

T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



UZMANLIK TEZİ

SİSTEMİK SKLEROZDA CİLT TUTULUMUNUN YAŞAM KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Batuhan TUNALI

Danışman

Doç. Dr. Özgür Soysal GÜNDÜZ

MANİSA

2024

BATUHAN

TUNALI

SİSTEMİK SKLEROZDA CILT TUTULUMUNUN YAŞAM KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI

2024

T.C.

MANİSA CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



UZMANLIK TEZİ

**SİSTEMİK SKLEROZDA CİLT TUTULUMUNUN YAŞAM KALİTESİ
ÜZERİNE ETKİLERİ VE İLİŞKİLİ FAKTÖRLERİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Batuhan TUNALI

Danışman

Doç. Dr. Özgür Soysal GÜNDÜZ

MANİSA

2024

TAAHHÜTNAME

Bu tezin Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalında akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin referans gösterilerek tezde yer aldığını, tamamen kendi çalışmam olduğunu, her alıntıya kaynak gösterdiğimi, tezin yazımında akademik ve etik kurallara aykırı herhangi bir yapay zeka ve program kullanmadığımı beyan ederim.

İmza

Batuhan Tunalı

TEŞEKKÜR

Bu tezi tamamlama sürecinde bana destek olan, bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan herkese en içten teşekkürlerimi sunmak isterim. Öncelikle, çalışmalarım boyunca bilimsel rehberliği ve ilham veren liderliği ile yolumu aydınlatan Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Timur Pırıldar'a,

Her adımda bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren değerli danışmanım Doç. Dr. Özgül Soysal Gündüz'e, her zaman güvenen ve profesyonel desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. İrem Şahinoğlu'na,

Uzmanlık eğitimimde bilgi ve desteklerini esirgemediğim eğitimime katkı sağlayan saygıdeğer tüm hocalarıma,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarıma,

Bu zorlu süreçte manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen aileme ve canım kardeşime

Özellikle, her an yanımda olarak sevgisi, sabrı ve anlayışıyla bana güç veren biricik eşim Dr. Fatma Nur Çınar Tunalı'ya, teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Batuhan TUNALI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	V
İÇİNDEKİLER	VI
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	VII
TABLO LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİL ve FİĞÜR LİSTESİ	VIII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT	XI
GİRİŞ VE AMAÇ	15
I. GENEL BİLGİLER.....	16
1.1. SİSTEMİK SKLEROZ	16
1.1.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ.....	16
1.1.2. ETİYOLOJİ.....	17
1.1.3. PATOGENEZ.....	19
1.1.3.1. ENDOTEL HASARI.....	20
1.1.3.2. İNFLAMASYON	21
1.1.3.3. FİBROZİS	22
1.1.4. TANI KRİTERLERİ	24
1.1.5. KLİNİK SINIFLANDIRMA	25
1.1.6. KLİNİK BULGULAR.....	26
1.1.6.1. RAYNAUD FENOMENİ.....	26
1.1.6.2. CİLT TUTULUMU	26
1.1.6.3. PULMONER TUTULUM.....	27
1.1.6.4. KARDİYAK TUTULUM.....	28
1.1.6.5. GASTROİNTESTİNAL TUTULUM.....	29
1.1.6.6. RENAL TUTULUM	30
1.1.6.7. MUSKULOSKELETAL TUTULUM	31
1.1.7. TEDAVİ.....	31
1.2. YAŞAM KALİTESİ	32
II. GEREÇ VE YÖNTEM	34
2.1. MATERYAL	34
2.2. YÖNTEM	35
2.3. İSTATİKSEL ANALİZ.....	37
2.4. ETİK STANDARTLAR.....	37
III. BULGULAR.....	38
IV. TARTIŞMA	45
V. SONUÇ VE ÖNERİLER	48
VI. EKLER.....	49
VII. Kaynakça.....	51

KISALTMALAR VE SİMGELER

- ACA:** Anti sentromer antikor
ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACR: American College of Rheumatology
CRP: C-reaktif protein
CMV: Sitomegalovirüs
CREST: Kalsinoz, Raynaud fenomeni, Özofageal dismotilite, Sklerodaktili, Telanjiektazi
dcSSc: Difüz kutanöz sistemik skleroz
DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
EBV: Epstein Barr virüs
EScSG: European Scleroderma Study Group
ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı
ECM: Ekstrasellüler matriks
EULAR: European League Against Rheumatism
FVC: Fonksiyonel vital kapasite
GIS: Gastrointestinal sistem
GÖR: Gastroözofageal reflü hastalığı
HLA: İnsan lökosit antijeni
YRBT: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
İPF: İdiopatik pulmoner fibrozis
ICAM-1: İnterselüler hücre adezyon molekülü-1
KKB: Kalsiyum kanal blokeri
lcSSc: Limitli kutanöz sistemik skleroz
MHC: Majör histokompatibilite kompleksi
mRSS: Modifiye Rodnan cilt skoru
PAB: Pulmoner arter basıncı
PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PPI: Proton pompa inhibitörü
RVD: Restriktif ventilatuar defekt
SİYK: Sağlık ilişkili yaşam kalitesi
SF-36: Short Form-Yaşam Kalitesi Ölçeği
SLE: Sistemik lupus eritematozus
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler İçin İstatistik Programı)
SRK: Sistemik skleroz renal kriz
SSc: Sistemik skleroz
SVT: Supraventriküler taşikardi
TGF-β: Transforme edici büyüme faktörü-beta
UIP: Usual interstisyel pnömoni
YK: Yaşam kalitesi
VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
VT: Ventriküler taşikardi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 SSc ilişkili çevresel etmenler	18
Tablo 2 ACR&EULAR kriterleri	24
Tablo 3 Hastaların Demografik Özellikleri	38
Tablo 4 Hastaların Laboratuvar parametreleri.....	39
Tablo 5 Hastaların Klinik Özellikleri.....	39
Tablo 6 SSc alt gruplarına göre mRSS ve diğer skorların karşılaştırılması.....	40
Tablo 7 mRSS, SSPRO, HAQ Pearson korelasyon tablosu	41
Tablo 8 SSPRO ve HAQ korelasyonu	41
Tablo 9 Demografik ve Laboratuvar verilerinin mRSS, SSPRO ve HAQ ile karşılaştırmalı tablosu	42
Tablo 10 Klinik bulguların mRSS, SSPRO ve HAQ ile karşılaştırmalı tablosu	43
Tablo 11 lcSSc hastalarında anti-Sm/RNP pozitifliğine göre mRSS, SSPRO ve HAQ skorları	44

ŞEKİL ve FİGÜR LİSTESİ

Şekil 1 SSc patofizyolojisinin diyagramı	19
şekil 2 Modifiye Rodnan cilt skorlaması	36
şekil 3 HAQ anketi	49
şekil 4 SSPRO anketi.....	50

ÖZET

Uzmanlık Tezi

Batuhan TUNALI,

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Danışman:

Doç. Dr. Özgül Soysal GÜNDÜZ

Giriş: Sistemik skleroz (SSc) vaskülopati, fibrozis ve immün disregülasyonla karakterize nadir görülen bir romatolojik hastalıktır. Deri SSc’de en sık tutulan organdır. Cilt tutulumunu değerlendirmek için genellikle modifiye Rodnan cilt skorlaması (mRSS) kullanılır. Çalışmamızda cilt tutulumunu etkileyen faktörleri ve hastaların deri durumu algısını detaylıca incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamız Manisa Celal Bayar Üniversitesi İç Hastalıkları Romatoloji Polikliniğine başvuran 66 SSc hastası üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların cilt tutulum düzeyi mRSS ile değerlendirildi. Cilt tutulumunun hayat kalitesine olan etkileri Scleroderma Skin Patient-Reported Outcome (SSPRO) Türkçe anketi ile değerlendirildi. Genel yaşam kalitesindeki değişim Health Assessment Questionnaire Türkçe anketi ile değerlendirildi. Hastaların demografik bilgileri, klinik özellikleri, antikor profilleri ve organ tutulumları kaydedildi.

Bulgular: Hastaların 62’si (%93,9) kadın, 4’ü (%6,1) erkekti ve yaş ortalamaları $54,9 \pm 10,3$ hastalık süresi ortalaması $9,3 \pm 6,21$ yıldır. Hastaların büyük çoğunluğu lcSSc (%62,1) alt tipine sahipti. Ortalama MRSS dcSSc’de anlamlı olarak daha yüksekti (27,7 vs. 15,6; $p < 0.001$). SSPRO ve HAQ skorları dcSSc hastalarında lcSSc’ye kıyasla daha yüksek bulundu (SSPRO: 63,08 vs. 44,9, $p = 0.001$; HAQ: 1,09 vs. 0,61, $p = 0.001$). MRSS ile SSPRO ve HAQ arasında orta düzeyde pozitif korelasyonlar gözlemlendi (sırasıyla $R = 0.538$ ve $R = 0.506$, $p < 0.001$). Anti-Sc170 pozitifliği, daha yüksek MRSS, SSPRO ve HAQ skorları ile ilişkili bulunurken, Anti-Sm/RNP pozitifliği daha düşük skorlarla ilişkilendirildi. Klinik bulgular arasında telanjiektazi ve PAH, yaşam kalitesi skorlarını önemli ölçüde etkiledi.

Sonuç: Cilt tutulumu yaşam kalitesini önemli derecede etkilemektedir. Bunun değerlendirilmesinde mRSS klinisyen bağımlı olması ve kişilerin hastalığı üzerindeki algısı ve yükünü yansıtmada yetersiz kalmaktadır. Cilt tutulumun yaşam kalitesini yansıtması adına geliştirilmiş SSPRO gibi anketler bize hastalık yükünü belirlememizde yardımcı olarak günlük pratikte daha sık kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: sistemik skleroz, fibrozis, cilt tutulumu, hayat kalitesi, SSPRO Türkçe anket

2024, 61 sayfa



ABSTRACT

Specialist Thesis

Batuhan TUNALI

**Manisa Celal Bayar University Faculty of
Medicine Department of Internal Medicine**

Supervisor:

Doç. Dr. Özgül Soysal GÜNDÜZ

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is a rare rheumatologic disease characterized by vasculopathy, fibrosis, and immune dysregulation. Skin is the most frequently affected organ in SSc. To assess skin involvement, the modified Rodnan skin score (mRSS) is commonly utilized. In our study, we aimed to thoroughly investigate the factors influencing skin involvement and the patients' perception of their skin condition.

Materials and Methods: Our study was conducted on 66 patients with SSc who applied to the Rheumatology Outpatient Clinic of the Internal Medicine Department at Manisa Celal Bayar University. The extent of skin involvement in patients was assessed using the modified Rodnan skin score (mRSS). The impact of skin involvement on quality of life was evaluated with the Turkish version of the Scleroderma Skin Patient-Reported Outcome (SSPRO) questionnaire. Changes in overall quality of life were assessed using the Turkish version of the Health Assessment Questionnaire. Demographic information, clinical characteristics, antibody profiles, and organ involvement of the patients were recorded.

Results: Of the patients, 62 (93.9%) were female, and 4 (6.1%) were male, with a mean age of 54.9 ± 10.3 years and a median disease duration of 9.3 ± 6.21 years. The majority of patients had the limited cutaneous SSc (lcSSc) subtype (62.1%). The mean MRSS was significantly higher in diffuse cutaneous SSc (dcSSc) compared to lcSSc (27.7 vs. 15.6; $p < 0.001$). SSPRO and HAQ scores were found to be higher in dcSSc patients than in lcSSc patients (SSPRO: 63.08 vs. 44.9, $p = 0.001$; HAQ: 1.09 vs. 0.61, $p = 0.001$). Moderate positive correlations were observed

between MRSS and both SSPRO and HAQ ($R=0.538$ and $R=0.506$ respectively, $p<0.001$). Anti-Scl70 positivity was associated with higher MRSS, SSPRO, and HAQ scores, whereas Anti-Sm/RNP positivity was associated with lower scores. Among clinical findings, telangiectasia and pulmonary arterial hypertension (PAH) significantly impacted quality of life scores.

Conclusion: Skin involvement significantly affects the quality of life. While mRSS is clinician-dependent and may fall short in reflecting patients' perception and burden of the disease, questionnaires like the SSPRO, designed to mirror the impact of skin involvement on quality of life, can be more frequently utilized in daily practice to help us determine the disease burden.

Keywords: systemic sclerosis, fibrosis, skin involvement, quality of life, SSPRO Turkish questionnaire

2024, 61 pages

GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik sklerozis (SSc) cilt ve iç organların etkilendiği fibrozis ve vaskülopati ile seyreden İmmün sistemin disregülasyonu ile ilişkili romatolojik bir hastalıktır [1]. Cilt fibrozisi çoğu hastada çeşitli derecelerde görülür ve SSc'un en belirgin özelliğidir. Ekstremitelerde distalden başlayarak sadece elleri tutabileceği gibi proksimale doğru ilerleyerek tüm ciltte de tutulum yapabilir. Cilt tutulumu hastayı emosyonel, fiziksel ve sosyal açıdan etkileyerek hayat kalitesinde önemli derecede azalmaya neden olmaktadır [2]. Cilt bulgularını değerlendirmek için genellikle modifiye Rodnan Cilt Skorlaması (mRSS) kullanılır [3]. Ciltteki fibrozis şiddeti ve dağılımını mRSS ile değerlendirilebilirken psikolojik ve fonksiyonel değişiklikleri belirlemede yeterli olamamaktadır. Mortalite ile mRSS arasında güçlü ilişki olduğu bulunmuştur fakat psikososyal değişiklikler ile olan ilişkisi zayıf bulunmuştur [4] [5]. Cilt tutulumu hastada günlük işlerini etkileyen fonksiyon kayıplarına, mental ve sosyal problemlere neden olabilmektedir. Örneğin sadece parmakların etkilendiği ciddi fibrozis ile bilateral el fonksiyonları azalabilir veya hastanın sadece yüzünde olan cilt sertliği mimiklerin azalması, yemek yemenin zorlaşması hastanın mental ve sosyal açıdan sıkıntılar yaşamasına neden olabilir [6] [7], bu yüzden hayat kalitesindeki değişikliklerin detaylıca değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Hastalık ilişkili hayat kalitesinin daha iyi değerlendirebilmek için hasta bildirim ölçütleri (HBÖ) sıklıkla kullanılmaktadır. SSc'da çok sayıda HBÖ olmasına karşın organ spesifik HBÖ'ler daha az karşımıza çıkmaktadır. SSc hastalarındaki deri tutulumu ilişkili hayat kalitesindeki değişiklikleri ölçmek için SSPRO ölçütü Man ve ark. tarafından 2017 yılında geliştirilmiştir [8]. Geçerliliği ve güvenilirliği oldukça yüksek bulunmuştur. SSPRO ölçütünün klinik kullanımı ile ilgili Sarı ve ark. yaptığı validasyon çalışması haricinde ülkemizde SSc hastaları üzerinde yapılmış çalışma bulunmamaktadır [9]. Çalışmamızda SSc tanılı hastaların cilt tutulumlarının günlük hayatına ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini ve bunları etkileyen faktörlerin araştırılması planlanmıştır.

I. GENEL BİLGİLER

1.1. SİSTEMİK SKLEROZ

1.1.1. TANIM VE EPİDEMİYOLOJİ

Sistemik sklerozis mikrovasküler hasar, immün sistemde disregülasyon ve başta deri olmak üzere çoklu organ fibrozisi ile seyreden otoimmün bir hastalıktır [10]. SSc kadınlarda erkeklere göre 5 kat daha sık görülmekte olup prevalansı da coğrafi bölgelere göre değişiklik göstermektedir. Prevalansı en az olarak Asya bölgesinde 100.000'de 6.8 Avrupa'da 100.000'de 14.8, en sık ise Kuzey Amerika'da 100.000'de 25,9 bulunmuştur. Dünya üzerinde genel prevalans ise 100.000'de 17.6 bulunmuştur [11]. Asya'da insidansı 100.000'de 0.9, Avrupa'da 100.000'de 1.6, Kuzey Amerika'da 2.0 bulunmuş olup dünya genelinde insidansı 100.000'de 1.4 bulunmuştur [11]. Siyahi ırkta SSc insidansı daha yüksek olup 2020'de yapılan bir araştırmada Afrika kökenli Amerikalılarda SSc ile ilişkili olabilecek 2 yeni HLA aleli saptanmıştır [12] [13].

SSc mortalitesi sağlıklı popülasyona göre yüksek olup 22 çalışmayı baz alan bir meta-analizde standardize mortalite oranı (SMO) 2.8 bulunmuştur. SMO erkeklerde sayısal olarak yüksek olsa da kadınlara kıyasla (3.5 (2.9– 4.2), 2.9 (2.5–3.4)) önemli bir fark saptanmamıştır. Alt tiplerinde ise difüz tutulumun sınırlı tutulumla kıyasla SMO'nun önemli derecede yüksek (4.9 (3.9–6.1), 2.0 (1.6–2.6)) olduğu görülmüştür [14]. SSc hastalarında ölümler organ tutulumlarına göre değişmekte olup günümüzde daha çok interstisyel akciğer hastalığı (IAH) ve pulmoner hipertansiyon (PH) kaynaklıdır [15]. Kalp yetmezlikleri ve aritmiler de SSc hastalarında diğer önemli ölüm nedenlerindedir [4].

Hastalığın prognozuyla ilgili yapılan bir meta-analiz çalışmasında hastalığın başlangıç yaşı, erkek cinsiyet, siyahi ırk, difüz kutanöz alt tipi (dcSSc), anti-topoizomerez-1 (ATA) antikör pozitifliği, kardiyak ve renal tutulum, İAH, PH ve hastalık ilişkili malignite gelişmesi kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [16].

1.1.2. ETİYOLOJİ

SSc henüz tamamen aydınlatılmamış kompleks bir etiyojolojiye sahip olup genetik ve çevresel faktörler, mikrokimerizm, viral ve bakteriyel ajanlar gibi pek çok etken tanımlanmıştır. Patogeneizde birden çok yolağın rol alması, kliniğın çok çeşitli olması nedeniyle tek bir genetik veya çevresel etmenle açıklanamamaktadır. Birinci derece akrabalarda SSc görülme riski sağlıklı topluma göre 13 kat artış göstermektedir [17]. Monozigotik ve dizigotik ikizlerle yapılan bir çalışmada ANA pozitifliği %90' a kadar uyum gösterirken SSc kliniğinin ortaya çıkışı monozigotik bireylerde dahi %5 civarında uyum göstermektedir [18]. Genetik uyuma rağmen bu düşük konkordans göstermesi epigenetik özelliklerin etiopatogeneizde önemli rol oynadığını göstermektedir.

Çevresel tetikleyici faktörler içerisinde silika [19], silikon, vinil klorid [20], tolüen, benzen, ksilen gibi hidrokarbonlar [21], bleomisin [22] gibi maddeler bulunmaktadır (Tablo1). L-triptofan ve MR için kontrast madde olarak kullanılan gadolinyumun bazı tiplerinin skleroderma benzeri bozukluklara yol açtığı gösterilmiştir [23]. Taksanlar veya gemsitabin gibi kemoterapilerin ve radyoterapinin de SSc tetikleyebileceği gösterilmiş olup eş zamanlı malignitesi ve SSc'ü olan hastalarda dikkat edilmelidir [24].

Tablo 1 SSc ilişkili çevresel etmenler

1 Silika, silikon ve benzerleri	
Silika tozu	Maden ve kömür işçileri Taş ocakları Taşlama atelyeleri
Meme implantları	Silikon Parafin
2 İnorganik bileşikler	
Aromatik hidrokarbonlar	Tolüen Benzen Ksilen Aromatik karışımlar (dizel vs.)
Alifatik hidrokarbonlar	
Klorlu	Vinil klorit Trikloroetilen Percloroetilen Nafta-n-hexane
Klor içermeyenler	
Epoksi resin Biyojenik aminler Üre formaldehit köpüğü	
3 İlaçlar	Bleomisin Karbidoa L-5-hidroksitriptofan Pentazosin Kokain İştah baskılayıcılar Dietilpropion Fenfluramin klor hidrat
4 Kolza yağı	
5 L-triptofan	

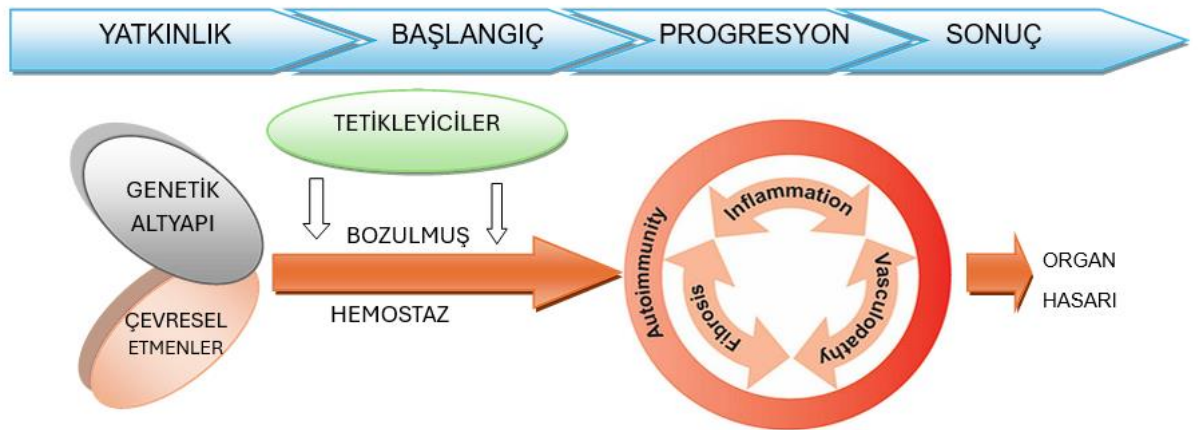
Çeşitli majör histopatolojik kompleks (MHC) ve human lökosit antijen (HLA) polimorfizmleri SSc hastalarında gösterilmiş olup etnik köken ve oto antikorlara spesifik haploitler saptanmıştır. Örneğin Avrupa kökenli Amerikalılar (EA) ve Latin kökenli Amerikalılarda (LA) DRB1*1104, DQA1*0501, DQB1*031 haploit ve DQB1 alellerini kodlayan 26. pozisyonadaki non-lösin rezidüsü (DBQ1 26 epi) SSc ile güçlü bağı gösterirken Afrikalı Amerikalılarda (AA) DRB1*0804 ve HLA-DRB1*1102 gösterilmiştir. DRB1*0804, DQA1*0501, DQB1*0301 ve DPB1*1301 alelleri ATA antikoruna ile en yüksek odds oranına (OR=14) sahipken, HLA-DRB1*0804 aleli ise anti-fibrillerin antikoruna (AFA) (OR=7.4) ve AA'larda görülmüştür. Anti-sentromer antikoruna en iyi DQB1*0501 ve DQB1*26 epi aleli ile, anti-RNA polimeraz antikoruna (ARA) ise DRB1*0404, DRB1*11 ve DQB1*03 alelleri ile EA ve LA'larda tanımlanmıştır. HLA-DPB1*1301 aleli ise hem AA ve EA kökenli hastalarda ATA pozitifliği ile ilişkili ve etnik kökenler arasındaki bağı göstermiştir [13].

Viral ve bakteriyel enfeksiyonlar moleküler taklit ile T ve B hücrelerin toleransını bozabilmektedir. Patojen ilişkili moleküler desenler (PAMPs) doğal bağışıklık sisteminin desen tanıma reseptörlerini (PRRs) sürekli uyararak immün yanıtı artırıp hücre hasarına neden olabilmektedirler. Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü (EBV), Helicobacter Pylori (HP), Parvovirüs B19, retrovirüsler benzer mekanizmalarla SSc'ü tetikleyici faktör olabilmektedirler [25].

Mikrokimerizm transplasental yolla anneye geçen fetüsün proteinlerinin gebelik sonrasında da annede saptanabilmesidir ve SSc'da otoimmüniteyi tetikleyici olabilmektedir [26]. Mikrokimerik hücrelerin MHC uyumsuzluğu annede kronik bir stimülasyona neden olarak profibrotik alloreaktif Th2 hücreleri arttırdığı düşünülmektedir [27].

1.1.3. PATOGENEZ

SSc genetik yatkınlık, epigenetik değişiklikler ve çevresel etmenlerin ortak etkileri ile kompleks bir patofizyolojiye sahiptir. Bu süreçte endotel hasarı, doku hipoksisi, uyarılan otoimmünite ve artan fibroblast aktivitesi ile fibrozisin oluşması temel komponentlerdendir. Bu noktada mekanizmayı neyi başlattığı kesin olarak bilinmemekle birlikte erken dönemde endotel hasarı ile tetiklendiği düşünülmektedir [28].



Şekil 1 SSc patofizyolojisinin diyagramı

1.1.3.1. ENDOTEL HASARI

Vasküler patolojiler immün sistemin çeşitli tetikleyici çevresel etmenler sonrasında aktivasyonu ile ortaya çıkan patolojik kaskatın temel taşıdır. Bozulan anjiyogenez ve vaskulogenez bu döngünün çıkmaza girmesine neden olmaktadır [29]. Endotel hasarıyla birlikte adhezyon moleküllerinin sentezi de artarak ve immün sistem hücreleri (T helper 2, Th17, mast hücreleri ve makrofajlar) çeşitli organlardaki perivasküler alanı infiltre ederler [30]. Endotel disfonksiyonu mezenkim-endotel değişimini aktive eder ve fibroproliferatif vasküler değişikliklere ve doku fibrozisine öncülük eder. Kronik inflamasyon interstisyel fibroblastların persiste şekilde çalışmasına ve irreversibl fibrozis gelişimine neden olur [31].

Endotel hücreleri (EH) çevresel ve otoimmün faktörlerle hasara uğraması sonucu kimisi apoptozise uğrar kimisi de aktive olarak hücrel inflamasyon moleküllerini üretimini arttırmaları. Hasarlı EH'leri neovaskülarizasyon ve vasküler remodelling bozulduğu için anormal şekilde tamir edilirler bu bozukluklarda küçük damar yapılarının progresif kaybına yol açar. Neovaskülarizasyon ve vasküler remodelling iki farklı temel prosesin birleşimidir. Anjiyogenez mevcut EH'lerinin proliferasyonu ve migrasyonu iken vaskülogenez ise kemik iliğinden gelen progenitör hücrelerin farklılaşarak yeni vasküler yapılar oluşturmasıdır. Bozulmuş anjiyogenez (anti-anjiyojenik ve pro-anjiyojenik dengelerin bozulması) ve bozulmuş vaskülogenez (kemik iliğinden progenitör kök hücrelerin sayısının azalması, dolaşıma çıkışının azalması/bozulması) kapiller dilatasyon, kapiller hasar ve arteriol darlığı gibi vasküler değişikliklere yol açar [32].

Hasar gören EH'lerin bazıları adhezyon molekülleri, kemokinler, sitokinler ve büyüme faktörlerini aşırı bir şekilde üretmeye başlarlar. Dolaşımdaki lökositler ve plateletler bağlanma, yuvarlanma, sıkı adhezyon, ekstrasvazasyon ile dokuya infiltre olmaya başlarlar. Genellikle EH'lerdeki intraselüler adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve glikolizasyon-bağımlı adezyon molekülü-1 (GlyCAM-1, bir fizyolojik L-selektin ligandı) Th2/Th17 hücreleri, makrofajlar ve mast hücrelerinin akümüasyonunu düzenlerken E-selektin ve P-selektin Th1 hücrelerinin infiltrasyonunu düzenlemektedir [33]. SSc hastalarında ICAM-1 ve GlyCAM-1 ekspresyonu baskın olup Th2 ve Th-17, mast hücreleri ve makrofajların doku infiltrasyonunu arttırmaktadır. Vasküler bütünlüğün bozulması ve kapiller dilatasyon dokuya eritrosit çıkışına neden olur ve tırnak yatağındaki kanamalara yol açar.

EH platelet aktivasyonunu intravasküler fibrin birikimini indükleyerek luminal daralma tıkanıklıklara neden olur. Endotelin-1 gibi vazokonstriktörlerin üretimindeki artış, prostasiklin ve nitrik oksit gibi vazodilatörlerin üretimindeki azalma, von Willebrand faktör (vWf) ekspresyon artışı, endotel protein C reseptör ekspresyonundaki azalma hiper koagülopatiye yol açan etmenlerdir. Plateletlerde de integrin α IIb ve glikoprotein Ib β , vWf reseptör ekspresyonu artmış olarak saptanmıştır. Fibrinolitik ve koagülasyon sistemindeki dengenin kaybolması luminal tromboz ve daralmalara neden olmakta periferel dolaşımın bozulması, inflamasyonun tetiklenmesi ve EH'nin aktive olmasına katkıda bulunmaktadır [34].

1.1.3.2. İNFLAMASYON

Doğal ve adaptif bağışıklık sisteminin anormal çalışması SSc patofizyolojisinin önemli bir diğer basamağıdır. Vaskülopati ile hasarlanan ve apoptotik artıklar oluşturan EH'leri hasar ilişkili patern molekülleri (DAMPs) salgılayarak immün hücrelerin aktive olmasını ve dokuya toplanmasını sağlarlar [35]. Adhezyon moleküllerinin up-regülasyonu ile T hücreleri, monositler, makrofaj doku infiltrasyonu daha erken dönemlerde bile saptanabilmektedir [36]. İmmün hücreler IL-4, IL-13, TGF- β gibi pro-fibrotik faktörlerin salınımından sorumludur. IL-4 ve IL-13 öncelikli olarak Th2 lenfositlerden salınır [37]. Bu iki faktör de B hücre proliferasyonu ve immün globulin (Ig) ve adhezyon moleküllerinin sentezini stimüle eder [37]. Fizyolojik olarak ekstraselüler matrikste (ECM) kolajen üretimi, metalloproteinaz (MMP) 1 ve MMP3 gibi kolajenazlarla yıkımı ve bunların doku metalloproteinaz inhibitörlerinin (TIMP)-1 ile olan ilişkisi dengededir. SSc'da bu denge profibrotik süreçler yönünde bozulmuştur [38].

Dolaşımdaki monosit ve M2 makrofajların aktifleşerek dokulara infiltrasyonu SSc'un karakteristik deri bulgularındandır. İnflamatuar M1 makrofajların aksine M2 makrofajlar hasarlı dokunun onarılmasını sağlarlar ama aynı zamanda bol miktarda ECM depositlerine de neden olurlar [39].

Nötrofiller de TGF- β , IL-6 ve VEGF gibi fibrojenik sitokinler üreterek ve serbest oksijen radikalleri (ROS) salgılayarak ECM'deki latent fibroblastları tetikleyerek TGF- β salgılanmasını uyarırlar [40]. Polimorfonükleer nötrofiller (PML) patojenleri yakalamak ve öldürmek için ürettikleri kromatin bazlı nötrofil ekstraselüler tuzakları (NET) salgırlar ve aynı zamanda SSc hastalarında DNA ve nükleer protein

kalıntıları serumda ve dokuda yüksek miktarda saptanmıştır. Bunların interferon- α üretimi ve plazmasitoid dentritik hücre (pDC) aktivasyonu aracılığıyla immün sistemi daha da aktif hale getirdiği düşünülmektedir.

Dentritik hücreler naive T hücrelerine antijen sunarak aktifleşmelerinde rol alırlar. Apoptotik hücre ve DNA artıkları pDC'lerin yüzeylerindeki Toll-like receptör-8 (TLR8) aracılığıyla bol miktarda kemokin (C-X-C) ligand-4 (CXCL4) ve interferon (IFN)- α salgılanmasını arttırırlar. CXCL4 aynı zamanda pozitif feedback ile TLR8 aracılı sinyal yolağını tekrar aktifleşmesine yol açabilmektedir [41].

Reguluar T hücreleri (Treg) immün öz-tolerans ve immün hemostazı düzenlemede önemli bir role sahiptir. Treg hücreleri Forkhead box P3 (FoxP3) transkripsiyon faktörünü eksprese ederek otoimmüniteyi kontrol altında tutarlar [42]. T helper 17 (Th17) hücreleri IL-17A, IL17F ve IL-22 üreten CD4+ lenfositlerdir [43]. Treg lenfositlerin dokudaki fonksiyonlarının azaldığı gösterilmiştir [44]. SSc'da Th17 artışıyla ile Th17/Treg oranı bozulmuştur. Artan Th17 miktarı hastalık aktivitesi ile ilişkili olup Th17 kökenli IL-17 fibroblast büyümesi ve kolajen üretimini arttırmaktadır [45].

B lenfositler sitokin üretimi, antikor üretimi, antijen sunumu, makrofaj aktivasyonu ve diferansiyasyonu, lenf dokuların gelişimi gibi pek çok immün olayda yer alır. SSc hastalarının %90'dan fazlasında antinükleer antikorlar saptanmıştır [46]. DNA topoizomeraz, sentromer ve RNA polimeraz gibi birçok intraselüler parçaya karşı otoantikor saptanmıştır [46]. CD19 ekspresyonunun up-regulasyonu ve hafıza B hücrelerindeki CD80 ve CD86 ekspresyonunun up-regulasyonundan dolayı SSc hastalarındaki B lenfositler yapısal olarak sürekli aktif durumdadır [47]. B hücrelerini hedef alan anti-CD20 antikor tedavisiyle cilt fibrozisi ve İAH'daki iyileşme B hücrelerinin patogenezdeki önemini vurgulamaktadır [48].

1.1.3.3. FİBROZİS

Fibrozis nihai evre olup tutulan organa göre semptomların oluşmasındaki ana sorumludur. Tutulan organlarda bol miktarda alfa düz kas aktin pozitif(α -SMA) fiberleri ve kontraktıl özellikleri olan myofibroblastlar vardır. TGF β gibi profibrotik mediyatörler ve kolajen, elastin, glikoproteinler (fibronektin, laminin, tenasin) ve proteoglikanlar gibi ECM proteinleri salgırlar. Myofibroblastlar kemik iliği kökenli

fibroblastlardan [49], epitel-mezenkim dönüşümünden [50] veya adiposit-myofibroblast transdiferansiyas-yonundan [51] dokudan köken alabilir. TGF β fibrozis ve ECM üretiminin esas uyarandır ve fibrojenik etkileri olan birkaç sinyal yolağında yer alır. SMAD proteini fosforilasyonu ile SMAD4-aracılı gen ekspresyonunun indüklenmesi, *Jun N-terminal kinase* (JNK), p38 ve *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) 1 ve 2 aracılığıyla *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) sinyal yolunu aktifleşmesi ve GATA-3 aracılığıyla IL-13 üretimini teşvik ederek fibroblast aktivasyonu ve immün hücrelerin artışına sebep olacak bir kısır döngüye katılabilir [52]. SSc fibroblastlarının düşük TGF β düzeylerinde bile aktive olabilmesi bazı integrinlerin (α V β 3 ve α V β 5 gibi), latent TGF β reseptörü ve trombospondin-1 ekspresyonunun artışı ve otokrin sinyal aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir [53] [54] [55]. Platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) [56], konnektif doku büyüme faktörü (CTGF) [57] gibi faktörler de fibrozise katkıda bulunur.

Sağlıklı kişilerde hasarlı dokuda onarımı görevleri bittikten sonra apoptoze uğrarken SSc'da apoptozis azalmış olup sürekli aktif halde çalışmaktadırlar. BIM, BAX gibi pro-apoptik proteinler ile hücreleri apoptozisten koruyan BCL2 protein ailesi arasındaki denge bozulmuştur. Artmış BCL-XL ekspresyonu ile BIM proteinlerini bağlayarak apoptozisten korunur [58]. Lagares ve ark. yaptıkları çalışmada BCL-XL yi BH-3 mimetik olan ABT-263 (Navitoclax) ile inhibe ederek bleomisin ile indüklenmiş fibrozis olan farelerde myeloblastların apoptozisini arttırdıklarını göstermişlerdir [58]. Mikro RNA'lar(miRNA) messenger RNA'lara bağlanarak yıkımını uyarırlar. SSc hücrelerinde pro-apoptik BAX proteinin mRNA'sını degrade eden miRNA21 ekspresyonu artmıştır [59]. Başka bir çalışmada da BAX sağlıklı bireylere kıyasla SSc'da BAX proteininin düşük saptanması myelofibroblastların hayatta kalmasında miRNA'larında rolü olabileceğini göstermektedir [60].

Sonuç olarak fibrozis fibroblastların kronik aktivasyonu, azalmış apoptozisi, ECM yapımı artışı ve yıkımındaki azalma ile geri dönüşümsüz doku hasarına yol açmaktadır [61].

1.1.4. TANI KRİTERLERİ

Karmaşık patofizyolojisi ve klinik heterojenite nedeniyle SSc'de tanı kriterleri zaman içerisinde çeşitli değişikliklere uğramıştır. Bu açıdan ilk adımlardan biri Amerika Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından atılmış olup 1980 ACR kriterleri olarak bilinen ön kriterler geliştirilmiştir [62]. İlerleyen yıllarda alternatif tanı ve sınıflama çalışmaları devam etmiş olup 1988 yılında LeRoy ve ark. tarafından yeni sınıflama ve alt tipler tanımlanmış, 2001 yılında LeRoy ve Medsger tarafından yenilenmiştir [63] [64]. Zaman içinde gelişen tırnak videokapilleroskopisi gibi tetkikler ve çeşitli yeni otoantikörlerin bulunmasıyla kullanılan bu kriterlerin erken evre hastaları ve lcSSc gibi alt tipleri saptamada yetersiz olabildiği ve klinik çalışmalar için daha kapsayıcı bir yaklaşım ihtiyacı olduğu görülmüştür [65]. 2013 yılında ACR ve European League Against Rheumatism (EULAR) ortak girişimi ile kapsayıcılığı ve sensitivitesi daha yüksek tanı kriterleri için ortak bir çalışma yapılarak günümüzde de kullandığımız 2013 ACR&EULAR kriterleri oluşturulmuştur (Tablo-2) [66].

Tablo 2 ACR&EULAR kriterleri

Öğe	Alt-öge(ler)	Puan
Her iki el metakarpofalangeal eklemin proksimaline kadar uzanan cilt kalınlaşması (yeterli kriter)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (Sadece daha yüksek puan sayılır)	Şiş (puffy) parmaklar Sklerodaktili (4 metakarpofalangeal eklemin distalinde, ancak proksimal interfalangeal eklemlerin proksimalinde)	2 4
Parmak ucu lezyonları (Sadece daha yüksek puan sayılır)	Parmak ucu ülserleri Pitting skar	2 3
Telanjiektazi	-	2
Anormal kapilleroskopi	-	2
Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve/veya interstisyel akciğer hastalığı (maksimum skor 2)	Pulmoner arteriyel hipertansiyon İnterstisyel akciğer hastalığı	2 2
Raynaud fenomeni	-	3
SSc ile ilişkili otoantikörler (maksimum skor 3)	Antisentromer Antitopoziomerez I Anti-RNA polimeraz III	3

Sistemik skleroz klasifikasyonu için toplam skor ≥ 9 olmalı (Sensitivite %91, Spesifite %92) ACR: American College of Rheumatology, EULAR: European League Against Rheumatism, PAH : pulmoner arteriyel hipertansiyon

* Bu kriterler parmakları içermeyen deri kalınlaşması olan hastalar ve skleroderma benzeri durumlarda (Nefrojenik sklerozan fibrozis, generalize morfea, eosinofilik fasiit, Skleroderma diabetikorum, sklerödem, skleromiksödem, eritromiyalji, porfiriya, liken sklerosis, graft versus-host hastalığı, diyabetik keriyotropati) kullanılmamalıdır.

1.1.5. KLİNİK SINIFLANDIRMA

SSc klinik olarak tutulum alanlarına ve sistemik belirtilere göre sınırlı(limited) ve difüz tutulumlu olarak iki ana gruba ayrılır [63]. Hastalığın ileri dönemlerinde tanı koymak ve sınıflandırmak kolay olsa da erken evrelerde aynısını söylemek zor olabilmektedir hatta çok erken dönemlerinde tanı kriterlerini dahi karşılamamasına rağmen hastalık bulguları ortaya çıkabilmektedir. Bir çalışmada Raynaud fenomeni (RF) olan hastalarda şiş(puffy)parmak, tırnak yatağı kapiller mikroskopisi (TYKM) ve otoantikor pozitiflikleri olması hastalık daha ortaya çıkmadan erken tanıda kullanılacaklarını göstermektedir [67]. Başka bir çalışmada RF, TYKM ve otoantikor pozitif erken evre hastaların 5 yıl için SSc gelişme riski %65 saptanmıştır [68]. Bazen de iki gruba da dahil edilemeyen hastalar olabilmektedir. Az sayıda (<%5) hastada RF, dijital ülser (DÜ), PAH ve SSc spesifik otoantikorlar varken hiç cilt tutulumu görülmez bu alt gruba sine-skleroderma denilmektedir [69].

Sınırlı cilt tutulumlu sistemik skleroz (lcSSc) ekstremitelerde distalde ve yüzde görülür. Gövdede, ekstremitenin diz ve dirsek üzerindeki bölgelerinde ciltte tutulum görülmez. Sklerodaktili, telanjiektaziler ve kalsinozis kutis görülebilir. Ciddi akciğer tutulumu ve skleroderma renal kriz (SRK) çok nadirdir. Progresyon yavaştır ama ileri evrelerde PAH gelişebilir. Daha çok anti sentromer (ACA) antikorlar pozitifdir.

Difüz cilt tutulumlu sistemik skleroz (dcSSc) gövde ve ekstremitelerde proksimalini de içine alan yaygın cilt tutulumu mevcuttur. Agresif seyir gösterebilmekte erken dönemde dahi akciğer, kalp, renal tutulumlar gelişebilmektedir. Daha çok topoizomeras I ve RNA polimeraz III hedef alan antikorlar görülür ve eklemlerde krepitasyon duyulabilir [10] [63].

1.1.6. KLİNİK BULGULAR

1.1.6.1. RAYNAUD FENOMENİ

Raynaud fenomeni SSc'nin ayırt edici bulgularından biri olup hastaların %90'dan fazlasında görülür [66]. İlk olarak 19. yüzyılda Maurice Raynaud tarafından epizodik, simetrik, vazospastik bir bozukluk olarak tanımlanmıştır [70]. RF'de prekapiller arteriollerin kasılmasıyla ekstremitelerde cilt renginde değişiklikler, şişlik ve parestezi gelişir, soğuk veya duygusal stres ile tetiklenebilir. Üç farklı aşamadan oluşur ilk aşamada vazospazm sonrası azalan kan akımıyla solukluk gelişir, ikinci olarak sekestre olan kanın deoksijenizasyonu ile morarma, son olarak vazospazm geriler eski haline gelen kan akımıyla ekstremitelere tekrar kan dolarak eritematöz hale gelir [71]. Tanı için en az iki renk değişikliği gereklidir. Genellikle el ve ayak parmaklarını tutar ama burun, kulak, dudak ve meme ucu da etkilenebilir [72]. Primer veya idiopatik RF(Raynaud hastalığı) benign seyirlidir ama sekonder RF(raynaud sendromu) sistemik hastalıklarla birliktelik gösterip digital pitting, ülserasyon ve kangrenlere yol açabilir. Primer ve sekonder ayırımında ANA pozitifliği, sistemik semptomların olması ve TYKM yardımcı olmaktadır. TYKM'de 'erken', 'aktif' ve 'geç' SSc bulguları saptanabilmektedir. Erken dönemde dev kılcıl damarlar, mikro kanamalar ve kapiller yatak dolu görülür, aktif dönemde dev kapiller, mikrohemoraji, orta düzeyde kapıl kaybı ve kapiller yatakta disorganizasyon görülürken, geç dönemde avasküler alanlar (ciddi kapiller kayıp) ve anormal neoanjiyogenez görülür [73].

1.1.6.2. CİLT TUTULUMU

Skleroderma terimi yunanca kökenli olup skleroz (sert) ve dermis (deri) kelimelerinden türemiştir ve cilt sertleşmesini ifade eder. Lokal veya sistemik skleroz olarak ikiye ayrılır. Lokalize skleroderma morfea olarak da bilinir, sadece cilt ve cilt altı dokularda tutulum vardır. Histopatolojik olarak SSc'dan fark edilmesi zor olsa da morfeada kapiller değişiklikler, sklerodaktili, visseral fibrozis ve otoantikör pozitifliği beklenmez [74]. SSc'da hastalık süresince farklı cilt bulguları görülebilir, lcSSc'de deri fibrozisi zaman içinde yavaşça gelişirken dcSSc'da 3 fazda gelişir. İlk faz ödematöz fazdır 6-12 ay sürer, ikinci fazda fibrozisin ve kalıcı hasarların gelişmeye başladığı fazdır ve son olarak üçüncü fazda kalıcı atrofi gelişir. Bu fazlar arasında geçiş veya overlap olabilir [75]. Cilt fibrozisi genellikle ilk önce

parmaklardan başlar. Erken evrede şişen ve kızaran parmaklar ‘puffy finger’ olarak adlandırılır daha sonra derinin kalınlaşarak atrofiye gitmesi ile parmakların sklerozu oluşur ve sklerodaktili olarak adlandırılır [67]. Dijital ülserler, SSc hastalarının yaklaşık yarısında ilk 5 yılda görülmeye başlanır. Mikrovasküler patolojiler ve RF nedenli oluşan hipoksi parmakların distalinde yaralar açılmasına neden olur [76]. DÜ’ler ağırlı olup kişinin günlük işlerini sürdürmesini kısıtlamakta ve hayat kalitesinde (HK) önemli derecede düşüğe neden olmaktadır [77].

Cilt tutulumunu değerlendirmek için mRSS skorlaması kullanılır. Vücuttaki 17 bölge cilt kalınlığına göre 0 ile 3 puan arası puanlama ile değerlendirilir. Yüksek puan hastalığın artmış aktivitesi ve kötü prognoz ile ilişkilidir [78].

Orofasiyal fibrozis ağız açıklığının azalmasına, ağız ve göz kuruluklarına neden olabilir, bu da beslenme ve dental problemlere sebebiyet verir. Yüz mimiklerinin azalması donuk yüz olarak bilinen görünüme neden olur [79]. Kalsinozis subkutanöz/intrakutanöz kalsiyum hidroksiapatit birikimleridir. Ciltten ülsere olarak enfekte olabilir veya lokal bası semptomlarına neden olurlar. Telenjiektaziler genişlemiş damar yumaklarıdır, yüzde ve diğer bölgelerde bulunabilir daha çok kozmetik sorunlara neden olurlar. Atrofiye uğrayan ciltte subkutan ter ve yağ bezlerinde ve kıl köklerinde azalma olur böylece kaşıntı ve kuru cilt şikayetleri oluşur. Deride hipo-hiperpigmente alanlar görülebilir [80].

1.1.6.3. PULMONER TUTULUM

SSc’da en sık akciğer tutulumu olarak interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner arter hipertansiyonu görülür ve yaklaşık mortalitenin %60’ını oluştururlar [81]. İAH’ı dcSSc’de daha sık görülürken, PAH’u lcSSc’de daha sık görülür [82]. Cilt tutulumu olmayan sine skleroderma hastalarında da akciğer tutulumu görülebilir ve idiopatik İAH ile karıştırılabilir. Telenjiektazi, RF, reflü, perikardiyal efüzyon ve antinükleer antikor pozitifliklerinde sine skleroderma olasılığı akla gelmelidir [83].

İAH’ı SSc ’da yaygın görülür. otopsi serilerinde parankim tutulumu neredeyse bütün hastalarda görülmüş, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile taranan hastaların %90’ında interstisyel değişiklikler saptanmıştır [84] [85]. Risk faktörleri arasında AA ırk, ileri yaşta başlangıç, dcSSc ve ATA pozitifliği bulunmuştur [86]. Parankim tutulumu genelde hastalığın erken döneminde ortaya

çıkar, İAH'ı ilk 3 yıl içinde hastaların %25'inde klinik olarak radyolojik, fizyolojik veya bronkoalveolar lavaj (BAL) ile bulgu verecek hale gelir [87]. Bu yüzden erken dönemde hastalar HRCT ve solunum fonksiyon testleri (SFT) ile tanıdan sonraki ilk 3 yılda yakın aralıklarla İAH gelişimi ve takibi açısından izlenmelidir. İAH'ında zorlu vital kapasite (FCV) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) düşüş görülebilir. Hastaların fonksiyonel kapasitesi 6 dakika yürüme testi ile değerlendirilir [88]. Fibroziste artış ve FVC düşüşü mortalite artışı ile ilişkilidir [89].

HRCT akciğerin tutulum paterni ve boyutunu göstermede önemli rol oynar ve en sık nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP) görülür. Vakaların %25-40'ında usual interstisyel pnömoni de görülebilir, bal peteği görünümü ileri evre fibrozis ile ilişkilidir [90].

SSc hastalarında açıklanamayan dispne, yorgunluk, S2 kalp seslerinin şiddetlenmesi ve atipik göğüs ağrısı semptomlar varlığında PAH akla gelmelidir. İler evre sağ kalp yetmezliği bulgular görülebilir. Fibroziste artış veya akciğer volümünde azalma olmadan DLCO düşüşü olması PAH bulgusu olabilir [91]. PAH taraması eko ile yapılmalıdır sağ ventrikül basıncının 40mmHg üzerinde olması PAH tanısını düşündürür kesin tanı için sağ kalp kateterizasyonu yapılmalıdır [92]. PAH'ı gelişimi kötü prognoz ile ilişkilidir [93].

1.1.6.4. KARDİYAK TUTULUM

Kardiyak tutulumu dair otopsi çalışmalarında hastaların %80inde histopatolojik değişiklikler gösterilmesine [94] rağmen hastaların çoğunda klinik bulgular saptanmaz. Kardiyak tutulumun erken evrede net tanısı olmadığı için hastalar genelde perikardiyal hastalık, aritmi veya konjestif kalp yetmezliği gibi tablolar ile karşımıza çıkmaktadır bu yüzden kardiyak tutulumlar kötü prognoza sahiptir [95]. Tedavi gerektiren durumları tanı olarak varsaydığımızda kardiyak tutulum prevalansı dcSSc hastalarında %15 olarak saptanmıştır [95]. Sistemik veya pulmoner hipertansiyon, akciğer veya böbrek tutulumu olmaksızın gelişen primer kardiyak tutulumlar mikrovasküler iskemi bulguları, miyokard fibrozis ve inflamasyonu, valvüler ve perikardiyal patolojiler ile geliştiği düşünülmektedir [96]. Erken evrede semptom vermeden gelişen fibrozis hızlıca kalp yetmezliği ve aritmilere progrese olabilmektedir. Kardiyak tutulum tanısı ve takibi açısından düzenli aralıklarla eko ve pro-natriüretik peptid (BNP) bakılması önerilmektedir [97]. Semptom tariflemeyen

ekosu normal hastalarda kardiyak MR(KMR) görüntülerinde fokal, difüz fibrozisin ve miyokardiyal ödemin saptanması erken tanı açısından önemlidir. [98]. ATA kardiyak tutulumla ilişkili bulunmuştur [99]. Sistolik disfonksiyon geliştirme için risk faktörleri erkek cinsiyet, ileri yaş, dijital ülser ve kas-iskelet tutulumu olmasıdır [100].

1.1.6.5. GASTROİNTESTİNAL TUTULUM

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu hastaların %90'ından fazlasında görülür ve en sık tutulan iç organ komplikasyonudur. Özofagustan anorektal alana kadar birçok yeri tutabildiği için klinik ve semptomlar oldukça değişkendir [101]. GİS tutulumunda mukozada Vaskülopati, inflamasyon ve fibrozisin yanı sıra düz kas atrofisi ve nöromusküler kavşak bozuklukları görülür [102] [103]. Antimiyenterik pleksus antikorları ve anti-muskarinik 3 reseptör (M3R) antikorları keşfedilmiş olup dismotilite gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir [104].

Orofarinks tutulumlarında oral açıklıkta azalma, tükürük bezi disfonksiyonu ve periodontal hastalıklar görülebilmektedir. Tükürük bezi tutulumlarında anti-SSA ve anti-SSB antikor pozitifliği görülebilmektedir [105].

Üst GİS tutulumu ses kısıklığı, reflü, disfaji, mide ekşimesi gibi larigofaringeal veya gastroözofageal reflü hastalığı semptomları ile karşımıza çıkabilir [106]. Alt özofagus sfinkteri (AÖS) disfonksiyonu ve özofageal dismotilite kusurları görülebilir [107]. Erken doyma şişkinlik bulantı-kusma, istemsiz kilo kaybı gastroparazi veya mide tutulumlarında görülebilir [108]. Özofajit özofageal ve gastrik ülserler gastrit veya gastrik antral vasküler ektazi (GAVE) gibi nedenlerle üst GİS kanaması görülebilir. Semptomlar izole veya birliktelik gösterebilmesi tanı ve tedaviyi zorlaştırabilir.

Hafif semptomlar yaşam tarzı değişiklikleri veya proton pompa inhibitörü (PPI) gibi ilaçlar ile düzelebilir ama disfaji gibi semptomlar endoskopi gibi ileri inceleme gerektirmektedir. Endoskopide özofageal strüktürler, kandida gibi fırsatçı enfeksiyonlar, özofajit veya gastrit, barret özofagusu veya malignite saptanabilir [109]. Reflü ve AÖS disfonksiyonu açısından yüksek rezolüsyonlu manometri, pH ve empedans testleri veya gastroparazi gibi pasaj geçişi kusurları için sintigrafi çalışmaları yapılabilir [110]. Tedavide semptomatik yaklaşım uygulanmaktadır. PPI,

H2 blokörleri, prokinetikler ve PPI-dirençli vakalarda vonaprazan(potasyum kanal blokörü) veya buspiron gibi AÖS basıncı arttıran ilaçlar kullanılmaktadır [111] [107]. Medikal tedaviye dirençli seçilmiş vakalarda fundoplikasyon, özofajektomi, Roux en-Y gastrik bypass gibi cerrahi tedaviler uygulanabilmektedir [112].

İnce bağırsak tutulumu hastalarında %40-88'inde görülebilmektedir [113]. Dismotilite semptomları (şişkinlik, uzamış kabızlık veya ishal atakları), malabsorbsiyon (istemsize kilo kaybı olan hastalarda akla gelmeli), bakteriyel aşırı büyüme [114] görülebilmektedir. Tanıda ince bağırsak manometresi, sintigrafisi, kapsül endoskopi, BT/MR enterografi kullanılabilmektedir [115].

Kalın bağırsak tutulumunda en sık kabızlık görülür [116]. Gelişen nöropatik ve miyopatik disfonksiyonlar sonucu kolonik geçiş yavaşlar ve karın ağrısı, yemekten sonra dolgunluk hissi ve bağırsak hareketlerinde zorlanmalar gelişebilir [117]. Risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, telanjiektazi bulunması, ACA pozitifliği ve sigara içiciliği bulunur [118]. İntestinal psödoobstruksiyon hastaların %10unu etkilemektedir [119]. Mekanik bir tıkanıklık olmadan kolonik geçişin zayıflaması ve kolon içeriğinin ilerleyememesinden dolayı oluşan yalancı tıkanıklıktır. Bulantı ve karın ağrıları siktir hatta sıklıkla hastane başvurularına ve bazen de ölüme neden olabilir [120].

Anorektal tutulum hastaların %50-70inde görülebilir. Fekal inkontinans başta olmak üzere rektal prolapsus ve kabızlığa bağlı hemoroit gelişimi görülebilmektedir [121].

1.1.6.6. RENAL TUTULUM

SSc renal tutulumunun en spesifik formu akut böbrek hasarı (ABH) ve ciddi hipertansiyon ile seyreden SSC renal krizidir (SRC) [122]. SRC dcSSc hastaların %10-15'inde, lcSSc de nadiren (%1-2) görülür [123] [124]. Günümüzde SRC prevalansı European League against Rheumatism Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) grubunun araştırmalarında %2,4'e kadar düştüğü görülmektedir, prevalanstaki düşüşün nedeni olarak ACE inhibitörü kullanımı, RP ve PAH için vazodilatör ilaçların daha yaygın kullanılıyor olması ve SRC'yi tetikleyebilecek glukokortikoid ve siklosporin gibi ilaçların daha az kullanılması görülmektedir. [125] [126] [127].

Klinikte hipertansif retinopati, ensefalopati, nöbet, ateş, pulmoner ödem, kalp yetmezliği, oligüri görülebilir [128]. Mikroanjyopatik hemolitik anemi (MAHA) intravasküler hemoliz ve ağır glomerüler hasar ile ilişkilidir [129]. Anti-RNAP III antikoru SRK gelişimi ile ilişkili bulunmuştur [130]. İdrar analizinde proteinüri, hematüri ve granüler silindirler görülebilir [131].

1.1.6.7. MUSKULOSKELETAL TUTULUM

Muskuloskeletal tutulumda en sık artralji görülür. Proksimal kas güçsüzlüğü, artrit, tendon kılıfının tutulması ve hareketle krepitasyon alınması, fleksiyon kontraktürleri ve rijidite görülebilir. Kas tutulumları miyozit veya miyopati olarak karşımıza çıkabilir [132]. Tendon friksiyonu SSc için spesifik bir bulgu olup dcSSc ve hastalığın erken döneminde daha çok görülür [133].

SSc hastalarında PM/Scl antikor pozitifliği olan hastaların %30'unda polymiyozit veya dermatomyozit ile overlap sendromu görülmektedir [134]. Miyopatisi olan ve olmayanlar hastalar kıyaslandığında prognoza doğrudan etki etmeyebileceği bildirilmiştir ama miyopati kardiyak tutulum riskini arttırdığından indirekt olarak kötü prognoza neden olabilir [135] [136].

1.1.7. TEDAVİ

SSc tedavisi birçok sistemin tutulumunda dolayı zor olabilmekte ve hala tam bir küratif tedavisi olmadığı için tedavide etkilenen organlar ve semptomların önem sırasına göre bir plan yapılmaktadır [137].

Kutanöz semptomlar en önemli ve en sık görülen bulgulardır. Cilt tutulumunu değerlendirmek ve ölçmek için mRSS rutin olarak kullanılmaktadır. Çoğu yeni çalışmada dcSSc'nin erken evrelerinde immünmodülatör tedavi ile kalıcı fibrozis oluşmadan müdahaleye odaklanılmaktadır. Cilt tutulumlarında mikofenolat mofetil (MMF) [138], metotreksat (MTX) [139], siklofosfamid (CYC) [140] ve hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) tedavileri kullanılabilir [141]. Nispeten daha güvenli yan etki profili ve toksik etkilerinden dolayı öncelikle MMF ve MTX tercih edilmektedir. İmmünmodülatör tedavi ne kadar etkili olsa da ağır toksikasyon ve yan etki profili tedavide kısıtlayıcı basamak olmaktadır. RP için kalsiyum kanal blokörleri, pentoksifilin, fosfodiesteraz inhibitörleri, parenteral PGE1 ve prostasiklin analogları kullanılmaktadır [142].

İAH en önemli mortalite nedenleridir. Takipte SFT ve HRCT kullanılmaktadır. SFT de FVC düşüşü mortalite için prediktif değer olarak kullanılmaktadır [143]. İmmünmodülatör tedavinin yanı sıra İAH için tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), antifibrotik ilaçlar ve sitokin inhibitörleri de kullanılabilir. Nintedanib hücre içi tirozin kinazı ve fibroblast büyüme faktör reseptörünü (FGFR) inhibe etmektedir. MMF ile kombine güvenli bir şekilde kullanılabilir [144]. Tosilizumab proinflamatuvar bir sitokin olan IL-6 reseptör antagonisti hümanize monoklonal antikordur. Plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmada cilt tutulumu üzerine mRSS skorlarında iyileşme görülmemiş ve cilt tutulumunda sklerozu ve sistemik inflamasyonu arttırdığına dair kanıtlar saptanmıştır ama FVC düşüşünü stabilize etmesi İAH açısından kullanımına izin vermiştir [145].

Kas-iskelet tutulumlarında artralji, poliartrit, eklem kontraktürleri, tendon friksiyon sürtünmeleri, myalji, subkutanöz kalsinozis veya inflamatuvar myopati gibi semptomlar SSc hastalarında sıkça görülmektedir. Tedavide düşük doz steroid (5-10mg/gün) kullanılmaktadır. SRK açısından risk altında olan hastalarda 10-15mg/gün dozların üzerine çıkılmamasına dikkat edilmelidir. Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar kardiyak yan etkiler ve GİS kanama riskindeki artışlardan dolayı önerilmemektedir. Poliartiküler ve inflamatuvar karakterli semptomlarda MTX 0,3mg/kg/hafta dozda kullanılabilir [146]. Steroide dirençli vakalarda intravenöz immünglobulin (IVIG) verilebilir [147].

Ritüksimab antikor aracılı sitotoksosite ile periferik B hücrelerini azaltan hümanize kimerik anti-CD20 monoklonal antikorudur. Hayat kalitesinde ve mRSS skorlarında iyileşme görülmüştür [148]. Akciğerde fibroziste radyolojik bulgularda gerileme ve FVC artışı saptanmıştır [149].

Romilkimab IL4-/IL-13'e bağlanarak reseptörleri nötralize ederek fibrozisin uyarılmasını azaltan hümanize bir IgG4 antikorudur.

1.2. YAŞAM KALİTESİ

Yaşam kalitesi bireylerin kendi yaşamlarındaki pozisyonlarını, kültürel bağlamda, hedefleri, beklentileri, standartları ve endişeleri ile ilişkili olarak algılamalarıdır. YK, hastaların semptomlarını hafifletmek, bakım ve rehabilitasyonlarını iyileştirmek için önemlidir. Ayrıca, tedavi başarısının bir göstergesi olarak tıbbi karar verme

süreçlerinde kullanılır. Sağlıkla ilgili yaşam kalitesi (SİYK), hastalık ve tedavinin bireylerin yaşam süresi ve işlevselliği üzerindeki etkilerini yansıtır [150].

Sistemik skleroz hastaları, engellilik ve azalmış YK ile ilişkili birçok sorun bildirmektedir. Bu sorunlar, hastaların günlük yaşamlarını ve genel sağlık durumlarını önemli ölçüde etkilemektedir. YK, hastaların fiziksel, sosyal, psikolojik ve duygusal sağlıklarını kapsayan geniş bir kavramdır [2].

SSc için etkili bir tedavi veya kür olmadığı için hastalarda bakımın birincil amacı, semptomları ve sakatlığı azaltmak ve hem farmakolojik (ilaçlarla) hem de farmakolojik olmayan (ilaç dışı) müdahalelerle SİYK iyileştirmektir [151]. SSc hastaları genel nüfusa ve daha yaygın cilt hastalıklarına sahip hastalara kıyasla yüksek bir hastalık yüküne sahiptirler ve yaşam kaliteleri kalp hastalığı veya diyabet gibi daha sık görülen kronik hastalıklara sahip hastalardan çok daha düşük olduğu saptanmıştır [152].

II. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. MATERYAL

Çalışmamıza Manisa Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran ve SSc tanılı hastalar dahil edildi.

Dahil olma kriterleri

1. 18 yaşından büyük olma,
2. 2013 American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) sınıflandırma kriterlerine göre 9 ve üzerinde puan almış olmak
3. HBÖ doldurabilecek yeterli bilişsel düzeyde olmak

Dışlama kriterleri

1. SSc harici cilt hastalığına sahip olmak,
2. SSc ile birlikte overlap olan ek bağ doku hastalığı olması,
3. Hasta bazlı ölçekleri doldurmaya engel olabilecek kognitif bozukluğu olması

Çalışma, Helsinki bildirgesi yönetmeliğine göre yapıldı. Tüm hastalara uygulanacak olan ölçekler, fizik muayene, kan alımı hakkında gerekli bilgiler verildi, yazılı onam formu alındı. Belirtilen kriterlere uyan 65 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda kontrol grubu bulunmamaktadır.

Tüm hastalar SSc, ek hastalık olup olmaması, alkol ve sigara alışkanlıkları, kaç yıl önce SSc tanısı aldığı, SSc'a yönelik tedavi alıp almadığı, alıyorsa hangi tedaviyi aldığı yönünden sorgulandı. Çalışmaya katılan tüm hastaların cilt sertliği, dijital ülser, gangren, sklerodaktili, artrit bulguları olup olmadığı kaydedildi. Deri tutulumu Modifiye Rodnan Deri Skorlaması ile değerlendirildi. Tüm hastaların sosyodemografik verileri (yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim durumu vb.), SSc hastalığına ilişkin ve fizik muayene bulguları ayrıntılı olarak kaydedildi. Hastalardan fonksiyonel durumlarını belirlemek için Health Assesment Quastionniarre (HAQ) ölçeği formu, cilt tutulumu ilişkili hayat kalitesini ölçmek için Skleroderma Skin Patient Reported Outcome(SSPRO) ölçeği formu dolduruldu. Hastalara uygulanan ölçekler ve fizik muayeneden sonra, hastaların son kontrol tarihinde alınan kan

tetkiklerinden tam kan sayımı, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), tüm elektrolitler, C-reaktif protein (CRP), albümin, total protein, sedimentasyon, düzeyi kaydedildi.

2.2. YÖNTEM

a. Sosyodemografik veri formu

Katılımcıların yaş, cinsiyet, medeni hal, eğitim durumu, aldıkları tedaviler vb. özelliklerini sorgulayan araştırmacılar tarafından hazırlanmış veri formudur.

b. Health Assessment Questionnaire (HAQ) Ölçeği

HAQ, 1978 yılında Stanford Üniversitesi'nde James F. Fries ve arkadaşları tarafından geliştirilen, bireyin sağlık durumunun günlük yaşamını nasıl etkilediğini sorgulayan bir anket olup, sekiz sorudan (giyinme ve hazırlanma, oturma-kalkma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama gücü, diğer aktiviteler) oluşur. Değerlendirme 0(hiç zorluk çekmiyorum), 1 (çok az zorlanıyorum), 2 (çok zorlanıyorum) ve 3 (yapamıyorum) şeklinde yapılır. Anketten alınan puanın yükselmesi kötü sağlık durumunu belirtir [153].

c. Modifiye Rodnan Cilt Skoru

Skleroderma hastalarında cilt tutulumunun yaygınlık ve genişliği; "Modified Rodnan Skin Score (mRSS) ile hesaplanmakta ve bu bize renal ve kardiyak komplikasyonların gelişimini tahmin açısından yardımcı olmaktadır. mRSS'ye göre; cilt palpasyonla 0-3 arası puanlanmaktadır. 0: normal cilt kalınlığı ,1: hafif cilt kalınlığı, 2: orta derecede cilt kalınlığı , 3: şiddetli cilt kalınlığı (derinin katlanmasını imkansız kılacak kadar). 17 vücut bölgesinde tek tek bu puanlama yapıp hesaplanmaktadır. Bu vücut bölgeleri; yüz, göğüs ön duvarı, abdominal bölge ve vücudun sol-sağ yarısında: parmaklar, el sırtı, ön kol, kol, kalçalar, bacaklar, ayak sırtlarından oluşmaktadır. Toplam skor 0-51 arası değişebilmektedir [3].

0	Tutulum yok
1	Hafif
2	Orta
3	Ağır

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

şekil 2 Modifiye Rodnan cilt skorlaması

d. Scleroderma Skin Patient Reported Outcome (SSPRO) Ölçeği

Cilt tutulumunun yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için Man ve arkadaşları tarafından 2017 yılında geliştirilen SSPRO ölçütü kullanılacaktır. Anket şeklinde 18 sorudan oluşan ölçüt fiziksel efekt (FE), duygusal efekt (DE), sosyal efekt (SE) ve fiziksel kısıtlılık (FK) olmak üzere 4 kategoriden oluşmaktadır. 18 soru hiç engel yoktan (0 puan) ağır engele (6 puan) kadar toplam 108 puan olacak şekilde puanlandırılmaktadır. Düşük puanlar daha yüksek hayat kalitesini ifade etmektedir. SSPRO ölçütünün güvenilirliği (Cronbach's alfa=0.89-0.96) ve geçerliliği oldukça

yüksek bulunmuştur [8]. Türkçe validasyonu yapılmış SSPRO-T ölçütü kullanılacaktır [9].

2.3. İSTATİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 21.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) kullanılmış olup normal dağılım analizi için Shapiro-Wilk, Kolmogrov Smirnov testleri kullanıldı. Normal dağılım sonuçlarına göre normal dağılım gösteren sonuçların analizinde parametrik testler, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin analizinde non-parametrik testler kullanıldı. Nicel değişkenler tablolarda ortalama \pm SS(Standart Sapma) ve medyan (Minimum / Maximum), Kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edilmiştir.

2.4. ETİK STANDARTLAR

Bu tek merkezli kesitsel çalışma için Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan, 03/04/2024 tarihli 20.478.486 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamızda Helsinki Bildirgesi etik kurallarına riayet edilmiştir.

III. BULGULAR

Çalışmamızda Manisa Celal Bayar Üniversitesi İç Hastalıkları Romatoloji Polikliniğine başvuran 62'si kadın (%93,9) ve 4'ü erkek (%6,1) toplam 66 hastanın verileri değerlendirildi (Tablo 3). Hastaların medyan yaşı 54.9 (28-77), tanı kriteri olarak non-raynaud semptomların başlama tarihi kabul edildi ve tanı süresi medyanı 9,3 (0,16-24) yıl olarak bulundu. İlk raynaud semptomu başlama süresi medyanı 11,1 (0-44) yıl olarak bulundu. Hastaların 42'si (%62,1) lcSSc, 25'i (%37,9) dcSSc hastası olarak sınıflandırıldı. Hastaların 18'i (%27,3) aktif veya ex-smoker olarak görüldü.

Ek hastalıkları değerlendirildiğinde 19 hastada (%28,8) hipertansiyon tanısı, 4'ünde (%6,1) diabetes mellitus tanısı, 7'sinde (%10,6) hiperlipidemi ve 3'ünde (%4,5) koroner arter hastalığı tanısı mevcuttu.

Tablo 3 Hastaların Demografik Özellikleri

Özellik	dcSSc (N=25) %	lcSSc (N=41) %	P değeri
Cinsiyet	Kadın	23 (%92)	0,630 ^a
	Erkek	2 (%8)	
Yaş, yıl	55,2±11	54,7±9,8	0,874 ^c
Sigara	7 (%28)	11 (%26,8)	0,917 ^b
Hipertansiyon	9 (%36)	10 (%24)	0,312 ^b
Diabetes mellitus	3 (%21)	1 (%2,4)	0,148 ^a
Hiperlipidemi	4 (%16)	3 (%7,3)	0,412 ^a
Koroner arter hastalığı	1 (%4)	2 (%4,9)	1
RF başlangıç süresi, yıl	10,5±7,2	11,4±9,05	0,501 ^d
Tanı süresi, yıl	9,24±5	9,42±6,9	0,291 ^d

a: Fisher's Exact Testi, b: Pearson Chi-Square testi, c:bağımsız örnekler T testi, d: Mann-Whitney test.

Hastaların 62'sinde (%93,9) ANA pozitif, 28 hastada (%42,4) anti-scl70 pozitif, 13 hastada (%19,7) anti-sentromer antikorları pozitif saptandı. Hastaların ortalama sedimentasyon hızı 38 mm/saat (4-120), C-reaktif protein değeri ortalama 10,18 mg/L (1-164) olarak bulundu. İAH olan hastalarda sedimentasyon hızı ilişkisiz örneklem T testlerinde anlamlı derecede yüksek bulundu(p=0,029).

Tablo 4 Hastaların Laboratuvar parametreleri

Özellikler	dcSSc (N=25) %	lcSSc (N=41) %	P değeri
ANA	24 (%96)	38 (%92)	0,510 ^a
Anti-scl70	17 (68)	11(%26)	0,001^b
Anti-sentromer	1 (%4)	12 (%28,3)	0,012^a
Pm-scl	1 (%4)	4 (%9,8)	0,367 ^a
Ro-52	1 (%4)	3 (%7,3)	0,510 ^a
Anti-Sm/RNP	0	6 (%14,6)	0,049^a
Sedimentasyon hızı (mm/saat)	44,8±33,6	33,9±23,4	0,344 ^d
C reaktif protein (mg/L)	12,7±32,6	8,6±17,5	0,589 ^d

a: Fisher's Exact Testi, b: Pearson Chi-Square testi, c:bağımsız örnekler T testi, d: Mann-Whitney test.

Hastaların 41'inde (%62,1) telanjiektazi, 9 hastada (%13,6) kalsinozis cutis, 54'ünde (%81,8) dijital ülser, 34'ünde peroral fibrozis(%51,5) klinik bulguları saptandı. Organ tutulumları değerlendirildiğinde 6 hastada kardiyak tutulum(%9,1), 7 hastada PAH(%10,6), 34 hastada İAH(51,5), 51'inde GİS tutulumu(%77,3) mevcuttu. Renal tutulum 66 hastada da yoktu (tablo 5).

Tablo 5 Hastaların Klinik Özellikleri

Özellikler	dcSSc (N=25) %	lcSSc (N=41) %	P değeri
Telanjiektazi	19 (%76)	22 (%53,7)	0,07 ^b
Kalsinozis cutis	2 (%8)	7 (%17,1)	0,256 ^a
Dijital ülser	20 (%80)	34 (%82,9)	0,505 ^a
Peroral fibrozis	16 (%64)	18 (%43,9)	0,113 ^b
Kardiyak tutulum	3 (%12)	3 (%7,3)	0,410 ^a
PAH	4 (%16)	3 (%7,3)	0,239 ^a
İAH	21 (%84)	13 (%31,7)	<0,001^b
GİS tutulumu	20 (%80)	31 (%75,6)	0,680
Renal tutulum	0	0	

PAH: pulmoner arterial hipertansiyon, İAH: interstisyel akciğer hastalığı, GİS: Gastrointestinal sistem

a: Fisher's Exact Testi, b: Pearson Chi-Square testi

Hastaların mRSS ortalamaları dcSSc'de 27.7, lcSSc'de 15.6 bulundu ($p<0,001$). SSPRO skoru ortalaması dcSSc'de 63,08, lcSSc'de 44,9 bulundu ($p=0,001$). HAQ skorları ortalaması dcSSc'de 1,09, lcSSc'de 0,61 olarak bulundu ($p=0,001$).

Tablo 6 SSc alt gruplarına göre mRSS ve diğer skorların karşılaştırılması

	dcSSc (N=25)		lcSSc (N=41)		P skoru
	Ortalama	St. Dev.	Ortalama	St. Dev.	
mRSS	27,6	7,17	15,56	7,8	P<0,001
SSPRO	63,08	20,54	44,95	20,97	P=0,001
HAQ	1,09	0,65	0,62	0,43	P=0,001

dcSSc: difüz cilt tutulumlu sistemik skleroz, lcSSc: lokal cilt tutulumlu sistemik skleroz

*Bağımsız örneklem T testi

mRSS, SSPRO ve HAQ puanlarının korelasyonlarına baktığımızda mRSS ile SSPRO R değeri 0,538 ($p <0,001$), mRSS ve HAQ R değeri 0,506 ($p<0,001$) bulundu. SSPRO ve HAQ skorlarının R değerinin 0,698 ($p<0,001$) daha yüksek olduğu görüldü (tablo 8). SSPRO'nun alt gruplarının mRSS skoru ile korelasyonuna baktığımızda fiziksel etkiler (FE) R değeri 0,554 ($p<0,001$), duygusal etkiler (DE) R değeri 0,342 ($p=0,005$), fiziksel kısıtlamalar (FK) R değeri 0,521 ($p<0,001$), sosyal kısıtlamalar (SK) R değeri 0,390 ($p=0,001$) olarak bulundu. DE ve SK puanları mRSS skoru ile kısıtlı korelasyon gösterdiği FE ve FK puanlarında daha güçlü korelasyon gösterdiği görüldü (tablo 7).

Tablo 7 mRSS, SSPRO, HAQ Pearson korelasyon tablosu

	mRSS (N=66)	
	Pearson korelasyon katsayısı (R)	P değeri*
HAQ	0,506	<0,001
SSPRO toplam puanı	0,538	<0,001
FE	0,554	<0,001
DE	0,342	,005
FK	0,521	<0,001
SK	0,390	,001

*Pearson korelasyon analizi, mRSS: modifiye Rodnan cilt skoru, FE: Fiziksel Etkiler, DE: Duygusal Etkiler FK: Fiziksel Kısıtlılık, SK: Sosyal Kısıtlılık

Tablo 8 SSPRO ve HAQ korelasyonu

	HAQ (N=66)	
	Korelasyon katsayısı (R)	P değeri*
SSPRO	0,698	<0,001
FE	0,514	<0,001
DE	0,507	<0,001
FK	0,711	<0,001
SK	0,595	<0,001

*Pearson korelasyon analizi, FE: Fiziksel Etkiler, DE: Duygusal Etkiler FK: Fiziksel Kısıtlılık, SK: Sosyal Kısıtlılık

Hastaların demografik, laboratuvar ve klinik bulguları mRSS, SSPRO ve HAQ skorları ile bağımsız değişkenler T testi yapılarak karşılaştırıldı. Sigara, HT, DM, HL, KAH, HL olan hastalarda skorlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Kadınların ortalama SSPRO değeri erkeklerden yüksek bulundu(p=0,012). Antikor profili karşılaştırıldığında ANA, CENP, pm/Sc1, ro-52 pozitiflikleri arasında anlamlı fark yoktu. Anti-Sc170 pozitifliği olan hastalarda üç skor da anlamlı olarak daha yüksek bulundu(SSPRO, p=0,011). Anti-Sm/RNP pozitifliği olan hastalarda üç skorda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı(SSPRO, p<0,001). (tablo9)

Tablo 9 Demografik ve Laboratuvar verilerinin mRSS, SSPRO ve HAQ ile karşılaştırmalı tablosu

Bağımsız değişken	N (%)	mRSS		SSPRO		HAQ	
		Ortalama	P değeri	Ortalama	P değeri*	Ortalama	P değeri
Cinsiyet	Kadın, 62 (93,9)	20,2	0,737	53,6	0,012	0,82	0,140
	Erkek, 4 (6,1)	18,5		23,5		0,43	
Sigara	Yok, 48 (72,7)	20,17	0,983	52,29	0,782	0,83	0,539
	Var, 18 (27,3)	20,22		50,56		0,73	
HT	Yok, 47 (71,2)	19,7	0,527	49,04	0,115	0,75	0,323
	Var, 19 (28,8)	21,3		58,6		0,91	
DM	Yok, 62 (93,9)	19,85	0,279	51,82	0,995	0,78	0,341
	Var, 4 (6,1)	25,25		51,75		1,06	
HL	Yok, 59 (89,4)	19,86	0,439	50,46	0,155	0,77	0,192
	Var, 7 (10,6)	22,86		63,29		1,06	
KAH	Yok, 63 (95,5)	20,14	0,881	51,33	0,426	0,8	0,996
	Var, 3 (4,5)	21,00		62,00		0,8	
RP	Yok, 1 (1,5)	15,00	0,590	24,00	0,215	,30	0,380
	Var, 65 (98,5)	20,26		52,25		0,81	
ANA	Yok, 4 (6,1)	17,00	0,498	56,75	0,654	0,83	0,924
	Var, 62 (93,9)	20,39		51,5		0,8	
Anti-scl70	Yok, 38 (57,6)	17,58	0,009	45,87	0,011	0,62	0,002
	Var, 28 (42,4)	23,71		59,89		1,05	
CENP	Yok, 53 (80,3)	20,72	0,364	52,40	0,676	0,85	0,117
	Var, 13 (19,7)	18,00		49,46		0,58	
Pm-scl	Yok, 61 (92,4)	20,16	0,958	52,54	0,060	0,82	0,397
	Var, 5 (7,6)	20,40		43,00		0,59	
Ro-52	Yok, 62 (93,9)	20,32	0,642	51,42	0,574	0,79	0,683
	Var, 4 (6,1)	18,00		58,00		0,93	
Anti-Sm/RNP	Yok, 60 (90,9)	21,55	<0,001	55,10	<0,001	0,86	<0,001
	Var, 6 (9,1)	6,5		19,00		0,22	

*Bağımsız örneklem T testi

Hastaların klinik bulgularına bakıldığında kalsinozis kutis, dijital ülser, kardiyak tutulum ve GİS tutulumu bulunan hastalardaki mRSS, SSPRO ve HAQ puanları olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği görüldü. Telanjiektazi olan hastalarda üç skorda da anlamlı farklılık mevcuttu, SSPRO p değeri daha güçlü pozitiflik gösterdiği görüldü(p<0,001). Peroral fibrozisi olan hastalarda olmayanlara göre skorlar arasında anlamlı farklılık görüldü(SSPRO, p=0,005). PAH tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında mRSS ve HAQ skorları anlamlı farklılık görülmezken SSPRO skorları anlamlı düzeyde yüksek bulundu(p=0,039). İAH tutulumu olan hastalarla olmayan hastalar arasında üç skorda da anlamlı farklılık oluşturacak düzeyde skorlar yüksek saptandı, SSPRO ile mRSS arasında anlamlılık açısından büyük fark görülmedi(SSPRO, p=0,001). (tablo10)

Tablo 10 Klinik bulguların mRSS, SSPRO ve HAQ ile karşılaştırmalı tablosu

Bağımsız değişken	N (%)	mRSS		SSPRO		HAQ	
		Ortalama	P değeri	Ortalama	P değeri	Ortalama	P değeri*
Telanjiektazi	Yok, 25 (37,9)	16,76	0,022	39,76	<0,001	0,56	0,003
	Var, 41 (62,1)	22,27		59,17		0,94	
Kalsinozis kutis	Yok, 57 (86,4)	20,35	0,722	51,61	0,854	0,79	0,894
	Var, 9 (13,6)	19,11		53,11		0,82	
Peroral fibrozis	Yok, 32 (48,5)	16,67	0,002	44,03	0,005	0,65	0,038
	Var, 34 (51,5)	23,68		59,15		0,94	
Dijital ülser	Yok, 12 (18,2)	19,00	0,641	45,25	0,266	0,66	0,362
	Var, 54 (81,8)	20,44		53,28		0,83	
Kardiyak tutulum	Yok, 60 (90,9)	20,23	0,891	51,45	0,677	0,86	0,075
	Var, 6 (9,1)	19,67		55,50		1,19	
PAH	Yok, 59 (89,4)	20,37	0,642	49,86	0,039	0,77	0,169
	Var, 7 (10,6)	18,57		68,29		1,08	
İAH	Yok, 32 (48,5)	16,72	0,004	42,63	0,001	0,56	0,001
	Var, 34(51,5)	23,44		60,47		1,02	
GİS tutulumu	Yok, 15 (22,7)	20,47	0,897	46,33	0,286	0,65	0,263
	Var, 51 (77,3)	20,10		53,43		0,84	

#: renal tutulum olmadığı için analiz yapılamadı. *Bağımsız örneklem T testi

Tablo 11 lcSSc hastalarında anti-Sm/RNP pozitifliğine göre mRSS, SSPRO ve HAQ skorları

	Anti-Sm/RNP	N	Ortalama	St.sapma	P değeri*
mRSS	Negatif	35	17,1	7,07	0,001
	Pozitif	6	6,5	5,50	
SSPRO	Negatif	35	49,4	18,3	0,001
	Pozitif	6	19,0	17,1	
HAQ	Negatif	35	0,68	0,42	<0,001
	Pozitif	6	0,21	0,12	

*Bağımsız örneklem T testi



IV. TARTIŞMA

Cilt tutulumu SSc'nin en önemli klinik bulgularından biridir. Kişinin dış görünüşündeki değişiklikler, fibroze bağlı hareket kısıtlılığı, dijital ülserler nedeniyle oluşan fonksiyon kayıplarından dolayı kişinin hayat kalitesini olumsuz etkilemektedir. Cilt tutulumunu klinik olarak değerlendirmek için altın standart yöntem olarak mRSS kullanılmaktadır [154]. Rodnan skorlaması klinisyenin tecrübesi ve kişisel değerlendirmesine göre farklılık gösterebilmekte [155] ve hastanın psikososyal değişikliklerini göstermede yetersiz kalmaktadır [6]. Çalışmamızda cilt tutulumunun hayat kalitesindeki değişimini hastanın kendi açısından yansıtabilmesini sağlayacak SSPRO anketi ile göstermeyi hedefledik.

Çalışmamıza toplam 66 SSc hastası dahil edildi. Hastaların 62 (%93.9)'si kadınlardan oluşmakta olup ortalaması yaş $54,9 \pm 10,3$ hastalık süresi ortalaması $9,3 \pm 6,21$ olarak literatür ile benzerlik göstermektedir [4] [16].

SSc alt tiplerinde mRSS skorlarını karşılaştırdığımızda dcSSc hastalarında(27.7) lcSSc hastalarına(15,6) kıyasla ortalaması anlamlı derecede yüksek bulundu($p < 0,001$). Cilt tutulumunun dcSSc'de daha yaygın ve şiddetli olduğu olması, SSPRO ve HAQ skorlarının da dcSSc'de sırasıyla 63.08 ve 1.09, lcSSc'de ise 44.9 ve 0.61 bulunması($p = 0,001$), cilt tutulumunun hastanın yaşam kalitesi ve günlük işlevselliği üzerinde oluşturduğu olumsuz etkileri yansıtmaktadır. Bu farklılık, literatürle benzer olarak dcSSc'nin yaşam kalitesi üzerinde lcSSc'den daha fazla bir yük oluşturduğuna işaret etmektedir [156].

Korelasyonu değerlendirdiğimizde mRSS, SSPRO ve HAQ ile sırasıyla ($R = 0.538$, $p < 0.001$) ve ($R = 0.506$, $p < 0.001$) orta düzeyde korelasyon göstermekte cilt tutulumunun hem hastanın kendini nasıl hissettiği hem de günlük yaşam aktivitelerine olan etkisini yansıtmaktadır. SSPRO ve HAQ arasında daha güçlü bir korelasyon($R = 0.698$, $p < 0.001$) olması hastaların kendi hastalık algılarının yaşam kalitesini belirlemede cilt tutulumu haricinde psikososyal değişiklikler gibi ek faktörlerinde bulunduğunu göstermektedir [5]. SSPRO alt grup analizinde, fiziksel etkiler (FE) ve fiziksel kısıtlamalar (FK) ile MRSS arasında güçlü bir ilişki olması (sırasıyla $R = 0.554$ ve $R = 0.521$, $p < 0.001$), duygusal ve sosyal etkilerin ise daha zayıf bir bağlantı içinde olması(DE için $R = 0.342$, SK için $R = 0.390$) bu durumu destekler

niteliktedir ve medikal tedaviler harici psikososyal müdahalelerin de yaşam kalitesini iyileştirmede unutulmaması gereken bir adım olduğunu göstermektedir.

Anti-Sc170 pozitif hastalarda mRSS, SSPRO ve HAQ skorlarının anlamlı olarak yüksek bulunması (SSPRO için $p=0.011$), bu antikorun daha agresif bir hastalık seyri ile ilişkili olduğunu literatür verileri ile benzer şekilde desteklemektedir [157]. SSc'ye spesifik bir otoantikor olmamasına karşın Anti-Sm/RNP pozitifliği daha düşük skorlarla (SSPRO için $p<0.001$) ilişkili bulundu, tekrar gözden geçirildiğinde 66 hastadan 6 tanesinde pozitiflik vardı ve altısı da lcSSc tanılıydı bu yüzden dcSSc hastaları denklikten çıkarılarak sadece lcSSc hastaları arasında anti-Sm/RNP pozitifliğine göre bağımsız T testi tekrarlandı, antikor pozitifliğine sahip hastalarda mRSS, SSPRO ve HAQ puanları istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulundu (SSPRO $p<0,001$) (tablo 11). Miks bağ doku hastalığı veya SLE'de anti-Sm/RNP pozitifliği raynaud sendromu ve sklerodaktili ile ilişkili bulunması overlap sendromu veya geçiş formu gibi ara formlarını yansıtır olabilir ama çalışmamızda hastalık seyrindeki olumlu durumu açıklayacak yeterli veri bulunmamaktadır. Daha geniş veri setleri ve kohort çalışmaları ile doğrulanması gerekmektedir [158].

Organ tutulumu ve klinik bulguları değerlendirdiğimizde telanjiektazi (%62.1) ve peroral fibrozis (%51.5) gibi cilt bulgularının varlığında yaşam kalitesi skorlarındaki anlamlı artış (SSPRO için telanjiektazi $p<0.001$, peroral fibrozis $p=0.005$), bu belirtilerin sadece estetik kaygılar yaratmadığını, aynı zamanda hastanın sosyal ve duygusal yaşamını da olumsuz etkilediğini göstermektedir. Diğer cilt tutulumlarına baktığımızda kalsinozis cutis 9 (%13,6) hastada, dijital ülser 54 (81,8) hastada mevcuttu. Üç skorda semptomları olmayan hastalara göre yüksek olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Literatüre baktığımızda iki bulgunun da yaşam kalitesini kötüleştirdiği net şekilde ortaya konmuş olmasına rağmen çalışmamızda istatistiksel olarak anlamsız çıkması mevcut örneklem sayısının yetersizliğinden dolayı olduğunu düşündürdü [159] [160]. Diğer bir neden de çalışmaya dahil edilen hastaların mRSS ve HBÖ skor ortalamalarının yüksek olması ve semptomları düşük olan hasta sayısının az olması olabilir.

PAH (%10.6) ve İAH (%51.5) ile ilgili bulgular, özellikle SSPRO skorlarında anlamlı farklılıklar (PAH için $p=0.039$, İAH için $p=0.001$) üzerinden, sistemik sklerozda iç organ tutulumunun yaşam kalitesi üzerindeki etkilerini göstermektedir

[161]. Renal tutulumu sahip hasta çalışmamızda bulunmadığı için SRC ve diğer renal bulgular değerlendirilemedi. Kardiyak tutulumu sahip 6 (%9,1) hastada SSPRO ve HAQ skorları daha yüksek saptansa da istatiksels olarak anlamlı bulunmadı Kardiyak tutulumu karşılaştırmak için hasta sayısının yetersiz olduğu dşnld. GİS tutulum için ise dcSSc'de %80, lcSSc'de %75 hastada mevcuttu. GİS tutulumu olan hastalarda mRSS skorlarında olmayanlara göre fark yoktu. SSPRO ve HAQ skorları ortalaması GİS tutulumu olanlarda yüksekti ama istatiksels olarak anlamlı değerildi($p>0,05$). GİS tutulumunun hayat kalitesinde düşüşe neden olduğunun gösterildiği pek çok çalışma bulunmaktadır, çalışmamızda anlamlı çıkmamasının nedeni olarak kullanılan HB'lerin uygun olmaması ve örneklem yetersizliği gösterilebilir [162].



V. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Cilt tutulumu ve derecesi hastanın hayat kalitesinde önemli bir düşüşe neden olmakta ve kişiyi sadece fiziksel ve fonksiyonel açıdan etkilememekte sosyal ve psikolojik problemlere de neden olmaktadır.
2. Cilt tutulumunun değerlendirilmesi sadece laboratuvar ve klinik testlerle yapmaya çalışmak hastanın psikososyal açısından nasıl etkilendiğini ölçmede yetersiz kalmakta ve bütüncül bir yaklaşım gerektirmektedir. SSPRO gibi HBÖ'ler bize bu noktada yardımcı olabilir.
3. Çalışmamızda anti-Scl70 antikor pozitifliği ciddi cilt tutulumu, İAH ve dcSSc ile ilişkili bulunmuş olup bu antikor profiline sahip hastalar erken tedavi açısından dikkatli takip edilmelidir.
4. Telanjiektazi ve peroral fibrozis sadece görsel sorunlara değil kişinin ruhsal ve sosyal açıdan sağlığının bozulmasına neden olarak hayat kalitesini negatif etkilemektedir.
5. mRSS skoru yüksekliği İAH ile ilişkili bulundu. SSPRO ve HAQ puanları, PAH ve İAH tutulumu olan hastalarda sistemik tutulumların hayat kalitesinde düşüşe neden olabileceğini anlamlı bir şekilde gösterdi.
6. SSc nadir görülen bir bağ doku hastalığı olması ve çalışma grubumuzun kısıtlı olması nedeniyle elde ettiğimiz veriler genellenebilir düzeyde değildir. Daha kesin verilerin elde edilmesi için daha geniş hasta grupları ve longitudinal izlemlerin de analiz edileceği geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

VI. EKLER

Sağlık Değerlendirme Anketi

Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____

Geçtiğimiz hafta boyunca yaptığınız günlük aktivitelerinizle ilgili olarak durumunuza en iyi uyan cevabi işaretleyiniz.

	Rahatça Yapıyorum	Biraz Zorlanarak Yapıyorum	Çok zor Yapıyorum	Hiç Yapamıyorum
Giyinip Kuşanma				
Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dâhil, kendiniz giyinebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Doğrulma				
Düz bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yatağa yatıp, kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yemek Yeme				
Etinizi kesebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Dolu bir fincanı veya bardağı ağızınıza götürebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yeni bir süt veya meyve suyu kutusunu açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yürüme				
Dışarıda, düz bir zemin üzerinde yürüyebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Beş basamak merdiven çıkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Hijyen				
Kendi kendinize yıkanıp, kurulabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Uzanma				
Başınızın biraz üzerinde duran 2,5 kilo ağırlığındaki bir nesneye (örneğin şeker torbası gibi) uzanıp, nesneyi aşağıya indirebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Eğilip yerden bir giysiyi alabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Kavrama				
Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Daha önceden açılmış olan kavanoz kapaklarını açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Muslukları açıp kapatabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Günlük İşler				
Günlük işlere koşturup, alışveriş yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Arabaya binip inebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
Yerleri süpürme veya bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Not: Yardımcı bir cihaz kullanılıyorsa puan en az 1, bir kişinin yardımı gerekiyorsa puan en az 2, hem cihaz hem de bir kişi yardımı gerekiyorsa da puan 3 olarak işaretlenmelidir. Test skoru, toplam skorun işaretlenen soru adedine bölünmesi ile hesaplanır. En fazla 3 olabilir. Yüksek puan düşük sağlık durumunu gösterir.

Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR Arthritis Rheum. 1980 Feb;23(2):137-45



www.fronline.com

Test Skoru (0-3): _____

Tasarım ve düzenleme: Dr. Ender Sabaş 2020

SKLERODERMA CİLT TUTULUMU: HASTA TARAFINDAN BİLDİRİLEN SONUÇLAR (SSPRO)

Skleroderma hastalığının CİLDİNİZİ nasıl etkilediğini ve bu cilt problemlerinin duygu ve davranışlarınızı nasıl etkilediğini bilmek istiyoruz. Lütfen bu soruları cevaplarken hastalığınızın CİLDİNİZE olan etkilerini düşünün. Ellerinizdeki veya parmaklarınızdaki ülserlerin veya Raynaud şikayetinin bu anketin odak noktası OLMADIĞINI unutmayın, çünkü bu şikayetleriniz daha çok sklerodermanın kan damarlarını etkilemesiyle ilgilidir. Bazı soruların farklı kişiler için farklı anlamları olabilir, lütfen sorunun sizin için ne anlama geldiğini düşünün ve ona göre cevaplayın. (0=Hiç, 6=Çok fazla)

SON 4 HAFTA İÇİNDE;	0	1	2	3	4	5	6
1. Cildinizi ne kadar gergin hissettiniz?							
2. Cildiniz ne kadar kuruydu?							
3. Cildiniz ne kadar ağrıyordu?							
4. Cildinizdeki renk değişikliği ne düzeydeydi?							
5. Cildinizde ne kadar kaşıntı hissettiniz?							
6. Cildiniz nedeniyle ne kadar özgüvensiz hissettiniz?							
7. Cildinizle ilgili ne kadar kaygılıydınız?							
8. Cildiniz nedeniyle kendinizi ne kadar çökkün (depresif) hissettiniz?							
9. Cildiniz nedeniyle ne kadar keyifsiz hissettiniz?							
10. Cildinizden dolayı ne kadar hayal kırıklına uğramış hissettiniz?							
11. Cildinizin durumu ile ilgili kendinizi ne kadar güçsüz/çaresiz hissettiniz?							
12. Cilt gerginliğiniz nedeniyle ellerinizle bir şeyler yapmakta ne kadar zorlandınız?							
13. Cilt gerginliğinden dolayı ağızınızı açarken veya kapatırken ne kadar zorlandınız?							
14. Cilt gerginliğinden dolayı hareket ederken ne kadar zorlandınız?							
15. Cildinizin durumu günlük aktivitelerinizi (iş, çalışma, boş zaman aktiviteleri gibi) ne kadar etkiledi?							
16. Cildinizin durumu sosyalleşmek amacıyla dışarı çıkmanızı ne kadar engelledi?							
17. Cildinizin durumu insanlarla olan etkileşiminizi ne kadar etkiledi?							
18. Cildiniz giydiğiniz kıyafet seçiminizi ne kadar etkiledi?							

şekil 4 SSSPRO anketi

VII. Kaynakça

- [1] C. P. Denton ve D. Khanna, «Systemic sclerosis,» *The Lancet*, 390(10103), 1685-1699., 2017.
- [2] M. Hudson, B. D Thombs, R. Steele ve ark., «Health-related quality of life in systemic sclerosis: a systematic review,» *Arthritis Care & Research*, 61(8), 1112-1120., 2009.
- [3] P. Clements, P. Lachenbruch, J. Siebold ve ark., «Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis,» *Rheumatol.* 1995;22(7):1281-1285., 1995.
- [4] A. Tyndall, B. Bannert, M. Vonk ve ark., «Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database.,» *Annals of the rheumatic diseases*, 69(10), 1809-1815., 2010.
- [5] V. Malcarne, I. Hansdottir, A. McKinney ve ark., «Medical signs and symptoms associated with disability, pain, and psychosocial adjustment in systemic sclerosis,» *J Rheumatol.*, pp. 34(2):359-367., 2007.
- [6] W. van Lankveld, M. Vonk, H. Teunissen ve ark., «Appearance self-esteem in systemic sclerosis--subjective experience of skin deformity and its relationship with physician-assessed skin involvement, disease status and psychological variables.» *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(5):872-876..
- [7] G. Sandqvist, M. Eklund, A. Akesson ve ark., «Daily activities and hand function in women with scleroderma.» *Scand J Rheumatol.* 2004;33(2):102-107..
- [8] A. Man, J. Correa, J. Ziemek ve ark., «Development and validation of a patient-reported outcome instrument for skin involvement in patients with systemic sclerosis,» *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1374-1380., 2017.
- [9] F. Sari, Z. Bazancir Apaydin, H. Apaydin ve ark., «Reliability and validity of the Turkish version of Scleroderma Skin Patient-Reported Outcome in patients with systemic sclerosis,» *Arch Rheumatol.*, pp. 2023;39(1):52-59., 14 jun 2023.
- [10] Y. Allanore, R. Simms, O. Distler ve ark., «Systemic sclerosis,» *Nature reviews Disease primers*, 1(1), 1-21., 2015.
- [11] M. Bairkdar, M. Rossides, H. Westerlind ve ark., «Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis,» *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(7), 3121–3133., 2021.
- [12] T. J. Laing, B. W. Gillespie, M. B. Toth ve ark., «Racial differences in scleroderma among women in Michigan.» *Arthritis and rheumatism*, 40(4), 734–742..

- [13] P. Gourh, S. A. Safran, T. Alexander ve ark., «HLA and autoantibodies define scleroderma subtypes and risk in African and European Americans and suggest a role for molecular mimicry,» *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 117(1), 552–562., 2020.
- [14] Y. Lee, «Overall and sex- and disease subtype-specific mortality in patients with systemic sclerosis,» *Z Rheumatol* 78, 195–201, 2019.
- [15] M. Elhai, C. Meune, M. Boubaya on behalf of EUSTAR group ve ark., «Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis,» *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:1897-1905..
- [16] M. Pokeerbux, J. Giovannelli, L. Dauchet ve ark., «Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature,» *Arthritis Res Ther* 21, 86, 2019.
- [17] F. C. Arnett, M. Cho, S. Chatterjee ve ark., «Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts.,» *Arthritis and rheumatism*, 44(6), 1359–1362., 2001.
- [18] C. Feghali-Bostwick, T. A. Medsger, T. M. Jr & Wright ve ark., «Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies,» *Arthritis and rheumatism*, 48(7), 1956–1963., 2003.
- [19] J. Sanchez-Roman, I. Wichmann, J. Salaberri ve ark., «Multiple clinical and biological autoimmune manifestations in 50 workers after occupational exposure to silica.,» *Annals of the rheumatic diseases*, 52(7), 534–538., 1993.
- [20] D. K. Harris ve W. G. Adams, «Acro-osteolysis occurring in men engaged in the polymerization of vinyl chloride,» *British medical journal*, 3(5567), 712–714., 1967.
- [21] B. RD ve T.-S. AJ, «Systemic sclerosis associated with cutaneous exposure to solvent: case report and review of the literature,» *Arthritis Rheum* 1991;34:631–3., 1991.
- [22] W. Finch, G. Rodnan, R. Buckingham ve ark., «Bleiomycin-induced scleroderma.» *J Rheumatol* 1980;7:651–9..
- [23] E. J. Bernstein, C. Schmidt-Lauber ve J. Kay, «Nephrogenic systemic fibrosis: a systemic fibrosing disease resulting from gadolinium exposure.,» *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 26(4), 489–503., 2012.
- [24] T. Ketpueak, W. Chanloun, K. Nan ve ark., «Paclitaxel-induced diffuse scleroderma with possible scleroderma-renal crisis: a case report and literature review of taxanes-induced scleroderma,» *Clin Rheumatol*. 2022 Dec;41(12):3887-3896., 2022.
- [25] S. B. Randone, S. Guiducci ve M. M. Cerinic, «Systemic sclerosis and infections,» *Autoimmunity reviews*, 8(1), 36–40., 2008.
- [26] J. Nelson, D. Furst, S. Maloney ve ark., «Microchimerism and HLA-compatible

relationships of pregnancy in scleroderma.» *Lancet* 351:559–562, 1998.

- [27] C. Scaletti, A. Vultaggio, Bonifacio ve ark., «Th2-oriented profile of male offspring T cells present in women with systemic sclerosis and reactive with maternal major histocompatibility complex antigens.,» *Arthritis and rheumatism*, 46(2), 445–450. , 2002.
- [28] M. E. Truchetet, N. C. Brembilla ve C. Chizzolini, «Current Concepts on the Pathogenesis of Systemic Sclerosis,» *Clinical reviews in allergy & immunology*, 64(3), 262–283., 2023.
- [29] M. Kuwana ve Y. Okazaki, «Brief Report: Impaired In Vivo Neovascularization Capacity of Endothelial Progenitor Cells in Patients With Systemic Sclerosis.» *Arthritis & Rheumatology*, 66: 1300-1305..
- [30] N. Brembilla ve C. Chizzolini, «Brief Report: Impaired In Vivo Neovascularization Capacity of Endothelial Progenitor Cells in Patients With Systemic Sclerosis.» *Arthritis & Rheumatology*, 66: 1300-1305..
- [31] S. A. Jimenez, «Role of Endothelial to Mesenchymal Transition in the Pathogenesis of the Vascular Alterations in Systemic Sclerosis.,» *International Scholarly Research Notices*, 2013, 835948, 15 pages, 2013.
- [32] M. Kuwana, Y. Okazaki, H. Yasuoka ve ark., « Defective vasculogenesis in systemic sclerosis,» *Lancet (London, England)*, 364(9434), 603–610, 2004.
- [33] A. Yoshizaki, K. Yanaba, Y. Iwata ve ark., «Cell adhesion molecules regulate fibrotic process via Th1/Th2/Th17 cell balance in a bleomycin-induced scleroderma model,» *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 185(4), 2502–2515., 2010.
- [34] M. Kahaleh ve B. MD., «Raynaud's phenomenon and vascular disease in scleroderma,» *Current Opinion in Rheumatology* 6(6):p 621-627, 1994.
- [35] D. Toledo ve P. Pioli, «Macrophages in systemic sclerosis: novel insights and therapeutic implications» *Curr Rheumatol Rep*. 2019;21(7):31.
- [36] A. Roumm, T. Whiteside, T. J. Medsger ve G. Rodnan, «Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. Quantification, subtyping, and clinical correlations» *Arthritis Rheum*. 1984;27(6):645–53..
- [37] C. Lee, R. Homer, Z. Zhu ve ark., «Interleukin-13 induces tissue fibrosis by selectively stimulating and activating transforming growth factor beta(1)» *J Exp Med*. 2001;194(6):809–21..
- [38] E. Toubi, A. Kessel, G. Grushko ve ark., «The association of serum matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor levels with scleroderma disease severity.» *Clinical and experimental rheumatology*, 20(2), 221–224..
- [39] N. Khalil, O. Bereznyay, M. Sporn ve A. Greenberg, «Macrophage production of transforming growth factor beta and fibroblast collagen synthesis in chronic pulmonary inflammation» *J Exp Med*. 1989;170(3):727–37..

- [40] R. Vona, A. Giovannetti, L. Gambardella ve ark., «Oxidative stress in the pathogenesis of systemic scleroderma: an overview».. *J Cell Mol Med.* 2018;22(7):3308–14.
- [41] M. D. Ah Kioon, C. Tripodo, D. Fernandez ve ark., «Plasmacytoid dendritic cells promote systemic sclerosis with a key role for TLR8». *Science translational medicine*, 10(423), eaam8458..
- [42] S. Sakaguchi, M. Miyara, C. M. Costantino ve D. A. Hafler, «FOXP3+ regulatory T cells in the human immune system.» *Nature reviews. Immunology*, 10(7), 490–500., 2010.
- [43] H. Park, Z. Li, X. Yang ve ark., «A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17.» *Nat Immunol.* 2005 Nov;6(11):1133-41..
- [44] C. Frantz, C. Auffray, J. Avouac ve Y. Allanore, «Regulatory T Cells in Systemic Sclerosis.» *Frontiers in immunology*, 9, 2356..
- [45] X. Yang, J. Yang, X. Xing ve ark., «Increased frequency of Th17 cells in systemic sclerosis is related to disease activity and collagen overproduction.» *Arthritis Res Ther.* 2014 Jan 7;16(1):R4..
- [46] Y. Okano, «Antinuclear antibody in systemic sclerosis (scleroderma).» *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 709–735.
- [47] A. Yoshizaki, «Yoshizaki A. (2016). B lymphocytes in systemic sclerosis: Abnormalities and therapeutic targets.» *The Journal of dermatology*, 43(1), 39–45., 2016.
- [48] D. Daoussis, I. Antonopoulos, S. N. Liossis ve ark., «Treatment of systemic sclerosis-associated calcinosis: a case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of the literature.» *Seminars in arthritis and rheumatism*, 41(6), 822–829., 2012.
- [49] E. Tourkina, M. Bonner, J. Oates ve ark., «Altered monocyte and fibrocyte phenotype and function in scleroderma interstitial lung disease: reversal by caveolin-1 scaffolding domain peptide». *Fibrogenesis & tissue repair*, 4(1), 15..
- [50] J. Nikitorowicz-Buniak, C. P. Denton, D. Abraham ve R. Stratton, «Partially Evoked Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) Is Associated with Increased TGFβ Signaling within Lesional Scleroderma Skin». *PloS one*, 10(7), e0134092..
- [51] R. G. Marangoni, B. D. Korman, J. Wei ve ark., «Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors.» *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 67(4), 1062–1073., 2015.
- [52] J. Massagué, «TGFβ signalling in context». *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13(10):616–30..
- [53] A. Yoshihide, I. Hironobu, Y. Kenichi ve ark., «Increased Expression of Integrin

$\alpha\beta 3$ Contributes to the Establishment of Autocrine TGF- β Signaling in Scleroderma Fibroblasts». *J Immunol* 1 December 2005; 175 (11): 7708–7718..

- [54] Y. Asano, H. Ihn, K. Yamane ve K. Tamaki, «Increased expression levels of integrin $\alpha\beta 5$ on scleroderma fibroblasts.» *Am J Pathol.* 2004 Apr;164(4):1275-92. .
- [55] Y. Mimura, H. Ihn, M. Jinnin ve ark., «Constitutive thrombospondin-1 overexpression contributes to autocrine transforming growth factor-beta signaling in cultured scleroderma fibroblasts.» *Am J Pathol.* 2005 May;166(5):1451-63..
- [56] A. Yamakage, K. Kikuchi, E. A. Smith ve ark., «Selective upregulation of platelet-derived growth factor alpha receptors by transforming growth factor beta in scleroderma fibroblasts.» *The Journal of experimental medicine*, 175(5), 1227–1234., 1992.
- [57] S. Sonnylal, X. Shi-Wen, P. Leoni ve ark., «Selective expression of connective tissue growth factor in fibroblasts in vivo promotes systemic tissue fibrosis.» *Arthritis and rheumatism*, 62(5), 1523–1532., 2010.
- [58] D. Lagares, A. Santos, P. E. Grasberger ve ark., «Targeted apoptosis of myofibroblasts with the BH3 mimetic ABT-263 reverses established fibrosis.» *Science translational medicine*, 9(420), eaal3765., 2017.
- [59] S. Jafarinejad-Farsangi, A. Farazmand, F. Gharibdoost ve ark., «Inhibition of MicroRNA-21 induces apoptosis in dermal fibroblasts of patients with systemic sclerosis.» *International journal of dermatology*, 55(11), 1259–1267., 2016.
- [60] B. Santiago, M. Galindo, M. Rivero ve J. L. Pablos, « Decreased susceptibility to Fas-induced apoptosis of systemic sclerosis dermal fibroblasts.» *Arthritis and rheumatism*, 44(7), 1667–1676., 2001.
- [61] A. H. Rosendahl, K. Schönborn ve T. & Krieg, «Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma).» *The Kaohsiung journal of medical sciences*, 38(3), 187–195., 2022.
- [62] «Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee.» *Arthritis Rheum.* 1980 May;23(5):581-90..
- [63] E. LeRoy, C. Black, R. Fleischmajer ve ark., «Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis.» *J Rheumatol.* 1988 Feb;15(2):202-5.
- [64] E. LeRoy ve T. J. Medsger, «Criteria for the classification of early systemic sclerosis.» *J Rheumatol.* 2001 Jul;28(7):1573-6.
- [65] L. Scussel Lonzetti, F. Joyal, J.-P. Raynauld ve ark., «Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: Addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma.» *Arthritis & Rheumatism*, 44:

735-736..

- [66] F. van den Hoogen, D. Khanna, J. Fransen ve ark., «2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative.» *Ann Rheum Dis.* 2013 Nov;72(11):1747-55..
- [67] T. Minier, S. Guiducci, S. Bellando-Randone ve ark., «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» *Annals of the Rheumatic Diseases* 2014;73:2087-2093..
- [68] M. Koenig, F. Joyal, M. Fritzler ve ark., «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 & Rheumatism*, 58: 3902-3912., 2008.
- [69] S. Diab, N. Dostrovsky ve M. a. Hudson, «Canadian Scleroderma Research Group. Systemic sclerosis sine scleroderma: a multicenter study of 1417 subjects.» *J Rheumatol.* 2014 Nov;41(11):2179-85., 2014.
- [70] M. Raynaud, De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités., Paris: Leclerc, 1862.
- [71] J. Pauling, M. Hughes ve J. Pope, «Raynaud's phenomenon—an update on diagnosis, classification and management» *Clin Rheumatol* 38, 3317–3330 (2019)..
- [72] M. Hughes, Y. Allanore, L. Chung ve ark., «Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis» *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Apr;16(4):208-221..
- [73] M. Cutolo, A. Sulli, C. Pizzorni ve S. Accardo, «Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis» *J Rheumatol.* 2000 Jan;27(1):155-60..
- [74] D. Giuggioli, M. Colaci, E. Cocchiara ve ark., «Localized Scleroderma to Systemic Sclerosis: Coexistence or Possible Evolution.» *Dermatol Res Pract.* 2018 Jan 30;2018:1284687..
- [75] D. Khanna, D. Furst, P. Clements ve ark., «Standardization of the Modified Rodnan Skin Score for Use in Clinical Trials of Systemic Sclerosis» *Journal of Scleroderma and Related Disorders.* 2017;2(1):11-18..
- [76] M. Hughes, V. Ong, A. M. ve ark., «Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis.» *Rheumatology (Oxford).* 2015 Nov;54(11):2015-24..
- [77] M. Matucci-Cerinic, T. Krieg, L. Guillevin ve ark., «Elucidating the burden of recurrent and chronic digital ulcers in systemic sclerosis: long-term results from the DUO Registry» *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:1770-1776..

- [78] G. Kumánovics, M. Péntek, S. Bae ve ark., «Assessment of skin involvement in systemic sclerosis.» *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Sep 1;56(suppl_5):v53-v66..
- [79] S. Jung, T. Martin, M. Schmittbuhl ve ark., «The spectrum of orofacial manifestations in systemic sclerosis: a challenging management». *Oral Dis*. 2017 May;23(4):424-439..
- [80] T. Krieg ve K. Takehara, « Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis». *Rheumatology, Volume 48, Issue suppl_3, June 2009, Pages iii14–iii18*.
- [81] V. Steen ve T. Medsger, « Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002.» *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4..
- [82] S. Morelli, C. Barbieri, A. Sgreccia ve ark., «Relationship between cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis.» *J Rheumatol*. 1997 Jan;24(1):81-5..
- [83] A. Fischer, R. Meehan, C. Feghali-Bostwick ve ark., «Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease.» *Chest*. 2006 Oct;130(4):976-81..
- [84] W. D'Angelo, J. Fries, A. Masi ve L. Shulman, «Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls». *Am J Med*. 1969 Mar;46(3):428-40..
- [85] H. Schurawitzki, R. Stiglbauer, W. Graninger ve ark., «Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography.» *Radiology*. 1990 Sep;176(3):755-9..
- [86] S. Nihtyanova, S. B. V. Ong ve ark., «Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis». *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1625-35..
- [87] T. McNearney, J. Reveill, M. Fischbach ve ark., «Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors». *Arthritis Rheum*. 2007 Mar 15;57(2):318-26. .
- [88] O. Minai, Q. Nguyen, S. Mummadi ve ark., «Heart Rate Recovery is an Important Predictor of Outcomes in Patients with Connective Tissue Disease–Associated Pulmonary Hypertension.» *Pulmonary Circulation*, 5: 565-576..
- [89] O. Distler, S. Assassi, V. Cottin ve ark., «Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease». *Eur Respir J*. 2020;55(5)..
- [90] B. White, «Interstitial lung disease in scleroderma.» *Rheumatic Disease Clinics*, 2003. 29(2): p.371-390..
- [91] V. Steen, G. Graham, C. Conte ve ark., «Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis». *Arthritis Rheum* 1992;35(7):765-70..
- [92] F. Wigley, J. Lima, M. Mayes ve ark., «The prevalence of undiagnosed

pulmonary hypertension in subjects with connective tissue disease at the secondary health care level of community based rheumatologists (the UNCOVER story)». *Arthritis Rheum* 2005;52(7):2125-32.

- [93] B. Chang, L. Schachna, B. White ve ark., «Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma». *J Rheumatol.* 2006 Feb;33(2):269-74. .
- [94] W. D'Angelo, J. Fries, A. Masi ve L. Shulman, «A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls». *Am J Med.* 1969 Mar;46(3):428-40.
- [95] V. Steen ve T. J. Medsger, «Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma». *Arthritis Rheum.* 2000 Nov;43(11):2437-44.
- [96] W. Follansbee, T. Miller, E. Curtiss ve ark., «A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma)». *J Rheumatol.* 1990 May;17(5):656-62..
- [97] A. Kahan, G. Coghlan ve V. McLaughlin, « Cardiac complications of systemic sclerosis.». *Rheumatology (Oxford).* 2009 Jun;48 Suppl 3:iii45-8..
- [98] P. S. F. J. Ntusi NA, «Subclinical myocardial inflammation and diffuse fibrosis are common in systemic sclerosis--a clinical study using myocardial T1-mapping and extracellular volume quantification». *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014 Mar 4;16(1):21..
- [99] B. H. Bulkley, R. L. Ridolfi ve W. R. Salyer, «BULKLEY, Bernadine H., et al. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction.». *Circulation,* 1976, 53.3: 483-490..
- [100] Y. Allanore, C. Meune, V. M.C. ve ark., «Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis». *Ann Rheum Dis,* 69 (1) (2010), pp. 218-221.
- [101] Z. McMahan, «Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: an update.». *Curr Opin Rheumatol.* 2019 Nov;31(6):561-568..
- [102] P. Campbell ve E. LeRoy, «Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis». *Semin Arthritis Rheum.* 1975;4:351–368..
- [103] N. Thoua, M. Abdel-Halim, A. Forbes ve ark., «Fecal incontinence in systemic sclerosis is secondary to neuropathy». *Am J Gastroenterol.* 2012;107:597–603..
- [104] F. Goldblatt, T. Gordon ve S. Waterman, « Antibody-mediated gastrointestinal dysmotility in scleroderma.». *Gastroenterology.* 2002 Oct;123(4):1144-50..
- [105] G. Nagy, J. Kovács, M. Zeher ve ark., « Analysis of the oral manifestations of systemic sclerosis.». *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Feb;77(2):141-6..
- [106] A. Kadakuntla, A. Juneja, S. Sattler ve ark., «Dysphagia, reflux and related sequelae due to altered physiology in scleroderma.». *World J Gastroenterol.*

2021 Aug 21;27(31):5201-5218..

- [107] G. Karamanolis, S. Panopoulos, K. Denaxas ve ark., «The 5-HT_{1A} receptor agonist buspirone improves esophageal motor function and symptoms in systemic sclerosis: a 4-week, open-label trial.».*Arthritis Res Ther.* 2016 Sep 1;18(1):195..
- [108] T. Kaniecki, T. Abdi ve Z. McMahan, « A practical approach to the evaluation and management of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis.».*Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2021 Sep;35(3):101666..
- [109] D. Snyder, M. Crowell, A. Kahn ve ark., «Prevalence of Barrett's Esophagus in Female Patients With Scleroderma.».*Am J Gastroenterol.* 2021 Mar 1;116(3):517-521..
- [110] B. Adler, L. Hummers, P. Pasricha ve Z. McMahan, «Gastroparesis in systemic sclerosis: a detailed analysis using whole-gut scintigraphy.».*Rheumatology (Oxford).* 2022 Nov 2;61(11):4503-4508..
- [111] K. Ashida, Y. Sakurai, T. Hori ve ark., «Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis.».*Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jan;43(2):240-51..
- [112] A. Aiolfi, M. Nosotti, K. Matsushima ve ark., «Surgical treatment of recalcitrant gastroesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis: a systematic review.».*Langenbecks Arch Surg.* 2021 Aug;406(5):1353-1361..
- [113] N. Hansi, N. Thoua, M. Carulli ve ark., «Consensus best practice pathway of the UK scleroderma study group: gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis.».*Clin Exp Rheumatol.* 2014 Nov-Dec;32(6 Suppl 86):S-214-21..
- [114] E. Quigley, «Small intestinal bacterial overgrowth: what it is and what it is not.».*Curr Opin Gastroenterol.* 2014 Mar;30(2):141-6. .
- [115] T. Kaniecki, T. Abdi ve Z. McMahan, « Clinical Assessment of Gastrointestinal Involvement in Patients with Systemic Sclerosis.».*Med Res Arch.* 2020 Oct;8(10):2252..
- [116] J. Brandler, S. Sweetser, K. Khoshbin ve ark., «Colonic Manifestations and Complications Are Relatively Under-Reported in Systemic Sclerosis: A Systematic Review.».*Am J Gastroenterol.* 2019 Dec;114(12):1847-1856..
- [117] S. Wang, J. Lan ve D. Chen, «Colonic transit disorders in systemic sclerosis.».*Clin Rheumatol.* 2001;20(4):251-4..
- [118] J. Cheah, J. Perin, E. Volkmann ve ark., «SlowColonic Transit in Systemic Sclerosis: An Objective Assessment of Risk Factors and Clinical Phenotype.».*Arthritis Care Res (Hoboken).* 2023 Feb;75(2):289-298..
- [119] E. Dein, P. Kuo, Y. Hong ve ark., «Evaluation of risk factors for pseudo-obstruction in systemic sclerosis.».*Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3):405-410..

- [120] A. Valenzuela, S. Li, L. Becker ve ark., «Intestinal pseudo-obstruction in patients with systemic sclerosis: an analysis of the Nationwide Inpatient Sample.».*Rheumatology (Oxford)*. 2016 Apr;55(4):654-8.
- [121] S. Petersen, A. Tobisch, G. Puhl ve ark., «Stubborn rectal prolapse in systemic sclerosis.».*Reumatologia*. 2017;55(2):100-103..
- [122] C. Magdalena, M. Jolanta, S. Mariusz ve ark., « Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update.».*Kidney Blood Press Res* 30 July 2020; 45 (4): 532–548..
- [123] H. Penn, A. Howie, E. Kingdon ve ark., «Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes.».*QJM*. 2007 Aug;100(8):485-94..
- [124] L. Teixeira, L. Mouthon, A. Mahr ve ark., «Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients».*Ann Rheum Dis*. 2008 Jan;67(1):110-6..
- [125] B. Maurer, N. Graf, B. Michel ve ark., «Prediction of worsening of skin fibrosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis using the EUSTAR database.».*Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1124-31..
- [126] M. Turk ve J. Pope, «The Frequency of Scleroderma Renal Crisis over Time: A Metaanalysis.».*J Rheumatol*. 2016 Jul;43(7):1350-5..
- [127] F. Chingching, T. Pantipa, P. Patnarin ve ark., « Management review of scleroderma renal crisis: An update with practical pointers».*Modern Rheumatology, Volume 33, Issue 1, January 2023, Pages 12–20,*
- [128] V. Steen ve T. Medsger, «Long-term outcomes of scleroderma renal crisis.».*Ann Intern Med*. 2000 Oct 17;133(8):600-3..
- [129] P. Cannon, M. Hassar, D. Case ve ark., « The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation.».*Medicine (Baltimore)*. 1974 Jan;53(1):1-46..
- [130] S. Terras, H. Hartenstein, S. Höxtermann ve ark., « RNA polymerase III autoantibodies may indicate renal and more severe skin involvement in systemic sclerosis.».*Int J Dermatol*. 2016 Aug;55(8):882-5..
- [131] C. Denton, G. Lapadula, L. Mouthon ve ark., «Renal complications and scleroderma renal crisis.».*Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48 Suppl 3:iii32-5..
- [132] S. Randone, S. Guiducci ve M. Cerinic, «Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis».*Best practice & research Clinical rheumatology*, 2008. 22(2): p. 339-350. .
- [133] J. Avouac, U. Walker, A. Tyndall ve ark., «Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database».*J Rheumatol*. 2010 Jul;37(7):1488-501..

- [134] M. Mahler ve R. Raijmakers, «Novel aspects of autoantibodies to the PM/Scl complex: clinical, genetic and diagnostic insights». *Autoimmun Rev.* 2007 Aug;6(7):432-7..
- [135] A. Gelber, R. Manno, A. Shah ve ark., «Race and Association With Disease Manifestations and Mortality in Scleroderma: A 20-Year Experience at the Johns Hopkins Scleroderma Center and Review of the Literature.». *Medicine* 92(4):p 191-205, July 2013..
- [136] Y. Mimura, H. Ihn, M. Jinnin ve ark., «Clinical and laboratory features of scleroderma patients developing skeletal myopathy.». *Clin Rheumatol.* 2005 Apr;24(2):99-102..
- [137] H. Bukiri ve E. Volkman, «Current advances in the treatment of systemic sclerosis». *Curr Opin Pharmacol.* 2022 Jun;64:102211..
- [138] R. Namas, D. Tashkin, D. Furst ve ark., «Participants in the Scleroderma Lung Study I and members of the Scleroderma Lung Study II Research Group. Efficacy of Mycophenolate Mofetil and Oral Cyclophosphamide on Skin Thickness: Post Hoc Analyses From Two Randomized Placebo-Controlled Trials.». *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2018 Mar;70(3):439-444..
- [139] O. Kowal-Bielecka, J. Fransen ve J. Avouac, «Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis». *Annals of the Rheumatic Diseases* 2017;76:1327-1339..
- [140] D. Tashkin, R. Elashoff, P. Clements ve ark., «Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease.». *N Engl J Med.* 2006 Jun 22;354(25):2655-66..
- [141] J. van Laar, D. Farge, J. Sont ve ark., «EBMT/EULAR Scleroderma Study Group. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial.». *JAMA.* 2014 Jun 25;311(24):2490-8. .
- [142] O. Kowal-Bielecka, R. Landewé, J. Avouac ve ark., «EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR)». *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-628..
- [143] V. Steen, C. Conte, G. Owens ve ark., «Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis». *Arthritis Rheum.* 1994;37(9):1283-9.
- [144] O. Distler, K. Highland, M. Gahlemann ve ark., «SENSCIS Trial Investigators. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease.». *N Engl J Med.* 2019 Jun 27;380(26):2518-2528..
- [145] D. Khanna, C. Lin, D. Furst ve ark., «Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.». *Lancet Respir Med.* 2020 Oct;8(10):963-974. .
- [146] K. Visser ve D. van der Heijde, «Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the

literature». *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68:1094-1099..

- [147] B. Chaigne, S. Rodeia, N. Benmostefa ve ark., «Corticosteroid-sparing benefit of intravenous immunoglobulin in systemic sclerosis-associated myopathy: A comparative study in 52 patients.» *Autoimmun Rev.* 2020 Jan;19(1):102431..
- [148] M. Moradzadeh, M. Aghaei, Z. Mehrbakhsh ve ark., «Efficacy and safety of rituximab therapy in patients with systemic sclerosis disease (SSc): systematic review and meta-analysis.» *Clin Rheumatol.* 2021 Oct;40(10):3897-3918..
- [149] S. Ebata, A. Yoshizaki, K. Oba ve ark., «Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial.» *Lancet Rheumatol.* 2021 Jul;3(7):e489-e497..
- [150] K. Haraldstad, A. Wahl, R. Andenæs ve ark., «A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences.» *Qual Life Res* 28, 2641–2650 (2019)..
- [151] L. Kwakkenbos, L. Jewett, M. Baron ve ark., «The Scleroderma Patient-centered Intervention Network (SPIN) Cohort: protocol for a cohort multiple randomised controlled trial (cmRCT) design to support trials of psychosocial and rehabilitation interventions in a rare disease context» *BMJ Open* 2013;3:e003563. .
- [152] M. Hudson, B. Thombs, R. Steele ve ark., « Quality of life in patients with systemic sclerosis compared to the general population and patients with other chronic conditions» *J Rheumatol.* 2009 Apr;36(4):768-72..
- [153] J. Fries, P. Spitz, R. Kraines ve H. Holman, «Measurement of patient outcome in arthritis.» *Arthritis Rheum.* 1980 Feb;23(2):137-45..
- [154] P. Clements, J. T. Medsger ve C. Feghali-Bostwick, «Cutaneous involvement in systemic sclerosis.» %1 içinde *Systemic sclerosis.*, 2004, pp. 129-150..
- [155] L. Cziráj, Z. Nagy, M. Aringer ve ark., «The EUSTAR model for teaching and implementing the modified Rodnan skin score in systemic sclerosis.» *Ann Rheum Dis.* 2007 Jul;66(7):966-9..
- [156] M. Ludici, G. Cuomo, S. Vettori ve ark., «Quality of life as measured by the short-form 36 (SF-36) questionnaire in patients with early systemic sclerosis and undifferentiated connective tissue disease.» *Health Qual Life Outcomes.* 2013 Feb 25;11:23..
- [157] A. Stochmal, J. Czuwara, M. Trojanowska ve ark., «Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update.» *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020 Feb;58(1):40-51..
- [158] R. Ni, A. Lenert ve P. Lenert, «Association of Combined Autoreactivity to Sm/RNP Common Motif and U1 RNP With Mixed Connective Tissues Disease and Systemic Lupus Erythematosus.» *ACR Open Rheumatol.* 2024 Sep 13..
- [159] B. Granel, A. Daumas, E. Jouve ve ark., «Safety, tolerability and potential

efficacy of injection of autologous adipose-derived stromal vascular fraction in the fingers of patients with systemic sclerosis: an open-label phase I trial». *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015;74:2175-2182..

- [160] L. Poole Janet, «Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma.» *Current Opinion in Rheumatology* 22(2):p 205-212, March 2010..
- [161] A. Perelas, R. Silver, A. Arrossi ve ark., «Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease.» *Lancet Respir Med.* 2020 Mar;8(3):304-320..
- [162] D. Khanna, D. Furst, P. Maranian ve ark., «Minimally important differences of the UCLA Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract Instrument.» *J Rheumatol.* 2011 Sep;38(9):1920-4..
- [163] G. F. Mora, «Systemic Sclerosis: Environmental Factors,» *The Journal of rheumatology*, 36(11), 2383–2396., 2009.
- [164] A. Hoffmann-Vold, T. Maher, E. Philpot ve ark., «The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements.» *Lancet Rheumatol.* 2020 Feb;2(2):e71-e83..
- [165] W. Supraporn, E. Juntima, W. Pittaporn ve ark., «Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: Inception cohort study» *Modern Rheumatology, Volume 26, Issue 4, 3 July 2016, Pages 588–593.*