

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SKLERODERMADA MORTALİTE VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

DR.FATMA DÜLGER

İZMİR-2022

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SKLERODERMADA MORTALİTE VE MORTALİTE ÜZERİNE ETKİLİ FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

DR. FATMA DÜLGER

Danışman Öğretim Üyesi
PROF. DR. A.MERİH BİRLİK

İÇİNDEKİLER

Tablolar listesi	v
Şekiller Listesi	vii
Kısaltmalar	viii
Teşekkür	x
Özet	xi
Abstract	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Tanım	2
2.2 Epidemiyoloji	2
2.3 Etiyogenez	4
2.3.1 Genetik faktörler	4
2.3.2 Kimyasallar	4
2.3.3 Enfeksiyon	4
2.3.4 Neoplazi	4
2.3.5 Mikrokimerizm	5
2.4 Patogenez	5
2.4.1 Vaskülopati	5
2.4.2 Fibrozis	5
2.4.3 Otoimmünite	6
2.5 Skleroderma Sınıflandırma Kriterleri	6
2.6 Sistemik Skleroz Sınıflaması	7
2.7 Klinik bulgular	8
2.7.1 Cilt bulguları	8
2.7.2 İntertisyel Akciğer Hastalığı	8

2.7.3 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon	9
2.7.4 Renal tutulum	11
2.7.5 Kardiyak tutulum	13
2.7.6 Gastrointestinal tutulum	13
2.7.7 Kas tutulumu	14
2.7.8 Eklem tutulumu	15
2.8 Laboratuvar Bulguları	16
2.9 Tedavi	16
2.10 Malignite	16
2.11 Mortalite ve Sağkalım	17
3.GEREÇ VE YÖNTEM	18
4.BULGULAR	26
5.TARTIŞMA	60
6.SONUÇ	66
7.KAYNAKÇA	67

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. 2013 ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri

Tablo 2. Medsger Sistemik Skleroz Şiddet Skalası

Tablo 3. Tüm kohorttaki hastaların demografik verileri

Tablo 4. İç/Dış kohort hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 5 : İç kohortta ölen/yaşayan hastalarda demografik özelliklerin karşılaştırması

Tablo 6. Dış kohortta ölen/yaşayan hastalarda demografik özelliklerin karşılaştırması

Tablo 7: Tüm kohorttaki hastaların organ tutulumları ve klinik özellikleri

Tablo 8. İç/Dış vaka kohortundaki hastaların organ tutulumları ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 9. İç/Dış kohortlardaki ölen/yaşayan hastaların organ tutulumları ve klinik özelliklerinin kıyaslaması

Tablo 10. Tüm kohortta ve ölen/yaşayan hastalarda serolojik göstergeler ve solunum fonksiyon testleri

Tablo 11. İç/dış kohortta serolojik göstergeler ve solunum fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

Tablo 12. İç /dış kohortta ölen/yaşayan hastalardaki serolojik gösterge ve solunum fonksiyon testlerinin kıyaslaması

Tablo 13. Tüm kohorttaki hastalarda komorbidite durumları

Tablo 14. Tüm kohorttaki hastaların tedavi dağılımı

Tablo 15. İç /Dış kohortta komorbiditelerin ve tedavi durumlarının karşılaştırılması

Tablo 16. İç /Dış kohortta ölen/yaşayan hastalarda komorbiditelerin ve tedavi durumlarının kıyaslanması

Tablo 17. Mortalite durumu

Tablo 18. Ölüm nedenleri

Tablo 19. Tüm kohortta mortalite üzerine etkili parametrelerin Cox regresyon analizi

Tablo 20. İ kohortta mortalite üzerine etkili parametrelerin Cox regresyon analizi

Tablo 21. Dış kohortta mortalite üzerine etkili parametrelerin Cox regresyon analizi

Tablo 22. Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş SMR değerlerinin karşılaştırması

Tablo 23. Raynaud fenomeni görülme yaşı, hastalık başlangıç yaşı, modifiye rodnan cilt skoru ve medsker hastalık başlangıç yaşının mortalite ile ilişkisi (ROC analizi)

Tablo 24. Tüm kohortun genel sağkalım analizi

Tablo 25. İ kohort genel sağkalım analizi

Tablo26. Dış kohort genel sağkalım analizi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sistemik Skleroz Sınıflaması

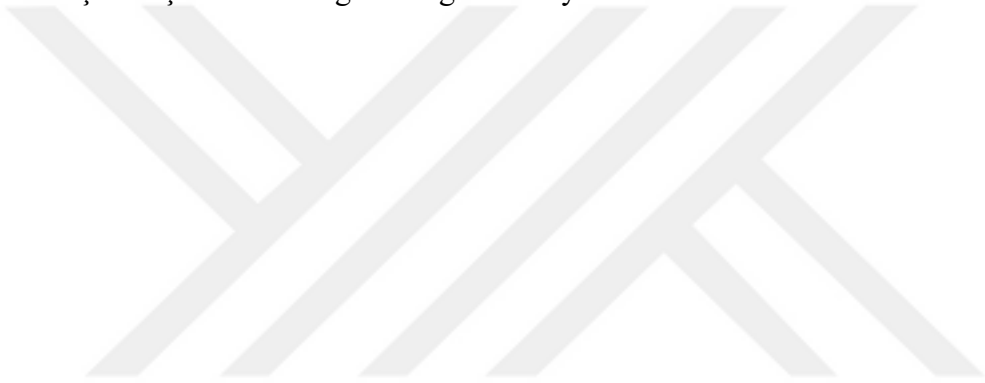
Şekil 2.Çalışma Akış Şeması

Şekil 3. Modifiye Rodnan Deri Skorlaması

Şekil 4.SMR ve GA formülü

Şekil 5 . Türkiye’de yaş ve cinsiyete göre SMR’nin yıllara göre dağılımı

Şekil 6. İç ve dış kohortların genel sağkalım kıyaslaması



KISALTMALAR

6DYT	Altı dakika yürüme testi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACR	Amerikan Romatoloji Cemiyeti
ANA	Anti-nükleer antikor
CK	Kreatin kinaz
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C-reaktif protein
CYC	Siklofosfamid
DHP	Dihidropiridin
DLCO	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
EBV	Epstein-Barr virüsü
EF	Ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	European League Against Rheumatism
FVC	Zorlu vital kapasite
GA	Güven aralığı
GC	Glikokortikoid
GİS	Gastrointestinal sistem
HRCT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
IL	Interlökin
İAH	İntertisyel akciğer hastalığı
İS	İmmunsupresif

max maximum

MI Miyokart infarktüsü

min minimum

MMF Mikofenolat mofetil

MRSs Modifiye Rodnan Deri Skoru

NSİP Nonspesifik intertisyel pnömoni

n katılımcı sayısı

ort ortalama

oPAB ortalama Pulmoner arter basıncı

PAH Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PDGF Platelet Kökenli Büyüme Faktörü

PKUB Pulmoner kapiller uç basıncı

pro-BNP pro-B tipi natriüretik peptid

PVR Pulmoner vasküler direnç

RA Romatoid Artrit

Scl-70 Anti-topoizomeraz I

SD standart sapma

SFT Solunum fonksiyon testi

SLE Sistemik Lupus Eritematozus

SMR Standardize mortalite oranı

SRK Skleroderma renal kriz

SSk Sistemik skleroz veya skleorderma

TGF- β Dönüştürücü büyüme faktörü beta

TÜİK Türkiye İstatistik Kurumu

WSPH Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu

WU Wood ünitesi

TEŞEKKÜR

Çalışmanın her aşamasında değerli vaktini, bilgi birikimi ve tecrübelerini paylaşıp, detaylı ve kapsamlı şekilde yürütülmesindeki tüm katkı ve desteği için tez danışmanım Prof.Dr.Merih Birlik başta olmak üzere, Uzm. Dr. Ali Karakaş, Uzm. Dr. Yeşim Erez ve Uzm. Dr.Tuba Yüce İnel'e ve araştırmanın istatistiksel analizindeki katkıları için Dr. Öğretim Üyesi Bora İrer'e teşekkür ederim.

Dr.Fatma Dülger

İzmir,2022



ÖZET

Amaç: Çalışmamız, ülkemizde sistemik skleroz (skleroderma) hastalarında mortalite oranları, mortalite ilişkili risk faktörleri ve ölüm nedenlerinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

Method: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde 2006-2021 yılları arasındaki 15 yıllık süre zarfında, skleroderma tanısı ile takip edilen ya da skleroderma tanısıyla dış merkezlerden yönlendirilen 18 yaş üzeri 322 hastadan, 2013 ACR/EULAR kriterlerine uymayanlar ya da çakışma sendromu olanlar çıkarıldığında geriye kalan 282 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Mortalite ve ilişkili faktörlerin analizi “tüm hasta kohortu”, Raynaud-dışı ilk skleroderma semptomu ≤ 12 ay olan “iç kohort” ve >12 ay olan “dış kohort” olmak üzere 3 grupta analiz edilmiştir. TÜİK'den elde edilen Türkiye ve İzmir genel popülasyonuna ait 2009-2019 yılları arasındaki “cinsiyete göre yaşa özel ölüm hızı” verileri kullanılarak; çalışmadaki üç ayrı grupta gözlenen ölümlerin, genel popülasyondaki karşılığı olan yaş ve cinsiyetteki beklenen ölümlere oranlanmasıyla SMR hesaplanmıştır.

Bulgular: Hastalar 3735 hasta yılı süresince takip edilmiştir. Tüm kohortta 76 ölüm (%27) saptanmış ve SMR 2,16 [%95 GA 1,68–2,65] bulunmuştur. Bu grupta, çok değişkenli analizde, malignite [HR 37,61 (%95 GA 9,05-156,37)], PAH [HR 7,51 (%95 GA 1,75-32,12)], karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) [$<40\%$ / $>80\%$; HR 19,39 (%95 GA 2,81-133,58)] ve Medsger hastalık şiddet skoru [HR 1,21 (%95 GA 1,06-1,39)] mortalite ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak saptanmıştır. Ölümlerin en sık nedeni malignite, ikinci en sık nedeni PAH olarak gösterilmiştir. İç kohortta, 29 ölüm (%23) saptanmış ve ölümlerin ana sebebi malignite [HR 5,15 (%95 GA 1,40-18,98)] ve kardiyovasküler olaylar olarak bulunmuştur. SMR; erkeklerde iç kohortta (4,27 [%95 GA 1,11–7,44]; 2,90 [%95 GA 0,58–5,22]) daha yüksekken, kadınlarda dış kohortta (3,08 [%95 GA 2,14–4,02]; 1,73 [%95 GA 1,01–2,45]) daha yüksektir.

Sonuç: Türkiye’de Skleroderma hastalarında mortalite sağlıklı popülasyona göre artmıştır. Erkek hastalarda, kadınlara kıyasla hastalığın erken dönemlerinde daha fazla ölüm görülmüştür. İzlem süresi uzun olursa malignitenin en sık ölüm nedeni ve mortalite ile ilişkisi en kuvvetli bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz, mortalite, sağkalım, SMR, mortalite ilişkili faktörler

ABSTRACT

Objective: The aim of the study was to investigate mortality, risk factors and causes for death in Turkish patients with systemic sclerosis (scleroderma).

Method: After patients with scleroderma that overlapped with another rheumatic disease or not fulfilled 2013 ACR/EULAR criteria were excluded, 282 of the 322 patients aged 18 years and older with a diagnosis of systemic sclerosis who had been referred to or followed at the Rheumatology Department of Dokuz Eylül University Hospital during the 15 years between 2006 and 2021 were included in the study. Mortality and related factors were analyzed in three groups: the prevalent cohort, the inception cohort with ≤ 12 months since the first non-Raynaud's phenomenon symptom, the non-inception cohort with >12 months. "Age-specific death rate by gender" data obtained from TÜİK for the general population of Turkey and İzmir between 2009 and 2019 was used to calculate the SMR in each cohort by dividing the observed number of deaths by the expected numbers of deaths obtained at the appropriate age and sex-matched mortality rates according to the general population.

Results: The total number of person-years of follow-up was 3735 years. In the prevalent cohort, there were 76 deaths(27%) and the overall SMR was 2.16 [95 %CI 1.68–2.65]. Multivariate analysis showed that malignancy [HR 37.61 (95% CI 9.05, 156.37)], PAH [HR 7.51 (95% CI 1.75-32.12)], carbon monoxide diffusion capacity(DLCO) [%40 vs. >80 ; HR 19.39 (95% CI 2.81-133.58)], and Medsger severity scale score [HR 1.21 (95% CI 1.06-1.39)] were independent risk factors for mortality in the prevalent cohort. The most common cause of death was malignancy, followed by pulmonary arterial hypertension (PAH). In the inception cohort, there were 29 deaths(23%) and the leading causes of death were malignancy and cardiovascular events. The SMR for men was higher in the inception cohort (4.27 [95 %CI 1.11–7.44] vs. 2.90 [95 % CI 0.58–5.22]) whereas the SMR for women was higher in the non-inception cohort(3.08 [95 %CI 2,14– 4,02] vs. 1.73 [95 %CI 1.01–2.45]).

Conclusion: Our data suggest that patients with scleroderma had increased mortality compared with the general population. Men were more associated with early mortality than women. Malignancy represented the main cause of death and conferred the highest risk when the duration of follow-up was long.

1.GİRİŞ-AMAC

Skleroderma, yaygın vasküler disfonksiyon, deri ve iç organların progresif fibrozisi ile karakterize kronik multisistem bir hastalıktır. Genel popülasyonda yıllık skleroderma insidansı milyonda 8 ila 56 iken, prevalansı 38 ila 341 vaka arasında değişmektedir (1).

Skleroderma tanısının konulmasında ve hastalığın kutanöz ve/veya ekstakutanöz tutulumunun belirlenmesinde öykü, fizik muayene, kapilleroskopi, laboratuvar tetkikleri ve solunum fonksiyon testi, yüksek çözünürlüklü toraks bilgisayarlı tomografi, doppler ekokardiyografi başta olmak üzere görüntüleme yöntemlerinden yardım alınır. ACR/EULAR(Amerikan Romatoloji Cemiyeti/ European League Against Rheumatism) 2013 sistemik skleroz klasifikasyon kriterlerine göre deri ve/veya iç organların fibrozisi, spesifik otoantikörlerin üretimi ve vaskülopati kanıtları skleroderma tanısında kullanılır.

Skleroderma önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bir metaanalizde sklerodermalı hastalarda standardize edilmiş mortalite oranı (SMR), genel popülasyondaki yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerden üç buçuk kat daha yüksek bulunmuştur (2). Sklerodermadaki ölümlerin çoğunluğunu hastalıkla ilişkili nedenler, özellikle pulmoner fibrozis, pulmoner arter hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmi gibi nedenler oluşturmakta iken, skleroderma ilişkisiz ölümlerin nedenini ise çoğunlukla malignite, enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır (3).

Sklerodermada mortalite ve mortalite üzerindeki etkili olan faktörler, çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Bu farklılığın, çalışmaların farklı zamanlarda, farklı toplumlarda ve farklı yöntemlerle yapılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Türkiye’de sklerodermadaki mortalite üzerine kapsamlı bir çalışma yapılmamıştır. Biz, bu çalışmada skleroderma kohortumuzdaki mortalite ve mortalite üzerindeki etkili faktörleri değerlendirerek literatüre katkıda bulunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Sistemik skleroz (SSk veya skleroderma) otoimmünite, vasküler disfonksiyon ve doku fibrozisi ile karakterize kronik multisistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Vaskülopati ve doku fibrozisinin neden olduğu spesifik organ hasarları ile otoimmunitenin göstergesi olan otoantikorlardan tanı ve prognozun belirlenmesinde yararlanılmaktadır.

2.2 Epidemiyoloji

Sklerodermanın farklı klinik bulgularla seyreden nadir görülen bir hastalık olmasının yanı sıra, epidemiyolojik çalışmaların farklı zaman dilimlerinde, farklı coğrafi bölgelerde ve farklı sınıflama kriterleri kullanılarak yapılması, skleroderma insidans ve prevalansında görülen farklılıklara yol açmaktadır (1,4–6).

Skleroderma insidansı ve prevalansı ile ilgili 1969'dan 2006'ya kadar yayınlanan 32 makalenin sistematik literatür derlemesini yapan bir çalışmada prevalansın Amerika Birleşik Devletleri(ABD) ve Avustralya'da en yüksek görüldüğü ve milyonda yedi ile 489 arasında değiştiği, insidansın ise milyonda 0,6 ile 122 arasında değişmekte olduğu belirtilmiştir (4). Zaman içinde skleroderma insidansında artışa doğru bir eğilim olmakla birlikte, çalışmaların yöntem ve tasarımları aynı olmadığı için bu artış net değerlendirilememiştir (4). Amerikan Romatoloji Cemiyeti(ACR) 1980 sınıflama kriterlerinin(7) ortak bir tanımlama oluşturmasıyla, önceki çalışmalarda gözden kaçırılmış olunabilecek sınırlı kutanöz sistemik sklerozlu hastalarının da çalışmalara dahil edilmeleri sağlanmış ve bu durumun daha yakın tarihli çalışmalarda gözlenen daha yüksek insidans hızlarını açıklayabileceği düşünülmüştür (6). Erken tanı ve sağkalımda iyileşme ile zamanla prevalans oranları da değişmiştir (6,8). Bir metanalizde, en güncel skleroderma sınıflama kriteri olan ACR/European League Against Rheumatism(EULAR) 2013'e(9) göre birleştirilmiş prevalansın (beş çalışma) 100.000'de 18,9 (%95 GA(güven aralığı): 12,7- 28,2) ve birleştirilmiş insidansın (üç çalışma) 100.000'de 2,1 (%95 GA:1,2- 3,7) olarak hesaplanmasına karşın, eski sınıflama kriteri olan ACR 1980'e göre birleştirilmiş prevalansın (12 çalışma) 100.000'de 13,5 (%95 GA: 10,3- 17,7) ve birleştirilmiş insidansın (dört çalışma) 100.000'de 0,7 (%95 GA: 0,6- 1,0) olarak hesaplanması; yeni çalışmalardaki insidans ve prevelansın, eski çalışmalara göre daha yüksek saptanmasının nedenini açıklayabileceği düşünülmüştür (5).

Skleroderma alanında 2006 ve 2016 yılları arasında yürütülen 18'i prevalans, 12'si insidans ile ilgili toplam 20 çalışmanın dahil edildiği bir metanaliz ve sistematik derlemede prevalans 100.000'de 3 (Tayvan) ile 100.000'de 50 (ABD) arasında, insidans hızı ise 100.000 hasta yılında 0,77 (Hollanda) ile 100.000 hasta yılında 5,6 (ABD) arasında değişmektedir (10). 11.574 hastanın toplandığı örnekleme ise prevalans 100.000'de 23 (%95 GA: 16-29) olarak hesaplanmıştır (10).

Skleroderma alanında 2010 ve 2018 yılları arasında yayımlanan epidemiyolojik çalışmaları inceleyen bir derlemede ise insidans hızının yıllık milyonda 8 ile 56 arasında, prevalansın milyonda 38 ile 341 arasında değişmekte olduğu belirtilmiştir (1).

Skleroderma insidansının hesaplandığı ilk metanaliz olan ve daha fazla sayıda çalışmanın da dahil edilerek prevalansın hesaplandığı kapsamlı bir sistematik derleme ve metanaliz olarak yürütülen bir çalışmada; insidans 28, prevalans ise 46 epidemiyolojik çalışma üzerinden hesaplanmıştır (5). Bu metanalizde tüm birleştirilmiş prevalans 100.000 kişide 17,6 (%95 GA: 15,1-20,5), tüm birleştirilmiş insidans ise 100.000 kişide 1,4 (%95 GA: 1,1-1,9) olarak bulunmuş olup, incelenen çalışmalardaki tasarım, tanımlama, zaman periyodu ve coğrafi bölge farklılıklarından kaynaklanan heterojenitenin de dikkate alınması gerektiği belirtilmiştir (5). Coğrafi bölgelere göre değerlendirildiğinde; en düşük oranların görüldüğü Asya'da birleştirilmiş prevalans (üç çalışma) 100.000'de 6,8 (%95 GA: 5,7-8,1) ve birleştirilmiş insidans (iki çalışma) 100.000'de 0,9 (%95 GA: 0,7-1,3) iken, çalışmaların çoğundaki yöntem farklılıklarına rağmen en yüksek oranların görüldüğü Kuzey Amerika'da birleştirilmiş prevalans (on çalışma) 100.000'de 25,9 (%95 GA: 21,5-31,2) ve birleştirilmiş insidans (altı çalışma) 100.000'de 2,0 (%95 GA: 1,1-3,7) olarak hesaplanmıştır (5). Avrupa'daki birleştirilmiş prevalansın (24 çalışma) 100.000'de 14,8 (%95 GA: 11,6-18,8) ve birleştirilmiş insidansın (15 çalışma) 100.000'de 1,6 (%95 GA: 1,3-1,9) olarak hesaplandığı bu metanalizde, tüm birleştirilmiş prevalans ve insidans hızı ile görülen benzerlik durumunun, metanalizdeki çalışmaların çoğunluğunun Avrupa'da yürütülmüş olması ile açıklanabileceği belirtilmiştir (5).

Skleroderma çalışmalarında, kadın ve erkek oranı farklılık göstermekle birlikte, kadınlar her zaman erkeklerden daha fazladır (6). İnsidans ve prevalans hızı kadınlarda erkeklere göre 5 kat daha fazladır (5). Doğurganlık çağında daha yüksek olmak üzere, kadın:erkek oranı 3:1 ile 8:1 arasında değişmektedir (11).

Siyah hastaların beyaz hastalara göre yaşa özel insidans hızları daha yüksektir ve daha şiddetli hastalığa sahiplerdir (12–14).

Türkiye'nin kuzeybatısında yer alan 18.771 nüfuslu Havsa ilçesinde romatolojik hastalık prevalansını ölçen bir çalışmada ACR 1980 kriterlerine göre skleroderma tanısı alan hastaların prevalansı kadınlarda %0,022 (%95 GA: 0,019-0,025), her iki cinsiyette ise %0,011 (95% CI: 0,009- 0,012) olarak bulunmuştur (15).

2.3 Etiyogenez

Sklerodermanın etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik faktörler, kimyasallar, enfeksiyon, neoplazi ve mikrokimerizm patogenik süreci başlatabilmektedir.

2.3.1 Genetik faktörler

Skleroderma gelişme tahmini riski, genel popülasyonda %0,026 iken, birinci derece akrabalarında skleroderma tanısı olan ve güçlü ailesel kümeleşmenin görüldüğü bireylerde %1,6'ya çıkmaktadır (16).

2.3.2 Kimyasallar

Skleroderma ile çevresel risk faktörleri arasındaki ilişki kapsamlı bir şekilde analiz edilmesine karşın çevrenin rolü henüz tam olarak anlaşılamamıştır (17,18). Çevresel faktörler mesleki (silika, organik çözücüler) ve mesleki olmayan/bulaşıcı olmayan (ilaçlar, pestisitler, silikonlar, ağır metaller) olarak sınıflandırılabilir (17,19).

2.3.3 Enfeksiyon

Parvovirüs B19, sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV) ve retrovirüslerin tümü skleroderma gelişimini tetikleyen faktörler olarak gösterilmektedir (20).

2.3.4 Neoplazi

Anti-RNA polimeraz III antikoru pozitif olan bir hasta alt grubunda, sklerodermanın başlangıcı ile kanserin saptanması arasında yakın bir zamansal ilişki tanımlanmıştır (21).

2.3.5 Mikrokimerizm

Fetomaternal mikrokimerizm, semi-allojenik fetal hücrelerin anneye transplasental geçişi veya tam tersi olarak semi-allojenik maternal hücrelerin fetüse geçişiyle sklerodermadaki otoimmüniteyi tetikleyebilir (22).

2.4 Patogenez

Bilinmeyen bir antijene duyarlaşma sonucu oluşan otoimmünite endotelial ve/veya epitelyal hücrelerde hasar oluşturmaktadır. Doğal ve edinilmiş bağışıklık sisteminin anormal aktivasyonu, proinflamatuvar ve profibrotik sitokinlerin üretimine ve otoantikor üretimine yol açmaktadır. Endotel hücrelerinde apoptoz veya aktivasyon gelişebildiği gibi, epitelyal hücrelere benzer şekilde mezenkimal transdiferasyon da gelişebilmektedir. Sonrasında farklı yerlerden (fibrositler, kemik iliği kök hücreleri, doku fibroblastları veya endotelial/epitelyal transdiferasyon yoluyla üretim) köken alan miyofibroblastlar hücre dışı matriste birikerek organ hasarına yol açan aşırı fibrozise neden olmaktadır. Buna ek olarak damar duvarındaki hasar in situ tromboz, subendotelial fibrozis ve muskuler proliferasyona yol açarak hastalığın vasküler komponentini oluşturmaktadır (23).

Sklerodermada bağışıklık sistemi, vasküler endotel ve bağ dokusu onarım disregülasyonu eş zamanlı olarak görülmektedir (24).

2.4.1 Vaskülopati

Azaltılmış nitrik oksit üretimi ve artan endotelin-1 üretimi ile vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar arasındaki dengesizlik, iskemi / reperfüzyona ve ardından endotelial hücreleri etkileyen artan oksidatif strese yol açmaktadır (25). Endotelial hücrelerin endotelial-mezenkimal geçiş süreci yoluyla transdiferasyonu ve perisitlerin profibrotik miyofibroblastlara dönüşmesi vasküler duvar fibrozisine neden olmaktadır (26).

2.4.2 Fibrozis

Dönüştürücü büyüme faktörü beta(TGF- β), fibroblast göçünü, çoğalmasını ve farklılaşmasını indüklemekte ve ekstrasellüler matriks bileşenlerinin üretiminde yer

almaktadır (27). Platelet Kökenli Büyüme Faktörü (PDGF), interlökin-6 (IL-6), Wnt/ β -katenin ve hedgehog sinyal yolağı profibrotik ortam oluşumuna katkı sağlamaktadır (28).

2.4.3 Otoimmünite

Genetik çalışmalar, doğal ve edinilmiş bağışıklık sistem disregülasyonunun, sklerodermada fibrozis sürecine yol açan doku onarım yollarını uyardığını göstermektedir (29). Sklerodermada T hücreleri tarafından üretilen IL-4, IL-13 ve IL-17 sitokinleri profibrotik ve proinflamatuvar işlevlere sahiptir (30). B hücreleri, hem otoantikor üreten öncül hücreler olarak, hem de cilt ve akciğer gibi dokuları infiltre ederek fibrozise yol açan inflamatuvar hücreler olarak skleroderma patogeneğinde yer almaktadır (31).

2.5. Skleroderma Sınıflandırma Kriterleri

Skleroderma için henüz altın standart bir tanı testi yoktur (1). Sınıflandırma kriterleri tanı kriterleri değildir. Tanı, sınıflandırma kriterleri kullanımının genellikle gerekli görüldüğü araştırma ortamlarının yanı sıra, tıbbi uygulamalarda da deneyimli bir klinisyenin kararına dayanır. Aynı klinik antite ile ilgili çalışmalara homojen hastaları dahil etmek gibi amaçlarla araştırmalarda kullanılmak üzere sınıflandırma kriterleri yayınlanmıştır. Erken hastalık ve sınırlı kutanöz hastalık alt tiplerinin tanımlanamamasına bağlı büyük kısıtlılığı olan ve bu yüzden de sensitivitesinin düşük olduğu yavaş yavaş kabul edilen, 1980 ACR kriterleri (7) en çok alıntılanan skleroderma sınıflandırma kriterleri olma özelliğini taşımaktadır (1). Bu kriterler, bir majör kriter (metakarpofalangeal veya metatarsofalangeal eklemlerin proksimalindeki deri sertliği) veya iki minör kriter (dijital pitting skarlar veya dijital iskemiye bağlı parmak uçlarında yumuşak doku kaybı, baziller pulmoner fibrozis ve sklerodaktili) varlığı ile sklerodermayı tanımlamaktadır. 1980 ACR kriterlerinin sensitivitesinin düşük olması üzerine “erken” (32) ve “çok erken” (33) skleroderma için revize edilmiş kriterler önerilmiş ve geniş çapta yaygınlaşmış olmasına karşın, resmi olarak kabul görmemiştir. 2013 yılında ACR/EULAR ortak girişimi ile yeni sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur (9). 2013 ACR/EULAR kriterlerine, 1980 ACR kriterlerinden farklı olarak, sistemik skleroz ile ilişkili otoantikorlar, anormal tırnak yatağı kapilleri, telenjektazi, şiş parmaklar ve reyno fenomeni alt öğelerinin de eklenmiş olmasıyla (Tablo 1); fibrozis dışında vaskülopati ve otoantikor üretimi gibi sklerodermanın ayırt edici özelliklerinin de tanımlamaya dahil edilmesi sağlanmıştır. Bu

ilave edilen özellikler sayesinde, 2013 ACR/EULAR kriterlerinin sensitivitesi %91'e ve spesifitesi %92'ye ulaşmıştır (9).

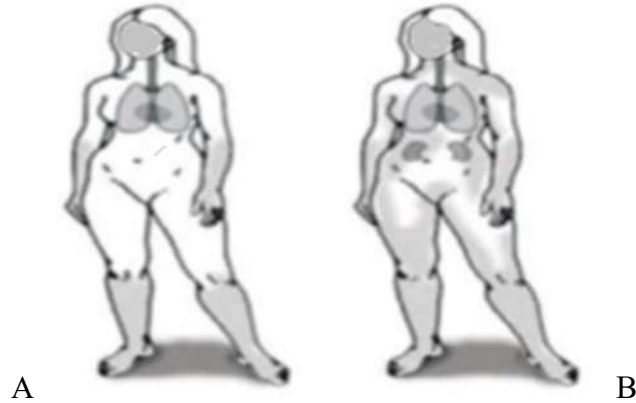
Tablo 1. 2013 ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri

Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması	9	
Parmaklarda deri kalınlaşması	-Şiş (<i>puffy</i>) parmaklar	2
	-Sklerodaktili	4
Parmak ucu lezyonları	-Parmak ucu ülserleri	2
	-Pitting skar	3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
Reyno fenomeni		3
Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon ve/veya İnterstisyel Akciğer Hastalığı		2
Sistemik skleroz ilişkili otoantikorlar	-Anti-sentromer Antikor	3
	-Anti-Scl 70 Antikor	
	-Anti-RNA polimeraz III Antikor	

* Sistemik skleroz klasifikasyonu için toplam puan 9 ve üzeri olmalıdır.

2.6 Sistemik Skleroz Sınıflaması

Sistemik skleroz, cilt tutulumunun yaygınlığına göre sınırlı kutanöz SSk ve diffüz kutanöz SSk olmak üzere iki alt tipte incelenmektedir (34). Sınırlı kutanöz SSk'da cilt tutulumu yüz, boyun ve dirsek ile dizlerin distalindeki alanla sınırlı iken, diffüz kutanöz SSk'da ekstremitelerin proksimali ve/veya gövdeyi kapsayacak şekilde uzanmaktadır (34). Sistemik skleroz sınıflaması Şekil.1'de belirtilmiştir.



Şekil 1. Sistemik Skleroz Sınıflaması

A-Sınırlı kutanöz SSk

B-Diffüz kutanöz SSk

2.7 Klinik Bulgular

Skleroderma iç organların çoğunu tutabilen sistemik bir hastalık olduğu için tam bir öykü ve fizik muayene yapılmasını gerektirmektedir.

2.7.1 Cilt bulguları

Skleroderma, ekstremitelerde zamanla sertleşip klasik skleroderma görünümünü oluşturan ödemle başlamaktadır (35). Ciltte hiperpigmente ve depigmente alanlar, kuru cilt, dijital ülser, kalsinozis kutis, telenjektazi cilt tutulumu belirtilerinden olabilmektedir (35).

Rayno fenomeni, klasik olarak soğuk veya emosyonel uyaran sonrasında, parmakların üç aşamalı renk değişimi olarak ortaya çıkmaktadır (36). Tipik ataklar, soluklaşma (iskemi), siyanoz (deoksijenasyon) ve ardından ağrılı bir şekilde kızarıklık (reperfüzyon) ile sonuçlanmaktadır (37).

Skleroderma ilişkili vasküler hastalık prevalansının, şiddetinin ve mortalitesinin zaman içinde değişimini 1950-2019 yılları arasındaki ilgili literatürden araştıran bir sistematik derleme ve metanalizde dijital ülser prevalansı %41 olarak yıllar içinde stabil kalmış olup, dijital ülser iyileşme prevalansında da anlamlı değişiklik saptanmamıştır (38).

2.7.2 İntertisyel Akciğer Hastalığı

Solunum sisteminde hava yolları, parankim, plevra, göğüs duvarı ve vasküler sistemden herhangi birinde sklerodermaya bağlı tutulum görülebilmektedir (39).

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) genel olarak traksiyon bronşektazisinin olduğu ince retikülasyon alanları ile karışmış buzlu cam opasitesi alanlarının varlığı olarak tanımlanan nonspesifik intertisyel pnömoni (NSİP), skleroderma hastalarında görülen fibrozisin en sık radyolojik bulgusunu oluşturmaktadır (40).

Sklerodermalı hastalarda intertisyel akciğer hastalığı (İAH) prevalansı %50-60 arasında değişmektedir (41–43).

Sistemik sklerozis ilişkili intertisyel akciğer hastalığının erken döneminde solunum fonksiyon testleri normal olabilir (43). HRCT’de fibrozisin olduğu, zorlu vital kapasitenin (FVC) ise normal olduğu bu hastalarda, diffüz kutanöz SSk ve anti-Scl-70 antikor pozitifliği daha sık görülmektedir (43).

İnterstisyel akciğer hastalığı prevalansı hastalığın seyri sırasında artmasına rağmen, en sık olarak ilk reyno dışı semptomunun görüldüğü beş yıl içinde ortaya çıkmaktadır ve neredeyse hiçbir zaman skleroderma tanısı konulduktan sonraki 15 yıl ve ilerisinde ortaya çıkmamaktadır (44). Reyno dışı ilk semptom tarihinden çalışmaya alınma zamanına kadar geçen sürenin 3 yıldan az olduğu skleroderma hastalarının dahil edildiği bir çalışmada erkek cinsiyet, anti-Scl 70 pozitifliği ve anti sentromer antikor negatifliği İAH gelişimini öngördüren faktörler olarak saptanmıştır (45). Diffüz kutanöz hastalık tipi, erken dönemdeki İAH oluşumunda risk faktörüdür (46). Erken pulmoner tutulum için risk faktörleri arasında Afrika kökenli Amerikalı olmak, yüksek cilt skoru, yüksek serum kreatinin ve kreatinin fosfokinaz değerleri, hipotiroidizm, kardiyak tutulum yer almaktadır (47). Diffüz kutanöz sklerodermalı hastalar en yüksek İAH geliştirme olasılığına sahipken, sınırlı kutanöz sklerodermalı hastaların da bir bölümünde İAH gelişebilmektedir (48). Progresif sistemik skleroz ilişkili İAH risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, bazal HRCT'deki pulmoner tutulum derecesi, düşük karbonmonoksit difüzyon kapasitesi(DLCO) ve düşük FVC'dir (49). Anti sentromer pozitifliği, restriktif akciğer hastalığı ve düşük FVC ya da DLCO değerlerinden koruyucu bir faktördür (47). Anti-Scl 70 pozitifliği SSk-İAH riskini artırmaktadır (45,50).

İnterstisyel akciğer hastalığı, SSk ile ilişkili mortalitenin %35'ini oluşturan önde gelen ölüm nedenidir (3,51).

2.7.3 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Skleroderma hastalarında pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) prevalans ve insidans hızını 1962-2019 yılları arasındaki çoğunluğunu batı ülkelerinin oluşturduğu, tanıda sağ kalp kateterizasyonunu kullanan yayınlar üzerinden inceleyen bir sistematik derleme ve metanaliz çalışmasında skleroderma ilişkili PAH prevalansı %6,4 (%95 GA: %5-8,3) ve insidansı 1.000 kişi yılı başına 18,2(%95 GA: %12-27,4) vaka olarak bulunmuştur (52). Skleroderma ilişkili vasküler hastalık prevalansının, şiddetinin ve mortalitesinin zaman içinde değişimini 1950-2019 yılları arasındaki ilgili literatür içinden araştıran bir sistematik derleme ve metanalizde ise PAH prevalansı %9,5 olup zamanla stabil kaldığı gözlemlenmiştir (38). Sınırlı kutanöz SSk ilişkili PAH prevalansı %7,7 ve insidansı 1.000 kişi yılı başına %20,4 (%95 GA: %10,1-41,1) iken; diffüz kutanöz SSk ilişkili PAH prevalansı %6,3(%95 GA: %4,5-8,9) ve insidansı 1.000 kişi yılı başına %16,6 (%95 GA: %8,5-32,1) olarak bulunmuştur (52). Pulmoner

arteriyel hipertansiyon prevalans ve insidansında zamana bağlı değişiklik görülmemiştir (52). Bununla birlikte sınırlı kutanöz SSk hastalarında insidans ve prevalansta azalma görülürken, diffüz kutanöz SSk hastalarında insidans ve prevalansta artış görülmüştür(52).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tanısında sağ kalp kateterizasyonu kullanılarak diğer pulmoner hipertansiyon tiplerinden ayrımı yapılmaktadır. 2003 yılında düzenlenen 3. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu (WSPH)'ndan bu yana, grup 1 prekapiller pulmoner hipertansiyon(pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)), sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) istirahatte >25 mmHg , pulmoner kapiller uç basıncının(PKUB) ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler direncinin (PVR) ≥ 3 Wood ünitesi (WU) olması olarak tanımlanmıştır (53–55). 2018 yılında düzenlenen 6. Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu(WSPH)'nda ise PAH tanımı, sağ kalp kateterizasyonu ile istirahatte ölçülen oPAB'ın >20 mmHg, PKUB'ın ≤ 15 mmHg ve PVR'nin ≥ 3 WU ölçülmüş olması tanımı ile güncellenmiştir (56). Uzun yıllar boyunca, pulmoner hipertansiyon tanısında oPAB ≥ 25 mmHg olarak kullanılması, muhtemel aşırı tanı ve aşırı tedaviyle ilgili endişelere dayandırılmış; ancak, prekapiller pulmoner hipertansiyonun aşırı tanı ve tedavisinin asıl nedeninin , tanının sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanamaması olduğu belirtilmiştir (56).

İleri yaş (57), uzun hastalık süresi (57,58) , sınırlı kutanöz skleroderma (57,58) ve ileri hastalık başlangıç yaşı (≥ 60 yaş) (59), telenjektazi (58,60) , dijital ülser (58) ,yüksek NT-proBNP (61), izole düşük DLCO (62), %FVC/%DLCO >1.6 (63), U1RNP antikoru (64), anti-sentromer antikor (65) ve ANA nükleolar patern (65) PAH riskini artırır.

Skleroderma ilişkili PAH'ı olan hastalarda sağkalım, modern tedavi döneminden önceki verilerle karşılaştırıldığında iyileşmiş olsa da, mortalite yüksekliği devam etmektedir (66). Skleroderma ilişkili PAH ciddiyetini belirleyen temel hemodinamik ölçümler sağkalım ile ilişkili bulunurken, sağkalımda zamana bağlı anlamlı değişiklik saptanmamıştır (67). PAH'a bağlı 1 yıllık mortalitede zamana bağlı iyileşme olduğu görülse de, üç yıllık ve beş yıllık PAH mortalitesinde anlamlı bir iyileşme sağlanamamıştır (38). PAH, tedavideki ilerlemelere rağmen, SSk ile ilişkili ölümün önde gelen nedenidir (68).

Skleroderma ilişkili pulmoner hipertansiyonu olan hastaların dahil edildiği, 1960-2012 yılları arasındaki 22 çalışmayı inceleyen bir metanalizde, bir yıllık sağkalım %81, iki yıllık sağkalım %64, üç yıllık sağkalım %52 olarak bulunmuştur (67). Skleroderma ilişkili PAH'ı

olan hastalarda erkek cinsiyet, PAH tanı yaşı, DLCO, altı dakika yürüme testi(6DYT), perikardiyal efüzyon ve spesifik sağ kalp kateterizasyon indikatörleri prognostik faktörler olarak bulunmuştur (67). Skleroderma hastalarında, farklı hastalık süreleri içerisinde PAH'a yönelik sistematik tarama yapılarak erken tanı konulması, tarama yapılmayanlara göre daha iyi prognostik faktörler içeren hastaların saptanmasını ve uzun dönemde sağkalımda iyileşmeyi sağlamıştır (69). Türkiye'de pulmoner hipertansiyon hastalarına dair bildirilen ilk ve en geniş olgu serisinde 2000-2007 yılları arasında sağ kalp kateterizasyonu ile pulmoner hipertansiyon tanısı alan 70 hasta incelenmiş ve dokuzunda(%13'ü) skleroderma ilişkili PAH saptanmıştır (70). Bu hastalarda düşük DLCO, düşük 6DYT ve yüksek pro-B tipi natriüretik peptid (pro-BNP) düzeylerinin görülmesi, Türkiye'de PAH tanısının hastalığın ileri evrelerinde konulduğunu göstermektedir (70).

Skleroderma ilişkili PAH'ı olan hastalarda üç yıllık sağkalım yeni tanılılarda(90 gün içinde tanısal sağ kalp kateterizasyonu yapılan hastalar) %51, eski tanılılarda %61 iken; diğer bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda üç yıllık sağkalım yeni tanılılarda %76, eski tanılılarda %80 olarak bulunmuştur (71).Skleroderma ilişkili PAH'ı olan hastalardan; ileri yaşlı erkek, düşük bazal sistolik kan basıncı, 6DYT'de yürüme mesafesi azlığı, yüksek ortalama sağ atriyum basıncı ve yüksek PVR özelliklerine sahip olanlarda mortalite riski artmıştır (71).

2.7.4 Renal tutulum

Aseptomatik skleroderma hastalarının %50 kadarında proteinüri, kreatinin yüksekliği veya hipertansiyon gibi böbrek hastalığını düşündüren klinik bulgular vardır (72).

Skleroderma renal kriz(SRK) prevalansının zaman içindeki değişikliğini 1983 ve 2011 yılları arasında yayınlanan SRK ile ilgili çalışmalar üzerinden inceleyen bir metanalizde, SRK prevalansı tüm sklerodermalı hastalarda %4, diffüz kutanöz SSk'lı hastalarda %7-9, sınırlı kutanöz SSk'lı hastalarda %0,5-0,6 oranında saptanmış olup, zamana bağlı skleroderma prevalansında anlamlı bir değişiklik görülmemiştir (73). Skleroderma ilişkili vasküler hastalık prevalansının, şiddetinin ve mortalitesinin zaman içinde değişimini 1950-2019 yılları arasındaki ilgili literatür içinden araştıran başka bir sistematik derleme ve metanalizde, SRK prevalansının %4,9 ile zaman içinde stabil kaldığı ve SRK mortalitesinin zamanla azaldığı gösterilmiştir (38).

Skleroderma renal krizin görüldüğü 110 hastanın dahil edildiği 1990-2005 yılları arasında yapılan bir çalışmada, SRK diffüz kutanöz SSk hastalarının %12'sinde görülürken, sınırlı kutanöz sklerodermalı hastaların yaklaşık %2 gibi az kısmında görülmektedir (74). SRK hastalarının %78'sini diffüz kutanöz SSk oluşturmaktadır (74). SRK'nın görüldüğü 50 hastanın dahil edildiği 1979-2003 yılları arasındaki bir başka çalışmada ise hastaların %86'sını diffüz kutanöz SSk, %10'unu sınırlı kutanöz SSk oluşturmaktadır (75).

Sklerodermada renal kriz; malign hipertansiyon, akut oligürik böbrek yetmezliği, proteinüri, mikroanjiopatik hemolitik anemi ve trombositopeni bulgularının görülebildiği hayatı tehdit eden bir durumdur. 1970'den sonra anjiyotensin dönüştürücü enzim(ACE) inhibitörü kullanımı sonrası SRK hastalarında bir yıllık sağkalım %15'ten %76'ya çıkmıştır (76). SRK sağkalımı bir yıllık %82, üç yıllık %71, beş yıllık %59, 10 yıllık %47 olarak saptanmış olup, özellikle erkeklerde mortalite daha yüksek(erkeklerde 10 yıllık sağkalım %17, kadınlarda %50) görülmektedir (74). Skleroderma renal kriz, ilk reyno dışı semptomun görülmesinden ortalama 7,5 ay sonra ortaya çıkmaktadır (74). Renal kriz erken dönemdeki mortaliteyi öngördüren faktörlerdendir (77). Sağkalım için kötü prognostik faktörler erkek cinsiyet (74), ileri yaş (76), konjestif kalp yetmezliği (76), hipotansiyon (78) olarak gösterilmiştir.

Skleroderma tanısı anında proteinüri, anemi, hipertansiyon,kronik böbrek hastalığı, eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) yüksekliği, trombositopeni, hipotiroidi, anti-Ro antikor pozitifliği, anti-RNA polimeraz III pozitifliği saptanması skleroderma renal kriz gelişimi için risk faktörü oluşturmaktadır (79). Bu risk faktörlerinin üç veya daha fazlasının skleroderma tanısı anında saptanması %77 sensitivite ve %97 spesifite ile SRK gelişimini öngörmektedir (79). Diffüz hastalık tipi, artralji, kardiyak tutulum, miyopati (78), yüksek doz steroid kullanımı (15 mg/gün prednizon ve eşdeğeri prednizon) (78,80) , tendon sürtünme sesi (81), ciltte sertleşmenin hızlı progresyonu (82), RNA polimeraz III pozitifliği (83) skleroderma renal kriz gelişim riskini artıran faktörler olarak gösterilmektedir.

2.7.5 Kardiyak Tutulum

Sklerodermada, kardiyak tutulumla bağlı aritmi, ileti defekti, miyokardit, kalp yetmezliği, perikardit/perikardiyal efüzyon görülebilmektedir. Ayrıca skleroderma hastalarında, miyokart infarktüsü (MI) veya kardiyovasküler hastalık görülme riski 2,36 kat artmaktadır (84). Skleroderma hastalarında hızlı cilt sertleşme progresyonunun olması 1. yıldaki kardiyak tutulum riskini artırmaktadır (82). Bunun yanında U3RNP(85) ve miyopati (86) de kardiyak tutulum riskini artırmaktadır.

Skleroderma hastalarında %15 ile %35 civarında kardiyak tutulum görülebilmektedir (87,88). Sol ventrikül disfonksiyon(sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%55) prevalansı %5,4 olarak gösterilmektedir (89). Yaş, erkek cinsiyet, dijital ülser, miyozit ve pulmoner tutulum sol ventrikül disfonksiyonu ile ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur (89). Perikardiyal efüzyon ekokardiyografi(EKO) çalışmalarına göre %15-43 arasında görülmektedir (90). İleti defekti, skleroderma hastalarının üçte biri ile beşte biri arasında görülmektedir (91). Sklerodermada en sık görülen aritmi, prematüre ventriküler kontraksiyon (%20-67) ve ventriküler taşikardi (%7-28) olarak gösterilmektedir (92). Ayrıca supraventriküler aritmiler de elektrokardiyografide (EKG) yaygın görülmekte olup sklerodermalı hastaların %32-66'sında görülmektedir (92).

Skleroderma mortalitesi üzerine yapılan bir metanalizde 1960-2010 yılları arasındaki 40 yıllık süreç incelenmiş olup, en sık ölüm sebebi, ölümlerin %29'unu oluşturan kardiyak tutulum olarak gösterilmiştir (2). Skleroderma tanısını yeni alan(altı ay içinde) 1645 hastanın dahil edildiği bir metanalizde ise kardiyak tutulum ölüm riskini 2,8 kat artırmakta olup, mortaliteyi en güçlü öngördüren faktör olarak gösterilmiştir (93).

2.7.6 Gastrointestinal Tutulum

Sklerodermalı hastaların yaklaşık %90'ında gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu görülmektedir (94). Gastrointestinal tutulumla bağlı disfaji,gastroözefagial reflü, konstipasyon veya ishal , epizodik intestinal psödoobstriksiyon, bakteriyel aşırı çoğalma sendromu ile giden malabsorpsiyon, anjiodisplazi,primer biliyer kolanjit görülebilmektedir. Özefagus, sistemik sklerozlu hastalarda GİS'in en sık etkilenen kısmıdır (95). SSk hastalarında HRCT'deki özefagus koronal luminal çapının ≥ 10 mm olmasının özefagus dilatasyonu olarak kabul edildiği ve özefagus sintigrafisindeki rezidüel aktiviteye göre özefagus disfonksiyonun

belirlendiği bir çalışmada, özefagus dilatasyonu ile özefagus dismotilitesi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (96). Bu çalışmada hastaların %63,1’inde infra-aortik, %25’inde ise supra-aortik özefagus dilatasyonu saptanmış olup; özefagus dismotilite tanısı için infra-aortik özefagus çapı ≥ 9 mm olarak %83,1 sensitivite ve %94,1 spesifite ile, supra-aortik özefagus çapı ise ≥ 4 mm olarak %64,4 sensitivite ve %94,1 spesifite ile kullanılabileceği belirtilmiştir (96). SSk hastalarında HRCT’deki infra-aortik luminal özefagus çapının ≥ 10 mm olmasının özefagiyal dilatasyon ve “açık” özefagus olarak kabul edildiği başka bir çalışmada infra-aortik özefagus dilatasyonu prevalansı %62 olup; skleroderma tanısı için “açık” özefagusun pozitif preditif değeri %83 olarak bulunmuştur (97). HRCT’deki özefagus çapı ile sklerodermaya sekonder gelişen İAH arasında nedensel bir ilişki olduğunu kanıtlamasa da mikroaspirasyona bağlı İAH gelişimi ve progresyonu olabileceğini destekleyen bulguların elde edildiği bir çalışmada; HRCT’deki özefagus en geniş çapı daha ciddi radyolojik İAH, daha az akciğer volümü, daha düşük %DLCO ve daha düşük %FVC ile ilişkili bulunmuştur (98).

Skleroderma hastalarında erkek cinsiyet, kas tutulumu, yüksek modifiye Rodnan deri skoru (MRSs), diffüz kutanöz hastalık tipi şiddetli GİS tutulumu ile ilişkilendirilmektedir (99). Diffüz kutanöz SSk tanılı hastaların erken dönemlerindeki (ilk semptom başlangıcından 2 yıl içinde) GİS tutulum şiddeti, iki yıllık ve beş yıllık mortaliteyi belirleyen bağımsız bir risk faktörüdür (100,101).

2.7.7 Kas tutulumu

Skleroderma kas tutulumu ile ilgili sınıflandırma kriterlerinin yokluğu nedeniyle farklı çalışmalarda farklı miyopati tanımlamalarının kullanılması ve hastalığın heterojenitesi, skleroderma ilişkili kas hastalığı prevalansının çalışmalar arasında farklılık göstermesine yol açmaktadır (102). Kas hastalığı tanımı önceki çalışmalarda, kas güçsüzlüğü ya da kas güçsüzlüğü ile anormal kas enzimleri, elektromiyografi ya da kas biyopsisi bulgularının birlikteliğine dayandırılmıştır (102). 1980-2011 yılları arasındaki skleroderma organ tutulum prevalansları ile ilgili yayınları inceleyen bir sistematik derlemede miyozit prevalansının %13(%95 GA: 10;17) olduğu belirtilmektedir (103).

Kas güçsüzlüğü olanlarda, olmayanlara göre daha fazla diffüz kutanöz hastalık tipi, yüksek MRSs, sinovit, $FVC < \%70$, ciddi GİS tutulumu ve yüksek kreatin kinaz(CK) seviyeleri görülmektedir (104). Skleroderma kas tutulumu tanımı, CK yüksekliği(prevalansı

%5,6) ya da miyopati/miyozit varlığı(prevalansı %9,7) olarak belirtilen başka bir çalışmada, erkek cinsiyet, genç yaş, diffüz kutanöz hastalık tipi, yüksek MRSs, FVC<%70, tendon sürtünme sesi, anti-topoizomeraz I ve RNP otoantikor pozitifliği saptanması kas tutulumu ile ilişkilendirilmiştir (105).

Skleroderma kas tutulumu kötü prognozla seyretmekte olup, özellikle RNP otoantikor pozitifliği , anti-topoizomeraz I pozitifliği ve İAH'ı olan erken dönemdeki diffüz kutanöz SSk'lı erkek hastalarda sağkalımı kötüleştirmektedir (105). SSk hastalarında kardiyak, pulmoner ve özefagus tutulumu gibi ciddi organ tutulumları miyopati varlığında görülmekte olup, yüksek hastalık aktivitesi nedeni ile sağkalımı kötüleştirmektedir (106).

2.7.8 Eklem Tutulumu

Sklerodermada artrit başlıca parmaklar(metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal), el ve ayak bilekleri olmak üzere oligoartiküler ya da poliartiküler, intermitant ya da kronik paternde görülebilmektedir (107). Eklem tutulumu, reyno fenomeninden önce veya eşzamanlı olarak ortaya çıkabileceğinden dolayı SSk'nın erken bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (107).

Sklerodermada eklem tutulumunu değerlendiren bir metanalizde radyolojik olarak saptanan artrit prevalansı %26(%95 GA: 16,7-36,1) iken, klinik olarak saptanan artrit prevalansı %23(%95 GA: 14,9-30,9) olarak saptanmıştır (108). Sklerodermaya bağlı sinovit prevalansının %16 olarak saptandığı başka bir çalışmada, sinovitin diffüz kutanöz hastalık tipinde(%20), sınırlı kutanöz hastalık tipine(%13) göre anlamlı derecede daha fazla görüldüğü belirtilmiştir (109). Bununla birlikte hastalık süresi ve hastalık tipinden bağımsız olarak, sinoviti olan hastalarda ciddi vasküler(yüksek sPAB>40 mm Hg) ve muskuler tutulum(kas güçsüzlüğü) daha fazla görülmektedir (109). Eklem sinoviti erken dönem SSk(hastalık süresi 3 yıldan kısa) hastalarında hastalık progresyonu, modifiye rodnan skoru artışı, düşük EF ve yeni dijital ülser oluşumu için prediktif faktördür (110).

2.8 Laboratuvar Bulguları

Sklerodermanın en sık laboratuvar bulgusu anemidir. Bunun yanında, ESH ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliğinden hastalığın sağkalımını öngörmeye yararlanılmaktadır. Anti-nükleer antikor (ANA) pozitifliği hastaların %90-95'inde saptanmaktadır (111). Sklerodermada topoizomeraza (anti-topoizomeraza I), kinetokor proteinlerine (anti-sentromer antikor), RNA polimeraz enzimine (anti-RNAP III), ribonükleer proteinlere (anti-U11/U12 RNP, anti-U1 RNP, anti-U3 RNP) ve nükleolar antijenlere (anti-Th/To, anti-NOR 90, anti-Ku, antiRuvBL1 /2 ve anti-PM/Scl) karşı gelişmiş spesifik otoantikorlar bulunmaktadır(111).

2.9 Tedavi

Gastrointestinal tutulum tedavisinde proton pompa inhibitörü, prokinetik ajanlar; SRK tedavisinde ACE inhibitörleri; reyno fenomeni ve dijital ülser tedavisinde dihidropiridin (DHP) grubu kalsiyum kanal antagonistleri, intravenöz iloprost ve diğer prostanoidler; diffüz cilt tutulumunda metotreksat; İAH tedavisinde steroid, siklofosfamid, azotiyoprin, rituksimab, mikofenalat mofetil; pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde endotelin-1 reseptör antagonisti, 5-fosfodiesteraz inhibitörü kullanılabilmektedir (112).

2.10 Malignite

Epidemiyolojik çalışmaların çoğuna göre, sklerodermalı hastalarda yaş ve cinsiyete göre standardize edilmiş malignite gelişme riski genel popülasyonla kıyaslandığında 1,5 ila 4 kat daha yüksektir (113). SSk'lı hastaların %3-11'inde malignite görülebilmektedir (114,115). Türkiye'deki bir üniversite hastanesinin romatoloji kliniğinde 2013-2017 yılları arasında yapılan 153 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada malignite SSk hastalarının %4,5'unda görülmüştür (116). Fibrozis, otoantikorların etkisi ve immünosupresif ilaçların(özellikle siklofosfamid) kullanımı, SSk'lı hastalarda daha yüksek kanser insidansı ile ilişkilendirilmiştir (117).

Sklerodermalı hastalarda özellikle akciğer kanseri görülme riski artmıştır (118). Sklerodermalı hastalarda akciğer kanseri görülme sıklığı %5'tir (119). Akciğer kanseri ve meme kanseri sklerodermalı hastalarda görülen en sık malignitelerdir (114,115,120). Meme kanseri görülme riski anti-RNA polimeraz III pozitifliği görülen diffüz kutanöz SSk'lılarda ve antikor negatifliği görülen sınırlı kutanöz SSk'lılarda artarken, akciğer kanseri anti-RNA polimeraz III pozitifliği görülen sınırlı kutanöz SSk'lılarda hastalık başlangıcı üç yıl

içindeyse artmaktadır (121). SSk ile akciğer kanseri teşhisi arasında geçen ortalama sürenin beş yıldan fazla olduğu tahmin edilmektedir (122). Meme kanseri ise skleroderma tanısından itibaren beş yıl içinde daha çok görülmektedir (123). Anti-RNA polimeraz III pozitifliği ve ileri hastalık başlangıç yaşı, kanser ile skleroderma arasında geçen sürenin kısalığı ile ilişkilidir (124). Skleroderma başlangıcının üç yıl içinde olduğu, anti-RNA polimeraz III pozitifliği veya antikorların negatif(anti-Scl-70, anti- sentromer, anti-RNA polimeraz III) olduğu hastalarda malignite riski artarken, anti-sentromer antikor pozitifliği malignite riski azalmaktadır (121). SSk, anti-RNA polimeraz III pozitifliğinin görüldüğü ya da antikorların negatif(anti-Scl-70, anti- sentromer, anti-RNA polimeraz III) olduğu hasta gruplarında paraneoplastik fenomen olabilir (113). SSk tanısından sonraki ilk 12 ay içinde malignite gelişme riski daha yüksektir (125). İleri hastalık başlangıç yaşı (124) ve erkek cinsiyet (125) sklerodermalı hastalarda malignite görülme riskini artırmaktadır. Erkek cinsiyet, anti-Scl-70 antikor pozitifliği, siklofosfamid tedavisi, FVC<%75, akciğer fibrozisi, genç yaşta SSk tanısı almış olmak, uzun hastalık süresi sklerodermalı hastalarda akciğer kanseri görülme riskini artırmaktadır (119). 15 yıllık mortaliteyi belirlemede skrolama sistemi kullanan bir çalışmada malignite, tüm ölümlerin %9,6'sını oluşturmakta olup, mortalite skorunda önemli bir değişken olarak bulunmuştur (126).

2.11 Mortalite ve Sağkalım

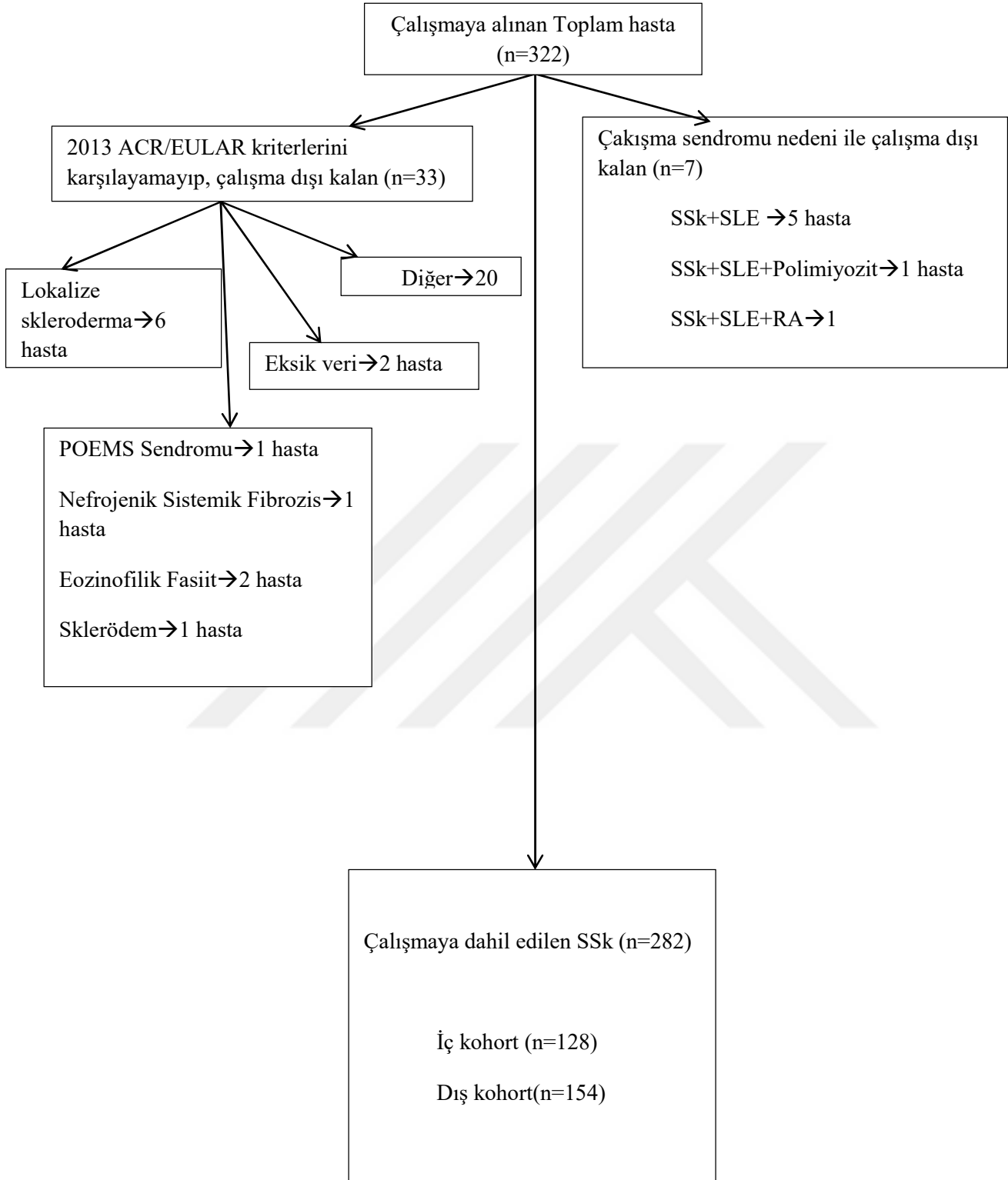
Skleroderma önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Skleroderma hastalarında, standardize edilmiş mortalite oranı (SMR), genel popülasyondaki yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerinden üç buçuk kat daha yüksek bulunmuştur (2). Erkek cinsiyet, ileri yaş, malignite ve son dönem böbrek yetmezliği mortalite için risk faktörleri olarak değerlendirilmiştir (127). SSk'daki ölümlerin çoğunluğunu hastalıkla ilişkili nedenler, özellikle pulmoner fibrozis, pulmoner arter hipertansiyon, kalp yetmezliği, aritmi gibi nedenler oluşturmakta iken, skleroderma ilişkisiz ölümlerin nedenini ise çoğunlukla enfeksiyon, malignite ve kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır (3). Sklerodermada sağkalımı ve prognostik faktörleri belirlemek için yapılan bir çalışmada tanıdan sonraki genel sağkalım birinci yılda %98,0, üçüncü yılda %92,5, beşinci yılda %85,9 ve onuncu yılda % 71,7 olarak bulunmuştur. Hastalığın başlangıç yaşı, erkek cinsiyet, Afrika köken, diffüz kutanöz skleroderma, anti-Scl70 antikor pozitifliği, kalp ve böbrek tutulumu, interstisyel akciğer

hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve malignite daha kötü prognoz ile ilişkiliyken; anti-sentromer antikor pozitifliği daha iyi bir sağkalımla ilişkili olarak değerlendirilmiştir (128).

3.GEREC VE YÖNTEM

Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji kliniğinde takip edilen SSk hastalarında mortalite, sağkalım ve ilişkili faktörleri araştırmak amacıyla yapılmıştır. Çalışma, aynı üniversitenin Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 6259-GOA dosya numarası ile onay aldıktan sonra başlatılmıştır. .

İzmir, Türkiye İstatistik Kurumu(TÜİK) verilerine göre 31 Aralık 2021 tarihi itibarıyla 4.425.789 kişinin yaşadığı, ülkemizin nüfus yoğunluğunun en fazla olduğu üçüncü ilidir. Romatoloji kliniğimiz SSk alanında özelleşmiş olup, çok sayıda SSk hastasının takip edildiği İzmir'de bulunan tersiyer bir merkezdir. Çoğunluğu İzmir ve çevresindeki illerden olmak üzere Türkiye'nin her bölgesinden başvurular yapılmaktadır. Bu hastalar 2006 yılı başından beri sistemik skleroz kayıt kütüğüne kaydedildikten sonra prospektif olarak izlenmektedir. Çalışmamıza, 15.04.2006-15.04.2021 tarihleri arasında romatoloji polikliniğine/servisine başvurup tanısı doğrulanan ve sonrasında SSk tanısı ile izlenen ya da SSk tanısıyla dış merkezlerden yönlendirilen 18 yaş üzeri tüm hastalar dahil edilmiştir. Yukarıda belirtilen tarih aralığında romatoloji kliniğinde takip edilen 322 hastanın olduğu saptandı. Bunlar arasından, 2013 ACR/EULAR SSk Klasifikasyon Kriterleri'ni (9) karşılamayan 33 hasta çalışma dışında bırakıldı. Bu 33 hastanın çalışma dışı bırakılmalarının sebebi; a) ikisinde yetersiz veri b) altısında lokalize skleroderma c) birinde POEMS sendromu, d) ikisinde eozinofilik fasit, e) birinde nefrojenik sistemik fibrozis, f) birinde sklerödem teşhisleriyle izleniyor olmalarıydı. Bunun haricinde SSk dışında Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), dermatomiyozit, polimiyozit veya Romatoid artrit birlikteliği olan hastalarda (çakışma sendromu) çalışma dışında bırakıldı. Bu hastaların a) beşinde SSk-SLE, b) birinde SSk-SLE-Romatoid Artrit (RA), c) birinde SSk-SLE-polimiyozit birlikteliği vardı. Geri kalan 282 SSk hastasının prospektif olarak izlendiği görüldü. Raynaud dışı ilk semptom başlangıcından çalışmaya alınana kadar geçen sürenin ≤ 12 ay olduğu hastalar "iç kohort", daha uzun olanlar "dış kohort" olarak iki ayrı kohortta incelendi (Şekil 2).



Şekil 2.Çalışma Akış Şeması

Hastalık başlangıç yaşı: Sklerodaktili, şiş parmaklar, artralji, artrit, efor dispnesi, deride koyulaşma, kilo kaybı v.b gibi skleroderma ile uyumlu ilk reynaud-dışı semptomun tespit edildiği yaş olarak alındı.

Hastalık süresi: İlk Raynaud-dışı semptomun başlangıcından itibaren ölüme ya da çalışmanın bitimine kadar geçen süre kabul edildi.

Takip süresi: Hastanın polikliniğe ilk başvuru tarihinden itibaren ölüme ya da çalışmanın bitimine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Hastalar prospektif kohort olarak izlendiklerinden, çalışmamız için gerekli veriler kayıt kütüğünden alındı. Sistem tutulumlarına yönelik detaylı anamnez, fizik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri (hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, CK, tam idrar tahlili), 12 derivasyonlu EKG, EKO, solunum fonksiyon testi (SFT), karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO), abdomen görüntülemeleri, HRCT tetkikleri, kardiyak MR, otoantikörleri (ANA, ve genişletilmiş ENA paneli), histopatolojik incelemeleri, Modifiye Rodnan Cilt Skorlaması(mRSS), Medsger Sistemik Skleroz Şiddet Skalası verileri kayıt kütüğünden çıkartılarak ayrı bir veri tabanı oluşturuldu.

EKO’da PAB (>40 mmHg) ve/veya klinik olarak pulmoner hipertansiyondan şüphelenilen durumlarda her hastaya sağ kalp kateterizasyonu yapılmıştı. Takip süresince terminal dönem ve genel durumda akut bozulma (enfeksiyon v.s) dönemleri haricinde yapılan ekokardiyografilerdeki “en düşük EF yüzde değeri” analiz için kullanıldı.

Vücudun 17 bölümünde cilt kalınlığını 0-3 arasında skorlayan “Modifiye Rodnan Cilt Skorlaması (mRSS)” (Şekil 3) ve dokuz ayrı sistemin tutulum derecesini tutlum şiddetine göre 0-4 arasında skorlayan “Medsger Sistemik Skleroz Şiddet Skalası” (129), (Tablo 2) aynı hekim tarafından tüm hastalara uygulanmıştı. Bu parametrelerde takip süresi içindeki en yüksek skor değerleri çalışmada kullanıldı.

Ayrıca HRCT, SFT ve DLCO testi sonuçlarından merkezimize ilk başvuru sırasında yapılanlar çalışmada kullanıldı. Bunların dışında, daha önce belirlenen takip süresi boyunca herhangi bir zamana ait olan organ tutulum bulguları, yandaş hastalık ve tedavi durumlarına ait veriler gözden geçirildi. Tüm hastalar, Le Roy tarafından önerilen kriterlere göre (34), diffüz ve sınırlı kutanöz SSk olarak iki alt tipe ayrıldı (Şekil 1).

0	Tutulum yok						
1	Hafif						
2	Orta						
3	Ağır						

Üst kol	Yüz
Batın	Üst kol
Ön kol	Göğüs ön duvarı
El	Ön kol
Parmak	El
Uyluk	Parmak
	Uyluk
Bacak	Bacak
Ayak	Ayak

Şekil 3. Modifiye Rodnan Deri Skoruması

Tablo 2. Medsger Sistemik Skleroz Şiddet Skalası

		0(normal)	1(hafif)	2(orta)	3(şiddetli)	4(son dönem)
0 1 2 3 4	Genel Durum	Kilo kaybı <%5 Hemotokrit >%37 Hemoglobin >12.3 g/dl	Kilo kaybı %5-9.9 Hemotokrit %33-36.9 Hemoglobin 11.0-12.2 g/dl	Kilo kaybı %10-14.9 Hemotokrit %29-32.9 Hemoglobin 9.7-10.9 g/dl	Kilo kaybı %15-19.9 Hemotokrit %25-28.9 Hemoglobin 8.3-9.6 g/dl	Kilo kaybı >%20 Hemotokrit <%25 Hemoglobin <8.3 g/dl
0 1 2 3 4	Periferik Damar Bulguları	Reyno yok veya tedavi gerektirmeyen reyno fenomeni	Vazodilatör tedavi gerektiren reyno fenomeni	Parmak ucunda yara izi	Dijital ülser	Dijital gangren
0 1 2 3 4	Deri	TDS=0	TDS=1-14	TDS=15-29	TDS=30-39	TDS ≥40
0 1 2 3 4	Eklem/ Tendon	Pu=0-0.9 cm	Pu=1-1.9 cm	Pu=2-3.9 cm	Pu=4-4.9 cm	Pu≥5 cm
0 1 2 3 4	Kas Zaafı	Proksimal kas gücü:Normal	Hafif azalmış	Orta derecede azalmış	Ağır derecede azalmış	Harekete yardımcı cihaz kullanıyor
0 1 2 3 4	Sindirim Sistemi	Normal özefagogram ve ince barsak grafisi	Distal özefagus hipoperistaltizm i veya patolojik ince barsak grafisi	Antibiyotik gerektiren bakteriyel aşırı gelişim	Malabsorbsiyon veya psödo-obstruksiyon atakları	Hiperalimentasyon ihtiyacı
0 1 2 3 4	Akciğer	DLCO≥%80 ZVK≥%80 sPAP<35 mmHg Fibroz yok	%70-79 %70-79 35-49 mmHg Fibroz var Baziler raller	%50-69 %50-69 50-64 mmHg	<%50 <%50 ≥65 mmHg	Oksijen tedavisi
0 1 2 3 4	Kalp	EKG:normal svEF≥%50	İleti bozukluğu svEF:%45-49	Aritmi svEF:%40-44	Tedavi gerek-tiren aritmi svEF:%30-39	Konjestif kalp yetersizliği svEF<%30
0 1 2 3 4	Böbrek	SRK hikayesi yok ve kreatinin<1.3 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin<1.5mg /dl	SRK hikayesi var ve kreatinin 1.5-2.4 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin 2.5-5.0 mg/dl	SRK hikayesi var ve kreatinin >5.0 mg/dl veya diyaliz ihtiyacı var

*TDS:Toplam deri skoru Pu:Fleksiyonda parmak ucu-aya mesafesi DLCO:Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi FVC:zorlu vital kapasite sPAP: sistolik pulmoner arter basıncı svEF:sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

PAH tanısı, 2015 ESC/ERS kılavuzuna göre konuldu(130). Bu tarihte önerilen kriterlerde, sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının istirahatte >25 mmHg, pulmoner kapiller uç basıncının ≤ 15 mmHg ve pulmoner vasküler direncinin (PVR) ≥ 3 Wood ünitesi (WU) olması gerekmektedir.

İntertisyel akciğer hastalığı: Hastaların bazal HRCT'lerinde başka bir akciğer hastalığına bağlı olmayan buzlu cam alanları, bibaziler fibrozis ve/veya bal peteği alanları olarak tanımlandı.

Kardiyak tutulum: 12 derivasyonlu EKG'de veya 24 saatlik ritim holterde aritmi (supraventriküler taşikardi,prematüre ventriküler kompleks, ventriküler taşikardi) ve/veya ileti defekti (komplet ya da inkomplet sağ veya sol dal bloğu, sol anterior fasiküler blok, atriyoventriküler blok), kardiyak MR ve/veya endomiyokardiyal biyopside miyokardit, doppler EKO'da kalp yetmezliği ve/veya perikardit/perikardiyal efüzyon saptanması olarak tanımlandı. Pulmoner hipertansiyon ve romatizmal kalp kapak hastalığı gibi diğer nedenlere bağlı durumlar tanımlamanın dışında bırakıldı.

Renal tutulum: Serum kreatinin >1.3 mg/dl, anormal idrar analizi (proteinüri > 500 mg/24 sa, hematüri), GFR < 60 ml/dk/1.73 m² , böbrek biyopsisinde anormal histolojik bulgu varlığında veya SSk dışı bir sebeple açıklanamayan 3 aydan uzun süren böbrek yapı ve fonksiyon bozukluğuna yol açan kronik böbrek hastalığı teşhisi ya da SSk-ilişkili renal kriz varlığı olarak tanımlandı.

Gastrointestinal tutulum: Bazal HRCT'lerinde diyafragmanın görüntü alanından kaybolduğu ilk kesit ve üzerindeki kesitlerde özefagusun en geniş olduğu yerdeki lümen çapının ≥ 10 mm olması olarak tanımlandı (96).

Eklem tutulumu: 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğunun eşlik ettiği inflamatuvar artrit varlığı olarak tanımlandı. Kayıt kütüğünde herhangi bir dönemde başka bir sebeble açıklanamayan SSk ilişkili inflamatuvar artrit varlığı saptanmış ve kayıt altına alınmıştı. Fizik muayeneyle şiş ve hassas eklem sayısı vücuttaki 44 eklem palpasyon ile longitudinal değerlendirilmişti. Bu eklemler; bilateral sternoklaviküler, akromioklaviküler, omuz, dirsek, el bilekleri, dizler, ayak bilekleri ve elin küçük eklemleri (MKF, PİF) ve ayakların küçük eklemleri (MTF) olarak değerlendirilmişti.

Kas tutulumu: Kas güçsüzlüğüne ek olarak, kortikosteroidlere yanıt veren CK yüksekliği ve/veya elektromiyografide miyopatik patern ve/veya kas biyopsisinde inflamatuvar miyozit saptanması olarak tanımlandı. Heliotrop raş, gottron papülleri, gottron işareti, Jo-1 antikor pozitifliği olan hastalar dermatomiyozit/polimiyozit ile çakışma sendromu olarak değerlendirilip, çalışmaya dahil edilmedi.

Her hastada hastanemizde kullandığımız program olan “bilgi yönetim sistemi” taramasıyla hastaların güncel sağkalım durumları ya da ölüm tarihleri kesinleştirildi. Dokuz Eylül Üniversite Hastanesinde ölen hastaların epikrizleri üzerinden ölüm nedeni görülebilmekteydi. Romatoloji kliniğindeki kayıt kütüğünde ana ölüm nedeni not edilmişti. Bu hastaların ölüm sebebi ile SSK arasındaki ilişki tekrar değerlendirildi. Bir başka ifadeyle ölen hastaların epikriz, klinik gözlem notları, laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri incelenerek ana ölüm nedenlerine ve ölümlerin SSK ile olan ilişkisine karar verildi. Ayrıca hastanemiz dışında gerçekleşen ölümlerde hastaların yakınlarına telefonla ulaşıp; ölüm yeri, kendilerine söylenen ölüm nedeni, terminal dönemdeki klinik durumları hakkında bilgi alındı. Şüpheli durumlarda hastanın ölmeden önce başvurduğu hekiminden bilgi alınarak ana ölüm nedeni ve ölümlerin SSK ile ilişkisi araştırıldı. Buna rağmen ana ölüm nedeni tam olarak belirlenemeyen hastalar, “nedeni bilinmeyen ölümler” kategorisinde analiz edildi.

Skleroderma dışı başka bir hastalığa bağlanamayan PAH, İAH, kardiyak, gastrointestinal ve renal tutulum gibi organ hasarı sonucu gelişen ölümler “SSK-ilişkili mortalite” grubunda belirtilirken; malignite, enfeksiyon gibi diğer nedenlere bağlı ölümler “SSK-ilişkisiz mortalite” grubunda analiz edilmiştir. Sklerodermaya bağlı şiddetli organ yetmezliği (PAH, İAH, miyokardit veya renal kriz) zemininde enfeksiyon gelişen hastalarda ise; ana ölüm nedeni enfeksiyon değil, SSK-ilişkili şiddetli organ yetmezliği olarak tanımlanmıştır.

“TÜİK Talep Yönetim Sistemi (ty.tuik.gov.tr)” üzerinden veri talebinde bulunularak 2009-2019 yılları arasındaki hem Türkiye hem de İzmir ili 18 yaş üzeri popülasyonuna ait cinsiyet ve yaşa özel ölüm hızı verileri alındı. Mortalite; a) tüm hastalarda, b) iç kohort grubunda c) dış kohort grubunda aynı yaş grubu, cinsiyet ve aynı yıla denk gelen veriler kullanılarak “indirekt standardizasyon yöntemiyle” standardize mortalite oranı (SMR) hesaplandı. TÜİK’den elde edilen veriler sadece 2009-2019 yılları arasını kapsadığından SMR hesabında 2006-2009 yıllarına ait analizde 2009 yılı verileri, 2019-2021 yıllarına ait

analizde 2019 yılı verileri kullanıldı. Ancak, diğer yıllarda karşılıklı eşleşme sağlanarak analiz yapıldı.

İstatistiksel analiz:

Kayıt kütüğünden çıkarılan veriler ayrı bir veri tabanı oluşturularak SPSS 22,0 programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri ile yapıldı. İki grup arasında normal dağılan paramaterelerin karşılaştırılmasında Student-T testi, normal dağılmayan parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-square ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sonuçlar mean±sd, median (min-max) ve n (%) olarak verildi. Hastaların sağkalımını hesaplamak için Kaplan-Meier yöntemi ile Log-rank testi kullanılırken, sklerodermada mortalite ilişkili faktörleri belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri kullanıldı. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde genel sağkalım üzerine olumsuz etkisi olan parametreler (p<0.05) ile oluşturulan model, çok değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildi. Tüm testlerde p<0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Standardize mortalite oranı (SMR) indirekt standardizasyon yöntemiyle hesaplandı. Hastalar, SMR hesabı için yıllara göre 10'arlı yaş ve cinsiyet gruplarına ayrıldı. SMR, çalışma kohortunda gözlenen ölümlerin, genel popülasyondaki karşılığı olan yaş ve cinsiyette beklenen ölümlere oranlanmasıyla hesaplandı (131) ("Formül 1", Şekil 4).

SMR ve güven aralığının hesaplanmasında kullanılan Formül 1'e göre

$$SMR = \frac{G}{B}$$

$$\%95\ GA = \left(SMR - 1,96 \times \frac{\sqrt{G}}{B}; SMR + 1,96 \times \frac{\sqrt{G}}{B} \right)$$

Şekil 4.SMR ve GA formülü

*SMR:Standardize mortalite oranı G:gözlenen ölüm B:beklenen ölüm GA:güven aralığı

4. BULGULAR

4.1. Tüm hasta kohortunun demografik özellikleri

Çalışmamız 252'si (%89,4) kadın ve 30'u (%10,6) erkek, ve K/E:8.4 olmak üzere toplam 282 hastadan oluşmaktadır (Tablo 3). 2006-2021 yılları arasında oldukça uzun bir süre takip edilen tüm kohortta toplam takip süresi 3735 hasta yılı olduğu saptanmıştır. Ortalama ilk Raynaud fenomeni görülme yaşı $42,3 \pm 14,3$ iken, non-Raynaud ilk semptomdan itibaren ortalama hastalık başlangıç yaşı $46,3 \pm 14,0$ idi. Non-Raynaud ilk semptomdan itibaren ortalama hastalık süresi 12,0 (min-max:0-46,6) yıl ve ortalama takip süresi 108,5 (min-max:1-317) ay olarak bulundu.

Tablo 3. Tüm kohorttaki hastaların demografik özeti

Özellikler	Tüm hastalar n=282	Ölen n=76	Yaşayan n=206	P değeri
İlk raynoud fenomeni görülme yaşı (yıl, mean $\pm$ sd)	42,3 $\pm$ 14,3	46,3 $\pm$ 14,6	40,8 $\pm$ 14,0	0,004
Hastalık başlangıç yaşı (yıl, mean $\pm$ sd)	46,3 $\pm$ 14,0	51,1 $\pm$ 13,9	44,5 $\pm$ 13,6	<0,001
Cinsiyet, n (%) Kadın Erkek	252 (89,4) 30 (10,6)	63 (82,9) 13 (17,1)	189 (91,7) 17 (8,3)	0,032
Hastalık başlangıç süresine göre hasta sayısı n (%) İç Kohort Dış Kohort	128 (45,39) 154 (54,61)	29 (38,16) 47 (61,84)	99 (48,1) 107 (51,9)	0,138
VKİ kg/m ² median (min-max)	27,0(15,0-45,0)	26,0 (16,0-44,0)	27,0 (15,0-45,0)	0,305
Sigara, n (%) Yok Var	184 (65,2) 93 (33,0)	55 (74,3) 19 (25,7)	129 (63,5) 74 (36,5)	0,093
Hastalık süresi (yıl) median (min-max)	12,0(0,0-46,0)	10,5 (0,0-46,0)	12,0 (2,0-45,0)	0,422
Takip süresi, (ay) median (min-max)	108,5 (1,0- 317,0)	68,0 (1,0-277,0)	124,0 (15,0-317,0)	<0,001

Yaşayan hastaların ortalama takip süresi 124 (min-max: 15-317) ay, ölen hastaların ortalama takip süresi 68 (min-max:1-277) ay bulundu. Yaşayan hastaların ortalama takip süresi, ölen hastalardan anlamlı biçimde daha uzundu ($p < 0,001$). Ancak, yaşayan ve ölen hastalarda ortalama hastalık süreleri açısından bir fark yoktu ($p: 0,422$).

Yaşayan hastalarda ilk raynoud fenomeni görülme yaşı $40,8 \pm 14,0$ ve hastalık başlangıç yaşı $44,5 \pm 13,6$ olduğu görülmüştür. Ölen hastalarda ise aynı veriler sırasıyla $46,3 \pm 14,6$ ve $51,1 \pm 13,9$ olarak saptanmıştır. Ölen hastalarda ilk Raynaud semptomu görülme yaşı ve hastalık başlangıç yaşı daha ileri yaşlarda gözlenmiştir (sırasıyla $p: 0,004$ ve $p < 0,001$). Ölen hastalarda erkek cinsiyet 13 (%17,1) oranı (K/E:4.84), yaşayan hastalardaki erkek cinsiyet 17 (%8,3) oranına (K/E: 11.11) göre anlamlı olarak daha fazlaydı ($p:0,032$).

4.1.1. İç ve Dış kohortlarının demografik özellikleri

Materyal metod bölümünde verilen tarife göre tüm kohorttaki hastaların 128'i (%45,4) iç kohorta, 154'ü (%54,61) dış kohorta dahil edilerek analizleri ayrı ayrı yapıp karşılaştırılmış ve kıyaslanmıştır. (Tablo 4).

İç kohortta, ortalama ilk Raynaud fenomeni görülme yaşı $45,6 \pm 13,9$ ve hastalık başlangıç yaşı $51,4 \pm 12,7$ olduğu görülmektedir.

Dış kohortta ise, ortalama ilk raynoud fenomeni görülme yaşı $39,5 \pm 14,1$ ve hastalık başlangıç yaşı $42,0 \pm 13,6$ olduğu görülmektedir.

İç kohortta, hem Raynaud fenomeni görülme yaşı hemde hastalık başlangıç yaşı, dış kohorta göre anlamlı olarak daha ileri yaşlarda gözlenmiştir ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$). İç kohortta ortalama hastalık süresi 9,0 (min-max:0,0-16,0) yıl, dış kohortta 16,0 (min-max:2,0-46,0) yıl olarak saptanmıştır. Buna göre iç kohortta hastalık süresi anlamlı olarak daha kısa bulundu.İç kohort (K/E:9.6) ve dış kohort (K/E:7.5) arasında cinsiyet oranı ve takip süresi açısından anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 4).

Tablo 4. İç/Dış kohort hastalarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Demografik özellikler	İç kohort N=128	Dış kohort N=154	P değeri
İlk raynaud fenomeni görülme yaşı (yıl, mean±sd)	45,6±13,9	39,5±14,1	<0,001
Hastalık başlangıç yaşı (yıl, mean±sd)	51,4±12,7	42,0±13,6	<0,001
Cinsiyet n (%)			
Kadın	116 (90,6)	136 (88,3)	0,530
Erkek	12 (9,4)	18 (11,7)	
VKİ kg/m ² median (min-max)	28,0 (17,0-45,0)	25,5 (15,0-45,0)	0,131
Sigara n (%)			
Yok	86 (67,7)	98 (65,3)	0,676
Var	41 (32,3)	52 (34,7)	
Hastalık süresi (yıl) median (min-max)	9,0 (0,0-16,0)	16,0 (2,0-46,0)	<0,001
Takip süresi (ay) median (min-max)	108,0 (3,0-196,0)	109,5 (1,0-317,0)	0,904

**VKİ: vücut kitle indeksi

İç kohortta, yaşayan hastalarda ortalama hastalık süresi 10 yıl (min-max:2,0-16,0) ve ortalama takip süresi 124,0 ay (min-max:24,0-196,0) iken, ölen hastalarda bu değerler sırasıyla 6,0 yıl (min-max:0,0-15) ve 76 ay (min-max:3,0-180,0) gibi daha kısa süreli olmuştur (sırasıyla p:0,002 ve p:0,001). (Tablo.5). Yaşayanlarda ortalama hastalık başlangıç yaşı (49,5±12,6), ölenlere göre (57,7±10,9) anlamlı ölçüde daha erkendi (p:0,002). Buna karşılık, yaşayan ve ölen hastalar, ortalama ilk Raynaud fenomeni görülme yaşları bakımından kıyaslanırsa fark olmadığı görüldü (p:0,180).

İç kohortta, 116 (%90,6) kadın, 12 (%9,4) erkek mevcuttu. Kısıtlı sayıda erkek hasta olması karar vermeyi zorlaştırırsa da; ölenlerin 7'sinin erkek (%24,1) (K/E:3.14), yaşayanların ancak 5'inin erkek (%5,1) (K/E:18.8) olması, erkek cinsiyette ölümlerin bu kohortta daha yüksek olduğuna işaret edebilir (p:0,005). (Tablo.5)

Tablo 5: İç kohortta, ölen/yaşayan hastalarda demografik özelliklerin karşılaştırması

Demografik veriler	Ölen n=29	Yaşayan n=99	P değeri
İlk raynaud fenomeni görülme yaşı (yıl, mean $\pm$ sd)	48,8 $\pm$ 14,1	44,7 $\pm$ 13,8	0,180
Hastalık başlangıç yaşı (yıl, mean $\pm$ sd)	57,7 $\pm$ 10,9	49,5 $\pm$ 12,6	0,002
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	22 (75,9)	94 (94,9)	0,005
Erkek	7 (24,1)	5 (5,1)	
VKI kg/m ² mean $\pm$ sd	27,3 $\pm$ 5,4	27,7 $\pm$ 5,3	0,772
Sigara, n (%)			
Yok	20 (71,4)	66 (66,7)	0,634
Var	8 (28,6)	33 (33,3)	
Hastalık süresi (ay, median) (min-max)	6,0 (0,0-15)	10 (2,0-16,0)	0,002
Takip süresi (ay,median) (min-max)	76 (3,0-180,0)	124,0 (24,0-196,0)	0,001

*VKİ:vücut kitle indeksi

Dış kohortta; yaşayanlarda ortalama Raynaud fenomeni görülme yaşı 37,1 $\pm$ 13,2 iken, ölenlerde 44,9 $\pm$ 14,8 hesaplanmıştır (p:0,002). (Tablo.6) Ortalama hastalık başlangıç yaşı kıyaslanırsa yaşayanlarda 39,8 $\pm$ 12,9, ölenlerde 47,0 $\pm$ 14,0 olduğu gösterilmiştir. Bu şekilde, ölenlerde hem ortalama Raynaud fenomeni görülme yaşının, hem de hastalık başlangıç yaşının yaşayanlara göre daha geç yaşlarda gözlemlendiği saptanmıştır.

Yaşayanların ortalama takip süresi 124,0 ay (min-max:15,0-317,0), ölenlerin ortalama takip süresi 63,0 ay (min-max:1,0-277,0) olarak hesaplanmıştır (p <0,001). Buna karşın, yaşayan ve ölenlerin ortalama hastalık süreleri arasında herhangi bir fark saptanmadı (p: 0,751). Ölen ve yaşayan hastaların cinsiyet oranları arasında anlamlı bir fark yoktu (p:0,783). (Tablo.6). Bir başka ifadeyle dış kohortta erkek cinsiyette ölümler iç kohortta olduğu gibi yüksek değildi. Ancak iç kohortta ölen erkek hasta sayılarının çok az sayıda olduğu unutulmamalıdır.

Tablo 6. Dış kohortta ölen/yaşayan hastalarda demografik özelliklerin karşılaştırması

Demografik veriler	Ölen n=47	Yaşayan n=107	P değeri
İlk Raynaud fenomeni görülme yaşı yıl (mean±sd)	44,9±14,8	37,1±13,2	0,002
Hastalık başlangıç yaşı yıl (mean±sd)	47,0±14,0	39,8±12,9	0,002
Cinsiyet n (%)			
Kadın	41 (87,2)	95 (88,8)	0,783
Erkek	6 (12,8)	12 (11,2)	
VKI kg/m ² (mean±sd)	26,1±5,8	26,9±6,2	0,466
Sigara n (%)			
Yok	35 (76,1)	63 (60,6)	0,066
Var	11 (23,9)	41 (39,4)	
Hastalık süresi (yıl, median) (min-max))	16,0 (2,0-46,0)	16,0 (4,0-45,0)	0,751
Takip süresi (ay, median) (min-max)	63,0 (1,0-277,0)	124,0 (15,0-317,0)	<0,001

Özet olarak, hem iç hem de dış kohortta; yaşayan hastalarda ortalama hastalık başlangıç yaşının ölenlere göre, anlamlı ölçüde daha erken yaşlarda başlamış olduğu söylenebilir.

4.2. Tüm kohortun organ tutulumları ve klinik özellikleri

Raynaud fenomeni, en sık görülen cilt tutulum biçimi olarak hastalarının %96,5'inde gözlemlendi. Hastaların 181'inde (%64,2) sınırlı kutanöz tutulum olup, tüm hasta kohortunun daha büyük bir çoğunluğunun bu alt tipe dahil olduğu görüldü. Tablo.7'de görüldüğü gibi, ölen ve yaşayan hastalar arasında hastalık tipi açısından anlamlı farklılık yoktu (p:0,058). Hastaların ortalama MRS değeri 7,0 (min-max:0,0-44,0) ve ortalama medsker hastalık şiddet skoru 6,0 (min-max:0,0-23,0) bulundu. Ölenlerde ortalama MRSs 10,0 (min-max:0,0-39,0) ve medsker hastalık şiddet skoru 8,0 (min-max:2,0-23,0) iken, yaşayanlarda ortalama MRSs 6,0 (min-max:0,0-44,0) ve medsker hastalık şiddet skoru 5,0 (min-max:0,0-18,0) olup, aradaki bu fark anlamlıydı (sırasıyla p=0,002 ve p<0,001). Bir başka deyişle, ölen hastalarda hem ortalama MRSs hem de medsker hastalık şiddet skoru yüksek olup beklentilerimizle uyumluydu ve aykırı bir durum saptanmadı. Tüm kohorttaki hastaların klinik özellikleri ve organ tutulumları Tablo.7'de özetlenmiştir. Ölenlerde, yaşayanlara kıyasla sırasıyla İAH (%65,3; %27,3 p<0,001), PAH (%21,6; %6 p<0,001), kardiyak tutulum (%47,9; %23,6 p<0,001) ve gastrointestinal sistem tutulumu (%69,9; %43,8 p<0,001) anlamlı derecede daha fazlaydı. Bu organ tutulumlarına ek olarak; ölenlerde, yaşayanlara kıyasla sırasıyla kardiyak tutulum nedenleri içindeki aritmi (%17,8; %7,7 p:0,016), ileti bozukluğu (%24,7; %13,3 p:0,026),

konjestif kalp yetmezliği (%12,3; %1,0 $p<0,001$), $EF\leq 50$ (%11,8; %0,5 $p<0,001$) ve perikardiyal efüzyon/perikardit (%19,2; %9,2 $p=0,025$) daha fazla görüldü. Bunların aksine, renal tutulum, kas ve eklem tutulumu görülme sıklığı açısından arada anlamlı fark yoktu.

Tablo 7: Tüm kohorttaki hastaların organ tutulumları ve klinik özellikleri

Klinik özellikler	Tüm hastalar n=282	Ölen n=76	Yaşayan n=206	P değeri
Skleroderma tipi n (%)				
Sınırlı	181 (64,2)	42 (55,3)	139 (67,5)	0,058
Diffüz	101 (35,8)	34 (44,7)	67 (32,5)	
Telenjektazi n(%)	196 (70,8)	55 (74,3)	141 (69,5)	0,431
Kalsinozis n(%)	27 (9,8)	8 (11,0)	19 (9,4)	0,702
Kontraktur n(%)	115 (41,7)	27 (36,5)	88 (43,6)	0,291
Raynoud fenomeni n(%)	272 (96,5)	73 (96,1)	199 (96,6)	0,825
Dijital ülser n(%)	97 (34,9)	31 (42,5)	66 (32,2)	0,114
Ampütasyon n(%)	14 (5,1)	7 (9,6)	7 (3,4)	0,058
Modifiye rodnan cilt skoru median (min-max)	7,0 (0,0-44,0)	10,0 (0,0-39,0)	6,0 (0,0-44,0)	0,002
Medsker hastalık şiddet skoru median (min-max)	6,0 (0,0-23,0)	8,0 (2,0-23,0)	5,0 (0,0-18,0)	<0,001
İntertisyel akciğer hastalığı n(%)	103 (37,2)	47 (65,3)	56 (27,3)	<0,001
Pulm. arteriyel hipertansiyon n (%)	28 (10,2)	16 (21,6)	12 (6,0)	<0,001
Kardiyak tutulum n (%)	81 (30,2)	35 (47,9)	46 (23,6)	<0,001
Aritmi n (%)	28 (10,4)	13 (17,8)	15 (7,7)	0,016
İleti bozukluğu n (%)	44 (16,4)	18 (24,7)	26 (13,3)	0,026
Ejeksiyon fraksiyonu %				<0,001
≤ 50	10 (3,5)	9 (11,8)	1 (0,5)	
>50	272 (96,5)	67 (88,2)	205 (99,5)	
Konjestif kalp yetmezliği n (%)	11 (4,1)	9 (12,3)	2 (1,0)	<0,001
Perikardiyal efüzyon/perikardit n (%)	32 (11,9)	14 (19,2)	18 (9,2)	0,025
Gastrointestinal tutulum n (%)	140 (50,7)	51 (69,9)	89 (43,8)	<0,001
Renal tutulum n (%)	21 (7,5)	9 (12,0)	12 (5,9)	0,098
Renal kriz n (%)	8 (2,9)	4 (5,3)	2 (2,0)	0,132
Kronik böbrek yetmezliği n (%)	20 (7,1)	8 (10,7)	12 (5,9)	0,166
Kas tutulumu n (%)	22 (7,9)	4 (5,3)	18 (8,8)	0,195
Eklem tutulumu n (%)	91 (32,5)	19 (25,3)	72 (35,1)	0,121

Tablo 8. İç/Dış vaka kohortundaki hastaların organ tutulumları ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

Klinik özellikler	İç kohort n=128	Dış kohort n=154	P değeri
Skleroderma alt tipi n (%)			
Sınırlı	80 (62,5)	101 (65,6)	0,591
Diffüz	48 (37,5)	53 (34,4)	
Telenjektazi n (%)	85 (66,9)	111 (74,0)	0,197
Kalsinozis n (%)	6 (4,8)	21 (14,1)	0,010
Kontraktür n (%)	43 (34,1)	72 (48,0)	0,020
Raynoud fenomeni n (%)	122 (95,3)	150 (97,4)	0,345
Dijital ülser n (%)	35 (27,6)	62 (41,1)	0,019
Ampütasyon n (%)	2 (1,6)	12 (8,1)	0,014
Modifiye rodnan cilt skoru median (min-max)	6,0 (0,0-39,0)	8,0 (0,0-44,0)	0,100
Medsker hastalık şiddet skoru median (min-max)	6,0 (0,0-23,0)	7,0 (1,0-23,0)	0,026
İntertisyel akciğer hastalığı n (%)	44 (35,2)	59 (38,8)	0,536
Pulm. arteriyel hipertansiyon n (%)	7 (5,5)	21 (14,2)	0,018
Kardiyak tutulum n (%)	35 (28,9)	46 (31,3)	0,675
Aritmi n (%)	12 (9,9)	16 (10,9)	0,797
İleti bozukluğu n (%)	21 (17,4)	23 (15,6)	0,707
Ejeksiyon fraksiyonu %			0,101
≤%50	2 (1,6)	8 (5,2)	
>%50	126 (98,4)	146 (94,8)	
Konjestif kalp yetmezliği n (%)	2 (1,7)	9 (6,1)	0,066
Perikardiyal effüzyon/perikardit n (%)	11 (9,1)	21 (14,3)	0,192
Gastrointestinal tutulum n (%)	56 (45,2)	84 (55,3)	0,095
Renal tutulum n (%)	12 (9,4)	9 (5,9)	0,274
Renal kriz n (%)	5 (3,9)	3 (2,0)	0,334
Kronik böbrek yetmezliği n (%)	12 (9,4)	8 (5,3)	0,183
Kas tutulumu n (%)	13 (10,2)	9 (6,0)	0,195
Eklem tutulumu n (%)	42 (32,8)	49 (32,2)	0,918

Tablo.8’de her iki kohortta istatistiksel olarak anlamlı klinik özellikleri kıyaslayacak olursak: dış kohortta kalsinozis, kontraktür, dijital ülser ve amputasyon sırasıyla; 21 (%14,1), 72 (%48), 62 (%41,1) ve 12 (%8,1) saptanırken, iç kohortta yine sırasıyla 6 (%4,8), 43 (%34,1), 35 (%27,6) ve 2 (%1,6) olarak, dış kohorta göre daha fazla gözlemlendi. Yine PAH, dış kohortta (21 (%14,2)), iç kohorta (7 (%5,5)) göre daha sıkı (p:0,018). Bunlara ek olarak dış kohortta iç kohorta göre ortanca medsker hastalık skoru daha yüksek bulunurken (p:0,026), MRSs açısından bir fark yoktu (p:0,100). (Tablo.8).

SSk alt tipleri açısından karşılaştırıldığında, her iki vaka kohortunda anlamlı fark saptanmadı (p:0,591). Ek olarak İAH, kardiyak tutulum, renal tutulum, GİS tutulumu, kas ve eklem tutulumu açısından dış kohort ile iç kohort arasında anlamlı fark saptanmadı (Tablo.8).

4.2.1. İç kohortun organ tutulumları ve klinik özellikleri

Tablo.8’de ve Tablo.9’da bu kohorta ait özellikler ve ayrıca ölenler/yaşayanlar arasındaki karşılaştırmalı farklar özetlenmiştir.

Hastaların 80’inde (%62,5) sınırlı kutanöz tutulum görüldü. Ölen ve yaşayanlar arasında hastalık alt tipi açısından fark yoktu (p:0,072). Kontraktür, yaşayanlarda 38 (%38,8) ölenlere göre 5 (%17,9) daha yüksekti (p:0,040). İç kohorttaki hastaların ortanca MRSs’si 6,0 (range:0,0-39,0) ve ortanca medsker hastalık şiddet skoru 6,0 (range:0,0-23,0) saptandı. Ancak, ölenlerde ortanca MRSs 10,0 (range:0,0-39,0) ve medsker hastalık şiddet skoru 8,0 (range:3,0-23,0) olup, yaşayanlarda aynı değerlerin sırasıyla ortanca MRSs 5,0 (range: 0,0-32,0) ve medsker hastalık şiddet skoru 5,0 (range:0,0-14,0) olduğu görüldü (sırasıyla p=0,003 ve p<0,001). Her iki parametre ölenlerde anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Bu kohorttaki hastaların İAH, PAH, kardiyak tutulum, GİS tutulumu, renal tutulum, kas tutulumu ve eklem tutulumu oranları tablo.8’de özetlenmiştir.

İstatistiksel olarak anlamlı organ tutulumlarını ölen ve yaşayanlarda hastalarda kıyaslayacak olursak: ölenlerde, yaşayanlara kıyasla İAH (sırasıyla %63,0; %27,6 p<0,001), gastrointestinal sistem tutulumu (sırasıyla %70,4; %38,1 p:0,003) ve renal tutulum (sırasıyla %24,1; %5,1 p:0,005) anlamlı derecede daha fazla görüldü. Bunlara ek olarak, ölenlerde yaşayanlara kıyasla renal kriz (sırasıyla %13,8; %1,0 p:0,009) ve kronik böbrek yetmezliği (sırasıyla %24,1; %5,1 p:0,005) dahil anlamlı derecede daha fazlaydı.

Tablo 9. İç/Dış kohortlardaki ölen/yaşayan hastaların organ tutulumları ve klinik özelliklerinin kıyaslaması

Klinik özellikler	İç kohort n:128			Dış kohort n:154		
	Ölü n:29	Sağ n:99	P değeri	Ölü n:47	Sağ n:107	P değeri
Skleroderma tipi n(%)						
Sınırlı	14 (48,3)	66 (66,7)	0,072	28 (59,6)	73 (68,2)	0,298
Diffüz	15 (51,7)	33 (33,3)		19 (40,4)	34 (31,8)	
Telenjektazi n(%)	19 (67,9)	66 (66,7)	0,906	36 (78,3)	75 (72,1)	0,429
Kalsinozis n(%)	2 (7,1)	4 (4,1)	0,614	6 (13,3)	15 (14,4)	0,861
Kontraktür n(%)	5 (17,9)	38 (38,8)	0,040	22 (47,8)	50 (48,1)	0,977
Raynoud fenomeni n(%)	27 (93,1)	95 (96,0)	0,522	46 (97,9)	104(97,2)	0,808
Dijital ülser n(%)	7 (25,0)	28 (28,3)	0,731	24 (53,3)	38 (35,8)	0,046
Ampütasyon n(%)	0 (0,0)	2 (2,0)	0,448	7 (15,6)	5 (4,8)	0,045
Modifiye rodnan cilt skoru median (min-max)	10,0 (0,0-39,0)	5,0 (0,0-32,0)	0,003	10,0 (0,0-30,0)	7,0 (0,0-44,0)	0,154
Medsker hastalık şiddet skoru median (min-max)	8,0 (3,0-23,0)	5 (0,0-14,0)	<0,001	8,0 (2,0-23,0)	6,0 (1,0-18,0)	<0,001
İntertisyel akciğer hastalığı n(%)	17 (63,0)	27 (27,6)	0,001	30 (66,7)	29 (27,1)	<0,001
Pulm. arteriyel hipertansiyon n (%)	2 (6,9)	5 (5,1)	0,710	14 (31,1)	7 (6,8)	<0,001
Kardiyak tutulum n (%)	12 (42,9)	23 (24,7)	0,064	23 (51,1)	23 (22,5)	0,001
Aritmi	4 (14,3)	6 (8,6)	0,470	9 (20,0)	7 (6,9)	0,040
İleti bozukluğu	8 (28,6)	13 (14,0)	0,090	10 (22,2)	13 (12,7)	0,145
Ejeksiyon fraksiyonu			0,049			0,001
≤%50	2 (6,9)	0 (0,0)		7 (14,9)	1 (0,9)	
>%50	27 (93,1)	99 (100,0)		40 (85,1)	106(99,1)	
Konjestif kalp yetmezliği	2 (7,1)	0 (0,0)	0,052	7 (15,6)	2 (2,0)	0,004
Perikardiyal effüzyon/perikardit	4 (14,3)	7 (7,5)	0,277	10 (22,2)	11 (10,8)	0,068
Gastrointestinal tutulum n (%)	19 (70,4)	37 (38,1)	0,003	32 (69,6)	52 (49,1)	0,019
Renal tutulum n (%)	7 (24,1)	5 (5,1)	0,005	2 (4,3)	7 (6,6)	0,724
Renal kriz	4 (13,8)	1 (1,0)	0,009	0 (0,0)	3 (2,8)	0,554
Kronik böbrek yetmezliği	7 (24,1)	5 (5,1)	0,005	1 (2,2)	7 (6,6)	0,436
Kas tutulumu n (%)	2 (6,9)	11 (11,1)	0,731	2 (4,3)	7 (6,7)	0,723
Eklem tutulumu n (%)	9 (31,0)	33 (33,3)	0,817	10 (21,7)	39 (36,8)	0,068

Kardiyak tutulum açısından, ölenlerle ve yaşayanlar arasında anlamlı bir fark gösterilememiştir (p:0,064). Ancak bu kohortta ölen 2 hastada (%6,9) $EF \leq 50$ iken ve yaşayan hastalarda $EF \leq 50$ altında hasta mevcut değildi. İç kohortta düşük EF'li hastaların ölen ve yaşayanlar içinde kıyaslaması istatistiksel olarak anlamlı (p:0,049) bulunsa bile hasta sayılarındaki kısıtlılık net karar vermeyi zorlaştırmaktadır. (tablo.9).

4.2.2. Dış kohortun organ tutulumları ve klinik özellikleri

Tablo.8'de ve Tablo.9'da bu kohorta ait özellikler ve ayrıca ölenler/yaşayanlar arasındaki karşılaştırmalı farklar özetlenmiştir. Ölen ve yaşayanlar arasında hastalık alt tipi açısından fark yoktu (p:0,298). Eski vaka kohortunda, ortalama MRSs 8,0 (min-max:0,0-44,0) ve ortalama medsker hastalık şiddet skoru 7,0 (min-max:1,0-23,0) olarak hesaplandı. Bu kohort kendi içinde ölen ve yaşayan hastalar arasındaki farklar incelenirse aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir. Ölenlerde, yaşayanlara göre dijital ülser (sırasıyla %53,3; %35,8) ve amputasyon (sırasıyla %15,6; %4,8) anlamlı biçimde daha fazla görüldü (sırasıyla p:0,046; p:0,045). Ölenlerin ortalama MRSs'si 10,0 (0,0-30,0) ve yaşayanların ortalama MRSs'si 7,0 (0,0-44,0) ölenlerin aleyhine sayısal olarak yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (p:0,154). Buna karşın, ölenlerde ortalama medsker hastalık şiddet skoru 8,0 (2,0-23,0) ve yaşayanlarda ortalama medsker hastalık şiddet skoru 6,0 (1,0-18,0) olup aradaki fark ölenler aleyhine anlamlı bulundu (p<0,001). Bu kohorttaki hastaların organ tutulum oranları tablo.8'de ayrıntılı olarak özetlenmiştir.

Ölenlerde, yaşayanlara kıyasla İAH (sırasıyla %66,7; %27,1 p<0,001), PAH (sırasıyla %31,1; %6,8 p<0,001), kardiyak tutulum (sırasıyla %51,1; %22,5 p<0,001) ve gastrointestinal sistem tutulumu (sırasıyla %69,6; %49,1 p:0,019) anlamlı derecede daha yüksek olduğu görülmüştür. Ek olarak, ölenlerde yaşayanlara kıyasla kardiyak tutulum nedenlerinden olan aritmi (sırasıyla %20,0; %6,9 p:0,040), $EF \leq 50$ (sırasıyla %14,9; %0,9 p<0,001), konjestif kalp yetmezliği (sırasıyla %15,6; %2,0 p:0,004), daha fazla görüldü. Bunların aksine, renal tutulum, kas ve eklem tutulumu sayısal olarak yaşayanlarda daha yüksek rakamlara erişmiş olsa da istatistiksel anlamlılık yoktu. Bir başka deyişle, bu organ tutulumlarıyla ilgili olarak ölen ve yaşayan hastalar arasında kötü prognostik bir sinyal saptanmamıştır. (tablo.9).

4.3 Tüm kohortta serolojik göstergeler ve solunum fonksiyon testleri

Tüm hastalarda; ANA: %95,4, anti-Scl-70: %40,1, anti-sentromer: %37,5 ve anti-U1RNP: %5,2 (+) saptandı. Ölenler ve yaşayanlar arasında otoantikor varlığı açısından bir farklılık saptanmadı. (tablo.10). Buna karşın, FVC>%80: %63,4 ve DLCO>%80: %29 olarak bulundu. Ölenlerde, yaşayanlara göre FVC ve DLCO değerleri daha düşüktü (sırasıyla p:0,023 ve p<0,001). İç ve dış kohort karşılıklı kıyaslanırsa %FVC, %DLCO ve antikor pozitifliği açısından fark saptanmadı (tablo.11).

Tablo 10. Tüm kohortta ve ölen/yaşayan hastalarda serolojik göstergeler ve solunum fonksiyon testleri

Testler	Tüm hastalar n=282	Ölen n=76	Yaşayan n=206	P değeri
FVC %, n (%)				0,023
>%80	166 (63,4)	34 (50,0)	132 (68,0)	
≥ %60; ≤ %80	70 (26,7)	22 (32,4)	48 (24,7)	
≥ %40; <%60	23 (8,8)	11 (16,2)	12 (6,2)	
<%40	3 (1,1)	1 (1,5)	2 (1,0)	
DLCO % , n (%)				<0,001
>%80	73 (29,0)	7 (10,6)	66 (35,5)	
≥ %60; ≤ %80	106 (42,1)	24 (36,4)	82 (44,1)	
≥ %40; <%60	56 (22,2)	23 (34,8)	33 (17,7)	
<%40	17 (6,7)	12 (18,2)	5 (2,7)	
ANA pozitif ,n (%)	267 (95,4)	72 (96,0)	195 (95,1)	0,757
Anti scl-70 pozitif , n (%)	112 (40,1)	32 (42,7)	80 (39,2)	0,602
Anti sentromer , n (%)	105 (37,5)	24 (32,0)	81 (39,5)	0,250
Anti U1RNP n (%)	14 (5,2)	3 (4,1)	11 (5,7)	0,610

*FVC: zorlu vital kapasite DLCO: karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ANA: antinükleer antikor

Tablo 11.İç/dış kohortta serolojik göstergeler ve solunum fonksiyon testlerinin karşılaştırılması

Testler	İç kohort n=128	Dış Kohort n=154	P değeri
FVC, n (%)			0,365
>%80	81 (66,4)	85 (60,7)	
≥ %60; ≤ %80	31 (25,4)	39 (27,9)	
≥ %40; <%60	10 (9,3)	13 (9,3)	
<%40	0 (0,0)	3 (2,1)	
DLCO, n (%)			0,387
>%80	38 (32,5)	35 (25,9)	
≥ %60; ≤ %80	51 (43,6)	55 (40,7)	
≥ %40; <%60	21 (17,9)	35 (25,9)	
<%40	7 (6,0)	10 (7,4)	
ANA (+), n (%)	122 (96,1)	145 (94,8)	0,609
Anti scl-70 (+), n (%)	50 (39,4)	62 (40,8)	0,810
Anti sentromer (+), n (%)	52 (40,9)	53 (34,6)	0,278
Anti UIRNP (+), n (%)	7 (5,8)	7 (4,8)	0,718

*FVC: zorlu vital kapasite DLCO: karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ANA: antinükleer antikor

4.3.1. İç kohortta serolojik göstergeler ve solunum fonksiyon testleri

Adı geçen testlerin bu kohorttaki dağılımı tablo.11’de özetlenmiştir. Bu kohorta özel ölen ve yaşayan hastaların test dağılımı ise tablo.12’de verilmiştir. Ölenlerde FVC>%80: %50,0 ve DLCO>%80: %14,8 oranında iken, yaşayanlarda aynı parametreler sırasıyla FVC>%80: %71,3 ve DLCO> %80: %37,8 oranında bulundu. Ölenler ve yaşayanlar arasında FVC ve DLCO değerleri materyel metod bölümünde açıklanan eşik değerlere göre kıyaslama yapıldığında ulaşılan rakamlar, ölenler aleyhine her bir eşik değer için düşük olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla p:0,044 ve p<0,001). (tablo.12). Ölen ve yaşayanlar arasında otoantikor pozitifliği açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (tablo.12).

4.3.2. Dış kohortun serolojik göstergeler ve solunum fonksiyon testleri

Adı geçen testlerin bu kohorttaki dağılımı tablo.11’de özetlenmiştir. Bu kohorta özel ölen ve yaşayan hastaların test dağılımı ise tablo.12’de verilmiştir. Ölen ve yaşayanlarda FVC değerleri arasında anlamlı fark saptanmazken, DLCO değerleri ölen hastalarda anlamlı olarak

daha düşük bulundu (sırasıyla p:0,321 ve p<0,001). Ölen ve yaşayan hastalar arasında otoantikör varlığı açısından ise anlamlı bir farklılık saptanmadı (tablo.12).

Tablo 12. İç /dış kohortta ölen/yaşayan hastalardaki serolojik gösterge ve solunum fonksiyon testlerinin kıyaslaması

Solunum testi/ seroloji	İç Kohort n:128			Dış kohort n:154		
	Ölü n:29	Sağ n:99	P değeri	Ölü n:47	Sağ n:107	P değeri
FVC % n (%)			0,044			0,321
>%80	14 (50,0)	67 (71,3)		20 (50,0)	65 (65,0)	
%60-%80	9 (32,1)	22 (23,4)		13 (32,5)	26 (26,0)	
%60-%40	5 (17,9)	5 (5,3)		6 (15,0)	7 (7,0)	
<%40	-	-		1 (2,5)	2 (2,0)	
DLCO % n (%)			<0,001			<0,001
>%80	4 (14,8)	34 (37,8)		3 (7,7)	32 (33,3)	
%60-%80	12 (44,4)	39 (43,3)		12 (30,8)	43 (44,8)	
%60-%40	5 (18,5)	16 (17,8)		18 (46,2)	17 (17,7)	
<%40	6 (22,2)	1 (1,1)		6 (15,4)	4 (4,2)	
ANA pozitif ,n (%)	27 (93,1)	95 (96,9)	0,321	45 (97,8)	100 (93,5)	0,436
Anti scl-70 pozitif n(%)	13 (44,8)	37 (37,8)	0,493	19 (41,3)	43 (40,6)	0,932
Anti sentromer , n (%)	8 (27,6)	44 (44,9)	0,096	16 (34,8)	37 (34,6)	0,981
Anti U1RNP n (%)	1 (3,7)	6 (6,4)	0,599	2 (4,3)	5 (5,0)	0,864

4.4.Tüm kohortta komorbidite durumları ve tedaviler

Bu kohortta saptanan komorbidit hastalıklar ve malignite varlığı tablo.13'te özetlenmiştir. Buna göre; hipertansiyon: %20,6, diyabetes mellitus: %13,5, koroner arter hastalığı: %7,4, serebrovasküler hastalık: %1,4 oranında olduğu görüldü. Hastaların %9,7'sinde malign hastalıklar saptanmıştır. Bu malignitelerin dağılımı ise %44,4'ü akciğer kanseri, %14,8'ü meme kanseri, %11,1'i mesane kanseri biçimindeydi.

Tablo 13. Tüm kohorttaki hastalarda komorbidite durumları

<u>Komorbidite</u>	Tüm hastalar n=282	Ölen n=76	Yaşayan n=206	P değeri
Malignite varlığı n (%)	27 (9,7)	21 (28,0)	6,0 (3,0)	<0,001
Malignite* n (%)				0,171
Akciğer kanseri	12 (44,4)	12 (57,1)	0 (0,0)	
Kolon kanseri	2 (7,4)	1 (4,8)	1 (16,7)	
Kranyofaringiom	1 (3,7)	1 (4,8)	0 (0,0)	
Meme kanseri	4 (14,8)	2 (9,5)	2 (33,3)	
Mesane kanseri	3 (11,1)	1 (4,8)	2 (33,3)	
Mide neroendokrin neoplazi	2 (7,4)	1 (4,8)	1 (16,7)	
Multiple myelom	1 (3,7)	1 (4,8)	0 (0,0)	
Seminom	1 (3,7)	1 (4,8)	0 (0,0)	
Yumuşak doku tümörü	1 (3,7)	1 (4,8)	0 (0,0)	
Koroner arter hastalığı n (%)	32(11,35)	15 (19,7)	17 (8,3)	0,007
Serobrovasküler hastalığı n (%)	4 (1,4)	1 (1,3)	3 (1,5)	0,929
Diyabetes mellitus n (%)	38 (13,5)	7 (9,2)	31 (15,0)	0,203
Hipertansiyon n (%)	58 (20,6)	17 (22,4)	41 (19,9)	0,649

*Malignite görülme oranları, malignitesi olan hastalar içindeki yüzdeye göre hesaplanmıştır.

Takip edilen aralıkta, herhangi bir dönemde, hastalarımızın %53,2'ünde immunsupresif, %66,7'sinde glukokortikoid kullanımı olduğu görülmüştür. İmmunsupresif tedavide ilaç dağılımı ise azatiyoprin: %29,4, metotreksat: %27, siklofosamid: %21,6 biçiminde olmuştur. (tablo.14).

Tablo 14. Tüm kohorttaki hastaların tedavi dağılımı

<u>Tedavi</u>	Tüm hastalar n=282	Ölen n=76	Yaşayan n=206	P değeri
İmmunosupresifler n (%)	150 (53,2)	52 (68,4)	98 (47,6)	0,002
Metotreksat n (%)	76 (27,0)	23 (30,3)	53 (25,7)	0,446
Azatiyoprin n (%)	83 (29,4)	28 (36,8)	55 (26,7)	0,097
Mikofenalat mofetil n (%)	13 (4,6)	3 (3,9)	10 (4,9)	0,747
Siklofosfomid n (%)	61 (21,6)	27 (35,5)	34 (16,5)	0,001
Rituksimab n (%)	12 (4,3)	6 (7,9)	6 (2,9)	0,066
Glukokortikoidler n (%)	188 (66,7)	61 (80,3)	127 (61,7)	0,003

Tablo.14’de görüldüğü gibi ölenlerde, yaşayanlara kıyasla immunsupresif(İS) ilaç kullanımı (sırasıyla %68,4; %47,6), glikokortikoid(GC) ilaç kullanımı ise (sırasıyla %80,3; %61,7) biçiminde olmuştur. Ölenlerde, yaşayanlara göre, hem İS hem de GC kullanımı anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır. Mikofenolat mofetil(MMF) hariç diğer İS’lerin tümü ölen hastalarda rakamsal olarak daha yüksek oranda kullanılmıştır. Ancak gruptaki ilaçlardan siklofosfamid(CYC) diğer İS’den çarpıcı biçimde ayrılmaktaydı. Siklofosfamid özelinde, ölenlerde yaşayanlara (sırasıyla %35,5; %16,5) göre ulaşılan yüksek oranlar istatistiksel anlamlılığa ulaşmıştır (p:0,001).

Tablo.13’de görüldüğü gibi, tüm kohortta, ölenlerle yaşayanlar kıyaslandığında, malignite ve koroner arter hastalığı dışındaki komorbidite oranları arasında fark saptanmadı. Hem malignite hemde koroner arter hastalığı ölen hastalarda önemli ölçüde daha yüksekti (sırasıyla p <0,001 ve p=0,007).

Tüm kohort, iç ve dış kohort olarak ikiye ayrılıp komorbiditeler ve İS tedaviler açısından karşılıklı kıyaslandığında anlamlı bir fark saptanmadı (tablo 15). Ancak GC kullanan hasta oranı açısından kıyaslandığında; iç kohortta %58.9 olan GC kullanımı, dış kohortta %73.4 olup, fark istatistiksel olarak anlamlı olmuştur (p=0,009). Bir başka deyişle, iç kohortta GC daha az hastada tercih edilmiştir.

4.4.1 İç kohorttaki komorbidite durumları ve tedaviler

İç kohortta komorbiditeler, çoktan aza doğru sırasıyla hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, malignite ve serebrovasküler hastalık olmuştur. Bu sıklık sırası dış kohortta da aynı kalmış ve değişmemiştir. (tablo.15).

İç kohorta malignite özeline odaklanarak bakılırsa, ilk 3 sıradaki malignite çoktan aza doğru akciğer, meme ve kolon kanseri olmuştur. Malignitelerin yaklaşık yarısından akciğer kanseri (%46,15) sorumludur. Bu kategoride dış kohorta bakılırsa mevcut sıklık sırasının değiştiği görülmüştür. Dış kohortta bu kategorideki sıklık sırası akciğer, mesane ve mide neoendokrin neoplazi olmuştur. (tablo.15).

Bu kohortta İS tedavi tercihleri, çoktan aza doğru sırasıyla azatiyoprin(AZA), metotreksat(MTX), CYC, MMF ve rituksimab(RTX) olmuştur. Oysa ki dış kohortta bu tercih sırası MTX, AZA, CYC ve MMF/RX (eş sıklıkta) olmuştur. (tablo.15).

İç kohortta ölen ve yaşayanlar kendi içinde kıyaslanırsa, sadece malignite komorbiditesi, ölen hastaların %37,9'unda görülürken, yaşayanların %2,1'de görülmüş olup, aradaki fark anlamlıdır ($p<0,001$). (tablo.16). Ancak diğer komorbid durumlar (koroner arter hastalığı, serobrovasküler hastalık, diyabetes mellitus, hipertansiyon) açısından ölen ve yaşayanlar kıyaslanırsa farklı bir sinyal tespit edilmemiştir.

Bu kohort kendi içinde, ölenler ve yaşayanlar arasında İS ve GC kullanımı açısından kıyaslanırsa, ölenler ve yaşayanlar arasında istatistiksel bir fark olmadığı görülmektedir. (tablo.16) Söz konusu veri, dış kohortta saptanan duruma tam terstir. Ek olarak bu kohortta, İS ilaç özelinde ayrıntılı analiz yapılırken CYC'in ölenlerde %34,5 oranında, yaşayanlara ise %12,1 oranında kullanıldığını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır. ($p:0,010$). (Tablo.16)

4.4.2 Dış kohortta komorbidite durumları ve tedaviler

Dış kohortta komorbiditeler, çoktan aza doğru sırasıyla hipertansiyon, diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, malignite ve serebrovasküler hastalık olmuştur. Bu sıklık sırası iç kohort ile benzerdir.

Dış kohortta, malignite özeline odaklanarak bakılırsa, çoktan aza doğru ilk 3 sıradaki malignite akciğer, mesane ve mide neoendokrin neoplazisi olmuştur. Bir başka deyişle, iç kohortta, malignite sıklık sırasında değişim olmuştur. (iç kohortta söz konusu sıklık akciğer, meme ve kolon kanseri biçimindeydi). (tablo.15). Malignitelerin yaklaşık yarısı akciğer kanserine (%42,9) bağlı gözlenmiştir.

Dış kohortta İS tercih sırası MTX, AZA, CYC ve MMF/RX (eş sıklıkta) olmuştur. Bu tercih sırası iç kohorta göre farklıdır. Ancak genel anlamda İS ve GC kullanımı açısından istatistiksel fark yoktur. (tablo.15).

Dış kohortta ölen ve yaşayanlar kendi içinde kıyaslanırsa, sadece malignite komorbiditesi, ölen hastaların %21,7'sinde görülürken, yaşayanların %3,7'sinde görülmüş olup, aradaki fark anlamlıdır ($p<0,001$). (tablo.16). Maligniteye ek olarak, koroner arter hastalığı komorbiditesi ölenlerde, yaşayanlara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Ölenlerde, yaşayanlara kıyasla, genel İS kullanımı (sırasıyla %72,3; %49,5) ve GC kullanımı (sırasıyla %85,1; %68,2), anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla p:0,009; p:0,029). Bu durum iç kohortta gözlenen bir durum değildi.

İS ilaç özelinde ayrıntılı analiz yapılırca CYC'in ölenlerde %36,2 oranında, yaşayanlara ise %20,6 oranında kullanıldığını ve bunun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla olduğu saptanmıştır. (p:0,040). (Tablo.16). Ölen hastalarda daha yüksek oranda CYC kullanılması, hem dış kohortta hemde iç kohortta birbiri ile uyumludur.

Tablo 15. İç /Dış kohortta komorbiditelerin ve tedavi durumlarının karşılaştırılması

<u>Komorbiditer/ Tedavi durumları</u>	İç kohort n=128	Dış Kohort n=154	P değeri
Malignite varlığı n (%)	13 (10,5)	14 (9,2)	0,710
Malignite n (%)			0,205
Akciğer kanseri	6 (46,15)	6 (42,86)	
Kolon kanseri	2 (15,38)	0 (0,0)	
Kranyofaringiom	1 (7,69)	0 (0,0)	
Meme kanseri	3 (23,08)	1 (7,14)	
Mesane kanseri	0 (0,0)	3 (21,43)	
Mide neroendokrin neoplazi	0 (0,0)	2 (14,29)	
Multiple myelom	1 (7,69)	0 (0,0)	
Seminom	0 (0,0)	1 (7,14)	
Yumuşak doku tümörü	0 (0,0)	1 (7,14)	
Koroner arter hastalığı n (%)	14 (10,9)	18 (11,7)	0,843
Serobrovasküler hastalığı n(%)	0 (0,0)	4 (2,6)	0,066
Diyabetes mellitus n (%)	19 (14,8)	19 (12,3)	0,539
Hipertansiyon n (%)	23 (18,0)	35 (22,7)	0,325
İmmunsupresif n (%)	63 (49,2)	87 (56,5)	0,223
Metotreksat n (%)	30 (23,4)	46 (29,9)	0,225
Azatiyoprin n (%)	38 (29,7)	45 (29,2)	0,932
Mikofenalat mofetil n (%)	5 (3,9)	8 (5,2)	0,607
Siklofosfomid n (%)	22 (17,2)	39 (25,3)	0,098
Rituksimab n (%)	4 (3,1)	8 (5,2)	0,391
Glukokortikoid n (%)	75 (58,6)	113 (73,4)	0,009

**Malignite görülme oranları, malignitesi olan hastalar içindeki yüzdeye göre hesaplanmıştır

Tablo 16. İç /Dış kohortta ölen/yaşayan hastalarda komorbiditelerin ve tedavi durumlarının kıyaslanması

Komorbiditeler/ tedavi durumları	İç kohort n:128			Dış kohort n:154		
	Ölü n:29	Sağ n:99	P değeri	Ölü n:47	Sağ n:107	P değeri
Malignite varlığı n (%)	11 (37,9)	2 (2,1)	<0,001	10 (21,7)	4 (3,7)	0,001
Koroner arter hastalığı n (%)	5 (17,2)	9 (9,1)	0,216	10 (21,3)	8(7,5)	0,014
Serobrovasküler hastalığı n(%)	-	-	-	1 (2,1)	3 (2,8)	0,808
Diyabetes mellitus n (%)	3 (10,3)	16 (16,2)	0,562	4 (8,5)	15 (14,0)	0,431
Hipertansiyon n (%)	5 (17,2)	18 (18,2)	0,908	12 (25,5)	23 (21,5)	0,582
İmmunsupresif n (%)	18 (62,1)	45 (45,5)	0,116	34 (72,3)	53 (49,5)	0,009
Metotreksat n (%)	6 (20,7)	24 (24,2)	0,691	17 (36,2)	29 (27,1)	0,258
Azatiyoprin n (%)	12 (41,4)	26 (26,3)	0,117	16 (34,0)	29 (27,1)	0,383
Mikofenalat mofetil n (%)	1 (3,4)	4 (4,0)	0,885	2 (4,3)	6 (5,6)	0,728
Siklofosfomid n (%)	10 (34,5)	12 (12,1)	0,010	17 (36,2)	22 (20,6)	0,040
Rituksimab n (%)	2 (6,9)	2 (2,0)	0,221	4 (8,5)	4 (3,7)	0,248
Glukokortikoid n (%)	21 (72,4)	54 (54,5)	0,086	40 (85,1)	73 (68,2)	0,029

*Malignite görülme oranları, malignitesi olan hastalar içindeki yüzdeye göre hesaplanmıştır.

4.5 Mortalite

Çalışma süresince, tüm kohorttaki 282 hastanın 76'sı (%27), iç kohorttaki 128 hastanın 29'u (%22,7), dış kohorttaki 154 hastanın 47'si (%30,5) ölmüştür.İç ve dış kohort arasında, mortalite oranları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p:0.138). Tüm kohortunda ortalama ölüm yaşı 67,0(min-max:32,0-86,0), iç kohortta ortalama ölüm yaşı 65,0 (min-max:38,0-86,0),

dış kohortta ortalama ölüm yaşı 67,0 (min-max:32,0-83,0) olup, aradaki fark anlamlı değildi (p:0,744). (tablo.17).

Tablo 17. Mortalite durumu

	Tüm kohort n:282	İç kohort n:128	Dış kohort n:154	P değeri
Mortalite n (%)	76 (27,0)	29 (22,7)	47 (30,5)	0,138
Ölüm yaşı (yıl) median (min-max)	67 (32,0-86,0)	65,0 (38,0-86,0)	67,0 (32,0-83,0)	0,744

* P değeri iç ve dış kohort hastalarının karşılaştırılmasına ait olup, $p<0,05$ istatistiksel anlamlı kabul edildi.

4.5.1 Mortalite nedenleri

Tüm hasta ölümlerin 29'u (%38,2) SSk-ilişkili ve 47'si (%61,8) SSk-ilişkisiz nedenlere bağlandı.

Tüm vaka kohortunda en sık birinci ölüm nedeni malignite (17 hasta , %22,37), ikinci ölüm nedeni PAH (14 hasta, %18,42) ve üçüncü nedeni SSk-ilişkisiz kardiyak nedenler (11 hasta, %14,47) olarak bulundu.

İç kohortta en sık birinci ölüm nedeni malignite (10 hasta %34,48), ikinci en sık nedeni SSk-ilişkisiz kardiyak nedenler (6 hasta, %20,69) ve üçüncü en sık nedeni İAH (3 hasta, %10,34) olarak bulundu. saptandı.

Dış kohorta gelince, buradaki en sık ölüm nedeni PAH (12 hasta, %25,53), ikinci en sık neden 7'şer hasta ile (%14,89) ile malignite ve enfeksiyon ve üçüncü en sık neden 5'er hasta ile SSk-ilişkisiz kardiyak nedenler ve nedeni bilinmeyen ölümler olmuştur. Ölüm nedeni İAH olarak belirlenen iç kohorttaki hastaların birinde, dış kohorttaki hastaların üçünde aynı zamanda enfeksiyon da bulunmaktaydı. Akciğer kanseri, maligniteye bağlı görülen ölümlerin en sık sebebi olarak saptandı. (tablo 18).

Tablo 18. Ölüm nedenleri

Ölüm nedenleri		Tüm n:76		İç n:29		Dış n:47	
		n	%	n	%	n	%
Skleroderma ilişkili Ölüm Nedenleri	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon	14	%18,42	2	%6,90	12	%25,53
	İnterisyel Akciğer Hastalığı	7	%9,21	3	%10,34	4	%8,51
	Kardiyak Tutulum						
	Miyokardit	2	%2,63	1	%3,45	1	%2,13
	Aritmi	1	%1,32	0	%0,00	1	%2,13
	Gastrointestinal tutulum						
Skleroderma ilişkisiz Ölüm Nedenleri	Otoimmün hepatit	2	%2,63	1	%3,45	1	%2,13
	Malnütrisyon	1	%1,32	1	%3,45	0	%0,00
	Renal Tutulum (Renal Kriz)	2	%2,63	2	%6,90	0	%0,00
	Malignite						
	Akciğer Kanseri	12	%15,79	6	%20,69	6	%12,77
	Kolon Kanseri	1	%1,32	1	%3,45	0	%0,00
	Kraniofaringioma	1	%1,32	1	%3,45	0	%0,00
	Meme Kanseri	1	%1,32	1	%3,45	0	%0,00
	Multiple Myelom	1	%1,32	1	%3,45	0	%0,00
	Yumuşak doku tümörü	1	%1,32	0	%0,00	1	%2,13
	Kardiyak						
	Akut Miyokard Enfarktüsü	8	%10,53	4	%13,79	4	%8,51
	Kalp yetmezliği	3	%3,95	2	%6,90	1	%2,13
	Enfeksiyon						
	Covid-19	3	%3,95	0	%0,00	3	%6,38
	Sepsis	3	%3,95	0	%0,00	3	%6,38
	Pnömoni	2	%2,63	1	%3,45	1	%2,13
	Gastrointestinal	1	%1,32	0	%0,00	1	%2,13
	Renal	1	%1,32	0	%0,00	1	%2,13
	Diğer						
	Pulmoner Emboli	1	%1,32	1	%3,45	0	%0,00
	Serebral İnfarkt	1	%1,32	1	%3,45	0	%0,00
	Kalça Fraktörü	1	%1,32	0	%0,00	1	%2,13
	Trafik Kazası	1	%1,32	0	%0,00	1	%2,13
	Bilinmiyor	5	%6,58	0	%0,00	5	%10,64

Tablo.19. Tüm kohortta mortalite üzerine etkili parametrelerin Cox regresyon analizi

Tüm kohort	Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz			
	Beta	HR	%95GA	P değeri	Beta	HR	%95GA	P değeri
İlk raynoud fenomeni görülme yaşı	0,045	1,047	1,030-1,063	<0,001	0,013	1,013	0,961-1,069	0,625
Hastalık başlangıç yaşı	0,075	1,078	1,056-1,100	<0,001	0,033	1,033	0,974-1,095	0,277
Cinsiyet Kadın / Erkek	0,537	1,711	0,938-3,122	0,080				
Modifiye rodnan cilt skoru	0,022	1,022	0,996-1,049	0,099				
FVC %				0,112				
>%80 / %60-80	0,608	1,837	1,065-3,169	0,029				
>%80 / %59-40	0,620	1,859	0,924-3,739	0,082				
>%80 / <%40	0,294	1,341	0,182-9,886	0,773				
DLCO %				0,001				0,027
>%80 / %60-80	0,890	2,434	1,048-5,657	0,039	1,444	4,237	1,020-17,597	0,047
>%80 / %59-40	1,301	3,673	1,556-8,667	0,003	1,809	6,106	1,206-30,912	0,029
>%80 / <%40	1,886	6,594	2,583-16,834	<0,001	2,965	19,387	2,814-133,576	0,003
İntertisyel akciğer hastalığı yok / var	1,060	2,887	1,770-4,709	<0,001	0,625	1,869	0,627-5,573	0,262
Pulmoner arteriyel hipertansiyon yok / var	0,609	1,838	1,044-3,237	0,035	2,016	7,505	1,753-32,120	0,007
Kardiyak tutulum yok / var	0,656	1,927	1,210-3,068	0,006	-0,617	0,539	0,167-1,738	0,301

Tablo 19(devam)

Tüm kohort	Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz			
	Beta	HR	%95GA	P değeri	Beta	HR	%95GA	P değeri
Aritmi yok / var	0,515	1,673	0,915-3,059	0,094				
İleti bozukluğu yok / var	0,347	1,415	0,824-2,430	0,208				
EF% n (%) >%50 / ≤%50	0,865	2,376	1,178-4,793	0,016	2,320	10,175	0,613-168,953	0,106
Konjestif kalp yetmezliği yok / var	0,731	2,077	1,020-4,231	0,044	0,377	1,458	0,079-26,830	0,800
Perikardiyal effüzyon/ perikardit yok / var	0,523	1,687	0,938-3,037	0,081				
GIS tutulumu yok / var	0,520	1,681	1,014-2,788	0,044	0,598	1,818	0,678-4,876	0,235
Medsker hastalık şiddet skoru	0,083	1,087	1,038-1,137	<0,001	0,192	1,212	1,059-1,386	0,005
Malignite varlığı yok / var	1,209	3,350	2,005-5,598	<0,001	3,627	37,611	9,046-156,369	<0,001
Koroner arter hastalığı yok/ var	1,006	2,734	1,289-5,799	0,009	0,110	1,116	0,284-4,387	0,875
İmmüsupresif kullanımı yok / var	0,446	1,562	0,958-2,546	0,074				
Glukokortikoid yok / var	0,338	1,403	0,789-2,495	0,249				
Siklofosfomid yok / var	0,335	1,398	0,868-2,251	0,168				

4.5.2 Mortalite risk faktörleri

Tüm kohort

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde: İleri ilk raynaud fenomeni görülme yaşı ($p<0,001$), ileri hastalık başlangıç yaşı ($p<0,001$), düşük DLCO yüzdesi ($P:0,001$), İAH varlığı ($p<0,001$), PAH ($p<0,035$), kardiyak tutulum ($p:0,006$), düşük EF yüzdesi ($p:0,016$), konjestif kalp yetmezliği ($p:0,044$), GİS tutulumu ($p:0,044$), yüksek medsker hastalık şiddet skoru ($p<0,001$), malignite gelişimi ($p<0,001$), koroner arter hastalığı ($p:0,009$) mortalite riskini artıran parametreler olarak bulundu.

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde: DLCO yüzde değerinin düşük olması, PAH, malignite gelişimi, yüksek medsker hastalık şiddet skoru varlığı mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi (sırasıyla HR:19,4; 7,5; 37,6; 1,2). (tablo.19).

İç Kohort

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde: İleri hastalık başlangıç yaşı ($p:0,001$), erkek cinsiyet ($p:0,006$), yüksek MRSs ($p:0,011$), düşük FVC yüzdesi ($p:0,015$), düşük DLCO yüzdesi ($p<0,001$), İAH varlığı ($p:0,001$), GİS tutulumu ($p:0,024$), renal tutulum ($p:0,001$), renal kriz ($p<0,001$), kronik böbrek yetmezliği ($p:0,001$), yüksek medsker hastalık şiddet skoru ($p<0,001$), malignite gelişimi ($p<0,001$) ölüm riskini artıran parametreler olarak bulundu.

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde: Malignite gelişimi mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi (HR:5,1). (tablo 20).

Dış kohort

Tek değişkenli Cox regresyon analizinde: İleri ilk reynaud fenomeni görülme yaşı ($p<0,001$), ileri hastalık başlangıç yaşı ($p<0,001$), düşük DLCO yüzdesi ($P:0,036$), İAH varlığı ($p:0,002$), PAH ($p:0,008$), kardiyak tutulum ($p:0,016$), düşük EF yüzdesi ($p:0,023$), yüksek medsker hastalık şiddet skoru ($p:0,026$), malignite varlığı ($p:0,023$), koroner arter hastalığı ($p:0,031$) mortalite riskini artıran parametreler olarak bulundu.

Çok değişkenli Cox regresyon analizinde: İleri hastalık başlangıç yaşı, İAH varlığı ve malignite gelişimi, mortalite için bağımsız risk faktörü olarak belirlendi (sırasıyla HR değerleri 1,1; 3,0; ve 3,3). (tablo 21).

Tablo 20. İç kohortta mortalite üzerine etkili parametrelerin Cox regresyon analizi

İç kohort	Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz			
	Beta	HR	%95GA	P değeri	Beta	HR	%95GA	P değeri
İlk raynaud fenomeni görülme yaşı	0,023	1,023	0,995- 1,052	0,102				
Hastalık başlangıç yaşı	0,053	1,055	1,021- 1,089	0,001	0,028	1,029	0,982- 1,078	0,234
Cinsiyet Kadın / Erkek	1,201	3,322	1,410- 7,828	0,006	0,131	2,674	0,746- 9,579	0,131
Kontraktür yok / var	0,753	0,471	0,179- 1,241	0,128				
Modifiye rodnan cilt skoru	0,050	1,051	1,011- 1,093	0,011	-0,061	0,941	0,845- 1,048	0,270
FVC % >%80 / %60-80	0,620	1,860	0,804- 4,302	0,015 0,147	0,222	1,248	0,315- 4,951	0,596 0,752
>%80 / %59-40	1,501	4,485	1,597- 12,597	0,004	0,899	2,457	1,412- 14,661	0,324
DLCO % >%80 / %60-80	1,099	3,002	0,949- 9,498	<0,001 0,061	0,583	1,791	0,472- 6,789	0,307 0,392
>%80 / %59-40	1,393	4,025	1,070- 15,141	0,039	0,430	1,538	0,196- 12,055	0,682
>%80 / <%40	3,278	26,521	6,865- 102,457	<0,001	1,649	5,203	0,712- 38,022	0,104
İntertisyel akciğer hastalığı yok / var	1,338	3,812	1,740- 8,348	0,001	0,603	1,828	0,562- 5,939	0,316

Tablo 20.devamı

İç kohort	Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz			
	Beta	HR	%95GA	P değeri	Beta	HR	%95GA	P değeri
EF% n (%) >%50 / ≤%50	1,084	2,956	0,688- 12,704	0,145				
Gastrointestinal sistem tutulumu yok / var	0,955	2,598	1,131- 5,970	0,024	0,291	1,338	0,445- 4,023	0,604
Renal tutulum yok / var	1,404	4,071	1,732- 9,568	0,001	-0,776	0,460	0,063- 3,352	0,444
Renal kriz yok / var	1,937	6,938	2,372- 20,291	<0,001	3,199	24,512	0,993- 604,837	0,051
Kronik böbrek yetmezliği yok / var	1,404	4,071	1,732- 9,568	0,001	-1,550	2,212	0,895- 8,653	0,105
Medsger hastalık şiddet skoru	0,162	1,176	1,095- 1,263	<0,001	0,098	1,103	0,917- 1,326	0,299
Malignite varlığı yok / var	1,664	5,281	2,489- 11,205	<0,001	1,638	5,146	1,396- 18,975	0,014
Siklofosfomid yok / var	0,742	2,101	0,974- 4,529	0,058				

Tablo 21. Dış kohortta mortalite üzerine etkili parametrelerin Cox regresyon analizi

Dış Kohort	Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz			
	Beta	HR	%95GA	P değeri	Beta	HR	%95GA	P değeri
İlk raynaud fenomeni görülme yaşı	0,052	1,053	1,033- 1,073	<0,001	-0.019	0.981	0.931- 1.034	0.300
Hastalık başlangıç yaşı	0,085	1,088	1,058- 1,119	<0,001	0.132	1.141	1.066- 1.221	<0,001
Dijital ülser yok / var	0,221	1,247	0,267- 1,489	0,470				
Ampütasyon yok / var	0,404	1,497	0,662- 3,383	0,332				
DLCO %				0,036				0,296
>%80 / %60-80	0,924	2,520	0,710- 8,946	0,153	1,370	3,939	0,723- 21,442	0,113
>%80 / %59-40	1,563	4,772	1,387- 16,420	0,013	1,722	5,598	0,968- 32,384	0,054
>%80 / <%40	1,666	5,290	1,320- 21,204	0,019	1,382	3,983	0,605- 26,214	0,151
İntertisyel akciğer hastalığı yok / var	0,978	2,659	1,421- 4,974	0,002	1.103	3,014	1,098- 8,271	0,032

Tablo 21 devamı

Dış Kohort	Tek değişkenli analiz				Çok değişkenli analiz			
	Beta	HR	%95GA	P değeri	Beta	HR	%95GA	P değeri
Pulmoner arteriyel hipertansiyon yok / var	0,874	2,397	1,255-4,575	0,008	1,064	2,897	0,977-8,592	0,055
Kardiyak tutulum yok / var	0,734	2,083	1,147-3,782	0,016	0,671	1,956	0,694-5,509	0,204
Aritmi yok / var	0,612	1,844	0,882-3,855	0,104				
EF% n (%) >%50 / ≤%50	0,940	2,559	1,138-5,753	0,023	-0,154	0,858	0,228-3,225	0,820
Konjestif kalp yetmezliği yok / var	0,752	2,120	0,933-4,819	0,073				
Gastrointestinal sistem tutulumu yok / var	0,346	1,413	0,748-2,670	0,287				
Medsker hastalık şiddet skoru	0,064	1,066	1,008-1,128	0,026	0,008	1,008	0,910-1,115	0,884
Malignite varlığı yok / var	0,833	2,300	1,123-4,711	0,023	1,184	3,268	1,222-8,741	0,018
Koroner arter hastalığı yok/ var	0,777	2,174	1,074-4,403	0,031	-0,666	0,514	0,146-1,808	0,300
İmmunsupresif kullanımı yok / var	0,490	1,632	0,855-3,115	0,138				
Glukokortikoid yok / var	0,259	1,296	0,574-2,925	0,533				
Siklofosfomid yok / var	0,196	1,126	0,666-2,222	0,524				

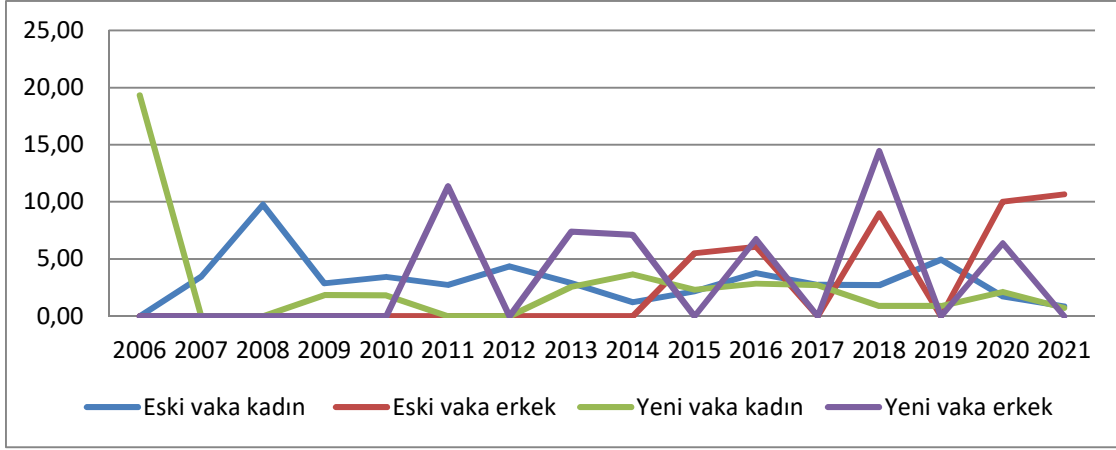
4.5.3. Standardize mortalite oranı

Mortalite, tüm SSk hastalarında (tüm kohortta) ve dış/iç kohort hastalarında , hem Türkiye nüfusu yaş ve cinsiyet dağılımına göre hem de İzmir ili yaş ve cinsiyet dağılımına göre indirek standardizasyon yöntemiyle analiz edilmiştir. Tüm kohortta İzmir ili ile Türkiye SMR değerleri birbirine benzemektedir. Ancak cinsiyet bazında ele alındığında erkek cinsiyette SMR değerleri İzmir ilinde, Türkiye'ye göre kıyaslandığında tüm gruplarda rakamsal olarak daha düşük olduğu hesaplanırken, kadın cinsiyette tam tersi olmuştur. Tüm SSk hastalarında (tüm kohortta) SMR genelde iç kohortta, dış kohorta göre daha fazla bulundu. Cinsiyet bazında iç ve dış kohort kıyaslanırsa; kadın SMR değeri dış kohortta, iç kohorta göre daha yüksek bulunmuştur. Oysaki, erkek SMR değeri tam ters biçimde, iç kohortta dış kohorta göre daha yüksek bulunmuştur. Hesaplanan SMR değerleri tablo 22'de özetlenmiştir.

Tablo 22. Yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş SMR değerlerinin karşılaştırması

		SMR	%95 GA		SMR	%95GA		SMR	%95 GA	
					erkek			kadın		
İzmir	Tüm kohort	2,17	1,68	2,65	3,45	1,58	5,33	2,48	1,95	3,00
	İç kohort	2,74	1,74	3,74	4,22	1,09	7,35	1,77	1,03	2,50
	Dış kohort	2,59	1,85	3,33	2,85	0,57	5,13	3,16	2,19	4,12
Türkiye	Tüm kohort	2,16	1,68	2,65	3,51	1,60	5,42	2,42	1,90	2,93
	İç Kohort	2,73	1,74	3,73	4,27	1,11	7,44	1,73	1,01	2,45
	Dış Kohort	2,58	1,85	3,32	2,90	0,58	5,22	3,08	2,14	4,02

*SMR: standardize mortalite oranı GA: güven aralığı

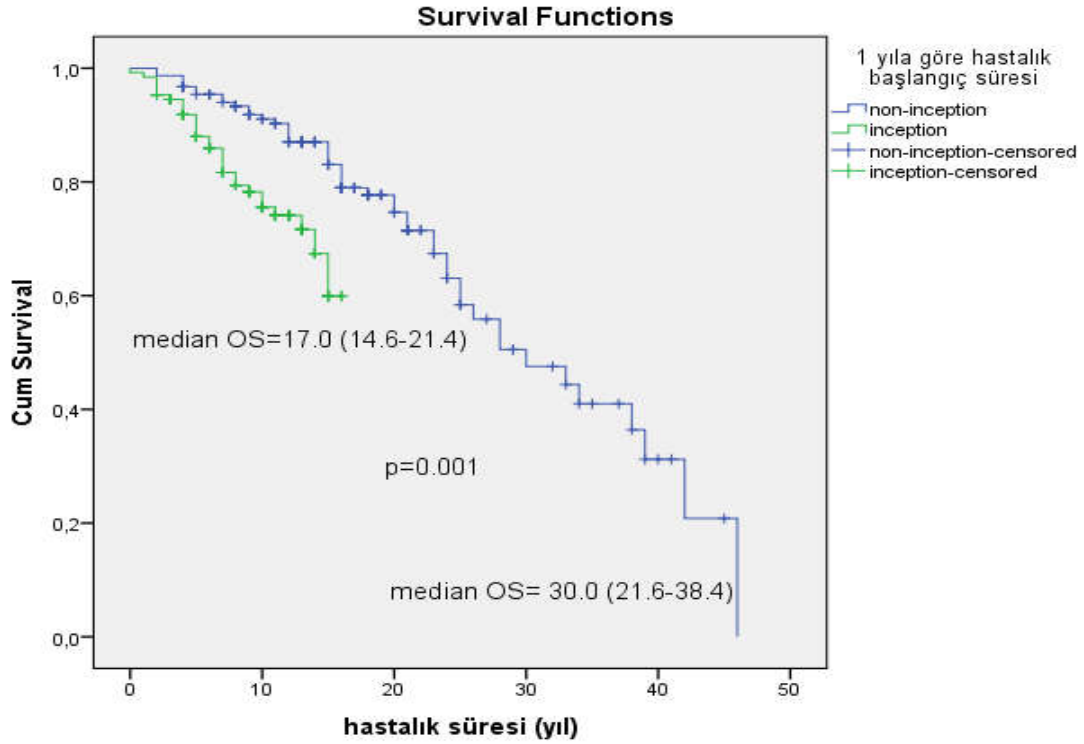


Şekil 5 . Türkiye’de yaş ve cinsiyete göre SMR’nin yıllara göre dağılımı

4.6 Sağkalım

Skleroderma hastalarının genel sağkalımı incelendiğinde tüm popülasyonun genel ortanca sağkalım süresi ise 28,0 yıl (22,8-33,2) olarak bulundu. İç kohortun ortanca sağkalım süresinin (17,0; GA:14,6-21,4), dış kohortun ortanca sağkalım süresinden kısa olduğu bulundu (30,0; GA:21,6-38,4),(p:0,001), (şekil 6).

Şekil 6.İç ve dış kohortların genel sağkalım kıyaslaması *Inception: iç non-inception: dış kohort



Tablo23. Raynaud fenomeni görülme yaşı, hastalık başlangıç yaşı, modifiye rodnan cilt skoru ve medsger hastalık başlangıç yaşının mortalite ile ilişkisi (ROC analizi)

		AUC (%95 GA)	P değeri	Cut-off değeri	Sensitivity	Specificity
Tüm Kohort	İlk Raynaud fenomeni görülme yaşı	0,617(0,539-0,695)	0,003	47,50	%54,8	%66,3
	Hastalık başlangıç yaşı	0,648(0,572-0,724)	<0,001	53,50	%53,4	%75,9
	Medsger hastalık şiddet skoru	0,747(0,682-0,811)	<0,001	7,50	%61,1	%3
İç Kohort	İlk Raynaud fenomeni görülme yaşı	0,589 (0,462-0,716)	0,159	-	-	-
	Hastalık başlangıç yaşı	0,682 (0,569-0,796)	0,004	53,5	%74,1	%63,2,
	Modifiye rodnan cilt skoru	0,689 (0,576-0,802)	0,003	7,5	%70,4	%61,2
	Medsger hastalık şiddet skoru	0,770 (0,670-0,870)	<0,001	6,5	%74,1	%69,4
Dış Kohort	İlk Raynaud fenomeni görülme yaşı	0,663 (0,564-0,762)	0,001	42,5	%58,7	%66,3
	Hastalık başlangıç yaşı	0,668 (0,568-0,769)	0,001	44,5	%67,4	%65,4
	Modifiye rodnan cilt skoru	0,574 (0,472-0,677)	0,155	-	-	-
	Medsger hastalık şiddet skoru	0,722 (0,634-0,809)	<0,001	7,5	%64,4	%73,0

Tablo 24. Tüm kohortun genel sağkalım analizi

Tüm kohort	Genel sağkalım süresi (yıl,median)	%95GA	P değeri (Log rank)
İlk Raynaud fenomeni görölme yaşı ≤47,5 >47,5	39,0 16,0	29,0-49,0 8,7-23,3	<0,001
Hastalık başlangıç yaşı ≤53,5 >53,5	34,0 15,0	24,2-43,8 12,8-17,2	<0,001
Cinsiyet Kadın Erkek	28,0 25,0	22,2-33,8 9,4-40,6	0,073
DLCO % >%80 %60-%80 %40-%60 <%40	32,0 28,0 25,0 15,0	27,0-37,1 21,3-34,7 14,3-35,7 5,4-24,6	<0,001
İntertisyel akciğer hastalığı Yok Var	39,0 20,0	7,7-23,9 12,5-27,5	<0,001
Pulmoner arteriyel hipertansiyon Yok Var	33,0 24,0	24,3-41,7 12,8-35,2	0,031
Kardiyak tutulum Yok Var	33,0 24,0	26,2-39,8 17,5-30,5	0,005
EF% n (%) ≤%50 >%50	15,0 30,0	11,9-18,1 21,0-39,0	0,012
Konjestif kalp yetmezliği Yok Var	30,0 15,0	22,4-37,6 5,7-24,3	0,038
GİS tutulumu Yok Var	39,0 25,0	23,9-54,0 22,3-27,7	0,040
Medsker hastalık şiddet skoru ≤7,5 >7,5	46,0 23,0	37,8-55,9 18,9-27,1	<0,001
Koroner arter hastalığı Yok Var	30,0 16,0	21,3-38,7 7,8-24,2	0,014
Malignite Yok Var	38,0 14,0	27,0-49,0 10,9-17,1	<0,001

Tüm kohortta; ilk raynaud fenomeni görülme yaşının >47,5 (p<0,001), hastalık başlangıç yaşının >53,5 (p<0,001), düşük DLCO % (p<0,001), İAH (p<0,001), PAH (p:0,031), kardiyak tutulum (p:0,005), EF<%50 (p:0,012), konjestif kalp yetmezliği (p:0,038), GİS tutulumu (p:0,040), medsger hastalık şiddet skorunun>7,5 (p<0,001), koroner arter hastalığı (p:0,014) ve malignite(p<0,001) olması sağkalımı azaltan faktörler olarak bulundu (tablo 24).

İç kohortta; hastalık başlangıç yaşı>53,5 (p<0,001), medsger hastalık şiddet skoru>6,5 (p<0,001), erkek cinsiyet (p:0,002), mRSS >7,5 (p:0,015), düşük FVC % (p:0,015), düşük DLCO % (p<0,001), İAH (p<0,001), GİS tutulumu (p:0,019), renal tutulum (p<0,001), renal kriz (p<0,001), kronik böbrek yetmezliği (p<0,001), malignite (p<0,001), olması sağkalımı azaltan faktörler olarak bulundu (tablo 25).

Dış kohortta, ilk Raynaud fenomeni görülme yaşı >42,5 (p<0,001), hastalık başlangıç yaşı >44,5 (p<0,001), medsger hastalık şiddet skoru >7,5 (p:0,001), düşük DLCO%(p:0,019) , İAH (p:0,001), PAH (p:0,006), kardiyak tutulum (p:0,013), EF ≤%50 (p:0,017), malignite (p:0,018) koroner arter hastalığı (p:0,025) olması sağkalımı azaltan faktörler olarak bulundu (tablo 26).

Tablo 25. İç kohort genel sağkalım analizi

İç kohort	Genel sağkalım süresi (yıl, median)	%95 GA	P değeri
Hastalık başlangıç yaşı ≤53,5 >53,5	19,0 14,0	13,6-22,7 9,7-18,3	<0,001
Medsger hastalık şiddet skoru ≤6,5 >6,5	14,9 10,7	14,0-15,7 9,3-12,2	<0,001
Cinsiyet Erkek Kadın	9,4 13,6	6,6-12,3 12,7-14,5	0,002
Modifiye Rodnan Cilt Skoru ≤7,5 >7,5	18,0 15,0	11,6-22,3 12,2-17,8	0,015

Tablo 25 devamı İç kohort	Genel sağkalım süresi (yıl, median)	%95 GA	P değeri
FVC % >%80 %60-80 %40-59 <%40	14,0 12,0 5,0 -	13,1-14,9 10,0-13,5 3,9-9,8 -	0,015
DLCO % >%80 %60-80 %40-59 <%40	14,1 13,3 11,7 5,0	13,0-15,2 12,0-14,5 9,2-14,2 3,0-7,1	<0,001
İntertisyel akciğer hastalığı Yok Var	19,0 14,0	13,6-27,1 7,8-20,2	<0,001
Gastrointestinal sistem tutulumu Yok Var	13,6 12,3	12,6-14,5 10,9-13,6	0,019
Renal tutulum Yok Var	13,6 8,8	12,8-14,5 5,5-12,1	<0,001
Renal kriz Yok Var	13,5 5,2	12,6-14,3 2,2-8,2	<0,001
Kronik böbrek yetmezliği Yok Var	13,6 8,8	12,8-14,5 5,5-12,1	<0,001
Malignite Yok Var	14,0 7,0	7,5-21,2 3,5-10,5	<0,001

Tablo 26. Dış kohort genel sağkalım analizi

Dış Kohort	Genel sağkalım süresi (yıl, median)	%95 GA	P değeri(log-rank)
İlk Raynaud fenomeni görülme yaşı ≤42,5 >42,5	39,0 23,0	32,0-45,9 19,5-26,5	<0,001
Hastalık başlangıç yaşı ≤44,5 >44,5	42,0 23,0	32,3-51,7 16,2-29,8	<0,001
Medsker hastalık şiddet skoru ≤7,5 >7,5	46,0 24,0	31,3-47,1 21,0-27,0	0,001
Cinsiyet Erkek Kadın	28,6 30,2	21,9-35,4 26,8-33,7	0,740
FVC % >%80 %60-80 %40-59 <%40	39,0 26,0 33,0 20,0	23,0-55,0 22,4-29,6 21,0-45,0 20,0-20,0	0,466
DLCO % >%80 %60-80 %40-59 <%40	34,0 30,0 28,0 25,0	28,5-39,0 24,0-35,9 15,1-40,9 15,0-35,0	0,019
İntertisyel akciğer hastalığı Yok Var	39,0 25,0	20,5-57,5 19,3-30,7	0,001
Pulmoner arteriyel hipertansiyon Yok Var	34,0 24,0	23,3-44,7 12,5-35,5	0,006
Kardiyak tutulum Yok Var	34,0 24,0	28,2-39,8 18,1-29,9	0,013
EF% ≤%50 >%50	16,0 33,0	7,7-24,3 24,3-41,7	0,017
Malignite Yok Var	38,0 25,0	26,5-50,0 12,0-38,0	0,018
Koroner arter hastalığı Yok Var	33,0 24,0	24,6-41,4 56,6-41,4	0,025

5.TARTIŞMA

Çalışmamız skleroderma hastalarındaki mortaliteye dair Türkiye’de bildirilen ilk ve tek araştırma olup, genel sağlıklı popülasyona göre skleroderma hastalarının mortalitesinin 2,16 kat (%95 GA: 1,68-2,65) daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamız İzmir’de yapılmakla birlikte, ülkenin tüm bölgelerinden göç alan bir il olarak nüfus yapısının Türkiye’yi yansıtması ve Türkiye ile benzer kaba ölüm hızına sahip olmasından dolayı SMR hesaplamalarında Türkiye kaba ölüm hızlarından yararlanılmıştır. Skleroderma mortalitesi ile ilgili, toplam 2691 hastanın dahil olduğu ve kohort ortası yılları 1977-1995 olan dokuz çalışmanın incelendiği bir metanalizdeki birleştirilmiş SMR 3,53 (%95 GA 3,03-4,11) olarak hesaplanmış ve SMR’de 40 yıllık dönem içerisinde zamana bağlı anlamlı bir değişme görülmediği belirtilmiş olmakla birlikte (2), çalışmamızdaki SMR değeri daha düşük bulunmuştur. Bu metanalizde incelenen çalışmalar içinde günümüze en yakın olan çalışma 2006 yılında sonlanmış olup, çalışmamızın başladığı 2006 yılından itibaren skleroderma ilişkili mortalitede zamana bağlı azalmanın olduğu düşünülebilir. Bununla birlikte, farklı organ tutulumları, farklı antikor pozitiflikleri olan ve farklı coğrafi bölgelerde, farklı sınıflama kriterlerine göre çalışmaya dahil edilen popülasyonlardaki heterojenitenin de göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Nitekim, yedi farklı merkezde yürütülen kohort ortası yılları 1985 ve 1996 arasında değişen çalışmaların incelendiği başka bir metanalizde, SMR değerinin farklı kohortlarda 1.5’ten 7.2’ye kadar değiştiği görülmüştür (93). Bunun yanında kohort ortası yılları 1964-2005 arasında değişen toplam 9239 hastayı içeren 17 çalışmanın dahil edildiği başka bir metanalizde ise SMR’nin farklı çalışmalarda 1,05 ve 5,40 arasında değiştiği ve 1990 yılı(kohort ortası yıl) öncesinde SMR 3,35 (%95 GA:1,57-7,11) iken, 1990 yılı(kohort ortası yıl) sonrasında SMR 2,42 (%95 GA:1,89-3,11) olarak çalışmamızdakine benzer bulunmuştur (132). Ayrıca, bu çalışmada erkek cinsiyetteki SMR 3,14 (%95 GA: 2,62-3,76) ve kadın cinsiyetteki SMR 2,93 (%95 GA: 2,36- 3,64) olarak saptanmış olup; çalışmamızda hesaplanan erkek cinsiyetteki SMR(3,51 (%95 GA: 1,60-5,42)) ve kadın cinsiyetteki SMR (2,42 (%95 GA: 1,90-2,93)) ile benzer değerlerin olduğu görülmüştür. Avusturalya ve Kanada kohortunda, yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş SMR, erkek cinsiyetteki SMR ve kadın cinsiyetteki SMR değerlerinin yeni vakalarda, tüm kohorttakilere göre daha yüksek bulunduğu bir çalışmada, yeni vaka kohortunda özellikle erkek cinsiyette belirgin SMR yüksekliğinin görülmesi ,erkek cinsiyetin mortalite için bağımsız risk faktörü olması ile ilişkilendirilmiştir (77). Bizim çalışmamızda ise, iç kohortta erkek cinsiyetteki SMR’nin (4,27

(%95 GA 1,11-7,44)), tüm kohorttakinden yüksek olması; iç kohortta erkek cinsiyetin mortalite için risk faktörü olmasına karşın, tüm vaka kohortunda cinsiyetin mortalite ile ilişkili olmamasından kaynaklanmış olabilir. İç kohortta kadın cinsiyetteki SMR'nin (1,73 (%95 GA 1,01-2,45)) tüm kohorttakinden daha düşük bulunması ise dış kohorttaki kadın hastaların iç kohorttaki kadın hastalara göre hastalık sürelerinin daha uzun olmasından ve kadınlarda mortalitenin hastalığın geç dönemlerinde görülmesinden kaynaklanmış olabilir.

Sistemik skleroz tanılı hastalardaki sağkalımı araştıran çalışmalarda renal tutulum (88,128,133,134), kardiyak tutulum (88,128,133,134), İAH (88,128,133–135), pulmoner hipertansiyon (128,134), ileri yaş (49,88,128,134,135), erkek cinsiyet (88,128,134,135), diffüz hastalık tipi (88,128,134,135), dijital ülser (134,135) ve malignite (128) varlığı kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiştir. AntiScl-70 antikor pozitifliğinin (128,134) kötü sağkalım göstergesi, antisentromer antikor pozitifliğinin (128) ise iyi sağkalım göstergesi olarak kabul edilmesinin aksine çalışmamızda otoantikor varlığı ve sağkalım arasında ilişki bulunmamıştır. Bunun yanında hastalık tipi ile sağkalım arasında da ilişki saptanmamıştır. Bu durum diffüz skleroderma ile sınırlı skleroderma arasındaki sağkalım farkının zamanla azalması ile ilişkili olabilir (136). Çalışmamızdaki dış kohorttaki kötü sağkalımı öngören faktörler ise ilk reyno semptom başlangıç yaşının >42,5 olması, hastalık başlangıç yaşının >44,5 olması, düşük DLCO, düşük EF, yüksek medsker hastalık şiddet skoru (>7,5) ve koroner arter hastalığı varlığı, intertisyel akciğer hastalığı, pulmoner arteriyel hipertansiyon, kardiyak tutulum ve malignite varlığı olarak bulundu.İç kohortta ise erkek cinsiyet, hastalık başlangıç yaşının >53,5 olması, düşük FVC, düşük DLCO, yüksek modifiye rodnan skoru (>7,5), yüksek medsker hastalık şiddet skoru (>6,5), gastrointestinal tutulum, intertisyel akciğer hastalığı, renal tutulum, renal kriz, kronik böbrek yetmezliği, malignite kötü prognozla ilişkili bulundu. Çalışmamızda renal krizin iç kohortta mortalite risk faktörü olarak bulunmasına karşın, dış kohortta mortalite ile ilişkili bulunmaması; renal krizin erken dönemdeki mortaliteyi öngördürmesinden (77) kaynaklanabilir.Dış kohortta kötü sağkalım ilişkili bulunan koroner arter hastalığı varlığı ve kardiyak tutulum, uzun hastalık süresine bağlı mortal seyreden kardiyak komplikasyonların arttığını düşündürebilir.Bununla birlikte, çalışmaya alındığında hastalık süresi dört yılın altında olan hastaların, tüm hastalardan ayrı olarak değerlendirildiği başka bir çalışmada, koroner arter hastalığı ve kardiyak tutulum her iki hasta grubunda da mortalite ile ilişkili bulunmuştur (77).

Sklerodermalı hastalarda mortaliteyi araştıran çalışmalarda, skleroderma tanı yaşı (127,137–139) , ileri hastalık başlangıç yaşı (77,134,140,141) , ileri reyno fenomeni başlangıç yaşı (3), erkek cinsiyet (77,127,140,142), uzun hastalık süresi (141), PAH (3,77,134,137,138,140,141), intertisyel akciğer hastalığı (77,134,140,142,143) , DLCO % düşüklüğü (3,140,142,144), FVC% düşüklüğü (3,139,142,143), diffüz hastalık tipi (77,134,138–140,145) , kardiyak tutulum (139), aritmi (143), düşük EF (142), renal tutulum (145), kronik böbrek yetmezliği (127), proteinüri (3,138) , skleroderma renal kriz (134,142) , malignite (127,145) , hipertansiyon (143), yüksek modifiye rodnan skoru (3,141), anti-Scl-70 antikor pozitifliği (139), dispne (3,142) , vücut kitle indeksi düşüklüğü (143), dijital ülser (142), eklem tutulumu (142), sedimentasyon yüksekliği (138,144,145) , CRP yüksekliği (142) ve anemi (144) mortalite ilişkili bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Sedimentasyon, hemoglobin ve CRP değerleri, skleroderma dışı akut hastalık durumlarından da etkilenebileceği için çalışmamızda yer almamıştır. Skleroderma tanı yaşına çalışmamızda yer verilmemesinin sebebi ise hastalık şiddetine göre tanıda gecikmeler yaşanabilmesidir. Bunların dışında diğer çalışmalarda mortalite ile ilişkili bulunan parametreler çalışmamızda incelenmiştir.

Çalışmamızda ana ölüm nedeni ve mortalite ile ilişkisi en kuvvetli olan risk faktörünün malignite olarak bulunması uzun takip süresi ile ilişkili olabilir. Türkiye’de 13 merkezdeki ortalama takip süresi $5,1 \pm 5,06$ yıl olan 340 skleroderma hastasının katıldığı bir çalışmada hastaların %7,94’ünde malignite saptanırken(146), çalışmamızda takip süresi ortalama $104,7 \pm 60,0$ ay olan skleroderma hastalarının %9,7’sinde malignite görülmüştür. Çalışmamızda iç kohort ve dış kohort hastalarının takip süreleri arasında anlamlı farklılık görülmemiş olup, malignite görülme oranları da benzer bulunmuştur. Akciğer kanseri ve meme kanseri sklerodermalı hastalarda görülen en sık maligniteler olup (114,115,120), maligniteye bağlı ölümlerin ana sebebidir(134). Çalışmamızda da benzer şekilde akciğer ve meme kanseri en sık görülen maligniteler olup, maligniteye bağlı ölümlerin başında akciğer kanseri gelmektedir. Çalışmamızda akciğer kanseri tanısı alan tüm hastaların ölmesi, akciğer kanserine bağlı prognozun da kötü olmasından kaynaklanabilir.

Skleroderma hastalarında PAH tanısının sağ kalp kateterizasyonu ile konulduğu 1962-2019 yılları arasındaki yayınları inceleyen bir sistematik derleme ve metanalizde PAH prevalansı %6,4(%95 GA %5–%8,3) olarak belirtilmiştir (52). Çalışmamızda da tanıda sağ

kalp kateterizasyonu kullanılmakla birlikte hastaların %10,2'sinde PAH görülmesi, sınırlı hastalık tipinde olan hastaların çoğunlukta olması ve uzun hastalık süresi ile ilişkili olabilir. PAH'ın dış kohortta (%14,2) , iç kohorta göre (%5,5) daha fazla görülmüş olması da, PAH gelişiminde uzun hastalık süresinin risk faktörü olmasından (57,58) kaynaklanabilir. PAH'ı olan hastalardaki sağkalımın modern tedavi döneminden önceki veriler ile karşılaştırıldığında iyileşmiş olmasına rağmen , mortalite yüksekliği devam etmekte olup (66), tedavideki ilerlemelere rağmen skleroderma ilişkili ölümün önde gelen nedenidir (68). Çalışmamızda tüm ölümlerin %18,42'si PAH'a bağlı gerçekleşmiş olup, skleroderma ilişkili ölümlerin ana nedeni ve mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. PAH'ın tüm ölümlerin %32,2'sini oluşturarak ana ölüm nedeni olarak saptandığı bir çalışmada ciddi pulmoner fibrozis ve ciddi sol kalp yetmezliği olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesi (141) ile PAH'ın tüm ölümlerin %25'ünü oluşturarak ana ölüm nedeni olarak saptandığı başka bir çalışmada PAH tanısında EKO'nun da kullanılabildiği sevk yoluyla gelen hastalık şiddeti yüksek olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi (138), PAH'a bağlı ölümlerin çalışmamızdan yüksek oranda görülmesini açıklayabilir. Hastalık başlangıç süresinden bağımsız olarak skleroderma ilişkili en sık ölüm sebebinin PAH olarak saptandığı bir çalışmanın aksine (77), çalışmamızda skleroderma ilişkili en sık ölüm sebebi tüm vakalarda PAH iken iç kohortta İAH olarak saptanmıştır. Bu durum, çalışmamızdaki tüm vaka kohortunda ve dış kohortta PAH'ın mortalite ilişkili risk faktörü olarak bulunmasına karşın, iç kohort hastalarında daha az sıklıkta görülmesi ve mortalite ile ilişkili bulunmamasının bir sonucu olabilir.

Çalışmamızda dış ve iç kohort arasında İAH görülme sıklığı açısından fark saptanmamış olmakla birlikte, İAH yalnızca dış kohortta bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Bu durum İAH'nın hastalık başlangıç süresi kısa olan hastalarda mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunmazken, tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunduğu bir çalışmayı desteklemekte ve İAH'nın erken ölümlerden ziyade daha çok uzun dönem sağkalım üzerine etkili bir risk faktör olduğuna işaret etmektedir(77).

Çalışmamızdaki yüksek medsker hastalık şiddet skoru, dış ve iç kohortta kötü sağkalım ile ilişkilendirilmiş ve tüm vaka kohortunda bağımsız risk faktörü (HR:1,22 GA:1,059-1,386; p:0,005) olarak bulunmuştur. Çoğunluğunun diffüz hastalık tipinde ve kısa hastalık sürelerine sahip olduğu, farklı ırklardan oluşan skleroderma hastalarından oluşan bir çalışmada, tüm

hastalara EKO yapılmamış olmakla birlikte; yüksek medsker hastalık şiddet skoru, çalışmamızdakine benzer şekilde mortalite (HR:1,24 GA:1,15-1,34; $p<0,001$) ile ilişkili bulunmuştur (143). Bununla birlikte, mortalite ile en ilişkili parametre akciğer tutulumu ve mortalite için bağımsız risk faktörü olarak bulunan tek parametre de kalp tutulumu olarak saptandığı için farklı organ tutulumlarında aynı skorlama sisteminin kullanılmasının, hastalık şiddetinin doğru değerlendirilememesine yol açabileceği belirtilmiştir (143). Çalışmamızda da pulmoner ve kardiyak tutulum mortalite için risk faktörü olarak bulunmuştur (sırasıyla HR 2,89 ve 1,93). Bu nedenle medsker hastalık şiddet skalasındaki pulmoner ve kardiyak tutuluma ait skorlarma sisteminin, diğer organ tutulumlarına göre daha yüksek puanlardan oluşması, medsker hastalık şiddet skoru ve mortalite arasında bulduğumuz ilişkiyi daha da kuvvetlendirebilir.

Hastalık süresinin ilk beş yılı içinde skleroderma ilişkili ve ilişkisiz ölüm oranları benzerken, beş yıldan sonra skleroderma ilişkisiz ölümlerin daha fazla görüldüğünü belirten takip süresi uzun olan bir çalışmada en sık ölüm nedeni malignite olarak belirtilmiştir (147). Çalışmamızda da ölümlerin ana nedeninin malignite olmak üzere, en sık skleroderma ilişkisiz nedenlere bağlı ölümlerin görülmesi uzun hastalık takip süresi ile ilişkili olabilir. Bununla birlikte,ölüm nedenlerinin zamana bağlı değişikliği de bu duruma yol açmış olabilir. Pulmoner tutuluma bağlı ölüm oranlarında değişiklik olmamakla birlikte, renal tutuluma bağlı ölümlerde azalma ve kardiyak nedenlere bağlı ölümlerde artma görülen 987 hastanın 1990-2009 yılları arasında incelendiği bir çalışmada, skleroderma ilişkili ölümler çalışmanın yapıldığı ilk on yıllık zaman diliminde tüm ölümlerin %72'sini oluştururken, ikinci on yıllık zaman diliminde %48'ini oluşturmuş olup, ölüm nedenlerinin zamana bağlı değişebildiği gösterilmiştir (148). Skleroderma hastalarındaki ana mortalite nedeni pulmoner tutulum(3,149) ve kardiyak tutulum(2,136,138) gibi skleroderma ilişkili nedenlere bağlı da olabilmektedir. Skleroderma ilişkisiz ölümlerin tüm ölümlerin %52,4'ünü oluşturduğu bir sistematik derleme ve metanalizde ise 40 çalışmadaki 3058 ölüm incelenmiş ve skleroderma ilişkili ölümlerin başında pulmoner tutulum sorumlu iken, skleroderma ilişkisiz ölümlerin %12,2'sinin maligniteye, %11,9'unun ateroskleroza, %7,5'inin enfeksiyona bağlı gerçekleştiği belirtilmiş (132). Çalışmamızda da tüm kohortta skleroderma ilişkili en sık ölüm sebebi PAH ve sonrasında İAH olup, skleroderma ilişkisiz en sık ölüm nedeni sırasıyla malignite, kardiyak nedenler ve enfeksiyon olarak bulunmuştur. Renal krize bağlı ölümler ise tüm ölümlerin

%2,63'ünü oluşturmakta olup; 1972-2002 arasındaki 30 yıllık süreçteki renal krize bağlı ölümlerin %31'den %3'e gerilediğini gösteren çalışma ile uyumlu bulunmuştur (51).

Skleroderma hastalarında mortaliteyi araştıran çalışmaların farklı zamanlarda, farklı coğrafi bölgelerde, farklı sınıflama kriterleri kullanılarak yapılmasının yanısıra, organ tutulumu ve mortalite nedenlerine ait tanımlama farklılıkları da çalışmalar arasındaki tutarsızlığa neden olabilmektedir. Ayrıca; sağkalımın hesaplanmasında hastalık tanı zamanı, ilk Raynaud semptom ya da ilk Raynaud dışı semptom zamanı gibi farklı zaman periyodlarının kullanılmasından yaşanan farklılıklar olabileceği gibi, hasta popülasyonu seçiminden kaynaklanan farklılıklar da yaşanmaktadır. Skleroderma alanında özelleşmiş ve sevk ile gelen hastalardan oluşan üçüncü basamak merkez çalışmalarında mortalite şiddetli vakalar nedeni ile beklenenden daha fazla olabilmektedir. Kliniğimiz skleroderma alanında özelleşmiş üçüncü basamak bir merkez olmasına karşın, hastaların sevsiz olarak ve romatolojik hastalık tanısı olmadan da merkezimize yaptıkları başvuruları kabul edilebildiği için hafif vakalar ve yeni tanı alan hastalar da çalışmamıza dahil edilebilmiştir. Bunun yanında dış merkezden sevk edilen skleroderma tanılı hastalar da merkezimize kabul edilmektedir. Bu nedenlerden dolayı, çalışmamızdaki skleroderma hastaları, hafiften şiddetliye kadar hastalığın tüm spektrumlarını içermekte olup, hasta seçimindeki yanlılıktan uzak durulmuştur. Skleroderma hastalarında tanı geç konulabileceği için, tanı zamanı yerine hastaların ilk reyno dışı semptom tarihi hastalık başlangıcı olarak kabul edilmiştir. Organ disfonksiyonunun, esas olarak hastalığın ilk beş yılında ortaya çıkıp, sonrasında büyük ölçüde stabil kaldığı düşünüldüğünde (150); özellikle prospektif çalışmalarda başlangıçta hayatta kalan ve bu yüzden de sağkalımı daha iyi olacağı öngörülen hastaların çalışmaya dahil edilmesi de yanlılığa yol açmaktadır. Çalışmamızda ise skleroderma hastaları, çalışmaya alındıklarında hastalık başlangıç sürelerine göre dış kohort ve iç kohort olarak ikiye ayrılarak bu durumdan kaçınılmıştır. İç kohorttaki sağkalımın, dış vaka kohortuna göre daha düşük olduğunun gösterilmesi bu görüşümüzü desteklemektedir. Dış kohortta, ilk HRCT ve SFT tetkikleri hastalık başlangıcının olduğu bir yıllık döneme ait olmayan hastaların da olması çalışmamızda kısıtlılık oluşturmaktadır. Bununla birlikte, dış ve iç kohortlardaki hastalarda saptanan HRCT'deki fibrozis, geniş özefagus varlığı, solunum fonksiyon testlerindeki FVC% ve DLCO% değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu durum, interstisyel akciğer hastalığının en sık olarak hastalığın erken dönemlerinde (ilk reyno dışı semptomunun görüldüğü beş yıl içinde) ortaya çıkması (44) ve HRCT'deki özefagus en geniş çapı ile

radıyolojik İAH, DLCO%, FVC% arasında ilişki saptanması(98) ile açıklanabilir. Çalışmamızın diğer kısıtlı yönleri ise anti-RNA polimeraz III antikoru bakılmadığı için malignite ile arasındaki ilişkinin değerlendirilememesi ve dış kohorttaki hastaların %10,64'ünde ölüm nedeninin belirlenememesidir. Çalışmamız, skleroderma hastalarında hastalığın erken veya geç dönemlerinde saptanan malignitenin kötü sağkalım ile ilişkili olabileceğini öngörmektedir.

6.SONUC

Türkiye'deki skleroderma popülasyonuna dair mortaliteyi inceleyen bildirilmiş ilk ve tek araştırma olan çalışmamızda malignite, en sık ölüm nedeni ve mortalite ile ilişkisi en kuvvetli bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.Hastalık süresi uzun olan hasta grubunda ise en sık ölüm nedeni olarak PAH öne çıkmaktadır.Erkek hastalarda hastalığın erken dönemlerinde, kadın hastalarda ise hastalığın geç dönemlerinde daha fazla ölüm görülmekte olup, skleroderma hastalarındaki mortalite genel sağlıklı popülasyona göre artmıştır.

KAYNAKÇA

1. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):223–40.
2. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol*. 2012 Jun;51(6):1017–26.
3. AJ T, B B, M V, P A, F C, PE C, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809–15.
4. Chiffrot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J. Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis: A Systematic Literature Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Feb;37(4):223–35.
5. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema E V., Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis. Vol. 60, *Rheumatology (United Kingdom)*. *Rheumatology (Oxford)*; p. 3121–33.
6. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29(2):239–54.
7. Masi AT. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1980;23(5):581–90.
8. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. Vol. 9, *Autoimmunity Reviews*. 2010.
9. 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.
10. Zhong L, Pope M, Shen Y, Hernandez JJ, Wu L. Prevalence and incidence of systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Vol. 22, *International Journal of Rheumatic Diseases*. *Int J Rheum Dis*; 2019. p. 2096–107.
11. Valentini G, Black C. Systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2002;16(5):807–16.
12. Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, Mayes MD, Gallavan RH, Burns CJ, et al. Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum*. 1997;40(4):734–42.
13. Steen VD, Oddis C V., Conte CG, Janoski J, Casterline GZ, Medsger TA. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania: A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis Rheum*. 1997;40(3):441–5.
14. Mayes MD, Lacey J V., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug 1;48(8):2246–55.

15. Çakir N, Pamuk ÖN, Dervis E, Imeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*. 2012 Apr;32(4):895–908.
16. Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis). *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 Feb;34(1):17–40.
17. Mora GF. Systemic sclerosis: environmental factors. *J Rheumatol*. 2009 Nov;36(11):2383–96.
18. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun*. 2012 Dec;39(4):259–71.
19. Marie I. Systemic sclerosis and exposure to heavy metals. *Autoimmun Rev*. 2019 Jan 1;18(1):62–72.
20. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev*. 2008 Oct8(1):36–40.
21. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2787–95.
22. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet (London, England)*. 1998 Feb 21;351(9102):559–62.
23. Sierra-Sepúlveda A, Esquinca-González A, Benavides-Suárez SA, Sordo-Lima DE, Caballero-Islas AE, Cabral-Castañeda AR, et al. Systemic Sclerosis Pathogenesis and Emerging Therapies, beyond the Fibroblast. *Biomed Res Int*. 2019;2019.
24. Stern EP, Denton CP. The Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015 Aug 1;41(3):367–82.
25. Vona R, Giovannetti A, Gambardella L, Malorni W, Pietraforte D, Straface E. Oxidative stress in the pathogenesis of systemic scleroderma: An overview. *J Cell Mol Med*. 2018 Jul 1;22(7):3308–14.
26. Manetti M, Romano E, Rosa I, Guiducci S, Bellando-Randone S, De Paulis A, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to endothelial dysfunction and dermal fibrosis in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 May 1;76(5):924–34.
27. Varga J, Pasche B. Transforming growth factor beta as a therapeutic target in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(4):200–6.
28. Distler JHW, Györfi AH, Ramanujam M, Whitfield ML, Königshoff M, Lafyatis R. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2019 Dec 1;15(12):705–30.
29. Orvain C, Assassi S, Avouac J, Allanore Y. Systemic sclerosis pathogenesis: contribution of recent advances in genetics. Vol. 32, *Current opinion in rheumatology*. Curr Opin Rheumatol; 2020. p. 505–14.
30. Rodríguez-Reyna TS, Furuzawa-Carballeda J, Cabiedes J, Fajardo-Hermosillo LD, Martínez-Reyes C, Dáz-Zamudio M, et al. Th17 peripheral cells are increased in diffuse

- cutaneous systemic sclerosis compared with limited illness: a cross-sectional study. *Rheumatol Int.* 2012 Sep;32(9):2653–60.
31. Lafyatis R, O'Hara C, Feghali-Bostwick CA, Matteson E. B cell infiltration in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2007 Sep ;56(9):3167–8.
 32. LeRoy EC, Medsger J. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573–6.
 33. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: Results of a Delphi consensus study from EULAR scleroderma trials and research group. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):476–81.
 34. Carwile LeRoy E, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202–5.
 35. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48 Suppl 3.
 36. Wigley FM. Clinical practice. Raynaud's Phenomenon. *N Engl J Med.* 2002 Sep 26;347(13):1001–8.
 37. Goundry B, Bell L, Langtree M, Moorthy A. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. *BMJ.* 2012 Feb 11;344(7843).
 38. Hughes M, Zanatta E, Sandler RD, Avouac J, Allanore Y. Improvement with time of vascular outcomes in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis study. *Rheumatology (Oxford).* 2021 Nov 15;
 39. Perelas A, Arrossi A V., Highland KB. Pulmonary Manifestations of Systemic Sclerosis and Mixed Connective Tissue Disease. *Clin Chest Med.* 2019 Sep 1;40(3):501–18.
 40. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NSL, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology.* 2004;232(2):560–7.
 41. Qiu M, Nian X, Pang L, Yu P, Zou S. Prevalence and risk factors of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in East Asia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2021 Dec 1;24(12):1449–59.
 42. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Apr;64(4):519–24.
 43. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TDL, Maurer B, Jordan S, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ).* 2015 Dec 1;67(12):3256–61.
 44. Benan M, Hande I, Gul O. The natural course of progressive systemic sclerosis patients with interstitial lung involvement. *Clin Rheumatol.* 2007 Mar ;26(3):349–54.

45. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: Inception cohort study. *Mod Rheumatol*. 2016 Jul 3 [;26(4):588–93.
46. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, Dusser D, Dinh-Xuan AT, Abitbol V, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *Eur Respir J*. 2010 Jan;35(1):112–7.
47. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum* . 2007 Mar 15;57(2):318–26.
48. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest*. 2008;134(3):601–5.
49. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne J V., Hague CJ, Leipsic J, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest*. 2014;146(2):422–36.
50. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2003 ;5(2):80–93.
51. VD S, TA M. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940–4.
52. Rubio-Rivas M, Homs NA, Cuartero D, Corbella X. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. Vol. 20, *Autoimmunity Reviews*. Elsevier B.V.; 2021.
53. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jun 16;43:S40–7.
54. Badesch DB, Champion HC, Gomez Sanchez MA, Hoeper MM, Loyd JE, Manes A, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun 30;54(1 Suppl).
55. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Dec 24;62(25 Suppl).
56. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. In: *European Respiratory Journal*. *Eur Respir J*; 2019.
57. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010 Nov;37(11):2290–8.
58. Cox SR, Walker JG, Coleman M, Rischmueller M, Proudman S, Smith MD, et al. Isolated pulmonary hypertension in scleroderma. *Intern Med J*. 2005 Jan;35(1):28–33.
59. Schachna L, Wigley FM, Chang B, White B, Wise RA, Gelber AC. Age and risk of pulmonary arterial hypertension in scleroderma. *Chest*. 2003;124(6):2098–104.

60. Shah AA, Wigley FM, Hummers LK. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*. 2010 Jan;37(1):98–104.
61. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2008 Jan;58(1):284–91.
62. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*. 2003 Feb 1;48(2):516–22.
63. Steen V, Chou M, Shanmugam V, Mathias M, Kuru T, Morrissey R. Exercise-induced pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Chest*. 2008;134(1):146–51.
64. 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 Feb;15(1):102–9.
65. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1):35–42.
66. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JSR, Vrapı F, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jan 15;179(2):151–7.
67. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2013 Aug;65(9):2412–23.
68. Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, Rabusa C, Nikpour M, Proudman S, et al. Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: Results from a real-life screening programme. *Arthritis Res Ther*. 2017 Mar 7;19(1).
69. Brown Z, Proudman S, Morrisroe K, Stevens W, Hansen D, Nikpour M. Screening for the early detection of pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis of long-term outcomes. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Jun 1;51(3):495–512.
70. Kayıkçıoğlu M, Kültürsay H. [Seven years of experience in patients with pulmonary arterial hypertension in Ege University Hospital: diagnostic approach of a single center]. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2008 Aug;8(4):279–85.
71. Chung L, Farber HW, Benza R, Miller DP, Parsons L, Hassoun PM, et al. Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry. *Chest*. 2014 Dec 1;146(6):1494–504.
72. Cannon PJ, Hassar M, Case DB, Casarella WJ, Sommers SC, LeRoy EC. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Med (United States)*. 1974;53(1):1–46.

73. Turk M, Pope JE. The Frequency of Scleroderma Renal Crisis over Time: A Metaanalysis. *J Rheumatol*. 2016 Jul 1;43(7):1350–5.
74. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007 Aug;100(8):485–94.
75. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezné A, Agard C, Mehrenberger M, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):110–6.
76. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*. 1990;113(5):352–7.
77. Hao Y, Hudson M, Baron M, Carreira P, Stevens W, Rabusa C, et al. Early Mortality in a Multinational Systemic Sclerosis Inception Cohort. *Arthritis Rheumatol*. 2017 May 1;69(5):1067–77.
78. Guillevin L, Bérezné A, Seror R, Teixeira L, Pourrat J, Mahr A, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Mar;51(3):460–7.
79. Gordon SM, Stitt RS, Nee R, Bailey WT, Little DJ, Knight KR, et al. Risk Factors for Future Scleroderma Renal Crisis at Systemic Sclerosis Diagnosis. *J Rheumatol*. 2019 Jan 1;46(1):85–92.
80. Steen VD, Medsger TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1998 Sep;41(9):1613–9.
81. Doré A, Lucas M, Ivanco D, Medsger TA, Domsic RT. Significance of palpable tendon friction rubs in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Aug;65(8):1385–9.
82. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):104–9.
83. Bunn CC, Denton CP, Shi-Wen X, Knight C, Black CM. Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1998;37(1):15–20.
84. Cen X, Feng S, Wei S, Yan L, Sun L. Systemic sclerosis and risk of cardiovascular disease: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(47).
85. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1):35–42.
86. Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillevin L, Mouthon L. Systemic sclerosis-associated myopathy. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1108:268–82.
87. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2437–44.
88. C F, G V, F C, M S, C M, G LM, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and

- serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(2):139–53.
89. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):218–21.
 90. Fernández Morales A, Iniesta N, Fernández-Codina A, Vaz de Cunha J, Pérez Romero T, Hurtado García R, et al. Cardiac tamponade and severe pericardial effusion in systemic sclerosis: report of nine patients and review of the literature. *Int J Rheum Dis*. 2017 Oct 1 ;20(10):1582–92.
 91. Mani P, Gonzalez D, Chatterjee S, Faulx MD. Cardiovascular complications of systemic sclerosis: What to look for. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(10):685–95.
 92. Gawalko M, Balsam P, Lodziński P, Grabowski M, Krzowski B, Opolski G, et al. Cardiac Arrhythmias in Autoimmune Diseases. *Circ J*. 2020;84(5):685–94.
 93. Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, Medsger TA, Lucas M, Michet CJ, et al. Mortality in systemic sclerosis: An International meta-analysis of individual patient data. Vol. 118, *American Journal of Medicine*. Am J Med; 2005. p. 2–10.
 94. Hong BY, Giang R, Mbuagbaw L, Larche M, Thabane L. Factors associated with development of gastrointestinal problems in patients with scleroderma: a systematic review. *Syst Rev*. 2015 Dec 30;4(1).
 95. Voulgaris TA, Karamanolis GP. Esophageal manifestation in patients with scleroderma. *World J Clin cases*. 2021 Jul 16;9(20):5408–19.
 96. Pitrez EH, Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Vieira M V., et al. Oesophageal dysmotility in systemic sclerosis: comparison of HRCT and scintigraphy. *Br J Radiol*. 2006 Sep;79(945):719–24.
 97. Vonk MC, Van Die CE, Snoeren MM, Bhansing KJ, Van Riel PLCM, Fransen J, et al. Oesophageal dilatation on high-resolution computed tomography scan of the lungs as a sign of scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep;67(9):1317–21.
 98. Richardson C, Agrawal R, Lee J, Almagor O, Nelson R, Varga J, et al. Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Aug 1;46(1):109–14.
 99. McMahan ZH. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Nov 1;31(6):561–8.
 100. Domsic RT, Nihtyanova SI, Wisniewski SR, Fine MJ, Lucas M, Kwok CK, et al. Derivation and validation of a prediction rule for two-year mortality in early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2014;66(6):1616–24.
 101. Domsic RT, Nihtyanova SI, Wisniewski SR, Fine MJ, Lucas M, Kwok CK, et al. Derivation and External Validation of a Prediction Rule for Five-Year Mortality in Patients With Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2016 Apr 1;68(4):993–1003.
 102. Paik JJ. Muscle disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol [Internet]*. 2018 Nov

1;30(6):576–80.

103. Muangchan C, Markland J, Robinson D, Jones N, Khalidi N, Docherty P, et al. The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2013 Sep;40(9):1545–56.
104. Paik JJ, Wigley FM, Mejia AF, Hummers LK. Independent Association of Severity of Muscle Weakness With Disability as Measured by the Health Assessment Questionnaire Disability Index in Scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Nov 1;68(11):1695–703.
105. Jung M, Bonner A, Hudson M, Baron M, Pope JE, Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Myopathy is a poor prognostic feature in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) cohort. *Scand J Rheumatol*. 2014;43(3):217–20.
106. Zhou M, Jiang L, Nie L, Chen T, Zhang T, Sun W, et al. Myopathy is a Risk Factor for Poor Prognosis of Patients with Systemic Sclerosis: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 14;99(33):e21734.
107. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Aug;51(8):1347–56.
108. Schmeiser T, Pons-Kühnemann J, Özden F, Müller-Ladner U, Dinser R. Arthritis in patients with systemic sclerosis. *Eur J Intern Med*. 2012 Jan;23(1).
109. Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y, et al. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *J Rheumatol*. 2010 Jul;37(7):1488–501.
110. Avouac J, Walker UA, Hachulla E, Riemekasten G, Cuomo G, Carreira PE, et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016 Jan 1;75(1):103–9.
111. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Feb 1;58(1):40–51.
112. Hughes M, Herrick A. Systemic sclerosis [Internet]. Vol. 73, *British Journal of Hospital Medicine*. Br J Hosp Med (Lond); 2012. p. 509–16.
113. Weeding E, Casciola-Rosen L, Shah AA. Cancer and Scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2020 Aug 1;46(3):551–64.
114. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J*. 2008 Jan;101(1):59–62.
115. Fragoulis GE, Daoussis D, Pagkopoulou E, Garyfallos A, Kitas GD, Dimitroulas T. Cancer risk in systemic sclerosis: identifying risk and managing high-risk patients. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(12):1105–13.
116. Sargin G, Senturk T, Cildag S. Systemic sclerosis and malignancy. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(5):1093–7.
117. Zeineddine N, Khoury L El, Mosak J. Systemic Sclerosis and Malignancy: A Review of Current Data. *J Clin Med Res*. 2016;8(9):625–32.

118. Hill CL, Nguyen AM, Roder D, Roberts-Thomson P. Risk of cancer in patients with scleroderma: a population based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2003 Aug 1;62(8):728–31.
119. Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Spagnolo P, et al. Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2013 Jan;12(3):374–9.
120. Szekanecz É, Szamosi S, Horváth Á, Németh Á, Juhász B, Szántó J, et al. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2012 Oct;11(12):852–5.
121. Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, Richardson C, Wigley FM, Casciola-Rosen L, et al. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug 1;77(8):1180–7.
122. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento E V., La Vecchia C, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jan;52(1):143–54.
123. Partouche L, Goulabchand R, Maria ATJ, Rivière S, Jorgensen C, Rigau V, et al. Biphasic Temporal Relationship between Cancers and Systemic Sclerosis: A Clinical Series from Montpellier University Hospital and Review of the Literature. *J Clin Med*. 2020 Mar 1;9(3).
124. Shah AA, Hummers LK, Casciola-Rosen L, Visvanathan K, Rosen A, Wigley FM. Examination of autoantibody status and clinical features associated with cancer risk and cancer-associated scleroderma. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)*. 2015 Apr 1;67(4):1053–61.
125. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum*. 2013 Jul;65(7):1913–21.
126. Rubio-Rivas M, Corbella X, Guillén-del-Castillo A, Tolosa Vilella C, Colunga Argüelles D, Argibay A, et al. Spanish scleroderma risk score (RESCLESORE) to predict 15-year all-cause mortality in scleroderma patients at the time of diagnosis based on the RESCLE cohort: Derivation and internal validation. *Autoimmun Rev*. 2020 May 1;19(5).
127. CF K, LC S, KH Y, IJ C, WY T, HC C, et al. Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol*. 2011 Oct;40(5):373–8.
128. 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. Vol. 21, *Arthritis Research and Therapy*. Arthritis Res Ther; 2019.
129. Medsger TA, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3 Suppl 29).
130. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*.

2016 Jan 1;37(1):67–119.

131. Mok CC, Kwok CL, Ho LY, Chan PT, Yip SF. Life expectancy, standardized mortality ratios, and causes of death in six rheumatic diseases in Hong Kong, China. *Arthritis Rheum.* 2011 May;63(5):1182–9.
132. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Oct 1;44(2):208–19.
133. Lee P, Langevitz P, Alderdice CA, Aubrey M, Baer PA, Baron M, et al. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *QJM.* 1992;82(2):139–48.
134. CP S-A, V F-P, C T-V, G E-G, M C-G, M R-C, et al. Registry of the Spanish Network for Systemic Sclerosis: Survival, Prognostic Factors, and Causes of Death. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(43).
135. Dapena MF, Rivera A, Sopeña B, Vilella CT, Guillén-Del Castillo A, Argüelles DC, et al. Clinical and epidemiological differences between men and women with systemic sclerosis: A study in a Spanish systemic sclerosis cohort and literature review. *Clin Exp Rheumatol.* 2017;35(4):S89–97.
136. Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Költo G, et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSC: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatol.* 2012 Jun;51(6):1027–36.
137. S T, Z A, C B, J H, N C, TH B le, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2006 Jan;54(1):184–91.
138. BE J, R A, L C, PE C. Survival, causes of death, and risk factors associated with mortality in Spanish systemic sclerosis patients: results from a single university hospital. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39(4):285–93.
139. Kim J, Park SK, Moon KW, Lee EY, Lee YJ, Song YW, et al. The prognostic factors of systemic sclerosis for survival among Koreans. *Clin Rheumatol.* 2010 Mar;29(3):297–302.
140. Panopoulos S, Bournia VK, Konstantonis G, Fragiadaki K, Sfrikakis PP, Tektonidou MG. Predictors of morbidity and mortality in early systemic sclerosis: Long-term follow-up data from a single-centre inception cohort. Vol. 17, *Autoimmunity Reviews.* Autoimmun Rev; 2018. p. 816–20.
141. E H, P C, V G, E D, Y A, J S, et al. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinérAIR-Sclérodermie study. *Rheumatol.* 2009;48(3):304–8.
142. M E, C M, M B, J A, E H, A B-G, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov 1;76(11):1897–905.
143. S A, D DJ, K S, TA M, JD R, A K, et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(10):1403–11.
144. L S-L, F J, JP R, A R, E R, JR G, et al. Predicting mortality in systemic sclerosis: analysis of a cohort of 309 French Canadian patients with emphasis on features at diagnosis as predictive factors for survival. *Medicine (Baltimore).* 2002;81(2):154–67.

145. L C, G K, C V, Z N, A P, Z S, et al. Survival and causes of death in 366 Hungarian patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008 Jan [;67(1):59–63.
146. Kaşifoğlu T, Yaşar Bilge, Yıldız F, Özen G, Pehlivan Y, Yılmaz N, et al. Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol*. 2016;35(6):1529–33.
147. S J, P H, S U. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Br J Rheumatol* [Internet]. 1998;37(7):750–5.
148. M R-R, CP S-A, C V, B M-A, G E, X C, et al. Changes in the pattern of death of 987 patients with systemic sclerosis from 1990 to 2009 from the nationwide Spanish Scleroderma Registry (RESCLE). *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35 Suppl 106(4):S40–7.
149. C B, Y H, P B, C B, A S. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *Br J Rheumatol*. 1996 ;35(11):1122–6.
150. Geirsson ÁJ, Wollheim FA, Åkesson A. Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: Using a modified Medsger scale. *Ann Rheum Dis*. 2001;60(12):1117–22.