

T.C.
MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**SİSTEMİK SKLEROZİS HASTALARINDA EGZERSİZ SONRASI KALP
HIZINDAKİ DÜZELMENİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İÇ HASTALIKLARI TIPTA UZMANLIK BİTİRME TEZİ
Dr. Tülay Tolga

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Timur PIRILDAR

Manisa, 2017

ÖNSÖZ

Hekimlik mesleğinin ciddiyetini ve zorluğunu öğrendiğim uzmanlık eğitim süresinin sonuna gelmiş olmakla birlikte mesleki eğitim sürecimin burada bitmediğinin farkında olarak;

Çalışmalarım sırasında öneri ve yardımlarıyla tezimin şekillenmesini ve oluşmasını sağlayan, bilgi ve deneyimlerinden her zaman yararlandığım tez danışmanım değerli hocam Prof.Dr. Timur Pırıldar'a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle eğitimimde çok büyük emekleri olan, yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tüm değerli hocalarıma,

Zorlu mesai saatleri ve nöbet şartları dışında iyi kötü her anımızı paylaştığımız, birbirimize destek olup keyifle çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma,

Klinik hemşire ve personellerimize,

Hayatımın her anında yanımda olup bana güç veren canım aileme

Yürekten teşekkür ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Tülay Tolga

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR	V
I GİRİŞ	1
II GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tanım.....	3
2.2 Tarihçe.....	3
2.3 Epidemiyoloji	3
2.4 Etyopatogenez	3
2.4.1 Genetik.....	3
2.4.2 Çevresel Faktörler	4
2.4.3 Vaskulopati	5
2.4.4 Fibrozis	5
2.4.5 İmmün aktivasyon.....	6
2.5 EULAR/ACR tanı kriterleri.....	7
2.6 Sınıflandırma	7
2.7 Klinik Özellikler	9
2.7.1 Raynaud Fenomeni:	9
2.7.2 Cilt Tutulumu.....	10
2.7.3 Gastrointestinal (GİS) Tutulum:	11
2.7.4 Pulmoner Tutulum	12
2.7.5 Böbrek Tutulumu	14
2.7.6 Kas, Eklem, Tendon Tutulumu.....	14
2.8 Laboratuvar Bulguları.....	16
2.8.1 Otoantikör	16
2.8.2 Serum 25-OH D Vitamini.....	17
2.9 Tırnak Yatağı Kapillereskopisi	17
2.10 Hastalık Aktivitesi	18
2.11 Tedavi.....	20
2.11.1 Cilt Tutulumu.....	20
2.11.2 Kaşıntı	21

2.11.3	Telenjektazi	21
2.11.4	Kalsinozis	21
2.11.5	Raynaud Fenomeni	21
2.11.6	Renal.....	22
2.11.7	Gastrointestinal Sistem.....	22
2.11.8	Pulmoner.....	23
2.11.9	Artralji/Artrit	23
2.11.10	İnflamatuar Miyopati	23
2.12	Kardiyak Tutulum	23
2.12.1	Tutulum Paternleri	24
2.12.2	SSc'li hastaların kardiyak manifestasyon açısından değerlendirilmesi.	27
2.12.3	Kardiyak Tutulum Tedavi.....	29
2.13	Heart rate recovery (HRR).....	30
III	GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1	Materyal.....	33
3.2	Yöntem	34
3.3	İstatistiksel Analiz.....	34
IV	BULGULAR.....	35
V	TARTIŞMA	37
VI	SONUÇLAR VE ÖNERİLER	40
VII	ÖZET	42
VIII	ABSTRACT	43
IX	KAYNAKÇA	44

TABLULAR

Tablo 1	EULAR/ACR 2013 Sistemik Sklerozis Tanı Kriterleri
Tablo 2	Skleroderma Sınıflandırması
Tablo 3	Sistemik Sklerozisteki Cilt Tutulumları
Tablo 4	Ciltte skleroderma benzeri değişiklikler yapan diğer hastalıklar
Tablo 5	Medsger skorlaması
Tablo 6	Hastalar ve kontrollerin bazal kalp hızı ve pik kalp hızı verileri
Tablo 7	Hasta ve kontrol grubunda Heart Rate Recovery ortalama dağılımı
Tablo 8	Hasta ve kontrol grubunda HRR1-2, HRR2-3 ve HRR3-5 arasındaki fark



KISALTMALAR

SSc	Sistemik Sklerozis
DSSc	Diffüz Sistemik Sklerozis
LSSc	Limited/ Sınırlı Sistemik Sklerozis
HRR	Heart Rate Recovery
RA	Romatoid Artrit
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
MS	Multipl Sklerozis
KBY	Kronik Böbrek Yetmezliği
ANA	Antinükleer Antikor
ACA	Antisentromer Antikor
ANCA	Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikor
Rf	Romatoid Faktör
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	The European League Against Rheumatism
TGF- β	Transforme Edici Büyüme Faktörü B Monosit
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
PDGF-B	Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
VEGF	Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
CTGF	Kollajen Doku Büyüme Faktörü
MCP-1	Makrofaj Kemoatraktant Protein 1
IL	Interlökin
TNF- α	Tümör Nekroz Factor-A
ECM	Ekstraselüler Matriks
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
NO	Nitrik Oksid
ET-1	Endotelin -1
PPAR γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor
ICAM I	ntersellüler Hücre Adezyon Molekülleri
VCAM	Vasküler Hücre Adezyon Molekülleri
GİS	Gastrointestinal Sistem
GÖR	Gastroözefageal Reflü

HT	Hipertansiyon
SRC	Skleroderma Renal Kriz
ACE-İ	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
PAH	Pulmoner Arteryal Hipertansiyon
IPF	İnterstisyel Pulmoner Fibrozis
HRCT	Yüksek Rezolüsyon Bilgisayar Tomografi
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
PAB	Pulmoner Arter Basıncı
TR	Triküspit Regürjitasyon
EKG	Elektrokardiyogram
NFC	Tırnak Yatağı Kapillereskopisi
MTX	Metotreksat
MMF	Mikofenolat Mofetil
IVIG	Intravenöz İmmünglobulin
DMARD	Hastalık Modifiye Edici Antiromatizmal İlaçlar
HCQ	Hidroksiklorokin
AZA	Azatiopüri

I GİRİŞ

Sistemik sklerozis nedeni bilinmeyen; gelişiminde immün aktivasyon, vaskulopati ve fibrozisin rol oynadığı, deride progresif kalınlaşma ile karakterize, sistemik bir bağ doku hastalığıdır.

Kliniğe özgü en belirleyici özelliği cildin fibrozisi (skleroderma) olsa da immünolojik, mikrovasküler ve fibroproliferatif değişiklikler böbrek, akciğer, kalp ve gastrointestinal sistemin hasarına neden olabilmektedir. İnsidansı %0.026 olup kadınlar daha sıklıkla etkilenmektedir. Sklerodermik değişiklikler ve kontraktürler morbiditeyi, iç organ tutulumları ise hem morbidite hem mortaliteyi etkilemektedir. Hastaların fizyonomisinin bozulmasının yarattığı iş gücü kayıpları ve bağımlılık psikososyal sorunları da beraberinde getirmektedir.

Altta yatan patogenetik süreçler kesin olarak anlaşılamamış olmakla birlikte endotelial hasar, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, hasarlı bölgeye migrasyon ve adezyon sonrası miyointimal hücrelerde proliferasyon ve periadventisyal fibrozis başlar. Endotel lezyonu ile aktive olan trombositlerin granüllerinden PDGF, FGF, TGF-B salgınır. İmmün sistem ise T ve B lenfositlerin değişken cevabı ile IL-4, IL-17, TGF-B vb sitokinler ile adezyon molekülleri sentezler. Sonuçta fibroblastlar aktive olup ekstrasellüler matriks sentezini artırır. Arter lümeninin daralması ile epizodik vazospazmlar sonucu doku hipoksisi meydana gelir (1).

Hastalığın klinik prezentasyonunda belirgin olan cilt tutulumu olmakla birlikte patogenezdaki kompleks olayların yaşamsal organları etkilemesi, hastalarda mortalitenin önemli nedenlerindedir. Yine ciddi iç organ tutulumlarında hasarın erken dönemlerde başladığı ve bu durumun kliniğe organ disfonksiyonları sonrası yansması tedavide gecikmeye, sağkalımda azalmaya neden olduğu bilinmektedir. Bu nedenle organ tutulumunun kötü bir prognostik belirteç olduğu genel kabul görmektedir (2).

Kardiyak tutulum sistemik skleroziste mortalitenin nedenlerinden biri olarak en önemli organ tutulumlarından biridir. Prevalansı klinik gözlemlerde %14, otopsilerde daha yüksek bulunmaktadır (3).

Sistemik sklerozis direkt veya indirekt (renal kriz, pulmoner hipertansiyon) etkiler sonucunda kardiyak sistemde diyastolik /sistolik disfonksiyon, miyokardiyal

iskemi, miyokardiyal hipertrofi, kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon ve aritmiye neden olmaktadır (4).

Hasarın erken dönemde başlaması, semptom vermemesi, varolan semptomların da nonkardiyak (kas iskelet, gastrointestinal, akciğer gibi) sistemlere ithaf edilmesi hasarın ilerlemesine, sonuçta klinik olarak yaşam kalitesinde düşme ve ani ölümler meydana gelmektedir. Bu nedenle hastalığın erken aşamada saptanması önemlidir. Asemptomatik tutulumu saptamada hastaların periyodik kontrolleri sırasında şikayeti olmasa bile rutin tetkikleri, ekg, transtorasik ekokardiyografi yapılması önerilmektedir. Ancak hastalığın erken aşamada bu tetkiklerle saptanması güç olduğu için kardiyak MRI, SPECT nükleer görüntüleme, doku doppler görüntülemeleri ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Ancak pahalı ve özel uzmanlık gerektiren tetkikler olması nedeniyle klinik pratikte yaygın kullanılmamaktadır (5).

Son dönemde yapılan çalışmalar ile otoimmünitenin nöroendokrin sistem üzerindeki etkileri tartışılmaktadır. Otonomik sistem disfonksiyonu ile inflamatuvar hastalığın etkisini artabilmektedir. Bu durum tedavi ve alınan yanıtta etkili önemli bir ek faktör olmasına yol açmaktadır. Bu hipotezin sonucunda kalp hızındaki değişimler üzerinden otonomik tutulum varlığının saptanması tedavi ile elde edilecek sonuç üzerinde önemli bir gösterge olarak düşünülmüştür.

Egzersiz sonrası kalp hızındaki düşüşü değerlendiren kalp hızı düzelmesi sağlıklı ve kardiyovasküler hastalığı olan bireylerde otonomik aktiviteyi değerlendiren basit bir yöntemdir. Cleveland Klinik çalışmalarına göre mortaliteyi öngörmeye güçlü bir indekstir. Bu nedenle son yıllarda Heart Rate Recovery (HRR) yi ve altta yatan mekanizmaları değerlendirerek egzersiz için yeni protokoller geliştirmektedir (6).

Literatürde HRR kalp yetmezliği, koroner arter hastalığı, DM, obstruktif uyku apnesi, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, sarkoidoz, ankilozan spondilit gibi çeşitli hastalıklarda çalışılmıştır. HRR indeksinde bozulmanın kardiyovasküler hastalıkla ilişkili mortaliteyi göstermede güçlü ve bağımsız bir prediktör olduğunu belirten pek çok çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda kardiyak otonomik disfonksiyonun, inflamasyonla seyreden hastalarda faydalı bir prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir (7-11).

Bu çalışmanın amacı sistemik sklerozisli (skleroderma) hastalarda kontrol grubu ile egzersiz sonrası kalp hızındaki düzelmenin karşılaştırılmasıdır.

II GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Sistemik sklerozis nedeni kesin olarak bilinmeyen, fibroproliferatif, mikrovasküler ve immunolojik değişiklikler sonucunda cilt ve iç organlarda kollajen ve diğer bağ doku makromoleküllerinin aşırı birikimi ile karakterize, kronik otoimmün nadir bir hastalıktır (12).

2.2 Tarihçe

Sistemik skleroz ile ilgili olabilecek ilk bilgiler, Hipokrat ve Gallen'e kadar uzanmasına karşın, ilk kez 1753 yılında Carlo Curzio tarafından cildinde sertleşme ve gerilmeden yakınan 17 yaşında bir bayan hasta tarif edilmiştir. Maurice Raynaud 1865 yılında Raynaud fenomenini tanımladı. Hastalığın viseral özelliklerini Goetz tarafından tanımlanırken progresif sistemik özellikleri Osler ve Matsui; CREST sendromu ise daha sonraları Winterbauer tarafından tanımlanmıştır.

2.3 Epidemiyoloji

Normal popülasyonda görülme sıklığı %0.026 olup kadınlar daha sıklıkla etkilenir. (K/E oranı 4-9/1) Hastalık her yaşta görülebilse de en çok görüldüğü ortalama yaş aralığı 30-50 dir. Tüm ırkları etkileyebilir. Çalışmalar Afrikan Amerikan ve İndo Amerikan popülasyonda hastalık sıklığında artış ve ciddi tutulum göstermiştir (13).

2.4 Etyopatogenez

Sistemik sklerozis vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozis ile karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır.

2.4.1 Genetik

Normal popülasyonda skleroderma gelişme riski %0,026 iken, sklerodermalıların birinci derece akrabalarında bu oran %1.6 olarak bulunmuştur. Yapılan ikiz çalışmalarında ise klinik konkordans düşük olup ANA konkordansı daha yüksek bulunmuştur. (%4.7- tek yumurta çift yumurta %90-%40) bu da genetik

yatkınlığın yanı sıra çevresel faktörlerin de hastalık gelişiminde etkili olabileceğini düşündürmüştür (14).

Sistemik sklerozda yapılan genetik çalışmaların sağladığı bilgiler sayesinde hastalıkla ilgili 2000'den fazla farklı gen ekspresyonu olduğu saptanmıştır (12).

Fibrozis ve vaskulopati patogenezinde yer alan transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), monosit kemoatraktant protein 1 (MCP-1), interlekin (IL)-1 α , tümör nekroz faktör (TNF)- α , ekstraselüler matriks (ESM) proteinleri (fibronektin, fibrillin vb.), nitrik oksit (NO), endotelin-1 ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) genleri araştırılmış. Ve bu genlerdeki polimorfizmler sonucunda sklerodermaya duyarlılık artışı olduğu gösterilmiştir (14).

Sistemik skleroz ile ilişkili bulunan genlerin bir kısmının (Tip I interferon (INF), macrophage inhibitory factor, signal transducers and activators of transcription 4, B-cell scaVold protein with ankyrin repeats 1, protein tyrosine phosphatase non-receptor 22) başka otoimmün hastalıklar ile de daha önce ilişkisinin saptanması hastalık için ilginç bir bulgudur. (15)

2.4.2 Çevresel Faktörler

Silika tozları, vinil klorid, L-triptofan, meme silikon implantları ve organik çözücüler skleroderma ile ilişkilendirilen çevresel faktörlerdir. Birçok çevresel ve mesleki faktörün skleroderma ile ilişkileri araştırılmasına karşın, bu risk faktörlerinin birçok hastada bulunmayışı skleroderma etiyopatogenezinden tek başlarına sorumlu tutulamayacaklarını düşündürmektedir (16).

Silika tozunun sistemik sklerozise yol açtığı ilk olarak İskoçyalı taş ustalarında, Afrika altın madeni işçilerinde ve Kuzey Amerikalı kömür işçilerinde, yakın zamanda ise Fransa'da kalsine diyatumlu toprakta şarap yapan bağcılarda sınırlı SSC görülmesi ile tanımlanmıştır. Sosyoekonomik status, maruz kalınan miktar ve süre, demografik faktörler silika ilişkili SSc gelişiminde etkili faktörler olarak değerlendirilmiş; fare modellerinde silika tozunun antikor üretimini artırdığı ve otoimmüniteyi alevlendirdiği gösterilmiştir (17).

Bazı yayınlarda meslekleri nedeniyle vinil klorid maruziyeti olan işçilerde raynaud fenomeni ve sklerodermya özgül cilt bulguları gözlemlendiğinden bahsedilmektedir (18).

1980 li yıllar sonrasında ABD'de L-triptofan kullanımı ile gelişen eozinofili-miyalji sendromunun deri bulguları skleroderma ile benzer saptanmıştır (16).

Metastatik meme kanseri nedeniyle taxan kemoterapisi aldıktan 6-12 ay sonra ekstremitelerde distalde ödemle başlayıp sonra fibrozise giden; yapılan cilt biyopsilerinde dermal fibrozis olarak raporlanan ancak sistemik sklerozisin klinik ve laboratuvar ek kanıtının olmadığı vakalar literatürde geçmektedir (19).

Hastaların yaşam tarzı modaliteleri içinde alkol tüketimi ve sigara kullanımı değerlendirilmiştir. Sigara içen SSc hastalarında yaygınlığın arttığı, genel popülasyonda ise cilt atrofisine neden olduğu bunun da nikotinin anjiyogenik etkilerinin vaskülopatiyeye sonuçlanmasına bağlanmış. Alkol ile ilgili kesin kanıt bulunmamaktadır (17).

2.4.3 Vaskülopati

Vaskülopati nedeni tam olarak bilinmese de önerülen mekanizmalar şöyledir ki; endotelial hasara yanıt olarak inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, migrasyonu, adezyonu sonrasında miyointimal hücrelerde proliferasyon ve periaortik fibrozis gelişir. Arteriel lümenin daralması ile trombosit aktivasyonu başlar. Trombosit granüllerinden fibroblast büyüme faktörü (FGF), platelet derive büyüme faktörü (PDGF), transforme edici büyüme faktörü (TGF- β) vb. granüllerin salınımı ile endotel hücreleri, immün sistem, fibroblastlar üzerine etki gösterir. Fibroblastların aktivasyonu ile ekstraselüler matriks sentezi artar. Epizodik vasospazmlar ile dokuda hipoksi gelişir (20).

Reaktif oksijen radikalleri, reperfüzyon hasarı, hücreler ve humoral immün yanıt hasarın oluşmasından ve devamından sorumlu tutulan mekanizmalardır (21).

Nitrik oksit(NO) ve prostoglandinler gibi vasodilatör moleküllerde azalma, endotelin-1(ET-1) ve anjiyotensin gibi vaskonstrüktör moleküllerde artış vaskülopatinin gelişiminde rol alır (22).

Endotel öncül hücrelerindeki sayısal azlığın ya da fonksiyonel bozukluğun vaskülogenez bozukluğunun ve sistemik sklerozisli hastaların anjiyogenez moleküllerine (vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), IL-8, basic fibroblast growth factor vb) normalden daha az yanıt vermesi anjiyogenezde de bozukluk olduğunu düşündürmektedir (21).

2.4.4 Fibrozis

Sistemik skleroziste büyüme faktörleri, sitokinler ve mikroçevre katkısıyla fibroblastlar aktive olmuşlardır. Fibroblastik aktivitenin temel indükleyici faktörlerinden

birisi olan TGF- β , fibroblastlardan in vivo ve in vitro olarak kollajen gibi yapıtaşlarının üretimini artırarak ESM (ekstrasellüler matris) sentezini artırmaktadır. Aktive fibroblastlar (miyofibroblastlar), ESM yapıtaşlarının sentezi yanında, IL-6, TGF- β 1, PDGF ve kollajen doku büyüme faktörü (CTGF) gibi pro-fibrotik sitokin ve büyüme faktörlerini de üretirler. Böylece, fibroblastlar bir kez aktive olduktan sonra otokrin özellik kazanarak aktivasyon için inflamatuvar hücre uyarımına gereksinimleri kalmamaktadır (1).

Vaskülopati ise direk doku hipoksisine sebep olarak fibrozisi tetikler. Peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) aktivitesinde düşüklük ise antifibrotik etkinliğin azalması sonucu fibrozis gelişimine neden olan bir diğer bir faktördür (23).

2.4.5 İmmün aktivasyon

Sklerodermada hem humoral hem hücre sel immun sistem anormallikleri görülmektedir. fakat genel bir disfonksiyondan ziyade belirli antijen ve hücre tiplerine sınırlı değişikliklerdir. Patogenezde kompleks T ve B hücre cevapları ile antikor üretimi aktif rol almaktadır.

IL-4, TGF- β ve IL-17 gibi T lenfosit aracılı sitokinler ve T lenfosit aktivasyon belirteçlerinden olan IL-2 reseptör ekspresyonunun arttığı bilinmektedir. Aktive olan T lenfositler, CD154/CD40 ligandı aracılığı ile fibroblastlara bağlanarak doğrudan veya IL-4 ve TGF- β gibi profibrotik sitokinler aracılığı ile dolaylı olarak fibroblastik aktivasyona ve sonuçta kollajen, fibronektin gibi ESM yapıtaşlarının sentezinde artışa neden olmaktadır. IL-17 ise endotelial hücrelerden intersellüler hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin üretimini artırarak, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna katkı sağlamaktadır (1).

2.5 EULAR/ACR tanı kriterleri

Tablo1: EULAR/ACR 2013 Sistemik Sklerozis Tanı Kriterleri

Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması (yeterli kriter)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (yalnızca yüksek olanı skorlayın)	Şiş (puffy) parmaklar Sklerodaktili	2 4
Parmak ucu lezyonları (yalnızca yüksek olanı skorlayın)	Parmak ucu ülserleri Pitting skar	2 3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
PAH ve/veya İnterstisyel Akciğer Hastalığı (maksimum skor 2)	PAH İnterstisyel Akciğer Hastalığı	2 2
Raynaud fenomeni		3
Sistemik skleroz ilişkili otoantikolar (maksimum skor 3)	Anti-sentromer Ak Anti-Scl 70 Ak Anti-RNA polimeraz III Ak	3
Çalışmalara alınacak hastalarda kullanılmalıdır. Parmakları içermeyen deri kalınlaşması olan hastalarda veya skleroderma benzeri hastalık varlığı ile kliniğin daha iyi açıklandığı durumlarda kullanılması uygun değildir. Sistemik skleroz kalsifikasyonu için toplam skor \geq 9 olmalı (Sensitivite %91, Spesifite %92)		

2.6 Sınıflandırma

SSc nin temel alt tipleri; difüz kutanöz ssc, sınırlı kutanöz ssc, ssc sine scleroderma, çevresel-indüklenen scleroderma, overlap sendromlardır (24).

Skleroderma jeneralize ve lokalize form olmak üzere ikiye ayrılır. "Sistemik sklerozis" jeneralize form skleroderma ile eş anlama gelmektedir. Sistemik sklerozis,

cilt tutulumu, klinik ve laboratuvar özelliklerine göre difüz kutanöz ve sınırlı kutanöz olmak üzere 2 tipe ayrılır. Sklerodermanın lokalize formları olan morphea, lineer skleroderma, eoziofilik fasiitte viseral tutulum olmazken cilt bulguları ve klinik özellikleri sklerodermadan farklıdır. Sistemik sklerozis polimiyozit/dermatomyozit başta olmak üzere birçok kollajen vasküler hastalık ile overlap oluşturabilir.

Preskleroderma: Raynaud fenomeni olan olguda sklerodermaya özgül otoantikordardan (antisentromer antikor, antitopoizomeraz antikor gibi) birinin veya tırnak yatağı kapilleroskopik incelemesinde kapillerlerde anormallik gösterilmesi; yüksek ihtimalle skleroderma gelişeceğinin göstergesidir.

Diffüz Kutanoz Sistemik Sklerozis: Genelde akut olarak Raynaud fenomeni, el ve ayaklarda şişlik, kaşıntı gibi cilt tutulumu ile ekstremitelerde distalden başlayıp proksimale doğru ilerleyerek gövdeye yayılır. Aylar yıllar içerisinde ciltte sertleşme meydana gelir. Ve bu hastalarda ilk 3 yıl içerisinde organ tutulumu riski artmıştır. Yaklaşık %30-40'ında anti-Scl 70 antikor pozitifdir.

Sınırlı Kutanoz Sistemik Sklerozis: Cilt tutulumu yüz, boyun ve ekstremitelerde distalde sınırlıdır. Raynaud fenomeni cilt bulgularının oluşmasından yıllar öncesinde vardır. Geç dönemde ise özefagus hipomotilitesi ve pulmoner hipertansiyon görülür. Hastaların %70-80'inde anti-sentromer antikor pozitifdir. CREST Sendromu (kalsinosis, Raynaud fenomeni, özefagus dismotilitesi, sklerodaktili, telenjiyektazi) bu alt grupta yer alır.

Sklerodermasiz Sistemik Sklerozis: Cilt bulguları olmaksızın iç organ tutulumu ile seyreden %5'ten azında görülen alt gruptur. Akciğer fibrozisi, böbrek, kalp ve gastrointestinal sistem tutulumları olabilir. Tırnak yatağı kapilleroskopisi ve özgün otoantikorlar tanıya yardımcı olur. SSc sine sklerodermada iç organ tutulumu olmasına rağmen prognozu lcSSc'ye benzerdir. Yapılan 5 yıllık bir çalışmada her iki grupta da %80 sağkalım bulunmuştur (25).

Tablo 2: Skleroderma Sınıflandırması

Preskleroderma
Sistemik sklerozis <ul style="list-style-type: none">• <i>Difüz kutanöz SS</i>• <i>Sınırlı kutanöz SS</i>
Overlap sendromu
Sklerodermasız sistemik sklerozis
Miks bağ dokusu hastalığı
Eozinofilik fasiit
Lokalize skleroderma <ul style="list-style-type: none">• <i>Morfea</i>• <i>Lineer skleroderma</i>

2.7 Klinik Özellikler

2.7.1 Raynaud Fenomeni:

Tipik olarak soğuk ve emosyonel stresle parmak uçlarında epizodik iskemi sonucu oluşan renk değişiklikleridir. Önce vasospasm nedeniyle solukluk, sonra siyanoz daha sonra da reperfüzyon ile eritem görülür. Renk değişiklikleri ile birlikte ağrı, uyuşma, yanma gibi semptomlar olabilir. İleri aşamada digital ülser, nekroz ve gangren gelişebilir.

Böbrek, kalp gibi iç organlarda ve vücudun uç noktaları olarak adlandırılabilen kulak, burun, ayak parmakları ve dilde Raynaud fenomeni olarak jeneralize vasospasm görülebilir.

Raynaud fenomeni sistemik skleroziste difüz veya sınırlı ayrımı olmadan vakaların %95 inde bulunur ve genelde ilk bulgularındandır (26).

Sınırlı SSc de Raynaud fenomeni öyküsü yıllardır varken difüz SSc de ise 1 yıllık (öncesinde veya sonrasında) periyodu olduğu saptanmıştır. Raynaud fenomeni

varlığında 'puffy hands' ve ANA pozitifliği bu duruma eşlik ediyorsa erken dönem skleroderma açısından kapillereskopik inceleme yapılması konusunda uyanık olunmalıdır (27).

469 raynaud fenomenli hasta ile yapılan bir çalışmada ANA pozitifliğinin eşlik ettiği vakalarda kapillereskopik sonuçların skleroderma paterni gösterdiği ve vasküler komplikasyonların (telenjektazi, digital ülser, pitting skar) daha yaygın olduğu gösterilmiştir (28).

2.7.2 Cilt Tutulumu

SS'te en önemli diagnostik bulguyu cildin sklerozisi (skleroderma) oluşturur. Nadiren %5 inden azında cilt bulguları olmadan iç organ tutulumu ve klasik laboratuvar özellikleriyle tanı alır. (sklerodermasız sistemik sklerozis)

Cilt belirtileri ödematöz, endurasyon ve atrofik dönem olarak ayrılır. Ödematöz aşamada ciltte ağrısız yumuşak şişmenin olduğu ve buna gerginlik/sertlik hissinin eşlik ettiği 'puffy hands' olarak adlandırılan dönemdir. Ödemin nedeni dermiste lokal inflamasyon, mikrovasküler bozukluklar, hidrostatik değişiklikler ve kısmen glukozaminoglikanların birikimidir.

Endurasyon aşamasında ise cilt kalınlaşır. Difüz kutanöz SSc'te daha şiddetli, hızlı seyri yanında yayılım olarak yüz ve ekstremiteler haricinde gövdeye de yayılabilir. Sınırlı kutanöz SSc'te cilt tutulumu daha yavaş olup el ve yüzde sınırlı kalır.

Cilt tutulumu progrese oldukça kalın, parlak, gergin ve cilt altına yapışık bir hale gelir. Bu dönemde elin kas, tendon, eklem hareketleri kısıtlanır; fleksiyon kontraktürleri gelişir; tendon sürtünme sesleri duyulur. Alın derisindeki pililer kaybolur, telenjektaziler gelişir, burun ve dudaklar incelik, dudaklarda dikine çizgiler gelişir, ağız açıklığı azalmasıyla yüzün tipik görünümü meydana gelir.

Cilt tutulumunun son aşaması olan atrofik safhada ise derideki sertlik ve kalınlaşma azalır ve hasta fonksiyonel olarak kendisini daha iyi durumda bulur. Her iki tip SSc'te dijital iskemi ve cildin gerginiği nedeniyle parmak uçlarında skarlaşma tarzında çukurlar ve parmak yastıklarının kaybı saptanabilir. İlerleyen dönemde digital ülser, gangren ve enfeksiyöz komplikasyonlar neden olabilir.

Bası yerlerinde görülen subkutan kalsinozisler, hipo-hiperpigmente alanlar, kıl folikülleri- yağ bezlerinin kaybı ile ciltte kuruma ve kaşıntı SSc te diğer yaygın görülen cilt bulgularıdır (29).

Cilt sklerozu skorlaması SSc yi tanımlamada köşetaşdır. En çok kullanılan cilt skorlama sisteminde 17 nokta 0 (normal), 1 (şüpheli), 2 (kesin), 3 (kemiğe yapışmış) olarak puanlandırılır. Bilhassa difüz hastalığı olanlarda artış oranı veya maximum skor hastalığın yaygınlığını, ciddiyetini ve mortaliteyi yansıtır (30).

Sınırlı SSc te vaskuler patolojiler (digital ülser, PAH, skleroderma renal kriz) ve ACA antikör pozitifliği ön planda iken difüz SSc de cilt ve major iç organ fibrozisi (ac, kardiyak, renal,gis), Anti-Scl 70 pozitifliği daha yaygındır. Bu nedenle difüz ve sınırlı cilt tutulumu olarak ayırım cilt tutulumunun yaygınlığı, progresyonu, ciddiyeti hakkında bilgi vermekle birlikte hastalığın progresyonu ve major iç organ tutulumları ve survey açısından da yol gösterici olabilir (2).

Tablo 3: Sistemik Sklerozisteki Cilt Tutulumları

Erken dönemde ödem	Hiper-hipopigmentasyon
Kalınlaşma	Kalsifikasyon
Dermal atrofi	Pulpa atrofi
Telenjektazi	Deri eklerinin kaybı
Ülserasyon	

2.7.3 Gastrointestinal (GİS) Tutulum:

GİS te en sık tutulum bölgesi %70-90 oranla özefagus tutulumu olup en sık rastlanan bulgu özefagus distal motor disfonksiyonu sonucu gelişen katı gıdalar ile disfaji yakınmasıdır (31). Disfaji dışında iştahsızlık, heatburn, bulantı kusma eşlik edebilir.

Özefagus tutulumu açısından SSc alt tiplerinde farklılık yoktur. Özefagus motor tutulumu interstisyel ac hastalığıyla korele olabilir.

Alt özefagus sfinkter fonksiyon bozukluğu, gastrik içeriğin reflüsü ve dismotilite sonucu peptik özefajit, ülser, striktür, akalazyaya benzeri sendrom, kanamalar ve barret özefagusu gelişebilir. bu nedenle başlangıçta ve hastalık seyrinde özefagus tutulum varlığı üst gis endoskopisi, ambulatuar ph metri, manometri çalışmaları ile

değerlendirilmeli. Gastroözefageal reflünün yönetiminde davranışsal modifikasyonlar (yatak başı yükseltme, sigaranın bırakılması, yatmadan önce yemenin kesilmesi) ve uzun dönem yüksek doz ppi tedavisi önerilmektedir.

Barret özefagusu SSc li hastalarda %6.8-12.7 oranında genel populasyona (<%1) göre artmış bulunmuştur. Özefagus adenokanseri riski artmıştır (31).

Gastrik pasajda gecikme, vasküler ektazilerden kanama görülebilir. Duodenum sıklıkla tutulur. Pospandiyal ağrı ve şişkinliğe neden olur. Görüntüleme yöntemlerinde duodenal atoni ve dilatasyon tespit edilebilir.

İnce barsak tutulumu sık değildir. İnce barsak hipomotilitesi ve bakteriyel aşırı çoğalma sonucu kronik diyare ve karın ağrısı olabilir. görüntüleme yöntemlerinde dilatasyon ve hipomotilite bulguları yanında pnömotozis intestinalis görülebilir. Pnömotozis intestinalis in SS'teki nedeni incebarsak mukozası ve muskularisin atrofisi sonucu barsak duvarına hava girişi olmasındandır.

Kolon tutulumuna daha sık rastlanır. Konstipasyon ve psödoobstrüksiyonlara neden olur. Baryumlu kolon grafisi ve kolonoskopide, muskular tabakanın atrofisi sonucu oluşan geniş ağzılı divertiküller saptanır.

Anal skleroderma: anal kanalda kollajen depozisyonu ile internal anal sfinkterin fonksiyon kaybı sonucunda fekal inkontinans ile prezente olur

Pankreasın ekzokrin fonksiyonu da etkilenebilir ancak klinik olarak ciddi sorunlara yol açmaz.

Karaciğer nadiren tutulabilir. Primer biliyer siroz ve otoimmün hepatit ile sınırlı tip SSc arasında ilişki mevcuttur. Biyopsi ile tanı almış hastalarda SSc spesifik otoantikör pozitifliğinde takiplerinde SSc açısından da değerlendirmek gerekebilir (32).

Gİ traktus erken aşamada %90 a yakın hastada etkilenir. Kliniği heterojen olup asemptomatik veya belirgin dismotilite bulguları; indolan yada progresif seyirli olup mortalite oranları %6-12 arasında değişmektedir (31).

2.7.4 Pulmoner Tutulum

Sistemik skleroziste akciğer tutulumu en ciddi organ tutulumlarından. Pulmoner değişiklikler başladıktan sonra ilerleyicidir ve mortalite, morbidiyeti ciddi şekilde etkiler. Hastalarda akciğer tutulum seyri değişken ve orta derecede fonksiyon azalması kronik olarak kalır. Klinik açıdan interstisyel fibrozis ve pulmoner arter tutulumu önemlidir. Plevral tutulum, aspirasyon pnömonisi, alveolar hemoraji, küçük

havayolları hastalığı, malignite, spontan pnömotoraks, pnömokonyozis, ilaç ilişkili toksisite, solunum yetmezliği diğer pulmoner hastalıklardır.

İnterstisyel fibrozis (IPF) en sık görülen akciğer tutulum tipidir. Postmortem çalışmalarda% 74 oranında hastalarda gösterilmiştir. En önemli şikayetleri efor dispnesi ve öksürüktür. Giderek fonksiyonel kapasite azalır. İstirahat halindeyken de dispneden şikayetçi olurlar. Fizik muayenede akciğer oskültasyonunda her iki taraflı bazallerde kuru raller duyulur. Akciğer grafilerinde bilateral noduler veya interstisyel fibrozis görülür. Erken akciğer hastalığının saptanmasında HRCT ve pulmoner fonksiyon testleri duyarlı testlerdir. HRCT'de erken dönemde buzlu cam görünümü, ileri aşamada ise bal peteği görünümü saptanabilir. Pulmoner fonksiyon testleri restriktif paternde akciğer hastalığına ait bulgular sergiler. Bronkoalveolar lavajda hücresel elemanların değerlendirilmesi yine akciğer tutulumunu saptamada erken aşamada bilgi verebilir. Lavaj örneğinde alveolar makrofaj dahil nötrofil, eozinofil artışı alveolit lehinedir. Erken dönemde alveolitin tespit edilmesi ile başlanacak immunsupresif tedaviler akciğerdeki fibrotik olayı yavaşlatılabilir.

Pulmoner hipertansiyon, olgularda izole veya sekonder (interstisyel fibrozis, kardiyak tutulum) ortaya çıkabilir. Altta yatan progresif vaskulopati sonucu, neredeyse tamamı sınırlı kutanöz SSc olgularında izole form ortaya çıkar. Ciddi geridönüşümsüz pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği bulguları gelişene kadar klinik olarak olgular tespit edilemeyebilir. Kötü prognoz göstergesidir.

Yeni yapılan bir çalışmada pah oranı %26 bulunmuş olup idiopatik pah a göre hedefe yönelik tedavide başarı şansı düşük olup uzun dönemde kötü sonuçlar alındığı için erken tanı amaçlı bir çalışma yapılmıştır (33)

Daha önceden PAH tanısı olmayan SSc li erişkin 37 hasta çalışmaya alınmış. EKO ile pulmoner arter basınç yüksekliği yokken (<25 mmhg) TR (triküspit regürjitasyon) V max değeri ortalama 3 vuruştan ve 3 .0m/s den fazla olan 8 hastaya (%21.6) SSc-PAH şüphesi ile sağ kalp kataterizasyonu yapılmış. Ve 4 (%10.8) ünde PAH saptanmıştır (34).

Yine pulmoner prognozu tahmin edebilmek için yapılan çalışmalardan birinde homojen özellikleri taşıyan 85 SSc tanılı hastada anti-CENP pozitifliği ile pulmoner tutulum arasındaki ilişki değerlendirilmiş. Antikorun varlığı ile PAB artışı ve DLCO azalması ile daha kötü vaskulopati sonuçları alınmıştır (35).

Takahashi ve ark nın yaptığı 71 SSc hastasını içeren pulmoner hasarı erken saptamak amaçlı yapılan bir çalışmanın sonucunda ortalama PAB>20 mmhg olması artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur (36).

Diğer bulgular; plevral efüzyon (nadiren), GÖR ve özefagus dismotilitesi sonucu aspirasyon pnömonisi, bronkoalveolar karsinom ve akciğer adenokarsinom (uzun süreli interstisyel fibrozislerde) bildirilmiştir.

2.7.5 Böbrek Tutulumu

Skleroderma renal krizi ani başlangıçlıdır. Yeni başlangıçlı HT (24 saat içinde en az 2 kez gösterilen >150/85 mmhg) ve GFR'de%30 azalmanın gösterilmesi ve olası diğer nedenlerin ekarte edilmesi ile tanı konur.

Survey çalışmaları SSc olgularının %20-30 unda GFR azalması, %10unda ise skleroderma krizi gelişebileceğini göstermiştir.

Cilt bulgularında hızlı progresyon ve diffüz tutulum olması, hastalık semptomlarının<4 yıl, anti-RNA polimeraz III varlığı, yeni anemi, yeni kardiyak olay (perikardiyal efüzyon, kalp yetmezliği) geçirmesi ve yüksek doz kortikosteroid kullanımının SRC (skleroderma renal kriz) gelişimiyle ilişkili göstergelerdir.Klinikte ise baş ağrısı, baş dönmesi, dispne, senkop ile karşımıza çıkabilir.Tedavisiz kalması durumunda böbrek yetmezliği , sistolik disfonksiyon ve kalp yetmezliği gelişme riski vardır (37).

2.7.6 Kas, Eklem, Tendon Tutulumu

Poliartalji, nadiren artrit görülebilir. Kaslarda kullanmamaya bağlı atrofi veya SSc'a eşlik eden polimiyozit olabilir. Ciltteki sertleşme sonrası el fonksiyonları bozulabilir. Tenosinovyal tutulum, karpal tünel sendromu, fleksör-ekstensör tendonlar üzerinde friksiyona ve fleksiyon kontraktürlerine sebebiyet verebilir.

Tablo 4: Ciltte skleroderma benzeri değişiklikler yapan diğer hastalıklar

Endokrin bozukluklar <ul style="list-style-type: none">• <i>DM</i>• <i>Hipotiroidizm</i>
Son dönem böbrek yetmezliği <ul style="list-style-type: none">• Nefrojenik sistemik fibrosis
İnfiltratif bozukluklar <ul style="list-style-type: none">• Amiloidoz
İnflamatauar <ul style="list-style-type: none">• <i>Eozinofilik fasiit</i>• <i>Eozinofilik miyalji sendromu</i>• <i>Sklerödem</i>• <i>Skleromiksödem</i>• <i>Generalize morfea</i>
Porfiriler
GVHD (insan graft versus host hastalığı)
Çevresel faktörler, toksinler, ilaçlar <ul style="list-style-type: none">• <i>Pentazosin</i>

2.8 Laboratuvar Bulguları

Sistemik otoimmün hastalıklarda görülen kronik hastalık anemisi, hipergammaglobulinemi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) vb. laboratuvar bulgularına sistemik sklerozlu hastalarda da sıklıkla rastlanır. Hastalık seyrinde değişik nedenlere bağlı olarak anemi görülebilir.

ESR ≥ 25 mm/h altta yatan hastalıkla ilişkili mortalitede artışa neden olan bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir.

2.8.1 Otoantikör

Kullanılan substrata göre ANA pozitifliği %40-98 arasında değişir. Hastalık spesifik otoantikörler SSc tanısında yardımcıdır.

Antisentromer antikör: Limited scc %60-82, difüz ssc %2-7 sinde saptanmıştır. Uzun latent periyod, geç belirti, çoğu çalışmada daha sıklıkla kalsinozis, PAH, digital ülser, telenjektazi, gis tutulumu varlığı ile ilişkilendirilmiştir.

Anti -DNA topoizomerez I (anti-SCL 70): Double immundifusion yada immunblot hangi yöntemin kullanıldığına bağlı olarak oranlar değişmekle birlikte hastaların %26- 76 sında pozitif, %98- 99.6 spesifik olarak değerlendirilmiştir. Varlığında hızlı ve difüz cilt tutulumu, viseral enfeksiyon, miyozit, akciğer fibrozisi, perikardit prevalansı artmıştır.

Anti-RNA polimeraz: Difüz SSc (%78) ve renal tutulum (%40) ile ilişkili olabilir
Anti-U3RNP (fibrilların): genç, erkek, siyahi hastalarda saptanır. SSc li hastaların <%10 undan azında görülür. Difüz SSc ile ilişkilendirilmiştir.

Anti-Th/Tho: Limited SSc li hastalarda kötü prognoz ve iah -pht da hastağın ciddiyeti artmıştır.

Anti-PM-Scl pozitifliği: Polimiyozit riski artmıştır (38,39).

Çok merkezli 3249 hastayı içeren bir çalışmada ANA negatif (208 hasta, %6,4) saptanan hastaların klinik izlemlerinde bu durumun daha az vaskulopati ile ilişkili (örn digital ülser, telenjektazi, pulmoner hipertansiyon gibi), büyük bölümü erkek hasta olup ve daha sık alt gis tutulumu olduğu gösterilmiştir (40).

Yeni biyomarkerlar amaçlı yapılan bir çalışmada nt-probnp, pro-bnp, kollajen karboksi terminal peptid, idrar piridinolin/ deokspiridinolin, IL-8, IL-10, IL-2r değerlendirilmiştir. Bnp lerin her ikisi de PAH için erken aşamada arttığı ve hemodinamik parametrelerle korele olduğu saptanıp pah için faydalı bulunmuştur. IL-

10 cilt skor , IL-8 ve IL-2 r Raynaud fenomeni ciddiyeti, IL-2 r renal kriz ve plazma üre için prediktif olarak değerlendirilmiştir (39).

Kollajen turnoverından yararlanma amaçlı bakılan markerlardan kollajen karboksi terminal peptid rodnan cilt skorlamasında artış ve pulmoner fibrozis; idrar piridinolin/ deokspiridinolin ise cilt fibrozisi ile ilişkili bulunmuştur (41,42).

2.8.2 Serum 25-OH D Vitamini

Vit D reseptörleri (VDR) natural killer (NK), B hücreleri ve T hücreleri üzerinde eksprese edilir. Doğal ve kazanılmış immün yanıtta etki eder. Şiddetli 25-OH-D 3 vit eksikliği, genetik olarak yatkın bireylerd immuntolerans ve immün yanıtları olumsuz etkiler. Sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), skleroderma, otoimmün tiroid hastalıkları, tip1 DM, multipl skleroz (MS), kronik böbrek yetmezliği (KBY) gibi çoğu hastalıkta vitamin d düşüklüğünün yaygın saptanmasından dolayı Vit D immün sistem ve otoimmün hastalıklarla ilişkili gibi görülmektedir.

Düşük D vit düzeyleri daha kötü kapillereskopik bulgular, pulmoner arter basınç artışı, cilt skorunda kötüleşme ve otoantikör üretimi (anti scl 70) ile ilişkili bulunmuş. Yüksek düzeylerinde ise eklem hareketleri, aktivite performansı ve mental sağlık açısından olumlu bulunmuş.

Yeni çalışmalar SSc de devit eksikliği varlığını açıkça gösterse de bunun patogenezdeki rolü tam olarak aydınlatılmadığı için rutin ölçümü önerilebilse de suplementasyonun immunolojik homeostazisin düzenlenmesinde yada hastalığın ciddiyetini/aktivitesini azaltıp azaltmadığı bilinmemektedir (43,44).

2.9 Tırnak Yatağı Kapillereskopisi

Sistemik sklerozisin patogenezinde olan vaskülopatinin kapillerdeki morfolojik değişiklikleri kapillereskopi ile erken dönemde saptanması için kullanılır (45).

NFC primer ve sekonder raynaud fenomenli olgularda SSc erken tanısında %94 sensitif, %92 spesifik bulunmuştur (46).

Mikroanjiopati bulguları ile koreledir. Erken aşamada dilate megakapiller ve mikrohemorajiler başlıca bulgu, bu bulgular hastalığın erken aktif aşamasında daha sık olmakla birlikte kapiller devaskülarizasyon, kapiller yatak mimarisinde bozulma, kapiller kıvrımlara ayrılma, fırçamsı kıvrımlar ileri evre SSc de kapiller kaybın artışı ile sonuçlanmıştır.

Yapılan bir çalışmada kapillereskopik değişikliklerin cilt skorlaması ve anti sentromer antikor pozitifliğiyle daha çok ilişkisi saptanmıştır. ve sistemik sklerozisde vaskulopati, fibrozis ve immun aktivasyondaki kompleks mekanizmalar nedeniyle hastalık aktivitesi belirlemede uygun bir skorlama sistemi olmadığı için düzenli kapillereskopik muayenenin yapılması gerektiği önerilmektedir (47).

2.10 Hastalık Aktivitesi

Sistemik skleroziste hastalık aktivitesiyle ilgili skorlama sistemleri için çalışmalar sürmekte ancak genel kabul gören bir ölçüt şu an için mevcut değildir.

Modifiye Rodnan deri skorlaması cilt tutulumunda yaygınlığı ve ciddiyetini değerlendirmede, Medsger skorlaması ise hastalık tutulumlarının ciddiyetini değerlendirmede kullanılmaktadır.

Şekil 1. Modifiye Rodnan skorlaması

Bölge	0	1	2	3
Yüz				✓
Üst kol		✓		
Göğüs ön duvarı			✓	
Ön kol		✓		
El		✓		
Parmak	✓			
Uyluk			✓	
Bacak		✓		
Ayak		✓		

Tablo 5: Medsger skorlaması

Sistem	0(Normal)	1(Hafif)	2(Orta)	3(Ağır)	4(Son dönem)
Genel	Normal	5-9.9 kg kaybı Hct 33-36.9	10-14.9 kg kaybı Hct 29-32.9	15-19.9 kg kaybı Hct 25-28.9	20'den kg kilo kaybı Hct <25
Raynaud fenomeni	Normal	Vazodilatatör gerekli	Parmak ucu skarları	Aktif parmak ülseri	Parmakta gangren
Cilt skoru	0	1-14	15-29	30-39	40+
Parmak-avuç	<1 cm	1-1,9	2-3,9	4-4,9	5+
Proksimal güçsüzlük	Normal	hafif	orta	şiddetli	yürüyemiyor
GİS	Normal	Reflü tedavisi gerekli	Reflü ve bakteri aşırı çoğalma tedavisi	Malabsorbsiyon/psödoobstrüksiyon atakları	Total parenteral beslenme ihtiyacı
AC	Normal	FVC/DLCO beklenenin %70-80'i Raller/grafide fibrosis	FVC/DLCO beklenenin %50-69'u Orta derecede pulmoner ht	FVC/DLCO beklenenin %50'si Orta-şiddetli pulmoner ht	Oksijen ihtiyacı var
Kalp	Normal	EKG ileti defektleri EF %45-49	Aritmi veya sağ kalp yetmezliği EF %40-44	EF <%40	Konjestif kalp yetmezliği veya tedavi gerektiren aritmi
Böbrekler	Normal	Kreatinin 1.3- 1.6	Kreatinin 1.7-2.9	Kreatinin 3+	

2.11 Tedavi

Mevcut tedaviler arasında yararlı olanı seçebilmek için hastalığın lokalize – sistemik alt tipi, evresi ve iç organ tutulumu olup olmadığının bilinmesi gerekmektedir. Sklerodermanın etyolojisi ve patogenezi net bilinmemektedir. Bunun sonucu olarak bu hastalığın tedavisi zor ve inkomplet olup küratif değildir. Hastalığın geniş manifestasyonu ve iç organ tutulumlarına göre hastalığın tedavisi bireyselleştirilmelidir. Genelde SSc li hastalarda organ bazlı semptomatik tedavi verilir. (GÖRH da PPI, raynaud fenomeninde kalsiyum kanal blokeri, renal HT krizde ace-i gibi)

Difüz cilt tutulumlu ve ciddi organ tutulumu olan hastalarda ise sistemik immunsupresif tedavi planlanır. İmmunsupresif tedavi ile hastalığa bağlı komplikasyonların progresyonu ve ciddiyeti azaltılmaya çalışılır. Ne yazık ki çoğu tedavinin faydası sınırlıdır. Çeşitli immunsupresif ve antifibrotik tedaviler çalışma aşamasındadır.

Tüm hastalar major organ tutulumları (kardiyak tutulum, pulmoner hipertansiyon, interstisyel ac hastalığı, renal hastalık) açısından rutin olarak taranmalıdır.

2.11.1 Cilt Tutulumu

Progresif ve difüz kutanöz cilt tutulumu olan buna viseral organ tutulumu eşlik etmeyen hastalarda metotreksat (MTX) veya mikofenolat mofetil (MMF) herhangi biri ideali hastalık başlangıcından 3 yıl içerisinde başlanmasıdır. MTX veya MMF hangisinin seçileceği diğer manifestasyonlara göre karar verilebilir. Ek manifestasyon olmadığı zaman birinin diğerine üstünlüğü yoktur. Bazı klinisyenler artrit ve miyozit varlığında MTX ı tercih ederken interstisyel ac hastalığında MMF i tercih etmektedir. MTX/MMF tedavisine refrakter veya ciddi ve hızlı progrese olan cilt kalınlaşmalatında siklofosamid ön plana geçmektedir.

Difüz ve progresif cilt tutulumu olan SSc li hastalarda MTX ın etkisini değerlendiren iki randomize çalışmada belirgin iyileşme saptanması üzerine The European League Against Rheumatism (EULAR) MTX'ın progresif cilt tutulumlu SSc hastalarının erken safhasında başlanmasına onay verdi (48,49). Fakat MTX' in viseral organ tutulumunda etkili olduğunu gösteren herhangi bir kanıt yok.

MMF 2 prospektif çalışmayla (15/ 25 hasta) ve 1 retrospektif (98 hasta) cilt bulgularında faydalı olduğu saptandı (50,51).

MTX ve MMF refrakter cilt tutulumlu vakalarda IVIG ve rituksimabın, cilt ve akciğer tutulumlu vakalarda da IL-6 reseptör antagonisti tosilizumabın faydalı olabileceğini gösteren çalışmalar devam etmektedir.

Progresif cilt kalınlaşmasında ilk tercih MTX olmalı; yanıtız hastalarda MMF, siklofosamid, rituksimab alternatif olabilir

2.11.2 Kaşıntı

Suyla teması azalt, cildi lanoline bazlı kremlerle yağlandır, antihistaminik, semptomatik rahatlama için mentol veya kapsaisinli kremler, çok ciddi ise düşük doz kortikosteroid (10 mg/ gün oral, topikallerin faydası nadir) Montelukast, ondansetron, naltrekson ile ilgili vaka bazlı öneriler mevcuttur.

2.11.3 Telenjektazi

Yüzdeki kozmetik problemdir. Makyaj ile kamufle edilebilir. Geniş lezyonlarda laser veya ışık tedavileri uygulanabilir.

2.11.4 Kalsinozis

Ciltte kalsinozis el eklem hareket kısıtlılığına, ülserasyona, enfeksiyonlara yol açabilir. Enfeksiyonlarda minosiklin 50-100 mg/ gün 6-12 hafta kullanılır. Komplikasyonlarda ve ağrıda iyileşme sağlar. Minosiklin refrakter vakalarda mtX, infliximab veya rituksimab denenebilir. Bu ajanları faydaları vaka raporları ile bilinmektedir. Bu tedavilere refrakter ağrı ve ülser durumlarında cerrahi düşünülebilir. Kalsiyum kanal blokeri, bifosfonat, warfarin önerilmez. Minosiklin ve kolşisin kalsinozis ilişkili inflamasyonda ve ülserasyonda iyileşme sağlayabiliyorken, warfarin ve diltzem kalsinoziste iyileşme sağlayabilmeliydi.

2.11.5 Raynaud Fenomeni

Birinci seçenek kalsiyum kanal blokeri (nifedipin etkili olan alternatif amlodipin olabilir) iskemik epizodların sıklığını ve ciddiyetini azaltmaktığı gösterilmiştir.

Prostasiklin analogları (IV iloprost) ile yapılan çalışmalarda iskemik atakların sayısını ve ciddiyetini azalttığı fakat bulantı, kusma, diyare, baş dönmesi kas ağrısı gibi yan etkileri gözönüne alınmalıdır.

Fosfodiesteraz inhibitörlerinden sildenafil SR 100 mg/gün 3 gün, 200 mg /gün 25 gün kullanımı ile yapılan bir çalışmada RF sıklığı azaldığı ancak ağrıda iyileşme olmadığı gösterilmiştir (52).

Alfa adrenerjik blokerlerle yapılan 3 çalışma mevcut; prazosin 3 mg /gün >8 hafta ile raynaud fenomeni ataklarında azaldığı vakaların %18 inde yan etkiler görülmüştür (53,54).

Digital ülserlerde IV iloprost, rekürren digital ülserlerde ise bosentan kullanımı endikasyonu vardır.

2.11.6 Renal

Skleroderma renal krizde ace-i leri yararlıdır. Kortikosteroidler özellikle >15 mg/gün renal kriz açısından risk yarattığından steroidden kaçınılması önerilir mutlaka verilecekse de <15 mg/gün kullanılmasına dikkat edilmesi önerilir. Profilaktik ace-i kullanımı faydası gösterilmediği gibi zararlı bulunmuş, önerilmez (55).

2.11.7 Gastrointestinal Sistem

GÖRH ve komplikasyonları: özefageal ve gastrik dismotilite veya alt özefagus sfinkter yetmezliği sekonder multifaktöryel olabilir. Yönetimde amaç semptomları azaltmak, erozyon, striktür, premalign transformasyondan korumaktır. Yaşam tarzı değişiklikleri, PPI, H2RA leri kullanılan tedaviler arasındadır. Nokturnal asit salınımında histamin baskındır. Ve bu hastalar ppi refrakter olduğu için akşam H2RA eklenir.

Baclofen; gaba b agonistidir. Asit supresyonu yapar. Alt özefagus sfinkterinde geçici relaksasyonları önleyerek, aös basıncı ve süresini artırarak etki gösterir. Çalışmalarla tam değerlendirilmemişse de SSc GÖRH yönetiminde kullanılmasını önerenler vardır.

Sukralfat: sınırlı veri olmakla birlikte erozif özefajitte kullanılabilir.

Prokinetikler (eritromisin, metoklopramid, octreotid): gastrik boşalmada iyileşme yaparak gör semptomlarında da gelişme, özefageal ve intestinal dismotilite için yarar sağlar.

Malabsorbsiyon: intestinal dismotilite ilişkili semptomların ciddiyetini azaltmada prokinetik (octreotid), bakteriyel overgrowth için antibiyotik ve nutrisyonel destek verilir.

2.11.8 Pulmoner

İnterstisyel akciğer hastalığında siklofosamid ilk tercih olup kullanılmadığı veya dirençli durumlarda rituksımab ve MMF alternatif olabilir.

Pulmoner arteryal hipertansiyonda konvansiyonel tedaviler prostasiklin analogları (iloprost, epoprostenol), endotelin reseptör antagonistleri (bosentan) ve fosfodiesteraz inhibitörleri (sildenafil, tadalafil) olmak üzere 3 sınıf ajanı içerir.

2.11.9 Artralji/Artrit

Sadece artralji varlığında ağrıyı kontrol etmek için NSAİD verilebilir. Asetaminofen 3x500 mg/gün alternatif olabilir.

Artritli vakalar romatoid artrit gibi tedavi edilir. Önce semptomların hızlı kontrolü için düşük doz glukokortikoid (<10 mg/gün prednizolon veya eşdeğeri) başlanır. İnflamasyon 2-4 haftada kontrol altına alınır. hidroksiklorokin 200-400mg /gün başlangıç tedavisine eklenir. Yanıt alınamazsa MTX eklenmesi önerilir.

HCQ/MTX yanıt alınamazsa DMARD (hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar) tedavide düşünölmeli, Rf (romatoid faktör) ve anti-CCP pozitifliği bakılmalıdır. Pozitif ise overlap sendrom olabileceğinden biyolojik ajanları içeren agresif tedaviler gerekebilir.

2.11.10 İnflamatuvar Miyopati

SSc te biyokimyasal ve histolojik olarak hafif miyopati değışiklikleri yaygın göröölür. Tedavisi idiyopatik miyozit gibidir. Düşük doz glukokortikoid tek başına veya MTX, azatiopürin, immunsupresif ajanlarla kombine edilerek kullanılabilir.

Skleroderma renal krize predispoze edebileceğinden yüksek doz glukokortikoidlerden kaçınılmalıdır.

2.12 Kardiyak Tutulum

Kardiyak tutulum direk (miyokard etki) veya indirekt (pulmoner ht ve renal kriz gibi) etkilerle oluşur. Semptomlar değışkendir. Patogenezi hala anlaşılmiş değil. Fibrozis yada iskemiden hangisinin başlatıcı faktör olduğu tartışmalıdır (56).

Direk kardiyak tutulumda klinik prezentasyonlar, miyokardiyal tutulum, miyozit ve fibrosis, sol ventriköl disfonksiyonu, sağ kalp yetmezliğı, koroner vasköler ve

miyokardiyal perfüzyon, perikardiyal sistem hastalığı ileti sistemi anomalileri, valvuler, patolojiler olarak sayılabilir.

Kardiyak tutulum SSc'de mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Prevalansı klinik gözlemlerde %14 iken yapılan otopsilerde aslında daha yüksek olduğu görülmüştür. Bunun da nedeni kardiyak tutulumu olan SSc hastalarının çoğunun asemptomatik olması veya hastaya tanı konulamamasıdır. (nonkardiyak özefageal, pulmoner, kas, iskelet sistemine bağlandığı için) (5)

Samuel Oram ve ark. SSc tanılı ancak kardiyak tutulumda klinik semptom/ bulgu açısından şüphede kalınan 28 vakanın kardiyak nekropsi materyallerini incelediklerinde miyokardın 25 vakada, perikardın 20 vakada, endokardın 9 vakada, epikardın 6 vakada, mitral trikuspit kapak vakada tutulum ile ilgili patolojik bulgular tespit edilmiştir (3).

1945 te Goetz ve ark. ise kardiyak semptomların tutulumdan 14 yıl gibi (bazı vakalarda daha az da olabilir) bir latent dönem sonrası geliştiğini ve kardiyak semptomlar/klinik prezentasyon sonrası sağkalımın birkaçgünden birkaç yıla uzandığını göstermiştir.

Virginia D. Steen ve ark. nın yaptığı bir çalışmada diffüz SSc tanılı 953 hasta ciddi organ tutulumlarını saptamak için 9.8 yıl izleme alınmış. Kardiyak hastalık oranı tüm grupta %56, ciddi kardiyak tutulum ise %15 inde gösterilmiş. Yaptıkları çalışmada ciddi organ tutulumunda (renal, kardiyak, ac ve gis) hasarın hastalığın erken döneminde başladığı (tanıdan sonra 3 yıl içinde %75 i) ancak tutulumla ilgili klinik olaylar organ fonksiyonlarında yetersizlik geliştikten sonra ortaya çıktığı ve yine bu ciddi organ tutulumu olan hastaların surveylerinin azaldığı gösterilmiştir (2).

Noninvaziv yöntemlerle kardiyak tutulum erken aşamada saptamak için yapılan 28 hastalık bir çalışmanın sonuçlarında ise hastaların 15 inde (%54) gizli kardiyak tutulum olduğu gösterildi.

2.12.1 Tutulum Paternleri

Aterosklerozis

Birçok sistemik hastalıkta aterosklerozisin hızlanması ile kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin arttığı bilinmektedir. İmmun sistem hiperaktivasyonu ve sistemik inflamasyon prematür ateroskleroza neden olarak kliniğin erken fazında hastalık meydana gelmektedir. Romatoid artritte koroner aterosklerozun neden

olduğu iskemik kardiyak hastalıkların mortalitede birinci sırada yer aldığı, SLE hastalarında ise tekrarlayan enfeksiyonlar ile ilişkili aterosklerotik hastalığın geç dönemde mortaliteyle ilişkili olduğu bilinmektedir (57).

Yapılan çalışmalarda kullanılan metodlara göre sıklık değişmekle birlikte genel olarak denebilir ki SSc li hastalarda kontrol gruba göre aterosklerotik hastalık prevalansı daha fazladır (58). Akselere aterosklerozis gelişiminin viral ajanlar, immun reaksiyonlar, anti-endotelyal antikolar ve iskemi reperfüzyon hasarı gibi faktörlerden etkilendiği düşünülmektedir. SSc'li hastalarda bu durumun yarattığı inflamasyon düzeyi RA ve SLE'den daha düşük olduğu için aterosklerotik süreç agresif olmayabilir bu da çalışmalarda kolaylıkla saptanamamasına neden olabilir (59).

Miyokardiyal tutulum:

Miyokardın fibrotik lezyonları farklı çalışmalar ile %12-80 olarak bulunmuştur. Ve miyokarddaki bu fibrozis koroner arterler normal bile olsa angina, miyokard infarktüsü ve aritmi şeklinde prezente olabilir. Yapılan postmortem çalışmalarda fibrozis gelişmesi için koroner arter hastalıklarındaki iskemiye sekonder olmadığı, koroner arterler normalden fibrozis varlığı ile açıklanmıştır. Kardiyak semptomu olmayıp, eko da duvar hareketlerinde patoloji olmayan hastaların nukleer anjiyografik çalışmalarında lokalizeden ziyade difüz duvar anomalileri saptandı. Gelecekteki çalışmalarda ise provakatif (egzersiz, cold pressor test gibi) çalışmaların yapılması tavsiye edildi. 12 lead ekg, 24 h ambulatuar ekg, eko ve nukleer anjiyografik tetkiklerin erken kardiyak tutulumu saptamada faydası kesinleştirildi. Fakat bu tetkiklerin prognostik değerleri ve bulguların uzun dönem de değerlendirilmesi gerektiği de belirtildi (60).

Birçok yeni çalışma miyokardiyal tutulumun klinik manifestasyonunun %20-25 lerde olduğunu göstermiştir (4).

Pulmoner ve sistemik basınç yükselmesine bağlı kardiyak hipertrofi nonspesifik ve fibrozis saptanan hastalarda gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada yeni başlangıçlı (<3 yıl), çoğu erken aşamada asemptomatik olup dispne, göğüs ağrısı, ileti anomalileri, aritmiler, perikardiyal efüzyon, kalp yetmezliği ile klinik prezente olan kriterlere uygun 7 hastada hastalığın erken aşamasında tüm hastalarda inflamatuvar patoloji olduğu biyopsi ile kanıtlandı. Serolojik olarak incelemelerinde bu hastalarda ck-mb, troponin artışı; ANCA pozitifliği ve parvovirüs DNA si saptanmış. Koroner anjiyografilerinde koroner arterleri normal olarak bulunmuş. Yapılan endomiyokardiyal biyopsilerinde 6 hastada akut/aktif

miyokardit, 1 hasta borderaline/ kronik bulgular ve tüm hastalarda immünohistokimya ile inflamatuvar infiltrat varlığı gösterilmiştir (61).

Bazı raporlarda polimiyozit olan SSc hastalarında kardiyak disfonksiyon eşlik ettiği bu nedenle periferik miyozitin miyokardiyal hastalık, miyozit ile ilişkisi olduğu düşünülmekte. CK elevasyonu bu duruma eşlik edebilmektedir ancak eşlik etmediği durumda miyozit olmadığı ekarte edilemez. SSc li hastanın sağ ventrikül biyopsileri ile desteklenen low grade inflamasyonun (serum CK-MB ve troponin yüksekliği ve biyopsi ile kanıtlanmış hücrel infiltrat) kabul edilenden daha fazla olduğu ve fibrozisin kalpteki kronik iflamasyona sekonder olabileceği düşünülmektedir.

Sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyon:

Ejeksiyon fraksiyonunda düşme ancak koroner arterlerin normal olması miyokardiyal fibrozis ve low grade inflamasyona sekonder olabileceği düşünülmekle birlikte çok aydınlatılmış ta değildir. Sistolik disfonksiyon gizli kalmakta ve gösterilememektedir. Son zamanlarda ise yapılan çalışmalar ile hastalık sürecinde eko ile diyastolik kalp yetmezliğinin bulguları gösterilmekte ve farkındalığı artmakta ancak şu an için prognostik öneminin olup olmadığı bilinmemektedir.

SSc te irreversibl miyokardiyal fibrozisin fokal iskemik alanlardan sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu iskemik alanların ve miyokardiyal fibrozisin ise ilerleyerek sol ventrikülün diyastolik kompliyansında azaltması sonucunda diyastolik disfonksiyon hatta ejeksiyon fraksiyonları normal bile olsa diyastolik kalp yetmezliği gelişebilmektedir. Diyastolik disfonksiyonla ilgili yapılan çalışmalardan birinde; 40 SSc li hastanın %62 sinde LVDD saptanmış ve sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun sağ kalımla belirgin ilişkisi olduğunu göstermiştir (62).

Yine Nakajima ve ark nın yaptığı 48 SScli hastayı içeren çalışmada ise diyastolik disfonksiyonun hastaların yarısından fazlasında olduğu gösterilmiş. Ve bu hastalarda miyokardiyal iskemi olmadığı, disfonksiyonun ciddiyetinin kutanöz lezyonlarla korele olduğu saptanmıştır (63).

S. velupamalli ve ark nın yaptığı 300 SSc li hastanın 133 ünde (%44) LVDD saptanmış. İleri yaş, sistemik HT ve SSc-pulmoner komplikasyon içeren populyasyonda LVDD'un daha sık ve yüksek mortaliteyle ilişkili olduğunu göstermişlerdir (64).

Sağ kalp yetmezliği:

Pulmoner hipertansiyona sekonder sıklıkla görülür. Ve SSc de pulmoner hipertansiyonun eşlik etmesi idiopatik pah a göre daha yüksek mortalite ile ilişkili olup

kötü prognostik belirteçtir. Genel olarak SSc li hastalarda kalp yetmezliği, ventrikül disfonksiyonu, pulmoner hipertansiyon, kardiyak debide azalma, yüksek sağ atrial basınç ve dökümente ventriküler aritminin olması yüksek risk faktörü olarak kabul görmektedir (65).

Koroner vaskuler- miyokardiyal perfüzyon:

Egzersiz ile indüklenerek saptanan perfüzyon defektleri olan hastaların yapılan koroner anjiogramların normal olması; mikrosirkülasyon ve miyokardiyal interstisyumdaki değişikliklerin akıma karşı rezistans oluşturan anormal perfüzyondan sorumlu tutulabilir.

Perikardiyal hastalık:

Fibrinöz perikardit, fibröz perikardit, perikardiyal efüzyon, perikardiyal adezyonlar otopsi çalışmalarında gösterilmiştir. Klinik olarak semptomatik perikardiyal hastalık %5-16 civarında iken, otopsi çalışmalarında perikardiyal tutulum %33-72 oranlarında saptanmıştır.

İleti sistemi anomalileri:

Miyokardiyal fibrozis ve iskemi sonucunda görülmektedir. Sıklık oranları çalışmadan çalışmaya geçişle birlikte %20-46 arasında değişmektedir. Kardiyomiyopati ve ventriküler aritmiler nedeniyle ani ölüm riskinin artması büyük endişe teşkil etmektedir.

Kardiyak anormalliklerin klinik alt tip veya diğer semptom ve bulgularla korelasyonu gösterilemediği için hastaların semptom olmasa bile rutin kontrolleri önerilmektedir.

yapılan çalışmalarda ekg bulgularının normal olan hastalar egzersiz treadmill ekg ve 24 saat holter ekg ile değerlendirildiklerinde patolojik bulguların arttığı da tespit edilmiştir (66).

Valvuler hastalık:

Görülme sıklığı azdır. Önceden yapılan çalışmalarda eko ve otopsi ile noduler kalınlaşma, regurjitasyon ve prolapsus gösterilmiştir.

2.12.2 SSc'li hastaların kardiyak manifestasyonlar açısından değerlendirilmesi

Kardiyak disfonksiyon göstergesi açısından biyolojik markerlar

BNP atrium ve ventrikül duvar gerilmesine sekonder kardiyomiyositlerden salınır. Düzeyleri yaş ve cinsiyete göre değişmekle birlikte PAH dahil SSc hastalarında tüm kardiyak hastalıkları ön görme açısından yıllık ölçümünün faydalı

olduğu düşünölmekte. Üst sınırları NT-proBNP İÇİN 125 Pg/ml, BNP için 60 pg/ml dir. Serum düzeyleri primer skleroderma ilişkili miyokard tutulumunda ve eşlik eden akut kronik kah, ventriköler disfonksiyon, kalp yetmezliği, aritmiler ve pulmoner arteryal hipertansiyonda da üst düzeyde ölçölür. Dikkate değer bir şekilde de yaş, cinsiyet, kilo kaybı, böbrek yetmezliği, sepsis, anemi, siroz, hipertiroidi, malignite, santral sinir sistemi hasarında normalden yüksek; kardiyak medikasyon (ACE-İ/ ARB, B bloker, diüretik, spironolakton), obezite, pulmoner ödem durumlarında deprese veya normal düzeyde bulunmuştur (67,68).

Subklinik kardiyak değerlendirmede BNP dışında iskemi modifiye albumin, high sensitif C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı ve troponin değerlendirilmiş. Kontrol grubuna göre belirgin yüksek saptanmış. Ssc hastasında miyokard fibrozisi ve miyosit kaybında troponin değerlerinde yükselme olmamakla birlikte yüksek troponin değerleri ölçölen hastalarda miyoperikardit dışında nonskleroderma kardiyovasköler hastalıklar (koroner sendrom, pulmoner emboli gibi) şüphesinin olması nedeniyle araştırılan bu markerlar spesifik bir kardiyak marker olarak değerlendirilmemişlerdir (69).

Alet kullanılarak yapılan araştırmalar

Dinlenme halindeki ekg ile ileti anomalileri saptanamamakta, bu yüzden çarpıntı, senkop gibi klinik bulgular varlığında 24 h holter ekg önerilmekte. İleti anomalileri ve aritmiyi göstermek açasından tek ekg ye kıyasla 24 h holter ekg nin daha iyi sensitivitesinin olduğu gösterilmiştir. Transtorasik EKO, SSc hastalarının rutin değerlendirilmesinde yer almalıdır (70).

Ekzersizin presipite ettiği aritmileri tanımlamada ekzersiz treadmill ekg faydalı olabilir.

Nökleer görüntöleme talyum-201 SPECT ve PET tarama SSc ilişkili miyokardiyal hastalıklarda mikrovasköler anomalileri taramada sensitiftir.

Miyokardiyal fibrozisi ve subendokardiyal isekmiyi saptamada ise kardiyak MRG nökleer görüntölemere göre ön plana geçmiştir (71).

Kardiyak MRG (kontrastlı/ kontrastsız) modern görüntöleme yöntemleri içinde, yapısal ve fonksiyonel anomalileri saptamada EKO ya göre daha yüksek spesifiteye sahip. (53 hastalık SSc kohort çalışmasında %75-48) (72)

Toraks BT kardiyak ve akciğer hastalıklarını kombine değerlendirmede faydalı olabilir. Perikardiyal kalınlaşma ve inflamasyonu teşhis etmede toraks bt ve kardiyak mrg değerli tekniklerdir (67).

Kardiyak kateterizasyon pulmoner arteryal hipertansiyon, konstrüktif perikardit, kardiyak tamponad ve epikardiyal koroner arter hastalıklarını göstermede endikedir.

Endomiyokardiyal biyopsi ise infiltratif hastalıklar açısından şüpheli vakalarda önerilir.

Kardiyak tutulumlu SSc hastalarında erken aşamada asemptomatik olmaları yada mevcut yöntemlerle kardiyak patoloji saptanamaması nedeniyle patogenezdaki mekanizmalar devam ederken tutulum sinsice aşkar hastalığa ilerleyip yaşam kalitesinde düşmeye ve ani ölümlere neden olur. Medsger ve Masi, Sscli kardiyak tutulumun 5 yıllık mortalitesinin %70 olduğunu göstermiştir (73).

Bu nedenle asemptomatik tutulumu erken aşamada saptamada kardiyak MRG, SPECT nükleer görüntüleme, doku doppler görüntülemeleri yapılmaktadır ancak pahalı ve özel uzmanlık gerektiren tetkikler olması nedeniyle klinik pratikte yaygın kullanılmamaktadır.

Andra's Komo'csi ve arkadaşlarının yaptığı 12829 SSc hastanın verilerini içeren 80 gözlemsel çalışma sonucunda kardiyopulmoner tutulumun major ölüm sebebi olduğu gösterilmiştir. Rapor edilen ölüm sebepleri arasında %19 kardiyak, %16.8 interstisyel ac hastalığı, %13.1 pulmoner ht ve %13.8 renal hastalıklar olarak raporlanmıştır (74).

Subklinik vakaların modern sensitif yöntemlerle erken tanı ve tedavisi olumlu sonuçlar alınabilmesi için kritiktir.

2.12.3 Kardiyak Tutulum Tedavi

SSc'nin direk kardiyak tutulumu sonucu perikardit, perikardiyal efüzyon, miyokardit, miyokardiyal fibrozis, koroner arter hastalığı ve aritmiler oluşmaktadır. Kardiyak tutulumların tedavi yönetimi SSc li olmayan hastalarla aynı olmakla birlikte burada hastalığa spesifik olanlardan bahsedilecektir.

Sistolik disfonksiyonlu kalp yetmezliğinde ace inhibitörleri, implantabele cardioverter defibrillators (ICD), kardiyak resenkronizasyon terapi (CRT) tedavileri uygulanabilmektedir.

Serum CK- MB, troponin-I artışı, periferik miyozit, ANCA pozitifliği, ventriküler ektopik atımlar, duvar anomalileri, perikardiyal efüzyon, kalp yetmezliği varlığı miyokarditle ilişkili olabilecek durumlardır. Glukokortikoid ve siklofosamid kombine tedavileri gerekebilir. SSc'te miyokardit ile ilgili kanıtlanmış tedavi olmasa da, immunsupresif ajanların kullanıldığı SSc de interstisyel ac hastalıklarıyla

karşılaştırılabilir. Eğer siklofosamid intolerans ve kalp yetmezliği ciddiyeti daha hafif ise MTX/MMF düşünülebilir. Azatiopürin de bazen alternatif olarak kullanılabilir.

Kalsiyum kanal blokeri (nifedipin, nikardipin) ile kardiyak perfüzyon ve fonksiyon iyileşmesi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bu iyileşmenin uzun dönemdeki sonuçlarının daha iyi olup olmadığı ise bilinmemektedir. Antiaritmik ajan olarak amiodaron, karvedilol ve kalsiyum kanal blokerleri önerilmektedir (75). Kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, nikardipin), ace-inhibitörleri (kaptopril), amiodaron, karvedilol ve revaskülarizasyon SSc endike olan tedavilerdir.

2.13 Heart rate recovery (HRR)

Erişkinde istirahat halindeyken ortalama kalp hızı 72 atım/dk ancak 50-90 arasında değişebilir. Vagal uyarı ile oluşan parasempatik etki kalbin normal istirahat hızının oluşmasını sağlar. Normal bireylerde istirahat kalp hızını azaltmanın ve vagal tonusu artırmanın tek yolu düzenli dinamik egzersiz yapmaktır. Düşük istirahat kalp hızının mortaliteyi azalttığı birçok çalışma ile gösterilmiştir. Uzun süre yatağa bağlı olanlarda, egzersiz yapmayanlarda, yüksek irtifada yaşayanlarda ve yaşlılarda vagal tonus bozulur ve istirahat kalp hızı artar. Egzersizle kalp hızında oluşan değişiklik, vagal tonusun geri çekilmesi ile sempatik tonustaki artış arasındaki dengeyi yansıttığından, egzersizle kalp hızında görülen anormalliğin otonomik dengedeki anormallikle ilişkili olduğu düşünülmüştür (76).

Egzersiz sonrası kalp hızı toparlanma indeksi (HRR), egzersizden sonra kalp hızında düşmeye verilen isimdir. Hastanın kalp hızının, kan basıncının ve ekg nin bazale dönmesine kadar devam eder bu da yaklaşık 9 dakikadır. Kardiyak otonomik aktivitenin sağlıklı ve kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde belirlenebilmesine yarayan basit bir ölçümdür. Mortaliteyi belirlemede güçlü bir indeks olup son zamanlarda üzerinde daha çok çalışılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalar gecikmiş HRR 'nin kardiyovasküler hastalıkta artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (6).

Kardiyak otonomik disfonksiyon kardiyovasküler hastalık için risk oluşturmakta ve temel olarak azalmış parasempatik ve artmış sempatik aktiviteden kaynaklanmaktadır. Bu da kardiyak yükü artırıp ventriküler instabilite sonrası enfarktüs, kardiyak arrest ve artmış ani ölüm riski gibi durumlara yol açmaktadır. Kardiyovasküler hastalık tüm dünyada her üç ölümden birinin nedenini oluşturmaktadır.

HRR kardiyak otonomik değerlendirmeye yarayan pahalı olmayan ve noninvaziv bir yontemdir.

Yaş, cinsiyet ve ırk gibi bazı faktörler HRR'nin hızlı ve yavaş komponentini etkilemektedir. Yaşlılarda gençlerden daha anormal sonuçlar elde edilmiştir. Bazı gruplarda erkek ve kadınlar arasında fark bulunmazken bazı gruplarda kız çocukları ve erkek çocukları arasında anlamlı fark saptanmıştır. Irk ile ilgili de gelişmiş çalışmalara ihtiyaç vardır. Fiziksel aktivite, egzersiz karakteri, egzersiz sonrası periyoddaki vücut pozisyonu gibi durumlarda da HRR farklılık gösterse de netlik kazanmış durumlar vardır. Bunlar; fiziksel egzersizin parasempatik aktiviteyi artırıp sempatik aktiviteyi azaltması, premenopozal kadınların erkeklere göre daha az sempatovagal dengeye sahip olması ve yaşlanmanın parasempatik aktiviteyi artırıp sempatik aktiviteyi azaltmasıdır (6).

HRR'nin hızlı fazı için en çok kullanılan göstergeler egzersiz sonrası 30. saniye veya 1. dakika, yavaş fazı için ise en çok egzersiz sonrası 2. dakika veya 5. dakika kullanılır. Hızlı fazın uyarıcıları temel olarak santral komut ve mekanorefleks deaktivasyonlarıdır ki bunlar parasempatik reaktivasyona neden olurlar. Bu da egzersiz yoğunluğundan etkilenmeyen HR' te hızlı bir iyileşme süreci üretir. İyileşme gerçekleştikçe kardiyak sempatik aktiviteyi düşüren metaboreflex ve termoregülatuar deaktivasyonlar yavaş faza aracı olurlar. Bu faz ise egzersiz yoğunluğuna bağlıdır.

Kardiyovasküler hastalıkların birçoğu ve komorbid durumlar temel olarak sempatik aşırı aktivite ve vagal kontrolün azalması ile karakterize olan otonomik disfonksiyonla ilişkilidir. Sempatik aşırı aktivite ventriküler malign aritmilerde ve kardiyomiyosit hasarında artmış riske neden olur. Bütün bunların bilinmesi değişik tedavi yöntemlerine ulaşmada kullanılabilir.

Birçok araştırmacı, anormal HRR'yi egzersizden sonraki ilk dakika içinde hasta hala ayakta iken kalp hızının ≥ 12 atım düşme kapasitesi göstermemesi olarak tanımlamışlar ve anormal HRR'nin hem erkek hem de kadınlarda mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu saptamışlardır

HRR'nin klinikte kullanımında bazı standardizasyonlar yapılması gerekmektedir. Egzersiz protokollerinden Bruce protokolü en çok kullanılan ve kullanılması önerilen protokoldür.

Sonuç olarak HRR metodolojik olarak yavaş ve hızlı faz olmak üzere iki faza ayrılır. Egzersiz sonrasında takiben ortaya çıkan koordine kardiyak vagal reaktivasyon ve sempatik çekilme tarafından düzenlenir. Bu otonomik yanıtlar da santral komut,

mekanoreflaks, metaboreflaks ve termoregölasyon gibi kardiovasköler kontrol mekanizmalarının deaktivasyonu aracılığı ile oluşur. Bu fizyolojik mekanizmalarla ilgili gelişen herhangi bir bozukluk HRR'de gecikmeye neden olabilir. Bu da kardiovasköler hastalık riski ve mortalitede artışa neden olur. Bu nedenle ve HRR'nin basit ve girişimsel olmayan bir yöntem olması sebebi ile klinik ölçümü desteklenmelidir. Fakat uygun protokolün kullanımı için gereken standardizasyonun sağlanması ihtiyacı devam etmektedir. Kardiovasköler hastalıktaki HRR azalmasında rol oynayan farklı kardiovasköler kontrol mekanizmalarının incelenebilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (6).



III GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Materyal

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Bilimleri Etik Kurulu'nun onayı alındıktan sonra, hastanemiz İç Hastalıkları Romatoloji Polikliniği'ne başvuran EULAR/ACR 2013 tanı kriterlerine göre sistemik sklerozis tanısı almış ve daha önceden anjina vb. herhangi bir nedenle kardiyak muayeneden geçmiş (12 kanallı EKG, transtorasik ekokardiografi ve Bruce protokolüne göre treadmill testi ile egzersize alınmış) 30 hastanın poliklinik kayıtları retrospektif olarak incelendi ve çalışma grubuna dahil edildi. Yine aynı şekilde hastanemiz Kardiyoloji Polikliniği'ne başvuran, 12 kanallı EKG, transtorasik ekokardiografi ve Bruce protokolüne göre treadmill testi ile egzersize alınmış, sonucunda herhangi bir patoloji saptanmamış aynı yaş grubundan hastalar kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Sistemik sklerozis'li hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun cinsiyet dağılımlarının uygun olmasına dikkat edildi. Gebe olma, çocuk emzirme, atriyoventriküler nodal bloke eden ilaç kullanma, otonom sinir sistemini etkileyen diabetes mellitus, böbrek ve karaciğer hastalıkları, parkinson hastalığı gibi hastalıkları olması, kardiyovasküler hastalığı olması, hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu 50'den az, orta veya ciddi kardiyak kapak hastalığı, kardiyomiyopati, kardiyak aritmi, aktif eklem hastalığı, aktif nörolojik hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı olması, aktif sigara içicisi olma ve başka romatizmal hastalığa sahip olma dışlama kriterleri olarak belirlendi.

Hastaların Eko ve Efor testleri CE-Vivid 3 ekokardiografi cihazı, Schiller CS-200 egzersiz stres test cihazı kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve kontrollerin vücut kitle indeksi ve kan biyokimyasal veri (C-Reaktif Proteini, ESH, RF, ANA, anti-Scl 70, ACA...) kayıtları retrospektif olarak incelendi.

3.2 Yöntem

Öngörülen pik kalp hızı 220-yaş formülüne göre hesaplandı. Egzersiz ile amaçlanan, yaşa uygun pik kalp hızının %85'ine ulaşmaktır. İncelenen efor testlerinde egzersiz sonrası istirahatin en az ilk 5 dakikasındaki kalp hızı istatistiki olarak kayıt edilmiştir. Kalp hızındaki düzelme indeksi, egzersiz ile ulaşılan pik kalp hızı ile egzersizin sona erişinden sonra 1,2,3 ve 5. dakikalardaki kalp hızı arasındaki fark ile hesaplanır. Bu sonuçlar 1. dakikadaki fark HRR1, 2. dakikadaki fark HRR2, 3. dakikadaki fark HRR3 ve 5. dakikadaki fark HRR5 olarak kayıt edildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Değişken değerler, ortalama, +/- standart sapma, kategorik değerler yüzde üzerinden değerlendirildi. Hastalar ve kontroller için değişken veriler bağımlı ve bağımsız gruplarda t testi ile karşılaştırıldı. Olasılık değeri p 0.05'in altında istatiki olarak anlamlı olarak değerlendirildi ve iki uçlu p değerleri kullanıldı. Tüm istatiki veriler SPSS 15.00 ile değerlendirildi.

IV BULGULAR

Sistemik sklerozisli hastalarda egzersiz sonrası kalp hızının normale dönme zamanını değerlendirmek amacı ile çalışmamıza, 30 hasta ve 30 sağlıklı olmak üzere toplam 60 kişi dahil edildi. Hasta grubunda cinsiyet dağılımı 4 erkek 26 kadın, kontrol grubunda 11 erkek 19 kadın şeklindeydi. Yaş dağılımı hasta grubunda 20-72 yıl, kontrol grubunda 19-68 yıl idi.

Hasta grubunun hepsinde aktif solunumsal veya kardiyak yakınma yoktu. Hasta ve kontrol grubunda ortalama bazal kalp hızı ve pik kalp hızı düzeyi (\pm standart sapma) tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastalar ve kontrollerin bazal kalp hızı ve pik kalp hızı verileri

	Hasta	Kontrol	p
Yaş	47 \pm 13,3	43,7 \pm 12,7	0,33
Bazal Kalp Hızı	95,8 \pm 15,6	94 \pm 13,2	0,63
Pik Kalp Hızı	156,9 \pm 21,4	157,1 \pm 13,9	0,96

Hasta grubunun yaş ortalaması 47 saptandı. Kontrol grubu ile anlamlı farklılık yoktu. Cinsiyet dağılımında ise hasta grubunun %86.7 si kadın, %13.3 ü erkekti

Bazal kalp hızı minimum kalp atımı 69/dk, maksimum kalp atımı 126/dk bulundu. Pik kalp hızı minimum kalp atımı 136/dk, maksimum kalp atımı 201/dk bulundu. HRR1 minimum kalp atımı 14, maksimum 102 kalp atımı bulundu. HRR2 minimum kalp atımı 22, maksimum kalp atımı 118 bulundu. HRR3 minimum kalp atımı 25, maksimum kalp atımı 126 bulundu. HRR5 minimum kalp atımı 23, maksimum kalp atımı 114 bulundu.

Kalp hızındaki düzelme indeksi, egzersiz ile ulaşılan pik kalp hızı ile egzersizin sona erişinden sonra 1,2,3 ve 5. dakikalardaki kalp hızı arasındaki fark ile hesaplandı. Bu sonuçlar 1. dakikadaki fark HRR1, 2. dakikadaki fark HRR2, 3. dakikadaki fark HRR3 ve 5. dakikadaki fark HRR5 olarak kayıt edildi. Hasta ve kontrol grubu HRR1, HRR2, HRR3 ve HRR5 dağılımları tablo 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunda Heart Rate Recovery ortalama dağılımı

	Hasta	Kontrol	P
HRR1	37,1±21,2	38,0±18,6	0,86
HRR2	52,8±20,9	53,7±17,3	0,84
HRR3	59,2±19,9	57,5±19,2	0,72
HRR5	61,8±19,1	60,7±19,9	0,81

Hasta ve kontrol grubunda HRR1, HRR2, HRR3 ve HRR5 kendi içinde karşılaştırıldı. Hasta grubunda HRR indeks değerleri kontrol grubuna göre düşük olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

HRR değerleri HRR1-2, HRR2-3, HRR3-5 olarak 3 gruba ayrıldı. Hasta ve kontrol grubunda değerlendirildi. Hasta grubunda 3 aralık kendi içinde değerlendirildiğinde anlamlı fark saptandı. Kontrol grubunda HRR1-2 aralığında anlamlı fark saptanırken diğer aralıklarda anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 8: Hasta ve kontrol grubunda HRR1-2, HRR2-3 ve HRR3-5 arasındaki fark

	Hasta	p	Kontrol	p
HRR1-HRR2	-15,6±10,4	0,000	-15,7±11,6	0,000
HRR2-HRR3	-6,4±6,3	0,000	-3,7±11,6	0,091
HRR3-HRR5	-2,6±6,1	0,027	-3,2±15,1	0,257

V TARTIŞMA

Sistemik skleroz (skleroderma) cilt ve iç organların fibrozisi ile karakterize bağ dokunun sebebi bilinmeyen sistemik bir hastalıdır. Kliniğe özgü en belirleyici özelliği cildin fibrozisi (skleroderma) olup immünolojik, mikrovasküler ve fibroproliferatif değişiklikler böbrek, akciğer, kalp ve gastrointestinal sistemde de hasara yol açabilmektedir. Sklerodermik değişiklikler ve kontraktürler morbiditeyi, iç organ tutulumları ise hem morbidite hem mortaliteyi etkilemektedir. Hastaların fizyonomisinin bozulmasının yarattığı iş gücü kayıpları ve bağımlılık psikososyal sorunları da beraberinde getirmektedir

Hastalıkla ilgili klinik olarak aşikar prezentasyon cilt tutulumu olsa da patogenetik mekanizmaların yaşamsal organlarda da sürecine devam ediyor olması hastalardaki mortalitenin en önemli sebeplerindedir. Ciddi iç organ tutulumlarında (böbrek, akciğer, kalp, gastrointestinal sistem) hasarın erken safhalarda başladığı ancak kliniğe organ disfonksiyonları sonrası yansması sonucu tedavide gecikmeye ve sağkalımda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle organ tutulumunun kötü bir prognostik belirteç olduğu genel kabul görmektedir (2).

Kardiyak tutulum sistemik skleroziste mortalitenin nedenlerinden biri olarak en önemli organ tutulumlarındanıdır. Prevalansı klinik gözlemlerde %14, otopsilerde daha yüksek bulunmaktadır (3).

Bunun da nedeni kardiyak tutulumu olan sistemik sklerozis hastalarının çoğunun asemptomatik olması veya hastaya tanı konulamamasıdır. (semptomları nonkardiyak özefageal, pulmoner, kas, iskelet sistemine ilişkilendirildiği için) (4)

Tutulum sinsice aşikar hastalığa (sistolik/diyastolik disfonksiyon, miyokardiyal iskemi, miyokardiyal hipertrofi, kalp yetmezliği, perikardiyal efüzyon, aritmi) ilerleyip yaşam kalitesinde düşmeye ve ani ölümlere neden olur. Bu nedenle hastalığın erken aşamada saptanması önemlidir. Asemptomatik tutulumu saptamada hastaların periyodik kontrolleri sırasında şikayeti olmasa bile rutin kan, idrar, ekg, transtorasik ekokardiyografi yapılması önerilmektedir. Ancak hastalığın erken aşamada bu tetkiklerle saptanması güç olması sebebiyle kardiyak MRI, SPECT nükleer görüntüleme, doku doppler görüntülemeleri ile erken tanı amaçlı çalışmalar yapılmaktadır. Ancak pahalı ve özel uzmanlık gerektiren tetkikler olması nedeniyle klinik pratikte yaygın kullanılmamaktadır (5).

Egzersiz sonrası kalp hızındaki düşüşü değerlendiren kalp hızı düzelmesi (HRR) sağlıklı ve kardiyovasküler hastalığı olan insanlarda otonomik aktiviteyi değerlendiren basit bir yöntemdir ve mortaliteyi öngörmeye güçlü bir indekstir.

HRR indeksinde bozulmanın kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalitede güçlü ve bağımsız bir prediktör olduğunu, kardiyak otonomik disfonksiyonun inflamasyonla giden hastalarda önemli bir prognostik faktör olabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde bununla ilgili yapılmış birçok çalışma vardır. Örneğin; Ardic ve arkadaşlarının sarkoidozlu hastalarda yaptığı bir çalışmada HRR'nin kontrol grubuna göre azaldığı saptanmış, bunun aritmi ve ani kardiyak ölümleri öngörmeye önemli olabileceği üzerinde durulmuştur (7).

Kaya ve arkadaşlarının ankilozan spondilitli hastalarda yaptığı bir çalışmada görünürde aktif hastalığı ve kardiyak tutulumu olmayan hastalarda HRR'nin azaldığı, bunun kardiyak otonomik disfonksiyonu göstermede basit bir araç olarak kullanılabileceği söylenmiştir (9).

Louthrenoo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise sistemik lupus eritematozuslu hastalarda sempatik disfonksiyon ön planda iken romatoid artritli hastalarda parasempatik disfonksiyonun ön planda olduğundan bahsedilmektedir (8).

Bazı çalışmalarda istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmamıştır. Örneğin; Balta ve arkadaşlarının hafif orta derece hastalığa sahip psöriazisli bireylerde yaptığı bir çalışmada HRR (kalp hızı toparlanma indeksi)'nin kontrol grubuna göre anlamlı farklılığa sahip olmadığı bulunmuştur (10).

Bazı çalışmalarda ise tam tersi sonuçlar elde edilmiştir. Örneğin; Imai ve arkadaşlarının atletler ve kalp yetmezliği hastalarını karşılaştırdığı bir çalışmada vagal reaktivasyon aracılığıyla olan HRR 30. saniyesinin atletlerde kalp yetmezliği hastalarının tam tersine hızlandığı rapor edilmiştir (11).

Vivekananthan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sol ventrikül fonksiyonu, egzersiz kapasitesi ve koroner arter hastalığının anjiyografik şiddeti göz önüne alındığında bile HRR'nin bütün bunlardan bağımsız bir mortalite belirleyicisi olduğunu düşündürmektedir (77).

Uğur Nadir Karakulak ve arkadaşlarının yaptığı 35 sistemik sklerozisli hastayı içeren çalışmada ise HRR değerleri kontrol grubuna göre hasta grubunda azalmış ve SSc grubunda difüz ve sınırlı grup karşılaştırıldığında ise benzer bulunmuştur. Yine iki grupta bazal kalp hızı ve pik kalp hızları benzer iken HRR indekslerini SSc li hastalarda azalmış olması Sscli hastalarda otonomik disfonksiyon varlığının

göstergesi olabileceğini düşündürmüştür. Dışlama kriterlerinin fazlalığı, hasta sayısının kısıtlılığı ve azalma saptanan grupun uzun dönem kardiyovasküler sonuçlarıyla ilgili veri olmaması nedeniyle çalışma sonuçlarının tüm SSc hastalarına generalize edilmemesi gerektiği de belirtilmiştir (78).



VI SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda retrospektif olarak aktif solunum veya kardiyak yakınması olmayan uygun yaş ve cinsiyet dağılımında sistemik sklerozisli hastaların bazal kalp hızları, egzersiz sonrası pik kalp hızları, Efor testlerinde Heart Rate Recovery indekslerini değerlendirdik.

HRR'nin hızlı fazı için en çok kullanılan göstergeler egzersiz sonrası 30. saniye veya 1. dakikadır; normal kişilerde egzersiz sonrası ilk 30 saniye içinde hızlı bir düşüş sonra ise daha yavaş bir düşüş gözlenir. Hızlı fazın temel belirleyicisi parasempatik reaktivasyondur. Bizim çalışmamızda bazal kalp hızları ve pik kalp hızları her iki grupta da benzerdi. 1. dakika HRR değerlerinde hasta ve kontrol grubunda anlamlı fark saptamadık.

Birçok araştırmacı tarafından egzersiz sonrası 1. dakikada hasta hala ayakta iken kalp hızının ≥ 12 atım düşüş gösterememesini anormal HRR olarak tanımlamıştır ve bunun mortalite ile ilişkili bağımsız bir prediktör olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda 1 vaka hariç kalp hızındaki düşme 1. dakikada >20 atım olup kalp hızındaki düzelmeye devam ettiği 2., 3.ve 5. dakikalarda da bu durum korunmuştur.

İstirahat sırasında normal kalp hızını sürdürmede parasempatik sistem etkisi hakim iken egzersiz durumunda parasempatik çekilme ve sempatik sistem aktivasyonu ile kalp hızı artırılır. Egzersizin bırakılması ile kalp hızı normale döndürülmeye çabalanır. Bunun için ilk ve hızla parasempatik sistem reaktif olarak kalp hızı üzerinde düzelmeye başlar. Daha sonraki aşamalarda ise parasempatik sistem etkisi sürüyor olsa da sempatik sistemin regresyonu azalarak geç aşamada sempatik sistem etkili hale gelir. Bu görüş yapılan çalışmalarda egzersiz sonrası ikinci dakikadaki plazma norepinefrin düzeyindeki sabit kalışı hatta daha yüksek oluşu ile desteklenmiştir.

Yaptığımız çalışmada HRR indekslerinde hasta ile kontrol grubu arasında farklılık saptamamıştık. Özellikle sempatik sistemin yönettiği 1-5. dakikalar arasındaki farklılıkları HRR 1-2, HRR2-3 ve HRR3-5 olarak hasta ve kontrol grubunda değerlendirdiğimizde ise HRR2-3 ve HRR3-5 kontrol grubunda anlamlı fark bulunmazken hasta grubunda anlamlı farklılıkların olması kalp hızının normale dönme sürecinde sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengesizlik (otonomik

disfonksiyon) veyahut aşırı sempatik aktivasyon ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

SSc'te otonomik disfonksiyonun yaygın olduğu düşünölmekle birlikte hasta sayısı kısıtlılığı ve konuyla ilgili yeterli çalışma olmaması sebebiyle bu hastalardaki sempatik sistemde etkilenme, otonomik disfonksiyon ve bunların kardiyovasköler sonlanımları üzerine daha çok çalışma yapılması gerekliliği doğmaktadır.



VII ÖZET

Sistemik skleroziste direk veya indirek yollarla kalp tutulumu olabilmekte ve çoğunlukla sessiz seyretmektedir. Miyokard, ileti sistemi, endokard, perikard, kapaklar, koroner arterler yani kalple ilgili tüm yapılar sistemik skleroziste tutulabilmektedir (4).

Erken evrede asemptomatik olması hastalığın ilerlemesine neden olmaktadır. Bu nedenle kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi ve ani kardiyak ölüm riskinin öngörülmesi çok önemlidir (5).

Egzersiz sonrası kalp hızı toparlanma indeksi (HRR), kardiyak otonomik aktivitenin sağlıklı ve kardiyovasküler hastalığı olan kişilerde belirlenebilmesine yarayan basit bir ölçümdür. Mortaliteyi belirlemede güçlü bir indeks olup son zamanlarda üzerinde daha çok çalışılmaya başlanmıştır (6).

Bizim çalışmamızın amacı sistemik sklerozisli hastalarda kontrol grubu ile egzersiz sonrası kalp hızındaki düzelmelerin karşılaştırılmasıydı.

Retrospektif incelediğimiz aktif solunum veya kardiyak yakınması olmayan sistemik sklerozisli hastaların Efor testlerinde HRR indekslerini değerlendirdik. Hasta grubunda kontrol grubuna göre HRR'de azalma olsa da istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. HRR1-HRR5 arası ani azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu. HRR'nin 1-5. dakika arasında çıkan anlamlı farklılık ise sistemik sklerozisli hastalarda sadece vagus disfonksiyonu değil aynı zamanda sempatik sistemde de etkilenme olabileceğini düşündürmüştür.

Egzersiz sonrası kalp hızı toparlanma döneminde 1-5. dakikalar arasını özellikle sempatik sistemin yönettiği düşünülürse sistemik sklerozisli hastalarda sempatik sistem aşırı aktivasyonu ve disfonksiyonu üzerine daha çok çalışma yapılması gerekmektedir. Çalışmamız ile elde ettiğimiz sonuçlar, yapılacak çalışmalar ile birlikte ileride hastalığın erken tanı ve tedavisine yardımcı olacaktır.

Anahtar kelimeler; Sistemik sklerozis, Heart rate recovery, Kardiyak otonomik aktivite, Vagus tutulumu, Sempatik sistem disfonksiyonu

VIII ABSTRACT

In systemic sclerosis, cardiac complications can be seen direct or indirect way and they are mostly asymptomatic. All structures in the heart such as, myocardium, conductory system, endocardium, pericardium, cardiac valves, can be affected in systemic sclerosis (4). Therefore, it is important to evaluate the cardiovascular risk and predicting the risk of sudden cardiac death (5).

Heart rate recovery (HRR) is a simple test used to determine the cardiac autonomic activity in patients with cardiovascular disease and healthy subjects. It is a reliable index to determine mortality and there are many different studies about this subject recently. (6)

We aimed to compare the heart rate recovery indices between patients with systemic sclerosis and control subjects.

According to our findings there was a reduction in systemic sclerosis patients without active respiratory disease or frank cardiac involvement compared to control subjects in heart rate from the rate at peak exercise to the rate at the 1st (HRR1) minute after the cessation of exercise stress testing, but findings were not statistically significant.

In our study, there was a notable decrease in HRR in patients compared to control subjects and the sudden decrease between HRR1 and HRR5 was statistically significant.

The significant sudden decrease between HRR1 and HRR5 shows that there is a dysfunction in not only in vagus but also in sympathetic system. Considering, the sympathetic system is more effective between HRR1 and HRR5, there should be more studies about dysfunction of sympathetic system in systemic sclerosis. In the future, our findings with other studies will aid to disease's early diagnosis and treatment.

Keywords; Systemic sclerosis, Heart rate recovery, Cardiac autonomic activity, vagus dysfunction, sympathetic system dysfunction

IX KAYNAKÇA

1. Sakkas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2005; 38: 113-116.
2. Steen VD et al. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000 Nov;43(11):2437-44.
3. Oram S et al. The heart in scleroderma *Br Heart J.* 1961 May; 23(3): 243–259.
4. Follansbee WP. The cardiovascular manifestations of systemic sclerosis (scleroderma). *Curr Probl Cardiol.* 1986 May;11(5):241-98.
5. Foocharoen C et al. Asymptomatic cardiac involvement in Thai systemic sclerosis: prevalence and clinical correlations with non-cardiac manifestations *Rheumatology (Oxford).* 2015 Sep;54(9):1616-21.
6. Peçanha T et al. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2014 Sep;34(5):327-39.
7. Ardic I et al. Impaired heart rate recovery index in patients with sarcoidosis. *Chest,* 2011. 139(1): p. 60-8.
8. Louthrenoo W. et al. Cardiovascular autonomic nervous system dysfunction in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *QJM,* 1999. 92(2): p. 97-102.
9. Kaya MG et al. Abnormal heart rate recovery on exercise in ankylosing spondylitis. *International Journal of Cardiology* 169 (2013) 215–218.
10. Balta I et al. Heart rate recovery index in patients with psoriasis. *Med Princ Pract,* 2014. 23(2): p. 192.
11. Imai K et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol,* 1994. 24(6): p. 1529-35.
12. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nature reviews Rheumatology* 2012;8:42.
13. Reveille JD. Ethnicity and race and systemic sclerosis: how it affects susceptibility, severity, antibody genetics, and clinical manifestations. *Curr Rheumatol Rep.* 2003 Apr;5(2):160-7.

14. Allanore Y, Wipff J, Kahan A, Boileau C. Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2007;74:577-83.
15. Dieude P, Boileau C, Allanore Y. Immunogenetics of systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews* 2011;10:282-90.
16. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000;1-12: 520-526 .
17. Dospinescu P et al. Environmental Risk Factors in Systemic Sclerosis *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):179-183.
18. Veltman G, Lange CE, Jühe S, Stein G, Bachner U. Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 246: 6-17 .
19. Itoh M, Yanaba K, Kobayashi T, Nakagawa H. Taxane-induced scleroderma. *Br J Dermatol*. 2007 Feb;156(2):363-7.
20. Wollheim FA. Review Classification of systemic sclerosis. *Rheumatology* 2005;44:1212–1216.
21. Saketkoo LA, Distler O. Is there evidence for vasculitis in systemic sclerosis? *Current rheumatology reports* 2012;14:516-25. .
22. Herrick AL et al. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nature reviews Rheumatology* 2012;8:469-79.
23. Wei J, Bhattacharyya S, Tourtellotte WG, Varga J. Fibrosis in systemic sclerosis: emerging concepts and implications for targeted therapy. *Autoimmunity reviews* 2011;10:267-75.
24. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15:202.
25. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in fortyeight patients. *Arthritis Rheum* 2000; 43:444 .
26. Meimer FM et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1355-60. .
27. Avouac J 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 Mar;70(3):476-81.
28. Minier T et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a

- pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Dec;73(12):2087-93.
29. Krieg T et al. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48 Suppl 3:iii14-8.
30. Black CM. Measurement of skin involvement in scleroderma. *J Rheumatol* 1995; 22:1217 .
31. Forbes A et al. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis *Rheumatology* 2008;48:iii36–iii39.
32. Assandri R et al. Development of systemic sclerosis in patients with autoimmune hepatitis: an emerging overlap *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016 Summer;9(3):211-9.
33. Tyndall AJ 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;69:1809-15.
34. SJ Y et al. Prevalence of Pulmonary Arterial Hypertension in Korean Adult Patients with Systemic Sclerosis: Result of a Pilot Echocardiographic Screening Study. *J Cardiovasc Ultrasound*. 2016 Dec;24(4):312-316. doi: 10.4250/jcu.2016.24.4.312. Epub 2016 Dec 28.
35. Perosa F et al. Subspecificities of anticentromeric protein A antibodies identify systemic sclerosis patients at higher risk of pulmonary vascular disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Jun;95(25):e3931.
36. Takahashi K et al. Mean pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in connective tissue disease associated with interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2016; 16: 55.
37. Lambova S et al. Cardiac manifestations in systemic sclerosis *World J Cardiol* 2014 September 26; 6(9): 993-1005.
38. Steen VD et al. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1988 Feb;31(2):196-203.
39. Doran J et al. Biomarkers in systemic sclerosis *Rheumatology* 2008;47:v36–v38.
40. Salazar GA et al. Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2015 June ; 44(6): 680–686.

41. Allanore Y, Borderie D. Correlation of serum collagen I carboxyterminal telopeptide concentrations with cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003;30:68–73.
42. Istok R et al. Increased urinary pyridinoline cross-link compounds of collagen in patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon *Rheumatology* 2001;40:140–6.
43. Sampaio Barros MM et al. Low vitamin D serum levels in diffuse systemic sclerosis: a correlation with worst quality of life and severe capillaroscopic findings *Rev Bras Reumatol*. 2016 Apr 19. pii: S0482-5004(16)30016-X.
44. Atteritano M, Santoro D, Corallo G, Visalli E. Skin Involvement and Pulmonary Hypertension Are Associated with Vitamin D Insufficiency in Scleroderma. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17(12), 2103.
45. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. Best practice & research *Clinical rheumatology* 2008;22:1093-108 .
46. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2008;58:3902-12.
47. Karayusuf L. Evaluation of Association Between Capillaroscopic Findings and Organ Involvements in Systemic Sclerosis Patients. Hacettepe University Internal Medicine Department, Speciality Thesis, Ankara, 2013.
48. Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized doublebl ind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996; 35:364. .
49. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1351. .
50. Derk CT, Grace E, Shenin M, et al. A prospective openlabel study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:1595 .

51. Le EN, Wigley FM, Shah AA, et al. Longterm experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1104.
52. Herrick AL et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):775-82.
53. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000956.
54. Surwit RS, Gilgor RS, Allen LM, Duvic M. A doubleblind study of prazosin in the treatment of Raynaud's phenomenon in scleroderma. *Arch Dermatol* 1984;120:32931.
55. Hudson M, Baron M, Tatibouet S et al. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis-results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum.* 2014; 43(5):666–672.
56. Champion HC et al. The Heart in Scleroderma *Rheum Dis Clin North Am.* 2008 Feb; 34(1): 181–viii.
57. Gargiulo P, Marsico F, Parente A, Paolillo S. Ischemic heart disease in systemic inflammatory diseases. An appraisal. *Int J Cardiol.* 2014 Jan 1;170(3):286-90.
58. Nussinovitch U, Shoenfeld Y. Atherosclerosis and macrovascular involvement in systemic sclerosis: myth or reality. *Autoimmun Rev.* 2011 Mar;10(5):259-66. .
59. Belch JJ, McSwiggan S, Lau C. Macrovascular disease in systemic sclerosis: the tip of an iceberg? *Rheumatology (Oxford).* 2008 Oct;47 Suppl 5:v16-7. .
60. Butorus GS et al. Non-invasive assessment of early cardiac involvement in systemic sclerosis *Postgraduate Medical Journal* (1985) 61, 679-684 .
61. Pieroni M et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Feb;43(4):526-35.
62. Faludi R et al. Five-year follow-up of left ventricular diastolic function in systemic sclerosis patients: Determinants of mortality and disease progression *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Oct;44(2):220-7.
63. Nakajima K, Taki J, Kawano M, et al. Diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT: an early sign of cardiac involvement. *J Nucl Med* 2001;42:183. .

64. Vemulapalli S et al. Prevalence and risk factors for left ventricular diastolic dysfunction in a scleroderma cohort *Scandinavian Journal of Rheumatology* 16 Sep 2016.
65. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:841.
66. Follansbee WP, Curtiss EI et al. The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. *Am J Med.* 1985 Aug;79(2):183-92.
67. Varga J, Denton CP, Wigley FM. *Scleroderma*. New York Springer, 2012: 361-371; 373-395.
68. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48 Suppl 3:iii45-8.
69. Montagnana M, Lippi G, Volpe A, Salvagno GL, Biasi D, Caramaschi P, Cesare Guidi G. Evaluation of cardiac laboratory markers in patients with systemic sclerosis. *Clin Biochem.* 2006 Sep;39(9):913-7. Epub 2006 Apr 21. .
70. Ferri C, Bernini L, Bongiorno MG, Levorato D, Viegi G, Bravi P, Contini C, Pasero G, Bombardieri S. Noninvasive evaluation of cardiac dysrhythmias, and their relationship with multisystemic symptoms, in progressive systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum.* 1985 Nov;28(11):1259-66.
71. Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. *Eur Heart J.* 2004 Nov;25(21):1940-65.
72. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, de Groote P, Lamblin N, Devos P, Hatron PY, Beregi JP, Hachulla E. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009 Dec;68(12):1878-84.
73. Medsger TJ, Masi A. Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. *Send to J Chronic Dis.* 1973 Oct;26(10):647-60.
74. Komocsi A et al The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jun;51(6):1027-36. .
75. Sampaio Barros PD et al. Recommendations for the management and treatment of systemic sclerosis. *Rev Bras Reumatol.* 2013 May-Jun;53(3):258-75.

76. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, et al. Autonomic Nervous System Interaction With The Cardiovascular System During Exercise. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006 Mar-Apr;48(5):342-62.
77. Vivekananthan DP et al. Heart rate recovery after exercise is a predictor of mortality, independent of the angiographic severity of coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Sep 3;42(5):831-8.
78. Karakulak UN et al. Assessment of Cardiac Autonomic Nervous System Involvement in Systemic Sclerosis via Exercise Heart Rate Recovery *Med Princ Pract* 2015;24:17–22.

