



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA MODİFİYE
RODNAN CİLT SKORU İLE KAPİLLEROSKOPİK
BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hafız Mustafa KADER

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY**

**ANKARA
2023**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA MODİFİYE
RODNAN CİLT SKORU İLE KAPİLLEROSKOPİK
BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hafız Mustafa KADER

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY**

**ANKARA
2023**

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Sistemik sklerozlu hastalarda Modifiye Rodnan Skoru ile Kapilleroskopik Bulgular Arasındaki İlişki” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir. Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 13/09/2023 tarihinde, İ08-582-23 numaralı kararla onaylanmıştır. Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Hafız Mustafa KADER

Tarih: 21/11/2023

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

ORJİNALLİK RAPORU

% **10**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **8**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **4**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Hafız Mustafa KADER	Sınav tarihi: 04 / 12 / 2023
Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA MODİFİYE RODNAN CİLT SKORU İLE KAPİLLEROSKOPIK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI
Tezin Niteliği: ☒ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☐ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☐ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY
Jüri Başkanı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Göksal KESKİN
Jüri Üyesi
İmmünoloji Alerji Bilim Dalı

Prof. Dr. Arif İrfan SOYKAN
Jüri Üyesi
Gastroenteroloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve derin klinik tecrübesiyle bana yol gösteren çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, ilgi ve desteğini esirgemeyen İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı tüm öğretim üyelerine, değerli hocalarıma saygılarımı sunarım. Tez çalışmamın her aşamasında desteklerini esirgemeyen, bilgi, birikim ve tecrübesiyle yanımda olan Uzm. Dr. Recep Yılmaz'a, Uzm. Dr. Müçteba Enes Yayla'ya ve Uzm Dr. Serdar Sezer'e içtenlikle teşekkür ederim.

Asistanlık ve tez yazma sürecinde bana destek olan, her daim yanımda olan ve her türlü zorlu durumla başa çıkmada yardımcı olan, minnettar olacağım sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr.Hafız Mustafa KADER

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller Dizini	xii
Tablolar Dizini	xiii

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	6
4.1. Sistemik Skleroz	6
4.1.1. Sistemik Skleroz Epidemiyolojisi	6
4.1.2. Genetik Faktörler	7
4.1.2.1. Non-HLA Genetiği	7
4.1.2.2. HLA Genetiği	7
4.1.3. Çevresel Faktörler	7
4.1.3.1. Sistemik Skleroz ve Enfeksiyonlar	8
4.1.3.2. Sistemik Skleroz ve Kimyasal Maddeler	8
4.1.3.3. Sistemik Skleroz ve Sigara-Alkol	8
4.1.3.4. Sistemik Skleroz ve İlaçlar	8
4.1.4. Sistemik Skleroz Patogenezi	9
4.1.4.1. Vasküler Sistem Değişiklikleri	9
4.1.4.2. Sistemik Skleroz ve İmmün Sistem ve Elemanlarındaki Değişiklikler	12
4.1.4.3. Sistemik Skleroz ve T Lenfosit Değişiklikleri	12
4.1.4.4. Sistemik Skleroz ve B Lenfosit Değişiklikleri	12
4.1.6. Sistemik Skleroz Kliniği	15
4.1.6.1. Sistemik Skleroz ve Deri ve Eklerinin Tutulumu	15
4.1.6.2. Sistemik Skleroz ve Sklerodaktili	15
4.1.6.3. Sistemik Skleroz ve Orofasial Tutulum	16
4.1.6.4. Sistemik Skleroz ve Eklem Tutulumu	16

4.1.6.5. Sistemik Skleroz ve Raynaud Fenomeni	16
4.1.6.6. Sistemik Skleroz ve Dijital Ülser	16
4.1.6.7. Sistemik Skleroz Hastalarında Kaşıntı	17
4.1.6.8. Sistemik Skleroz ve Telenjektazi	17
4.1.6.9. Sistemik Skleroz ve Kalsinozis	17
4.1.7. Sistemik Skleroz ve Organ Tutulumları	17
4.1.7.1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon	17
4.1.7.2. Sistemik Skleroz ve İnterstisyel Akciğer Hastalığı	18
4.1.7.3. Sistemik Skleroz ve Kardiyak Tutulum	20
4.1.7.3.1. Sistemik Skleroz ve Aritmiler	21
4.1.7.3.2. Sistemik Skleroz ve Perikardiyal Tutulum	21
4.1.7.3.3. Sistemik Skleroz ve Kapak Hastalıkları	22
4.1.7.3.4. Sistemik Skleroz ve Miyokardiyal Tutulum	22
4.1.7.4. Sistemik Skleroz ve Renal Tutulum	23
4.1.7.5. Sistemik Skleroz ve Nöromusküler Tutulum	23
4.1.7.6. Sistemik Skleroz ve Genital Sistem Tutulumu	24
4.1.7.7. Sistemik Skleroz ve Malignite	24
4.1.7.8.1. Sistemik Skleroz ve Oral Kavite Tutulumu	25
4.1.7.8.2. Sistemik Skleroz ve Özofagus Tutulumu	25
4.1.7.8.3. Sistemik Skleroz ve Mide Tutulumu	26
4.1.7.8.4. Sistemik Skleroz ve İnce Bağırsak Tutulumu	26
4.1.7.8.5. Sistemik Skleroz ve Kolon-Rektum-Anal Kanal tutulumu	27
4.1.7.8.7. Sistemik Skleroz ve Pankreas Tutulumu	27
4.1.8. Sistemik Skleroz ve Tedavi	28
4.1.8.1. Sistemik Skleroz ve Cilt Tutulumu Tedavisi	28
4.1.8.2. Sistemik Skleroz ve Raynaud Fenomeni Tedavisi	28
4.1.8.3. Sistemik Skleroz ve Dijital Ülser Tedavisi	29
4.1.8.4. Sistemik Skleroz ve Kaşıntı Tedavisi	30
4.1.8.5. Sistemik Skleroz ve Telenjektazi Tedavisi	30
4.1.8.6. Sistemik Skleroz ve Kalsinozis Tedavisi	30
4.1.8.7. Sistemik Skleroz Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi	30
4.1.8.8. Sistemik Skleroz ve İnterstisyel Akciğer Hastalığı Tedavisi	31
4.1.8.9. Sistemik Skleroz ve Otolog Kök Hücre Nakli	32
4.1.8.10. Sistemik Skleroz ve Kardiyak Tutulum Tedavisi	32
4.1.8.10.1. Sistemik Skleroz ve Perikardit Tedavisi	32

4.1.8.10.2. Sistemik Skleroz ve Tamponad Tedavisi	33
4.1.8.10.3. Sistemik Skleroz ve Miyokardit Tedavisi	33
4.1.8.10.4. Sistemik Skleroz ve Kalp Yetmezliği Tedavisi	33
4.1.8.10.5. Sistemik Skleroz ve Kapak Hastalıkları	33
4.1.8.10.6. Sistemik Skleroz ve Aritmi Tedavisi	33
4.1.8.11. Sistemik Skleroz ve Renal Kriz Tedavisi	33
4.1.8.12. Sistemik Skleroz ve Artrit Tedavisi	34
4.1.8.13. Sistemik Skleroz ve İmpotans Tedavisi	34
4.1.8.14. Sistemik Skleroz ve Gastrointestinal Sistem Tedavisi	34
4.1.8.15. Sistemik Skleroz ve CAR-T Tedavisi	35
4.1.9. Modifiye Rodnan Cilt Skoru	35
4.1.10. Kapilleroskopi	37
5. GEREÇ VE YÖNTEM	40
5.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı	40
5.2. Hasta Popölasyonu, Değişkenler ve İzlem Parametreleri	40
5.3. İstatistiksel Analizler	41
5.4. Etik Standartlar	41
6. BULGULAR	42
7. TARTIŞMA	58
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	62
9. KAYNAKLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin Converting Enzim
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ANCA	: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikoru
Anti-BICD 2	: Anti Bicaudal D 2
Anti-ECM	: Anti Ekstraselüler Matrix
Anti-eIF2B	: Anti Okaryotik Initiation Factor 2B
Anti-PDGFR	: Anti-Platelet Büyüme Fakötörü Reseptörü
Anti-Pm/scl	: Anti Polimiyozit/Skleroderma
Anti-RNA Pol 3	: Anti RNA Polimeraz 3
Anti-RNAP-3	: Anti RNA Polimeraz 3
Anti-Scl-70	: Anti Tomoizomeraz 1
Anti-U3 RNP	: Anti Fibrilarrin
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ASA	: Asetil Salisilik Asit
AV Blok	: Atriyoventriküler Blok
AZA	: Azatiopürin
BLK	: B Lenfosit Tirozin Kinaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
CAR- T	: Kimerik Antijen Reseptörü – T
CCP	: Siklik Sitrünilize Peptid
CD	: Cluster of Differentiation
CIPO	: Kronik İntestinal Psödo Obstrüksiyon
CK-17	: Circulatory Cytokeratin 17
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C Reaktif Protein
CTSL	: Kaptepsin L
DAMPS	: Hasar aracılı Moleküler Paternler
DAP	: Diffüz Alveolar Hasar
DLCO	: Akciğer Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DMARD	: Hastalığı Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaç
DVT	: Derin Ven Trombozu

EBV	: Ebstein-Barr Virüsü
ECO	: Ekokardiyografi
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ET-1	: Endotelin-1
FDA	: Food and Drug Administration
FEV-1	: Zorlu Ekspiryum Kapasitesi -1
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GAVE	: Gastrik Antral Valvüler Ektazi
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GRB-10	: Büyüme Faktörü Reseptör Bağlayıcı Protein 10
H.Pylori	: Helicobacter Pylori
H2 Reseptör Blokörü	: Histamin-2 Reseptör Blokörü
Hb	: Hemoglobin
HGF	: Hepatosit Büyüme Faktörü
HLA	: İnsan Lökosit antijeni
HQ	: Hidroksiklorokin
ICD	: İntrakardiyak Defibrilatör
IFN Gama	: Interferon Gama
Ig	: İmmünglobulin
IGF	: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü
IL	: İnterlökin
ILD	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
IRF-8	: İnterferon Regülatör Faktör
IV	: İntravenöz
IVIG	: İntravenöz İmmünglobulin
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
JAK	: Janus Kinaz
KCFT	: Karaciğer Fonksiyon Testleri
KCNA-5	: Voltaj Bağımlı Potasyum Kanalı-5
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokörü
LRG-1	: Lösinden Zengin Glikoprotein-1
MMF	: Mikofenilat Mofetininil
MMP	: Matriks Metalloproteini

MRI	: Magnetik Rezonans
MRSS	: Modifiye Rodnan Cilt Skoru
MTX	: Methotrexat
MVP	: Mitral Valv Prolapsusu
MZB-1	: Marjinal Bölge B1 Proteini
NLRP-1	: Nod Benzeri Protein-1
NSAID	: Non-Steroid Anti-İnflamatuvar İlaç
NSİP	: Non-usual İnterstisyel Pnömoni
OP	: Organize Pnömoni
PAH	: Pulmoner Arteryal Hipertansiyon
PBK	: Primer Bilier Kolanjit
PDGF	: Platelet Kökenli Büyüme Faktörü
PLQ	: Plaquenil
PLT	: Platelet
PPİ	: Proton Pompa İnhibitörü
Pro-BNP	: Pro Brain Natriüretik Peptid
PTNP-22	: Protein Tirozin Fosfataz Non Reseptör -22
RA	: Romatoid Artrit
RTX	: Rituximab
Sbap	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
SIBO	: İnce Bağırsak Bakteriyal Aşırı Çoğalma
SLE	: Sistemik Lupus Eritamatosuz
SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SSk	: Sistemik Sklerozis
TAPSE	: Triküspit Annüler Düzlem Sistolik Hareketi
TAVİ	: Transkatater Aortik Kapak Replasmanı
TGF- Beta	: Tranforme Edici Büyüme Faktörü Beta
TLR-4	: Toll Like Reseptör-4
UİP	: Usual İnterstisyel Pnömoni
VEGF	: Vasküler Endotelyal Growth Faktör
WBC	: Beyaz Küre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Sistemik Sklerozdaki Patogenezi	10
Şekil 4.2. Fibroblast Aktivasyonu	11
Şekil 4.3. İnterstisyel Akciğer Hastalığı Patogenezi	19
Şekil 4.4. Modifiye Rodnan Cilt Skoru.....	37
Şekil 4.5. Sistemik Sklerozdaki Kapilleroskopik Paternler	39
Şekil 6.1. Modifiye Rodnan Cilt Skoru ve Kapilleroskopik Bulgular Arasındaki İlişki.....	56



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	ACR / EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri 2013.....	14
Tablo 6.1.	Hastaların Demografik Özellikleri	42
Tablo 6.2.	Hastalık Klinik Özellikleri	43
Tablo 6.3.	Hastaların ECO Parametreleri.....	44
Tablo 6.4.	Hastaların Aldıkları Tedaviler.....	45
Tablo 6.5.	Hastaların Solunum Fonksiyon Testleri.....	46
Tablo 6.6.	Hastaların Laboratuvar Değerleri.....	47
Tablo 6.7.	Modifiye Rodnan Cilt Skoru Değerleri.....	48
Tablo 6.8.	Kapilleroskopik Özelliklerin Demografik Özellikler ile Karşılaştırılması	49
Tablo 6.9.	Kapilleroskopik Bulgular ile Hastalık Tutulumları Arasında İlişkinin Karşılaştırılması	50
Tablo 6.10.	Kapilleroskopik Bulgular ile ECO değerlerinin karşılaştırılması	51
Tablo 6.11.	Kapilleroskopik Bulgular ve Hastaların Aldıkları Tedavilerin Karşılaştırılması.....	52
Tablo 6.12.	Kapilleroskopik Bulgular ve Solunum Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması	53
Tablo 6.13.	Kapilleroskopik Bulgular ile Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması.....	54
Tablo 6.14.	Modifiye Rodnan Cilt Skoru ile Kapilleroskopik Bulguların Karşılaştırılması...	55
Tablo 6.15.	Modifiye Rodnan Cilt Skoru ile Organ Tutulumları Arasındaki İlişki	56

1. ÖZET

KADER H. SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA MODİFİYE RODNAN CİLT SKORU İLE KAPİLLEROSKOPİK BULGULARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara 2023

Amaç: Sistemik skleroz tanılı hastalarda deri kalınlığının değerlendirilmesi için Modifiye Rodnan Cilt Skoru kullanılmaktadır. Kapilleroskopi; tırnak yatağındaki mikrovasküler yapıların incelenmesi ile yapılan non invaziv bir tetkiktir ve tedavi-takipte kullanılır. Bu çalışmadaki amaç Modifiye Rodnan Cilt Skoru ile kapilleroskopik bulguların karşılaştırılması olacaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 107 (98'i kadın) sistemik skleroz tanısı olan hasta ile yapıldı. Hasta bilgileri ve değerleri hastane sisteminden retrospektif olarak değerlendirildi. Tüm hastaların Modifiye Rodnan Cilt Skorları, kapilleroskopik bulguları, demografik özellikler, klinik tutulumları, aldıkları tedaviler ve laboratuvar parametreleri değerlendirildi. Kapilleroskopik bulgular non-spesifik/normal, aktif dönem, erken dönem ve geç dönem olarak sınıflandırıldı.

Bulgular: Çalışmaya katılan 107 hasta kapilleroskopik paternlerine göre normal/non-spesifik, aktif dönem, erken dönem ve geç dönem olmak üzere 4 ana gruba ayrıldı. Gruplar karşılaştırıldığında cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, takip süresi, tip 2 diabetes mellitus varlığı, hipertansiyon varlığı, KOAH varlığı, astım varlığı, aritmi varlığı, hipotiroidi varlığı, artrit ve artralji varlığı, GİS tutulumu, toraks BT tutulum paterni, kalsifikasyon varlığı, telenjektazi varlığı, ECO parametreleri, MMF ve iloprost tedavileri hariç diğer tedavilerde, FEV1 ve FEV1/FVC oranında, BNP, anti-sentromer antikor ve C4 düzeyleri hariç araştırılan tüm parametrelerde anlamlı farklılık gösterilemedi.($p>0.05$) Raynaud Fenomeni, normal/non-spesifik kapilleroskopik bulguları olan hasta grubunda anlamlı olarak daha az görüldü.($p=0.009$). Dijital ülser varlığı geç dönem kapilleroskopik bulguları olan hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla görüldü.($p=0.008$) Akciğer tutulumu geç dönem kapilleroskopik bulguları olan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek görüldü.($p=0.045$) MMF tedavisi ve iloprost tedavilerinin kullanımı, geç dönem kapilleroskopik bulguları olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.(P değeri sırasıyla 0.008 ve <0.001)FEV1 ve FVC değerleri erken dönem ve geç dönem kapilleroskopik bulgular gösteren bu iki grup birbirleriyle karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık gösterdi.($P=0.012$) BNP ortanca değeri geç dönem

kapilleroskopik bulguları olan hasta grubunda anlamlı farklılık gösterdi($P=0.036$) Anti-Sentromer antikor varlığı geç dönem kapilleroskopik bulguları olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu.($P=0.013$). Serum C4 değeri geç dönem kapilleroskopik bulguları olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu.($p=0.032$) Modifiye Rodnan Cilt Skoru geç dönem kapilleroskopik bulguları olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.($P<0.001$) MRSS ile organ tutulumları arasındaki ilişkiye bakıldığında ise GİS tutulumu($p <0.001$), Akciğer tutulumu(<0.001), telenjektazi varlığı($p=0.005$) ve Raynaud Fenomeni varlığını($p=0.001$) olan hastalarda MRSS anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgular literatürdeki çalışmalar ile korelasyon göstermektedir.

Sonuç: Bu çalışmada Modifiye Rodnan Cilt Skoru ve kapilleroskopik bulgular arasında dijital ülser varlığında, Raynaud Fenomeninde, akciğer tutulumunda, MMF ve iloprost tedavilerinde, FVC değerinde, BNP değerinde, Anti-sentromer antikor varlığında ve serum C4 düzeylerinde istatistiksel anlamlı farklılıklar bulunmuştur. Ayrıca MRSS akciğer tutulumu, GİS tutulumu, Raynaud Fenomeni ve Telenjektazisi olan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Anahtar Kelimeler: Modifiye Rodnan Cilt Skoru, kapilleroskopi, interstisyel akciğer hastalığı, sistemik skleroz

2. ABSTRACT

KADER H. COMPARISON OF MODIFIED RODNAN SKIN SCORE AND CAPILLEROSCOPIC FINDINGS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS.

**Ankara University Faculty of Medicine, Internal Medicine Specialization Thesis.
Ankara 2023**

Purpose: Modified Rodnan Skin Score is used to evaluate skin thickness in patients diagnosed with systemic sclerosis. Capillaroscopy is a non-invasive examination performed by examining the microvascular structures in the nail bed and is used in treatment and follow-up. The purpose of this study will be to compare the Modified Rodnan Skin Score and capillaroscopic findings.

Materials and Methods: The study was conducted with 107 (98 women) patients diagnosed with systemic sclerosis. Patient information and values were evaluated retrospectively from the hospital system. Modified Rodnan Skin Scores, capillaroscopic findings, demographic characteristics, clinical manifestations, treatments received and laboratory parameters of all patients were evaluated. Capillaroscopic findings were classified as non-specific, normal, active period, early period and late period.

Results: 107 patients participating in the study were divided into 4 main groups according to their capillaroscopic patterns: normal/non-specific, active period, early period and late period. When the groups are compared, gender, smoking, alcohol use, follow-up period, presence of type 2 diabetes mellitus, presence of hypertension, presence of COPD, presence of asthma, presence of arrhythmia, presence of hypothyroidism, presence of arthritis and arthralgia, GIS involvement, Thorax CT involvement pattern, presence of calcification, the presence of telangiectasis, ECO parameters, FEV1/FVC ratio, and laboratory parameters except 3 parameters there were no significant difference. ($p>0.05$). Raynaud's phenomenon was seen significantly less in the patient group with normal/non-specific capillaroscopic findings ($p=0.009$). The presence of digital ulcers was significantly higher in the patient group with late capillaroscopy findings. ($p=0.008$) Lung involvement was significantly higher in the patient group with late capillaroscopy findings. ($p=0.045$) The use of MMF treatment and iloprost treatments was significantly higher in the late period. It was found to be significantly higher in the patient group with capillaroscopic findings. (P value 0.008 and <0.001 , respectively)

FEV1 and FVC values showed a significant difference when these two groups showing early and late capillaroscopic findings were compared with each other. (P = 0.012).

BNP median value showed a significant difference in the patient group with late capillaroscopic findings ($P=0.036$). The presence of anti-centromere antibodies was found to be significantly lower in the group with late capillaroscopic findings ($P=0.013$). Serum C4 value was found to be significantly lower in the group with late capillaroscopic findings. ($p=0.032$). Modified Rodnan Skin Score was found to be significantly higher in the patient group with late capillaroscopic findings. ($P<0.001$) When looking at the relationship between MRSS and organ involvement, MRSS was found to be significantly higher in patients with GIS involvement ($p<0.001$), Lung involvement (<0.001), presence of telangiectasia ($p = 0.005$) and Raynaud's Phenomenon ($p = 0.001$). These findings correlate with studies in the literature.

Conclusion: In this study, statistically significant differences were found between the Modified Rodnan Skin Score and capillaroscopic findings in the presence of digital ulcer, Raynaud's Phenomenon, lung involvement, MMF and iloprost treatments, FVC value, BNP value, presence of anti-centromere antibody and serum C4 levels. Additionally, MRSS was found to be significantly higher in patients with lung involvement, GI involvement, Raynaud's Phenomenon and Telangiectasia.

Key Words: Modified Rodnan Skin Score, capillaroscopy, interstitial lung disease, systemic sclerosis

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik skleroz birden fazla sistemi etkileyen, etyolojisinde genetik ve çevresel birçok faktörün yer aldığı, patofizyolojisinde vasküler bozuklukların ve immün sistem disregülasyonunun yer aldığı otoimmün bir hastalıktır. Gastrointestinal sistem, solunum sistemi, dolaşım sistemi, cilt, genitoüriner sistem hastalık seyrinde etkilenmektedir.

Hastaların cilt fibrozisinin derecelendirilmesi Modifiye Rodnan Cilt Skoru ile pratik olarak yapılmaktadır. Modifiye Rodnan Cilt Skoru prognostik değer taşımaktadır. Her hekim tarafından her ortamda rahatlıkla değerlendirilebilir, herhangi bir ekipman gerektirmez.

Kapilleroskopi, tırnak yatağının mikrovasküler yapılarının non-invaziv, pratik ve ucuz bir şekilde değerlendirilmesidir. Birçok romatolojik hastalıkta yeri vardır. Tanıda ve takipte değerlidir. Prognostik değer taşımaktadır.

Bu çalışmadaki amaç Modifiye Rodnan Cilt Skoru ile kapilleroskopik değerlendirme bulgularının karşılaştırılması ve aralarındaki ilişkiyi belirlemektir.

Çalışmanın diğer amaçları ise sistemik skleroz hastalığının patofizyolojisine atıfta bulunmak, Modifiye Rodnan Cilt Skorunun kapilleroskopi ile korelasyon gösterip göstermediğini belirlemek, Modifiye Rodnan Cilt skoru ile Sistemik skleroz hastalık organ tutulumları arasındaki ilişkileri saptamaktır.

Ayrıca kapilleroskopi her merkezde bulunmayan bir cihaz olup Modifiye Rodnan Cilt Skoru her ortamda ve ekipmansız yapılabilecek olan bir semi-kantitatif ölçümdür. Bu nedenle modifiye Rodnan Cilt Skorunun kapilleroskopi olmayan merkezlerde alternatif olarak kullanılıp kullanılamayacağını saptamak amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Sistemik Skleroz

Sistemik skleroz (SSk, skleroderma), birden fazla sayıda alt tipi mevcut olan, çeşitli sistem ve organları etkileyen, etkilenen sisteme göre klinik varyasyonlar gösteren, ilerleyici fibrozis ile seyir gösteren, etyo patogenezi tümüyle aydınlatılmamış, kompleks, genetik ve çevresel bir çok değişken sonucu gelişen kronik otoimmün romatolojik bir hastalıktır.

4.1.1. Sistemik Skleroz Epidemiyolojisi

SSk epidemiyolojisi birçok çalışmada farklılık göstermektedir. Prevelansı Norveç halkında 100.000 kişide 7.2-9.9, İtalya halkında 100.000 kişide 33.9, Birleşik Devletler halkında 100.000 kişide 13.5-39.9, Kanada halkında 100.000 kişide 21.3-44.3, Hollanda halkında 100.000 kişide 8.9, İsveç halkında 100.000 kişide 23.5-30.5, Danimarka halkında 100.000 kişide 23-25, Birleşik Krallık halkında 100.000 kişide 8.8, Fransa halkında 100.000 kişide 13.2-15.8, İspanya halkında 100.000 kişide 14.9-27.7, Hırvatistan halkında 100.000 kişide 15.6 Yunan halkında 100.000 kişide 15.4 olarak bildirilmiştir (1, 2).

Asya ülkelerinde hastalık prevalansının, Kuzey Amerika, Avustralya ve Avrupa gibi gelişmiş batı toplumlarına kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir. (3)

SSk prevelansı aynı ülkenin farklı şehirlerinde bile farklılık gösterebilir. Fransa'da yapılan çalışmalarda Alsace şehrindeki prevelansı milyonda 228.4, Lorraine şehrinde milyonda 132.2, Seine-Saint-Denis şehrinde milyonda 158.3 olarak görülmüş (4-6).

İnsidans oranı çalışmalarda değişiklikler gösterse de, yıllık yeni tanı oranı bir milyon kişide 8-56 arasında değişmektedir

Kadın /Erkek oranı çeşitli çalışmalarda 3:1 den 8:1 e kadar olduğu gösterilmiştir. Hastalık prezentasyonunda cinsiyetler arası farklılıklar bulunmaktadır. Kadınlarda daha sınırlı hastalık, daha genç yaşta başlangıç, periferik vasküler hastalık ve pulmoner arteriyel hipertansiyon daha sık prezentasyon şekli iken erkeklerde diffüz kütanöz hastalık, daha sık interstisyel akciğer tutulumu, renal kriz ve kardiyak tutulum riski daha fazladır.(7)

Sistemik skleroz etiyolojisinde birçok faktöre işaret edilmektedir. Bu faktörler çevresel ve genetik faktörler olarak sınıflandırabiliriz.

4.1.2. Genetik Faktörler

Sistemik skleroz Mendelyen genetik geçiş göstermemektedir. Ancak bilinen risk faktörleri içerisinde en yüksek ilişki hastanın kardeşlerinde hastalık bulunmasıdır. Bu durum SSk riskini 15-19 kat artırmaktadır. Birinci derece akrabalarda SSk bulunması ise bu riski 13-15 kat artırmaktadır. Ancak SSk gelişmesindeki rölatif risk genel popülasyonda %0.026 olarak görülürken ailelerde %1.6 olarak bulunmuştur.(8)

4.1.2.1. Non-HLA Genetiği

Genetik çalışmalarda SSk hastalarında normal popülasyondan farklı tek nükleotid polimorfizmleri bulunmuştur. Bu non-HLA genleri STAT-4,TNFSF-4, BLK, TNFAIP-3,KCNA-5,PTNP-22,NLRP1,HGF,CD226,CD247,IRF8,GRB10,SOX-5,TNIP1,RHOB olarak gösteren bir çok çalışma mevcuttur.(9-21)

4.1.2.2. HLA Genetiği

HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR'nin SSk ile ilintili olduğu gösterilmiştir. HLA gruplarının etnisitelere ve oto-antikörlara göre karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. HLA-DQB1*0301 hem hispanik ırkta, hem siyahi ırkta hem beyaz ırk ile ilişkili olduğu görülmüştür. Etnisiteden bağımsız olarak HLA-DRB1*01, DRB1*04, ve DQB1*0501 allellerinin anti-sentromer otoantikor pozitif SSk hastalarında görüldüğü, HLA-DRB1*11 ve HLA-DPB1*1301 allellerinin ise anti-topoizomeraz pozitifliği olan SSk hastalarında görüldüğü gösterilmiştir.(22)

4.1.3. Çevresel Faktörler

SSk gelişimde ve var olan hastalığın progresyonu ile ilişkili birçok çevresel dış faktör tanımlanmıştır.

Bu konuda yapılan birçok çalışmada ayrı ayrı risk faktörleri tanımlanmıştır ancak kanıt dereceleri farklılık göstermektedir.

4.1.3.1. Sistemik Skleroz ve Enfeksiyonlar

Aktif veya geçirilmiş CMV, H.pylori, EBV ve parvovirüs B19 enfeksiyonlarının SSk hastalarında, kontrol grubuna göre prevalansının yüksek olduğu gösterilmiştir.(23)

Bir başka çalışmada ise H.pylori enfeksiyonunun Ssk gelişimine katkı sağladığı, bir kofaktör olduğu belirtilmiştir.(24)

4.1.3.2. Sistemik Skleroz ve Kimyasal Maddeler

Silika maruziyetinin SSk gelişimdeki rolü hakkında çalışmalar mevcuttur. Birçok çalışma silika maruziyetinin SSk gelişiminde etkili olduğu yönündedir.(25, 26)

Boya incelticileri ve temizleyicileri, trikloroetil maruziyeti, kaynak gazı (27) , paladyum, kadminyum, çinko, antimon, cıva ve molibden gibi ağır metaller (28) , aromatik çözücüler(benzen, tolüen, ksilen bazlı) , keton bazlı çözücüler, halojenlenmiş çözücüler, organik çözücüler (29) , beyaz ispiroto (30) , naftalin (31) , klorlanmış çözücüler(vinil klorür, perkloroetilen)(32) gibi maruziyetlerin SSk gelişimine katkıda bulunabileceği gösterilmiştir.

4.1.3.3. Sistemik Skleroz ve Sigara-Alkol

Sigara ve alkol tüketimiyle ilgili yapılan çalışmalarda SSk ile ilişki saptanılmamıştır.(26, 30, 33, 34)

4.1.3.4. Sistemik Skleroz ve İlaçlar

Taksan bazlı kemoterapötikler, pemetrexed, bleomisin, gemsitabin gibi kemoterapötiklerin skleroderma benzeri lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir. İmmün check-point inhibitörlerinden olan nivolumab skleroderma benzeri lezyonlara ve morfea benzeri plaklara yol açtığı gösterilmiştir. Pembrolizumab'ın ise morfea benzeri plaklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Pentazosin, metiserjid, bromokriptin, karbidopa, etosüksimid sklerodermada görülen lezyonlara benzer lezyonlar oluşturmaktadır (2).

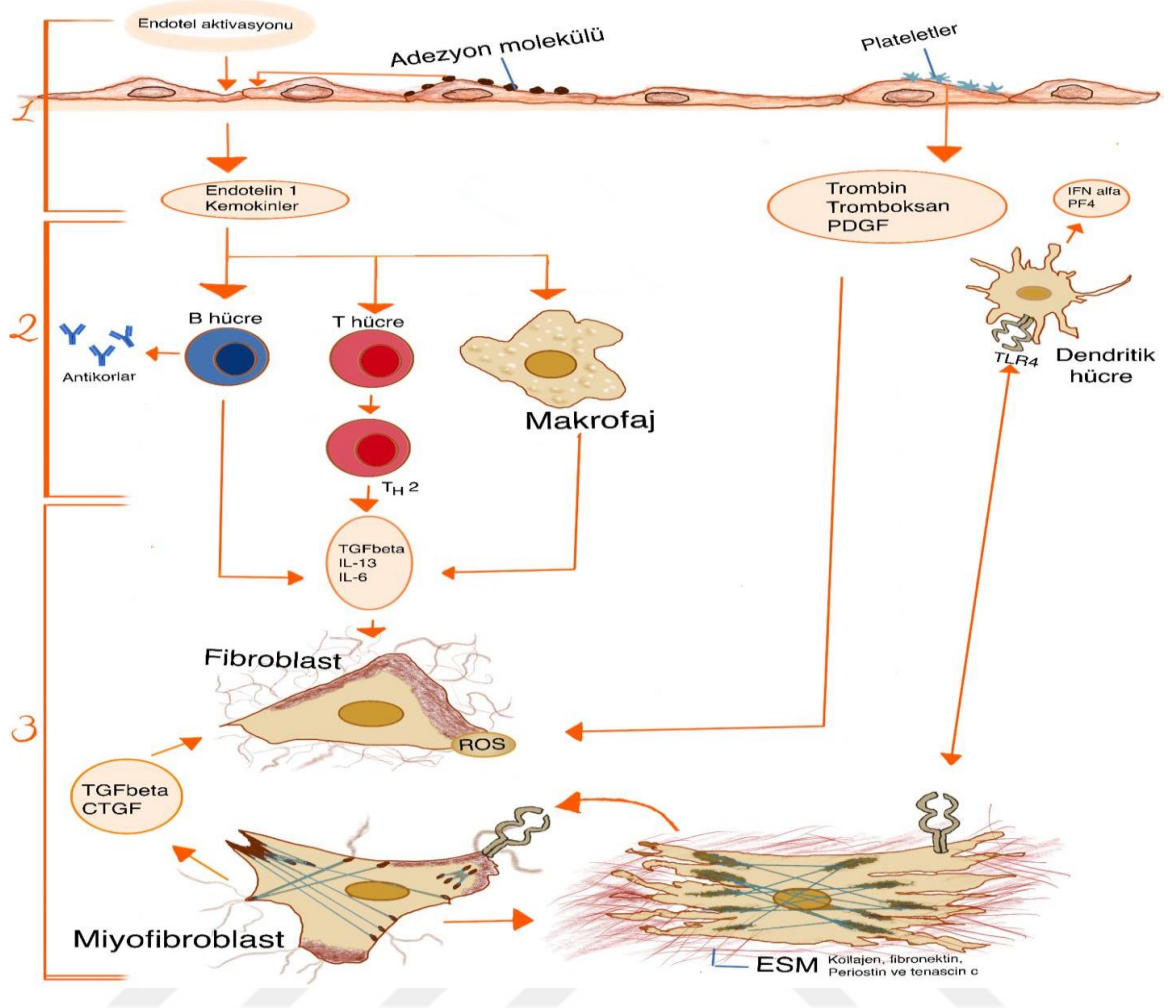
Tüm risk faktörlerini değerlendiren bir literatür çalışmasında kadın cinsiyet, 45-64 yaş arası olmak, aile öyküsü olması kanıt düzeyi yüksek olarak SSk risk faktörü olarak belirlenmiş. Coğrafi dağılım ve etnisite, düşük doğum ağırlığı mikrokimerizm ise orta kanıt düzeyinde SSk gelişimi için risk faktörü olarak görülmüştür (35).

4.1.4. Sistemik Skleroz Patogenezi

Sistemik skleroz patogenezi tam olarak kavranılmamış olup genetik ve çevresel birçok etki sonucunda geliştiği düşünülmektedir. Bu konu hakkında birçok teori öne sürülmüştür.

4.1.4.1. Vasküler Sistem Değişiklikleri

SSk temelde arteriyolları ve mikrovasküler dolaşımı etkilemektedir. Endotelial hücre aktivasyonu hastalıktaki en erken görülen değişiktir. Endotelial hücre aktivasyonu ve adezyon moleküllerinin uyarısı sonucunda çeşitli kemokinler ve endotelin-1 salınımı olur ve bu kemokinler B lenfositleri, T lenfositleri ve makrofajları uyarır. Bu uyarı sonucunda TGF-Beta, IL-6 ve IL-13 gibi birçok sitokin salınımına neden olur. Bu sitokinler fibroblastları uyararak reaktif oksijen moleküllerinin ortaya çıkmasına ve fibroblastların miyofibroblastlara transformasyonunu sağlar. Miyofibroblastlar ise aşırı ekstraselüler matrix üretimine neden olur. Tüm bu olayların sonucunda damar duvar kalınlaşması, vasküler intima kalınlaşması, vasküler lümen daralması oluşur ve oksijen ilişkili stres ve doku hipoksisi gerçekleşir.

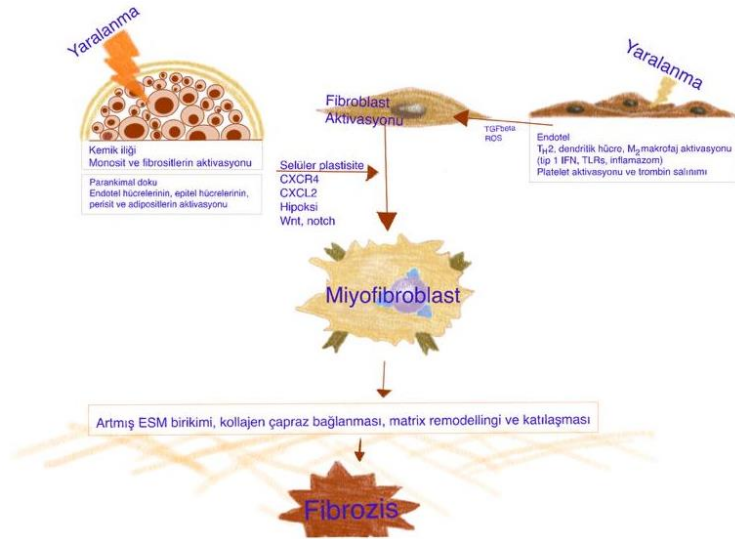


Şekil 4.1. Sistemik Sklerozdaki Patogenezi

İllüstrasyonlar Dr İtir Hüda Ölmez tarafından yapılmıştır. Tüm hakları saklıdır.

Oksidatif stres ve doku hipoksisi kapil kaybına ve fibrozise neden olur. Aynı zamanda salınan ET-1 kuvvetli bir vasokonstriktiftir ve hipoksiye ekstra katkı sağlar. Nitrik oksit ve prostosiklin azalması da vasokonstriksiyona katkıda bulunur.(26)

Aynı zamanda endotel yüzeyindeki platelet aktivasyonu trombin, trombaksan, PDGF gibi moleküllerin salgılanmasına neden olur. Dendritik hücreler ise TLR-4 reseptörleri ile uyarılarak fibroblast aktivasyonuna neden olur. (26)



Şekil 4.2. Fibroblast Aktivasyonu

İllüstrasyonlar Dr İtir Hüda Ölmez tarafından yapılmıştır. Tüm hakları saklıdır.

Sağlıklı popülasyon ile SSk hastalarının deri biyopsileri karşılaştırıldığında, SSk hastalarında azalmış damar yapısı görülmektedir ve bu durumda anjiyogenezin SSk hasta popülasyonunda azaldığını göstermektedir.(36)

Normal popülasyondaki hastaların endotelial hücreleri ile SSk hastalarının plazmalarının karşılaştırılması sonucu migrasyonun azaldığı ve vasküler tüp formasyonun azaldığı gözlenmiştir. Bu durum ise soluble bir anjiyogenez inhibitör varlığı şüphesi uyandırmaktadır.(37) Çelişikli olarak SSk hastalarında pro-anjiyojenik faktör salınımında artış görülür. Bu faktörler PDGF, VEGF, TGF- β , ET-1 ve kemokin CCL2 (diğer adıyla MCP-1) dir. Bu sitokinler aynı zamanda güçlü birer vasküler kas proliferatörü ve fibroblast aktivatörüdür.(38)

Aşırı pro-anjiyojenik molekül salınımı ise düzensiz kapil oluşumuna neden olabileceğini gösteren hayvan çalışmaları mevcuttur.(39)

4.1.4.2. Sistemik Skleroz ve İmmün Sistem ve Elemanlarındaki Değişiklikler

Hem adaptif hem doğal bağışıklık yanıtında çeşitli regülasyon bozukluğu mevcuttur.

Dolaşım sisteminde bulunan ve dokulara geçiş yapan stromal hücreler, monosit, makrofaj ve dentritik hücreler in TLR reseptörleri doku hasarı ortaya çıkan moleküller tarafından uyarılmaktadırlar.

4.1.4.3. Sistemik Skleroz ve T Lenfosit Değişiklikleri

Fibrotik dokularda CD4+ T hücreleri, makrofajlar, B lenfositleri mast hücreleri bulunmaktadır. IL-4 ve IL-13 salgılayan T Helper 2 hücrelerinin oranı antifibrotik IFN gama salgılayan T Helper 1 hücrelerine göre T Helper 2 lehinedir.(40, 41) T Helper 2 hücreleri ise fibroblast çoğalmasına ve fibrozise öncülük etmektedir.

Fare deneylerinde IL-13 ün genetik olarak silinmesi fibrozisi azaltırken IL-13 aşırı ifade edilmesi akciğer fibrozisi ile sonuçlanmıştır.(42)

Ayrıca birçok hücreden salınan IL-6 sitokinin T Helper 2 baskın bir bağışıklık oluşturduğu ve bu durumun inflamasyon ve fibrozise katkıda bulunduğu bilinmektedir.

Fare deneylerinde bleomisin sonucu gelişen akciğer fibrozisine karşı IL-6 reseptör antagonistlerinin kullanılması fibrozis gelişmesini engellediği gösterilmiştir.(43)

4.1.4.4. Sistemik Skleroz ve B Lenfosit Değişiklikleri

B lenfositlerin, akciğer tutulumu olan SSk hastalarının akciğer biyopsilerinde lenfoid agregatlar oluşturduğu görülmüştür. Bu durum interstisyel akciğer hastalığındaki B lenfositlerin rolünü göstermektedir.(44)

B lenfositlerin SSk hastalarında CD19 'u sağlıklı kontrol grubuna göre %20 daha fazla ifade ettiği ve CD80, CD86 ve CD95 moleküllerini artmış bir şekilde eksprese ettiği gösterilmiştir.(45-47)

Rituximab gibi anti CD-20 ilaçlarının, B lenfosit inhibisyonu ile akciğer tutulumu olan SSk hastalarında pulmoner kapasiteyi ve cilt skorlarını arttırması B lenfositlerinin hastalıktaki rolünü kanıtlamaktadır.(48)

4.1.4.5 Sistemik Skleroz ve Doğal Bağışıklık

T ve B lenfosit üretmeyen farelerde yapılan deneylerde bleomisin ile indüklenen SSk tespit edilmiş, bu durum ise doğal bağışıklığın SSk patofizyolojisinde yeri olduğunu göstermektedir.(49)

4.1.4.6. Sistemik Skleroz ve Otoantikorlar

Otoantikorlar neredeyse tüm SSk hastalarında tespit edilmektedir ancak patofizyolojideki rolleri kesin olarak bilinmemektedir. Bu otoantikorlar hücrenin çeşitli bölgelerine karşı gelişmektedir.

ANA, Anti topoizomeraz, anti-sentromer, Anti Rna Polimeraz III, Anti Th/T0, Anti Endotelyal, Anti anjiyotensin II tip 1 reseptör antikoru, Anti Endotelin-1 Tip A reseptör antikoru Anti-PDGFR, Anti ECM, Anti eIF2B, Anti-RuvBL 1/2, Anti U3RNP, Anti BIDC2, Anti Ku, Anti Pm/SCL gibi bir çok otoantikor SSk hastalarında tespit edilebilmektedir.

Yukarıda belirtilen oto antikorlar dışında oto antikor olmayan TLR, DAMPS, TGF-Beta, CK17,MZB-1,LRG-1 Endostatin gibi protein biyomarkerlarda SSk hastalarında artmış olarak gözlenilmektedir.(50)

4.1.5. Sistemik Skleroz Sınıflandırması

Sistemik skleroz 2 temel gruba ayrılır. Sınırlı SSk ve Diffüz SSk.

Sınırlı SSk dirseklerden el parmak uçlarına, dizlerden ayak parmaklarına ve yüz tutulumu gösterebilir. Toraks bölgesinde cilt tutulumu göstermez. Diffüz SSk ise cilt tutulumu daha genişir ve toraks bölgesinde tutulum görülebilir. Nadir olarak cilt tutulumu olmadan raynaud fenomeni ve klinik/laboratuvar bulgularının görüldüğü bir alt tip olan sine skleroderma görülebilir.(51)

Tablo 4.1. ACR / EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri 2013

Her iki el MKF eklemlerin proximaline kadar uzanan cilt kalınlaşması		9
Parmaklarda deri kalınlaşması(Sadece en yüksek skor sayılır)	Şiş(puffy) parmaklar Sklerodaktili	2 4
Parmak ucu lezyonları(Sadece en yüksek skor sayılır)	Parmak ucu ülseri Pitting skar	2 3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapillerleri		2
Pulmoner arteriyel hipertansiyon veya intestisyel akciğer hastalığı	PAH İAH	2 2
Raynaud fenomeni		3
Sistemik skleroz ilişkili otoantikor varlığı	Anti-sentromer Anti-topoizomerez 1 Anti-RNA polimeraz III	3

Sistemik skleroz klasifikasyonu için toplam skor 9 veya 9 dan büyük olmalıdır.(Sensitivite %91 spesifite %92)(52)

ACR: American College of Rheumatology

EULAR: European League Against Rheumatism

Bu kriterler tanı kriterleri değil, sınıflandırma kriterleridir ve tüm hastaları kapsamamaktadır. Hastalığın erken ve hafif formlarındaki hastaların %44 ü sınıflandırma kriterlerine uymamaktadır.(53) EUSTAR(European Scleroderma Trials & Research Group) Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) girişimini ortaya koymuştur(54, 55).Bu girişim ile beraber Raynaud Fenomenine ek olarak şiş parmaklara sahip olan, karakteristik kapilleroskopik bulguları sahip olan ve otoantikor pozitifliği olan hastaların %65 in 5 yıllık takipte SSk geliştirdiği gösterilmiştir.(56)

Hastalığın sınırlı formunda cilt tutulum yavaş başlar yavaş ilerler, Raynaud Fenomeni genellikle cilt tutulumdan önce mevcuttur, hafif artralji mevcuttur, İAH genellikle hafiftir ve yavaş ilerler, PAH sık görülür ve geç ortaya çıkar, renal kriz çok nadirdir, kalsinozis kutis sık görülür ve Anti-Sentromer antikoru daha siktir. Diffüz formda ise cilt tutulumu hızlı başlar ve hızlı ilerler, Raynaud Fenomeni genellikle cilt tutulumu ile beraber başlar, şiddetli kas-iskelet

sistemi tutulumu olur, İAH sık görülür ve hızlı progrese olur, PAH sıklıkla İAH ile beraberdir, renal kriz daha sık görülür, kalsinozis kutis daha az görülür ve Anti-Topoizomeraz I ve Anti-RNA Polimeraz III daha sıktır.

4.1.6. Sistemik Skleroz Kliniği

Fibrozis, SSk hastalarında temel problemdir. Fibroblast aktivasyonu sonucu cilt ve iç organlarda ilerleyici fibrozis meydana gelir ve klinik tabloların oluşmasına zemin hazırlar. İlerleyici fibrozis organ fonksiyonları bozar, ciltte katılık meydana getirir.

Fibrozisten sorumlu sitokin TGF-Betadır. Fibroblastların proliferasyonunu ve kollajen, ekstrasellüler protein üretimini indükler.(57)

4.1.6.1. Sistemik Skleroz ve Deri ve Eklerinin Tutulumu

Sistemik skleroz hastalarındaki karakteristik tutulumdur. Fibrozis dolayısıyla ciltte kalınlaşma gerçekleşir, işlev kaybı gözlenir. Hastalığın sınırlı formunda fibrozis daha yavaş gelişir ve zaman içinde daha az değişiklik gösterir. Diffüz formdaki fibrozis 3 aşamalıdır. Birinci aşama 6-12 ay sürebilen ödematöz fazdır. İkinci aşama ise 1-4 sene arasında sürebilen fibrotik/ induratif aşamadır. Üçüncü faz ise atrofik aşamadır ve bu aşama süresiz bir şekilde devam edebilir. Hastalık ilerledikçe deri fibrozisi derecesi artabilir(58). Anti RNAP-3 oto-antikoru ihtiva eden hastalarda deri fibrozisinin daha hızlı ilerlediğini öngören çalışmalar mevcuttur.

Hızlı deri fibrozisi gelişmesi erken mortaliteyi ve renal kriz gelişimini öngören bağımsız bir risk faktörüdür.(59)

4.1.6.2. Sistemik Skleroz ve Sklerodaktili

Metakarpofalangeal ve metatarsfalangeal distali ile proximal interfalangeal eklemler arasındaki el parmağı/ayak parmağı üzerindeki derinin kalınlaşmasıdır. Tutulan bölge ödemli bir hal alır.(Puffy Fingers) .Çoğunlukla simetrik tutulum paterni gösterir, genelde hastalığın başlangıç fazında belirlenir. Geri dönüşü mümkün olan bir paterndir.(54)

4.1.6.3. Sistemik Skleroz ve Orofasial Tutulum

Perioral bölgede kırışıklık şeklinde fibrozis gelişebilir, bu durum ağız açıklığının normalde daha az olmasına yol açar. Dudaklar normalden küçük bir forma bürünür.(Mikrocheilia)

Konuşmada bozukluklar, çiğneme gücüne sebebiyet verir. Mimik kaslarının kullanımı zorlaştığından ötürü hasta mimiklerini kullanamaz.(Amimia) Ter gibi ciltten salınan sıvıların atılımı ve gözyaşı atılımı bozulur, ağız ve göz kuruluğu gelişir. Ağız açıklığının azalması diş fırçalama gibi ağız bakımı için gerekli prosedürleri güçleştirir ve ağız içi hijyeninin bozulmasına sebebiyet verir. Aynı zamanda ağız açıklığının azalması oral alımın azalmasına neden olur bu durum ise zayıflamaya yol açar.(60, 61)

4.1.6.4. Sistemik Skleroz ve Eklem Tutulumu

Eklem hareketini kısıtlar, kontraktürlere neden olur. Eklemler hareketle ağrı hissine neden olur ve fonksiyon kaybı gerçekleşir.(62, 63)

4.1.6.5. Sistemik Skleroz ve Raynaud Fenomeni

SSk hastalarında %90 oranından gözlenebilen bir bulgudur. Diffüz tutulum gözlenen SSk hastalarında, sınırlı tutulum gösteren hastalara göre daha erken görülebilir. Vücudun değişik bölgelerinde gözlenebilir. Bu bölgeler en sık el parmakları başta olmak üzere ayak parmakları, meme uçları, kulaklar ve dudaklardır. Parmak ucu perfüzyonunun bozulması sonucunda gelişen 3 aşamalı bir durumdur. Vazospazma sekonder gelişen solukluk, ardından hipoksik kalan bölgede gelişen morluk ve son olarak re-perfüzyona sekonder gelişen eritemli kırmızılık. Tanı için en az 2 fazın hastada var olması gerekmektedir. Uyuşma hissi, ciddi ağrı ve karıncalanma hissine benzer his eşlik edebilir.(64, 65)

4.1.6.6. Sistemik Skleroz ve Dijital Ülser

Sistemik skleroz hastalarındaki dijital ülserlerin büyük çoğunluğu ilk 5 sene içerisinde gelişir. Hastaların yarısında gelişen bir bulgudur. Dijital ülser el parmakları ve ayak parmakları distal bölgesinde gelişen mikrovasküler patolojiye sekonder hipoksi ve Raynaud Fenomeni sonucu gelişen ülserlerdir.(66-68) Ayırıcı tanısında kalsinosis ve travma göz önünde bulundurulmalıdır. Enfeksiyon veya oto-amputasyon gibi komplikasyonlar geliştirebilir.

4.1.6.7. Sistemik Skleroz Hastalarında Kaşıntı

Cilt kaşıntısı üç hastadan birinde görülebilen bir bulgudur. Sinir ucu irritasyonuna veya inflamasyon ilişkili görülebilir.(69)

4.1.6.8. Sistemik Skleroz ve Telenjektazi

Mikrovasküler bozukluğun bir göstergesidir. Telenjektazilerin hızlı boyut artışı internal damar yapılarının bozukluğunun indirekt göstergesi olabilir. Klasik olarak avuç içi, göğüs bölgesi ve yüzde görülür.

4.1.6.9. Sistemik Skleroz ve Kalsinozis

Çoğunlukla hidroksiapatit kristallerinin intradermal veya subkutan bölgede birikmesidir. Hastaların 5 te 1 i ile yarısı arasında gözlenebilir. Genellikle parmak distalinde ve ekstansör yüzlerde bulunur.(70)

Patogenezi tam anlaşılamamıştır. Tekrar eden travma ve hipoksinin rol oynadığı düşünülmektedir. Anti sentromer antikor pozitifliği gözlenen, debridman yapılan ve uzun süredir hastalığa sahip olan sınırlı SSk hastalarında daha sık gözlenir.(71)

4.1.7. Sistemik Skleroz ve Organ Tutulumları

4.1.7.1. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Pulmoner arteriyel hipertansiyon pulmoner arter basıncının transtorasik ekokardiyografide 25 mmHg üzerinde olması veya sağ kalp kateterizasyonu ölçümü ile pulmoner kapiller kama basıncının 15 mmHg altında olması, pulmoner arter basıncının 20 mmHg üzerinde olmasıdır.(72)

SSk hastalarında PAH gelişmesindeki mekanizmanın pulmoner arter intiması bölgesindeki fibrozis olduğu düşünülmektedir.

Sistemik skleroz hastalarında yüzde 5 -12 oranında görülür. Mortaliteye ve morbiditeye katkıda bulunur. Daha çok sınırlı Ssk tanılı, uzun süreyle Raynaud Fenomeni olan ve vasküler problemlerin ön planda olduğu hastalarda görülür. Uzun süreli SSk tanısının olması, Anti-

Sentromer antikor pozitifliğinin olması ve çok sayıda telenjektazinin olması risk faktörlerinden bazılarıdır.(73)

Genellikle hastalığın başında asemptomatik seyrederken hastalığın ilerleyen aşamalarında kendisini kronik öksürük, nefes darlığı ve azalmış efor kapasitesi ile gösterir.

3 yıllık sağ kalım oranı %52 civarındadır.(73)

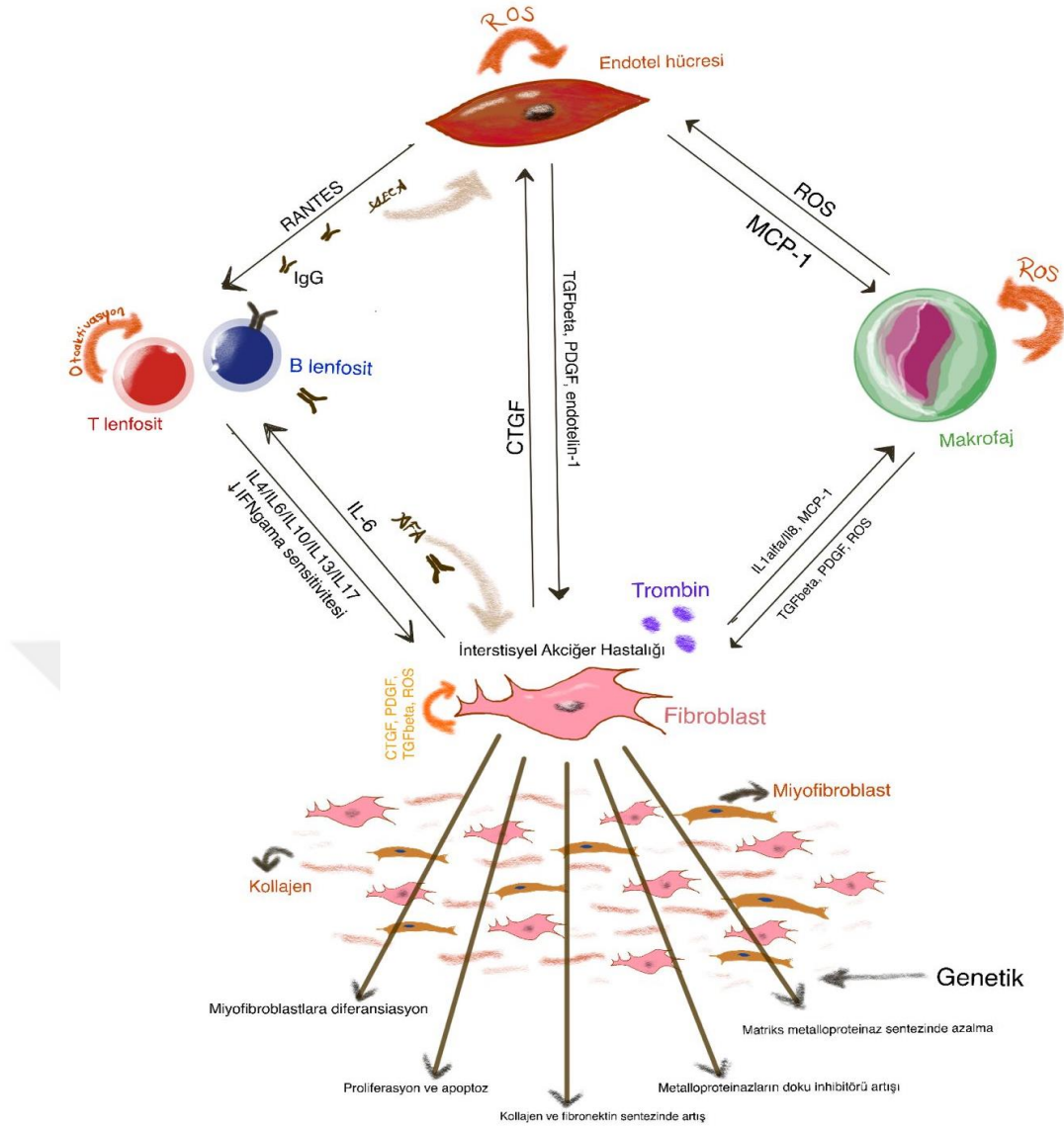
ECO non invaziv bir şekilde tanıya yardımcı olabilir ancak altın standart tanı yöntemi sağ kalp kateterizasyonudur. DETECT skoru ile tarama yapıldıktan sonra sağ kalp kateterizasyon planı yapılabilir. DETECT skorunda değerlendirilen parametreler FVC, DLCO, Anti-Sentromer antikor, telenjektaziler, Pro-BNP, EKG'de sağ aks değişikliği, serum ürik asit düzeyi, ECO da sağ atriyum değerlendirmesi ve Triküspit kapak jet velositesidir.

4.1.7.2. Sistemik Skleroz ve İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Birçok bağışıklık sistemi hücresi ve damar endoteli arasında gerçekleşen bozuk etkileşimle vasküler hasar ve doku hipoksisi gelişir. Sonuç olarak Akciğer fibrozisi gelişir ve mortalitenin en büyük sebebidir. SSk hastalarının yarısından fazlasında gözlenir.

SSk hastalarına yapılan akciğer biyopsilerinde fibroblastlarda TGF B2, IGF2, IGFBP3, IGFBP5 ve WNT5A gibi pro-fibrotik gen up-regülasyonu, MMP, MMP 9, CTSL, SFRP1 antifibrotik gen down-regülasyonu görülmüştür.(74)

TGF-Beta, PDGF, FGF, IGF (75-77) gibi moleküller, Wnt/Beta –Katenin ve YAP/TAZ, ROS gibi sinyal yolları, çeşitli kemokin ve sitokinler patolojiye katkıda bulunur. (78, 79)



Şekil 4.3. İnterstiyel Akciğer Hastalığı Patogenezi

İllüstrasyonlar Dr İtir Hüda Ölmez tarafından yapılmıştır. Tüm hakları saklıdır.

İAH histopatolojik olarak usual interstiyel pnömoni, nonspesifik interstiyel pnömoni, diffüz alveolar hasar, organize pnömoni ve lenfoid interstiyel pnömoni olarak sınıflandırılabilir. SSk hastalarında %76 oranında non-usual interstiyel pnömoni görülür.(80) Histopatolojik tip prognostik değer taşımaz.

İAH gelişimindeki risk faktörleri Afro-Amerikan olmak, erkek cinsiyet, aktif olarak sigara kullanmak, hastalık başlangıcında ileri yaşta olmak, Anti SCL 70 pozitifliği ve diffüz tip SSk olmaktır.(81, 82)

Akciğer tutulumu sıklıkla diffüz SSk grubunda görülür. Sınırlı Ssk tanılı olup Anti-Th/Tho antikor pozitifliğinin varlığı İAH riskini arttırır.

İAH sıklıkla asemptomatik olup hastalık ilerledikçe semptom vermektedir. Bu semptomlar halsizlik, efor kapasitesinde azalma, kuru öksürük ve nefes darlığı hissidir. Fizik muayenede çomak parmak, velcro ralleri, siyanoz ve sağ kalp yetmezliği bulguları görülebilir.

Tanıda yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi, pulmoner fonksiyon testleri, karbondioksit difüzyon testi ve altı dakika yürüme testi önemli yer tutar. Tanıda akciğer grafisinin rolü kısıtlıdır.(83)

Pulmoner fonksiyon testleri tanıdan sonraki ilk üç yılda her altı ayda bir takip amacıyla önerilmektedir.(84)

Görüntülemelerde hastalık tutulumunun varlığı ile solunum fonksiyon testleri korelasyon göstermeyebilir.(85)

Genellikle akciğer tutulumu solunum fonksiyon testinde restriktif patern olarak karşımıza çıkar. Akciğer tutulumunun ilerlemesinin en önemli göstergesi birçok çalışmada erken FVC değeri düşüşü olarak tanımlanmıştır.

4.1.7.3. Sistemik Skleroz ve Kardiyak Tutulum

Sistemik sklerozda kardiyak tutulum hastaların üçte birinde görülebilir.

Tutulumlar kardiyak fibrozis, miyozit, ileti sistemi bozuklukları, koroner arter tutulumu, perikard tutulumu, kapak tutulumları ve kalp yetmezliği şeklindedir.

SSk hastalarındaki mortalitenin %15-25 inden sorumludur. Hastaların %7-32 arasında kardiyak tutulum görülür.

Patogeneizde miyokardiyal fibrozis ön plandadır. Miyokardiyal fibrozisin, cilt fibrozisine benzer şekilde geliştiği düşünülmektedir. Endotelial aktivasyon ve mikrovasküler fibrozisin başlatıcı unsurları olduğu düşünülmektedir. Koroner arterlerde endotel hasarına bağlı gelişen vazospazmın öncelikle geri dönüşümlü ardından geri dönüşümsüz hasara yol açtığı düşünülmektedir. Adenozin önce ve sonrası yapılan transtorasik ECO larda hastaların yarısından fazlasında kardiyak tutulumunu işaret eden kanıtlar görülmüştür.(86)

Koroner arterlerde gelişen vazospazmin yol açtığı perfüzyon bozuklukları Thallium-201 SPECT ile incelendiğinde geri dönüşümlü iskemi alanları tespit edilmiştir. Ayrıca vazodilatör ajan kullanımının kardiyak fonksiyonlarda iyileşme sağlamasında patogeneizde koroner arter ve arteriyollardaki vazospazma işaret etmektedir.(86)

Kardiyak tutulum risk faktörleri diffüz hastalık ve ileri yaş bulunmaktadır.

4.1.7.3.1. Sistemik Skleroz ve Aritmiler

SSk hastalarında supraventriküler aritmiler, ventriküler aritmiler, sol dal bloğu, birinci derece AV blok ve prematür ventriküler kompleksler görülebilir. Sırasıyla %66 , %90,%16 ,%8,%40 oranında görülür. SSk kardiyak tutulumları arasında en sık görülen patoloji aritmilerdir.

Aritmi sebebi olarak nodal fibrozis, iskemiye bağlı doku hasarı düşünülmektedir. SSk tedavisinde kullanılan metotreksat ve diğer ilaçlarda aritmiye neden olabilir.(87)

Hastaların %42 sinde bir veya daha fazla aritmi görülebilir.

Semptom olarak yorgunluk, çarpıntı, baş dönmesi ve bayılma ile kendini gösterebilir.

Tarama yöntemi olarak EKG ve 24 saatlik Holter önerilmektedir.

4.1.7.3.2. Sistemik Skleroz ve Perikardiyal Tutulum

Fibrinöz perikardit, perikardiyal efüzyon, tamponad, perikardiyal adezyon ve konstriktif perikardit şeklinde prezente olabilir. Otopsilerde %33-72 arasında, ECO kontrollerinde %41 arasında perikardiyal tutulum gözlenmiştir.(88) Ancak semptomatik hasta oranı %7-21 arasında değişmektedir.(89) En sık tutulum %78 oranıyla perikardiyal efüzyondur.

Patolojide inflamasyon, fibrozis, perikardiyal incelme rol oynar.

Nefes darlığı, göğüs ağrısı ve ateş ile prezente olabilir.

Tanıda EKG değişiklikleri, BT ve MRI yol göstericidir.

4.1.7.3.3. Sistemik Skleroz ve Kapak Hastalıkları

Mitral kapak prolapsusu, aort kapak prolapsusu, triküspit kapak prolapsusu ve aortik stenoz şeklinde görülebilir. En sık MVP şeklinde prezente olur. SSk hastalarında sık beklenen bir tutulum değildir.(90, 91)

Mekanizma tam olarak açıklanamamıştır ancak inflamasyon yükü, immün sistem aktifleşmesi, mikrovasküler hasar ve endotelial fonksiyon bozukluğunun etkisi olduğu düşünülmektedir.(92)

Prezentasyon tutulan kapağa göre değişkenlik gösterir.

Tanıda ECO, BT, MRI kullanılabilir.

4.1.7.3.4. Sistemik Skleroz ve Miyokardiyal Tutulum

Sol ventriküler bozukluk, sağ ventriküler bozukluk olarak prezente olabilir. Kardiyak tutulumlar arasında mortalitenin asıl sebebidir. Sistolik ve diyastolik disfonksiyon şeklinde kendini gösterebilir. Sol ventriküler sistolik fonksiyon bozukluğu hastaların %2 sinde görülebilir.(93)

Sol ventriküler diyastolik bozukluk sistolik bozukluktan daha sık gözükür. Primer tutulum olarak veya PAH ve perikardiyal tutulumuna sekonder olarak gözlenebilir. Tutulum oranı %27-60 arasında değişmektedir.(94) Mitral kapak anüler velosite oranı tanıda değerlidir.(95) Sağ ventriküler sistolik fonksiyon bozukluğu miyokardiyal fibrozise sekonder veya PAH'a sekonder gelişir. Erken diastolik peak velosite bozukluğu değerlendirmede önemli bir ECO parametresidir.(96)

Sağ ventriküler disfonksiyon genellikle akciğer tutulumuna ve sol ventriküler diyastolik disfonksiyona sekonder olarak gelişir. Hastaların %17-%40 ında mevcuttur.(93, 97)

Miyokardiyal tutulum yorgunluk, alt ekstremitelerde ödem, efor dispnesi, venöz konjesyon ile prezente olabilir.

Tanıda ECO, MRI, Pro-BNP kullanılabilir.

4.1.7.4. Sistemik Skleroz ve Renal Tutulum

SSk hastalarında yapılan otopsilerde %60 oranında böbrek hasarı bulguları mevcuttur.(98)

Bu tutulumlar arasında en ciddi ve hayatı tehdit eden tutulum sistemik skleroz renal krizidir.

Diffüz tutulum olan SSk hastalarının %5-20 sinde gelişir. Sınırlı tutulum olan hastalarda nadirdir.(99)

Risk faktörleri diffüz tutulum, yüksek doz steroid tedavisi, Anti-RNA Pol III pozitifliği ve siklosporin kullanımıdır.

Genel olarak hastalığın ilk 5 senesinde, özellikle ilk senede gelişir.(99)

Ani başlangıçlı tansiyon yüksekliği, akut böbrek hasarı ve normal idrar sedimenti şeklinde prezente olur. Nadiren ani başlangıçlı tansiyon yüksekliği eşlik etmez.

Patolojisinde arkuat arterlerde, glomerüllerde ve interlobuler arterlerde inflamasyona ve fibroze sekonder vasküler intima kalınlaşması ve damar tıkanıklığı mevcuttur.

Tanısı yüksek risk faktörlerine sahip SSk hastalarında ani başlangıçlı hipertansiyon ve başka nedenle açıklanamayan akut böbrek hasarı ile koyulur. Yüksek risk faktörlerine sahip olmayan hastalarda ise ani başlangıçlı hipertansiyon ve akut böbrek hasarının yanında başka nedene bağlı olmayan mikroanjiopatik hemolitik anemi, hedef organ hasarı ve böbrek biyopsi değişikliklerinden en az birinin varlığı ile koyulur.

Taramada her kontrolde tansiyon ölçümü ve belirli aralıklar ile kreatinin değerlendirilmesi önerilmektedir.

ACE inhibitörleri, ARB ler ve KKB lerin renal krizi önlemede rolü yoktur.(100)

4.1.7.5. Sistemik Skleroz ve Nöromusküler Tutulum

Kas tutulumu SSk hastalarında sık görülen tutulumlardan değildir. Çeşitli tanı kriterlerine göre prevalansı %7-%81 arasında değişkenlik gösterebilir.

Diğer miyopatilerden ayırt edici özelliği perimisyum ve epimisyumda fibrozis gelişmesi ve mikroanjiyopati görülmesidir.(101) SSk hastalarının kas biyopsilerinin çeyreğinde fibrozis ve mikroanjiyopati görülür.

Diffüz SSk da sınırlı SSk ya göre 3-5 kat daha sık miyopati görülür.(102)

Klinik olarak miyalji, kas güçsüzlüğü gibi semptomlar görülür.

Tanıda EMG, kas biyopsis, MRI, serum kreatin seviyesi, serum aldolaz seviyesi kullanılabilir.

SSk hastalarında sarkopeni %22.5 oranında görülebilir ancak yaş; klasik sarkopeninin aksine SSk hastalarında risk faktörü değildir.

Nörolojik tutulumlar arasında radikülopatiler, mononöritis multi kompleks, karpal tünel sendromu, periferik sensorimotor nöropati görülebilir.(103, 104)

4.1.7.6. Sistemik Skleroz ve Genital Sistem Tutulumu

Erkeklerde %80 üzeri kadınlarda %50 üzerinde sexual disfonksiyon görülmüştür.

Erkeklerde erektil disfonksiyon, penis deformiteleri, penil rijidite gelişebilir.

Kadınlarda ise disparoni, cinsel ilişkiden alınan zevkin azalması gibi şikayetler gelişebilir.

Erkeklerde sigara içiciliği, ileri yaş, yüksek tansiyon, kolesterol seviyelerindeki yükseklik risk faktörleri arasındadır. Kadınlarda uzun hastalık süresi ve depresyon risk faktörleri arasındadır.(105, 106)

4.1.7.7. Sistemik Skleroz ve Malignite

Hastalığın seyri malignite gelişimine yol açabilir. Akciğer kanseri riski, hematolojik kanser riski, meme kanser riski, mesane kanser riski ve melanom dışı cilt kanser riski artmıştır. Genel popülasyonu sistemik skleroz hastaları ile karşılaştıran bir çalışmada rölatif risk 1.75 kat artmış olarak görülmüştür.

Risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, Anti-RNA Pol III pozitifliği ve uzun süreli immünsupresif tedavi almış olmak mevcuttur. Anti-Sentromer antikor pozitifliği olan hastalar takiplerde diğer hastalara göre daha az malignite geliştirmiştir.(107-109)

4.1.7.8. Sistemik Skleroz ve Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Sistemik skleroz tanılı hastaların tamamına yakınında GİS tutulumu görülür.(110, 111)

Etyolojisi tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda kas fibrozisi, nöral fonksiyon kaybı, düz kas atrofisi, vasküler alanda fibrozis gösterilmiştir.(112, 113)

Nöromusküler iletişimin azalması, otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğu (114), mikrobiyotanın değişimide(115) patogeneze katkıda bulunabilir. Anti muskarinik -3 reseptör antikoru SSk hastalarındaki GİS dismotilitesi ile ilişkili bulunmuştur.(116)

4.1.7.8.1. Sistemik Skleroz ve Oral Kavite Tutulumu

Ağız çevresinde gelişen fibrozis ve gerginlik sebebiyle ağız açıklığı azalır.Beslenme problemi, ağız hijyeni bozulması gelişir. Çiğneme güçlüğü ve ağız hijyeninin bozulmasından ötürü hastaların %20 sinde sekonder Sicca Sendromu oluşur.(61)Sekonder Sicca Sendromu gelişen hastalarda diş ve diş eti hastalıkları gelişebilir. Özellikle kas bağlantılı kemiklerde (Örneğin mandibular köşe) kemik rezorpsiyonları gelişebilir. Temporamandibular eklem bozukluklarına bağlı kas atrofileri, sinovit gelişimi, artrit gelişime neden olabilir. Kemik kırıkları ve osteomyelit gelişebilir.(117) Frenilum kalınlaşması SSk da görülen bir bulgudur.

4.1.7.8.2. Sistemik Skleroz ve Özofagus Tutulumu

Hemen hemen tüm SSk hastalarında özofagus etkilenir (118).Klasik olarak özofagusun alt 2/3 lük kısmı etkilenir. Bu bölgedeki peristaltizmin bozulması ve alt özofagus sfinkerindeki gevşeme sonucunda reflü, regürjitasyon, disfaji ve yanma şikayetlerine sebep olur. Reflüye sekonder özofagus striktürleri, özofajit, barret özofagusu ve adenokarsinom gelişebilir. Reflü sonucu mikro aspirasyonlar gelişebilir. Bunun sonucunda pnömoni, astım ve kronik öksürük şikayetleri gelişebilir.(119) Semptomatik hasta oranı %30 dur.(120)

Tanıda endoskopi, laringoskopi, baryumlu grafiler ,özofagus manometrisi ,özofagus pH impedans testi kullanılabilir.

4.1.7.8.3. Sistemik Skleroz ve Mide Tutulumu

Gastroparezi ve gastrik antral valvüler ektazi (GAVE) gelişebilir.

Gastroparezi sonucunda yemek sonrası şişkinlik hissi, bulantı-kusma, karın ağrısı ve distansiyon şikayetleri olabilir. Gastroparezi otonomik disfonksiyona sekonder gelişir ve bu durum mide geçiş hızında azalmaya yol açar. Hastaların yarısında görülebilir, sintigrafik tetkikler ile tespit edilebilir.(121)

GAVE nin Raynaud fenomeni ve telenjektazide olduğu gibi vaskülopatiyeye bağlı geliştiği düşünülmektedir. Yüzde 5.7-22.3 arasında görülür.(122) Demir eksikliği anemisine ve gastrointestinal kanamaya neden olabilir.

4.1.7.8.4. Sistemik Skleroz ve İnce Bağırsak Tutulumu

Özofagustan sonra SSk hastalarında en sık etkilenen GİS organıdır.

Azalmış bağırsak kası hareketi, azalmış geçiş hızı ve kas atrofisi mevcuttur.

Genişlemiş ince bağırsaklar, divertiküller, kronik intestinal yalancı tıkanıklık(CIPO) , ince bağırsakta aşırı bakteriyel çoğalma(SIBO), pnömatozis sistoides intestinalis gibi hastalıklar görülebilir.(123)

İntestinal yalancı tıkanıklıklar akut veya kronik olabilir. Dilatasyonlar, peristaltizmin bozulması ve azalmış geçiş hızı patogeneze rol oynar.

SIBO hastaların yarısında gözlenebilen bir durumdur.(124) Hastalar malabsorbsiyon tablosu ile başvurabilir.

Pnömatozis sistoides intestinalis ince bağırsak mukoza ve submukozasında hava kistleri olmasıyla karakterize radyolojik tetkikler ile tespit edilebilen nadir bir durumdur. İskemik hasar, kas dokusunun atrofisi ve azalmış motilite patogeneze rol oynar. Rüptüre olup pnömo-peritonum oluşturabilir. Genellikle kendini sınırlayan benign bir durumdur.(125)

Jejunal divertiküller gerçek divertiküllerdir ve perfore olabilir.

4.1.7.8.5. Sistemik Skleroz ve Kolon-Rektum-Anal Kanal tutulumu

Kolon tutulumu SSk hastalarının %20-50 arasında görülür(126), kolonik peristaltizmin azalması ve uzamış geçiş süresi patogeneizde yer alır.

Hastalık seyrinde megakolon, volvulus, tıkanıklık, divertiküller ve kolonik telenjektaziler görülebilir.(127)

Kolon tutulumu genellikle asemptomatik seyrederek ancak bazı hastalarda ishal, kabızlık, karın ağrısı, abdomen distansiyonu ve inkontinans şeklinde prezente olabilir. İnkontinansın sfinkter fibrozisine ve nöropati/miyopatiye bağlı geliştiği düşünülmektedir.(127, 128)

Ayrıca kolonda mevcut olan telenjektaziler GİS kanamasına neden olabilir.

4.1.7.8.6. Sistemik Skleroz ve Karaciğer Tutulumu

Sistemik skleroz ile Primer Biliyer Kolanjit(PBK) ile yakın ilişki gösterir. SSk hastalarındaki prevalansı %2-22 arasında değişmektedir.(126)

SSk ile PBK birlikteliği olan hastaların prognozu, sadece PBK tanılı hastalara göre daha iyidir ve nadiren siroz gelişimine neden olur.(129)

Siroz dışı intrahepatik portal hipertansiyon nedenlerinden birisi olan nodüler rejeneratif hiperplazi SSk hastalarında görülebilir. Patogeneizde SSk hastalarında görülen vaskülopatinin portal venlerde gelişmesi mevcuttur.(130)

SSk hastalarında otoimmün hepatit, PSK gibi hastalıklar overlap olarak görülebilir.(131)

4.1.7.8.7. Sistemik Skleroz ve Pankreas Tutulumu

SSk hastalarında nadir olarak görülür. Hastalık seyrinde ekzokrin pankreas yetersizliği görülebilir.(132) Çok nadir komplikasyonlar arasında akut hemorajik pankreatit ve pankreas infarktı mevcuttur.(133)

4.1.8. Sistemik Skleroz ve Tedavi

4.1.8.1. Sistemik Skleroz ve Cilt Tutulumu Tedavisi

Cilt tutulumu olan hastalarda önerilen tedavi seçenekleri MTX(134), AZA, MMF siklofosfamid tir. MTX artrit ve miyozit varlığında, MMF ise İAH varlığında tercih edilmelidir. 3-6 ay arasında MMF ve MTX tedavilerine rağmen Modifiye Rodnan Cilt Skorunda iyileşme olmayan hastalarda IVIG(135) , Rituximab(136) , Tocilizumab(137) ve sikflofosfamid(138) tedavileri önerilmektedir.

MTX yan etkileri arasında pansitopeni, karaciğer toksisitesi, akciğer hasarı mevcuttur ve ilaç teratojendir.

MTX dozlaması haftada 15 mg -25 mg dır. MMF dozlaması ise 1.5 g -3 gr dır. MTX ve MMF cevapsız cilt tutulumunda siklofosfamid kullanılabilir.(139)

4.1.8.2. Sistemik Skleroz ve Raynaud Fenomeni Tedavisi

Non farmakolojik tedavi olarak presipite edici faktörlerden kaçınma, sigarayı bırakma gibi yaşam tarzı değişiklikleri yer alır.

Farmakolojik tedavi olarak dihidropiridin grubu KKB(Özellikle nifedipin)(139) , fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (140), iloprost(139), fluoxetine(141), ARB, aspirin ve topikal nitratlar önerilir.

Fluoxetine hariç yukarıda belirtilen ilaçların atak sıklığını ve ciddiyetini azalttığı gösterilmiştir. Fluoxetine ile yapılan çalışmalar az sayıdaki hasta popülasyonu ile yapıldığından yüksek kanıt düzeyine ulaşamamıştır ancak bazı çalışmalar atak sıklığını azalttığını göstermektedir.

Nifedipin dozlaması çalışmalarda 10-20 mg 3x1 olarak belirlenmiştir.

Nifedipin yan etkileri arasında kızarma, baş ağrısı, ödem, hipotansiyon ve bayılma hissi yer alır.(142)

KKB tolere edemeyen veya kontraendikasyonu olan hastalarda losartan 50 mg ın atak sıklığı ve şiddetini azalttığı gösterilmiştir.(143)

Sildenafil dozlaması 20 mg -50 mg 2x1 veya 3x1 şeklindedir. Yan etkileri kızarma, ishal, dispepsi, baş ve bel ağrısı ve görme bozukluklarıdır.

4.1.8.3. Sistemik Skleroz ve Dijital Ülser Tedavisi

Tedavide fosfodiesteraz-5 inhibitörleri(144) ve iloprost kullanılır.

Her iki tedavide yeni ülser gelişimini azaltır ve ülser iyileşmesine pozitif etkide bulunur.(145)

Oral iloprost tedavisi, IV tedaviye göre daha az etkili olduğu gösterilmiştir ve tedavide IV yol önerilir.

İloprost 0.5-2 ng/kg/dakika tedavisinin 3-5 gün arasında verilmesi önerilmektedir.

Diğer tedaviler arasında bosentan, N-Asetil Sistein ve statinler yer alır.

Bosentan tedavisi yeni ülser gelişimini engellemek ile birlikte mevcut ülserlerde iyileşmeye etkisi gösterilememiştir.(146)

NAC tedavisi ile ilgili veriler kısıtlıdır. 2 haftada bir yapılan NAC infüzyonunun dijital ülser ve Raynaud Fenomeni sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.(147, 148)

Cerrahi tedavi olarak santral sempatektomi, dijital sempatektomi, botox enjeksiyonu, amputasyon ve otolog yağ grefti seçenekleri mevcuttur.

Santral torasik sempatektomi ile yapılan bir çalışmada operasyon sonrası kısa süreli semptom azalmasından sonra hastaların neredeyse tamamına yakınında semptomların geri geldiği ancak dijital ülserlerin tekrarlamadığı gösterilmiştir.(149)

Dijital sempatektomi yapılan vakalarda kısmen dijital ülser iyileşmesi görülmüştür ama tüm hastalarda etkili olmamıştır.(150)

Botox enjeksiyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda semptomatik fayda ve küçük ülserlerde iyileşme gözlenmiştir.(151)

Otolog yağ enjeksiyonunun semptomları hafiflettiği ve varolan ülserlerin iyileştirmesini hızlandığı gösterilmiştir.(152)

Amputasyon son tedavi seçeneği olarak kullanılmalıdır.

4.1.8.4. Sistemik Skleroz ve Kaşıntı Tedavisi

Kaşıntı tedavisi ilaç dışı tedavilerinde aşırı sıcaktan kaçınma, cilt nemlendiricileri, topikal kapsaisin veya mentol içeren kremler ve antihistaminikler önerilmektedir.

4.1.8.5. Sistemik Skleroz ve Telenjektazi Tedavisi

Küratif bir tedavisi yoktur. Lazer veya ışık tedavileri yardımcı olabilir ancak tekrarı önlemez.

4.1.8.6. Sistemik Skleroz ve Kalsinozis Tedavisi

Kalsinozise bağlı ülserasyonda ve enfeksiyonda minosiklin 6-12 hafta önerilir. Ancak kalsinozis tekrarını engellemez. Geçmeyen ağrı ve ülserasyona neden olan kalsinoziste cerrahi tedavi önerilir.

4.1.8.7. Sistemik Skleroz Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon Tedavisi

Endotelin-1 reseptör antagonistleri, riogustat ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri tedavide önerilir.

Bosentan, ambrisentan, macitentan ın egzersiz kapasitesini arttırdığı ve klinik kötüleşmeyi azalttığı gösterilmiştir.(153-155)

Endotelin-1 reseptör antagonistlerinin yan etkileri KCFT de bozulma, ödem, çarpıntı, anemi, baş ve göğüs ağrısıdır.

Fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinden sildenafil ve tadalafilin egzersiz kapasitesini arttırdığı ve klinik kötüleşme riskini azalttığı gösterilmiştir.(154)

Guanilat siklaz stimülatörü olan riogustatin egzersiz kapasitesini arttırdığı, klinik kötüleşmeyi azalttığı ve hemodinamik parametreleri düzelttiği gösterilmiştir.(156)

Ancak İAH ve PAH olan hastalarda kullanılması yan etki sıklığını ve mortaliteyi artırır.(157) Epoprostenol prostasiklin agonisti olan bir ajandır. SSK hastalarındaki PAH üzerine kısıtlı bilgi mevcuttur ve pulmoner arter basıncını düşürür.(158)

Treprostinil bir diğer prostosiklin analogudur ve 6 metre yürüme testinde, nefes darlığında, kardiyak index de ve pulmoner rezistansta iyileşme sağlar.(159)

Selexipag oral selektif olmayan prostasiklin reseptör agonistidir. Hastaneye yatışları ve hastalık ilerlemesini azalttığı gösterilmiştir.(160)

4.1.8.8. Sistemik Skleroz ve İnterstisyel Akciğer Hastalığı Tedavisi

Siklofosfamid progresif İAH olan SSK hastalarında yüksek kanıt düzeyi ile önerilmektedir. Yaşam kalite indeksinde, dispne skorlamasında, FVC düzeyinde ve akciğer volümlerinde iyileşmeyi sağlar. Radyolojik görüntülemelerde pozitif etkisi mevcuttur. DLCO seviyesinde herhangi bir artış sağlamaz.(161, 162)

Siklofosfamidin yan etkileri arasında kemik iliği baskılanması, böbrek fonksiyon bozukluğu, kısırlık, hemorajik sistit ve mesane kanseri bulunmaktadır.

MMF tedavisi siklofosfamid ile benzer pozitif sonuçlara sahiptir ve yan etki profili siklofosfamid ten daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.(163) İlk tercih olarak MMF önerilmektedir. Dozlaması 1.5g-3g/gündür.

Tocilizumab anti IL-6 reseptör antikorudur. FVC yi arttırdığı ve ILD progresyonunu yavaşlattığı gösterilmiştir.(164, 165)

Dozlaması haftalık 167 mg subkutan enjeksiyondur. Kabızlık, KCFT yüksekliği, nötropeni, DVT, hipertansiyon yan etkileri mevcuttur.

Yüksek doz steroid tedavisi renal krizi tetikleyebileceğinden ötürü önerilmemektedir.

Azatioprin diğer tedavilere göre daha az etkilidir. Siklofosfamid ile kıyaslandığında çok az etkili olduğu veya akciğer kapasitesinde azalma görülmüştür.(166, 167) Diğer tedavileri tolere edemeyen hastalarda düşünülebilir.

Nintedanib multiple tirozin kinaz inhibitörüdür. FDA den onay almıştır. FVC de iyileşme sağlamaz ancak FVC düşme oranını azalttığı gösterilmiştir(168). MMF ile kombine kullanımı, sadece MMF kullanımına göre daha fazla FVC düşme oranını azaltmıştır.(169)

Dozlaması 2x150mg/gündür.

Yan etkileri cilt ülseri, kilo kaybı, GİS yan etkileri, KCFT yüksekliği ve yorgunluktur.

Rituximab B lenfositleri hedef alan Anti CD-20 molekülüdür. İAH deki rolü hakkındaki çalışmalar kısıtlıdır. Siklofosfamid ile kıyaslandığı çalışmada siklofosfamid ile benzer pozitif etkiler göstermiştir.(48) Standart tedavi ile standart terapiye ek olarak rituximab verilen hastalar karşılaştırıldığında rituximab alan gruptaki hastaların FVC ve DLCO larında iyileşme gözlemlenmiştir.

4.1.8.9. Sistemik Skleroz ve Otolog Kök Hücre Nakli

Siklofosfamid tedavisi ile karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Survey, mRSS, DMARD kullanımında siklofosfamide üstünlüğü gösterilmiştir. Ancak erken dönemde mortalite siklofosfamid grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.(170)

4.1.8.10. Sistemik Skleroz ve Kardiyak Tutulum Tedavisi

4.1.8.10.1. Sistemik Skleroz ve Perikardit Tedavisi

Diğer nedenlere bağlı perikardit gibi tedavi edilir. NSAİD, Kolşisin ve steroid tedavisi verilebilir. Steroid tedavisi renal krizi tetikleyebileceğinden ötürü dikkatli kullanılmalıdır.

4.1.8.10.2. Sistemik Skleroz ve Tamponad Tedavisi

Tamponad gelişmesi halinde acil perikardiyosentez yapılmalıdır.

4.1.8.10.3. Sistemik Skleroz ve Miyokardit Tedavisi

Kardiak hasar belirteçlerinin varlığında hastaya siklofosfamid ve steroid tedavisi verilmelidir. Tolere edilmezse MMF veya MTX tercih edilebilir. Renal kriz riski nedeniyle steroid dikkatli kullanılmalıdır.(171)

4.1.8.10.4. Sistemik Skleroz ve Kalp Yetmezliği Tedavisi

Sistolik bozukluklarda ACE inhibitörleri, beta blokerler, diüretikler ve kardiyak resenkronizasyon tedavisi düşünülebilir.(92) Sildenafil, bosentan, iloprost ve ivabradin gibi tedavilerin yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur.(172)

Diyastolik yetmezlikte yüksek kanıt düzeyli ilaç tedavisi bulunmamak ile beraber ACE inhibitörleri ve beta bloker tedavileri düşünülebilir.

4.1.8.10.5. Sistemik Skleroz ve Kapak Hastalıkları

Ciddi aort stenoza olan hastalarda TAVI veya cerrahi kapak replasmanı düşünülebilir. Kırılgan hastalarda TAVI tedavisi cerrahi tedaviye göre ön plandadır.(92)

4.1.8.10.6. Sistemik Skleroz ve Aritmi Tedavisi

Aritmi tipine göre İCD, Pacemaker, ablasyon ve oral tedaviler uygulanabilir. Oral tedavilerden amiodaron akciğer fibrozisi yan etkisi sebebiyle dikkatli kullanılmalıdır.(173)

4.1.8.11. Sistemik Skleroz ve Renal Kriz Tedavisi

Renal kriz tedavisindeki primer ilaç ACE inhibitörleridir. Hastalarda surveyi arttırdığı yönünde bir çok çalışma mevcuttur.(174)

4.1.8.12. Sistemik Skleroz ve Artrit Tedavisi

Artrit tutulumunda NSAID, DMARDs, PLQ, Leflunomide, tocilizumab, abatacept, RTX, Anti-TNF ajanlar ve JAK inhibitörleri kullanılabilir..(175-178)

Miyozit tedavisinde MMF, MTX, AZA kullanılabilir.(179)

4.1.8.13. Sistemik Skleroz ve İmpotans Tedavisi

Uzun etkili fosfodiesteraz-5 inhibitörü olan tadalafil tercih edilmelidir. Sildenafil tercih edilmemelidir.(180)

4.1.8.14. Sistemik Skleroz ve Gastrointestinal Sistem Tedavisi

Orofarenks tutulumuna bağlı olarak gelişen Sekonder Sicca Sendromu tedavisinde sevimelelin, pilokarpin ve muskarinik agonistler verilebilir.(181)

GER tedavisinde PPI, H2 reseptör blokerleri verilebilir.(182)

Vonoprazan, potasyum kompetatif bir asit engelleyici olup proton-potasyum exchanger blokeridir. Refrakter hastalarda fayda sağladığı gösterilmiştir.(183)

Gastrik boşalma problemine sekonder gelişen reflü haricinde prokinetik ajanların faydası gösterilmemiştir ancak düşük kanıt düzeyi ile özofagus dismotilitesinde yeri vardır.

Gastrik fundoskopi gibi cerrahi girişimler ameliyat sonrası disfajiye SSk dışı nedenler ile operasyon geçirenlere göre 2 kat daha fazla görülebildiğinden ötürü önerilmez.(184)

Gastrik geçiş hızında azalmanın tedavisinde metoklopramidin yeri vardır. Domperidon tercih edilebilir. Santral sinir sistemi geçişi metoklopramidin aksine yoktur. Dirençli vakalarda eritromisin prokinetik olarak tercih edilebilir.(185)

İmmüsupresif ilaç kullanımına sekonder gelişen kandida özofajiti tedavisinde ise flukanazol kullanılır.

GAVE tedavisindeki öneri ise endoskopik ablasyondur.(186)

SIBO tedavisindeki öneriler rifaximin, siprofloksasin, Metronidazol, tetrasiklin gibi antibiyotiklerdir.

İnce bağırsak akut-kronik psödoobstrüksiyon tedavisinde prokinetik ajanların dikkatli kullanılması gereklidir, psödoobstrüksiyonu agreve edebilir.

Fekal inkontinans tedavisinde hacim arttırıcı ilaçlar, antidiyareik ilaçlar ve safra bağlayıcı reçineler önerilir.

4.1.8.15. Sistemik Skleroz ve CAR-T Tedavisi

Bu tedaviyle ilgili çalışmalar kısıtlıdır ancak vaka çalışması olarak fayda gösterilmiştir.

Yayınlanan bir çalışmada kardiyak tutulum, akciğer tutulumu, cilt tutulumu ve PAH olan tedavilere refrakter bir hastada CD-19 CAR-T cell tedavisi sonrası miyokard fibrozisinde azalma, oto-antikor negatifleşmesi, pulmoner fibrozis ve PAH progresyonunun durması, sağ ventrikül fonksiyonlarında iyileşme, eklem tutulumunda iyileşme ve cilt tutulumunda iyileşme gözlemlenmiştir.(187)

4.1.9. Modifiye Rodnan Cilt Skoru

Modifiye Rodnan Cilt Skoru(MRSS) vücudun 17 farklı bölgesinin cilt sertliğini ölçen semikantitatif bir ölçüm metodudur. Ölçüm bölgeleri vücudun her iki tarafındaki el parmakları, eller, ön kollar, üst kollar, üst bacaklar, alt bacaklar, ayaklara ek olarak yüz, karın ve ön göğüs bölgesidir. Bu bölgelerde kalınlaşma olmaması 0 puan, hafif kalınlaşma olması 1 puan, orta derecede kalınlaşma olması 2 puan ve ciddi kalınlaşma olması 3 puan olarak puanlandırılır. Puanlama hasta dinlenir pozisyondayken yapılmalıdır. Hasta mümkünse kıyafet giyme melidir. Vücut üst yarısı değerlendirilirken hasta her iki kolu yanda olarak sekilde oturur pozisyonda olmalıdır. Vücut alt yarısı değerlendirilirken hastanın sırt üstü kalçanın 45 derece fleksiyonda ve ayakların dorsifleksiyonda olması tercih edilir. Kalınlık değerlendirilmesi yapılırken elin işaret parmağı ve baş parmağı kullanılır. Bahsedilen parmaklar ile değerlendirilen bölge sıkıştırılır. Kırıxıklık olması ve sertlik hissedilmemesi 0 puan, iki parmak arasında sıkıştırılan bölgede sertliğin hissedilmesi ve kırıxıklık olması durumunda 1 puan, iki parmak arasında sıkıştırılan bölgede sertliğin hissedilmesi, kırıxıklık olmaması ve cilt katlantısının zorlaşması durumunda 2 puan, iki parmak arasında sıkıştırılan bölgede ciddi sertlik hissi olması, kırıxıklık ve katlantı oluşturulmaması durumunda 3 puan verilir. Bir anatomik bölgenin farklı

kısımlarında farklı puanlar olması durumunda en yüksek puan alan bölge skorlamaya dahil edilir.

0-51 arası bir skor verir. Bu skarlama sisteminin mortalite ve prognoz ile ilişkisi mevcuttur. Genellikle Modifiye Rodnan Cilt Skorundaki artış yeni organ tutulumu riskini ve mortaliteyi arttırır.(188)

MRSS deki artış, hem böbrek hem kalp ile ilgili negatif sonuçları predikte eder.(189)

Cilt kalınlığı değerdendirilmesinde altın standart cilt biyopsisidir ancak MRSS cilt biyopsisi ile benzer sonuçlar vermektedir ve non invaziv, pratik ve her hekimin rahatlıkla değerdendirebileceğı bir skarlama sistemidir.(190) Bir başka ölçüm metodu olan durometer ile ölçümler de MRSS skoruyla korelasyon gösterir.

Durometer ekipmanı her klinikte bulunmazken MRSS herhangi bir ölçüm cihazı veya ekipman gerektirmez.(191)

Çalışmalarda belirtilen cilt skorundaki değışiklikler büyük bir çoğunlukla Modifiye Rodnan Cilt Skoruna dayanır.

PUANLAMA	
0	DAHİL EDİLMİYEN BÖLGE
1	HAFİF KALINLAŞMA
2	ORTA DÜZEY KALINLAŞMA
3	ŞİDDETLİ KALINLAŞMA

YÜZ

0	1	2	3
---	---	---	---

ÜST KOL

0	1	2	3
---	---	---	---

ABDOMEN

0	1	2	3
---	---	---	---

ÖN KOL

0	1	2	3
---	---	---	---

EL

0	1	2	3
---	---	---	---

PARMAKLAR

0	1	2	3
---	---	---	---

UYLUK

0	1	2	3
---	---	---	---

BACAK

0	1	2	3
---	---	---	---

AYAK

0	1	2	3
---	---	---	---

ÜST KOL

0	1	2	3
---	---	---	---

GÖĞÜS ÖN YÜZÜ

0	1	2	3
---	---	---	---

ÖN KOL

0	1	2	3
---	---	---	---

EL

0	1	2	3
---	---	---	---

PARMAKLAR

0	1	2	3
---	---	---	---

UYLUK

0	1	2	3
---	---	---	---

BACAK

0	1	2	3
---	---	---	---

AYAK

0	1	2	3
---	---	---	---

Şekil 4.4. Modifiye Rodnan Cilt Skoru

4.1.10. Kapilleroskopi

Tırnak yatağındaki kapilleri dolayısıyla mikrosirkülasyonu değerlendiren basit, güvenilir, herhangi bir girişimsel işlem gerektirmeyen ucuz bir yöntemdir.(192)

Mikrosirkülasyonu etkileyen, vasküler hasarın patogeneizde var olduğu hastalıklarda klinik bulgular öncesinde kapilleroskopik bulgular oluşabilir. Sistemik hastalık varlığında ise hastalığın progresyonunu ve diğer organ tutulumu konusunda yol göstericidir.(193)

En sık kullanılan ve tercih edilen yöntem dijital video kapilleroskopidir. Temelde bir mikroskop ve kameranın kombinasyonudur. Kapiller ölçümü, kapiller arası uzaklık gibi ölçülere imkan verir. Büyütme oranı cihazdan cihaza göre değişmektedir.(194)

Kapiller genişliğin normal üst sınırı 20 mikrometredir. 20-50 mikrometre arası genişlemiş kapıl, 50 mikrometre üzeri ise dev kapıl olarak isimlendirilir.

İki kapıl arası normal mesafe 96-166 mikrometredir, bu mesafenin 500 mikrometreden büyük olması avasküler alan olarak isimlendirilir.

Normal kapiller şeffaftır, ödem yoktur, düzgün ve homojen dağımlıdır, kıvrımlı değildir, dilate ve dev kapıl görülmez, mikrohemoraji ve neo anjiogenez yoktur, 1 mm lik alanda 10-14 kapıl görülür.(195)

Kapilleroskopi kullanım alanları Raynaud Fenomeni , sistemik skleroz ,miks bağ doku hastalığı ,dermatomyozit ,SLE ,RA ,PBK dır.

Sistemik skleroz hastalarında 3 patern mevcuttur.

1-Erken Faz: Kapıl kaybı yok, dev kapiller ve mikro kanama odakları görülebilir.

2-Aktif Faz: Orta düzeyde kapıl kaybı mevcut, çalı kapıl görülebilir, kapiller mimari çatısında hafif bozukluk

3-Geç Faz: Düzensiz kapiller mimari çatısı, geniş kapiller, ciddi kapiller kayıp, avasküler alanlar

Erken Faz SSk hastalarında klinik gelişmeden görülebilir. Aktif ve geç fazlarda organ tutulum bulguları mevcuttur.

Kapilleroskopik cilt ülserasyonu risk indexi (CSURİ) , SSk hastalarında ülserasyon riskini öngörmeye kullanılabilir. Yüksek prediktif değeri mevcuttur.(195)

Normal Patern	Erken Evre
	
Aktif Evre	Geç Evre
	

Şekil 4.5. Sistemik Sklerozdaki Kapilleroskopik Paternler

Fotoğraflar izin dahilinde kullanılmıştır.(196)

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu araştırma, sistemik skleroz hastalarında Modifiye Rodnan Cilt Skoru ve kapilleroskopik bulgular arasındaki ilişkinin incelenmesini hedefleyen, 1 Ocak 2013-1 Aralık 2023 tarihleri arasında başvuruları inceleyen, tek merkezli retrospektif bir çalışmadır.

5.2. Hasta Popülasyonu, Değişkenler ve İzlem Parametreleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda takipli sistemik skleroz hastalarından, 1 Eylül 2013-1 Eylül 2023 tarihleri arasında başvuruları olan, dahil edilme kriterlerini karşılayanlar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) Hastaların 18 yaşından büyük olması
- 2) ACR/EULAR 2013 sistemik skleroz sınıflandırma kriterlerine göre tanı alan
- 3) Kapilleroskopi yapılmış olması ve sistemde ayrıntılı verilerinin bulunması
- 4) El parmaklarında amputasyon veya otoamputasyon olmaması

Araştırmadan dışlanma kriterleri;

- 1) 18 yaşından küçük olması
- 2) ACR/EULAR 2013 sistemik skleroz sınıflandırma kriterlerine göre tanısı olup, kapilleroskopi yapılmamış olması veya kapilleroskopi verilerine ulaşılamaması
- 3) Sistem bilgilerinde Modifiye Rodnan Cilt Skoru değerinin bulunmaması
- 4) El parmaklarında amputasyon veya otoamputasyon olması

Hastaların demografik verileri, sigara ve alkol kullanma durumu, diğer ek hastalıkları, klinik tutulumları(Raynaud Fenomeni, dijital ülser varlığı, gastrointestinal sistem tutulumu, akciğer tutulumu, artrit/artralji varlığı, kalsifikasyon ve telenjektazi varlığı), ECO bilgileri, kullandıkları tedaviler ve tedavi süreleri, solunum fonksiyon testi değerleri, oto-antikor pozitiflikleri, laboratuvar parametreleri, kapilleroskopik paternleri ve Modifiye Rodnan Cilt Skorları hastane bilgi sisteminden alınmıştır.

Kapilleroskopik bulgular normal/non-spesifik, aktif dönem, erken dönem, geç dönem olarak sınıflandırılmıştır.

5.3. İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan sayısal değişkenler için Student's T-Testi veya One-Way ANOVA, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi veya Kruskal Wallis Testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanıldı. İki'den fazla grupta, değişkenler arasında fark saptandığında, farkın kaynaklandığı grubun tespiti için Bonferroni düzeltmesi ile ikili karşılaştırmalar yapıldı. $P < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5.4. Etik Standartlar

Bu tek merkezli retrospektif çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan, 14/10/2023 tarihli İ08-582-23 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamızda Helsinki Bildirgesi etik kurallarına riayet edilmiştir.

6. BULGULAR

2013-2023 seneleri arasındaki Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda takipli olan sistemik skleroz(Skleroderma) tanılı 107 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Tablo 6.1. Hastaların Demografik Özellikleri

	Tüm Hastalar n=107
Cinsiyet*	
Kadın	98 (91,6)
Erkek	9 (8,4)
Yaş	
Ortalama±SS	53,4±13,6
Ortanca (ÇAA)	54 (17)
Takip süresi	
Ortalama±SS	75,8±77,5
Ortanca (ÇAA)	54 (89)
Sigara*	31 (29)
Alkol*	7 (6,6)
DM*	15 (14)
HT*	28 (26,2)
KOAH*	4 (3,7)
Astım*	4 (3,7)
Aritmi*	11 (10,3)
Hipotiroidi*	18 (16,8)

ÇAA (Çeyrekler arası aralık)

* n(%)

+ Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA)

Çalışmaya alınan 107 hastanın 98'i kadın (%91.6), 9'u erkekti (%8.4). Hastaların ortalama yaşı 54 (Minimum 19 maksimum 88 yaş) olarak görüldü. Hastaların ortalama takip süresi 75.8 aydı. Hastaların 31'i aktif veya ex-smoker olarak görüldü (%29). Hastaların 7'sinin aktif alkol kullandığı görüldü.(%6.6)

Ek hastalıklara bakıldığında 15 hastada(%14) tip 2 diabetes mellitus tanısı, 28 hastada (%26.2) hipertansiyon tanısı, 4 hastada(%3.7) kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı, 4 hastada (%3.7) astım tanısı, 11 hastada (%10.3) kardiyak aritmi tanısı ve 18 hastada (%16.8) hipotiroidi tanısı mevcuttu.

Tablo 6.2. Hastalık Klinik Özellikleri

Raynaud Fenomeni*	84 (78,5)
Dijital ülser*	23 (21,5)
Artrit*	7 (6,5)
Artralji*	34 (31,8)
GİS tutulumu*	31 (29)
AC tutulumu*	35 (32,7)
BT paterni*, n=36	
NSİP	25 (69,4)
OP	6 (16,7)
UIP	2 (5,6)
DAH	3 (8,3)
Telenjektazi*, n=104	62 (59,6)
Kalsifikasyon*	1 (0,9)

ÇAA (Çeyrekler arası aralık)

* n(%)

+ Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA)

Hastaların 84'ünde (%78.5) Raynaud Fenomeni, hastaların 23'ünde (%21.5) dijital ülser öyküsü veya varlığı, hastaların 7'sinde (%6.5) artrit varlığı, hastaların 34'ünde(%31.8) artralji varlığı, hastaların 31'inde(%29) herhangi bir gastroenterolojik tutulum, hastaların 35'inde(%32.7) akciğer tutulumu görüldü. Sadece bir hastada(%0.9) kalsifikasyon varlığı görüldü. Telenjektazi 62 hastada(%59.6)görüldü. Akciğer tutulumu olan 36 hastanın radyolojik değerlendirilmesinde 25'inde(%69.4) non-usual interstisyel pnömoni paterni, 6'sında(%16.7) organize pnömoni, 2'sinde(%5.6) usual interstisyel pnömoni, 3'ünde ise diffüz alveolar hasar paterni görüldü.

Tablo 6.3. Hastaların ECO Parametreleri

sPAB, n=97	
Ortalama±SS	29,9±9,1
Ortanca (ÇAA)	28 (10)
EF ⁺ , n=96	64 (7)
TAPSE ⁺ , n=70	2,3±0,5

ÇAA (Çeyrekler arası aralık)

* n(%)

+ Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA)

97 hastanın sistolik pulmoner arteriyel basınç sonucuna ulaşılabilirdi. Ortanca sBAP değeri 28 olarak, ortalama sBAP değeri 29,9 olarak görüldü. 96 hastanın ejeksiyon fraksiyonu değerine ulaşılabilirdi. Ortalama EF değeri 64 olarak görüldü. 70 hastanın TAPSE değerine ulaşılabilirdi. Ortalama TAPSE değeri 2,3 cm olarak görüldü.

Tablo 6.4. Hastaların Aldıkları Tedaviler

Steroid*	37 (34,6)
Steroid, ay ⁺ , n=37	57 (75)
MMF*	27 (25,2)
MMF, ay ⁺ , n=27	48 (61)
Rituximab*	6 (5,6)
HQ*	63 (58,9)
HQ, ay ⁺ , n=63	45 (89)
ASA*	57 (53,3)
AZA*	14 (13,1)
AZA, ay ⁺ , n=14	41 (110)
İloprost*	20 (18,7)

ÇAA (Çeyrekler arası aralık)

* n(%)

+ Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA)

37 hastanın (%34.6) steroid tedavisini ortalama 57 ay aldığı, 27 hastanın (%25.2) ortalama 48 ay MMF tedavisi aldığı, 6 hastanın (%5.6) ritüximab tedavisi aldığı, 63 hastanın(%58.9) ortalama 45 ay HQ tedavisi aldığı, 57 hastanın(%53.3) asetil salisilik asit tedavisi aldığı, 14 hastanın(%13.1) ortalama 41 ay AZA tedavisi aldığı ve 20 hastanın(%18.7) iloprost tedavisi aldığı görüldü.

Tablo 6.5. Hastaların Solunum Fonksiyon Testleri

FEV1, n=91	
Ortalama±SS	92,3±17,1
Ortanca (ÇAA)	92 (22)
FVC, n=94	
Ortalama±SS	97,4±18,8
Ortanca (ÇAA)	100,5 (26)
FEV1/FVC ⁺ , n=94	81 (11,5)
DLCO, n=83	
Ortalama±SS	71,5±20,9
Ortanca (ÇAA)	74 (30)

ÇAA (Çeyrekler arası aralık)

* n(%)

+ Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA)

91 hastada FEV1 değerine ulaşıldı, ortanca FEV1 değeri 92 olarak görüldü.94 hastanın FVC değerine ulaşıldı. Ortanca 100,5 olarak görüldü.83 hastanın DLCO değerine ulaşıldı, ortanca değer 74 olarak görüldü.

Tablo 6.6. Hastaların Laboratuvar Değerleri

ANA*	106 (99,1)
ANCA*, n=55	2 (3,6)
Anti Scl 70*, n=99	31 (31,3)
Anti Sentromer*, n=94	59 (62,8)
Anti Pm-Scl 100*, n=83	7 (8,4)
Anti SSA*, n=90	11 (12,2)
Anti SSB*, n=91	4 (4,4)
RF*, n=72	16 (22,2)
CCP*, n=64	2 (3,1)
Hb ⁺	13,1 (1,9)
WBC ⁺	7180 (2270)
Plt ⁺	250 (90)
D Dimer ⁺ , n=43	108 (205)
CRP ⁺	2,7 (6,2)
Sed ⁺ , n=104	12 (12)
TSH ⁺ , n=88	1,95 (1,3)
T4 ⁺ , n=80	15 (3,38)
Ürik asit ⁺ , n=105	4,4 (1,3)
C3 ⁺ , n=102	1,1 (0,3)
C4 ⁺ , n=102	0,23 (0,09)

ÇAA (Çeyrekler arası aralık)

* n(%)

+ Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA)

106 hastanın ANA otoantikoru pozitif olarak görüldü. (%99.1) ANCA değeri olan 55 hastanın 2'sinde (%3.6) ANCA pozitifliği, Anti Scl70 değeri olan 94 hastanın 59'unda (%62.8) Anti-Scl 70 pozitifliği, Anti-sentromer değeri olan 94 hastanın 59'unda (%62.8) Anti sentromer pozitifliği, Anti-SS A değeri olan 90 hastanın 11'inde (%12.2) Anti-SS A pozitifliği, Anti SS B değeri olan 91 hastanın 4'ünde (%4.4) Anti SS B pozitifliği, RF değeri olan 72 hastanın 16'sında (%22.2) RF pozitifliği, CCP değeri olan 64 hastanın ise 2'sinde (%3.1) CCP pozitifliği görüldü.

Ortalama hemoglobin değeri 13,1, WBC değeri 7180, PLT değeri 250.000 olarak görüldü.

D-Dimer değeri olan 43 hastanın ortalama D Dimer değeri 108, Sedimentasyon değeri olan 104 hastada ise ortalama sedimantasyon 12 olarak görüldü. Ortalama CRP değeri ise 2.7 olarak görüldü. TSH değeri olan 88 hastanın ortalama TSH değeri 1.95 olarak görüldü. Ürik Asit değeri olan 105 hastanın ortalama ürik asit değeri 4.4 olarak görüldü. Kompleman C3 ve C4 düzeyi olan 102 hastanın ortalama değerleri sırasıyla 1.1 ve 0.23 olarak görüldü.

Tablo 6.7. Modifiye Rodnan Cilt Skoru Değerleri

MRSS	
Ortalama±SS	7±9,3
Ortanca (ÇAA)	4 (10)

ÇAA (Çeyrekler arası aralık)

* n(%)

+ Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA)

Modifiye Rodnan Cilt Skoru ortanca değeri 4 olarak görüldü.

Tablo 6.8. Kapilleroskopik Özelliklerin Demografik Özellikler ile Karşılaştırılması

	Normal/ Nonspesifik n=23	Erken Dönem n=39	Aktif Dönem n=35	Geç Dönem n=10	p değeri
Cinsiyet*					0,36 ^a
Kadın	22 (95,7)	37 (94,9)	31 (88,6)	8 (80)	
Erkek	1 (4,3)	2 (5,1)	4 (11,4)	2 (20)	
Yaş					0,50 ^b
Ortalama±SS	49,7±14	54,8±11,3	54,4±15	52,4±15,6	
Ortanca (ÇAA)	52 (24)	54 (19)	55 (20)	49,5 (18)	
Takip süresi					0,28 ^c
Ortalama±SS	58,6±50,8	67,3±71,8	76,7±68,8	144,8±135,9	
Ortanca (ÇAA)	51,5 (87,2)	46 (82,5)	75,5 (102,2)	129,3 (227,2)	
Sigara*	6 (26,1)	13 (33,3)	8 (22,9)	4 (40)	0,64 ^a
Alkol*	4 (17,4)	0 (0)	2 (5,7)	1 (10)	0,064 ^a
DM*	1 (4,3)	9 (23,1)	4 (11,4)	1 (10)	0,19 ^a
HT*	6 (26,1)	11 (28,2)	8 (22,9)	3 (30)	0,95 ^a
KOAH*	0 (0)	3 (7,7)	1 (2,9)	0 (0)	0,38 ^a
Astım*	0 (0)	2 (5,1)	2 (5,7)	0 (0)	0,60 ^a
Aritmi*	0 (0)	7 (17,9)	2 (5,7)	2 (20)	0,074 ^a
Hipotiroidi*	3 (13)	8 (20,5)	7 (20)	0 (0)	0,41 ^a

ÇAA (Çeyrekler arası aralık)

* n(%)

+ Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA)

a Chi-Square

b One-Way ANOVA

c Kruskal-Wallis H

¥ İstatistiksel anlamlı farkın kaynaklandığı grup

§ İşaretli gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görüldü

Kapilleroskopik bulgular ile hastaların demografik özellikleri ve ek hastalıkları karşılaştırıldığında gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 6.9. Kapilleroskopik Bulgular ile Hastalık Tutulumları Arasında İlişkinin Karşılaştırılması

	Normal/ Nonspesifik n=23	Erken Dönem n=39	Aktif Dönem n=35	Geç Dönem n=10	p değeri
Raynaud*	13 (56,5) §	30 (76,9)	31 (88,6)	10 (100)	0,009^a
Dijital ülser*	3 (13)	5 (12,8)	9 (25,7)	6 (60) §	0,008^a
Artrit*	3 (13)	3 (7,7)	0 (0)	1 (10)	0,23 ^a
Artralji*	4 (17,4)	15 (38,5)	11 (31,4)	4 (40)	0,35 ^a
GİS tutulumu*	5 (21,7)	8 (20,5)	13 (37,1)	5 (50)	0,16 ^a
AC tutulumu*	7 (30,4)	9 (23,1)	12 (34,3)	7 (70) §	0,045^a
BT patern*, n=36					0,42 ^a
NSİP	4 (57,1)	7 (70)	9 (75)	5 (71,4)	
OİP	0 (0)	2 (20)	2 (16,7)	2 (28,6)	
UİP	1 (14,3)	0 (0)	1 (8,3)	0 (0)	
DİP	2 (28,6)	1 (10)	0 (0)	0 (0)	
Kalsifikasyon*	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0,56 ^a
Telenjektazi*, n=104	12 (54,5)	23 (60,5)	18 (52,9)	9 (90)	0,19 ^a

ÇAA (Çeyrekler arası aralık)

* n(%)

+ Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA)

a Chi-Square

b One-Way ANOVA

c Kruskal-Wallis H

§ İstatistiksel anlamlı farkın kaynaklandığı grup

İ İşaretli gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görüldü

Normal/nonspesifik kapilleroskopik paterne sahip hastalarda Raynaud Fenomeni görülmesi oranı diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.(p=0.009)

Geç dönem kapilleroskopik paterne sahip olan hasta grubunda dijital ülser görülmesi diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.(p=0.008)

Geç dönem kapilleroskopik paterne sahip hastalarda akciğer tutulumu diğer gruplara göre anlamlı olarak farklı bulunmuştur.(p=0.045)

Artrit varlığı, artralji varlığı, GİS tutulumu, kalsifikasyon varlığı ve telenjektazi varlığında gruplar arasında anlamlı olarak farklılık görülmedi.

Tablo 6.10. Kapilleroskopik Bulgular ile ECO değerlerinin karşılaştırılması

	Normal/ Nonspesifik n=23	Erken Dönem n=39	Aktif Dönem n=35	Geç Dönem n=10	p değeri
sPAB, n=97					0,34 ^c
Ortalama±SS	27,4±4,9	30,6±11,3	29,9±8	33,3±10,4	
Ortanca (ÇAA)	25 (5)	27 (10)	28 (10)	30 (11)	
EF ⁺ , n=96	61 (5)	64 (5)	65 (10)	65 (9)	0,57 ^c
TAPSE ⁺ , n=70	2,4±0,4	2,4±0,5	2,2±0,5	2±0,5	0,23 ^b

ÇAA (Çeyrekler arası aralık)

* n(%)

+ Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA)

a Chi-Square

b One-Way ANOVA

c Kruskal-Wallis H

¥ İstatistiksel anlamlı farkın kaynaklandığı grup

§ İşaretli gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi

sPAB, EF ve TAPSE değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo 6.11. Kapilleroskopik Bulgular ve Hastaların Aldıkları Tedavilerin Karşılaştırılması

	Normal/ Nonspesifik n=23	Erken Dönem n=39	Aktif Dönem n=35	Geç Dönem n=10	p değeri
Steroid*	10 (43,5)	8 (20,5)	13 (37,1)	6 (60)	0,067 ^a
Steroid, ay ⁺ , n=37	47,5 (67)	26 (94)	84 (59)	53 (206)	0,24 ^c
MMF*	3 (13)	6 (15,4)	12 (34,3)	6 (60) [¥]	0,008^a
MMF, ay ⁺ , n=27	46	68 (88)	36 (57)	36 (67)	0,86 ^c
Biyolojik*	0 (0)	1 (2,6)	4 (11,4)	1 (10)	0,20 ^a
Biyolojik, ay ⁺ , n=6	-	-	42,5 (110)	-	0,55 ^c
HQ*	15 (65,2)	21 (53,8)	23 (65,7)	4 (40)	0,40 ^a
HQ, ay ⁺ , n=63	40 (92)	34 (83)	48 (118)	94 (264)	0,33 ^c
ASA*	11 (47,8)	22 (56,4)	18 (51,4)	6 (60)	0,88 ^a
AZA*	3 (13)	6 (15,4)	3 (8,6)	2 (20)	0,75 ^a
AZA, ay ⁺ , n=14	60	22,5 (46)	48	107	0,34 ^c
İloprost*	2 (8,7)	5 (12,8)	6 (17,1)	7 (70) [¥]	<0,001^a

ÇAA (Çeyrekler arası aralık)

* n(%)

+ Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA)

a Chi-Square

b One-Way ANOVA

c Kruskal-Wallis H

¥ İstatistiksel anlamlı farkın kaynaklandığı grup

§ İşaretli gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi

Geç dönem kapilleroskopik bulgulara sahip hastalarda MMF ve İloprost tedavilerini almaları diğer gruplara göre anlamlı olarak farklı saptanmıştır.(p değeri sırasıyla 0.008 ve <0.001)

Tablo 6.12. Kapilleroskopik Bulgular ve Solunum Fonksiyon Testlerinin Karşılaştırılması

	Normal/ Nonspesifik n=23	Erken Dönem n=39	Aktif Dönem n=35	Geç Dönem n=10	p değeri
FEV1, n=91					0,014^b
Ortalama±SS	91,2±15,3	97,3±17,7 [§]	92,2±15,1	76,8±17,7 [§]	
Ortanca (ÇAA)	94 (18)	98 (26)	93 (21)	77 (32)	
FVC, n=94					0,012^b
Ortalama±SS	98,2±19,4	102,2±17,6 [§]	96,8±17,4	79,3±18,3 [§]	
Ortanca (ÇAA)	102 (22)	104 (29)	100 (28)	77 (21)	
FEV1/FVC ⁺ , n=94	79,5 (8)	86 (12,5)	80 (15)	82 (10,5)	0,44 ^c
DLCO, n=83					0,21 ^b
Ortalama±SS	74,1±17,3	75,2±23,7	69,6±20,3	58,4±16,6	
Ortanca (ÇAA)	77 (18)	77 (28)	74 (29)	57,5 (18)	

ÇAA (Çeyrekler arası aralık)

* n(%)

+ Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA)

a Chi-Square

b One-Way ANOVA

c Kruskal-Wallis H

¥ İstatistiksel anlamlı farkın kaynaklandığı grup

§ İşaretli gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi

FEV1 değerleri karşılaştırıldığında, erken dönem kapilleroskopik bulguları olan hasta grubu ile geç dönem kapilleroskopik bulguları olan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.(p=0.014) Yine aynı 2 grup karşılaştırıldığında FVC değerlerinde anlamlı olarak farklılık saptanmıştır.(p=0.012)

Tablo 6.13. Kapilleroskopik Bulgular ile Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması

	Normal/ Nonspesifik n=23	Erken Dönem n=39	Aktif Dönem n=35	Geç Dönem n=10	p değeri
BNP, n=95					0,036^c
Ortalama±SS	62,6±50,2	120,1±162,4	254,9±513,6	295,2±308	
Ortanca (ÇAA)	36,9 (89,3)	52 (109)	55 (128,3)	119,9 (456,8) [¥]	
ANA*	23 (100)	39 (100)	34 (97,1)	10 (100)	0,56 ^a
ANCA*, n=55	0 (0)	1 (5,3)	0 (0)	1 (20)	0,16 ^a
Anti Scl 70*, n=99	7 (30,4)	10 (30,3)	9 (27,3)	5 (50)	0,59 ^a
Anti Sentromer*, n=94	15 (75)	24 (72,7)	18 (58,1)	2 (20) [¥]	0,013^a
Anti Pm-Scl 100*, n=83	2 (11,8)	1 (3,4)	2 (7,1)	2 (22,2)	0,33 ^a
Anti SSA*, n=90	2 (9,5)	5 (16,7)	3 (10,3)	1 (10)	0,84 ^a
Anti SSB*, n=91	2 (9,5)	1 (3,2)	1 (3,4)	0 (0)	0,59 ^a
RF*, n=72	4 (21,1)	5 (21,7)	4 (17,4)	3 (42,9)	0,56 ^a
CCP*, n=64	0 (0)	2 (8,7)	0 (0)	0 (0)	0,30 ^a
Hb ⁺	13,7 (1,5)	12,8 (1,9)	13,2 (1,9)	12,6 (1,8)	0,13 ^c
WBC ⁺	6900 (3080)	7060 (1970)	7580 (2280)	6770 (2260)	0,28 ^c
Plt ⁺	235 (106)	250 (93)	257 (90)	247 (143)	0,90 ^c
D Dimer ⁺ , n=43	115 (125)	95,5 (74,5)	98 (151,5)	375,5 (505,3)	0,46 ^c
CRP ⁺	1,7 (6,5)	2,8 (4,3)	2,8 (4,8)	8,5 (13,5)	0,36 ^c
Sed ⁺ , n=104	12 (9)	12 (13)	11 (10)	19,5 (27)	0,14 ^c
TSH ⁺ , n=88	1,76 (0,92)	1,98 (1,18)	2,09 (1,56)	2,42 (1,68)	0,72 ^c
T4 ⁺ , n=80	15,35 (3,02)	13,73 (4,55)	15,2 (3,2)	14,95 (4,3)	0,57 ^c
Ürik asit ⁺ , n=105	4 (1,1)	4,7 (1,4)	4,4 (1,6)	4,3 (1,5)	0,62 ^c
C3 ⁺ , n=102	0,98 (0,36)	1,13 (0,31)	1,14 (0,28)	1,08 (0,35)	0,39 ^c
C4 ⁺ , n=102	0,23 (0,1)	0,23 (0,1)	0,23 (0,11)	[¥] 0,18 (0,05)	0,032

ÇAA (Çeyrekler arası aralık)

* n(%)

+ Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA)

a Chi-Square

b One-Way ANOVA

c Kruskal-Wallis H

¥ İstatistiksel anlamlı farkın kaynaklandığı grup

§ İşaretli gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi

Geç dönem kapilleroskopik bulgulara sahip olan hasta grubunda BNP değerleri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.(p=0.036) Yine aynı grupta Anti-sentromer pozitifliği ve C4 düzeyleri diğer gruplara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur.(sırasıyla p=0.013, p=0.032)

Tablo 6.14. Modifiye Rodnan Cilt Skoru ile Kapilleroskopik Bulguların Karşılaştırılması

	Normal/ Nonspesifik n=23	Erken Dönem n=39	Aktif Dönem n=35	Geç Dönem n=10	p değeri
MRSS					<0,001^c
Ortalama±SS	3,2±5,3	4,4±6,2	8,9±10,6	19,5±10,8	
Ortanca (ÇAA)	0 (6)	3 (6)	6 (15)	19,5 (17) [¥]	

ÇAA (Çeyrekler arası aralık)

* n(%)

+ Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA)

a Chi-Square

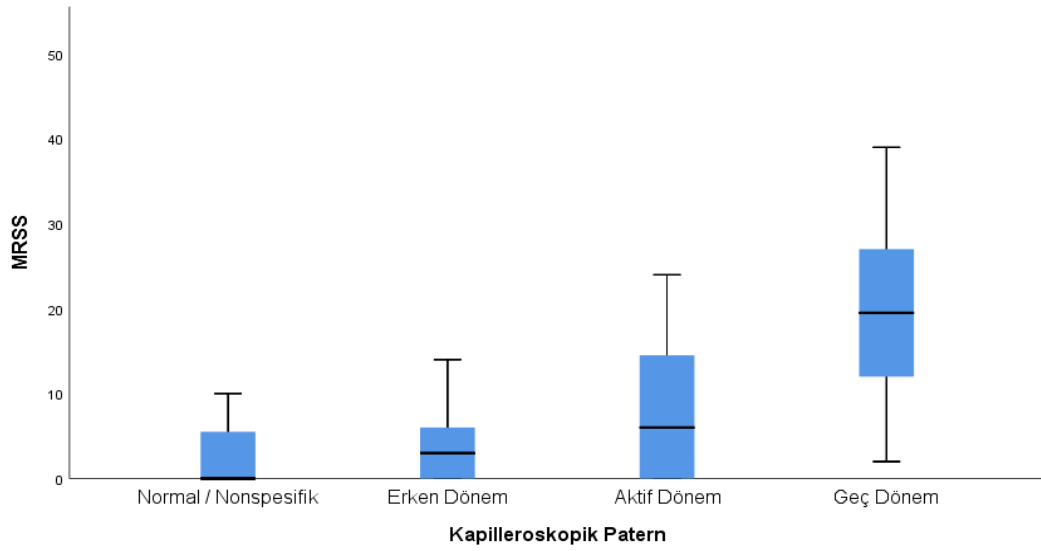
b One-Way ANOVA

c Kruskal-Wallis H

¥ İstatistiksel anlamlı farkın kaynaklandığı grup

§ İşaretli gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark gözlemlendi

Geç dönem kapilleroskopik bulgulara sahip olan hastalarda Modifiye Rodnan Cilt Skoru anlamlı olarak farklı bulunmuştur.(p<0.001)



Şekil 6.1. Modifiye Rodnan Cilt Skoru ve Kapilleroskopik Bulgular Arasındaki İlişki

Tablo 6.15. Modifiye Rodnan Cilt Skoru ile Organ Tutulumları Arasındaki İlişki

	MRSS Ortanca (ÇAA)	p değeri
Raynaud		0,001^a
Yok	0 (3)	
Var	5 (14)	
Dijital ülser		<0,001^a
Yok	2 (7)	
Var	14 (16)	
Artrit		0,78 ^a
Yok	4 (10)	
Var	5 (7)	
Artralji		0,82 ^a
Yok	4 (11)	
Var	4,5 (9)	
GİS tutulumu		<0,001^a
Yok	0 (6)	
Var	9 (12)	
Akciğer tutulumu		<0,001^a
Yok	0 (6)	
Var	12 (12)	
Telenjektazi, n=104		0,005^a
Yok	0 (5)	
Var	6 (14)	

^aMann-Whitney U

MRSS ile SSk tutulumları karşılaştırıldığında, Raynaud Fenomeni olan hastalardaki MRSS, Raynaud Fenomeni olmayan hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptandı.($p=0.001$)

Dijital ülser olan hastalarda MRSS, dijital ülseri olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı.($p<0.001$) GİS tutulumu olan hastalarda MRSS, GİS tutulumu olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek saptandı.($p<0.001$)

Akciğer Tutulumu olan hastalarda MRSS, akciğer tutulumu olmayan hasta grubuna anlamlı olarak daha yüksek saptandı.($p<0.001$)

Telenjektazi olan hastalarda MRSS, telenjektazi olmayan hastalara göre anlamlı olarak yüksek saptandı.($p=0.005$) Artrit ve artraljik tutulumlarda ise herhangi bir anlamlı farklılık saptanmadı.

7. TARTIŞMA

SSk hastalarında kapillereskopi ve Modifiye Rodnan Cilt Skoru tanıda ve takipte prognostik değer taşımaktadır. Modifiye Rodnan Cilt Skorun da artış hastalığın gidişatı hakkında bilgi edinmemizi sağlar, erken müdahale etme olanağı tanır. 2013 ACR-EULAR sınıflama kriterlerinde Modifiye Rodnan Cilt Skoru direkt yoktur ancak parmaklarda deri kalınlaşması kriteri ile dolaylı olarak sınıflama kriterlerinde yer alır. Kapilleroskopik bulgulara aynı şekilde tanıda ve takipte prognostik değere sahiptir ve 2013 ACR-EULAR sınıflama kriterlerine dahildir.

Çalışmamızda 107 hasta kapilleroskopik paternlerine göre normal/non-spesifik, aktif dönem, erken dönem ve geç dönem olmak üzere 4 ana gruba ayrıldı. Gruplar karşılaştırıldığında cinsiyet, sigara kullanımı, alkol kullanımı, takip süresi, tip 2 diabetes mellitus varlığı, hipertansiyon varlığı, KOAH varlığı, astım varlığı, aritmi varlığı, hipotiroidi varlığı, artrit ve artralji varlığı, GİS tutulumu, Toraks BT tutulum paterni, kalsifikasyon varlığı, telenjektazi varlığı, ECO parametreleri, MMF ve iloprost tedavileri hariç diğer tedavilerde, FEV1 ve FEV1/FVC oranında, BNP-anti-sentromer antikor-c4 düzeyleri hariç araştırılan tüm laboratuvar parametrelerde anlamlı farklılık gösterilemedi.($p>0.05$)

Raynaud Fenomeni, normal/non-spesifik kapilleroskopik bulguları olan hasta grubunda anlamlı olarak daha az görüldü.($p=0.009$). Dijital ülser varlığı geç dönem kapilleroskopi bulguları olan hasta grubunda anlamlı olarak daha fazla görüldü.($p=0.008$) Akciğer tutulumu geç dönem kapilleroskopik bulguları olan hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek görüldü.($p=0.045$) MMF tedavisi ve iloprost tedavilerinin kullanımı, geç dönem kapilleroskopik bulguları olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.(P değeri sırasıyla 0.008 ve <0.001). FEV1 ve FVC değerleri erken dönem ve geç dönem kapilleroskopik bulgular gösteren bu iki grup birbirleriyle karşılaştırıldıklarında anlamlı farklılık gösterdi.($P=0.012$) BNP ortanca değeri geç dönem kapilleroskopik bulguları olan hasta grubunda anlamlı farklılık gösterdi($P=0.036$) Anti-Sentromer antikor varlığı geç dönem kapilleroskopik bulguları olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu.($P=0.013$). Serum C4 değeri geç dönem kapilleroskopik bulguları olan grupta anlamlı olarak daha düşük bulundu.($p=0.032$) Modifiye Rodnan Cilt Skoru geç dönem kapilleroskopik bulguları olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu.($P<0.001$)

SSk tanı süresi arttıkça kapilleroskopik patern olarak geç dönem paterninin görülmesi beklenen bir bulgudur. Geç dönem kapilleroskopik bulguları olan hastalarda fibrozis ve vaskülopati yükünün diğer gruplara göre daha ağır olduğu ve bu nedenden ötürü visseral organ tutulumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(197)

Dilate ve genişlemiş kapil yapısı, mikro kanama odakları varlığı, avasküler bölgeler, dev kapiller ve neo anjiogenez bölgeleri varlığı SSk kapilleroskopik paternleri arasındadır.

Yapılan bir çalışmada kapilleroskopide fazla sayıda dev kapillerin olan, mikro kanama odaklarının olan ve avasküler alanların olan SSk hastalarının tamamında dijital ülser tespit edilmiştir.(198) Çalışmamızda geç dönem kapilleroskopi bulguları tespit edilen SSk grubunda dijital ülser varlığı diğer gruplar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu. Kapilleroskopik patern geç döneme doğru ilerledikçe dijital ülser gelişme riskinin arttığı öngörülebilir. Geç dönem kapilleroskopik bulguları olan hastalarda dijital ülserin daha sık görülmesi sonucunda çalışmamızda iloprost tedavisi alma oranı yine bu grupta anlamlı olarak yüksek bulundu. Çalışmamızda Raynaud Fenomeni non spesifik veya normal kapilleroskopi bulguları olan hasta grubunda daha az oranda görüldü. Bu durum literatürdeki çalışmalar ile uyumlu görünmektedir ve etyopatogenez göz önünde bulundurulduğunda beklenen bir bulgudur.

Çalışmamızda geç dönem kapilleroskopik bulguları olan hastalarda İAH görülmesi diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Literatürdeki diğer çalışmalarda benzer sonuçlar görülmüştür.(199) Hastalık ilerledikçe visseral organ tutulumu oranı artacağı için bu durum beklenen bir bulgudur. Bu sebepten ötürü çalışmamızda FEV1 ve FVC değerlerinin erken dönem kapilleroskopik bulguları olan hasta grubuyla geç dönem kapilleroskopik bulguları olan gruplar arasında anlamlı olarak farklı saptanmıştır. Yine bu grupta İAH oranı diğer gruplara göre daha yüksek görüldü için İAH tedavisinde 1.basamak tedavi olan MMF tedavisinin kullanım oranı bu grupta anlamlı olarak yüksek görülmüştür.

Serum BNP değerleri geç dönem kapilleroskopik bulguları olan hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Literatürde BNP değerinin SSk'da marker olarak kullanılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur.(200) Hastalık süresi ilerledikçe primer kardiyak tutulum riskinin artması veya pulmoner hipertansiyon ve renal tutulumu sekonder kardiyak etkilenmenin gelişebileceği literatürdeki bazı çalışmalarda gösterilmiştir.(201) Bizim çalışmamızda literatüre benzer bulgular gözlenmiştir.

Çalışmamızda anti-sentromer antikoru geç dönem kapilleroskopik bulguları olan hasta grubunda anlamlı olarak daha düşük görülmüştür. Bu bulgu anti sentromer antikorunun sınırlı SSk grubunda daha sık görülmesi ve bu grupta vaskülopatinin diffüz SSk grubuna göre daha yavaş ilerlemesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızın primer sonlanım noktası olan MRSS ve kapilleroskopik bulgular arasındaki ilişkiyi inceleyecek olursak geç dönem kapilleroskopik bulguları bulunan hasta grubunda MRSS anlamlı olarak yüksek bulundu. Fibrozis ve vaskülopati yükünün hastalık süresi ile beraber arttığı düşünülürse bu durum beklenen bir bulgudur. Çalışmamızda bulunan bu sonuç literatürdeki diğer çalışmalar ile benzerlik göstermektedir.(202) Yine literatürdeki çalışmalarda MRSS ile ECO arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.(203,204) Çalışmamızdaki kardiyak tutulum ECO bulguları ile değerlendirildiği ve hastaların bir kısmının ECO bulguları olmadığı için anlamlı bir farklılık gözlenmemiş olabilir. MRSS ile İAH arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar literatürde mevcuttur. Bizim çalışmamızda da bu korelasyon gösterilmiş olup literatür ile benzerdir.(205)

Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde MRSS skorunun artışı mortalite ile ilişkilendirilmiş olup çalışmamızda bu parametre değerlendirilemedi.(206,207) Çalışmamıza dahil olan sadece bir hasta hayatını kaybetti.

MRSS ile organ tutulumları arasındaki ilişkiye bakıldığında ise GİS tutulumu, Akciğer tutulumu, telenjektazi varlığı ve Raynaud Fenomeni varlığını olan hastalarda MRSS anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgular literatürdeki çalışmalar ile korelasyon göstermektedir.(208,209) Çalışmamızda değerlendirilen hastalarda nörolojik tutulumu olan hasta olmadığı için MRSS ile nörolojik tutulum kıyaslanamadı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları ise: Retrospektif çalışma olduğundan ötürü çalışmamıza dahil edilen laboratuvar parametrelerindeki veri kaybı, çalışmamızda değerlendirilen ECO parametrelerinin tüm hastalarda değerlendirilmemesi, kardiyak ve GİS tutulumlarının ayrıntılı tutulumlar olarak belirtilmemesi, merkezimizde özofagus manometri testi yapılmadığı için GİS tutulumlarının tamamının değerlendirilememesidir.

Literatürde Modifiye Rodnan Cilt Skoru ve kapilleroskopik bulguları karşılaştıran ve Modifiye Rodnan Cilt Skoru ile tüm organ tutulumlarını karşılaştıran çalışma sayısı az olup

Çalışmamız literatüre katkıda bulunacaktır. Ayrıca çalışmamız kapilleroskopi ekipmanı olmayan merkezlerde MRSS ile öngörüde bulunmasına katkı sağlayacaktır.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

SSk romatolojik hastalıklar içinde en yüksek mortalite oranına sahip, kompleks, patogenezi tümüyle aydınlatılmamış ve neredeyse tüm sistemleri etkileyebilen bir hastalıktır. SSk şüphesi taşıyan hastalarda MRSS ve kapilleroskopi hastalığın tanısında, progresyonun erken fark edilmesinde yardımcı olur. Bu nedenle SSk tanılı her hastada MRSS ve kapilleroskopinin önemi fazladır. Çalışmamızda MRSS ile geç dönem kapilleroskopik bulgular arasında anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Yine geç dönem kapilleroskopi bulguları ile dijital ülser varlığı, akciğer tutulumu, MMF ve iloprost tedavileri ve BNP değeri arasında anlamlı korelasyon gözlenmiştir. MRSS yüksekliği akciğer tutulumu, GİS tutulumu, Raynaud Fenomeni, telenjektazi ile ilişkilidir. SSk tanılı hastaların her kontrolde MRSS değerlendirilmesi yapılması ve belli aralıklar ile kapilleroskopik takip yapılmalıdır.

9. KAYNAKLAR

1. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 2019;11:257-73.
2. Hamaguchi Y. Drug-induced scleroderma-like lesion. *Allergol Int*. 2022;71(2):163-8.
3. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(2):165-70.
4. El Adssi H, Cirstea D, Virion JM, Guillemin F, de Korwin JD. Estimating the prevalence of systemic sclerosis in the Lorraine region, France, by the capture-recapture method. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(5):530-8.
5. Le Guern V, Mahr A, Mouthon L, Jeanneret D, Carzon M, Guillemin L. Prevalence of systemic sclerosis in a French multi-ethnic county. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(9):1129-37.
6. Meyer A, Chiffot H, Chatelus E, Kleinmann JF, Ronde-Ousteau C, Klein D, et al. Brief Report: Spatial Heterogeneity of Systemic Sclerosis in France: High Prevalence in the Northeast Region. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(7):1731-7.
7. Peoples C, Medsger TA, Jr., Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1(2):177-240.
8. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1359-62.
9. Allanore Y, Saad M, Dieude P, Avouac J, Distler JH, Amouyel P, et al. Genome-wide scan identifies TNIP1, PSORS1C1, and RHOB as novel risk loci for systemic sclerosis. *PLoS Genet*. 2011;7(7):e1002091.

10. Bossini-Castillo L, Broen JC, Simeon CP, Beretta L, Vonk MC, Ortego-Centeno N, et al. A replication study confirms the association of TNFSF4 (OX40L) polymorphisms with systemic sclerosis in a large European cohort. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):638-41.
11. Diaz-Gallo LM, Gourh P, Broen J, Simeon C, Fonollosa V, Ortego-Centeno N, et al. Analysis of the influence of PTPN22 gene polymorphisms in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):454-62.
12. Dieude P, Boileau C, Guedj M, Avouac J, Ruiz B, Hachulla E, et al. Independent replication establishes the CD247 gene as a genetic systemic sclerosis susceptibility factor. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(9):1695-6.
13. Dieude P, Guedj M, Truchetet ME, Wipff J, Revillod L, Riemekasten G, et al. Association of the CD226 Ser(307) variant with systemic sclerosis: evidence of a contribution of costimulation pathways in systemic sclerosis pathogenesis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(4):1097-105.
14. Dieude P, Guedj M, Wipff J, Ruiz B, Riemekasten G, Airo P, et al. NLRP1 influences the systemic sclerosis phenotype: a new clue for the contribution of innate immunity in systemic sclerosis-related fibrosing alveolitis pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):668-74.
15. Dieude P, Guedj M, Wipff J, Ruiz B, Riemekasten G, Matucci-Cerinic M, et al. Association of the TNFAIP3 rs5029939 variant with systemic sclerosis in the European Caucasian population. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(11):1958-64.
16. Gorlova O, Martin JE, Rueda B, Koeleman BP, Ying J, Teruel M, et al. Identification of novel genetic markers associated with clinical phenotypes of systemic sclerosis through a genome-wide association strategy. *PLoS Genet.* 2011;7(7):e1002178.
17. Gourh P, Agarwal SK, Martin E, Divecha D, Rueda B, Bunting H, et al. Association of the C8orf13-BLK region with systemic sclerosis in North-American and European populations. *J Autoimmun.* 2010;34(2):155-62.
18. Gourh P, Arnett FC, Tan FK, Assassi S, Divecha D, Paz G, et al. Association of TNFSF4 (OX40L) polymorphisms with susceptibility to systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):550-5.

19. Hoshino K, Satoh T, Kawaguchi Y, Kuwana M. Association of hepatocyte growth factor promoter polymorphism with severity of interstitial lung disease in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(8):2465-72.
20. Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, Martin JE, Alizadeh BZ, Palomino-Morales R, et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nat Genet.* 2010;42(5):426-9.
21. Wipff J, Dieude P, Guedj M, Ruiz B, Riemekasten G, Cracowski JL, et al. Association of a KCNA5 gene polymorphism with systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the European Caucasian population. *Arthritis Rheum.* 2010;62(10):3093-100.
22. Bossini-Castillo L, Lopez-Isac E, Mayes MD, Martin J. Genetics of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol.* 2015;37(5):443-51.
23. Bilgin H, Kocabas H, Kesli R. The prevalence of infectious agents in patients with systemic sclerosis. *Turk J Med Sci.* 2015;45(6):1192-7.
24. Radic M, Kaliterna DM, Radic J. Helicobacter pylori infection and systemic sclerosis-is there a link? *Joint Bone Spine.* 2011;78(4):337-40.
25. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S, et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014;13(2):151-6.
26. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15002.
27. Garabrant DH, Lacey JV, Jr., Laing TJ, Gillespie BW, Mayes MD, Cooper BC, et al. Scleroderma and solvent exposure among women. *Am J Epidemiol.* 2003;157(6):493-500.
28. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, Duval-Modeste AB, Joly P, Dominique S, et al. Systemic sclerosis and exposure to heavy metals: A case control study of 100 patients and 300 controls. *Autoimmun Rev.* 2017;16(3):223-30.

29. Zhao JH, Duan Y, Wang YJ, Huang XL, Yang GJ, Wang J. The Influence of Different Solvents on Systemic Sclerosis: An Updated Meta-analysis of 14 Case-Control Studies. *J Clin Rheumatol*. 2016;22(5):253-9.
30. Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015;37(5):463-73.
31. Brasington RD, Jr., Thorpe-Swenson AJ. Systemic sclerosis associated with cutaneous exposure to solvent: case report and review of the literature. *Arthritis Rheum*. 1991;34(5):631-3.
32. Mora GF. Systemic sclerosis: environmental factors. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2383-96.
33. Chaudhary P, Chen X, Assassi S, Gorlova O, Draeger H, Harper BE, et al. Cigarette smoking is not a risk factor for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3098-102.
34. Dospinescu P, Jones GT, Basu N. Environmental risk factors in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):179-83.
35. Abbot S, Bossingham D, Proudman S, de Costa C, Ho-Huynh A. Risk factors for the development of systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Rheumatol Adv Pract*. 2018;2(2):rky041.
36. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:509-37.
37. Mulligan-Kehoe MJ, Drinane MC, Mollmark J, Casciola-Rosen L, Hummers LK, Hall A, et al. Antiangiogenic plasma activity in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3448-58.
38. Manetti M, Guiducci S, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: angiogenesis versus vasculogenesis. *J Cell Mol Med*. 2010;14(6A):1241-54.
39. Dor Y, Djonov V, Abramovitch R, Itin A, Fishman GI, Carmeliet P, et al. Conditional switching of VEGF provides new insights into adult neovascularization and pro-angiogenic therapy. *EMBO J*. 2002;21(8):1939-47.

40. Assassi S, Mayes MD, Arnett FC, Gourh P, Agarwal SK, McNearney TA, et al. Systemic sclerosis and lupus: points in an interferon-mediated continuum. *Arthritis Rheum.* 2010;62(2):589-98.
41. Chizzolini C, Parel Y, Scheja A, Dayer JM. Polarized subsets of human T-helper cells induce distinct patterns of chemokine production by normal and systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(1):R10.
42. O'Reilly S. Role of interleukin-13 in fibrosis, particularly systemic sclerosis. *Biofactors.* 2013;39(6):593-6.
43. Kitaba S, Murota H, Terao M, Azukizawa H, Terabe F, Shima Y, et al. Blockade of interleukin-6 receptor alleviates disease in mouse model of scleroderma. *Am J Pathol.* 2012;180(1):165-76.
44. Lafyatis R, O'Hara C, Feghali-Bostwick CA, Matteson E. B cell infiltration in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2007;56(9):3167-8.
45. 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 Rheum.* 2004;50(6):1918-27.
46. Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *J Immunol.* 2000;165(11):6635-43.
47. Tsuchiya N, Kuroki K, Fujimoto M, Murakami Y, Tedder TF, Tokunaga K, et al. Association of a functional CD19 polymorphism with susceptibility to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):4002-7.
48. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(2):271-80.
49. Aliprantis AO, Wang J, Fathman JW, Lemaire R, Dorfman DM, Lafyatis R, et al. Transcription factor T-bet regulates skin sclerosis through its function in innate immunity and via IL-13. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(8):2827-30.

50. Muruganandam M, Ariza-Hutchinson A, Patel RA, Sibbitt WL, Jr. Biomarkers in the Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Systemic Sclerosis. *J Inflamm Res.* 2023;16:4633-60.
51. Adigun R, Goyal A, Hariz A. Systemic Sclerosis. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2023.
52. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. Classification Criteria for Systemic Sclerosis: Preliminary Results. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2013;72:59-.
53. Jordan S, Maurer B, Toniolo M, Michel B, Distler O. Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(8):1454-8.
54. Avouac J, Fransen J, Walker UA, Riccieri V, Smith V, Muller C, et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(3):476-81.
55. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirjak L, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(12):2087-93.
56. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3902-12.
57. Abraham DJ, Eckes B, Rajkumar V, Krieg T. New developments in fibroblast and myofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma. *Curr Rheumatol Rep.* 2007;9(2):136-43.
58. Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2017;2(1):11-8.

59. Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, Hasegawa M, Inaba Y, Usuda T, et al. Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(4):1045-52.
60. Codullo V, Cereda E, Crepaldi G, Cappello S, Montecucco C, Caccialanza R, et al. Disease-related malnutrition in systemic sclerosis: evidences and implications. *Clin Exp Rheumatol.* 2015;33(4 Suppl 91):S190-4.
61. Jung S, Martin T, Schmittbuhl M, Huck O. The spectrum of orofacial manifestations in systemic sclerosis: a challenging management. *Oral Dis.* 2017;23(4):424-39.
62. Jaeger VK, Distler O, Maurer B, Czirjak L, Lorand V, Valentini G, et al. Functional disability and its predictors in systemic sclerosis: a study from the DeSSciper project within the EUSTAR group. *Rheumatology.* 2018;57(3):441-50.
63. Veronika J, Laszlo C, Veronika L, Gabriele V, Serena V, Francesco D, et al. Functional disability and its predictors in systemic sclerosis: a study from the DeSSciper project within the EUSTAR group. *Swiss Med Wkly.* 2016;146:4s-s.
64. Pauling JD, Domsic RT, Saketkoo LA, Almeida C, Withey J, Jay H, et al. Multinational Qualitative Research Study Exploring the Patient Experience of Raynaud's Phenomenon in Systemic Sclerosis. *Arthrit Care Res.* 2018;70(9):1373-84.
65. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol.* 2019;38(12):3317-30.
66. Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: Single-center retrospective longitudinal study. *Journal of Rheumatology.* 2007;34(12):2423-30.
67. Hughes M, Ong VH, Anderson ME, Hall F, Moinzadeh P, Griffiths B, et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2015;54(11):2015-24.
68. Tiev KP, Diot E, Clerson P, Dupuis-Siméon F, Hachulla E, Hatron PY, et al. Clinical Features of Scleroderma Patients With or Without Prior or Current Ischemic Digital Ulcers: Post-Hoc Analysis of a Nationwide Multicenter Cohort (Itine'rAIR-Sclerodermie). *Journal of Rheumatology.* 2009;36(7):1470-6.

69. Razykov I, Levis B, Hudson M, Baron M, Thombs BD, Grp CSR. Prevalence and clinical correlates of pruritus in patients with systemic sclerosis: an updated analysis of 959 patients. *Rheumatology*. 2013;52(11):2056-61.
70. Hsu VM, Emge T, Schlesinger N. X-ray diffraction analysis of spontaneously draining calcinosis in scleroderma patients. *Scand J Rheumatol*. 2017;46(2):118-21.
71. Valenzuela A, Baron M, Herrick AL, Proudman S, Stevens W, Rodriguez-Reyna TS, et al. Calcinosis is associated with digital ulcers and osteoporosis in patients with systemic sclerosis: A Scleroderma Clinical Trials Consortium study. *Semin Arthritis Rheu*. 2016;46(3):344-9.
72. Shahane A. Pulmonary hypertension in rheumatic diseases: epidemiology and pathogenesis. *Rheumatol Int*. 2013;33(7):1655-67.
73. Lefevre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2412-23.
74. Mouawad JE, Sharma S, Renaud L, Pilewski JM, Nadig SN, Feghali-Bostwick C. Reduced Cathepsin L expression and secretion into the extracellular milieu contribute to lung fibrosis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023;62(3):1306-16.
75. Frangogiannis N. Transforming growth factor-beta in tissue fibrosis. *J Exp Med*. 2020;217(3):e20190103.
76. Ludwicka A, Ohba T, Trojanowska M, Yamakage A, Strange C, Smith EA, et al. Elevated levels of platelet derived growth factor and transforming growth factor-beta 1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderma. *J Rheumatol*. 1995;22(10):1876-83.
77. Chakraborty D, Zhu H, Jungel A, Summa L, Li YN, Matei AE, et al. Fibroblast growth factor receptor 3 activates a network of profibrotic signaling pathways to promote fibrosis in systemic sclerosis. *Sci Transl Med*. 2020;12(563).
78. Bergmann C, Distler JH. Canonical Wnt signaling in systemic sclerosis. *Lab Invest*. 2016;96(2):151-5.

79. He X, Tolosa MF, Zhang T, Goru SK, Ulloa Severino L, Misra PS, et al. Myofibroblast YAP/TAZ activation is a key step in organ fibrogenesis. *JCI Insight*. 2022;7(4).
80. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(12):1581-6.
81. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1625-35.
82. Steen V, Domsic RT, Lucas M, Fertig N, Medsger TA, Jr. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(9):2986-94.
83. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Polzleitner D, Burghuber OC, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*. 1990;176(3):755-9.
84. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-99.
85. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TD, Maurer B, Jordan S, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(12):3256-61.
86. Montisci R, Vacca A, Garau P, Colonna P, Ruscazio M, Passiu G, et al. Detection of early impairment of coronary flow reserve in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(9):890-3.
87. Nie LY, Wang XD, Zhang T, Xue J. Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(23):2865-71.
88. Byers RJ, Marshall DA, Freemont AJ. Pericardial involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1997;56(6):393-4.
89. Guaricci AI, Masci PG, Muscogiuri G, Guglielmo M, Baggiano A, Fusini L, et al. CarDiac magnEtic Resonance for prophylactic Implantable-cardioVerter defibrillAtor

Therapy in Non-Ischaemic dilated Cardiomyopathy: an international Registry. *Europace*. 2021;23(7):1072-83.

90. Roldan CA. Valvular and coronary heart disease in systemic inflammatory diseases: Systemic Disorders in heart disease. *Heart*. 2008;94(8):1089-101.
91. Sponga S, Basso C, Ruffatti A, Gerosa G. Systemic sclerosis and aortic valve stenosis: therapeutic implications in two cases of aortic valve replacement. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2009;10(7):560-2.
92. Bissell LA, Anderson M, Burgess M, Chakravarty K, Coghlan G, Dumitru RB, et al. Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(6):912-21.
93. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, Carpentier P, Guillemin L, Kahan A, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):31-6.
94. Aguglia G, Sgreccia A, Bernardo ML, Carmenini E, Giusti De Marle M, Reali A, et al. Left ventricular diastolic function in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2001;28(7):1563-7.
95. Lee SW, Choi EY, Jung SY, Choi ST, Lee SK, Park YB. E/E' ratio is more sensitive than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(2 Suppl 58):S12-7.
96. Hsiao SH, Lee CY, Chang SM, Lin SK, Liu CP. Right heart function in scleroderma: insights from myocardial Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2006;19(5):507-14.
97. Giunta A, Tirri E, Maione S, Cangianiello S, Mele A, De Luca A, et al. Right ventricular diastolic abnormalities in systemic sclerosis. Relation to left ventricular involvement and pulmonary hypertension. *Ann Rheum Dis*. 2000;59(2):94-8.
98. 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. *Am J Med*. 1969;46(3):428-40.

99. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007;100(8):485-94.
100. Steen VD, Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1613-9.
101. Ranque B, Berezne A, Le-Guern V, Pagnoux C, Allanore Y, Launay D, et al. Myopathies related to systemic sclerosis: a case-control study of associated clinical and immunological features. *Scand J Rheumatol*. 2010;39(6):498-505.
102. Tager RE, Tikly M. Clinical and laboratory manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in Black South Africans. *Rheumatology (Oxford)*. 1999;38(5):397-400.
103. Lee P, Bruni J, Sukenik S. Neurological manifestations in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*. 1984;11(4):480-3.
104. Provitera V, Nolano M, Pappone N, di Girolamo C, Stancanelli A, Lullo F, et al. Distal degeneration of sensory and autonomic cutaneous nerve fibres in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(10):1524-6.
105. Schouffoer AA, van der Marel J, Ter Kuile MM, Weijenborg PT, Voskuyl A, Vliet Vlieland CW, et al. Impaired sexual function in women with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Arthritis Rheum*. 2009;61(11):1601-8.
106. Bruni C, Raja J, Denton CP, Matucci-Cerinic M. The clinical relevance of sexual dysfunction in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2015;14(12):1111-5.
107. Igusa T, Hummers LK, Visvanathan K, Richardson C, Wigley FM, Casciola-Rosen L, et al. Autoantibodies and scleroderma phenotype define subgroups at high-risk and low-risk for cancer. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(8):1179-86.
108. Onishi A, Sugiyama D, Kumagai S, Morinobu A. Cancer incidence in systemic sclerosis: meta-analysis of population-based cohort studies. *Arthritis Rheum*. 2013;65(7):1913-21.
109. Bonifazi M, Tramacere I, Pomponio G, Gabrielli B, Avvedimento EV, La Vecchia C, et al. Systemic sclerosis (scleroderma) and cancer risk: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):143-54.

110. Gyger G, Baron M. Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):459-73.
111. Nagaraja V, McMahan ZH, Getzug T, Khanna D. Management of gastrointestinal involvement in scleroderma. *Curr Treatm Opt Rheumatol*. 2015;1(1):82-105.
112. Jaovisidha K, Csuka ME, Almagro UA, Soergel KH. Severe gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34(4):689-702.
113. McMahan ZH, Tucker AE, Perin J, Volkmann ER, Kulkarni S, Ziessman HA, et al. Relationship Between Gastrointestinal Transit, Medsger Gastrointestinal Severity, and University of California-Los Angeles Scleroderma Clinical Trial Consortium Gastrointestinal Tract 2.0 Symptoms in Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022;74(3):442-50.
114. Adler BL, Russell JW, Hummers LK, McMahan ZH. Symptoms of Autonomic Dysfunction in Systemic Sclerosis Assessed by the COMPASS-31 Questionnaire. *J Rheumatol*. 2018;45(8):1145-52.
115. Tan TC, Noviani M, Leung YY, Low AHL. The microbiome and systemic sclerosis: A review of current evidence. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(3):101687.
116. Kawaguchi Y, Nakamura Y, Matsumoto I, Nishimagi E, Satoh T, Kuwana M, et al. Muscarinic-3 acetylcholine receptor autoantibody in patients with systemic sclerosis: contribution to severe gastrointestinal tract dysmotility. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(5):710-4.
117. Auluck A, Pai KM, Shetty C, Shenoi SD. Mandibular resorption in progressive systemic sclerosis: a report of three cases. *Dentomaxillofac Radiol*. 2005;34(6):384-6.
118. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B. Esophageal dysmotility in scleroderma: a prospective study of 183 cases. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33(6-7):466-9.
119. Richardson C, Agrawal R, Lee J, Almagor O, Nelson R, Varga J, et al. Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):109-14.

120. Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W. Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int.* 2012;32(1):165-8.
121. Franck-Larsson K, Hedenstrom H, Dahl R, Ronnblom A. Delayed gastric emptying in patients with diffuse versus limited systemic sclerosis, unrelated to gastrointestinal symptoms and myoelectric gastric activity. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(6):348-55.
122. Hung EW, Mayes MD, Sharif R, Assassi S, Machicao VI, Hosing C, et al. Gastric antral vascular ectasia and its clinical correlates in patients with early diffuse systemic sclerosis in the SCOT trial. *J Rheumatol.* 2013;40(4):455-60.
123. Gregersen H, Liao D, Pedersen J, Drewes AM. A new method for evaluation of intestinal muscle contraction properties: studies in normal subjects and in patients with systemic sclerosis. *Neurogastroenterol Motil.* 2007;19(1):11-9.
124. Marie I, Ducrotte P, Denis P, Menard JF, Levesque H. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(10):1314-9.
125. Kaneko M, Sasaki S, Teruya S, Ozaki K, Ishimaru K, Terai E, et al. Pneumatosis Cystoides Intestinalis in Patients with Systemic Sclerosis: A Case Report and Review of 39 Japanese Cases. *Case Rep Gastrointest Med.* 2016;2016:2474515.
126. Sallam H, McNearney TA, Chen JD. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(6):691-712.
127. Ebert EC. Gastric and enteric involvement in progressive systemic sclerosis. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42(1):5-12.
128. Heyt GJ, Oh MK, Alemzadeh N, Rivera S, Jimenez SA, Rattan S, et al. Impaired rectoanal inhibitory response in scleroderma (systemic sclerosis): an association with fecal incontinence. *Dig Dis Sci.* 2004;49(6):1040-5.
129. Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, Black CM, Denton CP, et al. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut.* 2006;55(3):388-94.

130. Hartleb M, Gutkowski K, Milkiewicz P. Nodular regenerative hyperplasia: evolving concepts on underdiagnosed cause of portal hypertension. *World J Gastroenterol*. 2011;17(11):1400-9.
131. Skare TL, Nisihara RM, Haider O, Azevedo PM, Utiyama SR. Liver autoantibodies in patients with scleroderma. *Clin Rheumatol*. 2011;30(1):129-32.
132. Shawis TN, Chaloner C, Herrick AL, Jayson MI. Pancreatic function in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol*. 1996;35(3):298-9.
133. Abraham AA, Joos A. Pancreatic necrosis in progressive systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 1980;39(4):396-8.
134. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1351-8.
135. Poelman CL, Hummers LK, Wigley FM, Anderson C, Boin F, Shah AA. Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2015;42(2):236-42.
136. Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(6):1188-94.
137. Khanna D, Denton CP, Lin CJF, 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). *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):212-20.
138. Apras S, Ertenli I, Ozbalkan Z, Kiraz S, Ozturk MA, Haznedaroglu IC, et al. Effects of oral cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2256-61.
139. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006;354(25):2655-66.

140. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, Tamimi N, Reid C, O'Connell D, et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(3):775-82.
141. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford).* 2001;40(9):1038-43.
142. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(8):1841-7.
143. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2646-55.
144. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation.* 2005;112(19):2980-5.
145. Tingey T, Shu J, Smuczek J, Pope J. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1460-71.
146. Korn JH, 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 Rheum.* 2004;50(12):3985-93.
147. Sambo P, Amico D, Giacomelli R, Matucci-Cerinic M, Salsano F, Valentini G, et al. Intravenous N-acetylcysteine for treatment of Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a pilot study. *J Rheumatol.* 2001;28(10):2257-62.
148. Rosato E, Borghese F, Pisarri S, Salsano F. The treatment with N-acetylcysteine of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers therapy in sclerodermic patients: a prospective observational study of 50 patients. *Clin Rheumatol.* 2009;28(12):1379-84.
149. Matsumoto Y, Ueyama T, Endo M, Sasaki H, Kasashima F, Abe Y, et al. Endoscopic thoracic sympathectomy for Raynaud's phenomenon. *J Vasc Surg.* 2002;36(1):57-61.

150. Momeni A, Sorice SC, Valenzuela A, Fiorentino DF, Chung L, Chang J. Surgical treatment of systemic sclerosis--is it justified to offer peripheral sympathectomy earlier in the disease process? *Microsurgery*. 2015;35(6):441-6.
151. Iorio ML, Masden DL, Higgins JP. Botulinum toxin A treatment of Raynaud's phenomenon: a review. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(4):599-603.
152. Bene MD, Pozzi MR, Rovati L, Mazzola I, Erba G, Bonomi S. Autologous fat grafting for scleroderma-induced digital ulcers. An effective technique in patients with systemic sclerosis. *Handchir Mikrochir Plast Chir*. 2014;46(4):242-7.
153. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809-18.
154. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grunig E, Haefeli WE, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011;154 Suppl 1:S20-33.
155. Taichman DB, Ornelas J, Chung L, Klinger JR, Lewis S, Mandel J, et al. Pharmacologic therapy for pulmonary arterial hypertension in adults: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2014;146(2):449-75.
156. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330-40.
157. Riociguat for Pulmonary Hypertension. *Med Lett Drugs Ther*. 2014;56(1437):17-9.
158. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2000;132(6):425-34.
159. Oudiz RJ, Schilz RJ, Barst RJ, Galie N, Rich S, Rubin LJ, et al. Treprostinil, a prostacyclin analogue, in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Chest*. 2004;126(2):420-7.

160. Gaine S, Chin K, Coghlan G, Channick R, Di Scala L, Galie N, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2).
161. 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 Rheum*. 2006;54(12):3962-70.
162. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, Yan X, Lynch D, Strollo D, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest*. 2009;136(5):1333-40.
163. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708-19.
164. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10038):2630-40.
165. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):963-74.
166. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2006;25(2):205-12.
167. Dheda K, Laloo UG, Cassim B, Mody GM. Experience with azathioprine in systemic sclerosis associated with interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*. 2004;23(4):306-9.
168. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(26):2518-28.

169. Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):96-106.
170. Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, McSweeney PA, Pinckney A, Welch B, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med*. 2018;378(1):35-47.
171. Pieroni M, De Santis M, Zizzo G, Bosello S, Smaldone C, Campioni M, et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease: potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):526-35.
172. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Karvounis H, Garyfallos A, Settas L, Kitas GD. Micro- and macrovascular treatment targets in scleroderma heart disease. *Curr Pharm Des*. 2014;20(4):536-44.
173. van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf*. 2010;33(11):1003-14.
174. Steen VD, Medsger TA, Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):600-3.
175. Roofeh D, Khanna D. Management of systemic sclerosis: the first five years. *Curr Opin Rheumatol*. 2020;32(3):228-37.
176. Castellvi I, Elhai M, Bruni C, Airo P, Jordan S, Beretta L, et al. Safety and effectiveness of abatacept in systemic sclerosis: The EUSTAR experience. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(6):1489-93.
177. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, Maurer B, Riemekasten G, Leturcq T, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1217-20.

178. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, Pego-Reigosa JM, Retamozo S, Bove A, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum*. 2011;41(2):256-64.
179. Chaigne B, Leonard-Louis S, Mouthon L. Systemic sclerosis associated myopathy. *Autoimmun Rev*. 2023;22(2):103261.
180. Walker UA, Tyndall A, Ruzat R. Erectile dysfunction in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1083-5.
181. Fox RI, Kontinen Y, Fisher A. Use of muscarinic agonists in the treatment of Sjogren's syndrome. *Clin Immunol*. 2001;101(3):249-63.
182. Ntoumazios SK, Voulgari PV, Potsis K, Koutis E, Tsifetaki N, Assimakopoulos DA. Esophageal involvement in scleroderma: gastroesophageal reflux, the common problem. *Semin Arthritis Rheum*. 2006;36(3):173-81.
183. Ashida K, Sakurai Y, Hori T, Kudou K, Nishimura A, Hiramatsu N, et al. Randomised clinical trial: vonoprazan, a novel potassium-competitive acid blocker, vs. lansoprazole for the healing of erosive oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(2):240-51.
184. Carlson DA, Hinchcliff M, Pandolfino JE. Advances in the evaluation and management of esophageal disease of systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(1):475.
185. Fiorucci S, Distrutti E, Gerli R, Morelli A. Effect of erythromycin on gastric and gallbladder emptying and gastrointestinal symptoms in scleroderma patients is maintained medium term. *Am J Gastroenterol*. 1994;89(4):550-5.
186. Sebastian S, O'Morain CA, Buckley MJ. Review article: current therapeutic options for gastric antral vascular ectasia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(2):157-65.
187. Bergmann C, Muller F, Distler JHW, Gyorfi AH, Volkl S, Aigner M, et al. Treatment of a patient with severe systemic sclerosis (SSc) using CD19-targeted CAR T cells. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(8):1117-20.
188. Steen VD, Medsger TA, Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2828-35.

189. Steen VD, Medsger TA, Jr., Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med.* 1982;97(5):652-9.
190. Furst DE, Clements PJ, Steen VD, Medsger TA, Jr., Masi AT, D'Angelo WA, et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1998;25(1):84-8.
191. Moon KW, Song R, Kim JH, Lee EY, Lee EB, Song YW. The correlation between durometer score and modified Rodnan skin score in systemic sclerosis. *Rheumatol Int.* 2012;32(8):2465-70.
192. Cutolo M, Smith V. State of the art on nailfold capillaroscopy: a reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology? *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(11):1933-40.
193. Herrick AL, Cutolo M. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2595-604.
194. Anderson ME, Allen PD, Moore T, Hillier V, Taylor CJ, Herrick AL. Computerized nailfold video capillaroscopy--a new tool for assessment of Raynaud's phenomenon. *J Rheumatol.* 2005;32(5):841-8.
195. Sebastiani M, Manfredi A, Vukatana G, Moscatelli S, Riato L, Bocci M, et al. Predictive role of capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis: a multicentre validation study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):67-70.
196. BÜYÜKKIROĞLU M. Sistemik skleroz hastalarında kapilleroskopik paternin organ tutulumu ile ilişkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara 2022.
197. Chen ZY, Silver RM, Ainsworth SK, Dobson RL, Rust P, Maricq HR. Association between fluorescent antinuclear antibodies, capillary patterns, and clinical features in scleroderma spectrum disorders. *Am J Med.* 1984 Nov;77(5):812-22. doi: 10.1016/0002-9343(84)90517-5. PMID: 6333815.
198. Lambova S, Müller-Ladner U. Capillaroscopic findings in systemic sclerosis -- are they associated with disease duration and presence of digital ulcers? *Discov Med.* 2011 Nov;12(66):413-8. PMID: 22127112.

199. Çakmakçı Karadoğan D, Balkarlı A, Önal Ö, Altınışik G, Çobankara V. The role of nailfold capillaroscopy in interstitial lung diseases - can it differentiate idiopathic cases from collagen tissue disease associated interstitial lung diseases? *Tuberk Toraks*. 2015;63(1):22-30. doi: 10.5578/tt.8673. PMID: 25849052.
200. Nešković JS, Ristić A, Petronijević M, Zeljković A, Grdinić A, Gudelj O, Đurović B, Nešković B. B-type Natriuretic Peptide as a Marker of Different Forms of Systemic Sclerosis. *J Med Biochem*. 2018 Dec 1;37(4):406-414. doi: 10.1515/jomb-2017-0058. PMID: 30584399; PMCID: PMC6298475.
201. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World J Cardiol*. 2014 Sep 26;6(9):993-1005. doi: 10.4330/wjc.v6.i9.993. PMID: 25276300; PMCID: PMC4176808.
202. Sato LT, Kayser C, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. *Acta Reumatol Port*. 2009 Apr-Jun;34(2A):219-27. PMID: 19474777.
203. Ruaro B, Pizzorni C, Paolino S, Smith V, Ghio M, Casabella A, Alessandri E, Patané M, Sulli A, Cutolo M. Correlations between nailfold microvascular damage and skin involvement in systemic sclerosis patients. *Microvasc Res*. 2019 Sep;125:103874. doi: 10.1016/j.mvr.2019.04.004. Epub 2019 Apr 8. PMID: 30974112.
204. Çalapkorur, Bekir & Demirci, Erkan & Karahan, Samet & Erol, Kemal & Akalın, Tayfun. (2022). Nailfold capillaroscopic pattern and modified Rodnan skin score associated with deterioration of right ventricle functions in systemic sclerosis patients without overt pulmonary hypertension - Aşikâr Pulmoner Hipertansiyonu olmayan sistemik sklerozlu hastalarda tırnak kapilaroskopi bulguları ve modifiye Rodnan skoru sağ ventrikül fonksiyonlarında bozulma ile ilişkilidir. *Journal of Palliative Care & Medicine*. 3. 188-194. 10.47582/jompac.1147325.
205. Hikmat IH, Ramdhini SS, Soekersi H, Dewi S. Correlation between Interstitial Lung Disease Morphology Scores Based on High-resolution Computed Tomography Chest and Skin Fibrosis Degree Based on Modified Rodnan's Skin Score on Systemic Sclerosis. *Acta Med Indones*. 2021 Jul;53(3):254-260. PMID: 34611063.
206. Shand L, Lunt M, Nihtyanova S, Hoseini M, Silman A, Black CM, Denton CP. Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous

systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model. *Arthritis Rheum.* 2007 Jul;56(7):2422-31. doi: 10.1002/art.22721. PMID: 17599771.

207. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2011 Jan;70(1):104-9. doi: 10.1136/ard.2009.127621. Epub 2010 Aug 2. Erratum in: *Ann Rheum Dis.* 2011 Jul;70(7):1350. PMID: 20679474; PMCID: PMC3881170.
208. Martinović Kaliterna D, Petrić M. Biomarkers of skin and lung fibrosis in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019 Nov;15(11):1215-1223. doi: 10.1080/1744666X.2020.1670062. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31539483.
209. Denton CP. Challenges in systemic sclerosis trial design. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Dec;49(3S):S3-S7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.019. PMID: 31779848.