



TC.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA SERUM OTO-ANTİKOR
PROFİLİNİN HASTALIK SEYRİNE ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melodi Gizem CAN

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Yasemin YALÇINKAYA

İSTANBUL 2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana destek veren, değerli vaktini bana ayıran, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, eğitimimde büyük emekleri olan başta tez danışmanım Doç. Dr. Yasemin Yalçinkaya olmak üzere,

Bilgi ve tecrübeleriyle bana yol gösteren, kendilerinden çok şey öğrendiğim, İç Hastalıkları Romatoloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Murat İnanç, Prof. Doç. Dr. Bahar Artım Esen, Hematoloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Meliha Nalçacı, Prof. Dr. Sevgi Beşışık, Nefroloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Halil Yazıcı, Prof. Dr. Mehmet Şükrü Sever, Gastroenteroloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Sabahattin Kaymakoglu, Dr. Bilger Cavuş, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Murat Köse, Dr. Mustafa Altınkaynak, Sayın Dekanımız Prof. Dr. Tufan Tükek ve İTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm saygıdeğer ve fedakar öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimime katkıda bulunan, birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım, saygıdeğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlarına, hemşirelerine,

Asistanlığımı daha da anlamlı kılan, birlikte çalışmaktan çok mutlu olduğum, hayatımda çok önemli bir yer tutan, yaşam boyu asla kopmamayı dilediğim, başta Dr. Sinem Öztaşkın, Dr. Büşra Demir, Dr. Sevdâ Sert, Dr. Çağrı Burak Uğurlu, Dr. Berkay Muslu, Dr. Ezgi Özbalak olmak üzere, Dr. Ömer Burak Ekinci, Dr. Deniz Seyithanoğlu, Dr. Lala Soltanova, Dr. Vafa Süleymanova, Dr. Gökçe Gül Atay, yuvam ve mensubu olmaktan gurur duyduğum İstanbul Tıp Fakültesi Ailesine ve tüm asistan arkadaşlarıma,

12 yıllık dostluğumuz boyunca her zaman bana destek veren, arka çıkan, kardeşim olarak gördüğüm Dr. Gizem Dağcı'ya,

Bugünlere gelmemi sağlayan, bana her koşulda destek veren, hep yanımda olan, hekimlik mesleğini icra etmemde en az benim kadar emeği olan; canım annem, babam, beni büyüten ve bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan, yakın zamanda kaybettiğim merhume anneanneme

Büyük fedakarlıklarla bana her zaman destek veren, tüm zor zamanlarımda yanımda olan, örnek aldığım, canım dayım Prof. Dr. Cengiz Bahçekapılı'ya

Teşekkür ederim.

İçindekiler Tablosu

İÇİNDEKİLER TABLOSU.....	İİİ
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ	Vİİ
KISALTMALAR LİSTESİ	Vİİİ
ÖZET	Xİ
ABSTRACT.....	Xİİ
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1. GENEL BİLGİLER.....	2
1.1.Sistemik Skleroz	2
1.1.1.Tanımı	2
1.1.2.Tarihçe	2
1.1.3.Epidemiyoloji.....	2
1.1.4.Etiyoloji	3
1.1.5.Patogeneze ve Histopatoloji	3
1.1.6.Genetik Faktörler	6
1.1.7.Tanı ve Sınıflandırma	6
1.1.8. Hastalık Alt Tiplerinin Sınıflandırılması.....	7
1.1.9. Klinik Bulgular	9

1.1.10.Laboratuvar	14
1.1.11.Tedavi	15
2. GEREÇ VE YÖNTEM	17
2.1.Çalışma Grubunun Seçimi	18
2.2.Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme	18
2.3.İstatistik.....	19
3. BULGULAR	19
4. TARTIŞMA	33
KAYNAKLAR:	39

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1 -1980 ACR Sınıflandırma Kriterleri	7
Tablo 2-Leroy Kriterleri.....	7
Tablo 3-2013 ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri	7
Tablo 4-Skleroderma Spektrumu Hastalıklar	8
Tablo 5-Yaygın deri tutulumlu ve sınırlı deri tutulumlu SSk hastalarının Özelliklerinin Karşılaştırılması	10
Tablo 6-SSk Hastalarının Oto-antikor Varlığına Göre Demografik Özellikleri	19
Tablo 7-SSk Hastalarının Oto-antikor Varlığına Göre Klinik Özellikleri	20
Tablo 8-SSk Hastalarının Oto-antikor Varlığına Göre Tedavi Özellikleri	21
Tablo 9-ASA(+) ve Anti-Sc170(+) Hastalarda Kümülatif Organ Tutulumu ve Tedavi İhtiyacının Lojistik Regresyon ile Değerlendirilmesi	22
Tablo 10- SSk Hastalarında Oto-antikor Varlığına Göre Medsger Şiddet İndeksinin Değişimi	23
Tablo 11-ASA (+) ve ASA(-) Hastalarda Medsger Şiddet Skorlarının Değişimi.....	24
Tablo 12-ASA (+) ve ASA(-) Hastalarda Medsger İndeksine Göre Şiddetli Tutulum Oranları	26
Tablo 13-SSk Hastalarının Oto-antikor Varlığına göre Takipte Yeni Organ Tutulumu ve Tedavi Değişikliği	27
Tablo 14-SSk Hastalarının Oto-antikor Varlığına göre Takipte Kötüleşen Organ Tutulumu ve Tedavi Değişikliği	27

Tablo 15-ASA (+) ve ASA(-) Hastalarda Takipte Yeni Organ ve Şiddetlenen Organ Tutulumu	28
Tablo 16-SSk Hastalarında Oto-antikör Pozitifliğine Göre Yeni Organ Tutulumu Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre	29
Tablo 17-SSk Hastalarında Oto-antikör Pozitifliğine Göre Organ Tutulumunda Şiddetlenme Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre	30
Tablo 18-ASA(+) ve ASA(-) SSk Hastalarında Yeni Organ Tutulumu Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre	31
Tablo 19-ASA(-) ve ASA(+) SSk Hastalarında Organ Tutulumunda Şiddetlenme Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre	32

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1-ASA (+) ve ASA(-) SSk Hastalarında Periferik Vasküler Tutulum, Deri ve Akciğer Tutulumu Şiddetinin Başlangıca Göre Değişimini Gösteren Boxplot Grafik	24
Şekil 2-ASA(+) ve ASA(-) SSk Hastalarında Genel, Eklem ve Kas Tutulumu Şiddetinin Başlangıca Göre Değişimini Gösteren Boxplot Grafik.....	25
Şekil 3 ASA(+) ve ASA(-) SSk Hastalarında GIS, Kalp ve Böbrek Tutulumu Şiddetinin Başlangıca Göre Değişimini Gösteren Boxplot Grafik.....	25
Şekil 4-Oto-antikör Pozitif SSk Hastalarında Yeni Organ Tutulumu Riski ve Yeni Organ Tutulumuna Kadar Geçen Süreyi Gösteren Sağkalım Eğrisi.....	29
Şekil 5-Oto-antikör Pozitif SSk Hastalarında Organ Tutulumunda Şiddetlenme Riski ve Organ Şiddetlenmesine Kadar Geçen Süreyi Gösteren Sağkalım Eğrisi.....	30
Şekil 6-ASA (-) ve ASA (+) SSk Hastalarında Yeni Organ Tutulumu Riski ve Yeni Organ Tutulumuna Kadar Geçen Süreyi Gösteren Sağkalım Eğrisi.....	31
Şekil 7-ASA(-) ve ASA(+) SSk Hastalarında Organ Tutulumunda Şiddetlenme Riski ve Organ Şiddetlenmesine Kadar Geçen Süreyi Gösteren Sağkalım Eğrisi	32

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACR	: Amerikan Romatoloji Cemiyeti
ANA	: Anti-nükleer antikor
ASA	: Anti-sentromer antikor
Anti-Scl-70	: Anti-topoizomeraz I
AZA	: Azatioprin
CMV	: Sitomegalovirüs
CYC	: Siklofosfamid
CREST	: Kalsinozis, Raynaud, özofagus dismotilitesi, sklerodaktili, telanjiektazi
CTGF	: Konnektif doku büyüme faktörü
DLCO	: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
EBV	: Epstein Barr virüsü
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ERA	: Endotelin reseptör antagonisti
EULAR	: European League Against Rheumatism
FVC	: Zorlu vital kapasite
GAVE	: Gastrik antral vasküler ektazi
GİS	: Gastrointestinal sistem
GÖR	: Gastroözofageal reflü

GÖRH	: Gastroözofageal reflü hastalığı
GWAS	: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IFA	: İndirekt Floresan Antikor
ILO	: İlioprost
IV	: İntravenöz
İAH	: İnterstisyel akciğer hastalığı
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
MHC	: Majör histokompabilite kompleksi
MKF	: Metakarpofalangeal
MMF	: Mikofenolat mofetil
MTX	: Metotreksat
NSIP	: Nonspesifik interstisyel pnömoni
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PDE-5	: Fosfodiesteraz tip 5
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
Pm/scl	: Polimiyozit/skleroderma
RF	: Raynaud fenomeni
RNP	: Ribonükleoprotein

RTX	: Ritüksimab
SRK	: Skleroderma renal krizi
SSk	: Sistemik skleroz
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekroz faktör
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü



ÖZET

Amaç: Sistemik Skleroz(SSk) tanısı konulmuş olan hastalarda otoantikorların hastalık seyrine etkisinin değerlendirilmesidir.

Yöntem: En az 12 ay süreyle takip edilen 206 SSk (189 kadın) hastasının verileri geriye dönük olarak tarandı; otoantikor varlığı (anti-nükleer antikor(ANA), anti-Sc170 ve anti-sentromer(ASA)), kümülatif olarak klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları önceden hazırlanan protokole kaydedildi. Otoantikor profilinin, hastalık şiddetinin zamanla değişimi (Medsger Şiddet İndeksi), takipte yeni organ tutulumu veya var olan organ tutulumunda şiddetlenme ve hastalıksız sağ-kalım (cox regresyon) üzerine olan etkisi değerlendirildi.

Bulgular: Hastalarda %2.9 (n=6) ANA(-), %27.7(n=57) ANA(+)(ENA)(-), %47.1(n=97), anti-Sc170(+) ve %22.3(n=46) ASA(+)'liği saptandı. Anti-Sc170(+)'liği yaygın deri tutulumu, interstisyel akciğer hastalığı(İAH) ve digital gangren ile ilişkiliydi ($p<0,001$, $p=0.006$ ve 0.009). ASA(+)'liği PAH ile ilişkili ($p=0,040$) ve yaygın deri tutulumu, İAH ve fleksiyon kontraktürüne karşı koruyucu bulundu ($p=0.001$, $p=0.012$ ve $p=0.008$). Hastalık şiddeti skorlarında, tüm otoantikor(+)'lerde genel, vasküler, deri, eklem, GİS ve İAH şiddetinde artış görüldü, kalp tutulumu şiddeti sadece anti-Sc170(+)'lerde artmıştı. ASA(+)'lerde daha uzun sürede yeni organ tutulumu ortaya çıktığı görüldü; PAH gelişimi daha sık ($p=0.007$), İAH gelişimi veya progresyonu daha azdı ($p=0.012$ ve $p=0.007$). Takibin 5. ve 8. yılında ASA(+)'lerin yarısında yeni organ tutulumu olmadığı, 8.yıldan itibaren $>\%80$ 'inde var olan organ tutulumunda şiddetlenme olabildiği, ACA(-) grupta ise 5.yılda $>\%67$ 'sinde ve 8.yılda $>\%80$ 'inde hem yeni organ tutulumu hem de var olan organ tutulumunda şiddetlenme olduğu saptandı.

Sonuç ve Öneriler: ASA(+) hastalar daha iyi prognoza sahip olarak kabul edilse de bazı hastalarda, özellikle 8.yıldan sonra, hastalık şiddetinin ve yeni organ tutulumunun artabileceği bilinmelidir. ANA veya anti-Sc170(+)'lerde ise hastağın seyrinin şiddetli olduğu ve hastalığın ilk 5 yılında çoğu hastada organ tutulumu veya kötüleşmesi olabileceği, bu nedenle de hastalığın erken döneminde dikkatli takibin ve etkin tedavinin gerekli olduğu düşünüldü.

Anahtar kelimeler: sistemik skleroz, otoantikor, anti-sentromer antikor, anti-Sc170

ABSTRACT

Purpose: The aim of this study was to evaluate the effect of autoantibodies on the course of the disease in patients with systemic sclerosis(SSc).

Method: Two-hundred and six SSc patients (189 females) who had a follow-up period of >12 months were enrolled into this retrospective study. Autoantibody status (anti-nuclear antibody (ANA), anti-Scl70 ve anti-centromere(ACA)), clinical, laboratory and radiologic findings of the patients were recorded into a predefined protocol. The effect of autoantibody profile on the progress of disease severity over time (Medsger Severity Index), new or worsening organ development and disease free survival (cox regression) were evaluated.

Results: Autoantibody profile were as follows; %2,9(n=6) ANA(-), %27,7 (n=57) ANA(+)(ENA neg), %47,1(n=97) anti-Scl70(+) and %22,3(n=46) ACA(+). Anti-Scl70 was found to be associated with diffuse skin involvement, interstitial lung disease (ILD) and digital gangrene($p<0,001$, $p=0.006$ and 0.009). ACA was associated with PAH($p=0,040$) and found to be protective against diffuse skin involvement, ILD and flexion contractures ($p=0.001$, $p=0.012$ and $p=0.008$). General, vascular, skin, joint, GIS, lung severity scores were worsened during follow-up period in all auto-antibody (+) groups. Cardiac severity scores were worsened in only anti-Scl70(+) group. Time to new organ development was found to be longer in ACA(+) patients. ACA positives more frequently developed PAH ($p=0.007$) and less frequently new or worsened ILD ($p=0.012$ and $p=0.001$). At 5.year of the follow-up, half of the ACA(+) patients did not have new or worsening organ involvement and at 8.year >80% of the ACA(+) patients developed worsening organ involvements. In ACA(-) groups, >67% and >%80 of the patients were found to have both new or worsening organ involvements at 5. and 8. years.

Conclusion: Although ACA(+) SSc patients are considered to have a better prognosis, these results demonstrated that some of these patients may have worsening disease severity and develop new involvements particularly after 8.year of the disease. ANA (+) or anti-scl70 (+) patients were found to have more severe disease and develop new or worsening organ involvements within first 5 years of follow up, these group of patients should be carefully monitored and intensely treated at early course of the disease.

Key Words: systemic sclerosis, autoantibody, anti-centromere antibody, anti-Scl70

GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik skleroz (SSk) otoimmün inflamasyon, vaskülopati, deri ve iç organların fibrozisi ile karakterize, yavaş ilerleyen, kronik seyirli, bir bağ doku hastalığıdır. Patogenezinde vaskülopati, doğal ve adaptif bağışıklığın aktivasyonu sonucunda deri, viseral organların fibrozisi ve organ yetmezlikleri görülmektedir. Vasküler ve fibrotik organ hasarı kronik morbidite ve mortaliteden sorumludur. Cilt, kas, iskelet sistemi, akciğer, kalp ve gastrointestinal sistem gibi birçok farklı organ ve sistemi etkileyebilir (1, 2).

Erkek cinsiyet, hastalığın ileri yaşta başlaması, yaygın deri tutulumu, Afrika-Amerika ırkı, akciğer tutulumu, anti-Scl70 antikorlarının varlığı kötü prognostik faktörler arasında yer almaktadır(2). SSk hastalarında mortalitenin en önemli nedenleri interstisyel akciğer hastalığı (İAH), pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), kardiyak tutulum ve skleroderma renal krizdir. Tüm bu bulguların, SSk'ye özgü antikorlar olarak tanımlanan anti-sentromer (ASA), anti-Scl70 ve anti-RNA polimeraz 3 gibi antikorlar ile ilişkili olduğuna dair veriler mevcuttur (3). SSk'a yönelik verilerin artmasıyla birlikte, otoantikor profilinin hastaların sınıflandırılması, hastalığın şiddetinin ve prognozunun öngörülmesi, progresyon açısından riskli hasta gruplarının tanımlanması, bu bilgiler ışığında takip ve tedavinin erken dönemde planlanmasında yol gösterici olacağı düşünülmektedir (1).

Çalışmamızın amacı SSk tanısı konulmuş olan ve İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları A.B.D, Romatoloji B.D'nda takip ve tedavi edilen hastalarda otoantikor profilinin hastalık bulguları ve seyrine olan etkisinin değerlendirilmesi ve mevcut literatür verileri ile karşılaştırılmasıdır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1.Sistemik Skleroz

1.1.1.Tanımı

Sistemik skleroz (SSk) otoimmün inflamasyon, vaskülopati, deri ve iç organların fibrozisi ile karakterize kronik seyirli bir bağ doku hastalığıdır. SSk’de cilt tutulumunun yanısıra kas-iskelet sistemi, akciğer, gastrointestinal sistem, kalp ve böbrek olmak üzere birçok farklı organ tutulumu bulunabilir(1-4).

1.1.2.Tarihçe

İlk kez Hipokrat tarafından gerilmiş ve kalınlaşmış derinin olduğu bir hastalıktan söz edilmiştir (5). İtalyan doktor Carlo Curzio ise 1753 yılında cildinde sertleşme şikayeti olan, özelliklerine göre skleroderma olduğu düşünülen bir vaka yayınlamıştır. Yunancada “sklero” sert, “dermis” ise deri anlamına gelmektedir. Skleroderma kelimesi ise ilk olarak 1836’da Milanolu bir doktor olan Fantonetti tarafından, cilt değişikliklerini tanımlamak için kullanılmıştır. Osler tarafından ‘Tıbbın İlkeleri ve Uygulaması’ adlı kitapta skleroderma hastalığının özellikleri, mortalitesi, renal ve pulmoner tutulumundan bahsedilmiştir. 1964’te ise Winterbauer CRST (kalsinozis, Raynaud fenomeni, sklerodaktili, telanjiektazi) sendromundan bahsetmiştir (6).

1.1.3.Epidemiyoloji

SSk en sık 30-50 yaşlar arasında ortaya çıkar. Kadınlarda 3-7 kat arasında daha sık olarak görülmektedir. Yıllık insidansı milyonda 18-20, prevalansı ise milyonda 100-300 arasındadır (2, 7). Türkiye’de yapılan bir çalışmada prevalans milyonda 222 olarak saptanmıştır (8). SSk insidans ve prevalansı coğrafi bölge ve toplumlara göre oldukça değişkenlik göstermektedir. Arjantin’de yapılan bir çalışmada insidans milyonda 21.1, prevalans ise milyonda 296 saptanmıştır. Tayvan’da yapılan bir çalışmada ise insidans milyonda 10.9, prevalans ise milyonda 56,3 olarak tespit edilmiştir (9).

1.1.4.Etiyoloji

SSk etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Bazı çevresel (çeşitli kimyasal maddeler ve bazı virüsler gibi) ve genetik faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. SSk, sklerodermalı ailelerde(%1,6), genel popülasyona(%0,026) göre önemli ölçüde sık görülmektedir (10). Bu da hastalığa eğilimde genetik katkının önemini göstermektedir. İkizler için SSk açısından konkordans oranı düşüktür (%4,7). Monozigotik ikizlerde (%90), anti-nükleer antikor (ANA) için konkordans oranı dizigotik ikizlerden (%40) daha fazladır (ANA titresi >1/40) (11).

Genetik yatkınlığı olan bireylerde bazı infeksiyöz ajanlarla (CMV, EBV, Parvovirüs B19, retrovirüsler, h.pylori gibi) SSk arasında ilişkili bulunmuştur. İnfeksiyöz ajanların endotelial hücre hasarı, süperantijen varlığı, mikrokimerik hücrelerin rolü veya moleküler taklit mekanizması yoluyla etyopatogenezine katkı sağlayabileceği düşünülmektedir(12-14)

SSk ile ilişkili olduğu düşünülen çevresel faktörlerden silikozis, epoksi rezinler, polivinil klorid, benzen, tolüen, trikloroetilen ve silika içeren meme implantlarıdır (2, 7). Silika maruziyeti erkeklerde SSk gelişmesi için bir risk faktörüdür (15, 16).

İspanya'da 1980'lerde SSk'ye benzer deri bulguları olan toksik yağ sendromu olarak adlandırılan bir epidemik sendrom görülmüştür. Bu sendromda akut miyalji, nöropati, ateş ve deri bulguları dikkat çekmiştir. SSk ile benzer deri özelliklerine sahip bu salgında kontamine koza tohumu yağlarının yenmesi sorumlu tutulmuştur (17). Eozinofili miyalji sendromu olarak isimlendirilen benzer bir salgın 1980'lerin sonunda Amerika'da görülmüştür. Bu hastalarda miyalji, eozinofili ve sklerodermaya benzeyen cilt lezyonları ortaya çıkmıştır. Bu epidemi L-triptofan tüketimi ile ilişkilendirilmiştir (18). Bazı ilaçlar SSk gelişimi ile ilişkilendirilmektedir. Bleomisin, pentazosin, kokain, dosetaksel, paklitaksel ve kokain kullanımı bunların başında gelmektedir (2, 19).

1.1.5.Patogenez ve Histopatoloji

Hastalığın patogenezi açısından üç mekanizmanın üzerinde durulmaktadır. Bunlar fibrozis, vaskülopati, sellüler ve humoral immünitedir.

1.1.5.1.Fibrozis

Birden fazla organı etkileyebilen fibrozis SSk'nin ayırt ettirici özelliklerinden birisidir. Fibroziste, fibroblastın miyofibroblasta dönüşümü önemli basamaklardan biridir. Fibroblastlar, fonksiyonel ve yapısal olarak bağ doku bütünlüğünü sağlayan mezenkimal hücrelerdir. Aktive olmaları sonucunda proliferere olurlar, göç ederler, kollajen ve diğer matriks molekülleri, büyüme faktörleri, kemokin ve sitokinleri salgırlar ve miyofibroblastlara differansiye olurlar. Normal şartlar altında fizyolojik onarım ve yenilenmeyi gerçekleştirirler. Patolojik fibrozis durumunda; fibroblastların proliferasyonu ve miyofibroblasta dönüşümü sürekli dir, ekstrasellüler matriks abartılı olarak yeniden yapılandırılır ve birikir, bunun sonucunda dokuda sertleşme gerçekleşir. TGF-beta uyarısı, IL-6, IL-13, Wnt ligandları, konnektif doku büyüme faktörü (CTGF), platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), lizofosfatidik asit, endotelin-1, hipoksi, ROS, trombin SSk'da devam eden fibroblast aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır. Dermis ve subkutan dokuda sertleşmenin yanısıra, miyokard, tendon kılıfları ve akciğerde görülen interstisyel tutulum SSk'deki fibrozis ile ilişkili bulgulardan bazılarıdır (2, 20)

1.1.5.2.Vaskülopati

SSk'da arter ve arteriyol kapillerinde endotel aktivasyonu, endotel hasarı ve bu hasar nedeniyle miyointimal hücrelerde proliferasyon oluşur. Bazal membran kalınlık artışı ve adventisyal tabakalarda fibrozis gelişir. Bu proliferasyon, arteriyollerde lümen oklüzyonuna yol açar, trombosit aktivasyonu olur. Endotelin hasarlanması sonucunda, PDGF ve tromboksan içeren trombosit alfa granüllerinin serbestleşmesi ile trombosit agregasyonu kolaylaşır. Fibroblastlar aktive olur ve ekstrasellüler matriks sentezi uyarılır ve vaskülopatiy e neden olur. Virüsler, süperoksit radikalleri, dolaşımdaki sitotoksik faktörler (proteazlar, kompleman, antiendotelial hücre antikoları) vasküler hasar gelişimine katkıda bulunabilir. Vaskülopati sonucunda kronik doku hipoksisi oluşur. Raynaud fenomeni, dijital ülserler, skleroderma renal kriz, pulmoner hipertansiyon, telenjiyektazi, tırnak dibindeki kapilleroskopik anormallikler vaskülopatinin klinik işaretlerinden bazılarıdır (2, 20, 21).

1.1.5.3.İmmün Sistem Aktivasyonu

Hücrel İmmünite

SSk patogeneğinde immün aktivasyon büyük öneme sahiptir. Erken dönemde aktive T lenfositleri, monosit ve makrofajlar etkilenen organlarda birikir. T hücrelerinin aktivasyonunun yanı sıra, B hücrelerinin homeostazındaki bozukluk otoantikorların üretimine ve fibrotik sitokinlerin sekresyonuna yol açarlar (22). Bununla birlikte birçok çalışma da SSk patogeneğinde T ve T helper hücrelerinin rolünü de vurgulamaktadır. Th2 hücreleri IL-13 ve IL-4 dahil olmak üzere pro-fibrotik sitokinleri üretirler, fibroblastların aktivasyonunu ve miyofibroblastlara farklılaşmasını sağlarlar. Th17 hücreleri hem fibrozis, hem de vasküler bozuklukla ilişkilendirilmiştir. Vasküler hasarı başlatan ve fibrozise neden olan TGF-beta salınımı ve pro-fibrotik IL-2, IL-4 ve IL-6 salınımı da artmıştır (23-25).

Humoral İmmünite

Çoklu antijenik spesifiteye sahip olan serum otoantikorları neredeyse tüm SSk hastalarında saptanabilmektedir. SSk’de saptanan antikorlar tanı, hastalık sınıflandırması, prognoz, organa özgü komplikasyonları öngörmeye yardımcı olmaktadır. Bu otoantikorlar oldukça spesifik olma eğilimindedir ve belirli hastalık fenotipleri ile ilişkilidir. Anti-Topoizomeraz-I (anti-Scl70), ASA ve anti-RNA polimeraz III SSk’ye özgün kabul edilen otoantikordandır. Anti-Scl70, ASA, anti-RNA polimeraz I ve III gibi bazı antikorlar intrasellüler proteinlere karşı iken, diğerleri trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü, fibrillin-1 ve matriks metalloproteazlarına karşı oluşmaktadır. Anti-Scl70 otoantikorları direkt olarak fibroblastlara bağlanabilirler.(3, 7, 20-22)

SSk’deki otoantikorların oluşumunu açıklamak için çeşitli hipotezler oluşturulmuştur. Örneğin anti- Scl70 gibi otoantikorlar, ROS varlığında proteolitik bölünme sonucunda immün bağışıklığı bozan kriptik epitopları açığa çıkarabilirler. Diğer potansiyel mekanizmalar ise virüsler ile moleküler benzerlik, kronik B hücre hiperreaktivitesi, otoantijenik peptitlerin ekspresyon değişikliği olabilir. Ayrıca ekstrasellüler matriks komponentleri, hücre yüzey reseptörleri, fibroblastlar ve endotelial hücrelere karşı antikorlar saptanmıştır. Bu antikorlar hedef hücre aktivasyonu ya da invitro apoptozu indükleyebilirler (7).

1.1.6.Genetik Faktörler

SSk'nin birinci derecede yakınlarda %1,6 sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (10). Anjiotensin dönüştürücü enzim, nitrik asit sentetaz, endotelin-1, B hücre belirteçleri (CD19), transforming büyüme faktörü β , CTGF, fibronektin, fibrillin, IL-1 α , IL-4, TNF- α , HLA sınıf II genleri ile ilişki saptanmıştır (23).

GWAS'ta çalışmalarında SSk'nin HLA bölgeleri ilişkili olduğu bildirilmiştir(26) Doğal bağışıklıkta (IRF5, IRF7 VE TLR2), T ve B hücrelerinin aktivasyonunda (CD247, TNFAIP3, STAT4 ve BLK) ve NF-KB yolunda (TNFAIP3 ve TNIP1) SSk ile ilişkili olduğu düşünülen gen varyantları tanımlanmış; CSK, DDX6, DNASE1L3 ve GSDMA/B'nin vasküler ve fibrotik komponentler ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (27).

1.1.7.Tanı ve Sınıflandırma

Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından 1980 yılında SSk için sınıflandırma kriterleri belirlenmiştir. Bu kriterlerde 1 majör ya da en az 2 minör kriter varlığının %97 duyarlılık, %98 özgüllükle sınıflandırmayı sağladığı bildirilmiştir (tablo 1)(28). Leroy ve ark. SSk hastalarını cilt tutulumun yaygınlığına göre sınırlı cilt tutulumlu ve yaygın cilt tutulumlu SSk olarak sınıflamış; kapillaroskopide skleroderma bulgusu varlığı da bu sınıflamaya eklenmiştir (tablo 2)(29).

Kapilloroskopik değişikliklerin ve otoantikörlerin 1980 sınıflandırma kriterlerinde yer almaması nedeniyle, bu kriter seti erken dönem SSk tanısında yetersiz kabul edilerek 2013'de yeni sınıflandırma kriterleri oluşturulmuş, total skoru ≥ 9 olan hastalar SSk olarak sınıflandırılmıştır (tablo 3) (30).

Tablo 1 -1980 ACR Sınıflandırma Kriterleri

MAJÖR KRİTERLER
- Parmaklarda ve metakarpofalangeal ya da metatarsofalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte simetrik kalınlaşma, sertleşme ve indurasyon bulunması. (Bu değişiklikler ekstremitelerin tümünü, yüz - boyun ve gövdeyi etkileyebilir).
MİNÖR KRİTERLER
- Sklerodaktili - Dijital pitting skar ya da pulpa atrofisi - Bibaziller pulmoner fibrosis

Tablo 2-Leroy Kriterleri

ISSc	Raynaud fenomeni +birisi: Kapillarskopide Skleroderma paterni veya SSk spesifik antikor varlığı Kapillarskopide Skleroderma paterni ve SSk spesifik antikor varlığı
lcSSc	ISSc + distal deri değişiklikleri
dcSSc	ISSc + proksimal deri değişiklikleri

Tablo 3-2013 ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri

Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması (yeterli kriter)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (yanlızca yüksek olanı skorlayın)	Şiş (puffy) parmaklar	2
	Sklerodaktili	4
Parmak ucu lezyonları (yanlızca yüksek olanı skorlayın)	Parmak ucu ülserleri	2
	Pitting skar	3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
PAH ve/veya İnterstisyel Akciğer Hastalığı (maksimum skor 2)	PAH	2
	İnterstisyel Akciğer Hastalığı	2
Raynaud fenomeni		3
Sistemik skleroz ilişkili otoantikorlar (maksimum skor 3)	Anti-sentromer Anti-Scl 70 Anti-RNA polimeraz III	3

ACR: Amerika Romatoloji Derneği, **EULAR:** Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği, **MKF:** metakarpofalangeal, **İAH:** İnterstisyel akciğer hastalığı, **PAH:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon, **RNA:** Ribonükleik asit

1.1.8. Hastalık Alt Tiplerinin Sınıflandırılması

Skleroderma spektrumu hastalıklar içinde lokalize skleroderma formları ve SSk yer alır(Tablo-4) (2). Lokalize skleroderma formlarında vazospastik ataklar ve yapısal vasküler

veya iç organ tutulumu olması beklenmez ancak lokalize formda cilt lezyonları bazen SSk hastalarına eşlik edebilir. SSk birçok farklı klinik fenotipe sahip heterojen bir hastalıktır.

Tablo 4-Skleroderma Spektrumu Hastalıklar

Lokalize Skleroderma	Sistemik Skleroderma
-Morfea -Lineer Skleroderma	-Sınırlı cilt tutulumlu SSk -Yaygın cilt tutulumlu SSk -Sine Skleroderma -Overlap sendromlar

Sınırlı deri tutulumlu SSk’de, cilt tutulumu diz ve dirseklerin distali ile yüzde sınırlı iken yaygın deri tutulumlu SSk’de, diz ve dirseklerin distalinden proksimaline ilerler ve gövdede de cilt tutulumu vardır. Sine skleroderma ise deride kalınlaşma veya sertleşme bulguları olmayan ve SSk ile ilişkili organ tutulumunun ön planda olduğu SSk hastaları için kullanılan bir terimdir, %5’den az sıklıkta rastlanan nadir bir SSk formudur. Yaygın deri tutulumlu SSk’de iç organ tutulumu genellikle daha erken dönemde ortaya çıkar. Hastaların %30-40’ında anti-scl70 pozitifliği görülür ve sağ-kalım daha kötü olarak kabul edilmektedir(2, 27, 29).

Raynaud fenomeni olan bir olguda ASA veya anti-Scl70 gibi SSk’ye özgü antikorlardan birinin pozitif saptanması veya kapilleroskopik bir anormalliğin bulunması durumunda erken dönem SSk açısından dikkatli olunmalıdır. Bu olgular SSk’nin diğer organ tutulumlarının gelişimi ile ilişkili yakın takip edilmelidir. SSk, overlap sendromlarda diğer bağ doku hastalıklarıyla birlikte görülebilir (26).

1.1.9. Klinik Bulgular

Sistemik skleroz farklı organ ve sistemleri etkileyebilen otoimmün bir hastalıktır. Raynaud fenomeni ve gastro-özofageal reflü SSk seyrinde erken görülen bulgular arasındadır. Cilt ile ilgili bulgular ön planda olsa da hastalığın kas-iskelet sistemi, akciğer, gastrointestinal, kardiyak ve böbrek tutulumu gibi diğer organ tutulumları ile ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Yaygın deri tutulumlu ve sınırlı deri tutulumlu SSk hastalarının hastalık prezentasyonu farklı olabilir (Tablo 5).

Yaygın deri tutulumlu hastalarda Raynaud fenomeni ile diğer hastalık belirtilerinin ortaya çıkması arasındaki zaman genellikle kısadır ve birkaç ay içinde olabilir. Elde veya parmaklarda şişme (puffy fingers) ve ciltte kaşıntı erken (ödematöz) dönemin bulguları olarak ortaya çıkabilir. Deri tutulumu parmakların distalinden başlayarak ekstremiteler proksimaline doğru ilerler, yüz, gövde ve karın cildi etkilenebilir. Deride hiperpigmentasyon alanları, tendon krepitasyonları ve eklemlerde ve tendonlarda hareket kısıtlılığı görülebilir(31, 32). Takip sırasında ilk 5 yılda inflamatuvar fazdan fibrotik faza geçiş olabilir. Fibrozis, dermis tabakasında başlar. Terlemede azalma, kıllarda dökülme, yağ atrofisi görülebilir. İlerleyici cilt tutulumu fibrozis fazına geçişten sonra atrofik ve kemiğe yapışık hale gelebilir. Eklemlerde fleksiyon kontraktürleri görülebilir. Destekleyici eklem yapılarındaki fibroze bağlı olarak bilekler, dizler, omuzlar, ayak bilekleri, kalça kuşağı etkilenebilir. Cilt değişikliklerine sıklıkla iç organ tutulumunda progresyon eşlik edebilir. Özellikle akciğer tutulumu ilk yıllarda ortaya çıkıp progresif olabilir(32).

Sınırlı deri tutulumu olan SSk hastalarında Raynaud fenomeni ile diğer hastalık belirtileri (GÖRH, telenjiyektazi, yumuşak doku kalsifikasyonları gibi)'nin ortaya çıkması arasındaki zaman uzundur ve bazen yıllarca sürer. Bu hastalarda periferik vasküler tutulumun daha şiddetli seyredebileceği ve hastalık süresi arttıkça pulmoner arteriyel hipertansiyonun gelişimi açısından daha dikkatli takip gerektiği bilinmektedir. Yaygın deri tutulumu olan hastalara kıyasla daha az sıklıkta olsa da iç organ tutulumunun görülebileceği bilinmeli, majör organ tutulumu açısından gözden geçirilmeli ve dikkatli takip edilmelidir(1, 2, 31).

Tablo 5-Yaygın deri tutulumlu ve sınırlı deri tutulumlu SSk hastalarının Özelliklerinin Karşılaştırılması

Özellikleri	Sınırlı deri tutulumlu SSk	Yaygın deri tutulumlu SSk
Raynaud Fenomeni	Cilt tutulumundan yıllar önce başlangıç	Cilt tutulumuyla eş zamanlı başlangıç
Cilt tutulumu	Sinsi başlar, yavaş ilerler	Hızlı başlar, hızlı ilerler
Kalsinozis Kutis	Sık, belirgin	Daha nadir, hafif
Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon	Sık ve geç görülür	Oluşabilir ve pulmoner fibrozis ile ilişkilidir
Skleroderma Renal Kriz	Çok nadir	%15 hastada
İnterstisyel akciğer hastalığı	Daha nadir, hafif , yavaş ilerleyici	Sık, şiddetli, hızlı ilerleyici
Daha sık görülen spesifik otoantikorlar	Anti-sentromer	Anti-topoizomeras-I Anti-RNA polimeraz III

1.1.9.1.Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni (Rf), soğuk ortam ve duygusal stres tarafından tetiklenen dijital arterin abartılı bir vasküler yanıtıdır. Sempatik sinir sisteminin aşırı aktivasyonu ve bunun sonucunda parmaklarda epizodik vazokonstriksiyon sonucunda oluşur. Rf, primer ve sekonder olmak üzere iki kategoride sınıflandırılır. Primer Rf soğuk ve emosyonel stresle tetiklenen vasospastik ataklardır ve kadınlarda daha sık görülür, otoantikorlar negatiftir ve kapilleroskopik bulgular normaldir. Sekonder Rf ise SSk ve bağ dokusu hastalıkları, bazı hematolojik ve endokrinolojik hastalıklar, bazı meslek hastalıkları, bazı ilaçlar (atenolol, sisplatin, bleomisin gibi) sonucu olarak ortaya çıkabilir (2, 7).

SSk ile ilişkili sekonder Rf, klinik olarak daha şiddetlidir ve kritik iskemi ile komplike olabilir. SSk hastalarında >%90 üzerinde bildirmiştir. Ataklar soğuğa maruziyet, ısıda azalma, vibrasyon ve emosyonel stres sonucunda tetiklenebilir ve ciltte sırasıyla solukluk, siyanoz ve eritem şeklinde üç renk değişikliği oluşur. Bunlar dijital arterler, pre-kapiller arteriyoller, kutanöz arteriyovenöz şantlarda oluşan vazokonstriksiyon, iskemi ve perfüzyondan oluşan patolojik mekanizmalar sonucunda oluşur. Uygun şekilde tedavi edilmediğinde devam eden ağrılı episodlar, tekrarlayan iskemi-reperfüzyon nedeniyle damar düz kaslarında proliferasyon ve uzun dönemde obliteratif vaskülopatiye neden olabilir. Sonuçta sirkülasyonun en zayıf olduğu parmak uçlarında kritik iskemik lezyonlar olan dijital ülser ve dijital nekroz gelişebilir.

SSk seyrinde dijital ülser %40-75, dijital gangrene ise <%10 sıklıkta bildirilmiştir. Kritik dijital iskemiye bağlı parmak uçlarında doku kayıpları olabilir(1, 31, 33).

1.1.9.2.Cilt Bulguları

SSk'nin en sık gözlenen ve karakteristik bulgusu cilt kalınlaşmasıdır. 2013 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerinde el parmaklarındaki deri sertliğinin metakarpofalangeal eklemlerin proksimaline uzanması skleroderma tanısı için yeterli bir kriter olarak sayılmıştır (30). Etkilenen alanlarda kaba, sıkı ve kalın bir cilt yapısı görülür. Gövde ve ekstremitelerde hiperpigmentasyon olabilir. Bazı hastalarda ise hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon alanları (tuz-biber görüntüsü) görülebilir. Yaygın deri tutulumlu hastalarda diz ve dirseklerin proksimalinde, yüz, gövde ve karın bölgesinde cilt tutulumu varken, sınırlı deri tutulumlu hastalarda diz ve dirseklerin distalinde ve yüzde tutulum görülür. CREST sendromu; kalsinozis, Raynaud fenomeni, özofageal dismotilitesi, sklerodaktili ve telanjiektazisi olan sınırlı deri tutulumlu SSk hastalarını ifade etmede kullanılan bir terimdir(1, 31, 34).

Yaygın cilt tutulumu olan SSk hastalarında cilt kalınlaşmasını değerlendirilmesi ve takibinde mauyene ile değerlendirilen modifiye Rodnan cilt skoru standart hale gelmiştir. Vücut yüzeylerinden 17 farklı alanda ciltteki kalınlaşması 0 (normal)'dan 3 (çok kalın)'e derecelendirilerek puan verilir, tüm bölgelerin puanı toplanarak toplam skor elde edilir (maksimum skor 51 puan). Hastalığın takibinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır(1, 34).

Yüz; gergin ve parlak olması, ağız açıklığının azalmış ve cilt kırıksıklıkların azalması nedeniyle maske yüz ya da fare yüz olarak da adlandırılır. Ağız çevresindeki radial kırıksıklıkların belirginleştirdiği ince dudaklar görülür. Ağız etrafındaki büzüşme belirginleşir ve ağız açıklığı belirgin olarak azalabilir. Mikrostomi oral hijyeni ve yemek yemeyi engelleyebilir. Periodontal hastalıklar ve diş çürükleri görülebilir(1, 2).

Özellikle sınırlı deri tutulumlu SSk'de ciltte ve mukozalarda telanjiektaziler sık görülür. Telanjiektaziler dermal kapiller genişlemeye bağlı olarak yüz, eller, boyun, ön kol, karın, göğüs, omuzlar ve bacaklarda görülebilir. Özellikle ASA pozitifliği olan sınırlı deri tutulumu olan hastalarda subkutan kalsinozis görülebilir. Subkutan dokuda kronik inflamasyon ve hipoksiye bağlı olarak olan ufak lezyonlardan büyük kümelere kadar değişen boyutları olan bu

birikimler kalsiyum hidroksiapatit kristallerinden oluşur ve direk grafilerde görülebilir Kalsinozis veya fleksiyon kontraktürü bölgelerinde iskemik karakterde bası ülserleri görülebilir(35).

1.1.9.3.Gastrointestinal Tutulum

SSk'de tüm gastrointestinal sistemde tutulum olabilir. Anormal motilite sonucunda özefagus, mide, ince ve kalın barsaklar etkilenebilir. Ağız boşluğu ile ilgili olarak kserostomi, ağız açıklığından azalma, periodontal hastalıklar, mandibuler kondillerin rezorpsiyonu görülebilir. Pirozis, disfaji ve regürjitasyon oldukça sıktır; gastroözefageal reflü (GÖR), alt özefageal sfinkterin basıncının azalması, özefagus alt 2/3'ünde azalmış motilite ve gastrik boşalmanın gecikmesi ile olabilir. GÖR semptomları az bile olsa hastalarda gastroskopide ciddi özefajit bulguları olabilir. GÖR tedavi edilmezse özofageal striktür, kanamaya neden olabilen özofageal ülserasyon ve Barrett özefagusuna neden olabilir. Barrett özefagusu artmış adenokarsinom riski ile ilişkili olduğundan takip gerektirir. GAVE ve mide duvarındaki A-V malformasyonlardan kaynaklanan kanama görülebilir(2, 36).

Düz kas atrofisi sonucunda normal barsak motilitesi bozulur. Birbirini izleyen konstipasyon ve diyare atakları görülebilir. İntestinal motor fonksiyonda bozulma sonucunda intestinal psödoobstruksiyon, pnömatozis koli intestinalis, bazen barsak perforasyonuna kadar görülen tablolara yol açabilir. SSk hastalarında görülebilen bozulmuş motilite nedeni ile bakteriyel aşırı çoğalma görülebilir. Bunun sonucunda tekrarlayan ishaller ve hastalarda vitamin B12, vitamin D, yağ ve protein malabsorbsiyonu görülebilir. Kolon tutulumu sonucunda fekal inkontinans, konstipasyon ve rektal prolapsus görülebilir. Karaciğerde tutulum nadir görülmekle birlikte primer biliyer siroz ile sınırlı deri tutulumlu SSk birlikteliği görülebilmektedir(2, 31, 36).

1.1.9.4.Pulmoner Tutulum

Pulmoner tutulumun iki önemli bulgusu interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve pulmoner hipertansiyon (PH)'dur. Gastroözefageal reflüyü komplike eden aspirasyon pnömonisi, obliteratif bronşiolit, göğüs duvarı fibrozisine bağlı olarak görülen restriktif solunum hastalığı, spontan pnömotoraks, pulmoner hemoraji ve ilaca bağlı akciğer toksisitesi ise daha az sıklıkla görülmektedir(2, 31, 37).

İAH genellikle yaygın deri tutulumlu SSk hastalarında hastalığın ilk yıllarında gelişmektedir. Pulmoner hipertansiyon ise genellikle hastalığın uzun dönem komplikasyonları arasında yer alır. SSk hastalarının restriktif tipte ventilasyon bozukluğu sık görülmesine karşın, %10-20'sinde ciddi İAH gelişmektedir. İAH gelişmesinde önemli olan risk faktörleri yaygın cilt tutulumu, anti-Scl70 antikorlarının varlığı, erkek cinsiyet, Afrika-Amerika ırkı, şiddetli GÖR, başlangıç FVC ve DLCO'de düşüklüktür. SSk'de en sık görülen İAH bulgusu nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP)'dir(2, 7, 31, 37).

SSk'de pulmoner hipertansiyon sıklığı %12-25 civarında bildirilmiştir. PH, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) (grup 1 PH) nedeniyle izole olabileceği gibi İAH (grup 3 PH) veya kardiyak tutulumla bağlı (grup 2 PH) olarak da ortaya çıkabilmektedir. PAH için öngörülen risk faktörlerinden bazıları ASA antikor pozitifliği, ileri yaşta hastalık başlangıcı, uzun hastalık süresi, U1-RNP, U3-RNP ve B23 antikorlarının saptanmasıdır. Önemli mortalite nedenlerinden bir tanesidir(2, 3, 31, 37).

1.1.9.5.Renal Tutulum

SSk'de kronik ilerleyici olmayan proteinüri, ilerleyici olmayan orta derecede glomerüler filtrasyon oranının azalması ve hipertansiyon sık tespit edilebilmektedir. SSk hastalarının %5'inde skleroderma renal kriz (SRK) görülmektedir. Renal kortikal arterlerin vaskülopatisi ve renal arkuat arterlerin lümeninde daralmaya bağlı olarak görülen SRK tedavi edilmezse hızla renal yetmezlik, malign hipertansiyon ve ölüme yol açabilmektedir(1, 31, 38).

SRK, ani ortaya çıkan kan basıncında yükselme, akut böbrek yetmezliği, baş ağrısı, hipertansif retinopati ile ilişkili bulanık görme ve ensefalopati ve/veya eşlik eden trombotik mikroangiopati bulguları ile prezente olabilir. SRK, yaygın cilt tutulum olan hastalarda daha sık olarak görülmektedir. Yeni başlayan yaygın cilt tutulumlu SSk, erkek cinsiyet, Afrika-Amerikan ırkı, ilerleyici cilt tutulumu, glukokortikoid tedavi ve anti-RNA polimeraz III antikor pozitifliği SRK gelişimi açısından riskli kabul edilmektedir. ASA pozitifliği ise SRK açısından düşük riskli kabul edilmektedir. Tedavide renal damarlarda vazodilatasyonun sağlanması ve renal iskeminin azalmasına yönelik ACE inhibitörü ilaçların hızlıca başlanması sağ-kalımı artırdığı bildirilmiştir(2, 31, 38).

1.1.9.6.Kardiyak Tutulum

SSk'de kalp tutulumu morbidite, mortalite ve prognoz açısından önemli bir yere sahiptir. Miyokard, perikard, endokard tutulumu olabilir. Yaygın cilt tutulumlu SSk'de kardiyak tutulum daha sık olarak görülmektedir. Perikardit, iletim bozuklukları, perikardiyal efüzyon, konjestif kalp yetmezliği, taşikardiler görülebilir. Belirgin kardiyak tutulum kötü prognostik faktördür. Postmortem çalışmalarda hastaların çoğunda miyokardiyal fibrozis gözlenmiştir. Hastaların yarısında ventriküler aritmiler, değişik derecelerde kalp blokları ve atriyal aritmiler görülebilir(1, 2, 31, 39).

1.1.9.7.Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

SSk'de kas ve iskelet sistemi tutulumu semptomları hafif artraljilerden, çok nadir olarak görülen dirençli artrite kadar değişebilmektedir. Derinin sertliğine sekonder olarak fleksiyon kontraktürleri ortaya çıkabilir. Özellikle yaygın cilt tutulumlu SSk'de eklem mobilitesi bozulabilir. SSk'de eklem inflamasyonu sık değildir. Karpal tünel sendromu görülebilir. Yaygın fibrozis ve tendon çevresindeki alanların etkilenmesine bağlı olarak tendon sürtünmesi ortaya çıkabilir ve kötü prognoza işaret eder. Hastalarda miyozit eşlik edebilir. Eklemlerin üzerinde subkutan kalsinozis görülebilir(1, 2, 31, 40).

1.1.9.8.Diğer Tutulumlar

SSk hastalarında sikka kompleksi sık olarak görülmektedir. Hastalarının %20-25'inde Sjögren sendromu eşlik edebilir. Bu hastalardan minör tükürük bezi biopsisi yapıldığında fokal lenfositik infiltrasyondan ziyade fibrozis görülmektedir. Tiroid bezi fibrozisine bağlı olarak hipotiroidi, fibrozis ve vaskülopatiye bağlı olarak trigeminal nöropati görülebilir. Erkek hastalarda fibrozis ve vasküler yetersizlik nedeniyle erektil disfonksiyon görülebilmektedir. Bazı malignite tipleri (meme kanseri, akciğer kanseri ve dil kanseri vb) SSk hastalarında daha sık olarak bildirilmiştir(1, 31).

1.1.10.Laboratuvar

Genel laboratuvar değerlendirmede; SSk hastalarında en sık görülen anemi kronik hastalık anemisi. Hastalarda demir eksikliği anemisi, bakteriyel aşırı gelişim nedeniyle de B12, folik asit eksiklikleri ve bunlara bağlı anemi de görülebilir. SRK varlığında trombotik

mikroanjiopatik anemi görülebilir. Eritrosit sedimentasyon hızının yükselmesi durumunda olası nedenlerin ekarte edilmesi gerekir(1, 2, 31).

SSk'ye spesifik kabul edilen antikorlar ASA, anti-Scl70 ve anti-RNA polimeraz III antikorlarıdır(30). Antinükleer antikorlar(>1/160 ve nükleoler pattern) SSk hastalarının >%95'inde pozitiftir. Anti-Scl70 antikorları, yaygın deri tutulumlu ve interstisyel akciğer hastalığı olan SSk hastalarında daha sık olarak görülür. Anti-Scl70'nin, ilk yıllarda ilerleyici cilt tutulumu ve SRK riski ile bulunmuştur, uzun dönemde prognozun kötü olduğu bildirilmektedir(3, 7, 34). ASA antikorları sınırlı deri tutulumlu SSk hastalarında daha sık, yaygın deri tutulumlu SSk hastalarında ise nadir olarak bildirilmektedir. CREST sendromunun özelliklerine sahip olabilir, dijital ülser, gangren veya amputasyon görülebilir. Bu grupta İAH, kardiyak tutulum ve renal kriz daha az sıklıkta görülür, uzun dönemde PAH gelişimi bakımından risklidir. ASA antikorları genellikle olumlu bir prognozun göstergesidirler (1, 3, 7, 31). Anti-RNA polimeraz III antikorları yaygın deri tutulumlu SSk hastalarında daha sık olarak tespit edilmektedir ve SRK, yaygın cilt tutulumu, gastrik antral vasküler ektazi ve malignite ile ilişkili olarak bulunmuştur(2, 7, 41-44).

Diğer otoantikorlarda anti-Th/To antikorları ve anti-PM/Scl antikorları sınırlı cilt tutulumu ile, anti-U3-RNP ise yaygın cilt tutulumu ile ilişkili bulunmuştur. Anti-Th/To pozitifliğinin İAH ve PH gelişimi açısından riskli olduğu bildirilmiştir. Anti-U3-RNP ise PAH, İAH, skleroderma renal kriz ve daha yüksek oranda iç organ tutulumu ile ilişkili bulunmuş, kötü prognoz göstergesi olarak bildirilmiştir. Anti-PM/Scl, anti-Ku, anti-U1-RNP antikorları esas olarak overlap sendromu olan hastalarda görülmektedir. Anti-PM/Scl inflamatuvar kas hastalığı ve İAH riski ile, anti-Ku pozitifliği kas ve eklem tutulumu ile, anti-U1-RNP ise mikst konnektif bağ doku hastalığı ile, nadir olmakla birlikte anti-B23 PAH ile ilişkili bulunmuştur. SSk hastalarının yaklaşık %11 kadarında ANA'nın negatif olarak sonuçlanabileceği bildirilmiştir (7).

1.1.11.Tedavi

SSk'de tedavi organ tutulumu ve hastalığın şiddetine göre planlanır. Periferik vasküler tutulumun tedavisinde amaç; Rf sıklığını ve şiddetini azaltmak, iskemik komplikasyonları önlemek, dijital ülser veya gangren oluşumu gibi şiddetli vaskülopati bulguları varlığında iyileşmeyi sağlamak ve progresyonu engellemektedir. Rf olan SSk hastalarında hasta

bilgilendirilmelidir ve genel önlemler (soğuk, stres, sigara ve vazospastik ilaçlardan korunma, kıyafetlerin ekstremiteleri koruyucu özellikte olması vb.) anlatılmalıdır. İlaç tedavisinde ilk basamak tedavi dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleridir. Dirençli Rf'de oral fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE-5-inh) veya İV prostaglandin analogları kullanılabilmektedir. Dijital ülser varlığında, ülser iyileşmesine yönelik IV prostaglandin analogları ve PDE-5-inh, tedaviye rağmen dirençli çoklu dijital ülser olan SSk hastalarında yeni ülser oluşumunu engellemeye yönelik endotelin-1 reseptör antagonistleri kullanılmaktadır(45, 46).

Erken deri tutulumunun tedavisinde ilk tercih edilecek ajan MTX'dir. MTX'in erken diffüz SSk'da cilt skorunda iyileşme sağladığı gösterilmiştir. Ancak diğer organ tutulumları üzerine MTX'in faydalı etkileri saptanmamıştır MMF'in de deri üzerine olumlu etkileri bazı klinik araştırmalarda gösterilmiştir(45). MTX ve MMF dirençli vakalarda ise siklofosfamid (SF) kullanılabılır, bazı randomize kontrollü çalışmalarda SF'in cilt değişikliklerini iyileştirdiği gösterilmiştir(46). AZA ile ilgili deri tutulumunun tedavisinde tek başına etkinlik değerlendirilen bir çalışma bulunmamaktadır. Siklofosfamid ile yapılan indüksiyon tedavilerinin devamında AZA idame edici bir ajan olarak verilmiştir. AZA günlük pratikte hafif deri ve akciğer tutulumu olan sistemik skleroz hastalarında kullanılmakta olan bir ilaçtır. Erken cilt tutulumunun inflamatuvar semptomlarında düşük doz glukokortikoid tedaviler etkilidir. Tutukluk ve ağrıyı azaltabilir, ancak hastalığın cilt ve organ tutulumunun progresyonunda bir faydası bulunmamıştır. Yüksek dozlarda glukokortikoid kullanımı ise renal kriz riskinde artış ile ilişkilidir(1, 2, 31).

Cilt tutulumu beraberinde İAH varlığında cilt tutulumunda genellikle MMF ön planda kullanılırken, artrit ve miyoziti olan vakalarda cilt tutulum için genellikle öncelikle MTX denenmektedir. Bu tedavilere dirençli vakalarda ise genellikle SF kullanılmaktadır. Dirençli yaygın cilt tutulumunda beraberinde İAH varlığında, B hücre depleksiyon tedavisi olan rituksimab ve IL-6 blokeri tocilizumab kullanılabılır(47). Yumuşak doku kalsifikasyonlarında hiçbir tedavinin etkinliği gösterilememiştir(35). Eklem tutulumunda NSAİİ, düşük doz prednizolon, metotreksat verilebilir(46).

İAH tedavisinde, siklofosfamid ve MMF pulmoner fonksiyonlarda kaybı koruduğu gösterilmiştir(45). SF kullanımında kümülatif toksik etkileri bakımından (kemik iliği supresyonu, mesane kanseri, fırsatçı enfeksiyonlar, hemorajik sistit, prematür ovaryan

yetmezliği ve maligniteler) dikkatli olunmalıdır (2). Hızlı ilerleyen akciğer tutulumu ve organ yetmezliği riski yüksek olan SSk hastalarında hematopoetik kök hücre transplantasyonunun etkili olduğu gösterilmiştir, bununla birlikte işlem ile ilgili yüksek mortalite riski nedeniyle seçilmiş hastalarda ve tecrübeli merkezlerde uygulanmalıdır(48). Hematopoetik kök hücre naklinin deri tutulumunda iyileşme ve akciğer fonksiyonlarında stabilizasyon sağladığını gösteren çalışmalar mevcuttur(48, 49). Dirençli akciğer tutulumu varlığında inflamatuvar özellikler ön planda giden hastalarda rituksimab, fibrotik özellikler ön planda olan hastalarda antifibrotik ajan tirozin kinaz inhibitörü nintedanib kullanılabilir(47).

PAH tedavisinde endotelin reseptör antagonistleri (ambrisentan, bosentan, masisentan), PDE5-i (sildenafil, tadalafil), guanilat siklaz stimölasyonu yapan riociguat, prostasiklin analağları (iloprost, treprostinil, selexipag) kullanılabilir. Şiddetli PAH (Class 3-4) varlığında IV epoprostenol verilebilir(45, 46).

SRK tedavisinde ilk basamak tedavi ACE inhibitörleridir. Komplikasyonların varlığına göre semptomatik tedavi, gereken hastada hemodiyaliz uygulanmalıdır(38, 45, 46). Kardiyak tutulumun tedavisinde, diğer organ tutulumları da göz önünde bulundurularak önce immunsupresif tedavi planlanmalı (steroid, MMF, SF), kardiyomiyopati veya ritim problemlerinin varlığına göre uygun semptomatik tedavi düzenlenmelidir(46).

GÖR, SSk hastalarında sık rastalanan bulgudur ve tedavisinde hasta bilgilendirilmesi ve genel önlemlerin (yatak başının yükseltilmesi, doğru besin seçimleri ve öğün miktarının az olması vb.) anlatılmasını takiben, proton pompa inhibitörleri başlanabilir. Bazen H2 blokerleri ile kombine vermek gerekebilir. GAVE durumunda ise lazer fotokoagölasyon yapılabilir. Motilite bozukluğu nedeniyle görülebilen bakteriyel aşırı gelişime yönelik intermitan antibiyotik kullanımı (metronidazol, tetrasiklin ve eritromisin vb) gerekebilir(2, 36, 45, 46).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 14.09.2021 tarih ve 466080 sayılı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Faköltesi etik kurulu onayı alınarak yapılmıştır

2.1.Çalışma Grubunun Seçimi

ACR(1980) ve/veya ACR/EULAR(2013) tanı kriterlerine göre SSk olarak sınıflandırılan, İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde en az 12 ay süreyle takibi olan, başlangıç antikor profili bilinen SSk hastaları çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya 189 kadın, 17 erkek toplam 206 SSk tanılı hasta alındı. 18 yaş altı kişiler, çalışmaya katılmak istemeyenler, en az 12 ay süreyle takibi olmayan hastalar çalışmaya kabul edilmedi.

2.2.Klinik, Laboratuvar ve Görüntüleme

Hastaların demografik bilgileri (yaş, ortalama takip süresi ve hastalık süresi), başlangıçta var olan veya sonradan gelişen semptomlar / kümülatif organ tutulumu (Raynaud fenomeni, cilt tutulumu tipi ve varsa Modifiye Rodnan deri skoru, sklerodaktili, puffy hands, parmakucu ülserleri, pitting skar, telenjektazi, kalsinozis, fleksiyon kontraktürleri, tendon sürtünme sesi, sinovit, miyozit, eklem tutulumu, akciğer tutulumu, pulmoner hipertansiyon, kardiyak tutulum, renal tutulum, GİS tutulumu, malignite varlığı), rutin kontrollerde istenmiş olan laboratuvar (güncel akut faz yanıtı, kan sayımı, biyokimya ve idrar tetkikleri) ve görüntüleme yöntemleri (tırnakdibi kapilloroskopisi, ekokardiyografi, sağ kalp kateterizasyonu, solunum fonksiyon testleri ve akciğer yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi)'nin sonuçları ve tedavi özellikleri (tedavi süreleri ve tedavi yanıtı) dosyalarından ve dijital kayıtlardan elde edilerek önceden hazırlanmış hasta protokolüne kayıt edildi. Hastaların ANA antikorlarına indirekt floresan antikor (IFA) (hep-2 hücreleri), ENA antikorlarına ise ELISA yöntemi ile bakılmıştı. ANA titresi 1/160 üzeri anlamlı kabul edildi.

Hastaların başlangıç ve son yıl içindeki hastalık şiddetini ölçmeye yönelik Medsger Şiddet skoru medikal kayıtlarındaki veriler değerlendirilerek hesaplandı. Medsger şiddet skoru genel, periferik vasküler tutulum, deri, eklem/tendon, kas güçsüzlüğü, GIS, akciğer, kardiyak ve böbrek gibi 9 farklı organ veya sistemin tutulum şiddetini 0'dan 4' kadar derecelendirerek puanlar ve toplamı ile skor hesaplanır (maksimum puan 36'dır) (7). Hastalarda başlangıçta olmayan tedavi altında zamanla ortaya çıkan yeni organ tutulumu veya var olan organ tutumunda şiddetlenme süresi ve varsa tedavi değişikliği medikal kayıtlarından elde edildi.

2.3.İstatistik

Elde edilen verilerin kullanımı ve istatistiksel değerlendirilmesi için SPSS 23.0 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 kıyaslamasında Mann-Whitney U testi, ≥ 3 grup kıyaslamasında Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Medsger şiddet indeksinin, oto-antikor gruplarında başlangıca göre değişimi Wilcoxon testi ile değerlendirildi. Oto-antikorların klinik bulgular, takipte yeni organ tutulumu veya var olan organ tutulumunda kötüleşme ve organ tutulumunda şiddetli tutulumla progresyon (organ tutulumu için şiddet skorunun 3 veya 4'e progrese olması) gibi parametreler ile ilişkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Oto-antikor gruplarında hastalıksız sağkalım (takipte yeni organ tutulumu veya var olan organ tutulumunda şiddetlenme olmaması) Cox regresyon analizi (Hazard) ile değerlendirildi, takipte yeni organ tutulumu veya var olan organ tutulumunda şiddetlenmeye kadar geçen süre ve sağkalım eğrilerinin kıyaslanması Kaplan-Meier analizi ile yapıldı. $P < 0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 206 (189 kadın (%91,7), SSk hastasında; %2,9 (n=6) ANA (-), %27,7 (n=57) ANA(+) ve ENA (-), %47,1 (n=97) anti-Scl70 (+) ve %22,3 (n=46) ASA (+) olarak tespit edildi. Ortalama 13.2 ± 7.9 yıl takip süresine sahip SSk hastalarının yaş, Raynaud semptomu ve Raynaud dışı semptom süresi gruplar arasında benzerdi. ANA (-) grupta kadın hasta sayısı, anti-Scl70 ve ASA pozitif gruba göre daha az sıklıkta idi ($p=0.012$) (Tablo 6).

Tablo 6-SSk Hastalarının Oto-antikor Varlığına Göre Demografik Özellikleri

DEMOGRAFİK	ANA (-) (n=6)	ANA (+)-ENA (-) (n=57)	Anti-scl70(+) (n=97)	ASA (+) (n=46)	P
Yaş (yıl)	53.3 $\pm$ 13.7	52.3 $\pm$ 11.4	51.6 $\pm$ 13.1	57.2 $\pm$ 10.9	0,064
Kadın (%)	4(66.7)**	48(84.2)	92(94.8)	45 (97.8)	0,012
Raynaud Süre(yıl)	13.8 $\pm$ 9.6	13.2 $\pm$ 7.9	16.3 $\pm$ 12.9	18.9 $\pm$ 14.4	0,132
Deri tutulum süresi(yıl)	10.5 $\pm$ 4.7	11.9 $\pm$ 7.4	12.9 $\pm$ 7.6	11.7 $\pm$ 6.5	0,776

* ANA paterni: benekli (n=25), nukleolar (n=13), homojen (n=10), paterni bilinmiyor (n=9)

ANA (-) hasta grubu ve organ tutulumu sayıca az (yaygın deri tutulumu (n=2), sinovit (n=1), akciğer tutulumu (n=2)) olduğundan oto-antikor (+) gruplar kendi içinde kıyaslandı. Yaygın deri tutulumu ve İAH; ASA(+) lerde ANA(+)’lere göre, ANA(+)’lerde de antiScl70(+) lere göre daha az sıklıkta saptandı ($p<0.001$ ve $p=0.004$). Fleksiyon kontraktürünün ASA(+)’lerde ANA(+) ve anti-scl70(+)’lere göre daha az sıklıkta ($p=0.011$) ve dijital gangrenin ASA(+)’lerde anti-scl70(+)’lere göre daha az sıklıkta ($p=0.002$) olduğu görüldü. Grup içinde istatistik anlamlılığa ulaşmasa da kardiyak tutulumun anti-Scl70 (+)’lerde ön plana çıktığı gözlemlendi. ANA (-) negatif grupta; şiddetli periferik vasküler tutulum, skleroderma renal kriz, PAH gibi vaskülopati bulguları, kalsinozis, fleksiyon kontraktürü, ve kardiyak tutulum olmadığı görüldü (Tablo 7)

Tablo 7-SSk Hastalarının Oto-antikor Varlığına Göre Klinik Özellikleri

KLİNİK	ANA (-) (n=6)	ANA (+)-ENA (-) (n=57)	Anti-scl70(+) (n=98)	ASA (+) (n=46)
Yaygın deri tutulumu	2 (33.3)	17 (29.8)	50(51.5)	6(13)*
Konstitüsyonel	0 (0)	13(22.8)	21(21.4)	5(10.9)
Dijital ülser	0 (0)	21 (36.8)	50 (51)	19 (41.3)
Gangren	0 (0)	0 (0)	12 (12.4)	2(4.3)’’
Otoampütasyon	0 (0)	0 (0)	7 (7.2)	2(4.3)
Kalsinozis	0(0)	12(21.1)	11(11.3)	6(13)
Sinovit	1(16.7)	3 (5.3)	8(8.2)	2(4.3)
Fleksiyon kontraktürü	0(0)	16(28.1)	28(28.9)	4(8.7) ^
Tendon sürtünme sesi	0(0)	2(3.5)	2(2.1)	0(0)
Renal kriz	0 (0)	1(1.8)	2(2.1)	0(0)
Gastrointestinal	3(50)	34(59.6)	67(69,1)	29(63)
Akciğer tutulumu	2 (33.3)	15(26.3)	38(39.2)	6(13)**
Kardiyak	0(0)	1(1.8)	10(10.3)	2(4.3)
PAH	0(0)	2 (3.5)	5(5.2)	6(13)
Başka otoimmün hast	0 (0)	17(29.8)	20(20.6)	15(32.6)
Anti-Ro	0 (0)	13(22.8)	17(17.5)	4(8.7)
Eksitus	0(0)	4(7)	3(3.1)	2(4.3)
Malignite	0 (0)	3(5.3)	2 (2.1)	1(2.2)

Ki-kare testi ile değerlendirildiğinde * $p<0.001$, ** $p=0.004$, ^ $p=0.011$, ‘’ $p=0.002$

SF, MMF, AZA kullanımı gereği ASA(+)'lerde ANA(+)'lere göre, ANA(+)'lerde de antiScl70(+)lere göre daha az sıklıkta saptandı ($p<0.001$). Düşük doz steroid kullanımı ASA(+)'lerde antiScl70(+)lere göre, antiScl70(+)lerde de ANA(+)'lere göre daha az sıklıkta saptandı ($p=0.001$). ERA ve İLO kullanımı göre ANA(+)'lerde ASA(+)'lere göre, ASA(+)'lerde de anti-scl70(+)lere göre daha az sıklıkta saptandı ($p=0.014$ ve $p=0.031$) (Tablo 8).

Tablo 8-SSk Hastalarının Oto-antikor Varlığına Göre Tedavi Özellikleri

TEDAVİ GEÇMİŞİ	ANA (-) (n=6)	ANA (+)-ENA (-) (n=57)	Anti-scl70(+) (n=98)	ASA (+) (n=46)	P
SF	0 (0)	16(28.1)	39(40.2)	2 (4.3)*	<0,001
MMF	1(16.7)	26 (45.6)	54(55.7)	2(4.3)	<0,001
AZA	1(16,7)	24(42,1)	53(54.6)	8 (17.4)	<0,001
MTX	3 (50)	35(61.4)	52(53.6)	25(54.3)	0,815
RTX	0 (0)	7(12,3)	17(17.5)	3(6.5)	0,226
TOCI	0 (0)	0	1(1)	0	0,770
Düşük doz steroid	4 (66.7)	48(84.2)	67(69.1)	21(45.7)	0,001
ERA	0 (0)	3(5.3)	22(22.7)	5(10.9)	0,014
PDE5-i	0 (0)	13(22.8)	21(21.6)	8(17.4)	0,542
İLO	0(0)	6(10.5)	28(28.9)	11(23.9)	0,031

SSk'ye spesifik kabul edilen oto-antikor varlığının organ tutulumu ile ilişkisi değerlendirildiğinde; ASA (+)'liğinin PAH ile ilişkili olduğu (OR:3,319, $p=0,040$) ve yaygın deri tutulumu, fleksiyon kontraktürü veya İAH'ye karşı koruyucu (OR:0,203 (CI95% 0.08-0.51), $p=0.001$, OR:0,251 (CI95% 0.09-0.74), $p=0.012$ and OR:0,288 (CI95% 0.12-0.72), $p=0.008$) olduğu, daha az sıklıkta immunsupresif ve steroid tedavisi gerektirdiği ($p\leq 0,001$) görüldü. Anti-Scl70 (+)'liğinin yaygın deri tutulumu, dijital ülser, dijital gangren, aritmi ve akciğer tutulumu ile ilişkili olduğu (OR:3,43 (CI95%1.89-6.24)), $p<0,001$, OR:1.835 (CI95% 1.05-3.2), $p=0.033$ ve OR:7,553 (CI95% 1.65-34.665), $p=0.009$ ve OR:4,061 (CI95% 1.084-15.22), $p=0.038$ ve OR:2,393 (CI95% 1.29-4.43), $p=0.006$) ve daha fazla sıklıkla immunsupresif ve spesifik vazodilatatör kullanımı gerektirdiği ($p<0,001$ ve $p<0.05$) gözlemlendi (Tablo 9).

Tablo 9-ASA(+) ve Anti-Scl70(+) Hastalarda Kümülatif Organ Tutulumu ve Tedavi İhtiyacının Lojistik Regresyon ile Değerlendirilmesi

ASA(+)'ye karşın (-) hastalar	OR	%95 CI	P
Yaygın deri tutulumu	0,203	0,081-0,506	0,001
Fleksiyon kontraktürü	0,251	0,085-0,741	0,012
PAH	3,319	1,055-10,438	0,040
Akciğer tutulumu	0,288	0,115-0,723	0,008
SF	0,087	0,020-0,371	0,001
MMF	0,044	0,010-0,189	0,000
AZA	0,221	0,097-0,504	0,000
Steroid	0,289	0,147-0,571	0,000
Anti-SCL70(+)'e karşın (-) hastalar	OR	%95 CI	P
Yaygın deri tutulumu	3,430	1,886-6,238	0,000
Dijital ülser	1,835	1,051-3,203	0,033
Dijital gangren	7,553	1,646-34,665	0,009
Aritmi	4,061	1,084-15,218	0,038
Akciğer tutulumu	2,393	1,292-4,433	0,006
CYC	3,399	1,778-6,501	0,000
MMF	3,464	1,932-6,212	0,000
AZA	2,774	1,566-4,913	0,000
İLO	2,196	1,114-4,329	0,023
ERA	3,703	1,563-8,774	0,003

SSk hastalarının, oto-antikor profiline göre, hastalık şiddeti skorlarının takipteki değişimi değerlendirildi. Medsger şiddet indeksine göre başlangıç deri şiddetinin ASA(+) hastalarda daha düşük olduğu görüldü ($p=0,012$). Medsger şiddet indeksinin değişimine bakıldığında, ANA(-) grupta anlamlı kötüleşme olmadığı, oto-antikor pozitif tüm hasta gruplarında (ANA(+), anti-Scl70(+) ve ASA(+) hastalar) genel, periferik vasküler, deri, eklem, GİS ve akciğer şiddetinde kötüleşme olduğu saptandı. Kalp tutulumu şiddetinin sadece anti-Scl70(+)’ lerde kötüleştiği görüldü (Tablo 10).

Tablo 10- SSk Hastalarında Oto-antikor Varlığına Göre Medsger Şiddet İndeksinin Değişimi

Medsger Şiddet İndeksi		ANA (-) (n=6)	ANA (+)-ENA (-) (n=57)	Anti-scl70(+) (n=98)	ASA (+) (n=46)
Genel	Başlangıç	0.67±0,82	0.42±0,73	0.32±0.65	0.17±0.38
	Son	0.50±0,84	0.82±0,74	0.92±1.07	0,41±0.62[^]
	P	0.317	<0.001	<0.001	0.012
Periferik	Başlangıç	1.33±1.03	1.23±0.68	1.32±0.84	1.20±0.58
	Son	1,17±0,41	1,68±0,95	2.03±1.11	1.78±0.99
	P	0,564	<0.001	<0.001	<0.001
Deri	Başlangıç	1,17±0,98	1,18±0,54	1.32±0.73	0,89±0,48*
	Son	1,00±0,63	1.54±0.83	1.71±0.96	1.22±0.76
	P	0,317	<0.001	<0.001	0.001
Eklem	Başlangıç	0±0	0.14±0.35	0.15±0.42	0.04±0.21
	Son	0±0	0.30±0.50	0,35±0.58	0.13±0.34
	P	-	<0,001	0,003	0,046
Kas	Başlangıç	0.33±0,82	0.11±0,41	0.02±0.14	0.02±0.15
	Son	0.17±0.41	0.11±0,41	0.04±0.20	0.02±0.15
	P	0,317	-	0,157	-
GIS	Başlangıç	0±0	0.12±0.38	0.05±0.22	0.07±0.25
	Son	0.17±0.41	0.26±0.52	0.33±0.54	0.39±0.68
	P	0,317	0,011	<0,001	0,001
Akciğer	Başlangıç	0±0	0.57±0.91	0.63±0.83	0.39±0.75
	Son	1,00±1,09	1.60±1.15	1.7±1.24	1.09±1.21
	P	0,083	<0,001	<0,001	<0,001
Kalp	Başlangıç	0±0	0.09±0.47	0.03±0.23	0±0
	Son	0±0	0.07±0.53	0.33±1.04	0.11±0.61
	P	-	0,655	0,007	0,180
Böbrek	Başlangıç	0±0	0.02±0.13	0.02±0.20	0±0
	Son	0±0	0.07±0.37	0.09±0.50	0±0
	P	-	0,180	0,109	-

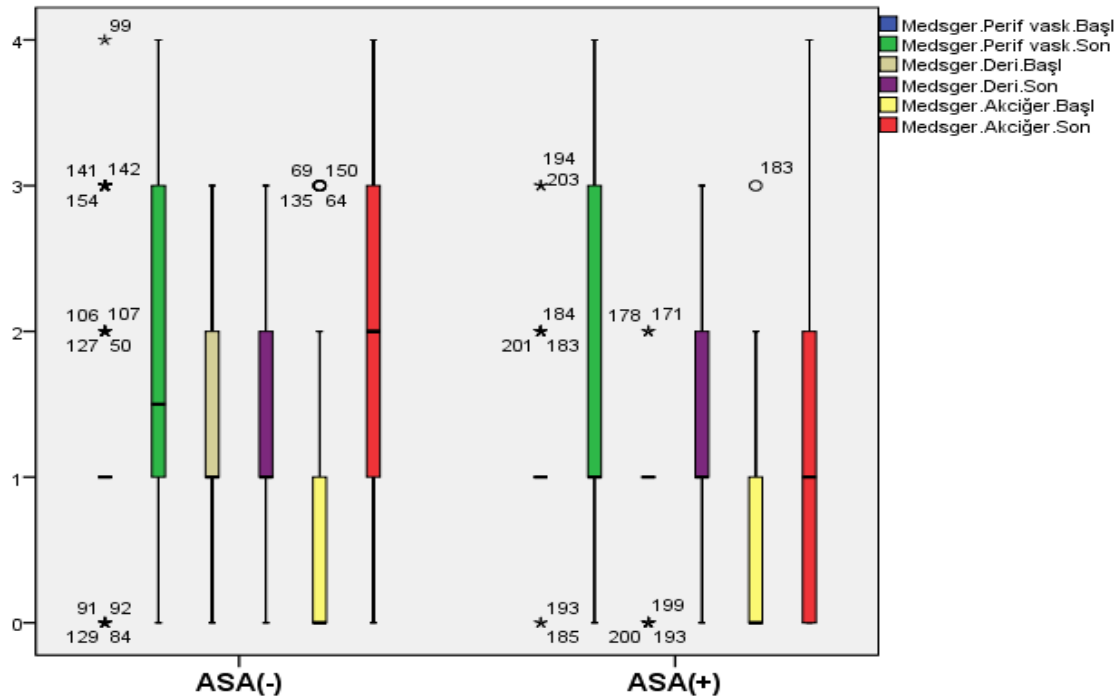
* Kruskal Wallis testi ile 4 grup kıyaslandığında p=0,012 ve sero-negatif grup hariç diğer gruplar kıyaslandığında p=0,026, [^]seronegatif grup hariç diğer gruplar kıyaslandığında p=0,005

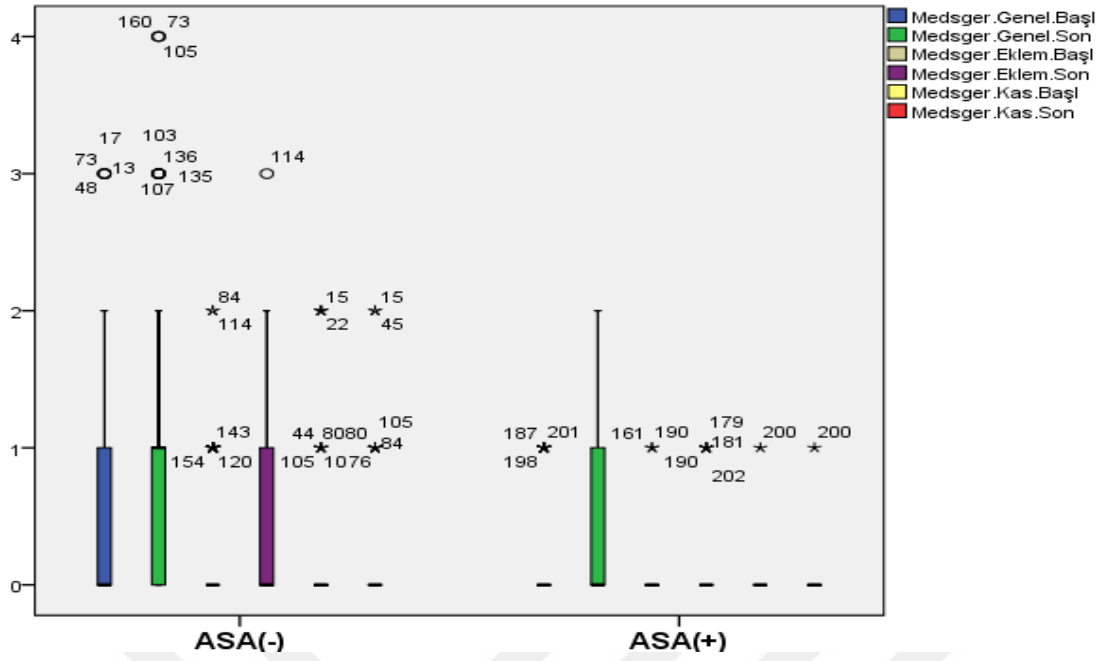
ASA(+) hastalar, ASA(-) diğer tüm hastalarla tekrar kıyaslandığında; başlangıç cilt tutulumu ve son değerlendirmedeki genel, cilt, eklem/tendon ve akciğer tutulumu şiddeti skorlarının ASA (+)'lerde daha düşük olduğu görüldü (sırasıyla, p=0.001 ve p=0.003, p=0.014, p=0.028 ve p=0.008). Şiddet skorlarının hem ASA(+)’lerde hem de ASA(-)’lerde kötüleştiği, Δ değişime bakıldığında ise ASA(-)’lerde genel ve akciğer şiddeti skorlarında ASA(+)'lere kıyasla daha fazla kötüleşme olduğu görüldü (p=0.029 ve p=0.028) (Tablo 11, Şekil 1-3).

Tablo 11-ASA (+) ve ASA(-) Hastalarda Medsger Şiddet Skorlarının Değişimi

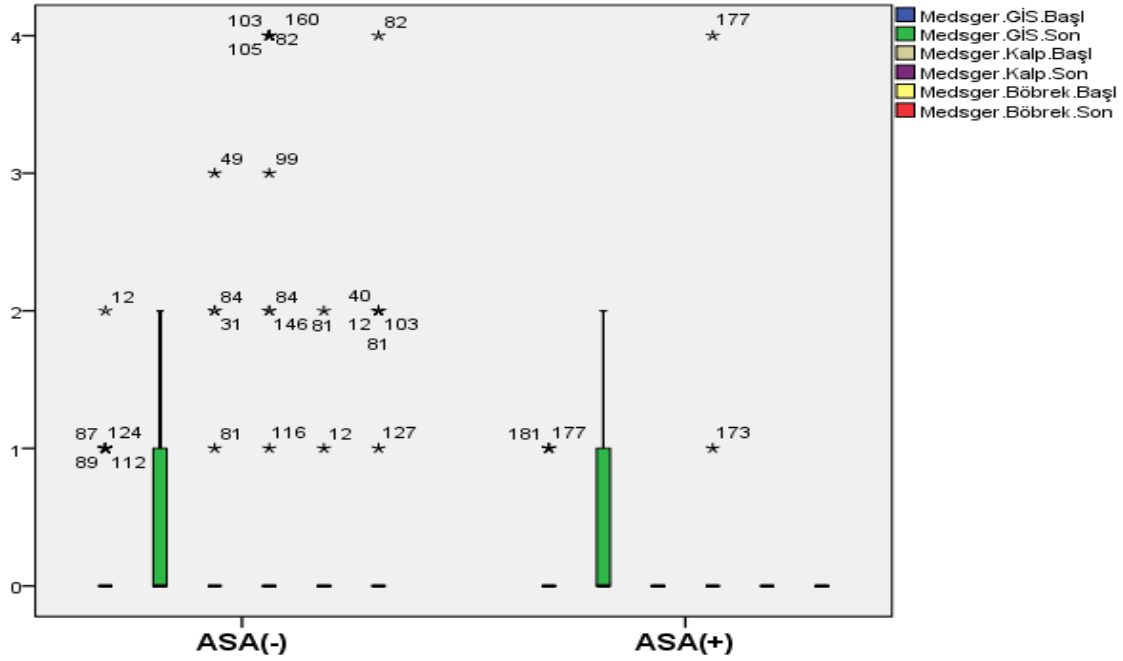
Medsger Şiddet Skoru	ASA (+) (n=46, %21.8)			ASA(-)(n=160, %78.2)		
	Başlangıç	Son	p*	Başlangıç	Son	P**
Genel	0.17±0.38	0.41±0.62	p≤0.001	0.37±0.69	0.87±0.95^	p≤0.001
Periferik Vasküler	1.20±0.58	1.78±0.99	p≤0.001	1.29±0.79	1.87±1.06	p≤0.001
Cilt	0.89±0.48	1.22±0.76	p≤0.001	1.26±0.68^	1.63±0.91^	p≤0.001
Eklem -tendon	0.04±0.21	0.13±0.34	p<0.05	0.14±0.39	0.32±0.54^	p≤0.001
Kas	0.02±0.15	0.02±0.15	AD	0.06±0.31	0.07±0.30	0,489
GIS	0.07±0.25	0.39±0.68	p≤0.001	0.08±0.29	0.30±0.53	p≤0.001
Akciğer	0.39±0.75	1.09±1.21	p≤0.001	0.58±0.85	1.63±1.20^	p≤0.001
Kardiyak	0±0	0.11±0.61	AD	0.05±0.33	0.23±0.88	p<0.01
Böbrek	0±0	0±0	AD	0.02±0.18	0.06±0.40	p<0.05

*ASA(+) hastaların son şiddet skorları başlangıç ile kıyaslandığında, **ASA(-) hastaların son şiddet skorları başlangıç ile kıyaslandığında (Wilcoxon test), ^ şiddet skorlarında başlangıca göre değişim ASA(+) ve ASA(-) hastalarda kıyaslandığında (Mann-Whitney-U test)

**Şekil 1-ASA (+) ve ASA(-) SSk Hastalarında Periferik Vasküler Tutulum, Deri ve Akciğer Tutulumu Şiddetinin Başlangıca Göre Değişimini Gösteren Boxplot Grafik**



Şekil 2-ASA(+) ve ASA(-) SSk Hastalarında Genel, Eklem ve Kas Tutulumu Şiddetinin Başlangıça Göre Değişimini Gösteren Boxplot Grafik



Şekil 3 ASA(+) ve ASA(-) SSk Hastalarında GIS, Kalp ve Böbrek Tutulumu Şiddetinin Başlangıça Göre Değişimini Gösteren Boxplot Grafik

Medsger Şiddet indeksine göre şiddetli organ tutulumu olan (her tutulum için 3-4 puan) veya başlangıç değerlendirmesinde az şiddetli tutulum (0-2 puan) mevcut iken takipte şiddetli tutuluma progresyon olan hasta oranları ASA(+) ve (-)'lerde değerlendirildi (tablo 12). Periferik vasküler ve akciğerde şiddetli tutuluma progresyon oto-antikor varlığı ile ilişkisi gösterilemedi, yaygın deri tutulum ile ilişkili bulundu (OR:2.652 (CI%95 1.415-4.968), p=0.002 ve OR:2.384 (CI%95 1.210-4.697), p=0.012), ASA(+)'liğinin deride şiddetli tutuluma progresyon bakımından koruyucu olduğu görüldü (OR: 0.197 (CI%95 0.45-0.858), p=0.030)

Tablo 12-ASA (+) ve ASA(-) Hastalarda Medsger İndeksine Göre Şiddetli Tutulum Oranları

Medsger Şiddetli tutulum (3-4 puan)	ASA(+), n (%)			ASA(-), n (%)		
	Başlangıç	Son	Şiddetli tutuluma progresyon	Başlangıç	Son	Şiddetli tutuluma progresyon
Genel	0(0)	0(0)	0(0)	4(2.5)	10(6.3)	9(5.6)
Periferik Vasküler	2 (4.3)	15(32.6)	13(28.3)	22(13.7)	58(36.3)	44(27.5)
Deri	0(0)	2 (4.3)	2(4.3)*	10(6.3)	39(24.4)	30(18.8)*
Eklem/Tendon	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.6)	1(0.6)
Kas	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
GİS	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
Akciğer	1(2.2)	8(17.4)	8(17.4)	6(3.8)	41(25.6)	36(22.5)
Kalp	1(2.2)	9(4.4)	1(2.2)	1(0.6)	8(5.0)	6(3.8)
Böbrek	0 (0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(0.6)	1(0.6)

*p=0.030

Takipte yeni organ tutulumu; ANA(-) grupta 2(%33,3), ANA(+)-ENA(-) grupta 19 (%33,3), anti-Scl70(+) grupta 40 (%41,2) ve ASA(+) grupta 17 (%37) hastada ortaya çıkmıştı. Takipte yeni organ tutulumuna kadar geçen süre ortalama±SD (ortanca), ANA(+)-ENA(-) grupta 52,1±39,5 (48) ay, anti-Scl70(+) grupta 58.9±47.5 (48) ve ASA (+) 82.7±59.7 (85) ay idi, ANA(-) grupta 2 hastada 120 ve 384 ay olarak saptandı. Yeni organ tutulumu nedeniyle immunsupresif veya biyolojik tedavi eklenmesi anlamlılığa ulaşmasa da ön planda ANA(+) ve anti-Scl70(+) grupta, spesifik vazodilatatör eklenmesi ise ASA(+) grupta olmuştu (Tablo 13).

Tablo 13-SSk Hastalarının Oto-antikör Varlığına göre Takipte Yeni Organ Tutulumu ve Tedavi Değişikliği

	ANA (-) (n=6)	ANA (+)-ENA (-) (n=57)	Anti-scl70(+) (n=98)	ASA (+) (n=46)
Yeni Organ Tutulumu, n (%)	2 (33.3)	19 (33.3)	40 (41.2)	17 (37)
Akciğer	2 (33.3)	14 (24.6)	29 (29.9)	5 (10.9)
Eklem tendon	0	2 (3.5)	5 (5.2)	2 (4.3)
Kalp	0	0	2 (2.1)	1 (2.2)
Böbrek	0	1 (1.8)	0	0
GIS	0	1 (1.8)	4 (4.1)	4 (8.7)
PAH	0	1 (1.8)	0	5 (10.9)
Tedavi değişikliği				
Tedavi değişikliği yok	6 (100)	41(71.9)	64 (66.0)	34 (73.9)
IS/steroid/biyolojik	0	13 (22.8)	28 (28.9)	4 (8.7)
Spesifik Vazodilatatör	0	1 (1.8)	0	4 (8.7)
Semptomatik	0	2(3.5)	5(5.2)	4 (8.7)

Tablo 14-SSk Hastalarının Oto-antikör Varlığına göre Takipte Kötüleşen Organ Tutulumu ve Tedavi Değişikliği

	ANA (-) (n=6)	ANA (+)-ENA (-) (n=57)	Anti-scl70(+) (n=98)	ASA (+) (n=46)
Takipte Şiddetlenen Organ	1 (16.7)	37(64.9)	66(68)	26(56.5)
Akciğer	0	11(19.3)	29(29.9)	2(4.3)
Eklem tendon	1 (16.7)	4(7)	1(1.0)	3(6.5)
Kalp	0	0	1(1.0)	0
Böbrek	0	1(1.8)	0	0
Periferik vasküler	0	5(8.8)	16 (16.5)	7(15.2)
Cilt	0	16(28.1)	19(19.6)	13((28.3)
Tedavi Değişikliği				
Değişiklik yok	5(83.3)	22(38.6)	34(35.1)	22(47.8)
İmmüsupresif/ Steroid	1(16.7)	32 (56.1)	53(54.6)	19(41.3)
Spesifik Vazodilatatör	0	2(3.5)	8 (8.2)	4(8.7)
Semptomatik	0	1(1.8)	2 (2.1)	1 (2.2)

Takipte şiddetlenen organ tutulumu; ANA(-) grupta 1 (%16,7), ANA(+)-ENA(-) grupta 37 (%64,9), anti-Scl70(+) grupta 66 (%68) ve ASA(+) grupta 26 (%56,5) hastada olmuştu. Takip başlangıcı itibariyle organ şiddetlenmesine kadar geçen süre ortalama±SD (ortanca); ANA (+) grupta 16.4±32.7 (12), anti-Scl70(+) grupta 31.6±46.38 (12) ve ASA (+) 39.47±53.53(14.5) ay ve ANA(-) grupta bir hastada 3 ay idi. Yeni organ tutulumu nedeniyle

immunsupresif veya biyolojik tedavi eklenmesi ön planda oto-antikoru(+) hastalarda ve spesifik vazodilatatör eklenmesi ise anti-Sc170(+) ve ASA(+) grupta olmuştur (Tablo 14).

Takipte yeni organ tutulumu veya var olan organ tutulumunda şiddetlenme bakımından ASA(+) hastalar (-)'ler ile kıyaslandığında; ASA(+)'liğinin takipte yeni PAH gelişimi ile ilişkili olduğu (OR: **9.63** (1.80-51.46), **p=0.008**), İAH gelişmesi ve İAH progresyonu bakımından koruyucu olduğu (**0.29** (0.11-0.79), **p=0.015** ve **0,16** (0.48-0.55), **p=0.003**) gözlemlendi (Tablo-15).

Tablo 15-ASA (+) ve ASA(-) Hastalarda Takipte Yeni Organ ve Şiddetlenen Organ Tutulumu

	ASA(+) (n=46)	ASA(-) (n=160)	P*
Takipte yeni organ tutulumu, n(%)	17(37)	61(38.1)	0.886
PAH	5(10.9)	2(1.3)	0,007
Akciğer	5(10.9)	45(29.4)	0,012
Eklem- tendon	3(6.5)	9 (5.6)	0,526
Kardiyak	1(2.2)	5(3.1)	0,598
Böbrek	0 (0)	3(1.9)	0,467
Takipte Şiddetlenen organ, n(%)	26(56.5)	104(65)	0.295
Akciğer	3 (6.5)	48 (30)	0,001
Eklem- tendon	5 (10.9)	10 (6.3)	0,333
Kardiyak	0(0)	3(1.9)	0,467
Böbrek	0 (0)	1(0.6)	0,777
PAH	1 (2.2)	0 (0)	0,223
Periferik vasküler	9 (19.6)	37(23.1)	0,691
Cilt	14(30.4)	49(30.6)	0,567

*Chi-square-Fisher's exact test,

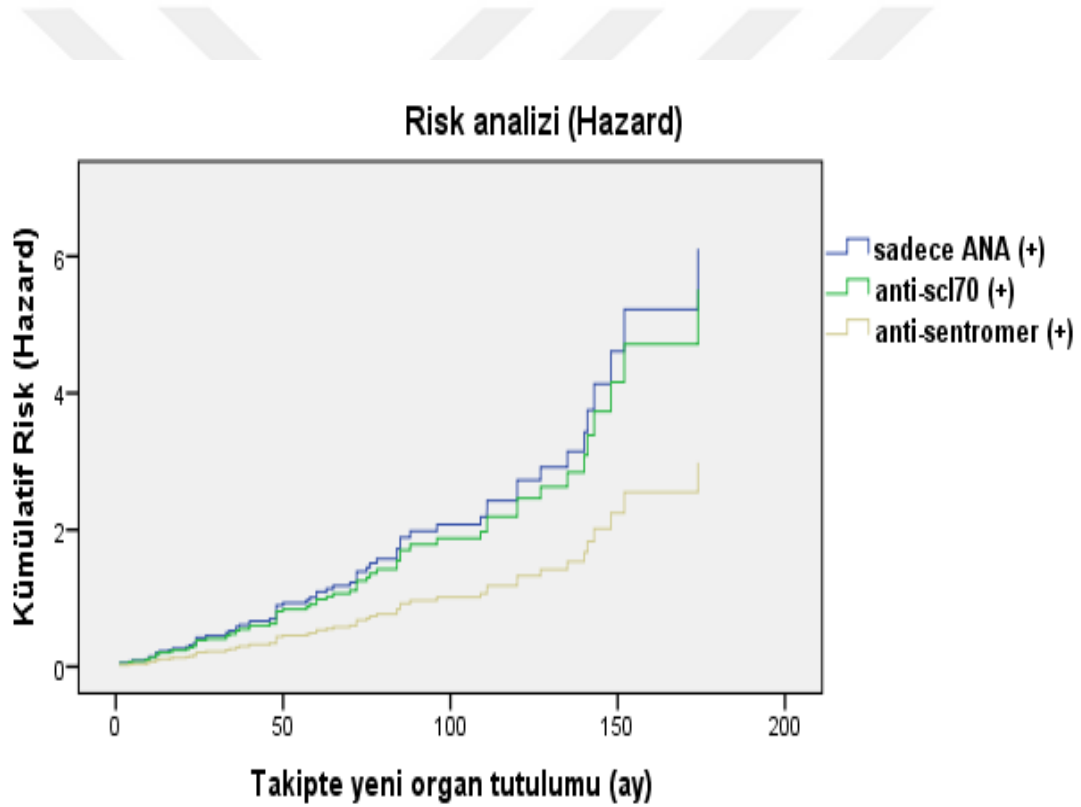
Takipte yeni organ tutulumu olmaksızın hastalısız sağkalım analizi oto-antikor pozitifliği bakımından değerlendirildiğinde; ANA(+)(ENA neg)'lerde 2.yılda %61.1(±11.5), 5.yılda %33.3(±11.1) ve 8.yılda %16.7(±8.8), antiSc170(+)'lerde 2.yılda %72.2(±7.5), 5.yılda %38.9(±8.1) ve 8.yılda %16.7(±6.2), ASA(+)'lerde 2.yılda %76.5(±10.3), 5. yılda %52.9(±12.1) ve 8.yılda %47.1(±12.1) olarak saptandı. ANA(+)(ENA neg) (n=18) hastalarda ASA(+)(n=17) hastalara göre daha kısa sürede yeni organ tutulumu ortaya çıktığı (p=0.026),

antiScl70(+) (n=36) hastalarda istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, ASA(+)(n=17) hastalara göre daha kısa sürede organ tutulumu ortaya çıktığı görüldü (Tablo 16, Şekil 4).

Tablo 16-SSk Hastalarında Oto-antikor Pozitifliğine Göre Yeni Organ Tutulumu Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre

SEROLOJİ	Ortalama	%95CI	Ortanca	%95CI
ANA(+)-ENA(-) *	52,056±9,305	33,817±70,294	48,000±2,108	43,868±52,132
Anti-scl70(+)&	54,944±6,883	41,454±68,435	48,000±12,730	23,049±72,951
ASA(+)^	82,647±14,489	54,248±111,046	85,000±49,392	0,000±181,808
Tümü	60,845±5,567	49,934±71,756	48,000±5,612	37,000±59,000

* ^ $p=0,026$, * & $p=0,999$, ^ & $p=0,069$ (Log Rank (Mantel-Cox)), * ^ $p=0,136$, * & $p=0,832$, ^ & $p=0,158$ (Breslow (Generalized Wilcoxon)), * ^ $p=0,068$, * & $p=0,916$, ^ & $p=0,083$ (Tarone-Ware)



Şekil 4-Oto-antikor Pozitif SSK Hastalarında Yeni Organ Tutulumu Riski ve Yeni Organ Tutulumuna Kadar Geçen Süreyi Gösteren Sağkalım Eğrisi

Takipte şiddetlenen organ tutulumu olmaksızın kümülatif hastalıksız sağkalım analizi değerlendirildiğinde ANA(+) (ENA neg)’lerde 2.yılda %44.4 (±8.3), 5.yılda %27.8 (±7.5) ve 8.yılda %22.2 (±6.9), antiScl70(+)'lerde 2.yılda %56.9 (±6.1), 5.yılda %30.8(±5.7) ve 8.yılda

%13.8 (± 4.3), ASA (+)'lerde 2.yılda %76.0 (± 8.5), 5. yılda %52.0(± 10.0) ve 8.yılda %20.0(± 8.0) olarak saptandı. ANA(+) (ENA neg) (n=36), antiScl70(+) (n=65) ve ASA(+)(n=25) hastalarda benzer sürelerde organ tutulumunda kötüleşmenin ortaya çıktığı görüldü (Tablo-17, Şekil-5).

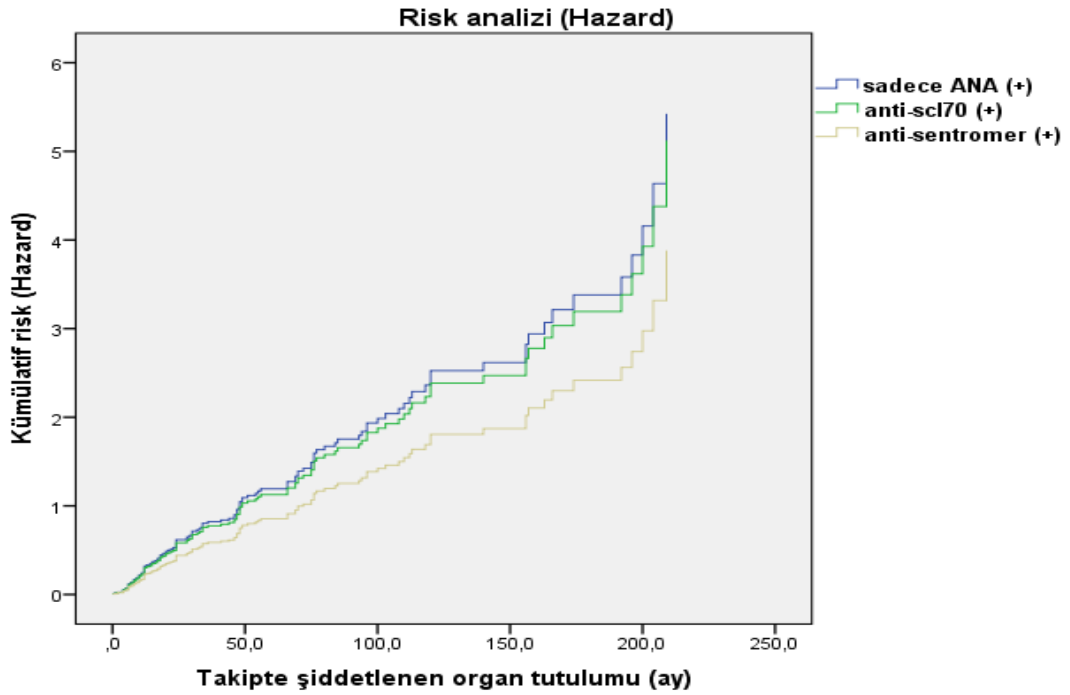
Tablo 17-SSk Hastalarında Oto-antikor Pozitifliğine Göre Organ Tutulumunda Şiddetlenme Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre

SEROLOJİ	Ortalama	%95CI	Ortanca	%95CI
ANA(+)-ENA(-) *	49,250 $\pm$ 8,316	32,951 $\pm$ 65,549	24,000 $\pm$ 2,236	19,617 $\pm$ 28,383
Anti-scl70(+)&	51,292 $\pm$ 6,792	37,979 $\pm$ 64,605	32,000 $\pm$ 6,046	20,150 $\pm$ 43,850
ASA(+)^	69,480 $\pm$ 10,889	48,138 $\pm$ 90,822	66,000 $\pm$ 14,363	37,848 $\pm$ 94,152
Tümü	54,317 $\pm$ 4,764	44,980 $\pm$ 63,655	34,000 $\pm$ 7,212	19,864 $\pm$ 48,136

* ^ $p=0,194$, *& $p=0,773$, ^& $p=0,216$ (Log Rank (Mantel-Cox)),

* ^ $p=0,091$, *& $p=0,871$, ^& $p=0,068$ (Breslow (Generalized Wilcoxon)),

* ^ $p=0,126$, *& $p=0,991$, ^& $p=0,097$ (Tarone-Ware)



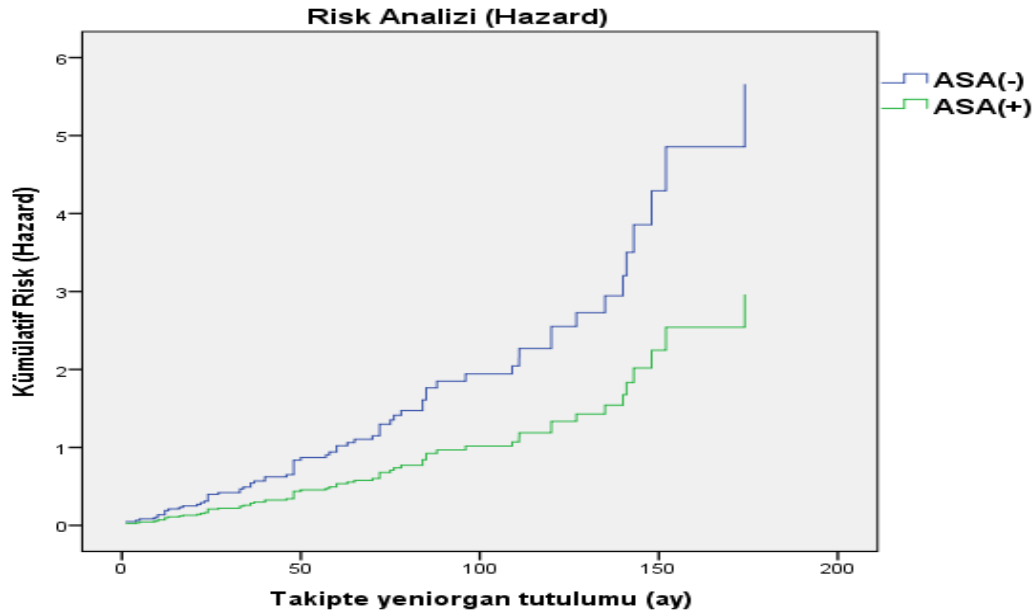
Şekil 5-Oto-antikor Pozitif SSK Hastalarında Organ Tutulumunda Şiddetlenme Riski ve Organ Şiddetlenmesine Kadar Geçen Süreyi Gösteren Sağkalım Eğrisi

Yeni organ tutulumu ortaya çıkmaksızın kümülatif sağkalıma bakıldığında; ASA(-)'lerde 2.yılda %68.5 (± 6.3), 5.yılda %37.0 (± 6.6) ve 8.yılda %11.1 (± 4.3) iken ASA(+)'lerde 2.yılda %70.6(± 11.1), 5.yılda %52.9 (± 12.1) ve 8.yılda %47.1(± 12.1) olarak saptandı. ASA(+)'liğin takipte yeni organ tutulumu ortaya çıkmasına karşı koruyucu olduğu görüldü (HR: 0.523 (%95 CI (0.292-0.940), p=0.030). Takipte yeni organ tutulumu bakımından ASA(-)(n=101) hastalar ASA(+) (n=25) ile kıyaslandığında; ASA(-) lerde daha kısa sürede yeni organ tutulumu ortaya çıktığı görüldü (p=0.026) (Tablo-18, Şekil 6).

Tablo 18-ASA(+) ve ASA(-) SSk Hastalarında Yeni Organ Tutulumu Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre

	Ortalama	%95CI	Ortanca	%95CI
ASA(-)	53,981 $\pm$ 5,491	43,219 $\pm$ 64,744	48,000 $\pm$ 2,443	43,212 $\pm$ 52,788
ASA(+)*	82,647 $\pm$ 14,489	54,248 $\pm$ 111,046	85,000 $\pm$ 49,392	0,000 $\pm$ 181,808
Tümü	60,845 $\pm$ 5,567	49,934 $\pm$ 71,756	48,000 $\pm$ 5,612	37,000 $\pm$ 59,000

*p=0,026 (Log Rank (Mantel-Cox)), p=0,046(Tarone-Ware)



Şekil 6-ASA (-) ve ASA (+) SSk Hastalarında Yeni Organ Tutulumu Riski ve Yeni Organ Tutulumuna Kadar Geçen Süreyi Gösteren Sağkalım Eğrisi

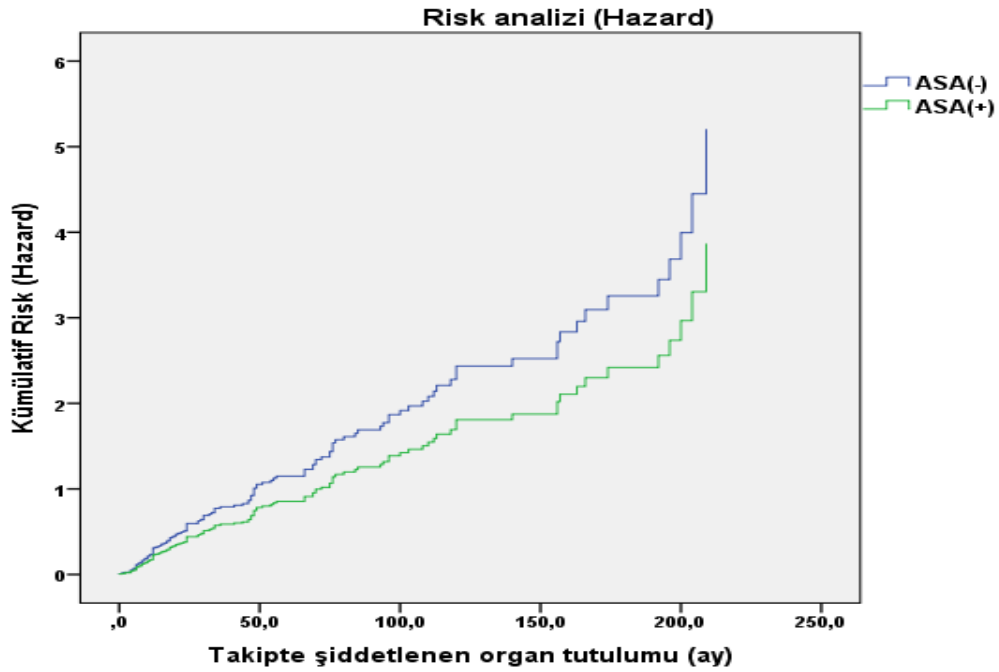
Organ tutulumunda şiddetlenme ortaya çıkmaksızın kümülatif sağkalıma bakıldığında ASA(-)'lerde 2.yılda %52.5 (± 5.0), 5.yılda %29.7 (± 4.5) ve 8.yılda %16.8 (± 3.7), ASA(+)'lerde 2.yılda %76.0 (± 8.5), 5.yılda %52.0(± 10.0) ve 8.yılda %16.0 (± 7.3) olarak saptandı. Takipte kötüleşen organ tutulumu bakımından ASA(-)(n=101) hastalar ASA(+)

(n=25) ile kıyaslandığında; benzer sürelerde organ tutulumunda kötüleşmenin ortaya çıktığı görüldü ($p=0.058$)(Tablo 19, Şekil 7).

Tablo 19-ASA(-) ve ASA(+) SSk Hastalarında Organ Tutulumunda Şiddetlenme Ortaya Çıkana Kadar Geçen Süre

	Ortalama	%95CI	Ortanca	%95CI
ASA(-)	50,564±5,257	40,260±60,869	29,000±4,252	20,667±37,333
ASA(+)*	69,480±10,889	48,138±90,822	66,000±14,363	37,848±94,152
Tümü	54,317±4,764	44,980±63,655	34,000±7,212	19,864±48,136

* $p=0,179$ (Log Rank (Mantel-Cox)), $p=0,058$ (Breslow (Generalized Wilcoxon)), $p=0,083$ (Tarone-Ware)



Şekil 7-ASA(-) ve ASA(+) SSk Hastalarında Organ Tutulumunda Şiddetlenme Riski ve Organ Şiddetlenmesine Kadar Geçen Süreyi Gösteren Sağkalım Eğrisi

4. TARTIŞMA

SSk hastalığında prognozu öngörebilmek ve progresif seyredebilecek hastalık alt gruplarını tanımlamak açısından oto-antikorların yol gösterici olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda SSk tanısı konulmuş ve en az 1 yıllık takibi olan hastalarda oto-antikor profilinin hastalık seyrine olan etkisinin değerlendirilmesini ve mevcut literatür verilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Çalışmaya SSk olarak sınıflandırılan 206 hasta dahil edildi; demografik özelliklerine bakıldığında; grubun ağırlıkla kadın (%91.7), ortalama Raynaud fenomeni süresi >13 yıl ve Raynaud dışı bulgu süresi >10 yıl olan uzun hastalık süresine sahip hastalardan oluştuğu görüldü. Oto-antikorlar bakımından; anti-Sc170(+) hastaların grubun yaklaşık yarısını oluşturduğu (%47.1), ANA(+)(ENA negatif) veya ASA(+) hastaların yaklaşık dörtte bir oranında olduğu, ANA(-) hastaların nadir (%2.9) görüldüğü saptanmıştır. Farklı SSk kohortlarında oto-antikor görülme sıklıkları; ASA için %15-61, anti-scl70 için %18-51, anti-RNA-pol III için %4-17, diğer oto-antikorlar için (anti-U1 RNP, anti-U3 RNP, anti-sentetaz antikorlar, anti-Th/To vb.) toplamda %11-17 ve ANA(-)'liği %5-11 olarak bildirilmiştir(50-55). Çalışmalarda en sık olarak bildirilen SSk'ye spesifik antikor ASA olmakla birlikte kohortun özelliğine göre, bizim kohortumuzda olduğu gibi anti-scl70(+)'liğinin ön plana çıktığı (>%50)(50) veya anti-RNA pol III(+)'liğinin daha yüksek oranda olduğu (%16-17) bildirilen kohortlar da mevcuttur(51, 56).

ANA (-) hasta grubu çalışma hastalarımız içinde nadir olarak görüldüğünden ve organ tutulumu sayıca az olduğunda oto-antikor (+) gruplar kendi içinde kıyaslandı; yaygın deri tutulumu ve İAH'ın ASA(+) hastalarda ANA(+)'lere göre, ANA(+)'lerde antiSc170(+)'lere göre daha az sıklıkta ($p<0.001$ ve $p=0.004$) olduğu gözlemlendi, ASA(+)'liğinin yaygın deri tutulumu veya İAH'ye karşı koruyucu (OR:0,203 $p=0.001$ veya OR:0,288, $p=0.008$) olduğu saptanmıştır. Farklı ülkelere ait bildirilen tek merkezli veya çok merkezli SSk kohortlarında anti-Sc170(+) hastalarda yaygın deri tutulumu ve İAH'ın daha sık görüldüğü saptanmıştır(50-52, 56-58). Daha fazla hasta sayısına sahip çok merkezli kohortlarda da anti-Sc170(+)'liği ile yaygın deri tutulumu ve İAH ilişkisi gösterilmiştir(53-55, 59). ASA(+)'liği bir çalışmada İAH'a karşı koruyucu(58), diğer bir çalışmada ise bizim çalışmamıza olduğu gibi İAH ve yaygın deri tutulumuna karşı koruyucu olarak bulunmuştur (OR:0,02 $p<0,001$ ve OR=0,30, $p<0,001$)(51). Literatürde ortaya konulan bu oto-antikor ve organ tutulumu ilişkisi, bizim çalışmamızda da

desteklenmiş, anti-Sc170(+) SSk hastalarının deri tutulumu ve İAH progresyonu açısından dikkatli takip edilmesi gerektiği, ASA(+)'liğinin yaygın deri tutulumu ve İAH bakımından koruyucu olabileceği gösterilmiştir.

Çalışmamızda fleksiyon kontraktürü ASA(+)'lerde ANA(+) (ENA neg) ve anti-scl70(+)'lere göre daha az sıklıkta bulunmuş (sırasıyla %8.7'a karşın, %28.1 ve %28.9, $p=0.011$), ASA(+)'nin fleksiyon kontraktürüne karşı koruyucu olduğu (OR:0,251 $p=0.012$) gösterilmiştir. Fleksiyon kontraktürü hastaların yaklaşık üçte birinde bildirilen, var olduğunda beşte bir hastada progresif seyreden ve el fonksiyonlarda ciddi kısıtlanmaya yol açabilen bir bulgudur, sıklıkla yaygın deri tutulumu ile ilişkilendirilmiştir(60). Fleksiyon kontraktürünün, anti-Sc170(+) hastalarda ASA(+) hastalara göre daha sıklıkla görüldüğü bildirilen çalışmalarda; anti-Sc170(+)'lerde %41.2 ve %81 gibi yüksek oranlar bildirilmiş bununla birlikte ASA(+) hastalarda da yaklaşık dörtte bir hastada da saptandığı gösterilmiştir(53, 61). Bizim çalışmamızda olduğu gibi ASA(+)'liğinin fleksiyon kontraktürü bakımından koruyucu olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur; Walker ve ark.'nın 3656 SSk hastasının dahil edildiği bu çok merkezli çalışmada fleksiyon kontraktürü anti-scl70(+)'lerde ASA(+) ve ANA(+)-ENA(-)'lere göre daha sık olarak bulunmuştur (%44.5'e karşın %17.6 ve %33.7, $p<0.001$)(62).

Çalışmamızda dijital gangren ASA(+)'lerde anti-scl70(+)'lere göre daha az sıklıkta ($p=0.002$) saptanmış, dijital ülser anti-scl70(+) hastalarda daha fazla sıklıkta görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. SSk'de ASA(+) hastalarda periferik vasküler tutulumun daha şiddetli seyredebileceği düşünülmekle birlikte, literatürde yaygın olarak anti-scl70(+) hastalarda şiddetli vaskülopati sıklığının daha yüksek olduğu bildirilmiştir(62, 63). Bazı çalışmalarda anti-scl70(+) hastalarda dijital ülser sıklığı %78 ve digital gangren %41'lere varan oranlarda bildirilmiştir(50, 59). Hesselstrand ve ark.'nın 276 SSk hastasını içeren çalışmada; ASA(+) hastalarda, organik vaskülopati olarak tanımladıkları, parmaktaki sistolik basıncın ekstremitte sistolik basıncının %80'inden daha az olması durumu daha sık ($p<0,05$) ve soğuk ile tetiklenen vazospazm ise anlamlılığa ulaşmasa da daha az sıklıkta saptanmıştır(64). Anti-Sc170 pozitifliğinin çoklu analizlerde periferik vaskülopati bakımından bağımsız risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur(65, 66).

Çalışmamızda PAH'ın, ASA(+)'liği ile ilişkili olduğu (OR:3,319, $p=0,040$) gösterildi. Steen ve ark. ve Walker ve ark.'nın çalışmalarında da PAH'nin ASA (+)'lerde anlamlı olarak

daha sık olduğu gösterilmiştir (%19'a karşın %2, $p<0.01$ ve %13'e karşın %5, $p<0,001$)(55, 62). Benzer olarak Mierau ve ark. çalışmasında da PH grubu belirtilmemekle birlikte ASA(+) hastalarda anti-Scl70 (+) hastalara göre daha fazla sıklıkta olduğu bildirilmiştir (%18,3 'e karşın %13,8, $p= 0,02$)(53). Bununla birlikte Hamaguchi ve ark.'nın çalışmasında muhtemelen subgrup sayısının fazla olması nedeniyle otoantikor gruplarında PAH sıklığı bakımından fark ortaya konamamıştır, bu çalışmada anti-Scl70 ve anti-U1RNP'nin ön plana çıkması dikkat çekicidir (Anti-Scl70(+) için %17, ASA(+) için %7, anti-U1RNP(+) için %20, anti-RNA Pol III(+) için %8, anti-Th/To(+) için %14, anti-U3 RNP(+) için %0)(52). Ekokardiyografi ve/veya sağ kalp kateterizasyonu yapılarak PH tespit edilen SSk hastalarında oto-antikor bakımından anlamlı fark gösterilemeyen çalışmalar da mevcuttur(51, 59).

Çalışmamızda istatistik anlamlılığa ulaşmasa da kardiyak tutulumun anti-Scl70 pozitiflerde ön plana çıktığı gözlemlendi (%10.3). SSk hastalarında klinik olarak gözlenen kardiyak tutulum %15-35, otopsi serilerinde ise %21-100 olarak bildirilmiştir(39). Yaygın deri tutulumu ile birlikte ilişkilendirilen oto-antikorlar arasında anti-Scl70, anti-U3 RNP, anti-Ku ve anti-Th/To bulunmaktadır(67). Mierau ve ark. çalışmasında anti-scl70 (+) hastalarda kardiyak tutulumun daha fazla sıklıkta olduğu gösterilmiştir (%17'e karşın %8, $p=0,02$)(53). Simeon ve ark.'nın çalışmalarında kardiyak tutulum bakımında oto-antikor pozitifliğine göre anlamlı bir fark saptanmamıştır (%32.3 'e karşın %35.8)(59).

Çalışmamızda SF, MMF, AZA gibi İS ilaçlar ve kortikosteroid kullanımı gereği ASA(+)'lerde daha az sıklıkta gerekmiştir. İS ilaç kullanımı, İlo ve ERA gibi spesifik vazodilatör kullanımı anti-scl70(+) hastalarda ise daha sıklıkla gerekmiştir. Literatürde de Anti-Scl70 (+) olan hastalarda fibrozis ile ilişkili organ tutulumu ve yaygın cilt tutulumu daha sık görüldüğünden İS kullanımı daha sık olarak gösterilmiştir (54).

Çalışmamızda medsker şiddet indeksine göre başlangıç deri şiddetinin ASA(+) hastalarda diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğu görüldü ($p=0,012$). ASA(+) hastalarda ASA(-) hastalara kıyasla; başlangıç cilt tutulumu ve son değerlendirmedeki genel, cilt, eklem/tendon ve akciğer tutulumu şiddeti skorları daha düşük olarak saptandı. Vanthuyne ve ark. yaptığı ve 438 SSk hastasının dahil edildiği bir çalışmada, başlangıç ASA(+) grupta antiscl70(+)'lere kıyasla; deri, periferik vasküler, eklem/tendon ve akciğer şiddet skorlarının da daha düşük olduğu bildirilmiştir (sırasıyla $p<0,0001$, $p=0.003$, $p<0.0001$, $p=0.032$)(57). Bu çalışmada Medsker şiddet skorlarının oto-antikor ile ilişkisi ve zamanla seyri incelenmemiştir.

Çalışmamızda Medsger şiddet indeksinin değişimine bakıldığında, ANA (-) grupta anlamlı kötüleşme olmadığı, oto-antikor pozitif gruplarda (ANA(+), anti-Scl70(+) ve ASA(+)) hastalar genel, periferik vasküler, deri, eklem, GİS ve akciğer şiddetinde kötüleşme olduğu saptandı. Kalp tutulumu şiddetinin sadece anti-Scl70(+)’ lerde kötüleştiği görüldü. ASA(-) hastalarda genel ve akciğer şiddeti skorlarında ASA(+)'lere kıyasla daha fazla kötüleşme olduğu gösterildi ($p=0.029$ ve $p=0.028$). ASA(+) hastaların şiddet skorları daha düşük olmasına karşı bu grupta da zamanla kötüleşme olduğu, deri bakımından anti-Scl70(+) hastalardan daha az sıklıkta olsa bile, bir grup hastada zamanla periferik vasküler tutulum, cilt, akciğer ve kardiyak şiddet skorlarının şiddetli tutulumla progresyon gösterdiği saptandı. Bu bulgu, ASA(+) hasta grubunun da hastalık şiddeti bakımından dikkatli takip edilmesi gerektiği düşündürmüştür. Literatürde SSk hastalarında şiddet indeksinin tırnak-dibi kapillarioskopisi ile ilişkini ve prognostik önemini değerlendiren çalışmalar bulunmakla birlikte (57, 58, 68, 69), literatür tarama sonucu edindiğimiz bilginiz dahilinde, hastalık şiddet skorlarının oto-antikor pozitifliğine göre zaman içindeki değişimi ilk kez bizim çalışmamız ile ortaya konmuştur.

ASA(+)'liği ve sınırlı deri tutulumu olan hastalarda hastalık şiddetinin ve iç organ tutulumunun daha az ve sağ-kalımın daha iyi olduğu bildirilmiş, anti-Scl70 (+)'liği daha kötü bir sağ-kalım ile ilişkilendirilmiştir(54, 57, 70-72). Sağ-kalımı kötüleştiren şiddetli hastalık ile ilişkili diğer faktörler arasında ilerleyici cilt fibrozu ve akciğer fonksiyonlarında progresif azalma yer almaktadır (73). Çalışmamızda takipten kayıp olan hastaların çokluğu nedeniyle analize dahil edilen hastalarda oto-antikor pozitif gruplarda sadece hastalısız sağ-kalım (takipte yeni organ tutulumu veya var olan organ tutulumunda şiddetlenme) değerlendirildi. Takipte yeni organ tutulumu bakımından; ASA(+) SSk hastalarında PAH gelişiminin daha sık, İAH gelişimi veya progresyonunun daha az sıklıkta olduğu saptandı. Takipte yeni organ tutulumuna kadar geçen süre; ASA(+) hastalarda ANA(+)(ENA neg) hastalara göre anlamlı olarak, anti-Scl70(+) hastalara göre ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmayacak şekilde daha uzun olduğu görüldü. Takipte yeni organ tutulumu bakımından kıyaslama ASA(+) ve ASA(-) hastalar için yapıldığında; ASA(+) hastalarda daha uzun sürede yeni organ tutulumu ortaya çıktığı, ASA(+)'liğinin takipte yeni organ tutulumu ortaya çıkmasına karşı koruyucu olduğu görüldü (HR: 0.523, $p=0.030$). Takipte organ kötüleşmesine kadar geçen sürenin, istatistiksel benzer olsa da ASA(+) hastalarda daha kısa olduğu görüldü.

Çalışmamızda takipte yeni organ tutulumu olmaksızın sağ-kalıma bakıldığında; 5.yılda ASA(+) hastaların >%50'sinin ANA(+)(ENA neg) ve anti-Sc170(+) hastaların %33-39'unun organ tutulumu olmaksızın devam ettiği, 8.yılda ise ASA(+) hastaların yarısının diğer gruplarda ise %17'sinin halen yeni organ tutulumu olmaksızın devam ettiği görüldü. Var olan organ tutulumunda şiddetlenme olmaksızın sağ-kalıma bakıldığında ise 5.yılda ASA(+) hastaların yine yarısından fazlasının, ANA(+)-ENA(-) ve anti-Sc170(+) hastaların üçte birinin organ kötüleşmesi olmaksızın devam ettiği 8.yılda ise tüm gruplardaki hastaların <%20'sinin organ kötüleşmesi olmaksızın devam edebildiği gösterildi.

Çalışmamızın birtakım kısıtlılıkları bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri retrospektif olarak medikal kayıtlardan elde edildiğinden, yetersiz kayıt nedeniyle antikor profiline ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Klinik veriler bakımından da vizitlerde eksik kayıt olabileceği göz önünde bulundurularak ardışık tüm vizit kayıtları ve dijital kayıtlar dikkatle gözden geçirilerek veri kaybının en az düzeyde olması hedeflenmiştir. ASA ve anti-Sc170 dışında SSk'ye özgün kabul edilen antikorlardan anti-RNA pol III ve diğer SSk ilişkili olabilecek antikorlar rutin pratikte bakılamadığından çalışma grubumuzdaki sıklığı bilinmemektedir ve dahil edilememiştir. Bununla birlikte diğer oto-antikorları kısmen temsil edebileceği düşünülen ANA(+)(ENA neg) grup analizlere dahil edilmiş ve ANA boyanma paternleri bildirilmiştir. SSk kohortumuzda daha eski dönem itibarıyla takipli hastalarından takipten çıkan, takip veya ölüm kayıtlarına ulaşılamayan hastalar çalışmaya dahil edilememiş ve bu nedenle sağ-kalım analiz yapılamamıştır. Bununla birlikte, analize dahil edilen hastalarda prognozu yansıtması bakımından hastalıksız sağ-kalım analizi yapılmıştır.

SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamız, literatürde oto-antikor ve organ tutulumu ilişkisi ile ilgili ortaya konulmuş olan; anti-Sc170(+)’liğinin yaygın deri tutulumu ve İAH ile ilişkili olduğu, anti-scl70(+)’lere göre ASA (+)’lerde PAH’ın daha sık ve şiddetli dijital vaskülopatinin daha az sıklıkta olduğu, ASA (+)’liğinin yaygın deri tutulumu, İAH ve fleksiyon kontraktürüne bakımından koruyucu olabileceği, verilerini destekler nitelikte bulunmuştur. Bununla birlikte SSk hastalarında, hastalık şiddeti indeksinin oto-antikor pozitifliğine göre zamanla değişimi ilk defa ortaya konmuştur; oto-antikor (+) gruplarda genel, periferik vasküler, deri, eklem, GİS ve akciğer şiddetinde kötüleşme olduğu, kalp tutulumu şiddetinin sadece anti-Sc170(+)’lerde kötüleştiği görülmüştür. Prognozu iyi kabul edilen ASA(+) hastalarda da şiddet skorları daha düşük

olmakla birlikte bazı organ tutulumlarının zamanla progresyon gösterebildiği saptanmıştır. ASA(+) hastalarda daha uzun sürede yeni organ tutulumu ortaya çıktığı, takibin 5. yılında hastaların yarısından fazlasında yeni organ tutulumu veya var olan organ tutulumunda kötüleşme görülmediği, 8.yılda ise hastaların yarısında yeni organ tutulumu ortaya çıkabildiği ve >%80'inde var olan organ tutulumunda kötüleşme olabildiği görülmüştür. ASA(-) yani ANA(+)(ENA neg) veya antiScl70(+) hastalarda 5.yılda >%67 ve 8.yılda ise >%80'inde hem yeni organ tutulumu hem de var olan organ tutulumunda kötüleşme olduğu saptanmıştır. ASA(+) hastalar her ne kadar daha iyi prognoza sahip olarak kabul edilse de hastalık süresi uzadıkça bazı hastalarda hastalık şiddetinin artabileceği ve yeni organ tutulumlarının ortaya çıkabileceği bilinmeli, ASA(-) oto-antikor (+) grupta hastalık seyrinin daha şiddetli olduğu ve hastalığın ilk 5 yılında hastaların çoğunda yeni organ tutulumu veya progresyon olabileceğinden hastalığın ilk yıllarında takip ve tedavi konusunda daha dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR:

1. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15002.
2. John Varga RPB, Gerald Bloomfield, Cynthia D. Brown, Jonathan R. Carapetis, Lan X. Chen, John J. Cush. Harrison Romatoloji. S. Fauci A, editor.
3. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(1):40-51.
4. Odonwodo A, Badri T, Hariz A. Scleroderma. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

5. de Silva U, Parish LC. Historical approach to scleroderma. *Clin Dermatol*. 1994;12(2):201-5.
6. Adigun R, Goyal A, Bansal P, Hariz A. Systemic Sclerosis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.

7. Gary S. Firestein RCB, Sherine E. Gabriel, Iain B. McInnes. Firestein & Kelly's Textbook of Rheumatology, 2-Volume set, 11th Edition. 2017.
8. Cakır N, Pamuk Ö N, Derviş E, Imeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):895-908.
9. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(2):165-70.
10. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1359-62.
11. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Jr., Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):1956-63.
12. Ferri C, Arcangeletti MC, Caselli E, Zakrzewska K, Maccari C, Calderaro A, et al. Insights into the knowledge of complex diseases: Environmental infectious/toxic agents as potential etiopathogenetic factors of systemic sclerosis. *J Autoimmun*. 2021;124:102727.
13. Ferri C, Giuggioli D, Colaci M. Viral infections and systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6 Suppl 86):S-229.

14. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev.* 2008;8(1):36-40.
15. McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010;83(7):763-9.
16. Patel S, Morrisroe K, Proudman S, Hansen D, Sahhar J, Sim MR, et al. Occupational silica exposure in an Australian systemic sclerosis cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(12):3900-5.
17. Belongia EA, Hedberg CW, Gleich GJ, White KE, Mayeno AN, Loegering DA, et al. An investigation of the cause of the eosinophilia-myalgia syndrome associated with tryptophan use. *N Engl J Med.* 1990;323(6):357-65.
18. Silver RM, Heyes MP, Maize JC, Quearry B, Vionnet-Fuasset M, Sternberg EM. Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *N Engl J Med.* 1990;322(13):874-81.
19. Tani N, Sugita K, Yamamoto O. Paclitaxel-related scleredema-like skin changes in a patient with breast cancer. *Australas J Dermatol.* 2018;59(3):e215-e7.
20. Brown M, O'Reilly S. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 2019;195(3):310-21.
21. Mostmans Y, Cutolo M, Giddelo C, Decuman S, Melsens K, Declercq H, et al. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16(8):774-86.
22. Cutolo M, Soldano S, Smith V. Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(7):753-64.
23. Gasparini G, Cozzani E, Parodi A. Interleukin-4 and interleukin-13 as possible therapeutic targets in systemic sclerosis. *Cytokine.* 2020;125:154799.
24. Postlethwaite AE, Holness MA, Katai H, Raghoebar R. Human fibroblasts synthesize elevated levels of extracellular matrix proteins in response to interleukin 4. *J Clin Invest.* 1992;90(4):1479-85.
25. Liu T, Li S, Ying S, Tang S, Ding Y, Li Y, et al. The IL-23/IL-17 Pathway in Inflammatory Skin Diseases: From Bench to Bedside. *Front Immunol.* 2020;11:594735.
26. Acosta-Herrera M, Kerick M, López-Isac E, Assassi S, Beretta L, Simeón-Aznar CP, et al. Comprehensive analysis of the major histocompatibility complex in systemic sclerosis identifies differential HLA associations by clinical and serological subtypes. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):1040-7.
27. Orvain C, Assassi S, Avouac J, Allanore Y. Systemic sclerosis pathogenesis: contribution of recent advances in genetics. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(6):505-14.

28. 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.
29. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-6.
30. 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. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55.
31. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685-99.
32. Roofeh D, Khanna D. Management of systemic sclerosis: the first five years. *Curr Opin Rheumatol.* 2020;32(3):228-37.
33. Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(4):208-21.
34. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol.* 2018;36(4):459-74.
35. Richardson C, Plaas A, Varga J. Calcinosis in Systemic Sclerosis: Updates in Pathophysiology, Evaluation, and Treatment. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(10):73.
36. McMahan ZH. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: an update. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(6):561-8.
37. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res.* 2019;20(1):13.
38. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(11):678-91.
39. Smolenska Z, Barraclough R, Dorniak K, Szarmach A, Zdrojewski Z. Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis: Diagnostic Tools and Evaluation Methods. *Cardiol Rev.* 2019;27(2):73-9.
40. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015;41(3):507-18.
41. Serling-Boyd N, Chung MP, Li S, Becker L, Fernandez-Becker N, Clarke J, et al. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: Association with anti-RNA polymerase III and negative anti-nuclear antibodies. *Semin Arthritis Rheum.* 2020;50(5):938-42.
42. Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, et al. Association of anti-RNA polymerase III antibody and malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2015;42(5):524-7.

43. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(1):R53.
44. Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, et al. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol*. 2017;44(5):639-47.
45. 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. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327-39.
46. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(11):1820-8.
47. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med*. 2020;8(3):304-20.
48. Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghiade M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2011;378(9790):498-506.
49. van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *Jama*. 2014;311(24):2490-8.
50. Tahiat A, Allam I, Abdessemed A, Mellal Y, Nebbab R, Ladjouze-Rezig A, et al. Autoantibody profile in a cohort of Algerian patients with systemic sclerosis. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2020;78(2):126-33.
51. Iniesta Arandia N, Simeón-Aznar CP, Guillén Del Castillo A, Colunga Argüelles D, Rubio-Rivas M, Trapiella Martínez L, et al. Influence of antibody profile in clinical features and prognosis in a cohort of Spanish patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 106(4):98-105.
52. Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, Komura K, Kaji K, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 2008;158(3):487-95.
53. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, et al. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R172.
54. Ferri C, Giuggioli D, Guiducci S, Lumetti F, Bajocchi G, Magnani L, et al. Systemic sclerosis Progression INvestiGation (SPRING) Italian registry: demographic and clinico-

serological features of the scleroderma spectrum. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 125(3):40-7.

55. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1):35-42.

56. Graf SW, Hakendorf P, Lester S, Patterson K, Walker JG, Smith MD, et al. South Australian Scleroderma Register: autoantibodies as predictive biomarkers of phenotype and outcome. *Int J Rheum Dis*. 2012;15(1):102-9.

57. Vanthuyne M, Smith V, De Langhe E, Van Praet J, Arat S, Depresseux G, et al. The Belgian Systemic Sclerosis Cohort: correlations between disease severity scores, cutaneous subsets, and autoantibody profile. *J Rheumatol*. 2012;39(11):2127-33.

58. Wang J, Assassi S, Guo G, Tu W, Wu W, Yang L, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a Chinese cohort. *Clin Rheumatol*. 2013;32(5):617-21.

59. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, Espinosa-Garriga G, Ramos-Casals M, Campillo-Grau M, et al. Registry of the Spanish network for systemic sclerosis: clinical pattern according to cutaneous subsets and immunological status. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(6):789-800.

60. Sandler RD, Matucci-Cerinic M, Hughes M. Musculoskeletal hand involvement in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(2):329-34.

61. Radić M, Martinović Kaliterna D, Ljutić D. The level of anti-topoisomerase I antibodies highly correlates with metacarpophalangeal and proximal interphalangeal joints flexion contractures in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24(4):407-12.

62. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):754-63.

63. Silva I, Almeida J, Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimmun Rev*. 2015;14(2):140-52.

64. Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ, Wiik A, Akesson A. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(4):534-40.

65. Horimoto AMC, de Souza AS, Rodrigues SH, Kayser C. Risk of digital ulcers occurrence in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Adv Rheumatol*. 2019;59(1):14.

66. Hunzelmann N, Riemekasten G, Becker MO, Moinszadeh P, Kreuter A, Melchers I, et al. The Predict Study: low risk for digital ulcer development in patients with systemic sclerosis with increasing disease duration and lack of topoisomerase-1 antibodies. *Br J Dermatol*. 2016;174(6):1384-7.

67. Bissell LA, Md Yusof MY, Buch MH. Primary myocardial disease in scleroderma-a comprehensive review of the literature to inform the UK Systemic Sclerosis Study Group cardiac working group. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):882-95.
68. Smith V, Decuman S, Sulli A, Bonroy C, Piette Y, Deschepper E, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(10):1636-9.
69. Smith V, Riccieri V, Pizzorni C, Decuman S, Deschepper E, Bonroy C, et al. Nailfold capillaroscopy for prediction of novel future severe organ involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2013;40(12):2023-8.
70. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, Riemekasten G, Airò P, Vettori S, et al. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(9):1553-70.
71. 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.
72. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(2):112-6.
73. Wu W, Jordan S, Graf N, de Oliveira Pena J, Curram J, Allanore Y, et al. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):648-56.