anti-Scl70 (+)'liği ve PAH varlığı takipte yüksek hasar gelişimi ile ilişkili saptandı (OR:2.38- p=0.008, OR:4.39- p=0.019 ve OR:3.02- p=0.001). Başlangıçta sınırlı deri tutulumu varlığı ise takipte yüksek hasar gelişimi ile negatif ilişkili bulundu (OR:0.23- p=0.012) (**Tablo 18**).

Tablo 18. Sistemik Skleroz Hastalarında Takipte Gelişen/Kötüleşen Hasar ile İlişkili Parametreler

TAKİPTE GELİŞEN / KÖTÜLEŞEN HASAR	İlişkili Parametreler	OR	95% CI	p
KAS-İSKELET VE DERİ	başl. telenjiektazi varlığı takip süresi>5 yıl	1.68 5.44	1.09-2.59 1.81-16.3	0.018 0.002
VASKÜLER	başl. MKF proksimalinde deri kalınlaşması varlığı başl. DÜ varlığı başl. pitting skar varlığı başl. PAH varlığı	3.09 8.01 2.06 1.84	1.01-9.46 4.02-15.95 1.04-4.07 0.89-3.77	0.047 0.000 0.036 0.097
RESPIRATUVAR	Anti-sentromer (+) başl. İAH varlığı	0.15 10.70	0.03-0.69 5.30-21.56	0.015 0.000
GASTROİNTESTİNAL	Anti-sentromer (+) takip süresi>5 yıl başl. DÜ varlığı başl. İAH varlığı	2.34 3.48 1.74 2.88	0.99-5.49 1.67-7.26 1.13-2.67 1.75-4.72	0.050 0.001 0.011 0.000
KARDİYOYOVASKÜLER	tendon sürtünme sesi başl. PAH varlığı başl. İAH varlığı	24.45 5.07 2.32	1.81-330.53 2.83-9.07 1.26-4.27	0.016 0.000 0.006
RENAL	-	-	-	-
Düşük Hasar	başl. DÜ varlığı başl. PAH varlığı başl. İAH varlığı başk. immunsupresif ihtiyacı olmaması	0.44 0.41 0.60 2.22	0.27-0.69 0.21-0.79 0.39-0.92 1.02-4.79	0.000 0.008 0.019 0.04
Orta Hasar	başl. DÜ varlığı başl. İAH varlığı	2.11 1.91	1.44-3.09 1.28-2.87	0.000 0.002
Yüksek Hasar	başl.telenjiektazi varlığı Scl70 (+) başl. sdSSk başl. PAH varlığı	2.38 4.39 0.23 3.02	1.25-4.52 1.27-15.17 0.07-0.72 1.54-5.94	0.008 0.019 0.012 0.001

SSk hastalarında cilt tutulumu alt tiplerine göre başlangıç hasarı ile ilişkili parametrelere bakıldığında; sdSSk’de başlangıçta telenjektazi varlığı, ydSSk’de ise başlangıçta şiş (puffy) parmakların varlığı, başlangıçta respiratuvar hasar ile ilişkili bulundu (OR:2.05- p=0.024 ve OR:3.88- p=0.008). sdSSk hastalarında ASA (+)’liği başlangıçta respiratuvar hasara karşı koruyucu bulundu (OR:0.09- p=0.024). Ayrıca sdSSk’de başlangıçta DÜ ve İAH varlığı, başlangıçta orta hasar şiddeti ile ilişkili bulundu (OR:2.41- p=0.000 ve OR:1.94- p=0.006) (Tablo 19).

Tablo 19. Sistemik Skleroz Hastalarında Cilt Tutulumu Alt Tiplerine Göre Başlangıç Hasarı ile İlişkili Parametreler

BAŞLANGIÇ HASARI	Cilt alt tipi	İlişkili Parametreler	OR	95% CI	p
KAS-İSKELET VE DERİ	-	-	-	-	-
VASKÜLER	-	-	-	-	-
RESPIRATUVAR	sdSSk	başl.telanjektazi varlığı anti-sentromer (+)	2.05 0.09	1.10-3.84 0.01-0.73	0.024 0.024
	ydSSk	başl şiş (puffy) parmaklar	3.88	1.43-10.49	0.008
GASTROİNTESTİNAL	-	-	-	-	-
RENAL	-	-	-	-	-
Düşük Hasar	-	-	-	-	-
Orta Hasar	sdSSk	başl. DÜ varlığı	2.41	1.54-3.78	0.000
		başl. İAH varlığı	1.94	1.20-3.12	0.006
Yüksek hasar	-	-	-	-	-

SSk hastalarında cilt tutulumu alt tiplerine göre takipte gelişen/kötüleşen hasar ile ilişkili parametrelere bakıldığında; sdSSk'de takip süresinin 5 yıldan uzun olması, ydSSk'de ise başlangıçta İAH varlığı takipte gelişen/kötüleşen kas-iskelet ve deri hasarı ile (OR:10.1- p=0.002 ve OR:3.54- p=0.020); sdSSk'de başlangıçta DÜ ve MKF proksimalinde deri kalınlaşması varlığı takipte gelişen/kötüleşen vasküler hasar ile (OR:8.48- p=0.000 ve OR:2.87- p=0.047); sdSSk'de başlangıçta İAH varlığı ve anti-Scl70 (+)'liği, ydSSk'de ise başlangıçta İAH varlığı ve takip süresinin 5 yıldan uzun olması takipte gelişen/kötüleşen respiratuvar hasar ile (OR:14.0- p=0.000, OR:4.84- p=0.008, OR:23.7- p=0.001 ve OR:0.07- p=0.047); sdSSk'de başlangıçta İAH, DÜ varlığı ve takip süresinin >5 yıl olması, ydSSk'de ise Scl70 (+)'liği takipte yeni gelişen/kötüleşen GİS hasar ile (OR:2.48- p=0.001, OR:1.79- p=0.029, OR:5.77- p=0.000 ve OR:13.4- p=0.003) ilişkili iken ydSSk'de sinovit varlığı takipte yeni gelişen/kötüleşen GİS hasar ile negatif ilişkili (OR:0.01- p=0.006) saptandı. sdSSk ve ydSSk'de PAH varlığı ise takipte gelişen/kötüleşen kardiyovasküler hasar ile ilişkili saptandı (OR:4.48- p=0.000 ve OR:5.28- p=0.000) (**Tablo 20**).

SSk hastalarının cilt tutulumu alt tiplerine göre takipte gelişen/kötüleşen hasar şiddeti ile ilişkili parametreler incelendiğinde; sdSSk hastalarında başlangıçta DÜ, PAH varlığı ve Scl70 (+)'liği takipte gelişen düşük hasar şiddeti ile ilişkili (OR:0.42- p=0.001, OR:0.46- p=0.020 ve OR:0.42- p=0.026) bulundu (**Tablo 20**).

Tablo 20. Sistemik Skleroz Hastalarında Cilt Tutulumu Alt Tiplerine Göre Takipte Gelişen/Kötüleşen Hasar ile İlişkili Parametreler

TAKİPTE GELİŞEN / KÖTÜLEŞEN HASAR	Cilt alt tipi	İlişkili Parametreler	OR	95% CI	p
KAS-İSKELET VE DERİ	sdSSk	takip süresi>5 yıl	10.17	2.31-44.78	0.002
	ydSSk	başl. İAH varlığı	3.54	1.22-10.26	0.020
VASKÜLER	sdSSk	başl. DÜ varlığı başl. MKF proksimalinde deri kalınlaşması varlığı	8.48 2.87	4.37-16.48 1.02-8.11	0.000 0.047
RESPIRATUVAR	sdSSk	başl. İAH varlığı Scl70(+)	14.03 4.84	5.55-35.45 1.52-15.46	0.000 0.008
	ydSSk	başl. İAH varlığı takip süresi>5 yıl	23.70 0.076	3.39-165.46 0.01-0.09	0.001 0.047
GASTROİNTESTİNAL	sdSSk	başl. İAH varlığı başl. DÜ varlığı takip süresi>5 yıl	2.48 1.79 5.77	1.43-4.30 1.06-3.03 2.39-13.96	0.001 0.029 0.000
	ydSSk	Scl70(+) Sinovit	13.42 0.01	2.40-74.89 0.00-0.68	0.003 0.006
KARDİYOYASKÜLER	sdSSk	PAH	4.48	2.51-8.01	0.000
	ydSSk	PAH	5.28	2.76-10.10	0.000
RENAL	-	-	-	-	-
Düşük Hasar	sdSSk	başl. DÜ varlığı başl. PAH varlığı Scl70(+)	0.42 0.46 0.42	0.25-0.70 0.24-0.89 0.19-0.90	0.001 0.020 0.026
Orta Hasar	sdSSk	başl. DÜ varlığı başl. İAH varlığı	2.41 1.94	1.54-3.78 1.20-3.12	0.000 0.006
Yüksek Hasar	sdSSk	başl.telenjektazi varlığı başl. PAH varlığı	2.42 2.87	1.04-5.64 1.41-5.85	0.041 0.004

SSk hastalarında organ/sistem hasarı ile mortalite arasındaki ilişki incelendiğinde; başlangıçta var olan ve takipte artan kardiyovasküler sistem hasarının mortalite ile ilişkili olduğu saptandı ($p=0.000$ ve $p=0.009$). Mortalite gelişen hastalarda takipte %44.4 orta hasar, %33.3 yüksek hasar olduğu görüldü. Ayrıca mortalite gelişen hastaların %55.6'sında takipte GİS, respiratuvar ve kardiyovasküler sistem hasarında artış olduğu görüldü (**Tablo 21**). Hayatını kaybeden hastaların SCTC-DI skorları hayatta kalanların skorları ile kıyaslandığında; son respiratuvar skorun daha yüksek ($1,90 \pm 2,54$ (medy 1,0-11) 'e karşın $5,11 \pm 4,34$ (medy 6, 0-11), $p=0.030$), başlangıç ve son KVS skorları daha yüksek ($0,09 \pm 0,42$ (medy 0, 0-3)'e karşın $0,78 \pm 0,83$ (medy 1, 0-2) $p=0.000$ ve $0,56 \pm 1,52$ (medy 0, 0-8) 'e karşın $2,44 \pm 3,09$ (medy 2, 0-10) $p=0.000$), son total skor daha yüksek ($6,54 \pm 5,04$ (medy 5, 0-26) 'e karşın $11,33 \pm 7,38$ (medy 10, 3-27) $p=0.029$) bulundu.

Tablo 21. Sistemik Skleroz Hastalarında Organ/Sistem Hasarı ile Mortalite Arasındaki İlişkili

SCTC-DI HASAR İNDEKSİ n(%)		Exitus (+) (n=9)	Exitus (-) (n=201)	p
KAS-İSKELET VE DERİ	Başlangıç	2(22.2)	53(26.4)	0.567
	Takipte artan	4(44.4)	57(28.4)	0.245
VASKÜLER	Başlangıç	0(0)	30(14.9)	0.242
	Takipte artan	4(44.4)	53(26.5)	0.206
GASTROİNTESTİNAL	Başlangıç	3(33.3)	47(23.5)	0.369
	Takipte artan	5(55.6)	114(57)	0.595
RESPIRATUVAR	Başlangıç	2(22.2)	39(19.5)	0.089
	Takipte artan	5(55.6)	69(34.8)	0.180
KARDİOVASKÜLER	Başlangıç	5(55.6)	11(5.5)	0.000
	Takipte artan	5(55.6)	31(15.4)	0.009
RENAL	Başlangıç	0(0)	1(0.5)	0.957
	Takipte artan	0(0)	6(3)	0.994
HASAR KATEGORİZASYONU				
Hasar Yok	Başlangıç	2(22.2)	73(36.3)	0.316
	Son	0(0)	17(8.5)	0.461
Düşük Hasar	Başlangıç	5(55.6)	109(54.2)	0.606
	Son	2(22.2)	84(41.8)	0.209
Orta Hasar	Başlangıç	2(22.2)	19(9.5)	0.223
	Son	4(44.4)	75(37.3)	0.457
Yüksek Hasar	Başlangıç	0(0)	0(0)	-
	Son	3(33.3)	25(12.4)	0.103

5.TARTIŞMA

SSk, organ hasarı ile giden kronik ve ilerleyici bir hastalıktır. Hastalık ile ilişkili hasarın hastalık aktivitesinden ayırt edilebilmesi tedavi değişikliği ihtiyacı ve prognoz ile ilgili önemli bilgiler verebilir. Yakın bir tarihte SCTC tarafından, SSk hastalığı ile ilişkili hasar indeksi (SCTC-DI) geliştirilmiş, morbidite ve mortaliteyi öngörmede ayırt edici olduğu öne sürülmüştür (3).

Çalışmamızda, en az 1 yıllık takibi olan ve iyi tanımlanmış SSk hastalarında SCTC-DI'nin farklı cilt tutulumlu alt tiplerinde seyri incelenmiş, organ hasarı ile ilgili parametreler analiz edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen, ortalama yaşı 53, hastalık süresi uzun (ortalama Raynaud süresi >15 yıl ve deri tutulumu süresi >12 yıl) ve ortalama takip süresi 101 ay olan 210 SSk hastası (%92 kadın)'nda; sınırlı cilt tutulumunun ön planda (%76.2) ve en sık saptanan antikorun anti-Scl70 (%46.2) olduğu görülmüştür. Tanı sırasında ve takip sürecinde %17.1 hastada immunsupresif tedavi ihtiyacı olmadığı, hastaların yarısının ilk immunsupresif tedavi olarak MTX kullanmış olduğu; hastaların beşte birinde vaskülopatiye yönelik spesifik vazodilatatör tedavi ihtiyacı olduğu gözlenmiştir.

SSk ile ilişkili hasar indeksi SCTC-DI'de yer alan kas-iskelet sistemi ve deri, vasküler, GİS, respiratuvar, kardiyovasküler sistem ve renal tutulumu içeren 6 organ/sistem incelendiğinde, başlangıçta ve takip sonu değerlendirmesinde ydSSk'de respiratuvar hasar sıklığının sdSSk'ye göre daha yüksek sıklıkta olduğu saptanmıştır (%36'ya karşın %16, $p=0.003$ ve %62'ye karşın %27, $p=0.000$). Başlangıçta kas-iskelet ve deri ile ilişkili hasarın hastaların yaklaşık dörtte birinde mevcut ve gruplar arasında benzer olduğu, takipte ortaya çıkan veya kötüleşen hasar sıklığının ydSSk hastalarında daha fazla olduğu gözlenmiştir (%25'e karşın %42, $p=0.018$). Başlangıç veya takipte ortaya çıkan periferik vasküler ve kardiyovasküler hasar ydSSk hastalarında daha sık gözlenmekle birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Gruplar arasında benzer olmakla birlikte; GİS hasarı başlangıçta yaklaşık dörtte bir hastada var iken takipte ortaya çıkan en sık (%57) yeni hasar parametresi olduğu, renal hasarın ise nadir olarak gözleendiği saptanmıştır (<%5). Respiratuvar hasar başlangıçta hastaların beşte birinde mevcutken, takipte üçte bir hastada yeni hasar ortaya çıktığı veya var olan hasarda kötüleşme olduğu gözlenmiştir; ydSSk hastalarında başlangıçta ve takipte yeni gelişen/artan respiratuvar hasar sıklığının daha yüksek olduğu görülmüştür (%36'ya karşın %16, $p=0.003$ ve %62'ye karşın %27, $p=0.000$). SCTC-DI skorlarının kategorik olarak 4 yıllık

seyrinin değerlendirildiği bir çalışmada (410 SSk, %48 ydSSk); hasar kategorisi düşük, orta ve yüksek olarak arttıkça tüm hasar parametrelerinin sıklığının arttığı bildirilmiş (kas-iskelet- deri için %49.6, %77 ve %92.9, $p<0.001$, vasküler için %6.7, %16.7 ve %14.3, $p=0.009$, GIS için %23.2, %55.6 ve %64.3, solunum için %9.8, %27.1 ve %47.6, $p<0.001$, KVS için %1.8, %10.4 ve %21.4, $p<0.001$ ve renal için %0.5, %4.9 ve %26.2, $p<0.001$), muhtemelen ydSSk hastalarının kohortun yarısını oluşturması nedeniyle kas-iskelet ve deri hasarı sıklığı çalışmamıza göre çok daha yüksek oranda ve vasküler hasar ise daha az sıklıkta görülmüş, GIS ve respiratuvar hasar diğer sık saptanan hasar parametreleri olarak dikkat çekmiştir (106).

Organ/sistem parametreleri ayrı ayrı değerlendirildiğinde kas-iskelet sistemi deri hasarı başlığında yer alan; küçük eklem kontraktürü ve büyük eklem kontraktürü ile ilişkili hasar sıklığı ydSSk hastalarında takip sonunda sdSSk hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (%40' a karşın %18, $p=0.004$ ve %14'e karşın %4.4, $p=0.025$). ydSSk hastalarında küçük eklem kontraktürü sıklığı başlangıçta %14 iken takipte %40, büyük eklem kontraktürü sıklığı başlangıçta %4 iken takipte %14'e yükselmiştir. sdSSK hastalarında ise eklem kontraktürlerinin daha az sıklıkta olduğu görülmüştür. Daha önce yapılan iki randomize kontrolü çalışmada, erken dönem ydSSk hastalarında büyük eklem kontraktürü prevalansı %46.5 ve %55.6 olarak bulunmuştur (107). Çalışmamızda kas-iskelet sistemi deri hasarı başlığında yer alan sikka semptomları, proksimal kas güçsüzlüğü ve komplike kalsinozis ile ilişkili hasar sıklığı gruplar arasında benzer olarak saptanmıştır.

GİS hasarı başlığında yer alan düşük BMI/kilo kaybı ile ilişkili hasar sıklığı, takip sonu değerlendirmesinde, ydSSk hastalarında, sdSSk hastalarına göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (%24'e karşın %9, $p=0.015$), gruplar arasında sıklığı benzer olsa da en sık GİS hasarı parametresinin refrakter GÖRH olduğu görülmüştür (%68). GİS hasarı başlığında yer alan diğer parametrelerde (özofagus dismotilitesi veya striktürü, psödoobstrüksiyon, GAVE) fark saptanmamıştır.

Periferik vasküler hasar başlığında yer alan DÜ ile ilişkili hasar sıklığı takipte ydSSk hastalarında %58, sdSSk hastalarında %38'e ulaşsa da gruplar arasında benzer olarak saptanmıştır, amputasyon sıklığı $\leq 6\%$ olduğu görülmüştür. Kardiyovasküler sistem hasarı (PAH, sağ ventrikül disfonksiyonu, myokardiyal hastalık ve >1 cm plevral effüzyon) ve nadir olarak saptanan renal hasar (SRK öyküsü, SRK öyküsü ve $GFR<45$ ml/dk/1.73 m², son dönem böbrek yetmezliği/renal replasman tedavisi) sıklığı bakımından hasta gruplarında fark saptanmamıştır.

Respiratuvar hasar başlığında yer alan; HRCT’de $>20\%$ ’den fazla tutulum ve bu tutulumla eşlik eden $FVC < 70\%$ saptanan hasta sıklığı ydSSk hastalarında başlangıçta ve takipte anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (başlangıç için $p \leq 0.005$ ve $p = 0.013$ ve takipte $p = 0.000$ ve $p = 0.000$); başlangıçta hiçbir hastada devamlı O₂ tedavisi ihtiyacı yok iken, takipte gelişen devamlı O₂ ihtiyacı ydSSk hastalarında daha sık saptanmıştır (8% ’e karşın 1.3% , $p = 0.030$). EUSTAR tarafından bildirilen verilere göre; SSk-İAH, ydSSk vakalarının 53% ’ünde, sdSSk vakalarının ise yaklaşık 35% ’inde görülmektedir. Çalışmamızda HRCT’de $>20\%$ ’den fazla tutulum ile ilişkili İAH sıklığı ise başlangıçta sdSSk hastalarında 18% , ydSSk hastalarında 38% iken; takipte sdSSk’de 40% , ydSSk’de ise 82% olarak bulunmuştur.

Literatüre bakıldığında, yapılan bir çalışmada ydSSk hastalarının 19% ’unda böbrek, 15% ’inde kalp, 16% ’sında akciğer ve 8% ’inde GİS ve 24% ’ünde ise deri tutulumu geliştiği; ortalama 10 yıllık takip süresi boyunca organ tutulumu olanların 70% ’inde ilk 3 yıl içinde ciddi cilt ve böbrek tutulumu meydana geldiği; ilk 3 yılda, etkilenenlerin $45-55\%$ ’inde ciddi kalp, akciğer ve GİS tutulumu geliştiği gösterilmiştir (108). Erken SSk hastalarıyla (Raynaud-dışı bulgu süresi < 2 yıl) yapılan başka bir çalışmada, 278 hastada (38% ydSSk, 20.9% anti-scl70 (+) ve 31.6% ASA(+)); 7 yıllık takip sonunda kas-iskelet/deri ve akciğer tutulumu ydSSk’de, sdSSk’ye göre anlamlı olarak daha yüksek saptanmış (75% ’e karşın 25.2% , $p < 0.001$ ve 31.4% ’e karşın 19.9% , $p = 0.035$); özellikle ikinci yılda eklem kontraktürü, GİS dismotilite ve pulmoner fibrozis ($< 70\%$ FVC ile birlikte) nedeniyle erken hasar tespit edilmiştir (sırasıyla 22.3% , 11.5% ve 9.7%). GİS hasarı 2. yılda yaklaşık 19% iken 5. ve 7. yılda $> 30\%$ olduğu görülmüş, renal hasar bizim çalışmamızda olduğu gibi az sıklıkta ($< 5\%$) bildirilmiştir. Aynı çalışmada organ hasarının, ydSSk hastalarında ilk 4 yılda pik yaparken, sdSSk hastalarında ise 7 yılda en yüksek seviyesine ulaştığı gösterilmiştir (109).

SCTC-DI hasar skorlarının tüm SSk hastalarımızda takipte anlamlı olarak kötüleştiği görülmüştür (renal hasar için $p = 0.026$, diğerleri için $p < 0.001$). Tüm kohortta total hasar skoru başlangıçta 2.24 ± 2.6 iken (sdSSk için 1.9 ± 2.5 , ydSSk için 3.1 ± 2.8), takipte 6.74 ± 5.24 (sdSSk için 5.8 ± 4.6 , ydSSk için 9.7 ± 5.9) olarak hesaplanmış, cilt tutulumu tipine göre bakıldığında ydSSk hastalarında başlangıçta ve takipte skorların anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p = 0.004$ ve $p = 0.000$). Yakın zamanda yapılan benzer bir çalışmada, takibin 1.yılında ydSSk ve ASA negatif hastalarda SCTC-DI skorları anlamlı olarak yüksek bulunmuş; çok değişkenli analizlerde 5 yıldan sonra orta ve yüksek hasar, ydSSk ile ilişkili bulunurken, bu hastaların SCTC-DI skorlarının başlangıçta ve tüm takip süresince anlamlı olarak yüksek

olduğu saptanmıştır (110). Çalışmamızda maksimum hasar skoru ise 27 bulunmuş olup 33'ü aşan hasar puanlarının muhtemelen yaşamla bağdaşmadığı gösterilmiştir (3).

Hastalarımız, hasar skorlarına göre kategorize edildiğinde (düşük, orta, yüksek hasar); hastaların %64.2'sinde başlangıçta düşük ve orta hasar olduğu, başlangıçta hasar olmayan 75 hastanın %30.7'sinde takipte orta hasar ve %5.3'ünde yüksek hasar geliştiği saptandı. Başlangıçta düşük hasar olan 114 hastanın ise %38.6'sında takipte orta hasar ve %14'ünde yüksek hasar meydana geldiği görüldü. Cilt tutulumuna göre sdSSk hastalarının %41.3'ünde başlangıçta hasar yokken, takipte %46.9'unda düşük hasar tespit edildi. ydSSk hastalarının ise başlangıçta %64'ünde düşük hasar ve %18'inde orta hasar mevcutken, takipte %32'sinde yüksek hasar saptandı. Yapılan klinik çalışmalar sonucu elde edilen verilere göre; ydSSk'de inflamasyon/fibrozisle seyreden hastalık tutulumlarının hastalığın erken dönemlerinde, vaskülopati ile giden bulguların ise hastalığın daha geç dönemlerinde şiddetli seyrettiği, sdSSk'de ise daha yavaş ancak progresif seyir olduğu ancak hastalığın geç dönemlerinde vaskülopati şiddetinin arttığı bilinmektedir (107). Yapılan 10 yıllık retrospektif bir çalışmada (253 SSk hastasını içeren İtalyan kohortu), başlangıçta %8.7 hastada orta hasar görülürken, takibin 1.yılında %11.9, 5.yılında %17.7 ve 10.yılında %28.9 hastada orta hasar meydana geldiği; başlangıçta ve takibin 1.yılında hiçbir hastada yüksek hasar görülmezken, 5.yılda %2.4, 10 yılda ise %5.1 hastada yüksek hasar meydana geldiği görülmüştür (110). SCTC-DI skorlarının kategorik olarak 4 yıllık seyrinin değerlendirildiği çalışmada düşük hasar %54.6, orta hasar %36.2 ve yüksek hasar %10.3 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada KVS ve renal hasarın, yüksek hasar olan grupta orta ve düşük hasar olanlar göre daha sık (%21.4' e karşın %10.4 ve %1.8, % 26.2'ye karşın %4.9 ve %0.5) olduğu gözlenmiştir (106).

SSk hastalarımızda başlangıç hasar ile ilişkili parametrelere bakıldığında sdSSk varlığı respiratuvar ve KVS hasara karşı koruyucu bulundu; telenjektazi varlığı respiratuvar ve GİS hasar, şiş (puffy) parmakların varlığı ise respiratuvar hasar ile ilişkiliydi. Takipte ortaya çıkan /kötüleşen kas-iskelet-deri hasarı telenjektazi varlığı ve takip süresi >5 yıl olması ile, periferik vasküler hasar MKF proksimalinde deri kalınlaşması ve PAH varlığı ile, respiratuvar hasar başlangıçta İAH varlığı ile, GİS hasarı takip süresi >5 yıl olması, başlangıçta DÜ ve İAH varlığı ile, KVS hasarı tendon sürtünme sesi, başlangıçta PAH ve İAH varlığı ile ilişkili bulundu. ASA (+)'liği hem başlangıçta hem de takipte respiratuvar hasara karşı koruyucu saptandı. Takipte düşük hasar immünsupresif ihtiyacının olmaması ile, orta hasar DÜ ve İAH varlığı ile ve yüksek hasar telenjektazi varlığı, anti-Sc170 (+)'liği ve PAH ile ilişkili saptandı. Başlangıçta sdSSk varlığı takipte yüksek hasar gelişimine karşı koruyucu bulundu. Cilt tutulumu tiplerine göre

hasar ile ilişkili parametreler değerlendirildiğinde; sdSSk'de telenjektazi varlığı ve ydSSk'de şiş (puffy) parmakların varlığı başlangıç respiratuvar hasar ile, sdSSk'de DÜ ve İAH varlığı orta hasar ile ilişkili bulundu. sdSSk hastalarında ASA (+)'liği başlangıç respiratuvar hasara karşı koruyucu bulundu. Takipte ortaya çıkan /kötüleşen kas-iskelet-deri hasarı sdSSk'de takip süresi >5 yıl ve ydSSk'de başlangıçta İAH varlığı ile, periferik vasküler hasar sdSSk'de başlangıçta DÜ ve MKF proks deri kalınlaşması varlığı ile, respiratuvar hasar sdSSk'de başlangıçta İAH varlığı ve anti-Sc170 (+)'liği ve ydSSk'de ise başlangıçta İAH varlığı ve takip süresi >5 yıl olması ile; GİS hasarı sdSSk'de başlangıçta İAH, DÜ varlığı ve takip süresi >5 yıl olması ve ydSSk'de ise Sc170 (+)'liği ile ilişkili bulundu. sdSSk hastalarında başlangıçta DÜ, İAH varlığı takipte orta hasar ile, telenjektazi ve PAH varlığı takipte yüksek hasar ile ilişkili bulundu; antiSc170(+) liği takipte düşük hasar ile ters yönde ilişkiliydi. Yakın dönemde yapılan benzer bir çalışmada, ileri yaş, erkek cinsiyet, ydSSk, tendon sürtünme sesi, yüksek CRP'ye sahip SSk hastalarının SCTC-DI'ye göre yüksek hasar riski ile ilişkili olduğu; Kafkas kökenli olmak ve ASA (+)'liğinin ise koruyucu olduğu saptanmıştır (106). Diğer bir klinik çalışmada, SSk'de İAH progresyonunun erkek cinsiyet, reflü/disfaji semptomlarının varlığı ve başlangıçta yüksek mRDS skoru ile ilişkili olduğu bulunmuştur (111).

Yapılan çalışmalarda SSk ilişkili mortalite sebepleri arasında pulmoner fibrozis, PAH, kardiyak tutulum, SRK ve SSk-ilişkili iskemidir (112). SSk dışı mortalite nedenleri arasında ise; malignite, sepsis, kardiyojenik şok, KAH ve hemorajik serebrovasküler olay sayılabilmektedir. Bizim çalışmamızda dahil edilen hastaların %4.3'ünde takipte mortalite geliştiği görüldü. Hayatını kaybeden hastaların hayatta kalanlar ile kıyaslandığında KVS skorlarının başlangıçta ve son değerlendirmede, respiratuvar ve total SCTC-DI skorlarının son değerlendirmede daha yüksek olduğu görülmüş, KVS hasar mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Farklı bir kohortta 10 yıllık takip sonrası %36 hastanın öldüğü, bu hastaların SCTC-DI skorlarının başlangıçta ve tüm takip süresince anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır (110). Dört yıllık takipte SCTC-DI skorlarına göre düşük, orta ve yüksek hasar olan grupta mortalite oranları %6.7, %18.8 ve %23.8 bildirilmiştir (mortalite bakımından düşük hasara kıyasla orta hasar 2.97 kat ve yüksek hasar 3.92 kat riskli bulunmuştur) (106). Farklı SSk kohortlarına bakıldığında ise 3. ve 5.yıllarda mortalite %7-32 arasında saptanmıştır (106) (113). Mortalitenin %2.1 gibi daha düşük oranda bildirildiği çalışmalar da mevcuttur (25). Cilt tutulumu tipine göre, ydSSk için %12 ve sdSSk için %2 gibi farklı oranlar bildirilmiştir (107). Yapılan çalışmalarda da başlangıçta ileri yaş (>60 yaş) ve viseral organ tutulumu (özellikle SRK, respiratuvar tutulum, PAH, ydSSk)'nun kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu

gösterilmiştir (113) (114). Şiddetli organ tutulumu olan hastaların 9 yıllık kümülatif sağkalım oranı, şiddetli tutulumu olmayanlara kıyasla anlamlı olarak düşük saptanmıştır (%38'e %72) (108).

Yapılan bir sistematik derlemede, NVC'de şiddetli değişikliklerin gelecekte organ hasarını ve mortaliteyi öngördürebileceği ileri sürülmüştür. SCTC-DI'de geç evre NVC değişiklikleri, orta-ciddi sol ventrikül diastolik disfonksiyonu (TTE ile kanıtlı), ileti defektleri (EKG veya Holter ile kanıtlı) ve gaita inkontinansı morbidite ve mortalite analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından parametreler içerisinde çıkarılmıştır. EULAR Skleroderma Deneme ve Araştırma veri tabanına göre, SSk'de şiddetli erektil disfonksiyon prevalansı %39 bulunmuş olup, daha yüksek EULAR aktivite skoru ve daha şiddetli deri, kas-iskelet, akciğer ve vasküler tutulumu ile ilişkili bulunmuştur. Ancak tüm hastalarda uygulanabilirliği zayıf olduğundan, persistan erektil disfonksiyon SCTC-DI parametrelerinden çıkarılmıştır (3) (107).

Hasar indeksinin amacı, tedavinin fayda sağlama olasılığının düşük olduğu 'geri-dönüşümsüz' bulguları tanımlamaktır. SCTC-DI'nin, henüz farklı özellikteki kohortlarda geçerliliği gösterilmese de gelecekte bu konuda daha fazla veri elde edilecek, yansıtma yetersiz kaldığı bulgulara yönelik ek çalışmalar gerekecektir. SCTC-DI'de geri-dönüşümsüz organ hasarı ve/veya fonksiyon kaybı olarak kabul edilen parametreler, gelecekte yeni tedaviler ile geri döndürülebilir ve önlenabilir hale gelebilir. Ayrıca SSk'de hasar ve aktivite benzer zamanlarda ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle tedavi kararı verilirken yalnızca hasar durumuna göre değil hasara eşlik etme ihtimali olan aktivite durumu göz önünde bulundurulmalıdır. Örn, İAH, proksimal kas güçsüzlüğü, PAH, miyokardiyal disfonksiyon vb parametreler multifaktöryeldir ve geri döndürülebilir olabilmektedir. Düşük FVC, İAH veya solunum kas güçsüzlüğüne bağlı olabileceği gibi, ekstra-parankimal kısıtlılığa neden olan göğüs üzerindeki deride kalınlaşmaya sekonder de olabilir. Klasik geri-dönüşümsüz fibrozan miyopatinin aksine, SSk hastalarının önemli bir kısmında immunsupresif tedavi ile geri döndürülebilir overlap inflamatuvar miyozit eşlik edebilmektedir. Hasar indeksinde bulunan proksimal kas güçsüzlüğü bakımından bu ayrım yapılmalıdır. SSk-PH prognozu kötü olsa da neden olan etyolojiye göre spesifik vazodilatatör, antikoagülan ve/veya immunsupresif tedavilere olumlu yanıt verebilir; bu nedenle de hasta alt grupları ve etyoloji ayrıntılı bir şekilde gözden geçirilmeli ve belirlenmelidir. Miyokardiyal disfonksiyon, eşlik eden miyozit durumunda miyokardite bağlı olabilir, immunsupresif tedaviden olumlu yanıt alınabilir ve erken evredeki inflamasyon, henüz kardiyak fonksiyonlarda kronik hasara yol açmamış olabilir.

Nitekim literatürde yer alan bir olgu sunumunda, plevral efüzyon ile prezente olan bir SSK hastasında sistolik ve diastolik disfonksiyon olmamasına ve koroner anjiyografide koroner arterler normal olmasına rağmen, histopatolojik olarak hücre infiltrasyonu ve intimal fibrozis nedeniyle mikrovaskülopatinin, miyokardiyal hasara yol açtığı gösterilmiştir (115). Düşük dereceli devam eden kronik miyokardiyal inflamasyon, fark edilerek erken dönemde tedavi edilmezse fibrozise ilerleyebilir. Bu nedenle de hasarın varlığı için belirlenen en kısa sürenin >6 ay olarak kabul edilmesi, her bulgu için uygun olmayabilir. Yerleşmiş SRK, histopatolojik çalışmalarda gösterildiği gibi genellikle geri-dönüşümsüzdür ancak erken dönem bulgular ACEİ tedavisi ile (veya gelecekte farklı tedaviler ile) hasar olmaksızın iyileşebilir ve aslında bir aktiviteyi yansıtabilir. Yetersiz beslenmenin özellikle gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda yaygın olduğu için, BMI <18.5 kg/m² parametresinin hasar göstergesi olarak kullanılması uygun olmayabilir. Ayrıca DÜ dışında doku kaybı ile giden ‘parmak ucunda yara izi’ (pitting skar), hasarı yansıtmaması bakımından hasar parametrelerine dahil edilebilir. ‘Hasar’ varlığı, mutlaka tedavinin bırakılması veya azaltılması anlamına gelmemeli, hasar ve aktivitenin bir arada olabileceği akılda tutulmalıdır (107) (116) (117). SSK’de organ tutulumu ile ilgili biyobelirteç çalışmaları gelecekte tedavi hedeflerinin daha iyi belirlenebilmesini sağlayabilecek var olan bulgulara ek olarak kullanıldığında aktivite ve hasar ayrımının kolaylıkla yapılabilmesine olanak sağlayacaktır (118) (119).

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri, retrospektif olarak mevcut kayıtlarından elde edildiğinden, yetersiz kayıt nedeniyle bazı hastaların hasar parametrelerine yetersiz ulaşılmış olabilir. Bu nedenle, hastalara ait tüm tıbbi kayıtlar vizit dosyaları ve dijital kayıtlar incelenerek veri kaybı en aza indirilmeye çalışılmıştır. SCTC-DI’de yer alan hasar parametrelerinin bazılarının geri-dönüşümlü olabilmesi indeks ile ilgili bir kısıtlılıktır. Nitekim çalışmamızda bulunan bir hastada başlangıçta DÜ nedeniyle hasar olmasına rağmen, son vizitte hasar bulgusu düzeldiği için hasar yok kabul edilmiştir. Hasar indeksinde GİS’e ait parametrelerde yer alan endoskopi, her hastada rutin olarak yapılmamıştır ancak hastaların asemptomatik oluşu nedeniyle bu eksikliğin yok sayılabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda EKO’da PAB $\geq$ 25 mmHg olup yüksek PAH şüphesi olan, ancak klinik durumu uygun olmadığı için SKK yapılamadan PAH spesifik tedavi başlanan olgular da PAH olarak kaydedilmiştir. Mortalite oranının, verileri hasar değerlendirmesine yeterli olmayan ve çalışma dışı bırakılan hastalar nedeniyle, görece düşük olduğu düşünülmüştür.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda SSk hastalarında, yaklaşık 8 yıllık takip sırasında, organ hasarı sıklığının ve şiddetinin her iki cilt tutulumu tipinde de arttığı görüldü. Hasar ile ilişkili en sık etkilenen kas-iskelet-deri, GİS ve solunum sistemleriydi. Respiratuvar hasar sıklığının başlangıçta ve takipte, kas-iskelet-deri hasarı sıklığının ise takipte ydSSk hastalarında daha yüksek olduğu görüldü. sdSSk varlığının başlangıçta respiratuvar ve KVS hasara karşı ve takipte ise yüksek hasar gelişimine karşı koruyucu, ASA (+)'liğinin ise başlangıçta ve takipte respiratuvar hasara karşı koruyucu olduğu saptandı. sdSSk'de DÜ ve İAH varlığı orta hasar ile, telenjiyektazi ve PAH varlığı takipte yüksek hasar (≥ 13 puan) ile ilişkili bulundu. Hastaların %4.3'ü takipte hayatını kaybetti. Başlangıçta ve takipte artan KVS hasar mortalite ile ilişkili bulundu. Hasar bakımından riskli grupların tanımlanmasının, erken tedavi ile sağkalımda iyileşme sağlayabileceği düşünüldü. SCTC-DI ile hasar riski olan hasta grubunun tanımlanması, hastalığın doğal seyrini değiştirmek ve sağkalımı iyileştirmek için erken agresif tedavinin gerekli olduğu hastaların belirlenmesine yardımcı olabilir. Ancak SCTC-DI'nin güvenilirliğini/tekrarlanabilirliğini ve uygulanabilirliğini değerlendirmek için daha ileri araştırmalara ve prospektif verilere ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKÇA

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-99.
2. Affandi AJ, Radstake TR, Marut W, editors. Update on biomarkers in systemic sclerosis: tools for diagnosis and treatment. *Seminars in immunopathology*; 2015: Springer.
3. Ferdowsi N, Huq M, Stevens W, Hudson M, Wang M, Tay T, et al. Development and validation of the Scleroderma Clinical Trials Consortium Damage Index (SCTC-DI): a novel instrument to quantify organ damage in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(6):807-16.
4. Chen K, See A, Shumack S. Epidemiology and pathogenesis of scleroderma. *Australasian journal of dermatology*. 2003;44(1):1-7.
5. Calderon LM, Pope JE. Scleroderma epidemiology update. *Current Opinion in Rheumatology*. 2021;33(2):122-7.
6. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2010;24(6):857-69.
7. Mayes MD, Lacey Jr JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2003;48(8):2246-55.
8. MEDSGER JR TA, MASI AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Annals of Internal Medicine*. 1971;74(5):714-21.
9. Morel PA, Chang HJ, Wilson JW, Conte C, Falkner D, Tweardy DJ, et al. HLA and ethnic associations among systemic sclerosis patients with anticentromere antibodies. *Human immunology*. 1995;42(1):35-42.
10. Walecka I, Roszkiewicz M, Malewska A. Potential occupational and environmental factors in SSc onset. *Ann Agric Environ Med*. 2018;25(4):596-601.
11. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of Fetal DNA and Cells in Skin Lesions from Women with Systemic Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 1998;338(17):1186-91.
12. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev*. 2008;8(1):36-40.
13. Denton CP. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. *Clinical Medicine*. 2016;16(1):55-60.
14. Scheja A, Akesson A, Geborek P, Wildt M, Wollheim CB, Wollheim FA, et al. Von Willebrand factor propeptide as a marker of disease activity in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Res*. 2001;3(3):178-82.
15. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):13s-24s.
16. Geyer M, Müller-Ladner U. The pathogenesis of systemic sclerosis revisited. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2011;40(2):92-103.
17. Distler O, Distler JH, Scheid A, Acker T, Hirth A, Rethage J, et al. Uncontrolled expression of vascular endothelial growth factor and its receptors leads to insufficient skin angiogenesis in patients with systemic sclerosis. *Circ Res*. 2004;95(1):109-16.
18. Yamagishi S, Imaizumi T. Pericyte biology and diseases. *Int J Tissue React*. 2005;27(3):125-35.
19. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum*. 2004;50(6):1918-27.
20. Fineschi S, Goffin L, Rezzonico R, Cozzi F, Dayer JM, Meroni PL, et al. Antifibroblast antibodies in systemic sclerosis induce fibroblasts to produce profibrotic chemokines, with partial exploitation of toll-like receptor 4. *Arthritis Rheum*. 2008;58(12):3913-23.
21. Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, Luchetti M, Spadoni T, Mancini M, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2667-76.

22. Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. Pathogenesis of systemic sclerosis: altered B cell function is the key linking systemic autoimmunity and tissue fibrosis. *J Dermatol Sci*. 2005;39(1):1-7.
23. Melissaropoulos K, Daoussis D. B cells in systemic sclerosis: from pathophysiology to treatment. *Clinical Rheumatology*. 2021:1-11.
24. Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, Lu S, Jimenez SA, Platsoucas CD. Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Immunol*. 2002;168(7):3649-59.
25. Artlett CM. Immunology of systemic sclerosis. *Front Biosci*. 2005;10:1707-19.
26. Keystone EC, Lau C, Gladman DD, Wilkinson S, Lee P, Shore A. Immunoregulatory T cell subpopulations in patients with scleroderma using monoclonal antibodies. *Clin Exp Immunol*. 1982;48(2):443-8.
27. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert review of clinical immunology*. 2019;15(7):753-64.
28. Blobe GC, Schiemann WP, Lodish HF. Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1350-8.
29. Igarashi A, Nashiro K, Kikuchi K, Sato S, Ihn H, Fujimoto M, et al. Connective tissue growth factor gene expression in tissue sections from localized scleroderma, keloid, and other fibrotic skin disorders. *J Invest Dermatol*. 1996;106(4):729-33.
30. Ludwicka A, Ohba T, Trojanowska M, Yamakage A, Strange C, Smith EA, et al. Elevated levels of platelet derived growth factor and transforming growth factor-beta 1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderma. *J Rheumatol*. 1995;22(10):1876-83.
31. Tsuji-Yamada J, Nakazawa M, Minami M, Sasaki T. Increased frequency of interleukin 4 producing CD4+ and CD8+ cells in peripheral blood from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28(6):1252-8.
32. Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003;49(3):399-412.
33. Denton CP, Krieg T, Guillemin L, Schwierin B, Rosenberg D, Silkey M, et al. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):718-21.
34. Hanke K, Dähnrich C, Brückner CS, Huscher D, Becker M, Jansen A, et al. Diagnostic value of anti-topoisomerase I antibodies in a large monocentric cohort. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(1):R28.
35. Miyawaki S, Asanuma H, Nishiyama S, Yoshinaga Y. Clinical and serological heterogeneity in patients with anticentromere antibodies. *J Rheumatol*. 2005;32(8):1488-94.
36. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine*. 2002;81(2):139-53.
37. Becker MO, Kill A, Kutsche M, Guenther J, Rose A, Tabeling C, et al. Vascular receptor autoantibodies in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(7):808-17.
38. Giovannetti A, Maselli A, Colasanti T, Rosato E, Salsano F, Pisarri S, et al. Autoantibodies to estrogen receptor α in systemic sclerosis (SSc) as pathogenetic determinants and markers of progression. *PLoS One*. 2013;8(9):e74332.
39. Li H, Yang R, Fan X, Gu T, Zhao Z, Chang D, et al. MicroRNA array analysis of microRNAs related to systemic scleroderma. *Rheumatol Int*. 2012;32(2):307-13.
40. Zhu H, Li Y, Qu S, Luo H, Zhou Y, Wang Y, et al. MicroRNA expression abnormalities in limited cutaneous scleroderma and diffuse cutaneous scleroderma. *J Clin Immunol*. 2012;32(3):514-22.
41. 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(5):581-90.
42. Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe

- nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001;44(3):735-6.
43. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler MJ. Revising the classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2006;55(6):992-3.
 44. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-6.
 45. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, 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):476-81.
 46. Johnson SR. New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification. *Current rheumatology reports.* 2015;17(5):32.
 47. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism.* 2013;65(11):2737-47.
 48. Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc.* 1995;70(11):1068-76.
 49. Maverakis E, Patel F, Kronenberg DG, Chung L, Fiorentino D, Allanore Y, et al. International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon. *J Autoimmun.* 2014;48-49:60-5.
 50. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Orenti A, Schioppo T, Marfia G, Campanella R, et al. Uniphasic blanching of the fingers, abnormal capillaroscopy in nonsymptomatic digits, and autoantibodies: expanding options to increase the level of suspicion of connective tissue diseases beyond the classification of Raynaud's phenomenon. *Journal of Immunology Research.* 2015;2015.
 51. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol.* 2019;38(12):3317-30.
 52. Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clin Med (Lond).* 2020;20(6):580-7.
 53. Kubo S, Smith V, Cutolo M, Tanaka Y. The role of nailfold videocapillaroscopy in patients with systemic sclerosis. *Immunological Medicine.* 2018;41(3):113-9.
 54. Showalter K, Gordon JK. Skin Histology in Systemic Sclerosis: a Relevant Clinical Biomarker. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;23(1):3.
 55. Merkel PA, Silliman NP, Denton CP, Furst DE, Khanna D, Emery P, et al. Validity, reliability, and feasibility of durometer measurements of scleroderma skin disease in a multicenter treatment trial. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology.* 2008;59(5):699-705.
 56. Gauhar R, Wilkinson J, Harris J, Manning J, Herrick A. Calcinosis preferentially affects the thumb compared to other fingers in patients with systemic sclerosis. *Scandinavian journal of rheumatology.* 2016;45(4):317-20.
 57. Pai S, Hsu V. Are there risk factors for scleroderma-related calcinosis? *Mod Rheumatol.* 2018;28(3):518-22.
 58. Richardson C, Plaas A, Varga J. Calcinosis in systemic sclerosis: updates in pathophysiology, evaluation, and treatment. *Current rheumatology reports.* 2020;22(10):1-11.
 59. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moynzadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66(6):1625-35.
 60. Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J.* 2020;55(5).
 61. Lee MH, Bull TM. The role of pulmonary arterial hypertension-targeted therapy in systemic sclerosis. *F1000Res.* 2019;8.
 62. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum.* 2009;60(6):1831-9.
 63. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the joint task force for the diagnosis and

treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2016;37(1):67-119.

64. Hurdman J, Condliffe R, Elliot C, Davies C, Hill C, Wild J, et al. ASPIRE registry: assessing the Spectrum of Pulmonary hypertension Identified at a REferral centre. *European Respiratory Journal*. 2012;39(4):945-55.
65. Almaaitah S, Highland KB, Tonelli AR. Management of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Integrated Blood Pressure Control*. 2020;13:15.
66. Allanore Y, Borderie D, Meune C, Cabanes L, Weber S, Ekindjian O, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2003;48(12):3503-8.
67. Minai OA, Nguyen Q, Mummadi S, Walker E, McCarthy K, Dweik RA. Heart rate recovery is an important predictor of outcomes in patients with connective tissue disease-associated pulmonary hypertension. *Pulmonary circulation*. 2015;5(3):565-76.
68. Thakkar V, Stevens WM, Prior D, Moore OA, Byron J, Liew D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis research & therapy*. 2012;14(3):1-10.
69. Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(7):883-98.
70. Auluck A, Pai KM, Shetty C, Shenoi SD. Mandibular resorption in progressive systemic sclerosis: a report of three cases. *Dentomaxillofac Radiol*. 2005;34(6):384-6.
71. Vischio J, Saeed F, Karimeddini M, Mubashir A, Feinn R, Caldito G, et al. Progression of esophageal dysmotility in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2012;39(5):986-91.
72. Richardson C, Agrawal R, Lee J, Almagor O, Nelson R, Varga J, et al. Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):109-14.
73. Wipff J, Coriat R, Masciocchi M, Caramaschi P, Derk CT, Hachulla E, et al. Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(8):1440-4.
74. Zheng B, Vincent C, Fritzler MJ, Senécal J-L, Koenig M, Joyal F. Prevalence of systemic sclerosis in primary biliary cholangitis using the new ACR/EULAR classification criteria. *The Journal of Rheumatology*. 2017;44(1):33-9.
75. Hudson M, Ghossein C, Steen V. Scleroderma renal crisis. *Presse Med*. 2021;50(1):104063.
76. Chrabaszcz M, Małyszko J, Sikora M, Alda-Malicka R, Stochmal A, Matuszkiewicz-Rowinska J, et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(4):532-48.
77. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger Jr TA. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1989;32(9):1128-34.
78. Bruni C, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(3):101668.
79. Clements P. Management of musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Current treatment options in rheumatology*. 2016;2(1):61-8.
80. Sandler RD, Matucci-Cerinic M, Hughes M, editors. *Musculoskeletal hand involvement in systemic sclerosis*. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 2020: Elsevier.
81. Volkmann ER, Tashkin DP. Treatment of systemic Sclerosis-related interstitial lung disease: a review of existing and emerging therapies. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(11):2045-56.

82. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017;76(8):1327-39.
83. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2016;4(9):708-19.
84. Elhai M, Boubaya M, Distler O, Smith V, Matucci-Cerinic M, Sancho JJA, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019;78(7):979-87.
85. Garvey C. Interstitial lung disease and pulmonary rehabilitation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2010;30(3):141-6.
86. Distler O, Brown KK, Distler JH, Assassi S, Maher TM, Cottin V, et al. Design of a randomised, placebo-controlled clinical trial of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SENSCIS). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(Suppl 106):75-81.
87. Khanna D, Jhreis A, Furst DE. Tocilizumab treatment of patients with systemic sclerosis: clinical data. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2017;2(2_suppl):S29-S35.
88. Castellví I, Elhai M, Bruni C, Airò P, Jordan S, Beretta L, et al., editors. Safety and effectiveness of abatacept in systemic sclerosis: the EUSTAR experience. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*; 2020: Elsevier.
89. Mauhin W, Rivière S, Cabane J, Tiev K. Improvement in lung fibrosis using intravenous immunoglobulin in systemic sclerosis with myositis. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2014;43(2):170-1.
90. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE, Group SA. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. *Arthritis & Rheumatology*. 2018;70(11):1820-8.
91. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, Lechtzin N, Khair R, Kolb TM, et al. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2015;192(9):1102-10.
92. Jansa P, Pulido T. Macitentan in pulmonary arterial hypertension: a focus on combination therapy in the SERAPHIN trial. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2018;18(1):1-11.
93. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2001;44(8):1841-7.
94. Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S, Xiong W. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009;48(12):1595-9.
95. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, Berardi G, Falcione M, Danza FM, et al., editors. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2015: Elsevier.
96. Ma JE, Ernste FC, Davis MDP, Wetter DA. Topical sodium thiosulfate for calcinosis cutis associated with autoimmune connective tissue diseases: the Mayo Clinic experience, 2012-2017. *Clin Exp Dermatol*. 2019;44(5):e189-e92.
97. Narváez J, Pirola JP, J LL, Juárez P, Nolla JM, Valenzuela A. Effectiveness and safety of rituximab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated calcinosis: A case series and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2019;18(3):262-9.
98. Gatta L, Scarpignato C, McCallum R, Lombardo L, Pimentel M, D'Inca R, et al. Systematic review with meta-analysis: rifaximin is effective and safe for the treatment of small intestine bacterial overgrowth. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2017;45(5):604-16.
99. Devresse A, Aydin S, Le Quintrec M, Demoulin N, Stordeur P, Lambert C, et al. Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30):e4459.

100. Gibney EM, Parikh CR, Jani A, Fischer MJ, Collier D, Wiseman AC. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. *Am J Transplant*. 2004;4(12):2027-31.
101. Nie LY, Wang XD, Zhang T, Xue J. Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(23):2865-71.
102. Karalilova RV, Batalov ZA, Sapundzhieva TL, Matucci-Cerinic M, Batalov AZ. Tofacitinib in the treatment of skin and musculoskeletal involvement in patients with systemic sclerosis, evaluated by ultrasound. *Rheumatology international*. 2021;41(10):1743-53.
103. Valentini G, Iudici M, Walker UA, Jaeger VK, Baron M, Carreira P, et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):270-6.
104. Medsger TA, Jr., Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol*. 1999;26(10):2159-67.
105. Ross L, Baron M, Nikpour M. The challenges and controversies of measuring disease activity in systemic sclerosis. SAGE Publications Sage UK: London, England; 2018. p. 115-21.
106. Barbacki A, Baron M, Wang M, Zhang Y, Stevens W, Sahhar J, et al. Damage Trajectories in Systemic Sclerosis Using Group-Based Trajectory Modeling. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022.
107. Tay T, Ferdowsi N, Baron M, Stevens W, Hudson M, Proudman SM, et al. Measures of disease status in systemic sclerosis: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;46(4):473-87.
108. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2437-44.
109. Tay T, Huq M, Ferdowsi N, Stevens W, Sahhar J, Ngian G-S, et al. Early accrual of organ damage in systemic sclerosis: rationale for development of a disease damage index. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2017;2(2):127-34.
110. Lazzaroni M, Breda M, Franceschini F, Airò P. OP0273 THE SCLERODERMA CLINICAL TRIALS CONSORTIUM DAMAGE INDEX (SCTC-DI) IN A SYSTEMIC SCLEROSIS COHORT WITH 10-YEARS FOLLOW-UP. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2021.
111. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(2):219-27.
112. Nikpour M, Baron M. Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(2):131-7.
113. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):86.
114. Panopoulos S, Bournia VK, Konstantonis G, Fragiadaki K, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. Predictors of morbidity and mortality in early systemic sclerosis: Long-term follow-up data from a single-centre inception cohort. *Autoimmun Rev*. 2018;17(8):816-20.
115. Kawano H, Kudo T, Umeda M, Futakuchi M, Sueyoshi E, Maemura K. Myocardial Damage and Microvasculopathy in a Patient With Systemic Sclerosis. *Circ J*. 2021;85(2):224.
116. Jain S, Sharma SK. Differentiating disease activity from damage in systemic sclerosis: it's still early days! *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):e98.
117. Nikpour M. Response to: 'Differentiating disease activity from damage in systemic sclerosis: it's still early days!' by Jain and Sharma. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):e99.
118. Medsger TA, Jr. Assessment of damage and activity in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2000;12(6):545-8.
119. Corinaldesi C, Ross RL, Abignano G, Antinozzi C, Marampon F, di Luigi L, et al. Muscle Damage in Systemic Sclerosis and CXCL10: The Potential Therapeutic Role of PDE5 Inhibition. *Int J Mol Sci*. 2021;22(6).