

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK SKLERODERMA TANILI HASTALARIN
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ebru ÖZDEN YILMAZ

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ESKİŞEHİR

2017

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK SKLERODERMA TANILI HASTALARIN
KLİNİK VE LABORATUVAR ÖZELLİKLERİNİN VE
PROGNOSTİK FAKTÖRLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ebru ÖZDEN YILMAZ

**İç Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU**

ESKİŞEHİR

2017

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Ebru ÖZDEN YILMAZ'a ait "Sistemik skleroderma tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin ve prognostik faktörlerinin değerlendirilmesi " adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: .././...

Jüri Başkanı

Doç. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç. Dr. Ayten YAZICI
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Ali ARSLANTAŞ

Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana destek veren ve tezimin hazırlanmasında her türlü yardımı benden esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Döndü ÜSKÜDAR CANSU'ya, katkılarından dolayı Prof. Dr. Cengiz KORKMAZ'a ve Doç. Dr. Aytan YAZICI'ya, istatistiksel değerlendirme aşamalarında yardımlarını gördüğüm Sayın Muzaffer BİLGİN'e teşekkür eder, sonsuz saygılarımı sunarım.



ÖZET

Yılmaz Özden, E. Sistemik skleroderma tanılı hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin ve prognostik faktörlerinin değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2017. Sistemik skleroderma (SSk) nedeni bilinmeyen, gelişiminde vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozisin rol oynadığı, deride progresif kalınlaşma ile karakterize, sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Bu çalışmada, SSk tanısı ile izlenen hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin ve prognoz üzerine etkili faktörlerin saptanması, sonuçların literatür verileriyle karşılaştırılması amaçlandı. Çalışmaya Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD 'da 2013 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine göre SSk tanısı konulmuş 79 hasta dahil edildi. Hastaların 74 (%93.7)'ü kadın, yaş ortalaması 54.3 ± 12.7 (22-76) yıl idi. Ortalama tanı yaşı 46.73 ± 13.4 yıl ve ortalama hastalık süresi 7.29 ± 7.02 yıl idi. En sık başlangıç bulgusu Raynaud fenomeni (RF) (n=72, %91.1) ve cilt tutulumu (n=71, %89.9) idi. Kümülatif organ tutulumu değerlendirildiğinde; hastaların 73 (%92.4)'ünde RF, 63 (%79.7)'sinde sklerodaktili, 14 (%17.7)'sinde dijital ülser ve 22 (%27.8)'inde telenjiektazi mevcut idi. Hastaların %12.7'unda yutma güçlüğü, %6.3'inde gastroözafagial reflü saptanırken, %46.)'sinde özafagus motilite testi uzamış olarak saptandı. Akciğer tutulum oranı ise %59.5 (n=47) idi. Tüm grupta 5 (%6.3) hastada ölüm görüldü. En sık mortalite nedeni enfeksiyon ve hastalık tutulumu (akciğer yetmezliği ve anjiyodisplaziye bağlı kanama) idi. Hastaların %5.1'ünde malignite geliştiği görüldü. Kanser gelişimi üzerine hastalıkla ilişkili veya tedavi (siklofosfamid ve azatioprin) ile ilgili faktörlerle bir ilişki bulunmazken toplam çekilmiş yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (HRCT) sayısının kanser gelişimini artırdığı saptandı.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroderma, prognostik faktörler, malignite, ölüm

ABSTRACT

Yilmaz Ozden, E. Evaluation of clinical, laboratory features and prognostic factors of patients with systemic sclerosis. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine Department of Internal Medicine Speciality Thesis, Eskisehir, 2017. Systemic sclerosis (SSc) is a systemic connective tissue disease characterized by progressive thickening of the skin. The cause of SSc is unknown, various factors like vasculopathy, immune activation and fibrosis play a role in its development. In this study, it was aimed to determine the clinical and laboratory characteristics and factors affecting prognosis of patients with SSc and to compare the results with the literature data. The study included 79 patients diagnosed with SSc according to the 2013 ACR / EULAR classification criteria in Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty (ESOGÜTF) Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology. 74 (93.7%) of the patients were female, the mean age was 54.3 ± 12.7 (22-76) years. Mean age of diagnosis was 46.73 ± 13.4 years and mean duration of disease was 7.29 ± 7.02 years. The most common initial finding was Raynaud's phenomenon (RP) (n = 72, 91.1%) and skin involvement (n = 71, 89.9%). When cumulative organ involvement is assessed; 73 (92.4%) patients had RF, 63 (79.7%) had sclerodactyly, 14 (17.7%) digital ulcers and 22 (27.8%) patients had telangiectasia. Prolonged esophagus motility test was detected in 46.8% patients, dysphagia was detected in 12.7% and gastroesophageal reflux in 6.3%. Pulmonary involvement rate was 59.5% (n = 47). Of all patients, 5 (6.3%) resulted in death. The most frequently seen cause of mortality was infection and disease involvement (lung failure and bleeding due to angiodisplasia). Malignancy developed in 5.1% of the patients. It was found that the total number of exposed high resolution lung tomography (HRCT) increased cancer development while there was no association between disease-related or treatment-related (cyclophosphamide and azathioprine) factors and cancer development.

Key Words: Systemic sclerosis, prognostic factors, malignancy, death

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etyoloji	3
2.4. Patogenez	5
2.4.1. Vasküler Hasar	5
2.4.2. İmmün Sistem Aktivasyonu ve İnflamasyon	6
2.4.3. Fibroz	6
2.5. Skleroderma Klinik Tipleri	7
2.5.1. Lokalize Skleroderma	7
2.5.2. Sistemik Skleroderma	8
2.6. Klinik Özellikler	9
2.6.1. Cilt Tutulumu	9
2.6.2. Raynaud Fenomeni	9
2.6.3. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	10
2.6.4. Akciğer Tutulumu	11
2.6.5. Kalp Tutulumu	12
2.6.6. Böbrek Tutulumu	12
2.7. Laboratuvar Bulguları	12
2.8. Sklerodermada Prognoz	13

	Sayfa
2.9. Sklerodermada Malignite	13
2.10. Tanı	13
2.10.1. Sınıflama Kriterleri	14
2.11. Tedavi	15
2.11.1. Raynaud Fenomeni Tedavisi	16
2.11.2. Dijital Ülser Tedavisi	16
2.11.3. Gastrointestinal Sistem Tedavisi	17
2.11.4. Cilt Tutulumu Tedavisi	17
2.11.5. İntertisyel Akciğer Hastalığı Tedavisi	17
2.11.6. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi	18
3. GEREÇ YÖNTEM	19
3.1. Hastalar	19
3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri	19
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	20
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACR	American College of Rheumatology
ARB	Anjiotensin reseptör blokörü
ANA	Antinükleer antikor
CT	Bilgisayarlı tomografi
CTGF	Kollojen doku büyüme faktörü
CYP	Siklofasamid
DkSSk	Diffüz kutanöz skleroderma
EKO	Ekokardiyografi
EMA	European Medicines Agency
ERA	Endotelin reseptör antagonisti
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	European League Against Rheumatism
FDA	United States Food and Drug Administration
FVC	Zorunlu vital kapasite
GİS	Gastrointestinal sistem
GÖR	Gastroözafagial reflü
GVH	Graft-versus-host
HLA	İnsan lökosit antijeni
HRCT	Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi
ICAM-1	İntersellüler adhezyon molekülü
IV	İntravenöz
İAH	İntertisyel akciğer hastalığı
KKB	Kalsiyum kanal blokörü
MCP-1	Monosit kemoatraktant protein 1
ÖMT	Özofagus motilite testi
PAB	Pulmoner arter basıncı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PDE-5	Fosfodiesteraz 5

PDGF	Trombosit kökenli büyüme faktörü
RF	Raynaud fenomeni
SkSSk	Sınırlı kutanöz skleroderma
SSk	Sistemik skleroderma
TGF- β	Transforme edici büyüme faktörü β
VEGF	Vasküler endotel büyüme faktörü



ŞEKİLLER

	Sayfa
4.1. Olguların cinsiyete göre dağılımı	21
4.2. Sklerodermalı olguların akciğer tutulumu ve akciğer tutulum tipine göre dağılımı	25



TABLolar

	Sayfa
2.1. 1980 ACR skleroderma sınıflandırma kriterleri	14
2.2. ACR/EULAR 2013 Skleroderma sınıflandırma kriterleri	15
4.1. Skleroderma hastalarının demografik özellikleri	22
4.2. Sklerodermalı hastaların başlangıç bulguları ve kümülatif klinik özellikleri	23
4.3. Skleroderma hastalarının tanı anındaki laboratuvar parametreleri	24
4.4. Sklerodermalı akciğer tutulumu olan hastaların bulguları, tedavileri ve tedavi yanıtlarının dağılımı	26
4.5. Sklerodermalı hastaların tüm takipleri süresince aldıkları tedavilerin dağılımı	27
4.6. Akciğer tutulumu olan ve olmayan sklerodermalı hastaların klinik özellikleri ve tedavilerinin karşılaştırılması	29
4.7. Mortalite gelişen sklerodermalı hastaların özellikleri	30
4.8. Mortalitesi olan ve olmayan sklerodermalı hastaların klinik özellikleri ve tedavilerinin karşılaştırılması	31
4.9. Malignite gelişen sklerodermalı hastaların özellikleri	33

1. GİRİŞ

Sistemik skleroderma (SSk) nedeni bilinmeyen, gelişiminde vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozisin rol oynadığı, deride progresif kalınlaşma ile karakterize, sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. SSk nadir görülen bir hastalıktır ve görülme sıklığı bölgesel olarak değişmektedir. Amerika kıtasında Avrupa'ya oranla daha sık görülür. Prevalansının 3-24/100.000 olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda daha sık görülmeyle beraber (kadın /erkek: 7/1) hastalık her yaşta gelişebilir. 30-50 yaşlar arası başlangıç en fazladır. Çocukluk çağı başlayan hastalığın prognozunun daha iyi olduğu düşünülmektedir. (1, 2). SSk birçok farklı organ tutulumunun birlikte görülebileceği klinik tablolara neden olabilir. Cilt tutulumu hastalığın karakteristik özelliğidir. Raynaud fenomeni (RF) yine hemen her hastada klinik tabloya eşlik eder. Kardiyak, pulmoner, gastrointestinal ve renal tutulum olabilir. SSk ilişkili organ tutulumları iyi tanımlanmış olmak ile birlikte hastanın klinik gidişinin tahmin edilebilmesi zordur.

SSk tanısı için uzun zamandır klinik araştırmalarda kullanılmak üzere 1980 yılında geliştirilmiş American College of Rheumatology = Amerikan Romatoloji Derneği (ACR), SSk sınıflama kriterleri kullanılmıştır (3). SSk'lı hastaların yine klinik özelliklerine göre gruplandırıldığı diğer bir sınıflama yaygın olarak kabul görmüştür. Bu sınıflamada cilt tutulumunun yaygınlığına göre tanımlanan hastalığın diffüz ve sınırlı formları SSk'lı hastaların iki ana grubunu oluşturmaktadır. Mevcut ACR kriterleri özellikle sınırlı SSk tanısı konulmasında yetersizdir. Hastalığın erken tanısı için otoantikör pozitifliği ve kapilleroskopik bulguların yer aldığı yeni tanı kriterlerinin tanımlanması amaçlanmıştır. SSk sınıflaması konusunda var olan ihtiyacın karşılanması doğrultusunda ACR/European League Against Rheumatism=Avrupa Romatizma ile Savaş Derneği (EULAR)'ın ortak çalışmaları sonucu 2013 yılında geliştirilen yeni kriter seti yayımlanmıştır (4).

Hastaların demografik yapıları ve organ/sistem tutulumları, SSk'nin prognozunu belirler. Genel olarak diffüz kutanöz SSk'nin klinik ve serolojik özelliklerine sahip hastaların prognozu daha kötüdür. Ayrıca, hastalığın başlangıç yaşının 40'ın üzerinde olanlarla erkek cinsin, siyah ırkın ve daha önceden hipertansiyon varlığının kötü prognoza işaret ettiği vurgulanmıştır (5).

Genel nüfusa ile karşılaştırıldığında SSk'li hastaların mortalite oranı daha yüksektir. Pulmoner fibrozis ilişkili kardiyak nedenler, pulmoner arteriyal hipertansiyon ve renal kriz SSk'li hastalarda en sık mortalite nedenidir. Organ tutulumu dışında SSk de en sık mortalite nedeni enfeksiyonlar ve malignitelerdir (6). Anti topoizomeraz I antikoru (anti-scl-70) ve anti Th/To antikor varlığında mortalitenin artışı ile ilişkilendirilmiştir (7). Genel nüfus ile karşılaştırıldığında SSk'de malignite insidansının arttığı bildirilmiştir. Çok merkezli bir çalışmada SSk'da immünsüpresif ajan olarak kullanılan siklofosamid ile mesane kanseri arasında ilişki saptanmıştır (8).

Çalışmamızın amacı, SSk tanısı konulan hastaların klinik ve laboratuvar özelliklerinin ve prognoz üzerine etkili faktörlerin saptanması, ikincil amacımız malignite gelişen hastaların ve ilişkili faktörlerin belirlenerek Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD'da takip ve tedavi edilen SSk'li hastaların sonuçları ile literatür verilerini karşılaştırmak ve farklılıkların belirlenmesini sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

SSk, Yunanca skleras (sert veya endüre) ve derma (deri) sözcüklerinden türetilmiştir. SSk, ilk kez Hipokrat tarafından ‘‘kalınlaşmış deri’’ olarak tanımlanmıştır (9). Daha sonra 1752 yılında Carlo Curzio bir olguda SSk'nin ayrıntılı bir açıklamasını yapmıştır. Robert H. Goetz ilk defa 1945 yılında SSk'yi sistemik bir hastalık olarak tarif etmiş ve ‘‘progresif sistemik skleroz’’ (SSk) terimini kullanmıştır.

SSk nedeni bilinmeyen, gelişiminde vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozisin rol oynadığı, deride progresif kalınlaşma ile karakterize, sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır (1, 2).

2.2. Epidemiyoloji

SSk nadir görülen bir hastalıktır; görülme sıklığı bölgesel olarak değişmektedir. Amerika kıtasında Avrupa'ya oranla daha sık görülür. Prevalansının 3-24/100000 olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte (kadın /erkek: 7/1) hastalık her yaşta gelişebilir. 30–50 yaşlar arası başlangıç en fazladır. Çocukluk çağı başlayan hastalığın prognozunun daha iyi olduğu düşünülmektedir.

2.3. Etyoloji

SSk etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte çevresel ve genetik faktörler etyolojiden sorumlu tutulmaktadır. Çevresel faktörler olarak organik solvent, ağır metal, silika maruziyeti ve enfeksiyöz ajanlar (sitomegalovirüs, retrovirüs ve ebstein barr virüs gibi) sorumlu tutulmaktadır (10, 11).

Mesleki işlerinden dolayı vinil klorid içeren ortamda çalışan işçilerin çoğunda RF ve sklerodermaya özgü deri bulguları gözlenmektedir (12). Çevresel ve mesleki faktörün skleroderma ile ilişkileri çoğu kez araştırılmasına karşın, birçok hastada bu risk faktörlerinin bulunmaması nedeniyle skleroderma etyopatogenezinin tek başlarına sorumlu olmayacakları düşünülmektedir (13).

SSk'da klas I ve klas II MHC alellerinin sıklığında artış tespit edilmiştir (14). Skleroderma ile insan lökosit antijeni (HLA) arasındaki ilişkiyi araştıran bir

araştırmada skleroderma hastalarında HLA A23, DR11ve B18 düzeyinin yüksek olduğu saptanmıştır (15).

Öncelikle genetik faktörlerin rolü yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Birinci derece yakınlarında SSk bulunan bireylerde, SSk gelişme olasılığı artmaktadır. Normal popülasyonda SSk gelişme riski % 0.026 iken, birinci derece yakınlarında SSk bulunan bireylerde bu risk % 2.6 olarak belirlenmiştir (16). Ancak, ikizler arasında görülme oranının düşük olması (monozigot ve heterozigotların her ikisi için de % 4,6) genetik etkinliğin güçlü olmadığını göstermektedir (10). Monosit kemoatraktant protein 1 (MCP-1), transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β). TNF- α , IL-1 α , ekstrasellüler matris proteinleri (fibronektin, fibrillin vb.), nitrik oksit, endotelin-1 ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) genleri araştırılmış ve bu genlerdeki bazı polimorfizmler sklerodermaya yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir (17).

Sağlıklı bireylerin % 22'sinde ve sklerodermalı kadınların % 72'sinde maternal orjinli mikrokimerik hücreler saptanabilmektedir. Mikrokimerik hücreler, infiltre deride ve diğer dokularda görülebilmektedir. Allojenik kök hücre transplantasyonu sonrasında görülebilen graft-versus-host (GVH) hastalığı ile skleroderma arasında klinik olarak benzerlikler bulunmaktadır. Bu duruma bağlı olarak sklerodermada mikrokimerizmin rol oynuyor olabileceği düşünülmektedir (10). Plasentayı geçebilen maternal ya da fetal hücrelerin çocuk ya da annenin kan ya da dokularında, anne ve çocuk arasındaki MHC II uyumu sonucu saptanması mikrokimerizm olarak adlandırılmaktadır. Doku içine karışmış olan bu fetal hücrelerin, çevresel faktörlerin etkisiyle aktive olup, çocuk ya da annede bir çeşit GVH reaksiyonuna yol açtıkları ve SSk klinik özelliklerini başlattıkları iddia edilmiştir. Yabancı T hücreler MHC II ile etkileşip IL-4 salınımını artırabilmektedirler. Öte yandan GVH reaksiyonu ile SSk arasında klinik, serolojik ve histopatolojik benzerlikler olması bu hipotezi desteklemektedir (18).

2.4.Patogenez

SSk vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozis ile karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Hastalık gelişiminde vaskülopatinin en erken bulgu olduğu düşünülmektedir. Sonrasında immün mekanizmaların aktive olması ve sonuçta cilt başta olmak üzere diğer organlarda görülen fibrotik süreç klinik tablonun oluşumundan sorumludur.

2.4.1. Vasküler Hasar

Endotel hasarının SSk patogenezinin en başında yer aldığı düşünülmektedir (2). Erken dönemde perivasküler alanda hücre infiltrasyonu varlığı dikkat çekicidir. SSk'da perivasküler hücre infiltrasyonu vaskülitlerden farklı olarak damar duvarında değil de daha çok damar duvarı çevresindedir (19). Mikrovasküler alanda geç dönemde kapiller kayıp belirgindir (20). Aktifleşmiş lenfositler tarafından üretilen sitokinler ve endotelial hücelere karşı gelişen antikolar endotelial hücelerde hasar oluşturmaktadır (21). Lenfositler aktifleşince kollojen doku büyüme faktörü (CTGF), TGF- β ve trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) salgılamaktadır. Salgılanan TGF- β ; endotelial hasara ve intersellüler adhezyon molekülünün (ICAM-1) ekspresyonuna neden olmaktadır. PDGF; endotel hücre proliferasyonunu uyararak ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) miktarını artırarak neovaskülarizasyona neden olmaktadır (5). Endotelial hasar ve aktivasyon oluşmasını takiben vazokonstriktör bir madde olan endotelin-1 miktarında artış ve vazodilatör mediatör olan nitritoksit miktarında azalma olması nedeniyle vazomotor tonus kaybolmaktadır (22). Hasar bölgesine inflamatuvar hüceler kemoatraksiyon ile gelmekte ve damar duvarına yapışmaktadır (23, 24). Damar duvarında mevcut olan kas hüceleri de aktive olarak intimaya doğru ilerleyerek myofibroblastlara dönüşmektedir. Vasküler değişikliklere bağlı olarak proliferasyon, lümende küçülme, kan akımında azalma oluşmaktadır. Mevcut vasküler değişiklikler RF, parmak iskemisi ve ülserler olarak klinik bulgu vermektedir. Damar kaybı ve neoanjiogenez ileri evrelerde ortaya çıkmaktadır (25).

2.4.2. İmmün Sistem Aktivasyonu ve İnflamasyon

SSk'da damar çevresi inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve bu infiltrasyon yakınındaki fibroblastlarda belirgin artış gösteren kollajen ve ekstrasellüler madde sentezinde artış, immün aktivasyonun patogenezdaki rolünü ortaya koyar. Makrofajlar ve T lenfositler damar çevresindeki inflamatuvar hücrelerin büyük kısmını oluşturmaktadır (26, 27).

SSk'da oluşan otoantikolar, humoral immunitenin patogeneзде rol oynadığını düşündürmektedir. Skleroderma hastalarında antinükleer antikolar (ANA) % 90 oranında pozitif saptanmaktadır. Diffüz kutanöz skleroderma (dkSSk)'li hastaların büyük çoğunluğunda Anti Scl-70 pozitifken, sınırlı kutanöz skleroderma (skSSk)'li hastaların % 30-40'ında pozitif bulunmaktadır. Antisentromer antikolar ise hastaların % 80-90'ında pozitif bulunmaktadır.

Sklerodermada hastalığa özgü otoantikoların saptanması, otoantikor tipi ile hastalık fenotipleri arasındaki ilişki ve hipergamaglobulinemi, B lenfositlerin SSK patogenezdaki rolüne işaret etmektedir. Diğer taraftan, SSK'de B lenfosit homeostazında değişiklik, poliklonal hiperaktivasyon, duyarlı B lenfositlerde artış ve hafıza B lenfositlerde azalma olduğu gösterilmiştir (28).

Cilt ve visseral organlarda mononükleer hücre infiltrasyonunun saptanması, hücrel immünite aktivasyonunun bir göstergesidir. Mononükleer hücreler özellikle CD4 T lenfositten oluşmaktadır (29, 30).

2.4.3. Fibroz

Sklerodermalı hastalarda, fibroblastlar tarafından üretilen Tip 1 ve Tip 3 kollojen miktarında artış görülmektedir. Bağ dokusundaki aşırı ekstrasellüler matriks birikiminin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bilinmeyen bir hasara cevap olarak ya da matriks protein gen ekspresyonunun düzenlenmesindeki değişimlere bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Dokudaki inflamatuvar hücrelerden salınan birçok sitokin ve büyüme faktörlerinin kollojen gen ekspresyonuna yol açtığı bilinmektedir (31).

TGF- β , aktive lenfosit ve monositlerden salınmakta ve ekstrasellüler matriks sentezini uyararak, SSK'deki fibroz gelişiminde temel rolü oynamaktadır (32). Ayrıca kollojeni yıkan matriks metalloproteinazlarının üretimini azaltmakta ve proteaz

inhibitörlerinin üretimini arttırmaktadır. Böylece ekstrasellüler matriks yıkımını önlemektedir (33). Bir diğer doku fibroz mediatörü CTGF olup, cilt ve akciğer fibroblastları tarafından sentez edilmektedir (34).

SSk'da fibrotik dokunun kendisi de fibroblastları uyarak sürecin devamlılığını sağlıyor olabileceği düşünülmektedir. Vaskülopatinin kendisi doku hipoksisine neden olarak fibrozisi tetikleyen diğer bir faktördür (1, 27, 35). Endotel hasarı sonrası aktive trombositlerden salınan serotonin, PDGF, oluşan trombin ve endotelin-1 yine fibrotik sürecin gelişimine katkı sağlamaktadır (1, 36).

2.5 Skleroderma Klinik Tipleri

SSk, ciltte sertleşme ile karakterize bir hastalık olduğu bilinmekle birlikte, iç organ tutulumuna da neden olmaktadır. Son dönem organ yetmezliğinin de oluşabildiği bilinmektedir. Hastalık klinik bulgularına göre temelde lokalize ve sistemik skleroderma olarak iki gruba ayrılır (5).

2.5.1 Lokalize Skleroderma

Lokalize skleroderma lineer skleroderma ve morfea formunda görülmektedir.

Lokalize sklerodermanın en sık görülen formu morfeadır. Deri dokusunun etkilenen kısmının genişliğine göre morfealar; yaygın morfea, plak morfea, lineer morfea, büllöz morfea ve derin morfea şeklinde alt gruplara ayrılır (37).

Lineer skleroderma deride ve subkütan dokularda genellikle dermatomal yayılım gösteren, deri bandı şeklinde sklerotik alanlardır. Ağırlıklı olarak vücudun bir tarafında bulunan anormalliklerine neden olur ve tutulmuş ekstremiteler boyunca uzanır. Çocukluk çağında sık görülür (38).

En coup de sabre; yüz ve kafa derisini tutan lineer sklerodermadır. "En coup de sabre" ifadesi lezyonların bir kılıç darbesinin sonuçlarına benzetilmek için üretilmiştir. En coup de sabre yüzde hemiatrofiye sebep olur ve beyinde vasküler anormallikler ile seyredebilir (39).

Lokalize sklerodermada sistemik sklerodermadan farklı olarak otoimmün belirteçlerde pozitiflik, RF, vasküler lezyonlar ve iç organ tutulumu bulunmamaktadır (37).

2.5.2 Sistemik Skleroderma

SSk ise RF ve otoantikordlarda pozitiflik deri bulgularından yıllar önce dahi görülebilmektedir. Bu grupta, preskleroderma, diffüz kutanöz skleroderma, sınırlı kutanöz skleroderma, sine skleroderma ve çakışma (overlap) sendromu sayılabilir.

Preskleroderma

RF bulunan bir olguda, anti-Scl-70 antikor, antisentromer antikor gibi sklerodermaya özgü otoantikordlardan birinin bulunması veya tırnak yatağı kapilleroskopik incelemelerde kapillerde anormalliğin saptanması, olguda büyük bir olasılıkla sklerodermanın gelişebileceğine işaret eder ve bu tablo preskleroderma olarak isimlendirilir.

Diffüz kutanöz skleroderma

DkSSk'da semptomlar genellikle akut başlangıçlıdır, RF, el ve ayaklarda şişlik, diffüz kaşıntı gibi bulgular saptanabilir. RF ile deri bulgularının oluşması arasında geçen süre oldukça kısadır. Yaygın cilt tutulumu, tendonlarda krepitasyon, pulmoner fibroz, gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu, pulmoner arteriyel hipertansiyon, skleroderma renal krizi ve kardiyak aritmi görülebilir. Anti-Scl-70 antikor genellikle pozitif iken antisentromer antikor ise negatiftir. Cilt kalınlaşması yüz ve gövdeyi de içermekte, ekstremitelerde diz ve dirseklerin proksimaline kadar uzanmaktadır (5, 40).

Sınırlı kutanöz skleroderma

Cilt tutulumundan yıllar önce RF ortaya çıkar. Sınırlı cilt tutulumu (el, yüz ve ayak) mevcuttur. Eşlik eden kalsinozis, RF, özofageal dismotilite, sklerodaktili, telenjiektazi nedeniyle CREST sendromu olarak da bilinir. Antisentromer antikor genellikle pozitif, anti-Scl-70 antikor ise negatiftir. Cilt kalınlaşması diz ve dirseklerin distali ile sınırlı, aynı zamanda yüz ve boyunu da içermektedir (5, 40).

Sine Skleroderma

SSk'nın bu grubu, cilt bulguları olmaksızın iç organ tutulumu ile seyrederek ve sistemik sklerozlu hastaların %5'inden daha azında rastlanır. Bu olgularda, akciğer fibrozisi, böbrek, kalp ve GİS tutulumu görülebilir. Tırnak yatağı kapillerlerinde genişleme ve sklerodermaya özgü otoantikordların bulunması tanıda yardımcıdır (5).

Çakışma (Overlap) sendromu

Sklerodermanın bir veya daha fazla bağ dokusu hastalığı ile birlikte görülmesidir.

2.6 Klinik Özellikler

SSk birçok farklı organ tutulumunun birlikte görülebileceği klinik tablolara neden olabilir. Cilt tutulumu hastalığın karakteristik özelliğidir. Yorgunluk, artralji ve kas ağrısı SSk'lı hastalarda görülen en sık semptomlardır. En sık semptomlar yorgunluk (%76), eklem katılığı (%74), güç kaybı (%68), ağrı (%67) ve cilt renginin bozulmasıdır (%47). Daha az görülen semptomlar ise nefes darlığı, karın ağrısı, bulantı ve kilo kaybıdır (41).

2.6.1. Cilt Tutulumu

Cilt tutulumu hastalığın karakteristik özelliğidir. Cilt kalınlaşması hastaların hemen hemen hepsinde el ve parmaklarda başlar. Eller sklerodermanın erken döneminde şiş, gergin, parlak ve eritematöz görünümündedir (ödematöz evre). Zaman geçtikçe cilt kalınlaşır, hareketsiz hale gelir. Deri ekleri ve pililer kaybolur telenjektaziler gelişir (sklerotik evre). Sonrasında sklerodaktili, dudaklarda incelme ve büzülme ortaya çıkar. Ciltte yer yer hipopigmente ve hiperpigmente alanlar gelişebilir (Atrofik evre) (42). El parmaklarında SSk'ya ait değişiklikler (sklerodaktili, şiş parmaklar), dudaklarda incelme, ağız açıklığında azalma, dudak çevresinde kırışıklıklar (Mouse face) en sık tanımlanan cilt bulgularıdır. Deride tuz biber görünümü, cilt altı kalsifikasyonlar görülebilir (27, 43).

Dijital ülserler, sklerodermalı hastaların yaklaşık %50'sinde görülmekle birlikte hızla ilerleyen vasküler bir patolojidir. Skleroderma hastaları için dijital ülserler klinik olarak önemli bir bulgudur. Ağrı, fonksiyon kaybı ve belirgin şekil bozukluğuna yol açar. Dijital ülserlerin enfekte olması durumunda olay osteomyelit, gangren ve amputasyona kadar ilerleyebilir (44).

2.6.2. Raynaud Fenomeni

RF soğukta ve emosyonel stres ile ortaya çıkan özellikle ellerde olmak üzere vücudun distal kısımlarında görülen vasospazma bağlı renk değişikliği olarak tanımlanır. Sklerodermanın en erken görülen bulgusudur (36). RF SSk'lı hemen her hastada saptanabilen bir bulgudur. Deride 3 fazlı renk değişimi görülmektedir (22):

A - Palor (solukluk): Vasospazm nedeniyle oluşur.

B - Siyanoz (morumsu renk): İskemi nedeniyle oluşur.

C -Rubor (kızarıklık): Reperfüzyon nedeniyle oluşur.

RF, Le Roy ve Medsger tarafından önerildiği şekilde primer ve sekonder tip olarak sınıflandırılmaktadır (45).

Primer RF

Primer RF, altta yatan herhangi bir neden bulunmaksızın meydana gelir. Sıklıkla, 15–30 yaşlar arasındaki kadınlarda görülmektedir. Hastaların yaklaşık % 30'nun birinci derece akrabalarında, RF öyküsü bulunmaktadır. Bu grupta eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) normal, otoantikörler negatif ve normal kapilleroskopi bulguları vardır. Periferik nabızlar normaldir, parmaklarda ülser ve skar gözlenmez (45).

Sekonder RF

Sekonder RF'nin en sık nedenleri skleroderma, sistemik lupus eritematosus ve diğer bağ dokusu hastalıklarıdır. Sekonder RF'li hastalarda genellikle ciddi parmak iskemisi, dijital ülserler ve sıklıkla ağrı bulunmaktadır. Bu grupta otoantikörler pozitif ve anormal tırnak yatağı kapilleroskopi bulguları vardır (45).

2.6.3. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

GİS tutulumu sklerodermal deri değişiklikleri ve RF'den sonra SSk'nın en sık gözlenen bulgusudur (42). GİS tutulumu hastaların yaklaşık %80'inde görülür. Özefagus en sık tutulum görülen iç organdır (46). Gastrointestinal sistem tutulumunun karakteristik özelliği, düz kas fibrozudur (47). Hastaların yaklaşık % 80'inde özefageal disfonksiyon gelişmektedir. Hastalarda alt özefagus sfinkter basıncında azalma, özefageal klirenste bozulma ve gastrik boşalmada gecikme olması nedeniyle gastroözefageal reflü (GÖR) hastalığı gelişir (48).

Sklerodermanın gastrik tutulum belirtileri, gastrik vasküler değişikliklerin neden olduğu gastrik antral vasküler ektazi, gastroparezi ve telenjektazi olarak sıralanabilir. Bazı hastalarda, postprandiyal abdominal distansiyon ve kramp tarzında abdominal ağrı saptanabilir. Ayrıca, üst GİS kanaması da olabilir. Kolon tutulumuna bağlı olarak intestinal psödoobstruksiyon ve kabızlık görülebilir (49). Hastalığın ince

barsak tutulumunda iki klinik tablo ile karşılaşılır. Birincisi, aşırı bakteri çoğalması nedeniyle gelişen diyare ve malabsorbsiyon, ikincisi ise mekanik ileus semptomlarını taklit eden fonksiyonel ileustur (psödoobstrüksiyon). Anorektal tutulumla bağlı olarak rektal prolapsus ve anal inkontinans oluşabilir (50).

2.6.4. Akciğer Tutulumu

SSk hastalarının yaklaşık %80'inde solunum sistemi etkilenmektedir (51). Erkek cinsiyet, dkSSk, difüzyon kapasitesinde azalma ve inflamatuvar belirteçler akciğer tutulumunun şiddeti ile ilişkilendirilmektedir (52). En sık karşılaşılan tutulum örnekleri intertisyel akciğer hastalığı (İAH) ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)'dur. PAH ve İAH en önemli morbidite ve mortalite nedenlerindedir. SSk ilişkili mortalitenin yaklaşık %60'undan PAH VE İAH sorumludur (53).

İAH, başlangıçta efor dispnesi ve non-produktif öksürük ile kendini gösterir alveollerdeki inflamasyon ve fibrotik süreci intertisyel fibroz izler. Akciğer fibrozu dkSSc'de %60'lar skSSk'de ise %40'lar dolayındadır. SSk İAH yavaş ve progresif geliştiğinden hastalar nadiren pulmoner fibroza bağlı yakınmlar ile başvururlar. Hastaların İAH taranmaları daha uygun olacaktır. Fizik bakı bulgularının yanında, akciğer grafisi ve solunum fonksiyon testi izlemde kullanılabilir (54). Karbon monoksit difüzyon kapasitesinde düşme erken dönem tutulum bulgularından biridir ve hastalık takibinde kullanılabilir. İAH yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile hastaların %80'inde saptanabilir (55). HRCT'de sıklıkla periferik ve bazal yerleşimli buzlu cam görünümü tespit edilir. İlerleyen evrelerinde ise traksiyon bronşiektazisi ve bal peteği görünümü oluşur. Klinik anlamda buzlu cam görünümü erken ve tedavi edilebilir evreyi, bal peteği görünümü ise ileri ve dirençli evreyi işaret eder (54).

PAH hastalığın genellikle sınırlı formunda ve geç dönemde ortaya çıkan bir tutulumudur. Sistemik sklerozlu hastaların yaklaşık %10'unda ortaya çıkar (56). PAH patogeneğinde birçok faktör sorumlu tutulabilir. Ancak, temel rol oynayan faktörün potent bir vazokonstriktör ajan olan endotelin-1 olduğu düşünülmektedir (57). PAH erken dönemleri asemptomatik olarak seyretmekte iken, ilerleyen safhalarda hastalarda yorgunluk, egzersiz dispnesi ve göğüs ağrısı oluşabilmektedir (58). SSk'lı hastalarda PAH taraması ve tanısı için ekokardiyografi (EKO) pratik ve

non-invaziv bir yöntemdir. EKO ile sağ ventrikül genişlemesi, sol ventrikül boyutunda küçülme, septal konfigürasyon bozukluğu gibi pulmoner arter basıncının (PAB) artışının indirekt bulguları belirlenebilmektedir (54). PAH tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile konulur. PAH, dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu ile değerlendirilen ortalama PAB'nda ≥ 25 mmHg artış şeklinde tanımlanmıştır (59).

2.6.5 Kalp Tutulumu

Miyokardiyal tutulumun hastaların yaşam beklentisi üzerinde önemli bir rol oynadığı ortaya konulmuştur (60). İleti sisteminin ve miyokardın tutulumu genel olarak subklinik seyretmektedir. Histopatolojik analizlerde skleroderma hastalarının % 81'inde yama tarzında Miyokardiyal fibroz bulgusuna rastlandığı bildirilmektedir (61). Myokardiyal fibrozun bir sonucu olarak kardiyak iskemi ve ileti sisteminin tutulumu nedeniyle taşiaritmiler ortaya çıkabilmektedir. Aritmiler çoğu zaman subklinik seyretmekle birlikte ölümcül olabilmektedir (62).

2.6.6 Böbrek Tutulumu

Skleroderma renal kriz sendromu, hızlı başlayan malign hipertansiyon, hiperreninemi, mikroanjiopatik hemoliz ve progresif renal yetmezlik tablosunun genel adı olarak isimlendirilmektedir (63). Renal kriz, dkSSk tanılı hastalarının % 10'unda genellikle hastalığın ilk yıllarında ortaya çıkar (64). Yaygın deri tutulumu, perikard efüzyonu, yeni gelişen anemi, anti-RNA polimeraz III antikor pozitifliği ve yüksek doz kortikosteroid kullanımı renal kriz gelişimi için risk faktörleridir. Skleroderma renal krizi 6 hafta içinde diyaliz gereksinimi veya ölümle sonuçlanmaktayken, ACE inhibitörlerinin kullanımı skleroderma renal krizine bağlı ölümleri ve diyaliz gereksinimini azaltmıştır (65).

2.7. Laboratuvar Bulguları

Skleroderma tanısında laboratuvar testleri ayrıntılı bir öykü ve fizik muayenenin yerini tutamaz. Bu testler hastalığın tanısı, sınıflandırılması ve prognozu için yardımcı olur. Sistemik otoimmün hastalıklarda görülen kronik hastalık anemisi, hipergammaglobulinemi, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), yüksek c-reaktif protein (CRP) vb. laboratuvar bulgularına sistemik sklerozlu hastalarda sıklıkla rastlanır. Nükleer otoantijenlere karşı oluşmuş başlıca dört otoantikör skleroderma ile ilişkilendirilmiştir. Bu otoantikörler skleroderma spesifik antikörler olarak

adlandırılır, bunlar anti-topoizomeraz I (anti-Scl 70), anti-sentromer, anti-Th/To ve anti-RNA polimeraz III'tür (5).

2.8. Sklerodermada Prognoz

SSk'lı hastalar arasındaki çoğu ölüm, pulmoner fibroz, PAH veya kardiyak nedenlerle ilişkilidir (6, 7). Ölümün diğer önemli nedenleri böbrek hastalığı, malignite, gastrointestinal ve enfeksiyöz nedenleri içerir (7). Geniş deri tutulumu, kardiyak tutulum, pulmoner tutulum, böbrek hastalığı ve anti-topoizomeraz I (Anti scl-70) antikorlarının varlığı da dahil olmak üzere, çeşitli risk faktörleri artmış mortalite ile ilişkilendirilmiştir (6, 7). Erkek cinsiyet bazı çalışmalarda mortalitenin artması ile ilişkilidir (66). Hastalığın başlangıcında daha yaşlı olma da yüksek mortalite riski ile ilişkilidir (67).

2.9. Sklerodermada Malignite

Sistemik sklerozlu hastalarda malignite riskinin genel nüfusa oranla arttığını gösteren birkaç çalışma yayınlanmıştır (68). En önemli ilişki, SSk hastalarında görülen kanserlerin yaklaşık üçte birini oluşturan akciğer kanseri ile birlikte görülmektedir (69). Diğer maligniteler de görülebilir. Diffüz veya sınırlı kutanöz tipteki sistemik sklerozu olan hastalarda, morfea veya diğer lokalize sklerodermatöz cilt değişiklikleri olanlara kıyasla akciğer kanseri gelişme riski daha yüksek gibi görünmektedir. Romatizmal hastalıkların farmakolojik tedavisi malign hastalık riskini arttırabilir. Alkilleyici ajanlar, özellikle klorambusil ve siklofosamid ve diğer immünosupresif ilaçlar (örn. Azatioprin ve metotreksat) hematolojik ve diğer malignitelerin riskini arttırabilir. 2016 yılında Türkiye'de 340 SSk'lı hasta ile yapılan çok merkezli bir çalışmada SSk da immünsüpresif ajan olarak kullanılan siklofosamid ile mesane kanseri arasında ilişki saptanmıştır (8).

2.10. Tanı

Skleroderma yaygın vasküler disfonksiyon ve cildin ve iç organların ilerleyici fibrozuyla karakterize çok sistemli bir hastalıktır. SSk ve ilgili bozuklukların tanısı öncelikle karakteristik klinik bulgulara dayanır ve spesifik serolojik anormalliklerle desteklenmektedir. Deri kalınlaşması, şiş parmaklar, el sertliği ve ağrılı distal parmak ülseri ve RF olan hastalardan skleroderma açısından şüphelenilmelidir.

2.10.1.Sınıflama Kriterleri

SSk tanısında 1980 yılında ACR tarafından belirlenen kriterler kullanılmaktadır. Kesin tanı için 1 majör ve 2 minör kriterlerin varlığı gereklidir (70) (Tablo 2.1). Bu kriterin duyarlılığı %91 özgüllüğü %99'dan büyüktür.

1980 kriterleri erken evre hastaların tanısında yetersiz kalması nedeniyle yeni kriter seti arayışı sonunda 2013 yılında yeni ACR/EULAR skleroderma klasifikasyon kriterleri yayımlanmıştır (71) (Tablo 2.2). Bu yeni kriterlerin duyarlılığı %91 özgüllüğü %92'dir.

Tablo 2.1. 1980 ACR skleroderma sınıflandırma kriterleri.*

Major kriter	Metakarpofalangeal veya metatarsofalangeal eklemlerin Proksimalindeki deride sertlik (proksimal SSk)
Minör kriterler	1. Sklerodaktili 2. Dijital pitting skarlar veya dijital iskemiye bağlı parmak uçlarında yumuşak doku kaybı 3. Bibaziller pulmoner fibroz

*Tanı için 1 majör ve 2 minör kriter gereklidir.

Tablo2.2. ACR/EULAR 2013 Skleroderma sınıflandırma kriterleri.*

Öge	Alt-öge(ler)	Puan ¹
Her iki el MKF eklemlerin proksimaline kadar uzanan deri kalınlaşması (yeterli kriter)	-	9
Parmaklarda deri kalınlaşması (sadece daha yüksek puan sayılır)	Şiş (puffy) parmaklar	2
Parmak uçlarında lezyonlar (sadece daha yüksek puan sayılır)	Sklerodaktili	4
Telenjiektazi	Parmak ucu ülseri	2
Anormal tırnak yatağı kapilleri	Pitting skarlar	3
PAH ve/veya İAH	-	2
	PAH	2
	İAH	2
Raynaud fenomeni	-	3
SSk ilişkili otoantikör pozitifliği	Anti-sentromer	3
	Anti-Scl 70 antikör	
	Anti-RNA polimeraz III	

*Total skoru ≥ 9 olan hastalar kesin SSk tanısı alır. Total skor , her bir kategorideki saptanan maksimum puanların toplamı ile belirlenir.

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

2.11. Tedavi

SSk'da tedavi teorik olarak erken inflamatuvar fazda daha fibrotik değişiklikler ortaya çıkmadan yapılmalıdır. Bununla birlikte mevcut tedaviler büyük oranda semptomatiktir ve organ ve sistem tutulumuna göre yapılmaktadır. Hastalığın gelişmesini engelleyen veya geciktiren “hastalık modifiye edici” uzun etkili bir ilaç yoktur. Mevcut tedaviler yaşam kalitesini düzeltme ve mortaliteyi azaltmada yardımcıdır.

2.11.1. Raynaud Fenomeni Tedavisi

RF olan hastaların soğuk, stres ve sigara kullanımından kaçınmaları, ekstremitelerini sıcak tutmaları ve vazospazm oluşturan ilaçları kullanmamaları gerekmektedir. RF medikal tedavisinde dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri (KKB) (nifedipin, nikardipin, amlodipin, felodipin, isradipin), anjiotensin reseptör bloker (ARB)'leri gibi vazodilatatör ilaçların yararlı oldukları kanıtlanmıştır. KKB, bu amaçla en sık kullanılan vazodilatatörlerdir (72). Dihidropridin tipi kalsiyum antagonistleri özellikle oral nifedipin SSk hastalarında RF'nin tedavisinde ilk basamak olarak düşünülmelidir (73). Ancak, yararları sınırlıdır ve palpasyon, hipotansiyon gibi yan etkileri bulunmaktadır. Bir ARB olan losartanın etkinliği de gösterilmiştir. Ancak, ACE inhibitörlerinin etkinliğini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yukarıdaki tedavi ajanları ile yakınmaların kontrol altına alınamadığı veya kontrendikasyonlar nedeniyle kullanılmadığı durumlarda, PDE-5 inhibitörleri, fluoksetin gibi serotonin geri alım inhibitörleri, topikal nitrogliserin veya intravenöz (iv) iloprost kullanılabilir (72).

2.11.2. Dijital Ülser Tedavisi

Parmak uçlarında ülserler, paronişi ve tırnak derisinde çatlaklar genellikle iskemi veya travma nedeniyle oluşmaktadır. Basınca daha çok uğrayan diğer ekstremitelerde ülserleri ise nadiren iskemiyle ilişkilidirler. Vazodilatatör ilaçların kullanılması deri ülserleri için en uygun tedavi yaklaşımıdır. Bu amaçla KKB, prostosiklin analogları, PDE-5 inhibitörleri ve endotelin reseptör antagonisti (ERA) kullanılabilir.

2013 yılında yayımlanan, 4 randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde prostanoidlerin plaseboya göre dijital ülserlerin iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. En yüksek ortalama etki iloprost ile sağlanmıştır. Prostanoidlerin yeni dijital ülser oluşumunu engellediği gösterilememiştir. Diğer bir meta-analizde ve bağımsız bir randomize kontrollü çalışmada PDE-5 inhibitörlerinin SSk'li hastalarda dijital ülserleri iyileştirdiği gösterilmiştir. 53 SSk'ye bağlı RF hastasını içeren bir çalışmada tadalafilin yeni dijital ülser oluşma riskini azalttığı gösterilmiş, tadalafil grubunda 27 hastadan sadece 1' inde yeni dijital ülser gelişirken plasebo grubundaki 26 hastadan 9' unda yeni dijital ülser gelişmiştir (74). ERA'ya dahil olan bosentanın kullanıldığı yüksek kalitede iki çalışmada ise (RAPIDS-1 ve

RAPIDS-2) SSk'li hastalarda yeni diital ülser sayısını azaltmada etkinliği doğrulanmış, özellikle KKB, PDE-5 inhibitörleri veya iloprost kullanımına rağmen çoklu dijital ülseri olan SSk hastalarında ERA'lar önerilmektedir (75).

2.11.3. Gastrointestinal Sistem Tedavisi

Sklerodermada GÖR ve komplikasyonlarını önlemek amacıyla proton pompa inhibitörleri kullanılabilir. Bununla birlikte, muskuler tabaka intakt olduğunda, SSk'nin erken dönemlerinde domperidon, metoklopropamid, eritromisin gibi prokinetik ajanlar faydalıdır. Ancak hastalığın geç dönemlerinde musküler tabaka yapısı bozulduğundan dolayı yararları azalır (76). Barsaktaki motilite bozukluğuna bağlı gelişen semptomlara yönelik olarak prokinetik ajanlar ve antibiyotikler kullanılabilir.

2.11.4. Cilt Tutulumu Tedavisi

Yerleşmiş fibroz tedavisinde kullanılabilir olan onay almış herhangi bir etkili ilaç bulunmamaktadır. Hastalık progresyonu üzerine kortikosteroidler etkili değildir (77). İmmünsüpresif ajanlar olan, klorambusil, azatioprin ve 5-florourasil sklerodermada cilt tutulumu tedavisinde etkisiz bulunmuştur (78). D-penisilaminin ise etkisi uzun yıllardır kullanılmasına rağmen tartışmalıdır (79). Metotreksat ile yapılmış çalışmalarda, göreceli iyi bir etki rapor edilmiş ve bu bulgular doğrultusunda metotreksat EULAR'ın SSk tedavi önerilerinde yer almıştır (73).

2.11.5. İntertisyel Akciğer Hastalığı Tedavisi

Sistemik skleroza ikincil İAH tedavisinde öncelikle tedavi hedefleri belirlenmelidir. Dispne yakınması olan hastada; izlem sırasında bir yıldan kısa sürede FVC'de %10'dan fazla azalma, ilk başvurusu ise FVC < %70 ve HRCT'de %20'den fazla akciğer alanı etkilendi ise medikal tedavi başlanılmalıdır (51).

Medikal tedavide kullanılacak ilk ajan kortikosteroidlerdir. Steroid doz azaltıcı ajan olarak kullanılabilir en önemli immünsüpresif ise siklofosfamiddir (CYP) (54). Oral 1-2 mg/kg/gün veya intravenöz 600 mg/m²/ay dozlarda uygulanmaktadır (80). CYP kullanan hastalarda %5-15 hemorajik sistit, % 10- 15 lökopeni, %7-10 enfeksiyon ve %3 alopesi gibi yan etkiler görülebilmektedir . Mesane kanseri tedaviden uzun süre sonra %3-5 sıklığında görülebilmektedir. İnfertilite görülme sıklığı da fazladır. CYP'nin birçok yan etkisi total maruz kalınan

doz ile ilişkilidir. Parenteral kullanımda total kümülatif doz daha az olduğu için yan etki daha az görülmektedir. Bu nedenle parenteral yol tercih edilmelidir (54). CYP altı dozun sonunda iyi yanıt varsa idame tedavide azatioprin tercih edilir. CYP'ye yanıt yoksa mikofenolat mofetil (MMF) veya rituksimab alternatif ajanlardır (81). Akciğer nakli medikal tedavilere yanıt alınamayan ileri evre hastalarda düşünülebilir.

Medikal tedaviler sırasında nonfarmakolojik yaklaşımlar gözardı edilmemelidir. Hastanın sigara kullanmadığından emin olunmalıdır. Ayrıca enfeksiyonlar İAH hastalarında önemli mortalite nedenidir. Bu nedenle, hastalara influenza ve pnömokok aşılı yapılmalıdır (54).

2.11.6. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi

PAH tanısı konulan hastaların tedavisi genel önlemler ve destek tedavisi ile başlamalıdır. Hastalar ağır egzersizden kaçınmalıdır. Enfeksiyonlar PAH hastalarındaki ölümlerin %7'sinden sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle hastalara influenza ve pnömokok aşılı yapılması önerilmektedir (54).

PAH tedavisinde ERA (ERA; bosentan, ambrisentan, masitentan vb.), PDE-5 inhibitörleri (sildenafil ve tadalafil) ve prostonoidlerin (inhale iloprost, iv epoprostenol ve iv/sc treostinil) etkinlikleri gösterilmiştir (82, 83). Guanilat siklaz uyarıcısı olan riociguat ise yeni kuşak bir vazodilatatördür ve FDA (United States Food and Drug Administration) ve EMA (European Medicines Agency) onayı bulunmaktadır. Oral yolla kullanılan selektif prostosiklin reseptör agonisti olan selexipag ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (54).

PAH tedavisinde anti-koagülan kullanımı yıllardır tartışmalıdır. Yayınlanan COMPERA kayıt kütüğü verilerine bakılırsa, idiopatik PAH hastalarında tedavilerine anti-koagülan eklemek sağ kalım oranlarını anlamlı arttırmıştır ancak, SSK'ye ikincil PAH hastalarında tam tersi olumsuz verilere ulaşılmıştır (84).

İleri evre, tedavilere yanıtsız ve hastalığın yaşamı tehdit eden progresyonu durumunda kalp-akciğer nakli de tedavi seçeneğidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (ESOGÜTF) İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD 'da 2013 ACR/EULAR tanı kriterlerine göre SSk tanısı konulmuş 79 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmaya 18 yaş altı tanı almış, sadece bir visiti olan ve takip dışı kalan hastalar alınmadı. Çalışma protokolü için ESOGÜTF Etik Kurulun'dan 28.11.2016 tarih ve 80558721/G-328 sayılı kararı ile onay alındı.

3.2. Klinik, Radyolojik ve Laboratuvar Değerlendirmeleri

Hastaların takip dosyalarından ve dijital kayıtlarından klinik, radyolojik ve laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Laboratuvar parametresi olarak; tanı sırasındaki ayrıntılı tam kan sayımı, CRP, ESH, ANA, ENA sonuçları değerlendirildi. Hastaların ortalama takip süresi ve hastalık süreleri, skleroderma alt gruplarından; yaygın, sınırlı ve sineskleroderma tiplerinden hangi gruba dahil olduğu değerlendirildi. Klinik bulgular olarak; başlangıç bulgusu olarak RF, yutma güçlüğü, akciğer tutulumu, cilt tutulumu varlığı, kümülatif cilt bulgularından RF, sklerodaktili, ödem, dijital ülser, dermal atrofi, telenjiektazi ve kalsifikasyon varlığı ve verilen tedaviler, eklem tutulumu, GİS tutulumu, renal tutulumunun varlığı değerlendirildi. Akciğer tutulumunun varlığı, tutulumun tanıda mı takipte mi saptandığı ve semptomları, HRCT bulguları, aldığı ilk tedavi ve idame tedavi, tedaviye yanıtın varlığı ve eğer yanıt yoksa verilen tedavi değerlendirildi. Hastaların EKO bulguları, PAB değerleri ve sağ kalp kateterizasyonu yapıp yapılmadığı, PAH varlığı, PAH'ın tanıda mı takipte mi saptandığı, verilen tedavi, kardiyak tutulumun varlığı değerlendirildi. Hastaların hastalık süresince aldığı kümülatif tedaviler değerlendirildi. Malignite varlığı, varsa tipi ve sonlanımı, mortalitenin varlığı, mortalite nedeni ve zamanı, mortalitenin hastalığın kaçınıcı yılında saptandığı değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

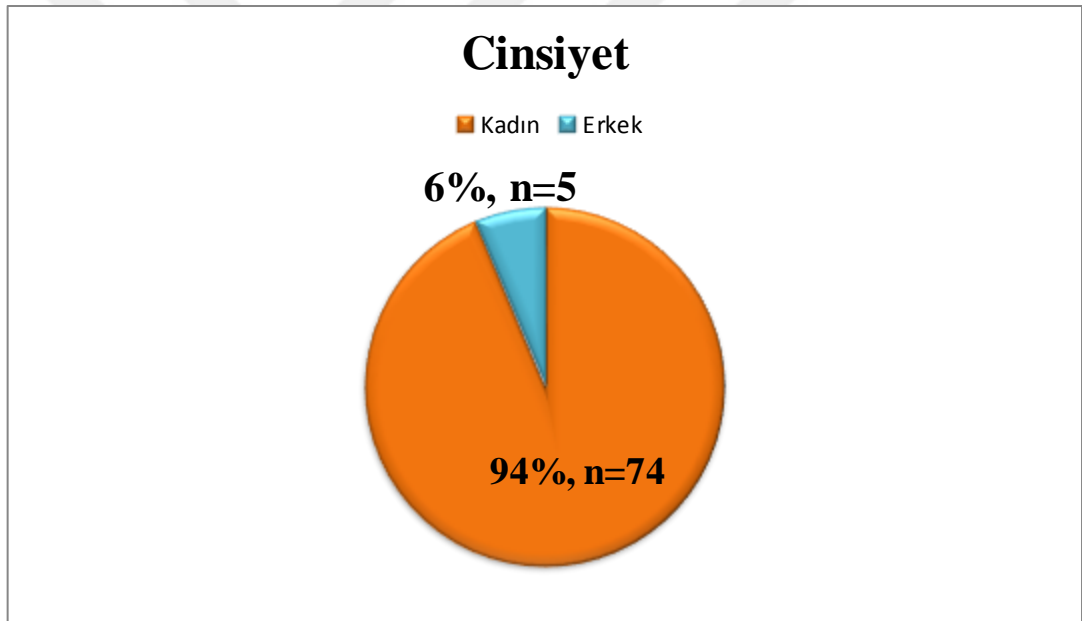
Çalışmaya alınan değişkenlerin incelenmesinde sürekli veriler ortalama \pm SD, kategorik veriler ise sıklık ve yüzde olarak verildi. Elde edilen bulguların istatistiksel değerlendirmesi için IBM, SPSS for Windows sürüm 21.0 kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, $p<0.05$ düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Kategorik verilerin analizinde (çapraz tablolar) Pearson Kikare, Yate's Kikare ve Pearson Kesin Kikare analizleri kullanıldı. Malignite üzerine etki ettiği düşünlen çalışmadaki bağımsız belirteçlerin (değişkenler) hangilerinin majör düzeyde olduğunu belirlemek için ikili lojistik regresyon analizinde aşamalı (stepwise) yöntem kullanıldı.



4. BULGULAR

Bu çalışmada Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, Romatoloji BD 'da 2013 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine göre SSk tanısı konulmuş 79 hasta geriye dönük olarak değerlendirildi.

Tüm olguların 74 (%93.7)'ü kadın 5 (%6.3)'i erkek idi (Şekil 4.1). Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması 54.3 ± 12.7 (22-76) yıl idi. Komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiklerinde hastaların 33 (%41.8)'ünde diyabetes mellitus, hipertansiyon, osteoporoz, koroner kalp hastalığı, hipotiroidi olmak üzere kronik hastalık öyküsü varken, 46 (%58.2)'sında kronik hastalık öyküsü yoktu. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verildi.



Şekil 4.1. Olguların cinsiyete göre dağılımı.

Tablo 4.1. Skleroderma hastalarının demografik özellikleri.

Özellik	Toplam (N=79)
Cinsiyet, n (Kadın/Erkek)	74/5
Yaş, ortalama±SD, (min,-max), yıl	54.37±12.74 (22-76)
Tanı yaşı, ortalama±SD, (min, max), yıl	46.73±13.40 (12-73)
Takip süresi, ortalama±SD, (min,-max), yıl	5.1±4.11 (0.25-18)
Hastalık süresi, ortalama±SD, (min,-max), yıl	7.29±7.02

Başlangıç bulgusu olarak RF hastaların 72 (%91.1)'sinde, cilt tutulumu 71 (%89.9)'inde, yutma güçlüğü 14 (%17.7)'ünde, akciğer tutulumu 21 (%26.6)'inde mevcuttu. SSK'lı tanı 79 hastayı klinik olarak sınıflandırdığımızda hastaların 71 (%89.8)'inde skSSk, 6 (%7.6)'sında dkSSSk ve 2 (%2.5)'inde sine skleroderma mevcuttu.

Hastaların kümülatif organ tutulumu değerlendirildiğinde 73 (%92.4)'ünde RF, 63 (%79.7)'sinde sklerodaktili, 14 (%17.7)'sinde dijital ülser ve 22 (%27.8)'inde telenjektazi mevcut idi. Hastaların 8 (%10.1)'inde eklem şikayeti mevcut idi.

Hastalar GİS tutulumu açısından değerlendirildiğinde hastaların 10 (%12.7)'unda yutma güçlüğü, 5 (%6.3)'inde GÖR mevcut idi. Özafahus motilite testi (ÖMT) sonucuna ulaşılan hastaların 37 (%46.8)'sinde ÖMT uzamış, 10 (%12.7)'unda normal olarak saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Sklerodermalı hastaların başlangıç bulguları ve kümülatif klinik özellikleri

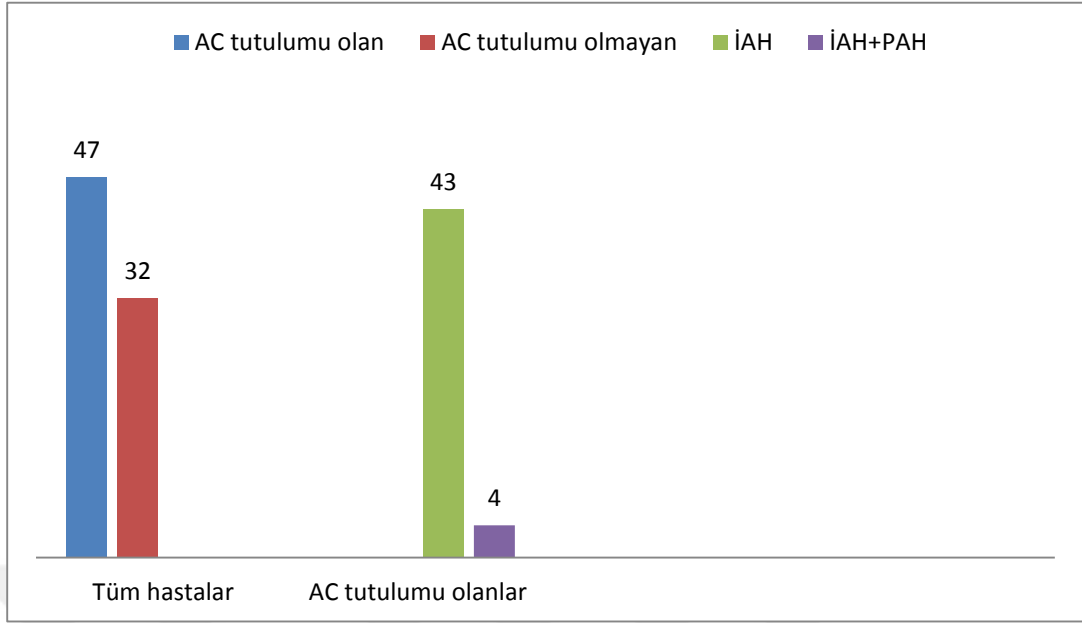
N	79
Başlangıç bulgusu	
Raynaud fenomeni, n, (%)	72 (91.1)
Yutma güçlüğü, n, (%)	14 (17.7)
Akciğer tutulumu, n, (%)	21 (26.6)
Cilt tutulumu, n, (%)	71 (89.9)
Sistemik skleroderma tipleri	
Yaygın, n, (%)	6 (7.6)
Sınırlı, n, (%)	71 (89.8)
Sineskleroderma, n, (%)	2 (2.5)
Sklerodaktili, n, (%)	63 (79.7)
Dijital ülser varlığı, n, (%)	14 (17.7)
Telenjektazi, n, (%)	22 (27.8)
Uzamış özofagus motilitesi, n, (%)	37 (46.8)

Hastaların başvuru anındaki ortalama hemoglobin değerleri 12.6 ± 1.4 gr/dl (7.3-15.5), beyaz küre sayısı 8152 ± 2745 /mm³ (2100-15.800), trombosit sayısı 293632 ± 95799 /mm³ (660.000-708.000) olarak tespit edildi. Hastaların 49 (%62)'unda ANA (+), 31 (%39.2)'inde Anti-Scl-70 (+) idi. Başvuru anındaki tam kan sayımı, ESH, CRP ve otoantikör sonuçları Tablo 4.3'de verilmiştir.

Tablo 4.3. Skleroderma hastalarının tanı anındaki laboratuvar parametreleri.

Laboratuvar parametresi	ort±SS
Hemoglobin (gr/dl)	12.6±1.4
Lökosit sayısı (/mm³)	8152±2745
Trombosit sayısı (/mm³)	293632±95799
ESH (mm/saat)	27.7±21.3
CRP (mg/dl)	1.46±4.04
Antikor Pozitifliği	
ANA, n, (%)	49 (62.8)
Anti-scl-70, n, (%)	31 (39.7)
Anti-sentromer, n, (%)	2 (2.6)
Anti-Ro, n, (%)	7 (9)
Anti-La, n, (%)	2 (2.6)
Anti-RNP, n, (%)	10 (12.8)

Hastaların 47 (%59.5)'inde akciğer tutulumu mevcut idi. 47 hastanın 43'ünde sadece İAH, 4'ünde İAH+PAH mevcut idi. İAH olan 47 hastanın 38 (%80.9)'inde tanı anında, 9 (%19.1)'unda takipte tutulum saptandı. İAH olan 47 hastanın 3'üne medikal tedavi verilmemişti. İAH olup immunsupresif tedavi başlanan 44 hastanın 12'sinin halen ilk basamak tedavisi devam etmekte olup idame tedaviye henüz geçilmemişti.



Şekil 4.2. Sklerodermalı olguların akciğer tutulumu ve akciğer tutulum tipine göre dağılımı

Akciğer tutulumu olan hastaların semptomları, ilk HRCT bulguları, tedavileri ve tedaviye yanıtları Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Sklerodermalı akciğer tutulumu olan hastaların bulguları, tedavileri ve tedavi yanıtlarının dağılımı.

Özellik	N (%)	Toplam n (%)
Akciğer tutulumunun saptanma zamanı		
Tanı sırasında	38 (80.9)	47 (100)
Takipte	9 (19.1)	
Semptom		
Aseptomatik	27 (57.4)	47 (100)
Efor dispnesi	18 (38.3)	
Öksürük	2 (4.3)	
Verilen ilk tedavi		
Siklofosfamid IV + steroid	30 (68.2)	44 (100)
Siklofosfamid PO + steroid	11 (25)	
Azatioprin + steroid	3 (6.8)	
Verilen idame tedavisi		
Azatioprin	30 (93.8)	32 (100)
Metotreksat	2 (6.3)	
Akciğer tutulumunun saptandığı ilk HRCT bulgusu		
Fibrozis	8 (17)	47 (100)
Buzlu cam	38 (80.9)	
Peribronşial kalınlaşma	1 (2.1)	
İlk 6 ay sonunda tedavi yanıtı alınan hasta sayısı	26 (84.2)	32 (100)
İlk 6 ay sonunda yanıtız (dirençli) hastalara verilen tedaviler		
Siklofosfamid	3 (50)	6 (100)
Ritüksimab	2 (33.3)	
Mikofenolat mofetil	1 (16.7)	

79 hastanın 34 (%43)'ünde yapılan EKO'da pulmoner arteriyel basıncı (PAB) belirtilmişti. Bu hastaların PAB 30.6 ± 8.9 mm Hg (15-60) olarak tespit edildi.

EKO'da PAB >40 mmHg üstünde saptanan 9 hastaya sağ kalp kateterizasyonu yapılmıştı. Hastaların 4 (%5.1)'ünde yapılan sağ kalp kateterizasyonu sonucu PAH tanısı konuldu. Bu grubun 2 (%50)'sinde PAH skleroderma tanısı sırasında, 2 (%50)'sinde ise takipte saptanmıştı. 4 hastanın hepsinde aynı zamanda İAH mevcut idi. 4 hastanın 2'si skSSk alt tipine 1'i dkSSk alt tipine aitti. PAH saptanan 4 hastanın 2 (%50)'sine bosentan, 1 (%25)'ine ambrisentan+tadalafil ve 1 (%25)'ine ambrisentan+bosentan+epoprostenol verilmişti. Hastaların 1 (%1.3)'inde perikardiyal effüzyon mevcuttu.

Tablo 4.5. Sklerodermalı hastaların tüm takipleri süresince aldıkları tedavilerin dağılımı

Tedaviler	N=79
Hikroksiklorokin, n, (%)	28 (35.4)
Kortikosteroid, n, (%)	53 (67.1)
Azatioprin, n, (%)	33 (41.8)
KKB, n, (%)	61 (77.2)
Nifedipin, n, (%)	57 (72.2)
Amlodipin, n, (%)	4 (5.1)
Asetilsalisilik asit, n,(%)	60 (75.9)
Proton pompa inhibitörü, n,(%)	64 (81)
Metoklopramid, n, (%)	27 (34,2)
Siklofosfamid IV, n, (%)	32 (40,5)
Siklofosfamid po, n, (%)	17 (21,5)

Hastalar akciğer tutulumu olan ve olmayanlar açısından kıyaslandığında cinsiyet, başlangıç bulguları RF, yutma güçlüğü, cilt tutulumu açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

Akciğer tutulumu üzerine etkili olabilecek hastalıkla ilişkili faktörlere bakıldığında sınıflama kriterlerinden olan herhangi bir otoantikör pozitifliği ile akciğer tutulumu arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Akciğer tutulumu olan 47 hastanın 24 (%51.1)'ünde otoantikör pozitif saptandı. ANA pozitifliği ve diğer otoantikör pozitifliği ile akciğer tutulumu arasında istatistiksel olarak ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların klinik bulgularından RF varlığı, sklerodaktili varlığı, dijital ülser varlığı ve telenjektazi varlığı ile akciğer tutulumu arasında ilişkiye bakıldığında sadece telenjektazi varlığı ile akciğer tutulumu arasında bir ilişki saptandı ($p=0.037$). Akciğer tutulumu olanlarda telenjektazi varlığı daha az idi. Diğer bulgular ile akciğer tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Kümülatif olarak değerlendirildiğinde verilen tedavilerden hidroklorokin, kortikosteroid, azatioprin, siklofosfamid iv ve siklofosfamid tablet kullanımı ile akciğer tutulumu arasında beklendiği üzere istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırayla $p=0.007$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.000$, $p=0.006$). Akciğer tutulumu olan hastalarda hidroklorokin kullanımı daha az, kortikosteroid, azatioprin, siklofosfamid iv ve siklofosfamid tablet kullanımı daha fazla saptandı.

Tablo 4.6. Akciğer tutulumu olan ve olmayan sklerodermalı hastaların klinik özellikleri ve tedavilerinin karşılaştırılması.

Parametre	Akciğer tutulumu (n,%)		P değeri
	Yok	Var	
Kadın/Erkek	30 /2	44 /3	0.981
RF varlığı, n, (%)	9 (28.1)	24 (51.1)	0.042
Sklerodaktili varlığı, n, (%)	25 (78.1)	38 (80.9)	0.767
Telenjektazi varlığı, n, (%)	13 (40.6)	9 (19.1)	0.037
Dijital ülser varlığı, n, (%)	4 (12.5)	10 (21.3)	0.316
ANA pozitifliği, n, (%)	19 (61.3)	30 (63.8)	0.820
Anti-scl pozitifliği, n, (%)	9 (29)	22 (46.8)	0.116
Kümülatif tedaviler			
Hidroksiklorokin kullanımı, n, (%)	17 (53.1)	11 (23.4)	0.007
Kortikosteroid kullanımı, n, (%)	8 (25)	45 (95.7)	0.000
Azatioprin kullanımı, n, (%)	0 (0.0)	33 (70.2)	0.000
KKB kullanımı, n, (%)	26 (81.3)	35 (74.5)	0.481
Asetilsalisilik asit , n, (%)	24 (75)	36 (76.6)	0.871
Siklofosfamid IV , n, (%)	0 (0.0)	32 (68.1)	0.000
Siklofosfamid po , n, (%)	2 (6.3)	15 (31.9)	0.006

Hastaların son durum analizinde 74 hasta (%93.7) halen yaşamakta olup 5 (%6.3)'i kaybedilmiştir. Ex olan hastaların hepsi kadın idi. Mortalite sırasında ortalama yaş 66.6 ± 5.7 yıl (57-72) iken, ortalama hastalığın 15.7 ± 13.3 yılında (4-35) hastalar ex olmuştu. Ex olan 5 hastanın mortalite nedenleri incelendiğinde 1 hasta sepsis, 1 hasta metastatik akciğer kanseri, 1 hasta akut myeloid lösemi sonrası febril nötropeniye bağlı enfeksiyon , 1 hasta akciğer fibrozisine bağlı solunum yetmezliği nedeniyle diğer hasta ise anjiodisplaziye bağlı gastrointestinal kanama nedeniyle ex olmuştu (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Mortalite gelişen sklerodermalı hastaların özellikleri.

Olgular	1	2	3	4	5
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın
Hastalık süresi, yıl	8	20	13	4	35
Mortalite yaşı, yıl	57	66	69	69	72
Mortalite nedeni	Sepsis	Akciğer kanseri	Akut myeloid lösemi	Akciğer fibrozisi	GIS kanama (anjiodisplazi)

Mortalite üzerine etkili olabilecek hastalıkla ilişkili faktörler olarak cinsiyet, RF varlığı, sklerodaktili varlığı, telenjiektazi varlığı, dijital ülser varlığı, ANA pozitifliği, Anti-scl-70 pozitifliği değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı olabilecek ilişkili bir faktör saptanmadı ($p>0.05$). Akciğer tutulumu ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise yine istatistiksel anlamlılığa yakın olsa da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.057$). Ölen hastaların hastalık süresi daha uzun idi ($p=0.011$). Ölen 5 hastanın hepsinde akciğer tutulumu mevcut idi. Akciğer tutulumunun tanı ya da takipte saptanması ile mortalite arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.210$). Akciğer tutulumu olan hastaların ilk semptomları, asemptomatik, efor dispnesi varlığı, öksürük varlığı ile mortalite arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise efor dispnesinin olması ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.023$). Akciğer semptomları açısından bakıldığında ölen 5 hastadan 4 (%80)'ünde efor dispnesi, 1 (%20)'inde öksürük mevcut idi.

Akciğer tutulumunda verilen tedaviye göre hastalara baktığımızda ise siklofosfamid İV+kortikostreoid verilen, siklofosfamid tablet+kortikosteroid verilen ve azatioprin+steroid verilen olarak 3 gruba ayrılan tedavi seçenekleri ile mortalite değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.101$). Yine hastaların ilk HRCT bulgusu ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.966$). Ölen 5 hastanın 4 (%80)'ünde ilk HRCT bulgusu buzlu cam, 1 (%20)'inde fibrozis olarak saptandı. PAH ile mortalite arasında istatistiksel ilişki araştırıldığında ise yine bir ilişki saptanmadı ($p=0.115$).

Tablo 4.8. Mortalitesi olan ve olmayan sklerodermalı hastaların klinik özellikleri ve tedavilerinin karşılaştırılması.

Parametre	Mortalite (n,%)		P değeri
	Mortalite Yok	Mortalite Var	
Kadın/Erkek, n	69/5	5/0	0.548
Yaş, ortalama±SD, yıl	53.5±12.6	66.6±5.77	0.014
Takip süresi, ortalama±SD, yıl	4.9±4	8.2±3.8	0.043
Hastalık süresi, ortalama±SD, yıl	6.6±6.2	16.4±11.7	0.011
RF varlığı, n, (%)	69 (93.2)	4 (80)	0.279
Sklerodaktili varlığı, n, (%)	58 (78.4)	5 (100)	0.244
Telenjektazi varlığı, n, (%)	21 (28.4)	1 (20)	0.686
Dijital ülser varlığı, n, (%)	13 (17.6)	1 (20)	0.890
ANA pozitifliği, n, (%)	48 (65.8)	1 (20)	0.061
Anti-scl pozitifliği, n, (%)	28 (38.4)	3 (60)	0.339
Akciğer tutulumu varlığı, n, (%)	42 (56.8)	5 (100)	0.057
Akciğer semptomu			0.023
Asemptomatik, n, (%)	27 (64.3)	0 (0.00)	
Efor dispnesi, n, (%)	14 (33.3)	4 (80)	
Öksürük, n, (%)	1 (2.4)	1 (20)	
Verilen ilk tedavi			0.067
Siklofosfamid IV + steroid, n, (%)	29 (72.5)	1 (25)	
Siklofosfamid PO + steroid, n, (%)	8 (20)	3 (75)	
Azatioprin + steroid, n, (%)	3 (7.5)	0 (0.00)	
İlk HRCT bulgusu			0.966
Fibrozis, n, (%)	7 (16.6)	1 (20)	
Buzlu cam, n, (%)	34 (80.9)	4 (80)	
Peribronşial kalınlaşma, n, (%)	1 (2.5)	0	

Tablo 4.8 “Devam” Mortalitesi olan ve olmayan sklerodermalı hastaların klinik özellikleri ve tedavilerinin karşılaştırılması.

EKO’da Ejeksiyon fraksiyonu, ortalama±SD	63.7±4.8	57.5±5	0.017
Pulmoner HT varlığı, n, (%)	3 (4.1)	1 (20)	0.115
Kümülatif tedaviler			
Hidroksiklorokin, n, (%)	28 (37.8)	0 (0)	0.087
Kortikosteroid, n, (%)	49 (66.2)	4 (80)	0.526
Azatioprin, n, (%)	31 (41.9)	2 (40)	0.934
KKB, n, (%)	57 (77)	4 (80)	0.878
Asetilsalisilik asit, n, (%)	57 (77)	3 (60)	0.389
Siklofosfamid IV, n, (%)	30 (40.5)	2 (40)	0.981
Siklofosfamid po, n, (%)	14 (18.9)	3 (60)	0.064

Yaş ile mortalite karşılaştırıldığında, mortalitesi olanların yaş ortalaması 66, olmayanların yaş ortalaması 53 olarak belirlendi (p=0.014). Mortalite gelişen hastaların takip süreleri, hastalık süresi ve ejeksiyon fraksiyonu mortalite gelişmeyen grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (sırayla p=0.042, p=0.011 ve p=0.017). Mortal seyreden hastalarda steroid başlangıç dozu daha yüksek, ejeksiyon fraksiyonu daha düşük saptandı. Mortal seyreden hastalar ve olmayanlar kıyaslandığında akciğer tutulumu, kardiyak tutulum, siklofosfamid ve azatioprin kullanımı, antikor pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı (sırayla p=0.07, p=1, p=1, p=1 ve p=0.381).

Hastaların takiplerinde 4 (%5.1)’ünde malignite geliştiği görüldü. 1. hastada akut myeloid lösemi, 2. hastada büyük hücreli nöroendokrin akciğer kanseri, 3. hastada küçük hücreli akciğer kanseri ve 4. hastada papiller tiroid kanseri saptandı (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Malignite gelişen sklerodermalı hastaların özellikleri.

Olgular	1	2	3	4
Skleroderma tanı yaşı	56	50	46	45
Cinsiyet	Kadın	Kadın	Kadın	Kadın
Kanser saptandığında skleroderma hastalık süresi	13	20	15	9
Kanser tipi	Akut myeloid lösemi	Akciğer kanser	Akciğer kanseri	Papiller tiroid kanseri
Sonlanım	Ex	Ex	Hayatta	Ex

Kanser gelişimi üzerine etkili olabilecek hastalıkla ilişkili faktörler, siklofosamid ve azatioprin kullanımını içeren ajanlar yanında çekilmiş HRCT sayılarının da değerlendirildiği (kohortta ortalama HRCT çekilme sayısı 3.8 ± 2.4 (1-10 defa) lojistik regresyon analizine göre toplam çekilmiş HRCT sayısının kanser gelişimini 1.7 kat (OR 1.74, $p=0.023$ (CI 1.081-2.829) artırdığı saptanırken siklofosamid veya azatioprin kullanımı ile kanser gelişimi arasında bir ilişki saptanamadı ($p=0.097$ ve $p=0.995$).

5. TARTIŞMA

SSk nadir görülen bir hastalıktır; görülme sıklığı bölgesel olarak değişmektedir. Amerika kıtasında Avrupa'ya oranla daha sık görülür. Prevalansının 3-24/100000 olduğu düşünülmektedir. Kadınlarda daha sık görülmekle birlikte (kadın /erkek: 7/1) hastalık her yaşta gelişebilir. 30-50 yaşlar arası başlangıç en fazladır. Çocukluk çağı başlayan hastalığın prognozunun daha iyi olduğu düşünülmektedir (1, 2).

Khanna ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 87 SSk hastasının 67 (%77.9)'si kadın saptanmıştır (85). Radic ve arkadaşlarının yaptığı diğer çalışmada ise yaş ortalaması 58 (43-72), kadın/erkek oranı ise 45/4 olarak saptanmıştır (86). Arandia ve arkadaşlarının yaptığı ve 209 SSk hastasının dahil edildiği bir çalışmada ise kadın /erkek oranı 181/28, hastaların tanı yaşı 51.2 ± 16.4 yıl , takip süreleri 9.3 ± 8.3 yıl ve hastalık süreleri 16.1 ± 12.5 yıl olarak saptanmıştır (87). Bizim çalışmamızda ise tüm olguların 74 (%93.7)'ü kadın 5 (%6.3)'i erkekti. Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması 53.4 ± 12.74 yıl (22-76) idi. Olguların tanı yaşı 46.7 ± 13.4 yıl, takip süreleri 5.1 ± 4.1 yıl ve hastalık süreleri 7.2 ± 7 yıl idi. Literatüre benzer şekilde hastalık kadınlarda daha fazla ve tanı yaşında 5. dekat olarak benzerdi.

Talotta ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 81 SSk hastasının başvuru anındaki CRP değeri ortalama 2.1 (0-24) mg/dl, ESH ortalama 15 (2-84) mm/saat olarak saptanmış. Hastaların 74 (%91.3)'ünde ANA (+), 19 (%23.4)'unda Anti-scl-70 (+) saptanmıştır (88). Radic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 49 hastanın 49'unda ANA(+) 28'inde Anti-scl-70 (+) olarak saptanmıştır (86). 28 SSk hastanın dahil edildiği bir kohortta ise 14 hastada Anti-scl-70 (+) ve 14 hastanın 11'i dkSSk, 3'ü skSSk alt tipine ait olduğu saptanmıştır (89). Bizim çalışmamızda ise olguların tanı anındaki CRP değeri (ortalama 1.46 ± 4.04 mg/dl) ve ESH değeri (ortalama 27.7 ± 21.3) literatüre benzer şekilde yüksekti. Olguların 49 (%62)'unda ANA (+), 31 (%39.2)'inde Anti-scl-70 (+) idi. Anti-scl-70 (+) olan 31 hastanın 1'i dkSSk, 29'u skSSk alt tipine dahil idi.

SSk hastalarında cilt tutulumu hastalığın karakteristik özelliğidir. Cilt tutulumu RF, sklerodaktili, dijital ülser, telenjiektazi, ödem ve kalsifikasyon olarak görülebilir. RF, SSk'nın görülen en erken bulgusudur, dijital ülser hastaların %50'sinde görülebilmektedir (36, 44). Aradia ve arkadaşlarının yaptığı 209 SSk

hastasının dahil edildiği çalışmada başlangıç bulgusu olarak 173 hastada RF, 6 hastada cilt tutulumu saptanmıştır. Kümülatif klinik özelliklerine bakıldığında RF 202 hastada, telenjektazi 129 hastada, dijital ülser 89 hastada ve özafagus tutulumu 26 hastada saptanmıştır (87). Sharma ve arkadaşlarının yaptığı 100 SSk hastasının dahil edildiği çalışmada ise hastaların kümülatif klinik özelliklerine bakıldığında %92.9 'unda RF, %58.6'sında dijital ülser, %36.8'inde telenjektazi ve %35.2'sinde özafagus tutulumu saptanmıştır (90). Bizim çalışmamızda olguların başlangıç bulgularına bakıldığında en sık bulgunun RF olduğu ve bunu cilt tutulumunun izlediğini saptadık. Kümülatif klinik özelliklerine baktığımızda ise en sık RF olduğunu ardında sklerodaktili, dijital ülser, telenjektazi olduğunu ve özofagus tutulumu varlığını saptadık. SSk cilt tutulumunun yaygın ya da sınırlı olması, cilt tutulumu olmadan organ disfonksiyonunun olması ya da başka bir romatolojik hastalık ile birlikte görülmesi durumlarına göre hastalar alt gruplar altında değerlendirilebilir. Cilt tutulumunun skoru sınıflama için köşe taşıdır (91). Le Guern ve arkadaşlarının yaptığı 104 SSk hastasının dahil edildiği çalışmada 64 hastada skSSk, 23 hastada dkSSk saptanmıştır. 81 SSk hastanın dahil edildiği çalışmada da 59 hastada skSSk, 22 hastada dkSSk saptanmıştır (88). Bizim çalışmamızda en sık skSSk saptanmışken (%89.8), %7.6'sında dkSSk ve %2.5'sinde sineskleroderma mevcut idi. Sonuçlarımız literatür ile benzer idi.

SSk'da akciğer tutulumu İAH ve PAH olarak iki grupta görülebilir. İAH SSk'da başlıca akciğer tutulum tiplerinden biridir. SSk ile ilişkili İAH çeşitli histopatolojik alt gruplardan, en yaygın olarak ise nonspesifik intertiyel pnömonitisten oluşur. İAH, akciğer volümlerinde azalma, yaşamsal kapasite ve karbon monoksit difüzyon kapasitesinde azalma ile giden restriktif bir akciğer hastalığıdır. İAH, hastalığın başlangıç 2-3. yıllarında egzersiz dispnesi ve yorgunluk olarak ortaya çıkar (92). Erkek cinsiyet, siyah ırk, ileri yaş, erken hastalık ve anti-scl-70 antikörlerinin varlığı hastalığın progresyonu ile ilişkilendirilmiştir (93). PAH prevalansı %10-15 arasında değişir. PAH için risk faktörleri, erkek cinsiyet, 60 yaşından büyük olma, Dünya Sağlık Örgütü fonksiyonel sınıf IV PH, sayısız telenjektazi, antisentromer antikör pozitifliği ve serum ürik asit seviyesinin yükselmesidir (94, 95). Pulmoner tutulumu olan SSk hastaları daha kötü prognoza sahiptir (51). Arakkal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 28 SSk hastasının

21'inde İAH, 6'sında PAH saptanmıştır. İAH olan 21 hastanın 14 (%66.7)'ünde dkSSk, 7 (%33.3)'sinde skSSk mevcuttu. 28 hastanın 18'inde dispne (%64.3), öksürük (%32), göğüs ağrısı (%10) olmak üzere çeşitli kardiyopulmoner semptomlar bildirilmiştir. İAH tutulumu olan 21 hastanın 14'ünde HRCT bulgusu olarak buzlu cam dansitesi saptanmıştır (89). 209 SSk hastanın dahil edildiği kohortta ise hastaların 81'inde İAH, 50'sinde PAH saptanmıştır (87). Goldin ve arkadaşlarının yaptığı 162 SSk hastasının HRCT görüntülerinin karşılaştırıldığı çalışmada %49.4'ünde buzla cam dansitesi, %32.72'sinde fibrosiz saptanmıştır (96). Bizim çalışmamızda 79 olgunun %59.5'sinde akciğer tutulumu mevcut idi. 47 hastanın 43'ünde sadece İAH, 4'ünde İAH+PAH mevcut idi. Akciğer tutulumu olan 47 hastanın 40'ında skSSk, 5'inde dkSSk mevcuttu. İAH olan 47 hastanın 27'si asemptomatik idi, 18'inde efor dipnesi mevcut idi. Olguların çekilen HRCT'sinde 8 olguda fibrozis, 38 olguda buzla cam dansitesi saptandı. İAH sıklığı literatüre benzer şekildeydi. Ancak İAH açısından belirgin bir risk faktörü bulunamadı. SSk İAH'da medikal tedavide kullanılacak ilk ajan kortikosteroidlerdir. Kortikosteroid dozunu azaltıcı ajan olarak kullanılabilir en önemli immünsüpresif ise CYP'dir (54). 45 SSk+İAH olan hastanın dahil edildiği randomize bir çalışmada kortikosteroid+iv CYP altı ay boyunca verilmiştir. Tedavi sonrası bakılan zorunlu vital kapasite (FVC)'de bazale göre (%4,19) ılımlı bir düzelme saptanmıştır fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (97). Aktif alveoliti olan 158 SSk hastası içeren bir çalışmada günde 1-2 mg/kg oral CYC dozunun plaseboya göre akciğer volümlerini, dispne skorunu ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (98). Azatioprin ise CYP için aday olmayan ya da tolere edemeyen erken evre İAH'lı SSk hastalar için başlangıçta alternatif bir immünsüpresif ajan olarak düşünülmektedir. SSk ve İAH olan 60 hastanın dahil edildiği bir çalışmada randomize olarak 30 hastaya oral CPY, 30 hastaya azatioprin verilmiş ve her iki grubada kortikosteroid verilmiştir. 18 ay sonra FVC ve diffüzyon kapasitesi CYP alan grupta stabil ancak azatioprin alan grupta azalmıştır (99). Bizim çalışmamızda ise akciğer tutulumu olan 47 hastanın 44'üne tedavi verilmiştir. Literatüre benzer şekilde indüksiyon tedavisi olarak en sık kullanılan ajan CYP idi. 44 olgunun 30 (%68.2)'una iv CYP+kortikosteroid, 11 (%25)'ine oral CYP+kortikosteroid, 3 (%6,8)'üne azatioprin+kortikosteroid tedavisi verilmiştir. Altıncı ayın sonunda ilk basamak tedavisi tamamlanan 32 hastanın

%84.2'sinde yanıt elde edilmiştir. Hastaların tüm FVC ve karbonmonoksit diffüzyon kapasiteleri dosya bilgilerinden elde edilemediği için HRCT bulgularında buzlu cam dansitesinin kaybolması, progresyon olmaması ve semptomların azalması yanıt olarak kabul edildi. PAH tedavisinde ERA (ERA; bosentan, ambrisentan, masitentan vb.), PDE-5 inhibitörleri (sildenafil ve tadalafil) ve prostonoidlerin (inhale iloprost, iv epoprostenol ve iv/sc trerostinil) etkinlikleri gösterilmiştir (82, 83). SSk ilişkili PAH diğer PAH formlarından daha progresif seyir göstermektedir. Şiddetli ve ilerleyen PAH olgularında kombinasyon tedavileri düşünülmelidir (73). Bizim çalışmamızda PAH saptanan 4 olgunun 2 (%50)'sine bosentan, 1 (%25)'ine ambrisentan+tadalafil ve 1 (%25)'ine ambrisentan+bosentan+epoprostenol verilmiştir.

81 SSk hastasının dahil edildiği bir kohortta hastaların kümülatif tedavileri değerlendirildiğinde hastalar KKB (27 olgu), İV prostanoid (hepsi) ve immunsupresif ilaçlar (26 olgu prednizon, 17 olgu hidrosiklorokin, 7 olgu metotreksat, 1 olgu siklosporin, 5 olgu azatioprin) ile tedavi edilmiştir. Ayrıca 23 hasta asatilsalisilik asit, 14 hasta ACE inhibitörü kullanmıştır (88). Bizim çalışmamızda hastaların hastalık süresince aldıkları tedaviler değerlendirildiğinde en sık görülen semptomun RF olması nedeni literatüre benzer şekilde en sık kullanılan ajanın 61 hasta ile KKB olduğu saptandı. 60 hastanın asatilsalisilik asit, 33 hastanın azatioprin, 32 hastanın iv siklofosamid, 28 hastanın hidrosiklorokin ve 17 hastanın oral siklofosamid tedavisi verildiği saptandı.

SSk'lı hastalarda mortalite görülme riskinde belirgin bir artış mevcuttur. SSk'lı hastalar arasındaki çoğu ölüm, pulmoner fibroz, PAH veya kardiyak nedenlerle ilişkilidir (6, 7). SSk'lı hastalarda hastalık belirtilerinin karmaşıklığı, çeşitliliği ve çoklu sistem tutulumu nedeniyle ölümleri yalnızca SSk'ya bağlamak zordur. Bu nedenle, çalışmalar SSk'lı hastalarda SSk ilişkili ve SSk ilişkisiz olmak üzere iki ana kategoride mortalite bildirmektedir. SSk'ya bağlı mortalite nedenleri SSk hastalarında ölümlerin %47.6'sından %68'ine kadar sorumludur ve genellikle kalp, pulmoner, renal ve nadiren gastrointestinal gibi organ tutulumu ile ilgilidir (100). SSk'ya bağlı mortalitenin en sık nedeni geçmişte renal nedenler iken şimdilerde kardiyopulmoner komplikasyonlar en sık nedenlerdendir (101). ACE inhibitörlerinin güçlü bir terapötik etkiye sahip olduğunun fark edilmesinden bu yana

renal kriz, SSk da ölümlerinin yaklaşık %2-6'sı arasında bir prevalansa düşmüştür. Skleroderma ile ilgisi olmayan ölüm nedenleri malignite, enfeksiyon ve aterosklerotik, serebrovasküler veya kardiyovasküler olayları içerir (102). SSk hastalarının çeşitli serolojik, görüntü ve klinik özellikleri mortalitenin bağımsız öngörücüleri olarak bulunmuştur. İleri yaş, erkek cinsiyet, acil başvuru, hastalık süresi, düşük FVC, PAH veya İAH varlığı, yaygın ve hızlı cilt tutulumu, koroner hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği, renal kriz ile renal tutulumun olmasının mortalite riskini arttırdığı gözlenmiştir. 40 yıllık bir süre içerisinde izlenen 2691 SSk hastasının dahil edildiği bir çalışmada genel popülasyona göre mortalite oranının 4 kat arttığı saptanmıştır. Nedeni bilinen 732 ölümün 389 (%53.9)'u SSk ilişkili nedenlerden, 223 (%30)'ü SSk dışı nedenlerden kaynaklanmıştır. 120 (%16) ölümün nedeni saptanamamıştır. Hastaların %29'unda kardiyak tutulum görülmüş ve en sık ölüm nedeni olmuştur. Bunu akciğer tutulumu, malignite ve renal tutulum izlemiştir (103). Barnes ve arkadaşlarının yaptığı 5860 SSk hastasının dahil edildiği diğer bir çalışmada ise 284 hasta ölmüştür. Bunların %55'i SSk ilişkili, %41'i SSk ile ilişkili olmayan sebeplerden ölmüştür. Ölen 284 hastadan, %54,6'sında dkSSk, %40,5'inde skSSk mevcuttur. Ölen hastaların %19'u pulmoner fibrosis, %15'i PAH nedeni kaybedilmiştir (104). Lo Monaco ve arkadaşlarının yaptığı 188 SSk hastasının olduğu çalışmada 5 hasta ex olmuştur. Bunlardan 1'i sepsis, 3'ü akciğer tutulumu ile beraber olan konjestif kalp yetmezliği ve 1'i küçük hücreli akciğer kanseri nedeni ex olmuştur (105). Bizim çalışmamızda 79 SSk hastasından 5 (%6.3)'ü öldü. 5 hastanın hepsi kadın idi. 3'ünde skSSk, 2'sinde dkSSk mevcut idi. Mortalite sırasında ortalama yaş 66.6 ± 5.7 yıl olarak saptandı. Hastalık süresi ortalama 15.7 ± 13.3 yıl idi. Ex olan hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalama 57.5 ± 5 idi. Literatüre benzer şekilde hastaların 2 (%40)'si hastalığa bağlı, 3 (%60)'ü ise hastalık dışı nedenlerden ölmüştü. Ölen 5 hastadan 1'i sepsis, 1'i büyük hücreli nöroendokrin akciğer kanseri, 1'i akut myeloid lösemiye sonrası febril nötropeniye bağlı enfeksiyon, 1'i akciğer fibrozisine bağlı solunum yetmezliği ve 1'i anjiyodisplaziye bağlı GIS kanama nedeni kaybedildi. Mortalite üzerine etkili faktörler incelendiğinde literatür sonuçlarıyla benzer olarak ileri yaş ve kalp yetmezliği ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken pulmoner tutulum, malignite ile mortalite arasında ilişki bulunamadı. Mortalite risk faktörlerinin

belirlemek için gerekli veri havuzu elde edilemedi. Ex olan hastaların hepsi literatürün aksine kadın idi. Bunun ölen hasta sayısının az olması ve hasta çoğunluğunun kadın olmasından kaynaklandığı düşünüldü.

Genel nüfus ile karşılaştırıldığında malignite insidansının SSk 'da arttığı da bildirilmiştir. En sık görülen maligniteler akciğer kanseri ve non-Hodgkin lenfomadır. SSk'da saptanan diğer maligniteler cilt kanseri, tiroid kanseri hepatoselüler karsinom, orofaringeal kanser ve özofageal kanseri içerir (106). SSk hastasının malignite gelişimine yatkınlık yaratan risk faktörleri net tanımlanmamıştır ve ilişkinin patojenik temeli henüz açıklanamamıştır (107). SSk başlangıcında daha yaşlı olan hastalar ve dkSSk alt tipte olan hastaların malignite riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (108). Büyük bir kohort çalışmasında erkeklerde malignite saptanma oranı kadınlardan yüksek saptanmıştır. Bu bulgu SSk'lı erkeklerin kadınlara kıyasla malignite açısından risk altında olduğunu göstermektedir (109). SSk'da saptanan otoantikolar ile malignite arasında net bir korelasyon kurulmamasına rağmen, bazı çalışmalarda SSk'daki pozitif anti-RNA polimeraz III antikoları ile malignite arasındaki korelasyonu destekleyen veriler elde edilmiştir (110). SSk'nın tedavisinde kullanılan immünesupresif ajanlar (özellikler siklofosamid) malignite riskini arttırmaktadır. SSk'lı hastalarda görülen en sık malignite akciğer kanseridir (107). SSk hastalarında gözlemlenen akciğer kanseri insidansı bir İtalyan kohort çalışmasında %5 gibi yüksek bir oranda bildirilmiştir. Aynı çalışmada, akciğer kanseri gelişme riski, SSk tanısı almış genç hastalarda, anti-Scl-70 antikoları pozitif olanlarda ve akciğer fibrozu bulguları olanlarda anlamlı şekilde artmıştır (111). 218 SSk hastasının dahil edildiği bir kohortta 10 SSk hastasında 11 malignite saptanmıştır. 1 hasta da SSk tanısından önce meme kanseri ve tanıdan sonra lenfoma olmak üzere iki malignite tipi saptanmıştır. Malignite saptanan hastaların %50'si dkSSk alt grubuna dahil olarak saptanmıştır. Malignitesi olan hastaların SSk başlangıç yaşı ortalama 54.6 yıl, malignite tanısında ortalama yaş 61.5 yıl, hastalık süresi ortalama 6.6 yıl olarak saptanmıştır. Malignitesi olan hastalardan üç hastada non-Hodgkin lenfoma, iki hastada akciğer kanseri, ikisinde meme kanseri, bir hastada bacağı leiomiosarkomu, bir hastada özofagus kanseri, bir hastada serviks kanseri ve bir hastada cilt kanseri saptanmıştır. 5 hasta alta yatan malignite nedeni ölmüştür (112). 13 merkezden 340 SSk hastasının dahil edildiği bir

çalışmada 25 SSk hastasında 19 farklı malignite tipi saptanmıştır. Mesane kanseri 4 hastada saptanmış ve en sık gözlenen kanser tipi olmuştur. 3 hastada meme kanseri, 2 hastada over kanseri, 2 hastada serviks kanseri, her biri bir hastada olmak üzere skuamoz hücre deri kanseri, köken bilinmeyen adenokanser, multiple myelom, kronik miyeloid lösemi, papiller tiroid kanseri, larinks kanseri, küçük hücreli dışı akciğer kanseri, foliküler tip Hodgkin dışı lenfoma, endometrium kanseri, kolon kanseri, rahim kanseri, nöroendokrin tümör, glioblastoma multiforme ve yumuşak doku sarkomu teşhis edilmiştir. Siklofosfamid dozu ile ilişkili olduğunu gösteren tek kanser türü mesane karsinoması olmuştur. Diğer maligniteler yaş, cinsiyet, sigara içme, hastalığın tipi ve süresi, otoantikolar, organ tutulumu ve siklofosfamid tedavisinin dozu ve süresi ile korelasyon göstermemiştir (8). Bizim çalışmamızda takipte 4 (%5) hastada malignite geliştiği görüldü. Hastaların hepsi kadın idi. 3 hasta skSSk alt tipine, 1 hasta dkSSk alt tipine aitti. Sonuçlarımızın literatürden farklı olmasının nedeni olarak malignite gelişen hasta sayısının az olması, skSSk alt tipine ait hasta sayısının fazla olması ve hastaların çoğunun kadın olması olarak düşünüldü. 4 hastada da akciğer tutulumu vardı. 1. hastada hastalığın 20. yılında büyük hücreli nöroendokrin akciğer karsinomu, 2. hastada hastalığın 15.yılında küçük hücreli akciğer karsinomu, 3. hastada hastalığın 13.yılında akut myeloblastik lösemi ve 4. hastada ise hastalığın 9.yılında papiller tiroid kanseri saptandı. Kanser gelişimi üzerine etkili olabilecek hastalıkla ilişkili faktörler, cinsiyet, tanı yaşı, siklofosfamid ve azatioprin kullanımını ve HRCT sayıları değerlendirildiğinde HRCT sayısının kanser gelişimini artırdığı saptanırken siklofosfamid veya azatioprin kullanımı ile kanser gelişimi arasında bir ilişki saptanamadı. SSk'lı hastalarda kılavuzlara göre solunum fonksiyon testleri ile birlikte 6-12 ay arayla akciğer tutulumunu saptamak veya tutulum olan hastaları izlemek üzere HRCT çekilmesi önerilmektedir. Tomografi (CT) prosedürlerinde doku veya organların aldığı dozun tüm vücut için yüklediği riski ifade etmek için kullanılan terim "etkin doz"dur. Birimi milisievert (mSv)'dir. Etkin doz, kısmi ya da tüm vücut radyasyon maruziyetleriyle ilişkili risk tahminlerinin karşılaştırılmasına olanak sağlar. Tomografi prosedüründen alınan etkin dozun tahmini, CT prosedürünün türüne, hastanın boyutuna, CT sistemine ve çalışma tekniğine bağlı olarak değişmekte ve standardize edilememektedir. Tanı amaçlı CT prosedürlerinde etkin dozların tipik olarak 1 ila 10 mSv aralığında olduğu

tahmin edilmektedir. Ortalama etkin dozlar akciğer grafisinde 0.02mSv, HRCT çekiminde 0.7 mSv, konvansiyonel toraks CT çekiminde 7 mSv'dir. CT ilişkili kanser riski araştırmalarında büyük epidemiyolojik çalışmalar henüz yapılmamıştır. Bu nedenle düşük dozlarda radyasyonun oluşturduğu kanserlerin kantitatif değerlendirmesinde altın standart 1945 'deki atom bombası patlamalarından sonra yapılan çalışmalar kabul edilmektedir. Bu çalışmalarda, populasyon 100.000'in üzerinde olup tüm yaşları ve her iki cinsi de içermektedir. Burada yaşayanların yaklaşık 30.000' inin düşük doz radyasyona maruz kaldığı bilinmektedir Bu kişiler ortalama 40 mSV (5-150 mSv) vücut radyasyon dozuna maruz kalmışlardır. Buradaki minimum etkin doz tomografi prosedürlerinde bir veya birkaç CT tetkiki sırasında alınabilecek dozla eşdeğerdir. CT uygulaması sırasında etkin doz olan 10 mSv ölümcül kanser yakalanma riskini 1/2000 oranında arttırabilir. Yapılan çalışmalarda iki temel sonuç çıkmıştır. Birincisi, tüm solid kanser riskinde radyasyon dozu ile artan ilişki tespit edilmiştir. İkincisi ve belki de en önemlisi, çocukların erişkinlerden çok daha fazla etkilendiğidir (113, 114). Berrington de Gonzalez ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 2007 yılında toplam 72 milyon BT tetkiki uygulaması nedeniyle 29.000 radyasyonla ilişkili kanser gelişeceği vurgulanmıştır (115). Yapılan 1119 hastanın dahil edildiği iki çalışmada dört farklı merkezde 1000'in üzerinde BT tetkikini retrospektif olarak inceleyip tek çekimde alınan radyasyon dozlarına göre beklenen kanser riskini hesaplamıştır. Alınan ortalama efektif doz, rutin kranyal CT'de 2 mSv, multifazik batın pelvis CT'de 31 mSv olarak hesaplanmış olmakla birlikte; efektif doz değerleri aynı tetkik için bile, aynı merkez içerisinde ve farklı merkezler arasında büyük değerşkenlik göstermiştir. Öyle ki en düşük değer ile en yüksek değer arasında 13 kat farklılık bulunmuştur. Ayrıca hesaplanan kanser riskleri de tetkik cinsi, hasta yaşı ve cinsiyetine göre farklılıklar göstermiştir. Aynı yaştaki kadında rutin bir kez kraniyal CT tetkiki sonrası risk 1:8100 iken, erkekte 1:11080 bulunmuştur. Yine hesaplanan bu riskler 20 yaşındaki hastada iki kat fazla iken, 60 yaşındaki hastada %50 daha az bulunmuştur (116). Bizim çalışmamızda tomografi çekim sıklığı ile kanser gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Çalışmamız literatürde daha önce değerlendirilmemiş olan SSk'da tomografi çekim sıklığı ile kanser gelişimi arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışmadır. Bu çalışmada olgu sayısının az olması genelleştirmeyi zorlaştırmaktadır. Mevcut

kılavuzlara göre önerilen HRCT çekim sıklığında değişiklik önerebilmek için çok merkezli çalışmalara gereksinim vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sistemik sklerodermalı hastaları değerlendirdiğimiz bu restrospektif çalışmada hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri, prognoz üzerine etkili faktörler belirlenerek sonuçları literatür verileri ile kıyaslandı.

1. Çalışmamızda tüm olguların 74 (%93.7)'ü kadın 5 (%6.3)'i erkekti. Tanı sırasında hastaların yaş ortalaması $53.4 \pm 12.7.4$ yıl (22-76) idi. Olguların tanı yaşı 46.7 ± 13.4 yıl, takip süreleri 5.1 ± 4.1 yıl ve hastalık süreleri 7.2 ± 7 yıl idi.
2. CRP değeri ve ESH değeri literatüre benzer şekilde yüksekti. Olguların 49 (%62)'unda ANA (+), 31 (%39.2)'inde Anti-scl-70 (+) idi.
3. Başlangıç bulgularına bakıldığında en sık bulgunun %91.1 sıklıkta RF olduğu saptandı. 79 olgunun %89.8'inde skSSk, %7.6'sında dkSSk ve %2.5'sinde sineskleroderma mevcut idi.
4. 79 olgunun %59.5'sinde akciğer tutulumu saptandı. 47 hastanın 43'ünde sadece İAH, 4'ünde İAH+PAH mevcut idi. Olguların çekilen HRCT'sinde 8 olguda fibrozis, 38 olguda buzla cam dansitesi saptandı.
5. Mortalite sırasında ortalama yaş 66.6 ± 5.7 yıl olarak saptandı. Ölen hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalama 57.5 ± 5 idi. Hastalardan 1'i sepsis, 1'i büyük hücreli nöroendokrin akciğer kanseri, 1'i akut myeloid lösemiye sonrası febril nötropeniye bağlı enfeksiyon, 1'i akciğer fibrozisine bağlı solunu yetmezliği ve 1'i anjiodisplaziye bağlı GIS kanama nedeni kaybedildi. Mortalite üzerine etkili faktörler incelendiğinde antikor pozitifliği, pulmoner tutulum, malignite ile mortalite arasında ilişki bulunamadı.
6. Hastaların takiplerinde 4 (%5.1)'ünde malignite geliştiği görüldü. 1 hastada akut myeloid lösemi, 1 hastada büyük hücreli nöroendokrin akciğer kanseri, 1 hastada küçük hücreli akciğer kanseri ve 1 hastada papiller tiroid kanseri saptandı. Kanser gelişimi üzerine etkili olabilecek hastalıkla ilişkili faktörler, siklofosamid ve azatioprin kullanımını içeren ajanlar yanında çekilmiş HRCT sayılarının da değerlendirildiğinde toplam çekilmiş HRCT sayısının kanser gelişimini 1.7 kat artırdığı saptanırken siklofosamid veya azatioprin

kullanımı ile kanser gelişimi arasında bir ilişki saptanamadı ($p=0.097$, $p=0.995$).



KAYNAKLAR

1. Bhattacharyya S., Wei J., Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8:42-54.
2. Liakouli V., Cipriani P., Marrelli A., Alvaro S., Ruscitti P., Giacomelli R. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews.* 2011;10:590-4.
3. Masi A.T. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheumatology.* 1980;23:581-90.
4. Avouac J., Fransen J., Walker U.A., Riccieri V., Smith V., Muller C., et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Annals of the rheumatic diseases.* 2011;70:476-81.
5. LeRoy E.C. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15:202-6.
6. Tyndall A.J., Bannert B., Vonk M., Airò P., Cozzi F., Carreira P.E., et al. 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.* 2010,annrheumdis114264.
7. Al-Dhaher F.F., Pope J.E., & Ouimet, J. M. (2010, February). Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. In *Seminars in arthritis and rheumatism* WB Saunders. 2010;39:269-277.
8. Kaşifoğlu T, Bilge ŞY, Yıldız F, Özen G, Pehlivan Y, Yılmaz, et al. Risk factors for malignancy in systemic sclerosis patients. *Clinical rheumatology.* 2016;35:1529-33.
9. David M. A Case of Sclerodermia Mentioned by Hippocrates in His Aphorisms. *Koroth Jérusalem.* 1981;8:61-3.

10. Varga J. Prognosis and treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis: an update *Bull NYU. Hosp Jt Dis.* 2008;66:198-202.
11. Randone S., Guiducci S., Cerinic M.M. " Systemic sclerosis and infections." *Autoimmun. Rev.* 8 : 36-40. 2008.
12. Veltman G., Lange C.E., Jühe S., Stein G., Bachner U. Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1975;246:6-17.
13. Nietert P.J., Silver R.M. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Current opinion in rheumatology.* 2000;12:520-6.
14. Black C.M., Welsh K.I. Genetics of scleroderma. *Clinics in dermatology.* 1994;12:337-47.
15. Favalli E., Ingegnoli F., Zeni S., Fare M., Fantini F. HLA typing in systemic sclerosis. *Reumatismo.* 2001;53:210-4.
16. Arnett F.C., Cho M., Chatterjee S., Aguilar M.B., Reveille J.D., Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis & Rheumatology.* 2001;44:1359-62.
17. Allanore Y., Wipff J., Kahan A., Boileau C. Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine.* 2007;74:577-83.
18. Reveille, J. D., Fischbach M., McNearney T., Friedman A. W., Aguilar M. B., Lisse, J., ... & GENISOS Study Group. Systemic sclerosis in 3 US ethnic groups: a comparison of clinical, sociodemographic, serologic, and immunogenetic determinants. In *Seminars in arthritis and rheumatism.* WB Saunders.2001;30:332-346 .
19. Saketkoo LA, Distler O. Is there evidence for vasculitis in systemic sclerosis? *Current rheumatology reports.* 2012;14:516-25.

20. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. Best practice & research Clinical rheumatology. 2008;22:1093-108.
21. Kahaleh B. Lymphocyte interaction with the vascular endothelium in scleroderma. Clin Dermatol. 1994;12:175-81.
22. Kahaleh M. Vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). Clinical and experimental rheumatology. 2004;22:S19-S23.
23. Gruschwitz MS, Hornstein OP, Driesch PVD. Correlation of soluble adhesion molecules in the peripheral blood of scleroderma patients with their in situ expression and with disease activity. Arthritis & Rheumatology. 1995;38:184-9.
24. Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S. Soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sE-selectin), vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 in patients with systemic sclerosis: relationship to organ systemic involvement. Clinical rheumatology. 2005;24:111-6.
25. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. J Rheumatol. 2000;27:155-60.
26. Rabquer BJ, Koch AE. Angiogenesis and vasculopathy in systemic sclerosis: evolving concepts. Current rheumatology reports. 2012;14:56-63.
27. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. Rheumatology. 2009;48:iii14-iii18.
28. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. Arthritis Rheumatology. 2004;50:1918-27.
29. Kråling BM, Maul GG, Jimenez SA. Mononuclear cellular infiltrates in clinically involved skin from patients with systemic sclerosis of recent onset

- predominantly consist of monocytes/macrophages. *Pathobiology*. 1995;63:48-56.
30. Chizzolini, C. T lymphocyte and fibroblast interactions: the case of skin involvement in systemic sclerosis and other examples. In *Springer seminars in immunopathology*. Springer Berlin/Heidelberg, 2000;21:431-450
 31. White B. Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatic Disease Clinics*. 1996;22:695-708.
 32. Varga J, Rosenbloom J, Jimenez S. Transforming growth factor β (TGF β) causes a persistent increase in steady-state amounts of type I and type III collagen and fibronectin mRNAs in normal human dermal fibroblasts. *Biochemical Journal*. 1987;247:597-604.
 33. Postlethwaite AE. Role of T cells and cytokines in effecting fibrosis. *International reviews of immunology*. 1995;12:247-58.
 34. Leask A, Holmes A, Abraham DJ. Connective tissue growth factor: a new and important player in the pathogenesis of fibrosis. *Current rheumatology reports*. 2002;4:136-42.
 35. Wei J, Bhattacharyya S, Tourtellotte WG, Varga J. Fibrosis in systemic sclerosis: emerging concepts and implications for targeted therapy. *Autoimmunity reviews*. 2011;10:267-75.
 36. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nature Reviews Rheumatology*. 2012;8:469-79.
 37. Peterson LS, Nelson AM, Su WD, editors. *Classification of morphea (localized scleroderma)*. Mayo Clinic Proceedings; 1995: Elsevier.
 38. Falanga V, Medsger TA, Reichlin M, Rodnan GP. Linear scleroderma: clinical spectrum, prognosis, and laboratory abnormalities. *Annals of internal medicine*. 1986;104:849-57.

39. Black CM. Scleroderma and fasciitis in children. *Curr Opin in Rheumatol*. 1995;7:442-8.
40. Steen VD, Powell DL, Medsger TA. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 1988;31:196-203.
41. Sandusky S, McGuire L, Smith M, Wigley F, Haythornthwaite J. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology*. 2008;48:165-9.
42. Seibold JR. Scleroderma. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 2005;1279-303.
43. Daoussis, D., Antonopoulos, I., Liossis, S. N. C., Yiannopoulos, G., & Andonopoulos, A. P.. Treatment of systemic sclerosis-associated calcinosis: a case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of the literature. In *Seminars in arthritis and rheumatism*. WB Saunders, 2012;41:822-829.
44. Denton C, Korn J. Digital ulceration and critical digital ischemia in scleroderma. *Scleroderma Care Res*. 2003;1:12-6.
45. LeRoy E, Medsger Jr T. Raynaud's phenomenon: a proposal for classification. *Clinical and experimental rheumatology*. 1992;10:485-8.
46. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Current rheumatology reports*. 2012;14:22-9.
47. Schuffler MD, Beegle RG. Progressive systemic sclerosis of the gastrointestinal tract and hereditary hollow visceral myopathy: two distinguishable disorders of intestinal smooth muscle. *Gastroenterology*. 1979;77:664-71.

48. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clinics in dermatology*. 2006;24:374-92.
49. Greydanus MP, Camilleri M. Abnormal postcibal antral and small bowel motility due to neuropathy or myopathy in systemic sclerosis. *Gastroenterology*. 1989;96:110-5.
50. Weinstein WM, Kadell BM. The gastrointestinal tract in systemic sclerosis. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2004. p. 293-308.
51. Varga J, King Jr TE, Axford JS, Hollingsworth H. Overview of pulmonary complications of systemic sclerosis (scleroderma). Uptodate.com Literature review current through: Oct 2017.
52. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatology*. 1994;37:1283-9.
53. Dick T, Mierau R, Bartz-Bazzanella P, Alavi M, Stoyanova-Scholz M, Kindler J, et al. Coexistence of antitopoisomerase I and anticentromere antibodies in patients with systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61:121-7.
54. Koca SS, Karataş A. Sistemik skleroz. *Romatoloji vaka derlemeleri*-6.2016. p. 119-29.
55. De Santis M, Bosello S, La Torre G, Capuano A, Toluoso B, Pagliari G, et al. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respiratory Research*. 2005;6:96.
56. Fischer A, Bull TM, Steen VD. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Care Research*. 2012;64:303-10.

57. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, Olsen I, Penny R, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol.* 1994;21:1838-44.
58. Ramirez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Treatments in respiratory medicine.* 2004;3:339-52.
59. ESC AKD, ERS ASD. Pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzu. *European Heart Journal.* 2009;30:2493-537.
60. Medsger TA, Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma): a life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Annals of Internal Medicine.* 1971;75:369-76.
61. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): a study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *The American journal of medicine.* 1969;46:428-40.
62. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA, et al. Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *The American journal of medicine.* 1988;84:1007-15.
63. Steen VD, Medsger TA, Osial TA, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *The American journal of medicine.* 1984;76:779-86.
64. Steen VD, Medsger TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis & Rheumatology.* 2000;43:2437-44.
65. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger Jr TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med.* 1990;113:352-7.

66. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio APT, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *The Journal of rheumatology*. 2012;39:1971-8.
67. Alba MA, Velasco C, Simeón CP, Fonollosa V, Trapiella L, Egurbide MV, et al. Early-versus late-onset systemic sclerosis: differences in clinical presentation and outcome in 1037 patients. *Medicine*, 2014;93.2
68. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyrén O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer*. 1995;76:910-4.
69. Bielefeld P, Meyer P, Caillot D, Dalac S, Camus P, Tavernier C, et al. Systemic scleroderma and cancers: 21 cases and review of the literature. *La Revue de medecine interne/fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 1995;17:810-3.
70. Masi, A. T., Rodnan, G. P., Medsger Jr, T. A., Altman, R., D'Angelo, W., & Fries, J. (1980). Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum*, 1980; 23: 581-590.
71. Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatology*. 2013;65:2737-47.
72. Botzoris V, Drosos AA. Management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*. 2011;78:341-6.
73. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016, annrheumdis-209909.

74. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis care research*. 2013;65:1460-71.
75. Korn J, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheumatology*. 2004;50:3985-93.
76. Ebert EC. Esophageal disease in progressive systemic sclerosis. Current treatment options in gastroenterology. 2008;11:64-9.
77. Czirják L. Practical approach to the therapy of systemic scleroderma. *Zeitschrift für Rheumatologie*. 2004;63:451-6.
78. Casas JA, Saway PA, Villarreal I, Nolte C, Menajovsky B, Escudero EE, et al. 5-fluorouracil in the treatment of scleroderma: a randomised, double blind, placebo controlled international collaborative study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1990;49:926-8.
79. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: Analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis & Rheumatology*. 1999;42:1194-203.
80. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Annals of the rheumatic diseases*. 2009;68:620-8.
81. Cappelli S, Guiducci S, Randone SB, Cerinic MM. Immunosuppression for interstitial lung disease in systemic sclerosis. *European Respiratory Review*. 2013;22:236-43.
82. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary

hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*. 2015;37:67-119.

83. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62:73-81.
84. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Circulation*, 2013, CIRCULATIONAHA-113.
85. Khanna D, Denton CP, Lin CJ, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017, annrheumdis-2017.
86. Radić M, Kaliterna DM, Fabijanić D, Radić J. Prevalence of systemic sclerosis in Split–Dalmatia county in Southern Croatia. *Clinical rheumatology*. 2010;29:419-21.
87. Arandia NI, Pilar C, Castillo M, Argüelles DC, Martínez LT, Hernández G, et al. Influence of antibody profile in clinical features and prognosis in a cohort of Spanish patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35:98-105.
88. Talotta R, Bongiovanni S, Letizia T, Rigamonti F, Ditto MC, Atzeni F, et al. Measurement of Serum Klotho in Systemic Sclerosis. *Disease Markers*, 2017.
89. Arakkal G, Chintagunta SR, Chandika V, Damarla SV, Manchala S, Kumar BU. Cardio-pulmonary involvement in systemic sclerosis: A study at a

tertiary care center. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2017;83:677.

90. Sharma VK, Trilokraj T, Khaitan BK, Krishna SM. Profile of systemic sclerosis in a tertiary care center in North India. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2006;72:416.
91. Black CM. Scleroderma clinical aspects. *Journal of internal medicine*. 1993;234:115-8.
92. Walker U, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66:754-63.
93. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165:1581-6.
94. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton C, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Annals of the rheumatic diseases*. 2003;62:1088-93.
95. Steen V, Medsger TA. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis & Rheumatology*. 2003;48:516-22.
96. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *CHEST Journal*. 2008;134:358-67.
97. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial

- of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis & Rheumatology*. 2006;54:3962-70.
98. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *New England Journal of Medicine*. 2006;354:2655-66.
99. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clinical rheumatology*. 2006;25:205-12.
100. Rubio-Rivas, M., Royo, C., Simeón, C. P., Corbella, X., & Fonollosa, V.. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. In *Seminars in arthritis and rheumatism*. WB Saunders, 2014;44:208-219.
101. Psarras A, Soulaïdopoulos S, Garyfallos A, Kitas G, Dimitroulas T. A critical view on cardiovascular risk in systemic sclerosis. *Rheumatology international*. 2017;37:85-95.
102. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66:940-4.
103. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2011;51:1017-26.
104. Barnes J, Mayes M. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Current opinion in rheumatology*. 2012;24:165-70.
105. Monaco AL, Bruschi M, La Corte R, Volpinari S, Trotta F. Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011;29:10-4.

106. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Linet MS, Persson I. Scleroderma and malignancy: an epidemiological study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1993;52:531-3.
107. Zeineddine N, El Khoury L, Mosak J. Systemic sclerosis and malignancy: a review of current data. *Journal of clinical medicine research*. 2016;8:625.
108. Wooten M. Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *Southern medical journal*. 2008;101:59-62.
109. Olesen AB, Svaerke C, Farkas D, Sørensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *British Journal of Dermatology*. 2010;163:800-6.
110. Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, et al. Association of anti-RNA polymerase III antibody and malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. *The Journal of dermatology*. 2015;42:524-7.
111. Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, Manfredi A, Vacchi C, Spagnolo P, et al. Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmunity reviews*. 2013;12:374-9.
112. Szekanecz É, Szamosi S, Horváth Á, Németh Á, Juhász B, Szántó J, et al. Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2012;11:852-5.
113. Administration USFaD. Medical X-ray Imaging at the What are the Radiation Risks from CT? 2017 [Available from: <https://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationEmittingProductsandProcedures/MedicalImaging/MedicalX-Rays/ucm115329.htm>].
114. Hall E, Brenner D. Cancer risks from diagnostic radiology. *The British journal of radiology*. 2008;81:362-78.

115. de González AB, Mahesh M, Kim K-P, Bhargavan M, Lewis R, Mettler F, et al. Projected cancer risks from computed tomographic scans performed in the United States in 2007. *Archives of internal medicine*. 2009;169:2071-7.
116. Smith-Bindman R, Lipson J, Marcus R, Kim K-P, Mahesh M, Gould R, et al. Radiation dose associated with common computed tomography examinations and the associated lifetime attributable risk of cancer. *Archives of internal medicine*. 2009;169:2078-86.



