



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA ARTROPATİ BULGULARININ ULTRASONOGRAFİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep ERMANCIK

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

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

**ANKARA
2023**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA ARTROPATİ
BULGULARININ ULTRASONOGRAFİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Zeynep ERMANCIK

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM 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 artropati bulgularının ultrasonografik olarak değeriendirilmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değeriilere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/ hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 09/02/2023 tarihinde, İ02-55-23 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Zeynep ERMANCIK

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Zeynep Ermancık
Ödev başlığı:	SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA ARTROPATİ BULGULARIN...
Gönderi Başlığı:	SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA ARTROPATİ BULGULARIN...
Dosya adı:	turnitin_tez.docx
Dosya boyutu:	555.72K
Sayfa sayısı:	58
Kelime sayısı:	16,187
Karakter sayısı:	101,717
Gönderim Tarihi:	03-Ara-2023 08:57ÖS (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	2246109075

SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA ARTROPATİ BULGULARININ ULTRASONOGRAFİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%**9**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**8**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**4**

YAYINLAR

%**1**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN		
Adı, Soyadı	: Dr. Zeynep Ermancık	Sınav tarihi: 15 / 12 / 2023
Anabilim/Bilim Dalı	: İç Hastalıkları A.B.D.	
Tez Danışmanı	: Prof. Dr. T.Murat Turgay	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: Sistemik Sklerozlu Hastalarda Artropati Bulgularının Ultrasonografik Olarak Değerlendirilmesi	
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. T.Murat TURGAY
Jüri Başkanı
Tez Danışmanı
Romatoloji Bilim Dalı

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

Prof. Dr. Göksal KESKİN
Jüri Üyesi
İmmünoloji ve Allerji Hastalıkları Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık tez sürecimde engin bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösterdiği ve değerli katkılarını sunduğu için çok değerli danışmanım Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, ilgi ve desteğini esirgemeyen İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı tüm öğretim üyelerine, değerli hocalarıma saygılarımı sunarım.

Tezimin her aşamasında yardımcı olan, desteğini her zaman hissettiğim, tezimin tamamlanmasında büyük emeği olan Dr. Öğr. Üyesi M. Enes YAYLA'ya, tez çalışmama çok değerli katkıları için Uzm.Dr. Ahmet İLBAY ve Uzm. Dr. Nilgün GÖVEÇ GIYNAŞ'a, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda görev yapan diğer uzmanlarımıza,

İç Hastalıkları asistanlığım süresince tanışıp çalışma fırsatı bulduğum, benim için aileden farksız olan asistan arkadaşım Dr. Yasemin GERİŞ ve diğer yakın asistan arkadaşlarıma, eğitim hayatımda hep yanımda bulunan diğer dostlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Tüm başarılarımda emeği olan, desteklerini ve sevgilerini her zaman hissettiğim, her türlü zorlu durumla başa çıkmama yardımcı olan sevgili annem, babam, ablam, kardeşim, abim ve eşine, tüm zorlukları unutmamı sağlayan yeğenlerime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Zeynep ERMANCIK

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

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

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Sistemik Skleroz	7
4.1.1. Sistemik Skleroz Epidemiyolojisi	7
4.1.2. Sistemik Skleroz Sınıflandırması	8
4.1.3. Sistemik Skleroz Etiyolojisi ve Risk Faktörleri	9
4.1.3.1. Risk Faktörleri	9
4.1.3.2. Genetik Faktörler	10
4.1.4. Sistemik Skleroz Patogenezi	11
4.1.4.1. Mikrovaskülopati	11
4.1.4.2. İnflamasyon ve Otoimmünite	13
4.1.5. Klinik Bulgular	15
4.1.5.1. Raynaud Fenomeni (RP)	15
4.1.5.2. Cilt Tutulumu	15
4.1.5.3. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu	16
4.1.5.4. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	16
4.1.5.5. Akciğer Tutulumu	17
4.1.5.6. Renal Tutulum	18
4.1.5.7. Kardiyak Tutulum	18
4.1.5.8. Genitoüriner Sistem Tutulumu	19
4.1.5.9. Diğer Sistem Tutulumları	19
4.1.6. Sistemik Skleroz Tanı Kriterleri	19
4.1.7. Sistemik Skleroz Tedavisi	21

4.1.8. Sistemik Skleroz Global Hastalık Aktivite Belirteçleri	22
4.1.8.1. Modifiye Rodnan Skin Score (mRSS)	22
4.1.8.2. Medsger Hastalık Şiddeti Skoru	22
4.1.8.3. Valentini Hastalık Aktivite İndeksi	23
4.1.9. US ve Power Doppler Değerlendirmesi	23
5. GEREÇ VE YÖNTEM	26
5.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı	26
5.2. Hasta Popülasyonu, Değişkenler ve İzlem Parametreleri	26
5.3. Ultrasonografi Muayeneleri	28
5.4. İstatistiksel Analizler	29
5.5. Etik Standartlar	30
6. BULGULAR	31
7. TARTIŞMA	60
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	64
9. KAYNAKLAR	65

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACA	: Anti Sentromer Antikor
ACEİ	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACR	: Amerikan Romatoloji Birliği
ANA	: Antinükleer Antikor
ANCA	: Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
APRIL	: Proliferasyonu İndükleyen Ligand
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokeri
BAFF	: B Hücresi Aktive Edici Faktör
BANK1	: B Cell Scaffold Protein With Ankyrin Repats 1
BFGF	: Basic Fibroblast Growth Faktör
BLK	: B Lymphocyte Kinase
C5b-C9	: Kompleman Membran Atak Kompleksi
CCR6	: Chemokine Receptor 6
CD	: Cluster Of Differentiation
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-Reaktif Protein
CTGF	: Connective Tissue Growth Faktör
CXCL4	: Kemokin Ligandı 4
CAA	: Çeyrekler Arası Aralık
DcSSc	: Diffüz Kutanöz Sistemik Skleroz
DİP	: Distal İnterphalangeal
DLCO	: Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi
DNASE1L3	: Deoksiribonükleaz I Benzeri 3
EBV	: Epstein-Barr Virüsü
EDCF	: Endotel Kaynaklı Daraltıcı Faktör
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyogram
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ET	: Endotelin
EULAR	: Avrupa Romatoloji Derneği
EUSTAR	: Avrupa Skleroderma Denemeleri Ve Araştırma Grubu
FEV 1	: 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm

FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GAVE	: Gastrik Antral Vasküler Ektazi
GİS	: Gastrointestinal Sistem
GÖRH	: Gastroözofagial Reflü
GS	: Gri Skala
GWAS	: Genome Wide Association Studies
HLA	: Polimorfik İnsan Lökosit Antijeni
ICAM-1	: Hücreler Arası Adezyon Molekülü 1
IDO1	: İndoleamine 2,3-Dioxygenase 1
IFN	: İnterferon
IGF	: İnsulin-Like Growth Faktör
IL	: İnterlökin
IRF	: İnterferon Düzenleyici Faktör
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
LcSSc	: Limitli Kutanöz Sistemik Skleroz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MCP	: Metacarpophalangeal
MHC	: Majör Histokompatibilite Kompleksi
Mrss	: Modifiye Rodnan Skin Score
NK	: Doğal Öldürücü
NO	: Nitrik Oksit
NOTCH 4	: Neurogenic Locus Notch Homolog 4
NSAİİ	: Nonsteroid Anti İnflamatuvar İlaç
NSIP	: Spesifik Olmayan İnterstisyel Pnömoni
OMERACT	: Avrupa Romatizma Karşıtı Birliği- Romatolojide Sonuç Ölçümleri
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PD	: Power Doppler
PDE-5	: Fosfodiesteraz-5 İnhibitörü
PDGF	: Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü
PDUS	: Power Doppler Ultrason
PIP	: Proksimal İnterphalangeal
PSORSC1	: Psoriasis Susceptibility Gene 1
PTPN22	: Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 22
RA	: Romatoid Artrit
RNA	: Ribonükleoid Asit

RP	: Raynaud Fenomeni
SFT	: Solunum Fonkiyon Testi
SH	: Sinoviyal Hipertrofi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SOX5	: Sex Determining Region Y Box 5
SRC	: Skleroderma R�brek Kriz
SS	: Sjögren Sendromu
SSc	: Sistemik Skleroz
STAT4	: Signal Transducer And Activator Of Transcription 4
TCA	: Trikloroetan
TGF-Beta	: Transforming Growth Faktör-Beta
Th	: Yardımcı T Lenfosit
TLC	: Total Akci�er Vol�m�
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF	: T�m�r Nekrozis Faktör
TNFAIP3	: Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Protein 3
TNFSF4	: Tumor Necrosis Factor Ligand Superfamily Member 4
TNIP1	: TNFAIP3 İle Etkile�ime Giren Protein 1
Treg	: Düzenleyici T Hücreleri
Ts	: Sitotoksik T Lenfosit
TSLP	: Timik Stromal Lenfopoietin
UIP	: Olağan İnterstisyel Pnömoni
US	: Ultrasonografi
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VEDOSS	: Very Early Diagnosis Of Systemic Sclerosis
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1.	EULAR-OMERACT kombine skorlar şematik çizimleri ve US görüntüleri	24
Şekil 6.1.	Sol el bileği ekstansör tenosinovit US görüntüsü, Power Doppler aktivitesi Grade 2(orta)	58
Şekil 6.2.	Sağ el bileği ekstansör sinovit US görüntüsü, Power Doppler aktivitesi Grade 1(Hafif)	59
Şekil 6.3.	Sol el 2. DİP’de Kalsinozis US görüntüsü (ok).....	59



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Sistemik Skleroz Alt Grupları Tipik Özellikleri.....	9
Tablo 4.2.	ACR / EULAR Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri 2013.....	20
Tablo 4.3.	SSc 2013 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerindeki semptomların tanımları	20
Tablo 4.4.	Romatoid artritte sinovitin derecelendirilmesi için EULAR-OMERACT kombine puanlama sistemi	24
Tablo 6.1.	Sistemik skleroz hastalarının sosyodemografik özellikleri	31
Tablo 6.2.	Sistemik skleroz hastalarının klinik özellikleri.....	33
Tablo 6.3.	Sistemik skleroz hastalarının laboratuvar ve serolojik özellikleri	35
Tablo 6.4.	Sistemik skleroz ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması	36
Tablo 6.5.	Sistemik skleroz hastalarının el US bulguları (n=50).....	38
Tablo 6.6.	Sistemik skleroz hastalarının el US’de sinovit şiddeti bulguları (n=50)	39
Tablo 6.7.	Sistemik skleroz hastalarının el US’de tenosinovit şiddeti bulguları (n=50).....	40
Tablo 6.8.	Sistemik skleroz hastalarının el US’de sinovit Power Doppler bulguları (n=50).....	41
Tablo 6.9.	Sistemik skleroz hastalarının el US’de tenosinovit Power doppler bulguları (n=50)	42
Tablo 6.10.	Sistemik skleroz ve sağlıklı kontrollerin el bileği, MCP, PİP ve DİP eklemlerindeki USG bulgularının karşılaştırılması	44
Tablo 6.11.	Sistemik skleroz ve sağlıklı kontrol gruplarında sinovit ve tenosinovitin şiddetinin karşılaştırılması	45
Tablo 6.12.	Sistemik skleroz ve sağlıklı kontrol gruplarında sinovyal efüzyon ve tenosinovitteki power doppler şiddetlerinin karşılaştırılması	46
Tablo 6.13.	DcSSc ve lcSSc hastalarının US bulgularının karşılaştırılması.....	47
Tablo 6.14.	DcSSc ve lcSSc hastalarının el bileği, MCP, PİP ve DİP eklemlerindeki USG bulgularının karşılaştırılması	48
Tablo 6.15.	DcSSc ve lcSSc hastalarının sinovyal efüzyon ve tenosinovitin şiddetinin karşılaştırılması	49
Tablo 6.16.	DcSSc ve lcSSc hastalarının sinovyal efüzyon ve tenosinovitteki power doppler şiddetlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 6.17.	Sinoviti olan ve olmayan SSc hastalarının demografik, klinik, serolojik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması.....	53
Tablo 6.18.	Sinovit ya da tenosinoviti olan ve olmayan SSc hastalarının demografik, klinik, serolojik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması	57

1. ÖZET

ERMANCIK Z. Sistemik Sklerozlu Hastalarda Artropati Bulgularının Ultrasonografik Olarak Değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara 2023.

Amaç: Sistemik skleroz (SSc) hastalarında Ultrasonografi (US) periartiküler yumuşak dokuları değerlendirmeye, inflamatuvar lezyonları saptamaya (sinovit, tenosinovit, bursit vb.); Power Doppler Ultrason(PDUS) ise incelenen bölgedeki vaskülariteyi değerlendirmeye ve aktif inflamasyon bulgularının tespit edilmesine olanak sağlamaktadır. Bu çalışmanın amacı, SSc'li hastalarda US ile el ve el bileği sinoviti ve/veya tenosinovitinin sıklığını ve şiddetini tanımlamak, sinovit ve/veya tenosinovit saptanan eklemlerde PDUS sinyali sıklığı ve şiddetini araştırmak, elde edilen verileri sağlıklı kontrol grubu verileri ile karşılaştırmak, tüm US bulgularının klinik muayene, biyolojik veriler ve visseral tutulum ile ilişkisini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma SSc tanısı alan 50 hasta ve 50 Kontrol Grubu ile prospektif olarak yapıldı. Toplam 100 gönüllünün her iki el 2, 3, 4 ve 5. parmaklar Metacarpophalangeal(MCP), Proksimal interphalangeal (PIP) ve Distal interphalangeal(DIP) eklemleri ve el bileği eklemleri US ile sinovit, sinoviyal hipertrofi, tenosinovit, erozyon, osteofit ve kalsinozis varlığı açısından değerlendirildi. Sinovit ve/veya tenosinovit saptanan eklemler 0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli olacak şekilde sinovit ve/veya tenosinovit şiddeti ve PDUS sinyal pozitifliği açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 50 SSc hastasının 41'i (%82) kadın, 9'u(%18) erkek, 50 sağlıklı kontrol grubunun 41'i (%82) kadın, 9'u (%18) erkekti. SSc hastalarının yaş ortalaması $53,7 \pm 12,1$, sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $53 \pm 12,2$ olarak tespit edildi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı cinsiyet ve yaş farkı yoktu. SSc'li hastalarda US'de bakılan eklemlerde sinovit (**$p < 0.001$**), sinoviyal hipertrofi (**$p < 0.001$**), tenosinovit (**$p < 0.001$**) ve kalsinozis(**$p < 0.012$**) görülme sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre sayısal açıdan ve istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla saptandı. SSc'li hastalarda sinovit, sinoviyal hipertrofi ve tenosinovit, bakılan diğer eklemlere kıyasla el bileğinde daha fazla sayıda saptandı. SSc'li hastalar ve kontrol grubu arasında US ile el bileği ekleminde sinovit (**$p < 0.001$**), sinoviyal hipertrofi (**$p < 0.001$**) ve tenosinovit (**$p < 0.001$**) saptanması açısından yapılan karşılaştırma SSc tanılı hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu. SSc'li hastalar ve

kontroller arasında yapılan karşılaştırmada US ile tüm eklemlerde saptanan hafif şiddette sinovit sıklığı ($p < 0.001$) ve hafif şiddette tenosinovit sıklığı ($p < 0.001$) SSc tanılı hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Hastalarda ve kontrollerde kantitatif olarak şiddetli (Derece 3) sinovit ve tenosinovit bulgusuna ve şiddetli (Derece 3) PD pozitifliğine rastlanılmadı. DcSSc ve LcSSc alt tiplerine dahil hastalar arasında yapılan karşılaştırmada US bulgularının görülmesi açısından istatistiksel anlamlı farklılığa rastlanılmadı. Çalışmamızda sinoviti olmayan ve olan SSc hastaları arasında yapılan karşılaştırmada sinoviti olanların sinoviti olmayanlara göre daha yüksek CRP(CRP>5 mg/dl) ve daha yüksek ESH değerlerine sahip olmalarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0.039$ ve $p=0.025$).

Sonuç: Bu çalışmada SSc hastalarında sağlıklı kontrollere göre US ile özellikle el bileğinde daha fazla sinovit, sinoviyal hipertrofi ve tenosinovit bulgusuna rastlanıldı. SSc hastalarında hafif şiddette sinovit-tenosinovit bulgusunun orta-ağır şiddette sinovit-tenosinovite göre daha fazla olduğu ve hafif şiddette sinovit ve tenosinovit görülme sıklığının sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Hastalarda sinovit bulgusu daha yüksek CRP ve sedimentasyon değeri ile ilişkili olarak görüldü.

Anahtar Kelimeler: Sistemik Skleroz, Ultrasonografi, Sinovit ve Tenosinovit, Power Doppler Ultrasonografi

2. ABSTRACT

ERMANCIK Z. Ultrasonographic evaluation of arthropathy findings in patients with systemic sclerosis. Ankara University Faculty of Medicine, Internal Medicine Master Thesis. Ankara 2023.

Aim: Ultrasonography (US) in patients with systemic sclerosis (SSc) is used to evaluate periarticular soft tissues and detect inflammatory lesions (synovitis, tenosynovitis, bursitis, etc.); Power Doppler Ultrasound (PDUS) allows evaluating the vascularity in the examined area and detecting signs of active inflammation. The aim of this study is to define the frequency and severity of hand and wrist synovitis and/or tenosynovitis with US in patients with SSc, to investigate the frequency and severity of PDUS signals in joints with synovitis and/or tenosynovitis, to compare the data obtained with the data of the healthy control group, to examine all US data, to investigate the relationship of findings with clinical examination, biological data and visceral involvement.

Materials and Methods: The study was conducted prospectively with 50 patients diagnosed with SSc and 50 Control Groups. Synovitis, synovial hypertrophy, tenosynovitis, erosion, osteophytes and calcinosis were detected by US in the 2nd, 3rd, 4th and 5th fingers Metacarpophalangeal (MCP), Proximal interphalangeal (PIP) and Distal interphalangeal (DIP) joints of both hands and wrist joints of a total of 100 volunteers was evaluated for its presence. Joints with synovitis and/or tenosynovitis were evaluated in terms of synovitis and/or tenosynovitis severity and PDUS signal positivity as 0=none, 1=minimal, 2=moderate, 3=severe.

Results: 50 SSc patients were included in the study, 41 (82%) patients were female and 9 patients (18%) were male. The control group of the 50 healthy individuals, 41 (82%) healthy individuals were female and 9 (18%) healthy individuals were male. The average age of SSc patients was 53.7 ± 12.1 years, and the average age of the healthy control group was 53 ± 12.2 years. There was no statistically significant gender and age difference between the groups. The incidence of synovitis ($p < 0.001$), synovial hypertrophy ($p < 0.001$), tenosynovitis ($p < 0.001$) and calcinosis ($p < 0.012$) in the joints examined on US in patients with SSc was found to be significantly higher than in the healthy control group, numerically and statistically. In patients with SSc, synovitis, synovial hypertrophy and tenosynovitis were detected more frequently in the wrist compared to other joints examined. The comparison made between patients with SSc

and the control group in terms of detecting synovitis ($p < 0.001$), synovial hypertrophy ($p < 0.001$) and tenosynovitis ($p < 0.001$) in the wrist joint with USG was found to be statistically significant in favor of patients diagnosed with SSc. Additionally, in the comparison between patients with SSc and controls, the frequency of mild synovitis ($p < 0.001$) and mild tenosynovitis ($p < 0.001$) detected in all joints by USG were found to be statistically significant in favor of patients diagnosed with SSc. Quantitatively, no evidence of severe (Grade 3) synovitis or tenosynovitis or severe (Grade 3) PD positivity was found in the patients and controls. Furthermore, in the comparison made between patients belonging to DcSSc and LcSSc subtypes, no statistically significant difference was found in terms of US findings. In our study, when comparing SSc patients without and with synovitis, it was observed that those with synovitis had higher CRP ($CRP > 5$ mg/dl) and higher ESR values than those without synovitis, which was statistically significant ($p=0.039$ and $p=0.025$, respectively).

Conclusion: In this study, a higher incidence of synovitis, synovial hypertrophy and tenosynovitis findings were found using US, particularly in the wrist, in SSc patients compared to healthy controls. It was observed that minimal synovitis-tenosynovitis findings were more common in SSc patients than moderate-severe synovitis-tenosynovitis, and the frequency of minimal synovitis and tenosynovitis was observed to be higher than the healthy control group. The finding of synovitis was considered to be associated with higher CRP and sedimentation values in the patients.

Key Words: Systemic Sclerosis, Ultrasonography, Synovitis and Tenosynovitis, Power Doppler Ultrasonography

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Skleroz(SSc), yaygın vasküler disfonksiyon, derinin ve iç organların ilerleyici fibrozu ile karakterize kronik, multisistemik bir hastalıktır (1). SSc heterojen bir hastalıktır. Hastalarda ilerleyici fibrozis sonucu yaygın ya da sınırlı cilt, kas ve iskelet, gastrointestinal, nöromuskuler, genitoüriner sistem tutulumları ve özefagus, mide, akciğer, kalp ve böbrek gibi organ tutulumları olabilmektedir.

SSc için literatürlerde kas-iskelet tutulumu %46-97 arasında bildirilmektedir (2-4). SSc'nin kas-iskelet belirtileri çeşitlidir; artralji, artrit, tendinit, tendon sürtünmeleri, küçük ve büyük eklem kontraktürlerini içerir (5-7). Özellikle Diffüz Kutanöz SSc (dcSSc)'li hastalarda parmaklarda şişme ve sertlik, artralji, miyalji ve yorgunluk hastalığın en erken belirtileri arasındadır. Tendonların ve diğer periartiküler yapıların etrafında oluşan fibroz nedeniyle küçük / büyük eklemlerde hareket kısıtlılığı ve kontraktürler olabilmektedir. Parmak kontraktürleri daha yaygındır, ancak el bilekleri, dirsekler ve ayak bileklerini içeren büyük eklem kontraktürleri de oluşabilir. DcSSc'li hastalarda bazen karakteristik olarak hissedilen ve/veya işitilebilen derin tendon sürtünme sesleri olabilir. En yaygın tutulum bölgeleri, parmakların ve el bileğinin ekstansör ve fleksör tendonları, dirsek (triceps), diz (patellar) ve ayak bileği (anterior ve posterior tibial, peroneal ve Aşıl) üzerindeki tendonlardır.

İnflamatuvar artrit SSc'de nadirdir. Mevcut olduğunda, eklem kontraktürleri ve tendon sürtünmeleri eşlik eder ve dcSSc'li hastalarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (8). Sinoviyal sıvının analizi genellikle hafif derecede inflamatuvar sıvı ile uyumludur. Artrit paterni en yaygın olarak poliartikülerdir, ancak oligoartiküler ve monoartiküler paternler de olabilir. Bazı hastalarda, özellikle metakarpofalangeal eklemler olmak üzere küçük eklemlerin eroziv poliartiküler artriti görülebilir. Distal interfalangeal eklemler genellikle etkilenmez.

Klinik muayenenin duyarlılık ve özgüllüğü, hastalık tutulumuna bağlı cilt kalınlığı ve kontraktürler nedeniyle sinovit / tenosinovit tespiti için düşüktür. Son zamanlarda, bazı çalışmalar SSc'de el bileği ve el sinoviti / tenosinovitini saptamada ultrasonun (US) klinik muayeneden üstün olduğunu göstermiştir (9).

Bu çalışmanın amacı, ACR/EULAR 2013 kriterlerine göre sınıflandırılan SSc'li hastalarda US ile el ve el bileği sinoviti ve/veya tenosinovitinin sıklığını ve şiddetini

tanımlamak, sinovit ve/veya tenosinovit saptanan eklemlerde power doppler US (PDUS) sinyali sıklığı ve şiddetini araştırmak, elde edilen verileri sağlıklı kontrol grubu verileri ile karşılaştırmak, tüm US bulgularının klinik muayene, biyolojik veriler ve visseral tutulum ile ilişkisini araştırmaktır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Sistemik Skleroz

Sistemik Skleroz (SSc), derinin ve iç organların fibrozu ile karakterize, etiyolojisi net olarak bilinmeyen, karmaşık patogenezi ve değişken klinik belirtileri olan kronik, multisistemik ve otoimmün bir hastalıktır. Skleroderma, yani kalınlaşmış, sertleşmiş deri, SSc'nin ayırt edici özelliğidir. SSc sıklıkla ilerleyici bir seyir izler; ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkilidir.

4.1.1. Sistemik Skleroz Epidemiyolojisi

SSc, tüm ırkları etkileyen ve dünya çapında yaygın bir dağılım gösteren edinsel sporadik bir hastalıktır. Genel insidans oranları yılda 8-56/1000000 yeni vaka ve prevalans oranları 38-341/1000000 vakadır (10). SSc'nin bildirilen insidans ve prevalans oranları, çalışmalar arasında farklılıklar göstermektedir. Bunun nedeninin sınıflandırma kriterlerini karşılamayan hastaların dahil edilmemesi, coğrafi farklılıklar, çevresel maruziyetlerdeki farklılıklar ve farklı ırklara sahip popülasyonlardaki genetik farklılıklar olabileceği düşünülmektedir. İngiltere, Kuzey Avrupa ve Japonya'daki prevalans oranları, Kuzey Amerika ve Avustralya'dakinden daha düşük görülmektedir (11).

SSc'li hastaların kadın/erkek oranı 3:1 ile 8:1 arasındadır. Kadınlarda en çok doğurganlık çağında belirgindir ve menapozdan sonra azalır. Yaş, cinsiyet ve etnik köken hastalığa duyarlılığı etkiler. Siyahlarda yaşa özel insidans oranları ve ölüm oranı daha yüksektir (11).

SSc her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen hem sınırlı hem de yaygın kutanöz formları olan kadınlarda en yüksek başlangıç yaşı 65-74'tür, ancak siyahlarda hastalık daha erken yaşta başlamaktadır (11). Hastalık seyrinde cinsiyete dayalı bazı farklılıklar vardır. Kadınlarda daha sınırlı hastalık, daha genç başlangıç yaşı, artmış periferik vasküler hastalık sıklığı ve artmış pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) sıklığı görülmektedir. Erkeklerde ise diffüz kutanöz hastalık, interstisyel akciğer hastalığı, kardiyak tutulum ve böbrek krizi riski daha yüksektir (12). Ayrıca, Raynaud Fenomeninin ilk başlangıcından SSc tanısına kadar geçen süre kadınlarda erkeklerden daha uzun olma eğilimindedir (13).

Afrika kökenli Amerikalı hastalarda hastalığın daha erken yaşlarda başladığı, daha şiddetli seyrettiği, pulmoner fibroz ve skleroderma böbrek krizi (SRC) riskinde artış olduğu belirtilmiştir (11, 14).

4.1.2. Sistemik Skleroz Sınıflandırması

SSc genel olarak cilt tutulumuna, visseral organ tutulumuna ve diğer romatizmal hastalıklar ile örtüşen özelliklerin varlığına göre 4 büyük alt gruba ayrılmaktadır. Başlıca hastalık alt grupları: Limitli kutanöz sistemik skleroz (LcSSc), diffüz kutanöz sistemik skleroz (DcSSc), sistemik skleroz sineskleroderma ve overlap sendromlu sistemik sklerozdur (15). LcSSc’de dirseklerin ve dizlerin distalinde, daha az oranda da yüz ve boyunda cilt tutulumu ve skleroz olurken gövde ve proksimal ekstremitelerde tutulum beklenmez. Raynaud fenomeni (RP) ve mukokutanöz telanjiektazi dahil olmak üzere belirgin vasküler bulgular bulunur, bu bulguları daha sonra başlayan pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) takip edebilir. LcSSc olan birçok hastada CREST sendromunun belirtileri vardır. (kalsinozis kutis, raynaud fenomeni, özefagial dismotilite, sklerodaktili ve telanjiektazi). DcSSc’de proksimalde üst kollara, uyluklara ve/veya gövdeye uzanan cilt kalınlaşması izlenir. Hastalarda erken dönemde akciğer fibrozisi, böbrek krizi ve kalp tutulumu riski mevcuttur. Sistemik skleroz sinüs sklerodermada cilt tutulumu yoktur fakat SSc’ye özgü otoantikorların pozitifliği, RP, dijital ülserler ve PAH gibi klinik özellikler bulunur (16, 17). Overlap sendromlu sistemik sklerozda sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), polimiyozit veya Sjögren hastalığı (SS) gibi başka bir sistemik romatizmal hastalık ile örtüşen özellikler bulunmaktadır (18).

Son zamanlarda çalışmalarda çok erken evre SSc (VEDOSS) olarak tanımlanan, 2013 (ACR-EULAR) sınıflandırma kriterlerini karşılayan, Raynaud fenomeni, şiş parmaklar, antinükleer antikor (ANA) pozitifliği, SSc’ye özgü otoantikorlar ve anormal tırnak kıvrımı kapileroskopi bulgularının saptandığı alt gruptan da söz edilmektedir (19, 20).

Tablo 4.1. Sistemik Skleroz Alt Grupları Tipik Özellikleri (15)

Alt Grup Tipik Özellikleri	İlişkili Otoantikor
Limitli Sistemik Skleroz Diz ve dirsek distalinde cilt tutulumu olması Raynaud fenomeni öyküsünün uzun süreli olması Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve gastrointestinal sistem tutulumunun daha sık olması	Anti-sentromer
Diffüz Sistemik Skleroz Diz,dirsek distal ve proksimali ile gövdede tutulum olması Raynaud fenomeni öyküsünün kısa süreli olması Renal kriz ve interstisyel akciğer hastalığı tutulumunun daha sık olması	Anti-topoizomerez I Anti-RNA polimeraz III
Sine Skleroderma Raynaud fenomeni varlığı Cilt tutulumu yokluğu Tipik SSc serolojisi ve kapilleroskopi bulgularının varlığı Organ tutulumlarının olması	Anti-nükleer antikor Anti-sentromer
Sistemik Skleroz Overlap Sendromlar Diğer otoimmün hastalık klinik ve laboratuvar özelliklerin görülmesi	U1-RNP Anti-Ro, Anti-La

4.1.3. Sistemik Skleroz Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

Sistemik skleroz etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel etkenlerin etiyolojide rol aldığı düşünülmektedir.

4.1.3.1. Risk Faktörleri

Virüsler, belirli çevresel toksinler ve bazı ilaçlarla maruziyetin genetik olarak duyarlı kişilerde hastalık gelişimini tetiklediği düşünülmektedir.

Viral etkenlerden Parvovirüs B19, Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV) ve mantarlardan *Rhodotorula glutinis*'in genetik olarak yatkın kişilerde SSc ve otoimmüniteyi tetikleyeceği belirtilmektedir (11). Özellikle CMV'nin endotel hücrelerinde enflamasyona yol açarak ve transforming growth faktör-beta (TGF-beta) , bağ dokusu growth faktör ve sitokinleri uyarak vasküler, fibrotik ve immün hasara yol açabileceği bazı çalışmalarda belirtilmiştir (21, 22). Bakteriyel etkenlerden *Borrelia burgdorferi*'nin Avrupa'da yapılan bazı çalışmalarda lokalize skleroderma (morfea) ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (23).

Çevresel etkenlerden endüstriyel organik solventlerin SSc ile bağlantılı olabileceği belirtilmiştir. Trikloroetan (TCA), tolüen, ksilen ve aromatik hidrokarbonlar en sık bağlantılı görülen organik solventlerdir (24, 25). Mesleki silika maruziyeti de artmış SSc riski ile ilişkili bulunmuştur. Silika maruziyeti fazla olan taş ustalarında SSc riskinin arttığı gösterilmiştir (26). Benzer şekilde maruziyetin fazla olduğu altın madencileri ve kömür madencilerinde de SSc riskinin artmış olduğu gösterilmiştir (27, 28). Ayrıca Polivinil Klorid, epoksi reçineler, kaynak malzemesi dumanı gibi mesleksel maruziyetlerin de artmış SSc riski ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (29).

İlaçlardan Bleomisin, Pentazosin, Kokain ve Taksanlar, Docetaxel ve Paclitaxel, immün kontrol noktası inhibitörleri gibi ilaçlar ile SSc benzeri sendromların gelişme riski artmaktadır (30).

4.1.3.2. Genetik Faktörler

SSc patogenezinin karmaşık olması SSc'nin gelişiminden hiçbir genin veya çevresel tetikleyicinin tek başına sorumlu olamayacağını göstermektedir.

SSc'li hastalarının %1,5-2,5'unda diğer aile bireylerinde de SSc görülmektedir (31). Etkilenen hastaların kardeşlerinde 15 kat ve diğer birinci derece akrabalarında 13 kat için risk artışı olduğu çalışmalarda belirtilmiştir (32). Monozigotik ikizlerden birinde SSc varken diğerinde olma riski de %4,7 olarak gösterilmiştir (33). Oklahoma'daki Choctaw Yerli Amerikalıları üzerinde yapılan çalışmalar, SSc prevalansının genel popülasyona göre 20 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir (32, 34).

SSc'nin güçlü bir şekilde ilişkili olduğu belirtilen genetik faktörler, polimorfik insan lökosit antijeni (HLA) ve majör histokompatibilite kompleksi (MHC) ile ilişkili genler, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık ve interferon yanıtlarında rol oynayan genlerdir.

Aday gen çalışmaları ve büyük genom çalışması olan GWAS, kromozom 6 üzerinde bulunan HLA-DRB1*11:04, DQA1*05:01 ve DQB1*03:01 dahil olmak üzere HLA sınıf 2 haplotipleri ve HLA olmayan MHC genleri Neurogenic locus notch homolog 4(NOTCH 4) ve psoriasis susceptibility gene 1(PSORSC1) ile güçlü ve tutarlı bir ilişki tanımlamıştır (11, 34). Yine Oklahoma'daki Choctaw Yerli Amerikalılarında yapılan araştırmalarda bu popülasyonda anti-topoizomeraz I antikörlerinin varlığının HLA haplotipi DQ7, DR2 (DRB1*1602) ile güçlü bir şekilde bağlantılı olarak saptanmıştır (34, 35).

Genom çapındaki çalışmalarda SSc ile ilişkili olduğu gösterilen HLA dışı genlerden Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22(PTPN22) geninin polimorfizmi, SSc hastalarında antisentromer ve anti-topoizomeraz antikorlarının bulunmasıyla ilişkilendirilmiştir (36). Interferon düzenleyici faktör 8 (IRF8) genindeki bir polimorfizmin ise SSc hastalığına yatkınlığa karşı koruyucu olduğu bulunmuştur (37). SSc ile ilişkili diğer genetik faktörler arasında doğuştan gelen bağışıklık, inflamasyon ve tip 1 interferon sinyal düzenlenmesinde rol oynayan IFN düzenleyici faktör 5 geni (IRF5), IFN düzenleyici faktör 7 geni (IRF7), Tumor necrosis factor alpha-induced protein 3 (TNFAIP3) ve TLR2 (Toll Like Reseptör 2) genler yer almaktadır (11, 38).

B ve T lenfosit aktivasyonunda rol alan B cell scaffold protein with ankyrin repeats 1 (BANK1) (39), B lymphocyte kinase (BLK) , CD247(40), Signal transducer and activator of transcription 4(STAT4) (41, 42), interleokine 23 reseptörü (IL23RA) (43), Chemokine receptor 6 (CCR6), indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1), Tumor necrosis factor ligand superfamily member 4(TNFSF4/OX40L) ve TNIP1 (44) genlerindeki polimorfizmlerin de SSc ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ek olarak IL12RB2, IL-21, otofaji ve apoptozla ilişkili genler deoksiribonükleaz I benzeri 3 (DNASE1L3) ve Sex Determining Region Y Box 5 (SOX5) , hücre dışı matrisle ilişkili genler CSK, CAV1, PPARG ve GRB10 ile SSc ilişkisi rapor edilmiştir (11).

4.1.4. Sistemik Skleroz Patogenezi

SSc'nin patogenezinde üç temel süreç yer almaktadır. Bunlar yaygın mikrovasklopati, immün disregülasyon ve birden fazla organı etkileyen visseral ve vasküler fibrozistir. Genel olarak otoimmünite ve geri dönüşümlü vasküler reaktivite hastalığın erken döneminde, fibrozis ve atrofi hastalığın ilerleyen dönemlerinde ortaya çıkar.

4.1.4.1. Mikrovasklopati

SSc'de vasküler ve endotelial hücre değişiklikleri erken dönemde meydana gelmektedir. Vazokonstriksiyona yol açan Endotelinler (ET'ler), vazodilatatör Nitrik oksit (NO), Endotel kaynaklı daraltıcı faktörler (EDCF), nöral, humoral ve inflamatuvar aracılar, hipoksi, fiziksel stres gibi faktörler hem vasküler disfonksiyona hem de SSc'de fibrotik lezyonun gelişimine katkıda bulunabilirler.

Endotel hasarı, vazodilatatör (NO ve prostasiklin) ve vazokonstriktör (endotelin-1, tromboksan) maddelerin üretimini bozarken, hücreler arası adezyon molekülü 1 (ICAM-1) ve diğer yüzey adezyon moleküllerinin artışına neden olur. Endotel hasarı sonucu trombositlerin kendiliğinden agregasyonu; serotonin, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve güçlü bir vazokonstriktör olan tromboksanın salınmasına neden olur.

ET-1'in de endotel hücresinden salgılanması, endotel hücre hasarı ile fibroblast aktivasyonuna neden olmaktadır (45). NO'nin patogenezdaki rolü ile ilgili çelişkili veriler bulunmaktadır (46). Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve endotelial lökosit adezyon molekülü-1 (E-selektin) gibi adezyon molekülleri, sitokinlere ve inflamasyona yanıt olarak artış gösterir ve damar endoteline zarar vererek patogeneizde rol oynamaktadır (46, 47).

Damar endotelinde hasar sonrası düz kas hücresi benzeri miyointimal hücreler bazal membranlarda birikmeye başlar, bazal membran kalınlaşır ve perivasküler adventisyal fibrozis gelişir. Vaskülopatik süreç öncelikle kılcal damarları, arteriyolleri ve daha az yaygın olarak birçok organdaki büyük damarları etkiler, kan akışının bozulmasına ve doku iskemisine neden olur. Tekrarlayan iskemi-reperfüzyon, membran lipidlerinin peroksidasyonu yoluyla endotele daha fazla zarar veren süperoksit anyonları üretimine neden olur (11). Süperoksit anyonları endotelden salınarak, NO'yu nötralize eder ve dolaşımdaki düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL'ler) oksitleyerek endotele zarar verebilir (48). SSc'li hastalarda oksidatif serbest radikal hasarı belirteçlerinin (sırasıyla F2-izoprostanlar ve 8-izoprostan) idrar ve serum seviyelerinde artış bulunmuştur (48, 49).

İskemik dokuya kan akışını yeniden sağlayan revaskülarizasyon süreci anjiyojenik faktörlerin sayıca fazla olmasına rağmen SSc'de kusurludur. Ayrıca kemik iliğinde üretilen endotel progenitör hücrelerin sayısı azalır ve işlevleri bozulur.

Kompleman membran atak kompleksinin (C5b-C9) birikimi de patogeneizde rol oynamaktadır, erken ve geç SSc'li hastaların ciltlerindeki küçük damar yapılarında immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir (50).

4.1.4.2. İnflamasyon ve Otoimmünite

4.1.4.2.1. Hücresel İmmünite

SSc'li hastalarda aktive edilmiş/sitotoksik/indükleyici T lenfositler (Ts), doğal öldürücü (NK) hücreler ve yardımcı T lenfositler (Th) sayıca artmıştır ve endotele yapışma yetenekleri artmıştır (51). Hastalarda hücre dışı matrise göç eden ve sayıca artmış mononükleer hücreler, CD3, CD4, CD45, HLA-DR ve LFA-1 gibi aktive edilmiş T hücre farklılaşma faktörlerinin de sayıca artmasına neden olur.

Genetik ve fonksiyonel çalışmalar, SSc'li hastaların derisinde ve akciğerinde dendritik hücrelerin kendi nükleik asitleri ve diğer endojen ligandlar tarafından aktive edilen toll like reseptörlerini (TLR'ler) eksprese ettiğini göstermektedir (52, 53). TLR uyarımı, IFN, IL-1p, timik stromal lenfopoietin (TSLP) ve Kemokin ligandı 4 (CXCL4)'i uyararak hücresel immüniteyi uyarmaktadır (54). Düzenleyici T hücreleri (Treg'ler) bağışıklık toleransını güçlendirir ve SSc hastalarında dolaşımda ve dokularda yüksek oranda olmalarına rağmen bağışıklık baskılayıcı işlevleri kusurludur.

SSc hastalarında aktive edilmiş fibroblastlar ve miyofibroblastlar da sayıca artmıştır. Bu yüzden Tip I ve IV kollajenler, fibronektin ve laminin gibi diğer hücrelere bağlanmayı kolaylaştıran integrin molekülleri de artmıştır.

Doğuştan ve kazanılmış bağışıklık, CD4 ve CD8 T hücreleri, aktive edilmiş B hücreleri, monosit/makrofajlar TLR sinyali, dentritik hücreler, mast hücreleri, eozinofillerden oluşan immun sistem yanıtı sonrası fibroblastlar, endotel hücreleri ve Th2'den sitokinler ve büyüme faktörleri salınmaya başlar ve proinflamatuvar/fibrotik sinyal aktive olur. (11) Süreçte etkili en önemli sitokin ve büyüme faktörleri; transforming growth faktör-beta (TGF-beta) (55), platelet-derived growth faktör (PDGF) (56), IL-1 (57), IL-4 (58), IL-6 (59, 60), IL-8, IL-13, ve IL-17 (61), connective tissue growth faktör (CTGF) (62), insulin-like growth faktör (IGF), basic fibroblast growth faktör (bFGF), interferon-gama (IFN-gama), CXCL4 (54), monosit kemotaktik protein-1 ve -3, tümör nekrozis faktör (TNF)'dir.

SSc'de dolaşan B hücrelerinde CD19 ve co-stimülatör CD80 ve CD86 ekspresyonun arttığı düşünülmektedir ve bu B hücrelerinin kronik aktivasyonunu düşündürür. B hücresi aktivasyonu üzerinde güçlü etkileri olan TNF süper ailesinin üyeleri olan proliferasyonu

indükleyen ligand (APRIL) ve B hücresi aktive edici faktörün (BAFF) serum seviyeleri SSc'de yükselmiştir, bu yükseklik cilt ve akciğer tutulumuyla ilişkili bulunmuştur (11, 63).

4.1.4.2.2. Humoral Otoimmünite

Antinükleer antikorlar (ANA'lar), hastalığın erken ve muhtemelen klinik öncesi evrelerinde bile SSc'li hemen hemen tüm hastalarda tespit edilebilir. Hastaların yaklaşık yüzde 95'inde dolaşımda bir veya daha fazla sayıda antijene karşı oluşan otoantikor bulunur. Bunlar arasında Topoizomerez I (eski adıyla Scl-70), sentromer antijenleri (64) fibrilların, ribonükleik asit (RNA) polimeraz I, II ve III, PM-Scl ve fibrillin-1 bulunur (65).

Anti topoizomerez-I (Scl-70) antikorları daha yüksek oranda interstisyel akciğer hastalığı riski ile ilişkilidir. Aynı zamanda daha yaygın cilt tutulumu ve daha yüksek hastalık aktivitesi ile de ilişkilidir (66). Anti sentromer antikorları (ACA) limitli kutanöz tutulumla ilişkilidir. Son zamanlarda SSc hastalarında matriks metaloproteinazlar, hücre yüzeyi belirteçleri, anjiyotensin IL reseptörü, ET-1 reseptörü veya PDGF reseptörüne karşı oluşan antikorlar tanımlanmıştır; ancak bunların klinik önemi henüz belirlenmemiştir.

4.1.4.2.3. Fibrozis

SSc'nin ayırt edici özelliklerinde birisi de birden fazla organı eş zamanlı olarak etkileyen fibrozisdir. SSc'deki fibroz, inflamasyon ve mikrovasküler hasarın bir sonucudur ve fibrozis gelişiminde esas olarak fibroblast ve myofibroblastlar rol oynamaktadır. Mezenkimal hücreler olan fibroblastlar proinflamatuvar ve fibrotik sinyaller (TGF' ye ek olarak bunlar arasında parakrin aracılığıyla IL-6, IL-11, IL-13 ve IL-23, morfojenler ve Wnt ligandları, bağ dokusu büyüme faktörü (CTGF), PDGF, lisofosfatidik asit, endotelin-1, hipoksi, trombin) sonucunda çoğalır ve göç ederler. Fibroblastlardan kollajen ve diğer matris moleküllerinin (COMP, osteopontin, fibulin, fibrillin, tenascin, fibronektin) üretimi artar, fibroblastlardan bir kısmı miyofibroblastlara değişime uğrarlar (11, 67). Myofibroblastlar kontraktıl fonksiyonları ile yara onarımı ve skarlaşma fonksiyonlarını yürütürler (68). Normalde bu aşamalar, onarım ve yenilenme süreci yine dokunun kendisi tarafından kontrol altındadır. Ancak SSc'de bu süreç sürekli hale gelir ve patolojik fibrozis ve matriste katılaşma ortaya çıkar. SSc'de deri dışında akciğer (69), kalp (70), gastrointestinal sistem (71), tendon ve ligamentlerde fibrozis görülebilir.

4.1.5. Klinik Bulgular

SSc hemen hemen her organı etkileyebilen sistemik bir hastalıktır. Hastalarda büyük organ tutulumunun yanında kontitüsyonel semptomlar da bulunabilir. Ayrıca, overlap gösteren hastalarda başka bir otoimmün hastalığın, en yaygın olarak polimiyozit, Sjögren sendromu, poliartrit, otoimmün karaciğer hastalığı veya SLE' nin de klinik bulguları eşlik edebilir.

4.1.5.1. Raynaud Fenomeni (RP)

SSc'li hastalarda en yaygın cilt dışı komplikasyondur ve neredeyse her hastada bulunur. Genellikle diğer belirtilerden önce ortaya çıkar. Bazen burun ucunu ve kulak memelerini de etkileyen, el ve ayak parmaklarında epizodik vazokonstriksiyon, iskemi ve reperfüzyon ile karakterizedir. Ataklar geri dönüşümlüdür ve sıcaklığın azalmasının yanı sıra duygusal stres ve titreşimle de tetiklenebilir. Ataklar tipik olarak parmakların solukluğuyla başlar ve bunu siyanoz takip eder. Daha sonra kendiliğinden veya parmağın yeniden ısınmasıyla hiperemi ortaya çıkar. RP olan hastaların yaklaşık %50'sinde iskemik dijital ülserler gelişir (72). Dijital ülserler kangren ve amputasyona kadar ilerleyebilen ciddi morbidite sebebidir (73). Tanıda tırnak yatağı kapilleroskopisi kullanılmaktadır. Kapilleroskopide tırnak yatağında kapillerde dilatasyon, mikrohemoraji ve yeni damarlanmalar, dev kapiller görülebilmektedir (74).

4.1.5.2. Cilt Tutulumu

Bilateral simetrik deri kalınlaşması SSc'yi diğer bağ dokusu hastalıklarından ayıran özelliktir. Deri tutulumu parmaklarda başlar ve karakteristik olarak ekstremitelerin distalinden proksimaline doğru artan bir şekilde ilerler. Parmaklarda ödem, şişlik (puffy finger) ve eritem erken bulgu olarak görülebilir. Diğer cilt bulguları ise kaşıntı, hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon (tuz ve karabiber), saç dökülmesi, kuru cilt, tırnak yataklarında kılcık değişiklikler, lipoatrofi, cilt sertliği ve travmalara bağlı gelişen distal interphalangeal eklemler (DIP) / proksimal interphalangeal eklemler (PIP) üzerindeki ülserler, parmak uçlarında dijital ülserler ve çukurlaşmalar, telenjiyektazi, maske yüz (yüz görünümünün hareketsiz ve ifadesiz olması), mikrostomi (ağız açıklığında azalma) ve kalsinosis kutistir. İskemi nedeniyle parmak uçlarında yumuşak doku kaybı, terminal falankslarda şekil değişikliği (akro-osteoliz) olabilir. Dijital iskemi enfeksiyon, kangren ve amputasyonla sonuçlanabilir. DcSSc hastalarında ilerleyici cilt fibrozisi akciğer fonksiyonlarında kötüleşme ile ilişkilendirilmiştir (75). Erken dijital ülser oluşumunun da yaygın hastalığı olan ve anti-topoizomeras I (anti-Scl-70) pozitif

olan hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir (76). Aynı zamanda başvuru anında iskemik dijital ülser öyküsü kardiyovasküler kötüleşme ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (77).

4.1.5.3. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

SSc için literatürlerde kas-iskelet tutulumu %46-97 arasında bildirilmektedir (2-4). Kas-iskelet belirtileri çeşitlidir; artralji, artrit, tendinit, tendon sürtünmeleri, küçük ve büyük eklem kontraktürlerini içerir. Tendon kılıflarının ve fasyaların fibrozisi büyük eklem kontraktürlerine ve hareket kısıtlılığına neden olmaktadır. Eklem hareketliliği özellikle ellerde giderek bozulur. Parmak kontraktürleri daha yaygındır, ancak el bilekleri, dirsekler ve ayak bileklerini içeren büyük eklem kontraktürleri de oluşabilir. DcSSc'li hastalarda bazen karakteristik olarak hissedilen ve/veya işitilebilen derin tendon sürtünme sesleri olabilir. Tendon sürtünmeleri sıklıkla agresif hastalığa işaret eder. En yaygın tutulum bölgeleri, parmakların ve el bileğinin ekstansör ve fleksör tendonları, dirsek (triceps), diz (patellar) ve ayak bileği (anterior ve posterior tibial, peroneal ve aşıl) üzerindeki tendonlardır. Distal interfalangeal eklemler genellikle etkilenmez. SSc'de inflamatuvar artrit nadirdir; ancak ellerde özellikle metakarpofalangeal eklemler ve bileklerde eroziv poliartrit meydana gelebilir. Mevcut olduğunda, eklem kontraktürleri ve tendon sürtünmeleri eşlik eder ve dcSSc'li hastalarda ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir (8). Sinoviyal sıvının analizi genellikle hafif derecede inflamatuvar sıvı ile uyumludur. Artrit paterni en yaygın olarak poliartikülerdir, ancak oligoartiküler ve monoartiküler paternler de olabilir.

Kas zayıflığı, kondisyon kaybı, kullanılmamaya bağlı atrofi ve yetersiz beslenme sonucunda görülebilir. İdiyopatik polimiyozitten ayırt edilemeyen inflamatuvar miyozit, genellikle erken hastalık döneminde görülebilir. Geç hastalık döneminde atrofi ve fibrozis ile karakterize inflamatuvar olmayan bir miyopati yaygındır. Kemik rezorpsiyonu terminal falanksların distal kesimlerini (akro-osteoliz), mandibular kondilleri, kaburgaları ve distal klavikulları etkileyebilir (78).

4.1.5.4. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

En sık visseral tutulum şeklidir. DcSSc ve lcSSc'nin her ikisinde de yüzde 90 oranında gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu mevcuttur (79). Tüm GİS tutulabilir; fakat en sık özofagusun distal kısmı tutulur (80). Özofagus dismotilitesi, SSc hastalarının %70- 96'sında mevcuttur. Ancak bu hastaların %30'u asemptomatiktir (81). GİS'teki ortak patoloji; küçük damarlarda obliteratif vaskülopati ve düz kaslarda atrofidir. Özofagial tutulumu bağlı

dismotilite nedeniyle disfaji ve gastroözofagial reflü (GÖRH) görülebilir (82). GÖRH'ün özofagial komplikasyonlarından özofajit, striktür, Barret metaplazisi ve adenokanser gelişimi ve ekstraözofagial komplikasyonlarından ses kısıklığı, kronik öksürük, aspirasyon pnömonisi hastalık seyrinde görülebilir. Aspirasyon pnömonisi interstisyel akciğer hastalığını ağırlaştırabilir (83). Midede gastroparezi (mide boşalmasında gecikme), erken doygunluk ve şişkinlik görülebilir (84). Mide antrumunda gastrik antral vasküler ektazi (GAVE-karpuz mide) görülebilir, buna bağlı tekrarlayan GİS kanamaları ve demir eksikliği anemisi gelişebilir (85, 86). GAVE'nin erken dcSSc olan hastalar arasında daha yaygın olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (85, 87). Alt GİS'te intestinal motilite azalması ve bakteriyel aşırı çoğalmaya bağlı olarak yağ-protein malabsorpsiyonu ve kronik ishal görülebilir (88). Psödo-obstrüksiyon gelişebilir (89). Sistemik sklerozlu (SSc) hastaların yüzde 20-50'sinde kolon hastalığı görülür ve en sık etkilenen bölge anorektumdur (90). Kolonik tutulumla bağlı konstipasyon, fekal inkontinans, telenjektazilere bağlı alt GİS kanaması ve rektal prolapsus gelişebilir. Kronik vakalarda divertiküller görülebilir (91).

4.1.5.5. Akciğer Tutulumu

Hastalarda ikinci en sık visseral tutulum şeklidir ve en önemli mortalite sebebidir (92). İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)'a yol açan pulmoner vasküler hastalık akciğer tutulumunun en sık görülen tipleridir.

SSc'de akciğer tutulumunun en sık görülen semptomları eforla artan nefes darlığı ve öksürüktür. Göğüs ağrısı ve hemoptizi nadirdir. İlerlemiş hastalıkta, akciğerlerde oskültasyonla akciğer bazallerinde daha belirgin olan velcro ralleri duyulabilir. Tüm hastalara ilk başvuru anında solunum fonksiyon testleri (SFT) (spirometri, akciğer hacim ölçümleri ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi-(DLCO)) yapılması önerilmektedir (93). İAH olan SSc'li hastalarda restriktif tip solunum yetmezliği görülmektedir. 1. Saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV 1), Zorlu vital kapasite (FVC), total akciğer volümü (TLC) ve DLCO azalır. Erken İAH'de normal akciğer hacimleriyle birlikte azalmış bir DLCO görülebilir (94). DcSSc'de interstisyel akciğer hastalığı daha sık görülmektedir (yaklaşık %50); ayrıca kalp ve böbrek hastalığı gelişme olasılığı da daha yüksektir. İAH aynı zamanda LcSSc'li (yaklaşık %25) hastalarda da ortaya çıkabilir (95, 96). İAH genellikle progresif cilt tutulumu ile birlikte ilk 4 yılda ve anti-topoizomeras 1(anti-Scl-70) pozitif bireylerde daha sık olarak görülür (97). SSc ile ilişkili İAH'ın radyografik ve patolojik özellikleri tipik olarak fibrotik spesifik olmayan interstisyel pnömoni (NSIP) veya daha az sıklıkla olağan interstisyel pnömoni (UIP) veya

plöroparankimal fibroelastozdur (96, 98). SSc'de en sık görülen pulmoner hipertansiyon tipi Grup 1 PAH'dır. PAH tanısı sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 20 mmhg ve pulmoner kapiller kama basıncının ≤ 15 mmhg olarak ölçülmesi ile konur. SFT'de FVC/DLCO oranının $>1,6$ olması pulmoner hipertansiyonu düşündürür (93).

LcSSc, özellikle CREST sendromu olan hastalarda PAH daha ön planda görülmektedir (99) ve uzun yıllar sonra ortaya çıkar (100). Ancak PAH dcSSc hastalarında da görülebilmektedir. Antisentromer antikor pozitifliği daha yüksek PAH ile ilişkilidir (101). SSc'de görülebilen diğer akciğer bulguları; GÖRH'e bağlı aspirasyon pnömonisi, endobronşiyal telenjektazilere bağlı pulmoner hemoraji, obliteratif bronşiyolit, göğüs duvarı fibrozisine bağlı restriktif tipte ventilasyon defekti, spontan pnömotoraks, ilaca bağlı akciğer toksisitesi ve akciğer kanseridir.

4.1.5.6. Renal Tutulum

SSc'li hastaların %50 kadarında hafif proteinüri, yüksek serum kreatinini ve/veya hipertansiyon ile kendini gösteren böbrek hastalığı belirteçleri vardır (102), ancak bu bulguların çoğu SSc dışındaki nedenlere bağlanabilir. SSc'nin en ciddi renal tutulumu hastaların az bir kısmında ortaya çıkan skleroderma renal kriz (SRC)'dir. DcSSc'li hastaların % 5-20'sinde (103), LcSSc'li hastaların yalnızca %1-2'sinde görülür (104). SRC' de hipertansif kriz, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni, progresif oligürik akut böbrek hasarı, proteniüri ve mikroskobik hematüri gibi bulgular görülebilir (105). Patogenezinde interlobüler ve arkuat arterlerde obliteratif vaskülopati ve lümende daralma rol oynar, sonuçta renal kan akımında azalma, jukstaglomerüler apartta hiperplazi ve renin anjiyotensin aldosteron sisteminde aktivasyona neden olarak renal vazokonstriksiyonu artırır ve hipertansif krizle sonuçlanır (106). SRC için risk faktörleri; erkek cinsiyet, yaygın ve progresif cilt tutulumu (107), Anti RNA polimeraz III antikor pozitifliği (108), hastalık süresinin kısa olması, perikardit ve sol ventrikül yetmezliğine yol açan yeni kardiyak komplikasyonlar, yeni başlayan ve başka sebeple açıklanamayan anemi, kortikosteroid ve siklosporin kullanım öyküsüdür (109). Antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ile ilişkili glomerülonefrit, SSc'li hastaların %1'inden azında görülebilir (110).

4.1.5.7. Kardiyak Tutulum

Sistemik sklerozlu (SSc) hastaların yaklaşık %10-30'unda klinik gösteren kalp tutulumu görülmektedir (111). Ancak henüz klinik göstermeyen subklinik kardiyak tutulumun yaklaşık

%70 olduğu tahmin edilmektedir (112). SSc kalbin her 3 tabakasını ve iletim sistemini tutabilmektedir. SSc'nin hem sınırlı hem de yaygın kutanöz formlarında ortaya çıkabilirken, dcSSc olanlarda daha şiddetli olma eğilimindedir. SSc'de görülebilen kardiyak belirtiler; ileti liflerinde fibrozise bağlı taşiaritmiler ve ileti defektleri, kapak hastalıkları, miyokardiyal iskemi/koroner mikrovasküler hastalık, sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu, miyokardit, tekrarlayan vazospazm ve iskemi-reperfüzyon hasarı sonucu gelişen miyokardiyal fibrozis, sistolik ve diyastolik kalp yetmezliğidir (70). Hastalar başlangıçta elektrokardiyogram (EKG) ve transtorasik ekokardiyogram (EKO) ile takip edilir. Ambulatuvar EKG izleme, stres testi, kardiyak manyetik rezonans veya kalp kateterizasyonunu gibi ek kardiyak testler kardiyak tutulumu gösteren diğer yöntemlerdir (113).

4.1.5.8. Genitoüriner Sistem Tutulumu

SSc genel olarak erkeklerde hastalığın erken evrelerde de fark edilen erektil disfonksiyona sebep olabilir (114). Kadınlarda ise cinsel işlev bozukluğuna sebep olabilir. Gebelikte ise kardiyopulmoner tutulum alevlenebilir, skleroderma renal kriz gelişebilir (115).

4.1.5.9. Diğer Sistem Tutulumları

SSc'de mukoza ve tükürük bezlerindeki fibrozise bağlı kuru göz ve ağız kuruluğu görülebilir. Tiroid bezinde fibrozis ve anti-tiroid antikörler nedeniyle hipotiroidi gelişebilir (116). Nadir olarak santral sinir sistemi tutulabilir ve sensoriyal trigeminal nöropati gelişebilir.

4.1.6. Sistemik Skleroz Tanı Kriterleri

SSc için çeşitli sınıflandırma kriterleri geliştirilmiştir. Sınıflandırma kriterlerinde yer alan maddeler genellikle klinik bulgular ile örtüşür; fakat hastalığın heterojen olması nedeniyle resmi sınıflandırma kriterlerini karşılamayan hastalara da SSc tanısı konabilir. Son olarak Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ve Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği'nin (EULAR) ortak bir komitesi tarafından 2013 Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri geliştirilmiştir (117). Sınıflandırmada toplam puan her kategorideki maksimum puan eklenerek belirlenir ve Toplam puanı ≥ 9 olan hastalar SSc olarak sınıflandırılır (117).

Tablo 4.2. ACR / EULAR Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri 2013 (117)

Semptom	Alt semptom	Skor
Bilateral metakarpofalangeal eklem proksimalinde deri kalınlaşması		9
Yalnızca parmaklarda deri kalınlaşması (sadece yüksek olan değer dikkate alınır.)	Kabarık parmaklar (puffy fingers)	2
	Sklerodaktili (metakarpofalangeal eklemlerin distalinde fakat proksimal interfalangeal eklemlerin proksimalinde)	4
Parmak ucu lezyonları (sadece yüksek olan değer dikkate alınır.)	Parmak ucu ülserleri	2
	Parmak ucu pitting skar	3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleroskopi bulguları		2
Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve/veya interstisyel akciğer hastalığı	Pulmoner arteriyel hipertansiyon	2
	İnterstisyel akciğer hastalığı	2
Raynaud fenomeni		3
SSc ilişkili otoantikorlar (herhangi birinin varlığı)	Anti-sentromer Anti-topoizomeras I (Anti- scl-70) Anti- RNA polimeraz III	3

Tablo 4.3. SSc 2013 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerindeki semptomların tanımları (117)

Semptom	Tanım
Cilt kalınlaşması	Yaralanma, travma vb. bağlı olmayan cilt kalınlaşması veya sertleşmesi.
Kabarık parmaklar	Eklem kapsülünün normal sınırlarının ötesine uzanan, parmakların yumuşak doku kütlesinde yaygın, genellikle çukurlaşmayan bir artış. İnflamatuvar daktilit gibi diğer nedenlere bağlı değildir.
Parmak ucu ülserleri veya pitting skar	Travmaya ve eksojen sebeplere bağlı olmayan, proksimal interfalangeal eklemlerin distalinde veya yakınında ülser / yara izleri ve iskemi sonucu dijital uçlarda çöküntü alanları
Telenjektazi	Genellikle ellerde, dudaklarda ve ağzın içinde bulunan, iyi sınırlı, basmakla içine çöken ve basınç uygulanmadığında yavaş yavaş dolan, genişlemiş yüzeysel kan damarları.
Kapilleroskopi bulguları	Perikapiller kanama olsun veya olmasın kılcıl damarlarda genişleme ve/veya kılcıl kayıp.
Pulmoner arteriyel hipertansiyon	Sağ kalp kateterizasyonu ile tanı konulan pulmoner arteriyel hipertansiyon.
İnterstisyel akciğer hastalığı	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi veya akciğer radyografisinde görülen daha çok akciğerlerin baziler kısımlarında belirgin olan pulmoner fibroz veya oskültasyonda konjestif kalp yetmezliği gibi başka bir nedene bağlı olmayan "Velcro" rallerin olması.
Raynaud fenomeni	El parmaklarında ve sıklıkla ayak parmaklarında soğuğa maruz kalma veya emosyonel tepki olarak solgunluk, siyanoz, reaktif hiperemiden oluşan en az iki fazlı renk değişikliği veya tek fazlı solukluk olması.
SSc ile ilişkili otoantikorlar	Anti sentromer antikör varlığı ya da anti nükleer antikorun (ANA) sentromerik paterni varlığı, Anti Topoizomeras I(Anti-SCL-70) varlığı ya da Anti – RNA Polimeraz III varlığı

4.1.7. Sistemik Skleroz Tedavisi

SSc'de tedavi klinik belirtiler ve organ tutulumu göz önüne alınarak hastaya göre belirlenir. RP tedavisinde tedavinin hedefleri yaşam kalitesini iyileştirmek ve doku kaybını (yani ülserasyon, kangren) önlemektir. RP'de önlemler soğuktan korunma, vazokonstriktör ilaçlardan kaçınma ve sigarayı bırakmadır. Vazodilatör ilaçlardan dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerleri (Nifedipin, Diltiazem, Amlodipin), anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), alfa blokerler (prazosin), fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE-5) (sildenafil) , IV prostaglandinler, aspirin ve dipiridamol gibi antiagreganlar verilebilir. Dijital ülser iyileşmesinde IV prostaglandinler (IV iloprost) ve PDE-5 inhibitörleri kullanılabilir. İskemik dijital ülseri olan hastalarda endotelin reseptör antagonisti olan bosentan'ın yeni ülser gelişimini önlediği gösterilmiştir (118).

Glukokortikoidler dcSSc'de erken dönemdeki ağrı ve katılığı azaltmada etkilidir, cilt veya organ tutulumuna etkili değildir, renal kriz riskini artırdıkları için glukokortikoidlerin düşük dozlarda kısa süreli olarak kullanılması önerilmektedir.

İlerleyen ve yaygın cilt tutulumu olan hastalar için başlangıç tedavisi olarak metotreksat önerilmektedir (118).

Siklofosfamid İAH'nın ilerlemesini yavaşlatır ve cilt tutulumunda da etkili olduğu gösterilmiştir (119). Ritüksimab (120) ve mikofenolat mofetil (121) de cilt ve akciğer tutulumunda etkilidir. Antifibrotik ilaçlar olan pifnenidon (122) ve çoklu tirozin kinaz inhibitörü nintedanib (123) İAH tedavisinde kullanılabilir.

SSc hastalarında PAH tedavisinde endotelin reseptör antagonistleri, PDE-5 inhibitörleri ya da soluble guanilat siklaz aktivatörü riociguat önerilmektedir. Ciddi semptomatik PAH hastalarında intravenöz epoprostenol önerilmektedir (118).

SSc'de renal kriz tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) önerilmektedir.

GİS tutulumunda reflü semptomaları için proton pompa inhibitörü, intestinal motilitenin artırılması için metoklopromid, prokinetik ajanlar verilebilir (118).

4.1.8. Sistemik Skleroz Global Hastalık Aktivite Belirteçleri

SSc hastalarında cilt tutulum derecesi global hastalık aktivitesi hakkında bilgi verir.

4.1.8.1. Modifiye Rodnan Skin Score (mRSS)

SSc hastalarında cilt tutulumunun yaygınlığı ve genişliği “Modifiye Rodnan Skin Score (mRSS)” ile hesaplanmaktadır. On yedi vücut bölgesinde bu puanlama teker teker yapıp toplam puan hesaplanmaktadır. Bu vücut bölgeleri; yüz, göğüs ön duvarı, abdominal bölge ve vücudun sağ-sol yarısında parmaklar, el sırtı, ön kol, kol, kalçalar, bacaklar, ayak sırtıdır. mRSS puanlamasında cilt palpasyonla 0 ile 3 arasında puanlanmaktadır. 0: Normal cilt kalınlığı, 1: Hafif cilt kalınlığı, 2: Orta derecede cilt kalınlığı, 3: Şiddetli cilt kalınlığı, kalınlaşmış oynatılamayan cilt şeklindedir. Toplam skor 0 ile 51 arası değişmektedir (124, 125).

4.1.8.2. Medsger Hastalık Şiddeti Skoru

2003 yılında hastalığın ciddiyeti ve prognozunun değerlendirilmesi amacıyla Medsger hastalık şiddeti skoru tanımlanmıştır (126). Skorlamada 0=normal, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli, 4=son dönem hastalık olarak belirtilmiştir. Bu skorlamaya göre genel semptomlardan vücut ağırlığının <%5 kaybı, hematokritin <%37, hemoglobinin <12.3 gr/dl olması, periferik vasküler semptomlardan Raynaud’un olmaması, cilt semptomlarından toplam cilt kalınlığı puanının 0 olması, eklem/tendon bulgularından fleksiyonda parmak ucu-avuç içi mesafesinin 0-0.09 cm olması, proksimal kas gücünün normal olması, GİS bulgularının normal olması, DLCO ve FVC’nin %80’den fazla olması ve radyografik olarak fibrozisin olmaması, sPAB<35 mmhg olması, kardiyak olarak EKG’nin normal ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun >%50 olması, renal kriz öyküsünün olmaması ve serum kreatinin< 1.3 mg/dl olması durumunda hastalık şiddet skoru 0=normal olarak kabul edilmiştir.

Genel semptomlardan vücut ağırlığının>%20 kaybı, hematokritin< %25 , hemoglobinin <8.3 gr/dl olması, periferik vasküler semptomlardan dijital gangren olması, cilt semptomlarından toplam cilt kalınlığı puanının 40 ve üzerinde olması , eklem/tendon bulgularından fleksiyonda parmak ucu-avuç içi mesafesinin 5 cm ve üzerinde olması, şiddetli proksimal kas zayıflığı, GİS için hiperalimentasyon gerekliliği, AC’de DLCO ve FVC’nin %50’den az olması, sPAB>65 mmhg olması ve sürekli oksijen ihtiyacı, kardiyak olarak konjestif kalp yetmezliğinin ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun <%30 olması, renal kriz

öyküsü, serum Kreatinin >5 mg/dl ve diyaliz ihtiyacının olması ise 4=son dönem hastalık olarak kabul edilmiştir. Ara değerler ise 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli olarak kabul edilmiştir (126).

4.1.8.3.Valentini Hastalık Aktivite İndeksi

2017’de Avrupa Skleroderma Denemeleri ve Araştırma grubu (EUSTAR) tanımlanan aktivite belirteci ise Valentini Hastalık Aktivite İndeksi’dir (127). Bu indekse göre mRSS>14 olması 1 puan , skleroderma (parmaklarda yumuşak doku kütlesinde artış) 0,5 puan , Cilt semptomlarının önceki aya göre daha kötü-aynı-daha iyi şeklinde değişimleri 0-2 puan, Dijital nekroz (aktif dijital ülser) 1 puan, vasküler semptomların önceki aya göre daha kötü-aynı-daha iyi şeklinde değişimleri 0-0,5 puan, DLCO değerinin beklenenin yüzde 80’inden az olması 0,5 puan, periferik eklemlerde simetrik şişlik ve hassasiyet gibi artrit bulguları 0,5 puan, kardiyopulmoner semptomların (örn. Nefes darlığı) önceki aya göre daha kötü-aynı-daha iyi şeklinde değişimleri 0-2 puan, Westergreen yöntemiyle ölçülen eritrosit sedimentasyon hızının (ESH) >30 mm/h olması 1,5 puan, C3-C4 düşüklüğü / hipokomplementemi olması 1 puan olacak şekilde puanlama yapılmaktadır ve toplam puan ≥ 3 olması durumunda aktif hastalık düşünülmektedir (127).

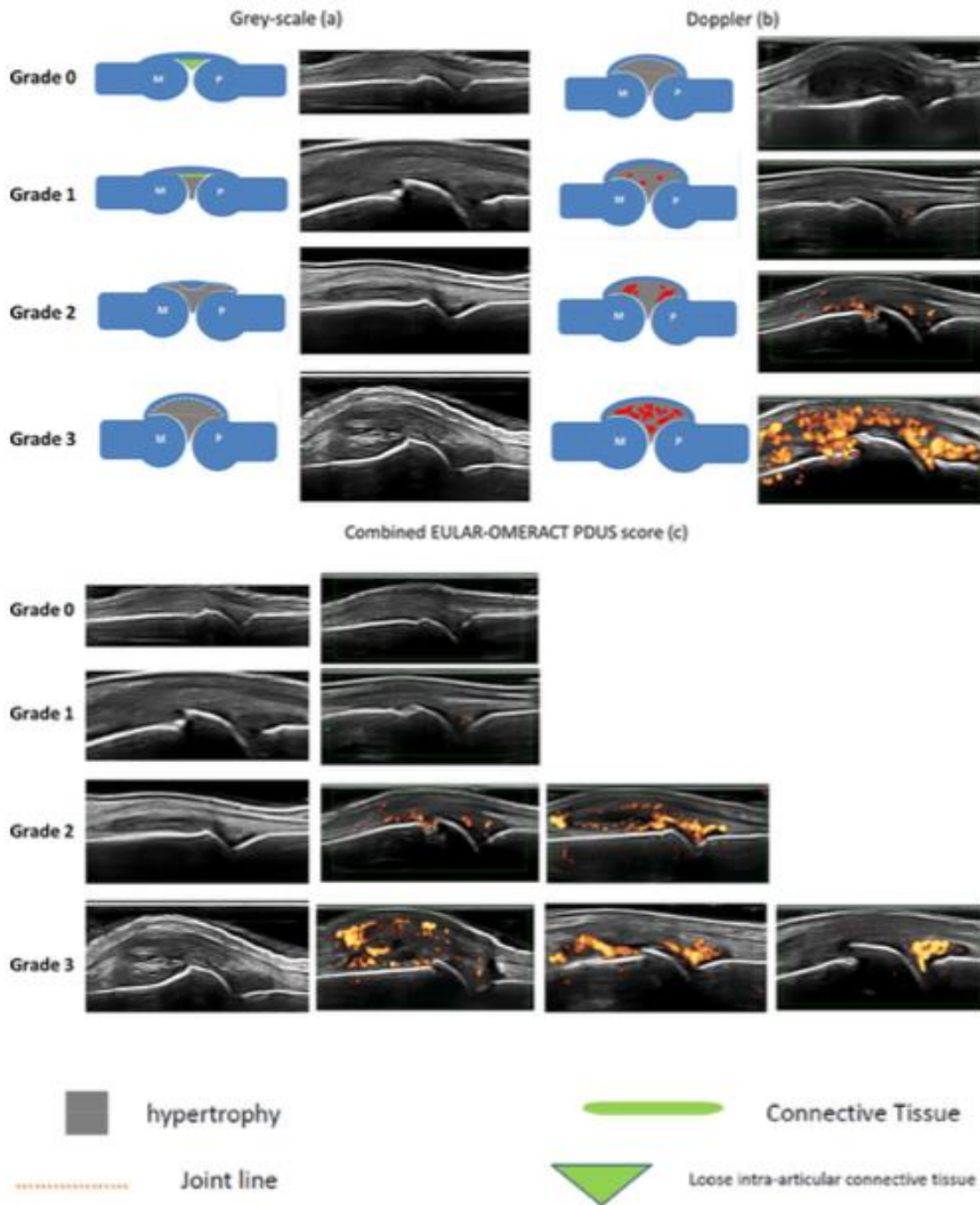
4.1.9. US ve Power Doppler Değerlendirmesi

Kas-iskelet sistemi ultrasonografisi (US) romatizmal bağ dokusu hastalıklarında eklem ve yumuşak doku tutulumunu, bunlarda olabilecek anormallikleri değerlendirmede faydalı, zararsız, noninvaziv ve nispeten düşük maliyetli bir tekniktir. US eklemlerin ve tendonların değerlendirilmesinde, sinovit, tenosinovit ve bursit gibi inflamatuvar lezyonların tespitinde, kemik değişikliklerinin ve kırık anormalliklerinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (128, 129). Power Doppler (PD) yönteminin kullanılması ise lokal vaskülaritenin incelenmesine ve patolojik hiperemi gibi aktif inflamasyon varlığının saptanmasına yardımcı olur (130, 131). USG ve PDUS değerlendirmeleri için 2017 yılında EULAR-OMERACT (Avrupa Romatizma Karşıtı Birliği- Romatolojide Sonuç Ölçümleri) US çalışma grubu tarafından standartize edilmiş ve fikir birliğine dayalı bir puanlama sistemi tanımlanmıştır (132).

Tablo 4.4. Romatoid artritte sinovitin derecelendirilmesi için EULAR-OMERACT kombine puanlama sistemi (132)

Derece 0: Normal eklem	Sinovyum içinde sinoviyal hipertrofiye(SH) ait gri skala ve PD sinyali yok.
Derece 1: Hafif sinovit	Derece 1 SH ve $\leq$ Derece 1 PD sinyali
Derece 2: Orta sinovit	Derece 2 SH ve $\leq$ Derece 2 PD sinyali veya Derece 1 SH ve Derece 2 PD sinyali
Derece 3: Şiddetli sinovit	Derece 3 SH ve $\leq$ Derece 3 PD sinyali veya Derece 1 veya 2 SH ve Derece 3 PD sinyali

SH: Sinoviyal hipertrofi, PD: Power doppler



Şekil 4.1. EULAR-OMERACT kombine skorlar şematik çizimleri ve US görüntüleri (132)

a, yalnızca Gri Skala(GS) için ayrı ayrı hipoekoik SH derecelerinin şematik çizimini ve karşılık gelen US görüntüsünü göstermektedir. Derece 0: efüzyon varlığından bağımsız olarak SH yok. Derece 1: minimal=M ve P kemik yüzeylerini birleştiren yatay çizgi seviyesine kadar efüzyonlu veya efüzyonsuz SH; Derece 2:orta=Eklem çizgisinin ötesine uzanan efüzyonlu veya efüzyonsuz ancak üst yüzeyi dış bükey (aşağıya doğru kavisli) veya eklem çizgisinin ötesine uzanan ancak üst yüzeyi düz olan hipertrofi SH. Derece 3:şiddetli=Eklem çizgisinin ötesine uzanan efüzyonlu veya efüzyonsuz SH ancak üst yüzeyi düz veya dışbükey (aşağıya doğru kavisli).

b, Doppler aktivitesi için derecelerin şematik çizimini ve karşılık gelen US görüntüsünü göstermektedir.

Derece 0: Yok= Doppler aktivitesi yok, Derece 1: minimal= en fazla üç tek Doppler noktası veya en fazla bir birleşik nokta ve iki tekli nokta veya en fazla iki birleşik nokta, Derece 2: orta= Derece 1'den daha büyük ancak toplam GS arka planında <%50 Doppler sinyalleri, Derece 3: şiddetli= Derece 2'den büyük- arka plan GS'nin >%50'si.

c, gri ölçekli SH ve PD sinyalini birleştiren PDUS sinoviti için EULAR-OMERACT skorunu göstermektedir.

Derece 0: Normal eklem= gri skalada saptanan SH yok ve PD sinyali yok (sinovyum içinde); Derece 1: minimal sinovit= Derece 1 SH ve $\leq$ Derece 1 PD sinyali; Derece 2: orta derecede sinovit= Derece 2 SH ve $\leq$ Derece 2 PD sinyali veya Derece 1 SH ve Derece 2 PD sinyali; Derece 3: şiddetli sinovit= Derece 3 SH ve $\leq$ Derece 3 PD sinyali veya Derece 1 veya 2 sinovyal hipertrofi ve Derece 3 PD sinyali.

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu çalışma ACR/EULAR 2013 kriterlerine göre sınıflandırılan sistemik sklerozlu (SSc) hastalarda ultrasonografi (US) ile el ve el bileği sinovit ve tenosinovitinin sıklığını tanımlamayı, elde edilen verileri sağlıklı kontrol grubu verileri ile karşılaştırmayı ve US bulgularının klinik muayene, biyolojik veriler ve organ tutulum ile ilişkisini araştırmayı amaçlayan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbni Sina Hastanesi'nde yapılan kesitsel, tek merkezli, basit tek kör bir çalışmadır.

5.2. Hasta Popülasyonu, Değişkenler ve İzlem Parametreleri

Araştırmamıza Şubat 2023-Eylül 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D. Romatoloji B.D. Kliniği – Polikliniği'nde takip edilen ACR/EULAR 2013 kriterlerine göre Sistemik Skleroz tanısı alan 50 hasta ve 50 Kontrol Grubu (Sağlıklı Gönüllü) dahil edildi (117). Ayrıca SSc hastaları Denton ve ark.'larının alt tip sınıflandırmasına göre dcSSc , lcSSc ve SSc-Sine Skleroderma alt tiplere ayrıldı (15). Çalışmaya dahil olan 2 hasta çok erken evre SSc (VEDOSS) olarak değerlendirildi (19, 20). Tenosinoviyal belirtilerden sorumlu diğer bağ dokusu hastalıklarının (RA, primer SS, SLE vb.) klinik özelliklerini içeren Sistemik Skleroz Overlap Sendrom alt tipine ait hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma hastalarının öncelikle, hastanın kişisel bilgilerini, hastalığın etiyolojik faktörlerini, hastanın subjektif semptomlarını ve medikal öyküsünü sorgulayan ayrıntılı bir tıbbi anamnezi alındı. Kontrol grubuna, araştırma grubuyla yaş ve cinsiyet olarak benzer sağlıklı gönüllüler dahil edildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1- 18 yaşından büyük olmaları
- 2- ACR/EULAR 2013 SSc tanı kriterlerini karşılamaları

Kontrol grubunun (Sağlıklı Gönüllüler) dahil edilme kriterleri:

- 1- 18 yaşından büyük olmaları
- 2- Başka otoimmün romatolojik hastalığa sahip olmamaları

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri:

- 1- 18 yaşından küçük olmaları
- 2- ACR/EULAR 2013 SSc tanı kriterlerini karşılamamaları
- 3- Sistemik Skleroz Overlap Sendrom alt tipine sahip olmaları
- 4- Çalışmaya katılmak istememeleri

Kontrol grubunun (Sağlıklı Gönüller) dışlanma kriterleri:

- 1- 18 yaşından küçük olmaları
- 2- Başka otoimmün romatolojik hastalığa sahip olmaları olarak belirlendi.

Çalışmaya katılan tüm gönüllülerin sosyodemografik özellikleri, boy ve kiloları, sigara öyküsü, ek hastalıkları, düzenli kullandıkları ilaçları kaydedildi. Ek olarak SSc tanılı gönüllülerin hastalık tanı yılı, aile öyküsü, SSc alt tipi, dijital ülser, pulmoner hipertansiyon, kalp yetmezliği, renal kriz öyküsü, interstisyel akciğer hastalığı öyküsü, pulmoner fonksiyonel test (SFT, DLCO) sonuçları, laboratuvar, eritrosit sedimentasyon hızı(ESH) ve CRP değerleri, ANA, Anti topoizomerez-1 antikoru (Anti SCL70), anti sentromer antikor ve diğer antikorları dosyalarından ve hastanenin elektronik bilgi sisteminden not edildi.

Sistemik sklerozlu hastalarda; hastalık başlangıç yaşı olarak Raynaud fenomeni hariç ilk semptom çıkış zamanı kabul edildi. İAH varlığı; sistemik skleroz ile ilişkili bilgisayarlı tomografi ile tespit edilmiş en az bir klasik akciğer bulgusu olması (örneğin subplevral opasite varlığı, interstisyel retiküler patern, bal peteği görünümü) olarak kabul edildi. Ekokardiyografide pulmoner arter sistolik basıncı ≥ 25 mmHg değer pulmoner hipertansiyondan şüphelenildi ve sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncının ≥ 20 mmhg ve pulmoner kapiller kama basıncı ≤ 15 mmhg olması PAH varlığı olarak kabul edildi. Kardiyak tutulum varlığı; eforla gelen nefes darlığı, çarpıntı ve göğüs ağrısı gibi semptomlarla beraber Elektrokardiyografide ve Ekokardiyografide anormal bulgular olması olarak kabul edildi. Renal kriz; akut renal yetmezlik veya proteinüri ile beraber şiddetli hızlı gelişen sistemik hipertansiyon olarak kabul edildi. Hastaların organlara özgü sistemik skleroz tutulumlarının varlığının değerlendirilmesi amacıyla geriye dönük olarak hastaların tıbbi kayıtlarından ve hastane elektronik bilgi sisteminden bilgisayarlı toraks tomografisi, EKO, EKG raporları incelendi. Hasta değerlendirme ve çalışmaya alma aşamasında rutin poliklinik kontrollerinde kayıtlı olan kan sayımı, idrar tahlili, eritrosit sedimentasyon hızı ve c-reaktif

protein, rutin biyokimya değerleri, indirekt immunfloresan yöntemi ile belirlenmiş ANA değerleri ve ekstraktable nükleer antijen uzun panel değerleri kullanıldı.

5.3. Ultrasonografi Muayeneleri

ACR/EULAR 2013 kriterlerine göre Sistemik Skleroz tanılı 50 (elli) hasta ve 50 (elli) kontrol grubu (sağlıklı gönüllü) olmak üzere toplam 100 (yüz) gönüllünün her iki el 2, 3, 4 ve 5. metakarpofalangeal (MCP), 2, 3, 4 ve 5. proksimal interfalangeal (PIP), 2, 3, 4 ve 5. distal interfalangeal (DIP) eklemleri ve el bileği eklemleri ultrasonografi ile değerlendirildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerden çalışma öncesi onam alındı.

Ultrasonografik inceleme, hastanemiz başhekimliği izniyle Ankara Üniversitesi Tıp Fakóltesi Fizik Tedavi Rehabilitasyon Anabilim dalı bünyesinde bulunan yüksek frekanslı lineer dizi problu (6-18 MHz), yüksek duyarlı ultrason ekipmanı GE markalı logio P5 Ultrasonografi Cihazı ile deneyimli çalışma katılımcısı İç Hastalıkları ve Romatoloji Uzmanı Uzm. Dr. Ahmet İLBAY tarafından yapıldı. PD sinyal aktivitesini değerlendirmek için önceden ayarlanmış ayarlar kullanıldı.

US değerlendirmesi kesitsel olarak, aynı odada, günün aynı saatinde, sabit sıcaklıkta yapıldı. Her US değerlendirmesi klinik muayene ve diğer hastalık özelliklerinden habersiz, aynı romatolog tarafından yapıldı. Ultrasonografi ile yukarıda bahsedilen eklemlerin palmar ve dorsal yüzlerinin longitudinal ve gerekirse aksiyal değerlendirmesi yapıldı.

Tüm alışma gönüllülerinin çalışmamızda bahsi geçen eklemleri EULAR-OMERACT kombine skorumaya sistemine uygun olarak sinoviyal ve tenosinoviyal açıdan US ve PDUS değerlendirmesine tabi tutuldu ve değerlendirmede aşağıda ayrıntılı olarak tarif edilen puanlama sistemi kullanıldı (132).

Ultrasonografik Değerlendirme

Kalitatif değerlendirme

Sinovyal efüzyon: var/ yok

Sinovyal hipertrofi: var/ yok

Tenosinovit: var /yok

Erozyon: var/ yok

Osteofit: var/ yok

Kalsinozis: var/ yok

Kantitatif değerlendirme

Sinovit skortlama

Gri skaladaki (GS) sinovit yarı kantitatif olarak

(0= yok, 1= hafif, 2= orta, 3= şiddetli sinovit) şu şekilde puanlandı:

Derece 1= eklem kapsülünün altında küçük bir hipoekoik/anekoik çizgi;

Derece 2= eklem alanına paralel yükseltilmiş eklem kapsülü; ve

Derece 3= eklem kapsülünün güçlü bir şekilde genişlemesi.

Tenosinovit skortlama

Gri skaladaki (GS) sinovit yarı kantitatif olarak

(0= yok, 1= hafif, 2= orta, 3= şiddetli sinovit) şu şekilde puanlandı:

Derece 1= eklem kapsülünün altında küçük bir hipoekoik/anekoik çizgi;

Derece 2= eklem alanına paralel yükseltilmiş eklem kapsülü; ve

Derece 3= eklem kapsülünün güçlü bir şekilde genişlemesi.

Power doppler skortlama

Sinovit ve Tenosinovit saptandığında, renkli Doppler kullanılarak inflamasyonun varlığı için ileri değerlendirme yapıldı.

Doppler sinyali aşağıdaki üç kategoride değerlendirildi:

Derece 0= eklem içi renk sinyali yok;

Derece 1= kan akış sinyalinin birkaç noktası;

Derece 2= 1. dereceden daha büyük bir alana sahip sürekli bir akış sinyali

Derece 3= 2. dereceden daha büyük bir alana sahip sürekli bir akış sinyali

5.4. İstatistiksel Analizler

Normal dağılan sürekli değişkenlerin ortalama, $\pm$ standart sapma, normal dağılmayan sürekli değişkenler ortanca ve çeyrekler arası uzaklık (%25-%75) olarak verildi. İkili gruplardaki sürekli değişkenler normal dağılıyorsa Student t-testi, normal dağılmıyorsa Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik veriler ki-kare testi veya Fisher'in exact testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel olarak p-değeri $<0,05$ anlamlı kabul edildi. Analizler IBM SPSS 21 (IBM, Chicago, IL) istatistiksel yazılımı kullanılarak yapıldı.

5.5. Etik Standartlar

Bu tek merkezli kesitsel çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan, 09.02.2023 tarihli İ02-55-23 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamızda Helsinki Bildirgesi etik kurallarına riayet edilmiştir.



6. BULGULAR

Şubat 2023-Eylül 2023 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Romatoloji Kliniği – Polikliniği’nde takipli olan Sistemik Skleroz tanılı 50 hasta ve sosyodemografik ve yaş olarak benzer özelliklere sahip 50 sağlıklı birey olmak üzere toplam 100 katılımcı çalışmaya alındı ve verileri kesitsel olarak değerlendirildi. Sistemik skleroz hastalarının klinik, laboratuvar ve sosyodemografik, klinik, laboratuvar ve serolojik özellikleri Tablo– 6.1, 6.2 ve 6.3’te gösterildi.

Çalışmaya dahil edilen 50 SSc hastasının 41’i (%82) kadın, 9’u(%18) erkekti. SSc hastalarının yaş ortalaması $53,7 \pm 12,1$ olarak tespit edildi. Hastaların eğitim durumu değerlendirildiğinde 4’ü (%8) okur yazar değil, 5’i (%10) okur yazar, 19’u (%38) ilköğretim mezunu, 3’ü (%6) ortaokul mezunu, 11’i (%22) lise mezunu, 8’i (%16) üniversite mezunu olarak tespit edildi (**Tablo 6.1**).

Tablo 6.1. Sistemik skleroz hastalarının sosyodemografik özellikleri

	Sistemik skleroz hastaları (n=50)
Demografik veriler	
Cinsiyet, kadın†	41 (82)
Yaş, yıl*	$53,7 \pm 12,1$
Eğitim Durumu †	
Okur-yazar değil	4 (8)
Okuryazar	5 (10)
İlkokul	19 (38)
Ortaokul	3 (6)
Lise	11 (22)
Üniversite	8 (16)

† Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

*Veriler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verildi.

SSc hastalarının ilk Raynaud fenomeni dışı semptomdan bu yana ortalama hastalık süresi 7,4 yıl (çeyrekler arası aralık- ÇAA 8,3) olarak saptandı. Hastalar kendi içinde lcSSc, dcSSc, VEDOSS ve SSc- sine skleroderma olarak alt gruplara ayrılarak değerlendirildi. Hastaların 33’ü (%66) lcSSc, 12’si (%24) dcSSc, 2’si (%4) VEDOSS ve 3’ü (%6) SSc- sine skleroderma

alt grup özelliklerine sahip olduğu tespit edildi. Hastaların ortalama boyu 160 cm (ÇAA 8), ortalama kilosu 65,5 (ÇAA 20) kg, ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 25 kg/cm² (ÇAA 8,4) olarak saptandı.

Hastaların sigara kullanımı sorgulandığında 34'ünün (%68) hayat boyu hiç sigara içmediği, 8'inin (%16) daha önce sigara kullanıp bıraktığı (ex-smoker) ve 8'inin (%16) aktif olarak sigaraya içicisi olduğu tespit edildi. Hastaların 1'inin (%2) sosyal içici olarak alkol kullandığı tespit edildi.

Hastaların klinik özellikleri incelendiğinde 50 SSc hastasının 50'sinde (%100) Raynaud fenomeni, 18'inde (%36) artralji, 11'inde (%22) dijital ülser, 22'sinde (%44) akciğer tutulumu (interstisyel akciğer hastalığı), 5'inde (%10) pulmoner hipertansiyon, 3'ünde (%6) pulmoner arteriyel hipertansiyon saptandı. Hastalarda kardiyak tutulum ve skleroderma renal krizi öyküsü olmadığı görüldü.

Hastalarda hastalık aktivite ölçütleri kullanılarak yapılan değerlendirmede mRSS ortalama değeri 7,5 (ÇAA 13), Valentini hastalık aktivite skoru ortalama değeri 1 (ÇAA 1,5), Medsger hastalık şiddeti skoru ortalama değeri 4 (ÇAA 5) olarak saptandı.

Hastaların SSc'ye eşlik eden ek hastalıkları incelendiğinde 10 hastada (%20) hipertansiyon, 6 hastada (%12) Tip 2 diyabetes mellitus, 3 hastada (%6) hiperlipidemi, 3 hastada (%6) primer biliyer siroz, 5 hastada (%10) hipotiroidi, 1 hastada (%2) astım, 1 hastada (%2) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 2 hastada (%4) kronik venöz yetmezlik, 3 hastada (%6) osteoporoz, 2 hastada (%4) kardiyak aritmiler, 1 hastada (%2) kalp kapak hastalıkları, 1 hastada (%2) malignite (akciğer adenokanseri), 1 hastada (%2) idiyopatik pulmoner fibrozis, 2 hastada (%4) serebrovasküler hastalık ve 1 hastada (%2) epilepsi olduğu görüldü.

Hastaların SSc tedavisi için kullandıkları ilaçlar incelendiğinde ise 35'inin (%70) kalsiyum kanal blokerleri, 29'unun (%58) asetilsalisilik asit, 19'unun (%38) hidroksiklorokin, 15'inin (%30) düşük doz glukokortikoid, 15'inin (%30) mikofenolat mofetil, 10'unun (%20) kolşisin, 8'inin (%16) fosfodiesteraz 5 inhibitörleri, 8'inin (%16) prostosiklin analogları, 7'sinin (%14) pentoksifilin, 6'sının (%12) endotelin reseptör antagonistleri, 1'inin nonsteroid anti inflamatuvar ilaç, 4'ünün (%8) metotreksat, 2'sinin (%4) azariopürin, 2'sinin (%4) nintedanib, 1'inin (%2) siklofosfamid, 1'inin (%2) ritüksimab kullandığı saptandı (**Tablo 6.2**).

Tablo 6.2. Sistemik skleroz hastalarının klinik özellikleri

		Sistemik skleroz hastaları (n=50)
Hastalık süresi, yıl*		7,4 [8,3]
Sistemik skleroz sınıflandırması†		
	lcSSc	33 (66)
	dcSSc	12 (24)
	VEDOSS	2 (4)
	SSc-sineskleroderma	3 (6)
Boy, cm*		160 [8]
Kilo, kg*		65,5 [20]
VKİ, kg/cm ² *		25 [8,4]
Sigara kullanımı†		
	Hiç içmemiş	34 (68)
	Ex-smoker	8 (16)
	Aktif içici	8 (16)
Alkol kullanımı†		1 (2)
Klinik özellikler†		
Raynaud fenomeni		50 (100)
Artralji		18 (36)
Dijital ülser		11 (22)
İnterstisyel akciğer hastalığı		22 (44)
Pulmoner hipertansiyon		5 (10)
Pulmoner arteriyel hipertansiyon		3 (6)
Kardiyak tutulum		0
Skleroderma renal kriz öyküsü		0
Hastalık aktivite ölçütleri		
mRSS*		7,5 [13]
Valentini hastalık aktivite skoru*		1 [1,5]
Medsger hastalık şiddeti skoru*		4 [5]
Ek hastalıklar†		
Hipertansiyon		10 (20)
Tip 2 Diyabetes Mellitus		6 (12)
Hiperlipidemi		3 (6)
Primer Biliyer Siroz		3 (6)
Hipotiroidi		5 (10)
Astım		1 (2)
Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı		1 (2)
Kronik Venöz Yetmezlik		2 (4)
Osteoporoz		3 (6)
Kardiyak Aritmiler		2 (4)

Kalp kapak hastalıkları	1 (2)
Malignite (Akciğer Adenokanseri)	1 (2)
İdiyopatik Pulmoner Fibrozis	1 (2)
Serebrovasküler Hastalık	2 (4)
Epilepsi	1 (2)
Kullanılan tedaviler†	
Kalsiyum kanal blokerleri	35 (70)
Asetilsalisilik asit	29 (58)
Hidroksiklorokin	19 (38)
Glukokortikoid	15 (30)
Mikofenolat mofetil	15 (30)
Kolşisin	10 (20)
Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri	8 (16)
Prostosiklin analogları	8 (16)
Pentoksifilin	7 (14)
Endotelin reseptör antagonistleri	6 (12)
NSAİİ	1 (2)
Metotreksat	4 (8)
Azatiopürin	2 (4)
Nintedanib	2 (4)
Siklofosfamid	1 (2)
Ritüksimab	1 (2)

† Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verildi.

SSc hastalarının laboratuvar ve serolojik özelliklerine bakıldığında ortanca C-reaktif Protein (CRP) değeri 2,5 mg/L (ÇAA 5,8) olarak saptandı. CRP >5 mg/L olan hasta sayısı 14 (%28) olarak görüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ortanca değeri ise 11 mm/saat (ÇAA 11) olarak saptandı. ANA pozitifliği 50 (%100) olmak üzere tüm hastalarda mevcuttu. SSc ile ilişkili antikorlardan anti- topoizomeraz 1(Anti-SCL70) pozitifliği 18 hastada (%36), anti-CENP-B pozitifliği 21 hastada (%42) saptandı. Diğer antikorlardan anti- RNPSM pozitifliği 2 hastada (%4), anti- SSA pozitifliği 10 hastada (%20), anti-SSB pozitifliği 4 hastada (%8), anti-PMSCl pozitifliği 4 hastada (%8), anti- Jo1 pozitifliği 1 hastada (%2), anti- Nükleozom pozitifliği 1 hastada (%2), anti- Histon pozitifliği 1 hastada (%2), anti- Ribozomal P pozitifliği 3 hastada (%6), anti- DSF70 pozitifliği 1 hastada (%2) ve anti- Ku pozitifliği 2 hastada (%4) saptandı. Hastalarda anti- SM, anti- PCNA, anti- dsDNA ve anti- Mi2 pozitifliği saptanmadı (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Sistemik skleroz hastalarının laboratuvar ve serolojik özellikleri

	Sistemik skleroz hastaları (n= 50)
C-reaktif protein, mg/L*	2,5 [5,8]
C-reaktif protein> 5 mg/L†	14 (28)
Eritrosit sedimentasyon hızı, mm/saat*	11 [11]
ANA pozitifliği†	50 (100)
Anti-SCL70 pozitifliği†	18 (36)
Anti-CENP-B pozitifliği†	21 (42)
Anti-RNPSM pozitifliği†	2 (4)
Anti-SM pozitifliği†	0
Anti-SSA pozitifliği†	10 (20)
Anti-SSB pozitifliği†	4 (8)
Anti-PMSCl pozitifliği†	4 (8)
Anti-jol pozitifliği†	1 (2)
Anti-PCNA pozitifliği†	0
Anti-dsDNA pozitifliği†	0
Anti-nükleozom pozitifliği†	1 (2)
Anti-histon pozitifliği†	1 (2)
Anti-ribozomal P pozitifliği†	3 (6)
Anti-DFS70 pozitifliği†	1 (2)
Anti-mi2 pozitifliği†	0
Anti-ku pozitifliği†	2 (4)

† Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

*Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verildi.

SSc hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılmasında 50 SSc'li hastanın 41'i (%82) kadın, 9'u (%18) erkek ve 50 sağlıklı kontrol grubunun 41'i (%82) kadın, 9'u (%18) erkek olduğu görüldü. SSc'li hastaların yaş ortalaması $53,7 \pm 12,1$ yıl ve sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması $53 \pm 12,2$ olarak saptandı. İki grup cinsiyet ve yaş açısından benzerdi. SSc hastalarının ortanca boyu 160 cm (ÇAA 8), sağlıklı kontrol grubunun ortanca boyu 164,5 cm (ÇAA 11) olarak saptandı. SSc hastalarının ortanca kilosu 65,5 kg (ÇAA 20), sağlıklı kontrol grubunun ortanca kilosu 72 kg (ÇAA 16) olarak saptandı. SSc hastalarının ortanca VKİ değeri 25 kg/cm^2 (ÇAA 8,4), sağlıklı kontrol grubunun ortanca VKİ değeri $27,6 \text{ kg/cm}^2$ (ÇAA 6,5) olarak saptandı. İki grup arasında ortanca boy, ortanca kilo ve ortanca VKİ değeri karşılaştırılması sağlıklı kontrol lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla **p= 0.021**,

p= 0.001 ve **p= 0.013**). SSc hastalarının 24'ünde (%48), sağlıklı kontrol grubunun ise 6'sında (%12) ultrasonografi (US) ile herhangi bir eklemden sinovit, SSc hastalarının 19'unda (%38), sağlıklı kontrol grubunun ise 1'inde (%2) US ile herhangi bir eklemden sinoviyal hipertrofi ve SSc hastalarının 22'sinde (%44), sağlıklı kontrol grubunun ise 5'inde (%10) US ile herhangi bir eklemden tenosinovit saptandı. İki grup arasında sinovit, sinoviyal hipertrofi ve tenosinovit varlığı SSc'li hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla **p< 0.001**, **p< 0.001** ve **p< 0.001**). İki grup arasında osteofit varlığı açısından oransal olarak farklılık saptandı; fakat hem erozyon hem de osteofit varlığı istatistiksel olarak iki grupta da benzerdi. SSc hastalarının 7'inde (%14) kalsinozis bulgusu görülürken sağlıklı kontrol grubunda ise hiçbir hastada saptanmadı. İki grup arasında kalsinozis varlığı SSc'li hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p< 0.012**) (Tablo 6.4).

Tablo 6.4. Sistemik skleroz ve sağlıklı kontrol grubunun karşılaştırılması

	Sistemik Skleroz N=50	Sağlıklı Kontrol N=50	p
Cinsiyet, kadın†	41 (82)	41 (82)	>0.999¥
Yaş, yıl *	53,7±12,1	53±12,2	0.786β
Boy, cm²	160 [8]	164,5 [11]	0.021**
Kilo, kg²	65,5 [20]	72 [16]	0.001**
VKİ, kg/cm²²	25 [8,4]	27,6 [6,5]	0.013**
Sinovit†	24 (48)	6 (12)	<0.001¥
Sinovyal hipertrofi†	19 (38)	1 (2)	<0.001¥
Tenosinovit†	22 (44)	5 (10)	<0.001¥
Erozyon†	1 (2)	0	>0.999*
Osteofit†	36 (72)	27 (54)	0.062¥
Kalsinozis†	7 (14)	0	0.012*

† Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

* Veriler ortalama ve standart sapma olarak verildi.

² Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verildi.

¥ Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır.

β Student T testi uygulanmıştır.

* Fisher Exact Testi uygulanmıştır.

** Mann Whitney U testi yapılmıştır.

SSc hastalarına yapılan el ve el bileği eklem US bulgularına (sinovit, sinoviyal hipertrofi, tenosinovit, erozyon, osteofit, kalsinozis bulguları) eklem tutulum sıklığı açısından bakıldığında sağ el bileğinde 8 (%16), sağ el 2. metakarpofalangeal eklemde (MCP) 2 (%4), sağ el 3. MCP'de 3 (%6), sağ el 4. MCP'de 1 (%2), sağ el 5. MCP'de 2 (%4), sağ el 2. proksimal interfalangeal eklemde (PİP) 1 (%2), sağ el 3. PİP'te 1 (%2), sağ el 4. PİP'te 1 (%2), sağ el 5. PİP'te 2 (%4), sağ el 2. distal interfalangeal eklemde (DİP) 1 (%2) hastada, sol el bileğinde 15 (%30), sol el 2. MCP'de 2 (%4), sol el 3. MCP'de 3 (%6), sol el 4. MCP'de 5 (%10), sol el 5. MCP'de 1 (%2), sol el 3. PİP'te 1 (%2) ve sol el 5. DİP'te 1 (%2) hastada sinovit bulgusu saptandı. Sağ el bileğinde 9 (%18), sağ el 3. MCP'de 2 (%4) ve sağ el 2. PİP'te 1 (%2) hastada, sol el bileğinde 12 (%24), sol el 3. MCP'de 1 (%2), sol el 4. MCP'de 3 (%6), sol el 5. MCP'de 1 (%2), sol el 2. PİP'te 1 (%2), sol el 4. PİP'te 1 (%2), ve sol el 5. DİP'te 1 (%2) hastada sinoviyal hipertrofi bulgusu saptandı. Sağ el bileğinde 16 (%32), sağ el 4. MCP'de 1 (%2), sağ el 5. MCP'de 1 (%2), sağ el 2. PİP'te 1 (%2), sağ el 3. PİP'te 1 (%2) ve sağ el 5. DİP'te 1 (%2) hastada ve sol el bileğinde 14 (%28), sol el 2. MCP'de 1 (%2), sol el 3. MCP'de 3 (%6), sol el 4. MCP'de 3 (%6), sol el 5. MCP'de 2 (%4), sol el 2. PİP'te 1 (%2) ve sol el 2. DİP'te 1 (%2) hastada tenosinovit bulgusu saptandı. El ve el bileği eklem USG bulgularında bakılan erozyon bulgusu sadece sol el 5. DİP'te 1 hastada (%2) görüldü. Sağ el 2. MCP'de 3 (%6), sağ el 3. MCP'de 2 (%4), sağ el 4. MCP'de 1 (%2), sağ el 5. MCP'de 1 (%2), sağ el 2. PİP'te 5 (%10), sağ el 3. PİP'te 6 (%12), sağ el 5. PİP'te 8 (%16), sağ el 2. DİP'te 24 (%48), sağ el 3. DİP'te 19 (%38), sağ el 4. DİP'te 16 (%32), sağ el 5. DİP'te 20 (%40), sol el 2. MCP 2 (%4), sol el 3. MCP 1 (%2), sol el 2. PİP'te 3 (%6), sol el 3. PİP'te 4 (%8), sol el 4. PİP'te 3 (%6), sol el 5. PİP'te 7 (%14), sol el 2. DİP'te 22 (%44), sol el 3. DİP'te 19 (%38), sol el 4. DİP'te 18 (%36) ve sol el 5. DİP'te 23 (%46) hastada osteofit bulgusu saptandı. Sağ el 2. MCP'de 1 (%2), sağ el 3. PİP'te 1 (%2), sağ el 2. DİP'te 1 (%2), sağ el 3. DİP'te 2 (%4), sağ el 5. DİP'te 1 (%2), sol el bileğinde 1 (%2), sol el 2. MCP'de 1 (%2), sol el 3. MCP'de 1 (%2), sol el 2. PİP'te 1 (%2), sol el 2. DİP'te 1 (%2), sol el 3. DİP'te 2 (%4) ve sol el 5. DİP'te 1 (%2) hastada kalsinozis bulgusu saptandı. Geride kalan çalışmamızda değerlendirilen diğer eklemlerde sinovit, sinoviyal hipertrofi, tenosinovit, erozyon, osteofit ve kalsinozis bulgusuna rastlanılmadı (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. Sistemik skleroz hastalarının el US bulguları (n=50)

	Sinovit	Sinovyal hipertrofi	Tenosinovit	Erozyon	Osteofit	Kalsinozis
Sağ el bileği	8 (16)	9 (18)	16 (32)	0	0	0
Sağ 2.MCP	2 (4)	0	0	0	3 (6)	1 (2)
Sağ 3.MCP	3 (6)	2 (4)	0	0	2 (4)	0
Sağ 4.MCP	1 (2)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
Sağ 5.MCP	2 (4)	0	1 (2)	0	1 (2)	0
Sağ 2.PİP	1 (2)	1 (2)	1 (2)	0	5 (10)	0
Sağ 3.PİP	1 (2)	0	1 (2)	0	6 (12)	1 (2)
Sağ 4.PİP	1 (2)	0	0	0	0	0
Sağ 5.PİP	2 (4)	0	0	0	8 (16)	0
Sağ 2.DİP	1 (2)	0	0	0	24 (48)	1 (2)
Sağ 3.DİP	0	0	0	0	19 (38)	2 (4)
Sağ 4.DİP	0	0	0	0	16 (32)	0
Sağ 5.DİP	0	0	1 (2)	0	20 (40)	1 (2)
Sol el bileği	15 (30)	12 (24)	14 (28)	0	0	1 (2)
Sol 2.MCP	2 (4)	0	1 (2)	0	2 (4)	1 (2)
Sol 3.MCP	3 (6)	1 (2)	3 (6)	0	1 (2)	1 (2)
Sol 4.MCP	5 (10)	3 (6)	3 (6)	0	0	0
Sol 5.MCP	1 (2)	1 (2)	2 (4)	0	0	0
Sol 2.PİP	0	1 (2)	1 (2)	0	3 (6)	1 (2)
Sol 3.PİP	1 (2)	0	0	0	4 (8)	0
Sol 4.PİP	0	1 (2)	0	0	3 (6)	0
Sol 5.PİP	0	0	0	0	7 (14)	0
Sol 2.DİP	0	0	1 (2)	0	22 (44)	1 (2)
Sol 3.DİP	0	0	0	0	19 (38)	2 (4)
Sol 4.DİP	0	0	0	0	18 (36)	0
Sol 5.DİP	1 (2)	1 (2)	0	1 (2)	23 (46)	1 (2)

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

SSc tanılı, el US ile bakılan eklemlerde sinovit bulgusu saptanan hastalarda sinovit şiddetlerine bakıldığında sağ el bileğinde saptanan sinovitin 7'sinin (%14) hafif, 1'inin (%2) orta şiddette, sağ el 2.MCP'de saptanan sinovitin 2'sinin (%4) hafif şiddette, sağ el 3.MCP'de saptanan sinovitin 2'sinin (%4) hafif şiddette, 1'inin (%2) orta şiddette, sağ el 4.MCP'de saptanan sinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette, sağ el 5.MCP'de saptanan sinovitin 2'sinin (%4) hafif şiddette, sağ el 2.PİP'te saptanan sinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette, sağ el 3.PİP'te saptanan sinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette, sağ el 4.PİP'te saptanan sinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette, sağ el 5.PİP'te saptanan sinovitin 2'sinin (%4) hafif şiddette ve sağ el 2.DİP'te saptanan sinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette olduğu gözlemlendi.

Sol el bileğinde saptanan sinovitin 14'ünün (%28) hafif, 1'inin (%2) orta şiddette, sol el 2.MCP'de saptanan sinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette, 1'inin (%2) orta şiddette, sol el 3.MCP'de saptanan sinovitin 3'ünün (%6) hafif şiddette, sol el 4.MCP'de saptanan sinovitin 5'inin (%10) hafif şiddette, sol el 5.MCP'de saptanan sinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette, sol el 3.PİP'te saptanan sinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette ve sol el 5.DİP'te saptanan sinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette olduğu gözlemlendi (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. Sistemik skleroz hastalarının el US' de sinovit şiddeti bulguları (n=50)

	Sinovit		
	Hafif	Orta	Şiddetli
Sağ el bileği	7 (14)	1 (2)	0
Sağ 2.MCP	2 (4)	0	0
Sağ 3.MCP	2 (4)	1 (2)	0
Sağ 4.MCP	1 (2)	0	0
Sağ 5.MCP	2 (4)	0	0
Sağ 2.PİP	1 (2)	0	0
Sağ 3.PİP	1 (2)	0	0
Sağ 4.PİP	1 (2)	0	0
Sağ 5.PİP	2 (4)	0	0
Sağ 2.DİP	1 (2)	0	0
Sağ 3.DİP	0	0	0
Sağ 4.DİP	0	0	0
Sağ 5.DİP	0	0	0
Sol el bileği	14 (28)	1 (2)	0
Sol 2.MCP	1 (2)	1 (2)	0
Sol 3.MCP	3 (6)	0	0
Sol 4.MCP	5 (10)	0	0
Sol 5.MCP	1 (2)	0	0
Sol 2.PİP	0	0	0
Sol 3.PİP	1 (2)	0	0
Sol 4.PİP	0	0	0
Sol 5.PİP	0	0	0
Sol 2.DİP	0	0	0
Sol 3.DİP	0	0	0
Sol 4.DİP	0	0	0
Sol 5.DİP	1 (2)	0	0

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

SSc tanılı, el US ile bakılan eklemlerde tenosinovit bulgusu saptanan hastalarda tenosinovit şiddetlerine bakıldığında sağ el bileğinde saptanan tenosinovitin 13'ünün (%26) hafif, 3'ünün (%6) orta şiddette, sağ el 4.MCP'de saptanan tenosinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette, sağ el 5.MCP'de saptanan tenosinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette, sağ el 2.PİP'te

saptanan tenosinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette, sağ el 3.PİP'te saptanan tenosinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette ve sağ el 5.DİP'te saptanan tenosinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette, sol el bileğinde saptanan tenosinovitin 14'ünün (%28) hafif şiddette, sol el 2.MCP'de saptanan tenosinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette, sol el 3.MCP'de saptanan tenosinovitin 3'ünün (%6) hafif şiddette, sol el 4.MCP'de saptanan tenosinovitin 3'ünün (%6) hafif şiddette, sol el 5.MCP'de saptanan tenosinovitin 2'sinin (%4) hafif şiddette, sol el 2.PİP'te saptanan tenosinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette ve sol el 2.DİP'te saptanan tenosinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette olduğu gözlemlendi (Tablo 6.7).

Tablo 6.7. Sistemik skleroz hastalarının el US' de tenosinovit şiddeti bulguları (n=50)

	Tenosinovit		
	Hafif	Orta	Şiddetli
Sağ el bileği	13 (26)	3 (6)	0
Sağ 2.MCP	0	0	0
Sağ 3.MCP	0	0	0
Sağ 4.MCP	1 (2)	0	0
Sağ 5.MCP	1 (2)	0	0
Sağ 2.PİP	1 (2)	0	0
Sağ 3.PİP	1 (2)	0	0
Sağ 4.PİP	0	0	0
Sağ 5.PİP	0	0	0
Sağ 2.DİP	0	0	0
Sağ 3.DİP	0	0	0
Sağ 4.DİP	0	0	0
Sağ 5.DİP	1 (2)	0	0
Sol el bileği	14 (28)	0	0
Sol 2.MCP	1 (2)	0	0
Sol 3.MCP	3 (6)	0	0
Sol 4.MCP	3 (6)	0	0
Sol 5.MCP	2 (4)	0	0
Sol 2.PİP	1 (2)	0	0
Sol 3.PİP	0	0	0
Sol 4.PİP	0	0	0
Sol 5.PİP	0	0	0
Sol 2.DİP	1 (2)	0	0
Sol 3.DİP	0	0	0
Sol 4.DİP	0	0	0
Sol 5.DİP	0	0	0

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

SSc tanılı, el USG ile sinovit saptanan eklemlerde Power Doppler sinyali bulgusu olan hastalarda sinovit PD sinyal şiddetlerine bakıldığında sağ el bileğinde saptanan sinovitin 1'inin (%2) hafif, 1'inin (%2) orta şiddette PD sinyali bulgusu, sağ el 2.PİP'te saptanan sinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette PD sinyali bulgusu, sol el bileğinde saptanan sinovitin 2'sinin (%4) hafif şiddette, 1'inin (%2) orta şiddette PD sinyali bulgusu, sol el 4.MCP'de saptanan sinovitin 1'inin (%2) orta şiddette PD sinyali bulgusu olduğu gözlemlendi (Tablo 6.8).

Tablo 6.8. Sistemik skleroz hastalarının el US'de sinovit Power Doppler bulguları (n=50)

	Sinovit		
	Hafif	Orta	Şiddetli
Sağ el bileği	1 (2)	1 (2)	0
Sağ 2.MCP	0	0	0
Sağ 3.MCP	0	0	0
Sağ 4.MCP	0	0	0
Sağ 5.MCP	0	0	0
Sağ 2.PİP	1 (2)	0	0
Sağ 3.PİP	0	0	0
Sağ 4.PİP	0	0	0
Sağ 5.PİP	0	0	0
Sağ 2.DİP	0	0	0
Sağ 3.DİP	0	0	0
Sağ 4.DİP	0	0	0
Sağ 5.DİP	0	0	0
Sol el bileği	2 (4)	1 (2)	0
Sol 2.MCP	0	0	0
Sol 3.MCP	0	0	0
Sol 4.MCP	0	1 (2)	0
Sol 5.MCP	0	0	0
Sol 2.PİP	0	0	0
Sol 3.PİP	0	0	0
Sol 4.PİP	0	0	0
Sol 5.PİP	0	0	0
Sol 2.DİP	0	0	0
Sol 3.DİP	0	0	0
Sol 4.DİP	0	0	0
Sol 5.DİP	0	0	0

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

SSc tanılı, el USG ile tenosinovit saptanan eklemlerde Power Doppler sinyali bulgusu olan hastalarda tenosinovit PD sinyal şiddetlerine bakıldığında sağ el bileğinde saptanan tenosinovitin 4'ünün (%8) hafif, 3'ünün (%6) orta şiddette PD sinyali, sağ el 5.DİP'te saptanan

tenosinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette PD sinyali, sol el bileğinde saptanan tenosinovitin 2'sinin (%4) hafif şiddette, 1'inin orta şiddette (%2) Power Doppler sinyali, sol el 4.MCP'de saptanan tenosinovitin 1'inin (%2) orta şiddette, Sol el 5.MCP'de saptanan tenosinovitin 1'inin (%2) orta şiddette, Sol el 2.PİP'te saptanan tenosinovitin 1'inin (%2) orta şiddette ve sol el 2.DİP'te saptanan tenosinovitin 1'inin (%2) hafif şiddette PD sinyali bulgusu olduğu gözlemlendi (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. Sistemik skleroz hastalarının el US'de tenosinovit Power doppler bulguları (n=50)

	Tenosinovit		
	Hafif	Orta	Şiddetli
Sağ el bileği	4 (8)	3 (6)	0
Sağ 2.MCP	0	0	0
Sağ 3.MCP	0	0	0
Sağ 4.MCP	0	0	0
Sağ 5.MCP	0	0	0
Sağ 2.PİP	0	0	0
Sağ 3.PİP	0	0	0
Sağ 4.PİP	0	0	0
Sağ 5.PİP	0	0	0
Sağ 2.DİP	0	0	0
Sağ 3.DİP	0	0	0
Sağ 4.DİP	0	0	0
Sağ 5.DİP	1 (2)	0	0
Sol el bileği	2 (4)	1 (2)	0
Sol 2.MCP	0	0	0
Sol 3.MCP	0	0	0
Sol 4.MCP	0	1 (2)	0
Sol 5.MCP	0	1 (2)	0
Sol 2.PİP	0	1 (2)	0
Sol 3.PİP	0	0	0
Sol 4.PİP	0	0	0
Sol 5.PİP	0	0	0
Sol 2.DİP	1 (2)	0	0
Sol 3.DİP	0	0	0
Sol 4.DİP	0	0	0
Sol 5.DİP	0	0	0

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

SSc ve sağlıklı kontrol grubunun el bileği, MCP, PİP ve DİP eklemlerindeki US bulguları karşılaştırıldığında SSc'li hastaların 19'unda (%38), sağlıklı kontrol grubunun ise 1'inde (%2) sağ veya sol el bileği ekleminde sinovit bulgusu saptandı. SSc'li hastaların

16'sında (%32) US ile sağ veya sol el bileği ekleminde sinoviyal hipertrofi bulgusu saptanmasına rağmen sağlıklı kontrol grubunda sinoviyal hipertrofi hiçbir bireyde saptanmadı. SSc'li hastaların 20'sinde (%40), sağlıklı kontrol grubunun ise 3'ünde (%6) US ile sağ veya sol el bileği ekleminde tenosinovit bulgusu saptandı. İki grup arasında US ile sağ veya sol el bileği ekleminde sinovit, sinoviyal hipertrofi ve tenosinovit saptanması açısından yapılan karşılaştırma SSc tanılı hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$ ve $p<0.001$).

SSc'li hastaların sağ veya sol el 2-3-4-5. MCP eklemleri değerlendirildiğinde 9'unda (%18), sağlıklı kontrol grubunun ise 5'inde (%10) US ile sinovit, SSc'li hastaların 3'ünde (%6), sağlıklı kontrol grubunun ise 1'inde (%2) US ile sinoviyal hipertrofi, SSc'li hastaların 5'inde (%10), sağlıklı kontrol grubunun ise 1'inde (%2) US ile tenosinovit bulgusu saptandı. İki grup US ile bu eklemlerde sinovit, sinoviyal hipertrofi ve tenosinovit saptanması açısından benzer olarak görüldü.

SSc'li hastaların sağ veya sol el 2-3-4-5. PİP eklemleri değerlendirildiğinde 4'ünde (%8), US ile sinovit bulgusu, SSc'li hastaların 1'inde (%2) US ile sinoviyal hipertrofi bulgusu ve SSc'li hastaların 2'sinde (%4), US ile tenosinovit bulgusu saptanmasına rağmen sağlıklı kontrol grubunda hiçbir bireyde sinovit, sinoviyal hipertrofi ve tenosinovit bulgusuna rastlanılmadı. İki grup arasında US ile bu eklemlerde sinovit, sinoviyal hipertrofi ve tenosinovit saptanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

SSc'li hastaların sağ veya sol el 2-3-4-5. DİP eklemleri değerlendirildiğinde 2'sinde (%4) US ile sinovit, SSc'li hastaların 1'inde (%2), US ile sinoviyal hipertrofi bulgusu saptanmasına rağmen sağlıklı kontrol grubunda hiçbir bireyde sinovit ve sinoviyal hipertrofi bulgusuna rastlanılmadı. Yine SSc'li hastaların 1'inde (%2), sağlıklı kontrol grubunun ise 2'sinde (%4) US ile tenosinovit bulgusu saptandı. İki grup arasında US ile bu eklemlerde sinovit, sinoviyal hipertrofi ve tenosinovit saptanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. Sistemik skleroz ve sağlıklı kontrollerin el bileği, MCP, PİP ve DİP eklemlerindeki US bulgularının karşılaştırılması

	Sinovit		Sinovyal hipertrofi		Tenosinovit	
	SSc n=50	Sağlıklı kontrol n=50	SSc n=50	Sağlıklı kontrol n=50	SSc n=50	Sağlıklı kontrol n=50
El bileği eklemi	19 (38)	1 (2)	16 (32)	0	20 (40)	3 (6)
	p <0.001*		p<0.001*		p<0.001*	
MCP	9 (18)	5 (10)	3 (6)	1 (2)	5 (10)	1 (2)
	p=0.249*		p=0.617**		p=0.204**	
PİP	4 (8)	0	1 (2)	0	2 (4)	0
	p=0.117**		p>0.999**		p=0.495**	
DİP	2 (4)	0	1 (2)	0	1 (2)	2 (4)
	p=0.495**		p>0.999**		p>0.999**	

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

*Ki-kare testi

**Fisher's kesinlik testi

Sistemik skleroz ve sağlıklı kontrol gruplarında USG ile sağ ve sol el bileği, 2-3-4-5. MKF'ler, DİF'ler ve PİF'ler dahil olmak üzere bakılan eklemlerde saptanan sinovit ve tenosinovitin şiddetleri açısından yapılan karşılaştırmada SSc'li hastaların sağ ve sol el bileği, sağ ve sol el MCP, PİP ve DİP eklemlerinde 22 (%44) hafif şiddette sinovit, sağlıklı kontrol grubunun ise sağ ve sol el bileği, sağ ve sol el MCP, PİP ve DİP eklemlerinde 9 (%18) hafif şiddette sinovit olduğu gözlemlendi. İki grup arasında US ile tüm eklemlerde saptanan hafif şiddette sinovit sıklığı SSc tanılı hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p<0.001**). SSc'li hastaların sağ ve sol el bileği, sağ ve sol el MCP, PİP ve DİP eklemlerinde 3 (%6) orta-ağır şiddette sinovit olduğu tespit edildi, sağlıklı kontrol grubunda ise sağ ve sol el bileği, sağ ve sol el MCP, PİP ve DİP eklemlerinde orta-ağır şiddette sinovite rastlanılmadı. İki grup arasında US ile tüm eklemlerde orta-ağır şiddette sinovit saptanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

US ile SSc'li hastaların tüm eklemlerinde 19 (%38) hafif şiddette tenosinovit, sağlıklı kontrol grubunda ise 4 (%8) hafif şiddette tenosinovit olduğu gözlemlendi. İki grup arasında US ile bahsedilen tüm eklemlerde saptanan hafif şiddette tenosinovit sıklığı SSc tanılı hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p<0.001**). US ile SSc'li hastaların tüm eklemlerinde 5 (%10) orta-ağır şiddette tenosinovit, sağlıklı kontrol grubunun sağ ve sol el bileği, sağ ve sol el MCP, PİP ve DİP eklemlerinde ise 1 (%2) orta-ağır şiddette tenosinovit olduğu tespit edildi.

İki grup arasında US ile bahsedilen tüm eklemlerde orta-ağır şiddette tenosinovit saptanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. Sistemik skleroz ve sağlıklı kontrol gruplarında sinovit ve tenosinovitin şiddetinin karşılaştırılması

	Sistemik skleroz n=50	Sağlıklı kontrol n=50	p
Sinovyal efüzyon			
Hafif	22 (44)	9 (18)	<0.001*
Orta-ağır	3 (6)	0	0.242**
Tenosinovit			
Hafif	19 (38)	4 (8)	<0.001*
Orta-ağır	5 (10)	1 (2)	0.204**

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

* Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır.

**Fisher Exact Testi uygulanmıştır.

Sistemik skleroz ve sağlıklı kontrol gruplarında USG ile sağ ve sol el bileği, 2-3-4-5. MKF'ler, DİF'ler ve PİF'ler dahil olmak üzere bakılan eklemlerde saptanan sinovit ve tenosinovitin Power doppler (PD) şiddetleri açısından yapılan karşılaştırmada SSc hastalarında sağ ve sol el bileği, sağ ve sol el MCP, PİP ve DİP eklemlerinden sinovit mevcut olanlarında 3 (%6) hafif şiddette PD sinyali, sağlıklı kontrol grubunda ise 1 (%2) hafif şiddette PD sinyali saptandı. SSc hastalarında sağ ve sol el bileği, sağ ve sol el MKP, PİP ve DİP eklemlerinden sinovit mevcut olanlarında 3 (%6) orta-ağır şiddette PD sinyali gözlemlendi, sağlıklı kontrol grubunda ise orta-ağır şiddette PD sinyali hiçbir hastada gözlenmedi. Toplam olarak SSc'li hastalarda sağ ve sol el bileği, sağ ve sol el MCP, PİP ve DİP eklemlerinden sinoviyal efüzyon mevcut olanlarında 6 (%12), sağlıklı kontrol grubunda ise 1 (%2) PD sinyali tespit edildi. İki grup USG ile sinovit varlığı tespit edilen eklemlerde hafif şiddette ve orta-ağır PD sinyali saptanması ve bu eklemlerde PD sinyali saptanması açısından benzer olarak görüldü.

SSc hastalarında bahsedilen eklemlerden tenosinovit mevcut olanlarında 6 (%12) hafif şiddette PD sinyali, sağlıklı kontrol grubunda ise 4 (%8) hafif PD sinyali, SSc hastalarında bahsedilen eklemlerden tenosinovit mevcut olanlarında 4 (%8) orta-ağır şiddette PD sinyali, sağlıklı kontrol grubunda ise 1 (%2) orta-ağır şiddette PD sinyali, toplamda SSc'li hastalarda tüm eklemlerde tenosinovit mevcut olanlarında 10 (%20), sağlıklı kontrol grubunda ise 5 (%10) PD sinyali gözlemlendi. İki grup arasında US ile tenosinovit varlığı tespit edilen eklemlerde hafif ve orta-ağır PD sinyali ve bu eklemlerde PD sinyali saptanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6.12).

Tablo 6.12. Sistemik skleroz ve sağlıklı kontrol gruplarında sinovyal efüzyon ve tenosinovitteki power doppler şiddetlerinin karşılaştırılması

	Sistemik skleroz n=50	Sağlıklı kontrol n=50	p
Sinovyal efüzyon PD			
Hafif	3 (6)	1 (2)	0.617*
Orta-ağır	3 (6)	0	0.242*
Tüm PD varlığı	6 (12)	1 (2)	0.112*
Tenosinovit PD			
Hafif	6 (12)	4 (8)	0.505**
Orta-ağır	4 (8)	1 (2)	0.362*
Tüm PD varlığı	10 (20)	5 (10)	0.161**

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

*Fisher Exact Testi uygulanmıştır.

**Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır.

Sistemik sklerozlu, dcSSc (12 hasta) ve lcSSc (33 hasta) olarak sınıflandırılan hastaların her iki el bileği, 2-3-4-5. MCP, PİP ve DİP eklemlerinin US bulgularının karşılaştırılmasında dcSSc'li hastaların bahsi geçen tüm eklemlerin 6'sında (%50) , lcSSc'li hastaların ise bahsi geçen tüm eklemlerin 15'inde (%45,5) sinovit, dcSSc'li hastaların bahsi geçen tüm eklemlerin 4'ünde (%33,3), lcSSc'li hastaların ise bahsi geçen tüm eklemlerin 13'ünde (%45,5) sinoviyal hipertrofi ve dcSSc'li hastaların bahsi geçen tüm eklemlerin 7'sinde (%58,3), lcSSc'li hastaların ise bahsi geçen tüm eklemlerin 13'ünde (%39,4) tenosinovit bulgusu saptandı. İki grup arasında US ile bahsedilen tüm eklemlerde sinovit, sinoviyal hipertrofi ve tenosinovit saptanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. DcSSc'li hastaların bahsi geçen tüm eklemlerin 1'inde (%2) erozyon bulgusu bulgusu, lcSSc'li hastalarda ise hiçbir eklemdede erozyon bulgusu saptanmadı. DcSSc'li hastaların bahsi geçen tüm eklemlerin 8'inde (%66,7), lcSSc'li hastaların ise bahsi geçen tüm eklemlerin 24'ünde (%72,7) osteofit ve dcSSc'li hastaların bahsi geçen tüm eklemlerin 1'inde (%8,3), lcSSc'li hastaların ise bahsi geçen tüm eklemlerin 6'sında (%18,2) kalsinozis bulgusu bulgusu saptandı. İki grup arasında USG ile bahsedilen tüm eklemlerde erozyon, osteofit ve kalsinozis saptanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6.13).

Tablo 6.13. DcSSc ve lcSSc hastalarının US bulgularının karşılaştırılması

	dcSSc N=12	lcSSc N=33	p
Sinovit	6 (50)	15 (45,5)	0.787*
Sinovyal hipertrofi	4 (33,3)	13 (39,4)	>0.999**
Tenosinovit	7 (58,3)	13 (39,4)	0.258*
Erozyon	1 (8,3)	0	0.267**
Osteofit	8 (66,7)	24 (72,7)	0.721**
Kalsinozis	1 (8,3)	6 (18,2)	0.655**

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

*Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır.

**Fisher Exact Testi uygulanmıştır.

DcSSc (12 hasta) ve lcSSc (33 hasta) alt gruplarına ait SSc hastalarının sağ ve sol el bileği, sağ ve sol el MCP, PİP ve DİP eklemlerindeki US bulgularının karşılaştırılmasında dcSSc'li hastaların sağ ve sol el bileği eklemının 3'ünde (%25), lcSSc'li hastaların sağ ve sol el bileği eklemının 13'ünde (%39,4) sinovit, dcSSc'li hastaların sağ ve sol el bileği eklemının 1'inde (%8,3), lcSSc'li hastaların sağ ve sol el bileği eklemının 13'ünde (%39,4) sinoviyal hipertrofi ve dcSSc'li hastaların sağ ve sol el bileği eklemının 7'sinde (%58,3), lcSSc'li hastaların sağ ve sol el bileği eklemının 11'inde (%33,3) tenosinovit bulgusu gözlemlendi.

DcSSc'li hastaların sağ ve sol el 2-3-4-5. MCP eklemlerinde 2 (%16,7), lcSSc'li hastaların aynı eklemlerinde 6 (%18,2) sinovit, dcSSc'li hastaların aynı eklemlerinde 2 (%16,7), lcSSc'li hastaların 1 (%3) sinoviyal hipertrofi ve dcSSc'li hastaların aynı eklemlerinde 2 (%16,7), lcSSc'li hastaların ise 3 (%9,1) tenosinovit bulgusu olduğu gözlemlendi.

DcSSc'li hastaların sağ ve sol el 2-3-4-5. PİP eklemlerinde 2 (%16,7), lcSSc'li hastaların aynı eklemlerinde 2 (%6,1) sinovit, dcSSc'li hastaların aynı eklemlerinde 1 (%8,3) sinoviyal hipertrofi bulgusu gözlemlendi, lcSSc'li hastaların bahsi geçen eklemlerin hiçbirinde sinoviyal hipertrofi saptanmadı. DcSSc'li hastalarda aynı eklemlerin hiçbirinde tenosinovit saptanmadı, lcSSc'li hastaların ise aynı eklemlerinde 2 (%6,1) tenosinovit bulgusu gözlemlendi.

DcSSc'li hastaların sağ ve sol el 2-3-4-5. DİP eklemlerinde 1 (%8,3), lcSSc'li hastalarda aynı eklemlerde 1 (%3) sinovit, dcSSc'li hastalarda aynı eklemlerde 1 (%8,3) sinoviyal hipertrofi bulgusu gözlemlendi; fakat lcSSc'li hastaların sağ ve sol el 2-3-4-5. DİP sinoviyal hipertrofi bulgusuna rastlanılmadı. DcSSc'li hastalarda aynı eklemlerin hiçbirinde tenosinovit saptanmadı, lcSSc'li hastalarda ise 1 (%3) tenosinovit gözlemlendi. İki grup arasında sağ ve sol el

bileğinde, sağ ve sol el 2-3-4-5. MCP eklemlerinde, sağ ve sol el 2-3-4-5. PİP eklemlerinde, sağ ve sol el 2-3-4-5. DİP eklemlerinde sinovit, sinoviyal hipertrofi ve tenosinovit saptanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. dcSSc ve lcSSc hastalarının el bileği, MCP, PİP ve DİP eklemlerindeki US bulgularının karşılaştırılması

	Sinovit		Sinovyal hipertrofi		Tenosinovit	
	dcSSc n=12	lcSSc n=33	dcSSc n=12	lcSSc n=33	dcSSc n=12	lcSSc n=33
El bileği eklemi	3 (25)	13 (39,4)	1 (8,3)	13 (39,4)	7 (58,3)	11 (33,3)
	p=0.491**		p=0.070**		p=0.175**	
MKP	2 (16,7)	6 (18,2)	2 (16,7)	1 (3)	2 (16,7)	3 (9,1)
	p>0.999**		p=0.169**		p=0.598**	
PİP	2 (16,7)	2 (6,1)	1 (8,3)	0	0	2 (6,1)
	p=0.286**		p=0.267**		p>0.999**	
DİP	1 (8,3)	1 (3)	1 (8,3)	0	0	1 (3)
	p=0.467**		p=0.267**		p>0.999**	

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

**Fisher's Exact Testi

DcSSc (12 hasta) ve lcSSc (33 hasta) alt gruplarına ait SSc hastalarında US ile sağ ve sol el bileği, sağ ve sol el MCP, PİP ve DİP eklemlerinde saptanan sinovyal efüzyon ve tenosinovit şiddetleri açısından yapılan karşılaştırmada dcSSc'li hastalarda bu eklemlerde hafif şiddette sinoviyal efüzyon görülmezken lcSSc'li hastalarda bu eklemlerde 3 (%9,1) hafif şiddette sinoviyal efüzyon, dcSSc'li hastalarda bu eklemlerde 1 (%8,3) orta-ağır şiddette sinoviyal efüzyon varken lcSSc'li hastalarda bu eklemlerde 1 (%3) orta-ağır şiddette sinoviyal efüzyon , dcSSc'li hastalarda bu eklemlerde 6 (%50) hafif şiddette tenosinovit, lcSSc'li hastalarda bu eklemlerde 12 (%36,4) hafif şiddette tenosinovit, dcSSc'li hastalarda bu eklemlerde 2 (%16,7) orta-ağır şiddette tenosinovit, lcSSc'li hastalarda ise aynı eklemlerde 2 (%6,1) orta-ağır şiddette tenosinovit olduğu gözlemlendi. İki grup USG ile bahsi geçen eklemlerde saptanan hafif şiddette sinovit, orta-ağır şiddette sinovit, hafif şiddette tenosinovit ve orta-ağır şiddette tenosinovit bulgusu açısından benzerdi (Tablo 6.15).

Tablo 6.15. dcSSc ve lcSSc hastalarının sinovyal efüzyon ve tenosinovitin şiddetinin karşılaştırılması

	dcSSc n=12	lcSSc n=33	p
Sinovyal efüzyon			
Hafif	0	3 (9,1)	0.553**
Orta-ağır	1 (8,3)	1 (3)	0.467**
Tenosinovit			
Hafif	6 (50)	12 (36,4)	0.499**
Orta-ağır	2 (16,7)	2 (6,1)	0.286**

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

**Fisher Exact Testi

DcSSc (12 hasta) ve lcSSc (33 hasta) ile takipli SSc hastalarında US ile sağ ve sol el bileği, sağ ve sol el MCP, PIP ve DIP eklemlerinde saptanan sinovyal efüzyon ve tenosinovitin Power doppler şiddetleri ve sıklıkları açısından yapılan karşılaştırmada dcSSc’li hastalarda bu eklemlerde sinoviyal efüzyon saptananlarda hafif şiddette power Doppler sinyali görülmezken lcSSc’li hastalarda bu eklemlerde 3 (%9,1) hafif şiddette power Doppler aktivitesine sahip sinoviyal efüzyon, dcSSc’li hastalarda bu eklemlerde 1 (%8,3) orta-ağır şiddette, lcSSc’li hastalarda bu eklemlerde 1 (%3) orta-ağır şiddette power Doppler aktivitesine sahip sinoviyal efüzyon, tüm power Doppler şiddetleri göz önüne alındığında DcSSc’li bu eklemlerde toplam 1 (%8,3), lcSSc’li hastalarda aynı eklemlerde toplam 4 (%12,1) Power Doppler aktivitesine sahip sinoviyal efüzyon bulgusu saptandı. İki grup arasında USG ile bahsi geçen eklemlerde saptanan hafif ve orta-ağır şiddette power Doppler aktivitesine sahip sinoviyal efüzyon ve tüm şiddetler göz önüne alındığında power Doppler aktivitesine sahip sinoviyal efüzyon bulgusu açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Aynı eklemler göz önüne alındığında dcSSc’li hastalarda tenosinovit saptananlarda 1 (%8,3) hafif şiddette Power Doppler, lcSSc’li hastalarda ise 4 (%12,1) hafif şiddette power Doppler aktivitesine sahip tenosinovit, dcSSc’li hastalarda 2 (%16,7) orta-ağır şiddette, lcSSc’li hastalarda ise 2 (%6,1) orta-ağır şiddette Power Doppler aktivitesine sahip tenosinovit gözlemlendi. DcSSc’li hastalarda bu eklemlerde toplam 3 (%25), LcSSc’li hastalarda ise toplam 6 (%18,2) Power Doppler aktivitesine sahip tenosinovit saptandı. İki grup USG ile aynı eklemlerde hafif ve orta-ağır şiddette Power Doppler aktivitesine sahip tenosinovit ve tüm şiddetler göz önüne alındığında Power Doppler aktivitesine sahip tenosinovit bulgusu açısından benzer olarak görüldü (Tablo 6.16).

Tablo 6.16. dcSSc ve lcSSc hastalarının sinovyal efüzyon ve tenosinovitteki power doppler şiddetlerinin karşılaştırılması

	dcSSc n=12	lcSSc n=33	p
Sinovyal efüzyon PD			
Hafif	0	3 (9,1)	0.553**
Orta-ağır	1 (8,3)	1 (3)	0.467**
Tüm PD varlığı	1 (8,3)	4 (12,1)	>0.999**
Tenosinovit PD			
Hafif	1 (8,3)	4 (12,1)	>0.999**
Orta-ağır	2 (16,7)	2 (6,1)	0.286**
Tüm PD varlığı	3 (25)	6 (18,2)	0.682**

Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

**Pearson Ki-kare testi uygulanmıştır.

USG ile Sinovit saptanan (24 hasta) ve saptanmayan (26 hasta) SSc hastalarının demografik, klinik, serolojik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılmasında sinoviti olmayan 26 hastanın yaş ortalaması $49,2 \pm 13,5$, sinoviti olan 24 hastanın yaş ortalaması $58,3 \pm 8,4$ olarak gözlemlendi. USG ile sinovit saptanan ve saptanmayan hastalarda yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p = 0.007**). Sinoviti olmayan hastaların ortalama hastalık süresi 7,4 yıl (ÇAA 8) ve 21'inin (% 80,6) kadın, sinoviti olan hastaların ortalama hastalık süresi 5,4 yıl (ÇAA 9,3) ve 20'sinin (% 83,3) kadın olduğu gözlemlendi. USG ile sinovit saptanan ve saptanmayan hastalar hastalık süresi ve cinsiyet açısından benzerdi.

Sistemik skleroz alt gruplarına göre yapılan karşılaştırılmada sinoviti olmayan hastaların 18'inin (% 69,2) lcSSc, 6'sının (% 23,1) dcSSc, 1'inin (% 3,8) VEDOSS ve 1'inin (% 3,8) SSc-sine skleroderma, sinoviti olan hastaların 15'inin (% 62,5) lcSSc, 6'sının (% 25) dcSSc, 1'inin (% 4,2) VEDOSS ve 2'sinin (% 8,3) SSc-sine skleroderma alt tipine ait olduğu görüldü. İki grup arasında lcSSc, dcSSc, VEDOSS ve SSc-sine skleroderma alt tiplerinin saptanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Sinoviti olmayan hastaların ortalama boyu 160 cm (ÇAA 8), ortalama kilosu 66,5 kg (ÇAA 23) ve ortalama VKİ $26,5 \text{ kg/cm}^2$ (ÇAA 5.8), sinoviti olan hastaların ise ortalama boyu 160 cm (ÇAA 7), ortalama kilosu 64,5 kg (ÇAA 21) ve ortalama VKİ $26,9 \text{ kg/cm}^2$ (ÇAA 7.2) olarak gözlemlendi. USG ile sinovit saptanan ve saptanmayan hastalarda boy, kilo ve VKİ açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Sigara kullanımı açısından bakıldığında sinoviti olmayan hastaların 16'sının (% 61,5) hiç sigara içmediği, 5'inin (%19,2) exsmoker olduğu, 5'inin (%19,2) aktif içici ve 1'inin (% 3,8) alkol kullanım öyküsü olduğu görüldü. Sinoviti olan hastaların ise 18'inin (% 75) hiç sigara içmediği, 3'ünün (% 12,5) exsmoker olduğu ve 3'ünün (% 12,5) aktif içici ve hiçbirinin alkol kullanım öyküsünün olmadığı olduğu görüldü. İki grup arasında sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Klinik özellikler açısından bakıldığında sinoviti olmayan hastaların 8'inde (% 30,8) artralji, 4'ünde (% 15,4) dijital ülser, 12'sinde (% 46,2) interstisyel akciğer hastalığı, 1'inde (% 3,8) pulmoner hipertansiyon, sinoviti olan hastaların ise 15'unda (% 41,7) artralji, 7'sinde (% 29,2) dijital ülser, 10'unda (% 41,7) interstisyel akciğer hastalığı, 4'ünde (% 16,7) pulmoner hipertansiyon bulgusu mevcuttu. Sinoviti olmayan hastalarda pulmoner arteriyel hipertansiyon bulgusu saptanmazken, sinoviti olan hastaların ise 3'ünde (%12,5) pulmoner arteriyel hipertansiyon bulgusu mevcuttu. Her iki grupta da kardiyak tutulum ve skleroderma renal kriz bulgusu hiçbir hastada saptanmadı. İki grup arasında artralji, dijital ülser, interstisyel AC hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalık aktivite ölçütleri açısından yapılan karşılaştırmada sinoviti olmayan hastaların mRSS ortanca değeri 7 (CAA 14), Valentini hastalık şiddeti skoru ortanca değeri 1 (CAA 1,5), Medsger hastalık şiddeti skoru ortanca değeri 3 (CAA 5) olarak, sinoviti olan hastaların ise mRSS ortanca değeri 7 (CAA 14) , Valentini hastalık şiddeti skoru ortanca değeri 1 (CAA 1,4) ve Medsger hastalık şiddeti skoru ortanca değeri 4 (CAA 5) olarak gözlendi. İki grup mRSS değeri, Valentini hastalık şiddeti skoru ve Medsger hastalık şiddeti skoru açısından benzerdi.

SSc hastalığı için kullanılan tedaviler açısından yapılan karşılaştırmada sinoviti olmayan hastaların 21'inin (%80,8), sinoviti olan hastaların 14'ünün (%58,2) kalsiyum kanal blokleri kullandığı, sinoviti olmayanların 14'ünün (%53,8) ve sinoviti olanların 15'inin (%62,5) asetilsalisilik asit kullandığı, sinoviti olmayanların 6'sının (%23,1) ve sinoviti olanların 13'ünün (%54,2) hidroksiklorokin kullandığı, sinoviti olmayanların 5'inin (%19,2) ve sinoviti olanların 10'unun (%41,7) düşük doz glukokortikoid kullandığı, sinoviti olmayanların 7'sinin (%26,9) ve sinoviti olanların 8'inin (%33,3) mikofenolat mofetil kullandığı, sinoviti olmayanların 4'ünün (%15,4) ve sinoviti olanların 6'sının (%25) kolşisin kullandığı, sinoviti olmayanların 3'ünün (%11,5) ve sinoviti olanların 5'inin (%20,8) fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinden birini kullandığı, sinoviti olmayanların 4'ünün (%15,4) ve sinoviti olanların

4'ünün (%16,7) prostosiklin analogları kullandığı, sinoviti olmayanların 3'ünün (%11,5) ve sinoviti olanların 4'ünün (%16,7) pentoksifilin kullandığı, Sinoviti olmayan hastaların 2'sinin (%7,7), sinoviti olanların 4'ünün (%16,7) endotelin reseptör antagonistlerinden birini kullandığı, sinoviti olmayanların hiçbirinin NSAİİ kullanmadığı ve sinoviti olanların 1'inin (%4,2) NSAİİ kullandığı, sinoviti olmayanların 4'ünün (%15,4) methotreksat kullandığı ve sinoviti olanların ise hiçbirinin kullanmadığı, sinoviti olmayanların 2'sinin (%7,7) azatiopürin kullandığı ve sinoviti olan hastaların hiçbirinin kullanmadığı, sinoviti olmayanların 1'inin (%3,8) ve sinoviti olanların ise 1'inin (%4,2) nintedanib kullandığı, sinoviti olmayanların hiçbirinin siklofosfamid kullanmadığı ve sinoviti olanların 1'inin (%4,2) siklofosfamid kullandığı, sinoviti olmayanların 1'inin (%3,8) ritüksimab kullandığı ve sinoviti olanların ise hiçbirinin kullanmadığı görüldü. İki grup arasında kalsiyum kanal blokleri kullanımı açısından oransal olarak farklılık ve hidroksiklorokin kullanımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (**p = 0.024**). Diğer ilaçların kullanımı iki grup arasında benzer olarak görüldü.

Serolojik bulgular açısından yapılan karşılaştırmada ANA pozitifliği sinoviti olmayan 26 hasta ve sinoviti olan 24 hasta olmak üzere 50 SSc hastasında da saptandı. Sinoviti olmayan hastaların 8'inde (%30,8) ve sinoviti olan hastaların 10'unda (%41,7) Anti SCL70 pozitifliği, sinoviti olmayan hastaların 9'unda (%34,6) ve sinoviti olan hastaların 12'sinde (%50) Anti CENP-B pozitifliği olduğu görüldü. İki grup Anti-SCL70 ve Anti-CENP-B pozitifliği açısından benzerdi.

Laboratuvar bulguları ile yapılan karşılaştırmada sinoviti olmayan hastaların 4'ünde (%15,4) ve sinoviti olan hastaların 10'unda (%41,7) CRP> 5 mg/L olarak, sinoviti olmayan hastaların ortalama ESH değeri 7 mm/saat (ÇAA 7) ve sinoviti olan hastaların ortalama ESH değeri 13,5 mm/saat (ÇAA 18) olarak saptandı. İki grup arasında CRP> 5 mg/L olması ve ESH değeri açısından sinoviti olan hastalar lehine istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (sırasıyla **p = 0.039** ve **p = 0.025**). Sinoviti olmayan hastaların ortalama CRP değeri 1,2 mg/L (ÇAA 3,4), sinoviti olan hastaların ortalama CRP değeri 3,65 mg/L (ÇAA 7,9) olarak saptandı. İki grup arasında CRP değeri açısından oransal olarak farklılık görüldü; fakat istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 6.17).

Tablo 6.17. Sinoviti olan ve olmayan SSc hastalarının demografik, klinik, serolojik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Sinovit yok N=26	Sinovit var N=24	p
Yaş, yıl (ort±ss)	49,2±13,5	58,3±8,4	0.007¥
Hastalık süresi, yıl ¤	7,4 [8]	5,4 [9,3]	0.589 *
Cinsiyet, kadın	21 (80,6)	20 (83,3)	>0.999*
Sistemik skleroz sınıflandırması†			
lcSSc	18 (69,2)	15 (62,5)	0.616**
dcSSc	6 (23,1)	6 (25)	0.874**
VEDOSS	1 (3,8)	1 (4,2)	>0.999*
SSc-sineskleroderma	1 (3,8)	2 (8,3)	0.602*
Boy, cm ¤	160 [8]	160 [7]	0.410 *
Kilo, kg ¤	66,5 [23]	64,5 [21]	0.793 *
VKİ, kg/cm² ¤	26.5 [5.8]	26.9 [7.2]	0.860 *
Sigara kullanımı†			0.595**
Hiç içmemiş	16 (61,5)	18 (75)	
Ex-smoker	5 (19,2)	3 (12,5)	
Aktif içici	5 (19,2)	3 (12,5)	
Alkol kullanımı†	1 (3,8)	0	>0.999*
Klinik özellikler†			
Artralji	8 (30,8)	10 (41,7)	0.423**
Dijital ülser	4 (15,4)	7 (29,2)	0.240**
İnterstisyel akciğer hastalığı	12 (46,2)	10 (41,7)	0.749**
Pulmoner hipertansiyon	1 (3,8)	4 (16,7)	0.182*
Pulmoner arteriyel hipertansiyon	0	3 (12,5)	0.103*
Kardiyak tutulum	0	0	-
Skleroderma renal kriz öyküsü	0	0	-
Hastalık aktivite ölçütleri			
mRSS ¤	7 [14]	7 [14]	0.860 *
Valentini hastalık aktivite skoru ¤	1 [1,5]	1 [1,4]	0.970 *
Medsker hastalık şiddeti skoru ¤	3 [5]	4 [5]	0.387 *
Kullanılan tedaviler†			
Kalsiyum kanal blokerleri	21 (80,8)	14 (58,2)	0.084**
Asetilsalisilik asit	14 (53,8)	15 (62,5)	0.536**
Hidroksiklorokin	6 (23,1)	13 (54,2)	0.024**
Glukokortikoid	5 (19,29)	10 (41,7)	0.084**
Mikofenolat mofetil	7 (26,9)	8 (33,3)	0.621**
Kolşisin	4 (15,4)	6 (25)	0.490*
Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri	3 (11,5)	5 (20,8)	0.456*
Prostosiklin analogları	4 (15,4)	4 (16,7)	>0.999*
Pentoksifilin	3 (11,5)	4 (16,7)	0.697*
Endotelin reseptör antagonistleri	2 (7,7)	4 (16,7)	0.409*
NSAİİ	0	1 (4,2)	0.480*

Metotreksat	4 (15,4)	0	0.111*
Azatiopürin	2 (7,7)	0	0.491*
Nintedanib	1 (3,8)	1 (3,8)	>0.999*
Siklofosamid	0	1 (4,2)	0.480*
Ritüksimab	1 (3,8)	0	>0.999*
Serolojik bulgular			
ANA pozitifliği	26 (100)	24 (100)	-
Anti SCL70 pozitifliği	8 (30,8)	10 (41,7)	0.423**
Anti CENP-B pozitifliği	9 (34,6)	12 (50)	0.271**
Laboratuvar bulgular			
CRP >5 mg/L	4 (15,4)	10 (41,7)	0.039**
CRP, mg/L †	1,2 [3,4]	3,65 [7,9]	0.069 †
ESH, mm/saat †	7 [7]	13,5 [18]	0.025 †

*Fisher's kesinlik testi

**Ki-kare testi

‡Student T testi uygulandı

*Mann Whitney U Testi

†Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verildi.

† Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

USG ile Sinovit ya da tenosinovit olmayan (21 hasta) ve sinovit ya da tenosinovit olan (29 hasta) SSc hastalarının demografik, klinik, serolojik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılmasında sinoviti ya da tenosinoviti olmayan 21 hastanın yaş ortalamasının $48,6 \pm 14,5$, 17'sinin (% 81) kadın, ortanca hastalık süresinin 7,4 yıl (ÇAA 7,5) olduğu ve sinoviti ya da tenosinoviti olan 29 hastanın yaş ortalamasının $57,4 \pm 8,4$, 24'ünün (% 17,2) kadın, ortanca hastalık süresinin 5,4 yıl (ÇAA 9) olduğu gözlemlendi. İki grup arasında yaş ortalaması açısından sinoviti ya da tenosinoviti olmayan hastalar lehine istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (**p = 0.019**). Yine iki grup arasında hastalık süresi ve cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Sistemik skleroz alt gruplarına göre yapılan karşılaştırımda sinovit ya da tenosinoviti olmayan hastaların 14'ünün (% 66,7) lcSSc, 5'inin (% 23,8) dcSSc, 1'inin (% 4,8) VEDOSS, 1'inin (% 4,8) SSc-sine skleroderma alt tipi özelliklerine ve sinovit ya da tenosinoviti olan hastaların 19'unun (% 65,5) lcSSc, 7'sinin (% 24,1) dcSSc, 1'inin (% 3,4) VEDOSS, 2'sinin (% 6,9) SSc-sine skleroderma alt tipi özelliklerine sahip olduğu görüldü. İki grup arasında lcSSc, dcSSc, VEDOSS ve SSc-sine skleroderma alt tipinin saptanması açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Sinovit ya da tenosinoviti olmayan hastaların ortanca boyu 160 cm (ÇAA 7), ortanca kilosu 60 kg (ÇAA 22), ortanca VKİ $23,8 \text{ kg/cm}^2$ (ÇAA 8,6) olarak ve sinovit ya da tenosinoviti

olan hastaların ortalanca boyu 160 cm (ÇAA 10), ortalanca kilosu 69 kg (ÇAA 21), ortalanca VKİ 25,2 kg/cm² (ÇAA 7,1) olarak gözlendi. USG ile sinovit ya da tenosinoviti olan ve olmayan hastalarda boy, kilo ve VKİ açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Sigara kullanımı açısından bakıldığında sinovit ya da tenosinoviti olmayan hastaların 12'sinin (% 57,1) hiç sigara içmediği, 4'ünün (%19) exsmoker olduğu ve 5'inin (%23,8) aktif içici ve 1'inin (% 4,8) alkol kullanım öyküsü olduğu görüldü. Sinovit ya da tenosinoviti olan hastaların ise 22'sinin (% 75,9) hiç sigara içmediği, 4'ünün (% 13,8) exsmoker olduğu, 3'ünün (% 10,3) aktif içici olduğu ve alkol kullanım öyküsünün olmadığı görüldü. İki grup sigara ve alkol kullanımı açısından benzer olarak görüldü.

Klinik özellikler açısından bakıldığında sinovit ya da tenosinoviti olmayan hastaların 5'inde (% 23,8) artralji, 4'ünde (% 19) dijital ülser, 10'unda (% 47,6) interstisyel akciğer hastalığı, 1'inde (% 4,8) pulmoner hipertansiyon ve sinovit ya da tenosinoviti olan hastaların ise 13'ünde (% 44,8) artralji, 7'sinde (% 24,1) dijital ülser, 12'sinde (% 41,4) interstisyel akciğer hastalığı, 4'ünde (% 13,8) pulmoner hipertansiyon bulguları mevcuttu. Sinovit ya da tenosinoviti olmayan hastalarda pulmoner arteriyel hipertansiyon bulgusu saptanmazken, sinovit ya da tenosinoviti olan hastaların ise 3'ünde (% 10,3) pulmoner arteriyel hipertansiyon bulgusu mevcuttu. İki grup arasında artralji, dijital ülser, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon varlığı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalık aktivite ölçütleri açısından yapılan karşılaştırmada sinovit ya da tenosinoviti olmayan hastaların mRSS ortalanca değeri 8 (ÇAA 15), Valentini hastalık şiddeti skoru ortalanca değeri 1 (ÇAA 1,6), Medsger hastalık şiddeti skoru ortalanca değeri 3,5 (ÇAA 5) ve sinovit ya da tenosinoviti olan hastaların ise mRSS ortalanca değeri 7 (ÇAA 13), Valentini hastalık şiddeti skoru ortalanca değeri 1 (ÇAA 1,3), Medsger hastalık şiddeti skoru ortalanca değeri 4 (ÇAA 5) olarak gözlendi. İki grup mRSS değeri, Valentini hastalık şiddeti skoru ve Medsger hastalık şiddeti skoru açısından benzer olarak görüldü.

SSc hastalığı için kullanılan tedaviler açısından yapılan karşılaştırmada sinovit ya da tenosinoviti olmayan hastaların 16'sının (%76,2) kalsiyum kanal blokeri, 9'unun (%42,9) asetilsalisilik asit, 4'ünün (%19) hidrosiklorokin, 4'ünün (%19) düşük doz glukokortikoid, 7'sinin (%33,3) mikofenolat mofetil, 3'ünün (%14,3) kolşisin, 3'ünün (%14,3) fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinden birini, 3'ünün (%14,3) prostosiklin analogları, 3'ünün (%14,3) pentoksifilin, 1'inin (%4,8) endotelin reseptör antagonistlerinden birini, 2'sinin (%9,5) methotreksat, 2'sinin

(%9,5) azatiopürin, 1'inin (%4,8) nintedanib ve 1'inin (%4,8) ritüksimab kullandığı görüldü. Sinovit ya da tenosinoviti olmayan hastaların hiçbirinin NSAİİ ve siklofosfamid kullanmadığı görüldü. Sinovit ya da tenosinoviti olan hastaların 19'unun (%65,5) kalsiyum kanal blokeri, 20'sinin (%69) asetilsalisilik asit kullandığı, 15'inin (% 51,7) hidroksiklorokin, , 11'inin (%37,9) düşük doz glukokortikoid, 8'inin (%27,6) mikofenolat mofetil, 7'sinin (%24,1) kolşisin, 5'inin (%17,2) fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinden birini, 5'inin (%17,2) prostosiklin analogları, 4'ünün (%13,8) pentoksifilin, 5'inin (%17,2) endotelin reseptör antagonistlerinden birini, 1'inin (%3,4) NSAİİ, 2'sinin (%6,9) methotreksat, 1'inin (%3,4) nintedanib ve 1'inin (%3,4) siklofosfamid kullandığı görüldü. Sinovit ya da tenosinoviti olan hastaların hiçbirinin azatiopürin ve ritüksimab kullanmadığı görüldü. İki grup arasında asetilsalisilik asit kullanımı açısından oransal olarak farklılık saptandı; fakat istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0.065$). Yine iki grup arasında hidroksiklorokin kullanımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p = 0.019$). Diğer ilaçların kullanım oranları iki grup arasında benzerdi.

Serolojik bulgular açısından yapılan karşılaştırmada ANA pozitifliği sinovit ya da tenosinoviti olmayan 21 hastada (%100) ve sinovit ya da tenosinoviti olan 29 hastada(%100) olmak üzere 50 SSc hastasında da saptandı. Sinovit ya da tenosinoviti olmayan hastaların 6'sında (%28,6) Anti SCL70, 8'inde (%38,1) Anti CENP-B, sinovit ya da tenosinoviti olan hastaların ise 12'sinde (%41,4) Anti SCL70, 13'ünde (%44,8) Anti CENP-B pozitifliği olduğu görüldü. İki grup arasında Anti SCL70 ve Anti CENP-B pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Laboratuvar bulguları ile yapılan karşılaştırmada sinovit ya da tenosinoviti olmayan hastaların 3'ünde (%14,3) CRP> 5 mg/L, ortanca CRP değeri 2 mg/L (ÇAA 3,3), ortanca ESH değeri 7 mm/saat (ÇAA 8) olarak ve sinovit ya da tenosinoviti olan hastaların 11'inde (%37,9) CRP> 5 mg/L, ortanca CRP değeri 3 mg/L (ÇAA 7,7), ESH değeri 13 mm/saat (ÇAA 12) olarak saptandı. İki grup arasında CRP> 5 mg/L olarak görülmesi ve ESH değeri açısından oransal olarak farklılık gözlemlendi; fakat istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0.066$ ve $p=0.062$). İki grup CRP değeri açısından benzerdi ($p = 0.284$) (Tablo 6.18).

Tablo 6.18. Sinovit ya da tenosinoviti olan ve olmayan SSc hastalarının demografik, klinik, serolojik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması

	Sinovit/Tenosinovit yok N=21	Sinovit/Tenosinovit var N=29	p
Yaş, yıl (ort±ss)	48,6±14,5	57,4±8,4	0.019¥
Hastalık süresi, yıl ¤	7,4 [7,5]	5,4 [9]	0.629 *
Cinsiyet, kadın	17 (81)	24 (17,2)	>0.999*
Sistemik skleroz sınıflandırması†			
lcSSc	14 (66,7)	19 (65,5)	0.933**
dcSSc	5 (23,8)	7 (24,1)	0.979**
VEDOSS	1 (4,8)	1 (3,4)	>0.999*
SSc-sineskleroderma	1 (4,8)	2 (6,9)	>0.999*
Boy, cm ¤	160 [7]	160 [10]	0.858 *
Kilo, kg ¤	60 [22]	69 [21]	0.449 *
VKİ, kg/cm² ¤	23,8 [8,6]	25,2 [7,1]	0.249 *
Sigara kullanımı†			0.330**
Hiç içmemiş	12 (57,1)	22 (75,9)	
Ex-smoker	4 (19)	4 (13,8)	
Aktif içici	5 (23,8)	3 (10,3)	
Alkol kullanımı†	1 (4,8)	0	>0.420*
Klinik özellikler†			
Artralji	5 (23,8)	13 (44,8)	0.126**
Dijital ülser	4 (19)	7 (24,1)	0.741*
İnterstisyel akciğer hastalığı	10 (47,6)	12 (41,4)	0.661**
Pulmoner hipertansiyon	1 (4,8)	4 (13,8)	0.383*
Pulmoner arteriyel hipertansiyon	0	3 (10,3)	0.254*
Hastalık aktivite ölçütleri			
mRSS ¤	8 [15]	7 [13]	0.873 *
Valentini hastalık aktivite skoru ¤	1 [1,6]	1 [1,3]	0.947 *
Medsker hastalık şiddeti skoru ¤	3,5 [5]	4 [5]	0.804 *
Kullanılan tedaviler†			
Kalsiyum kanal blokerleri	16 (76,2)	19 (65,5)	0.416**
Asetilsalisilik asit	9 (42,9)	20 (69)	0.065**
Hidroksiklorokin	4 (19)	15 (51,7)	0.019**
Glukokortikoid	4 (19)	11 (37,9)	0.150**
Mikofenolat mofetil	7 (33,3)	8 (27,6)	0.662**
Kolşisin	3 (14,3)	7 (24,1)	0.488*
Fosfodiesteraz 5 inhibitörleri	3 (14,3)	5 (17,2)	>0.999*
Prostosiklin analogları	3 (14,3)	5 (17,2)	>0.999*

Pentoksifilin	3 (14,3)	4 (13,8)	>0.999*
Endotelin reseptör antagonistleri	1 (4,8)	5 (17,2)	0.380*
NSAİİ	0	1 (3,4)	>0.999*
Metotreksat	2 (9,5)	2 (6,9)	>0.999*
Azatiopürin	2 (9,5)	0	0.171*
Nintedanib	1 (4,8)	1 (3,4)	>0.999*
Siklofosamid	0	1 (3,4)	>0.999*
Ritüksimab	1 (4,8)	0	0.420**
Serolojik bulgular			
ANA pozitifliği	21 (100)	29 (100)	-
Anti SCL70 pozitifliği	6 (28,6)	12 (41,4)	0.352**
Anti CENP-B pozitifliği	8 (38,1)	13 (44,8)	0.634**
Laboratuvar bulgular			
CRP >5 mg/L	3 (14,3)	11 (37,9)	0.066**
CRP, mg/L $\square$	2 [3,3]	3 [7,7]	0.284 *
ESH, mm/saat $\square$	7 [8]	13 [12]	0.062 *

*Fisher's kesinlik testi

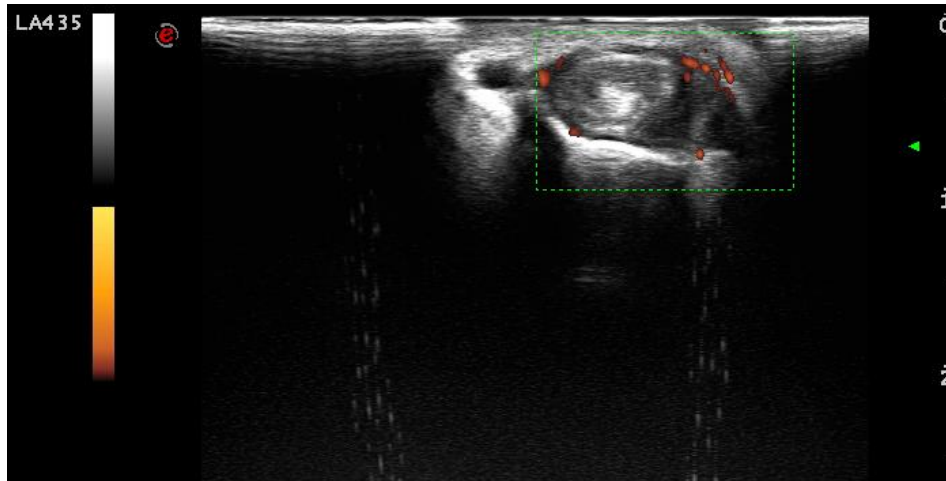
**Ki-kare testi

¥Student T testi uygulandı

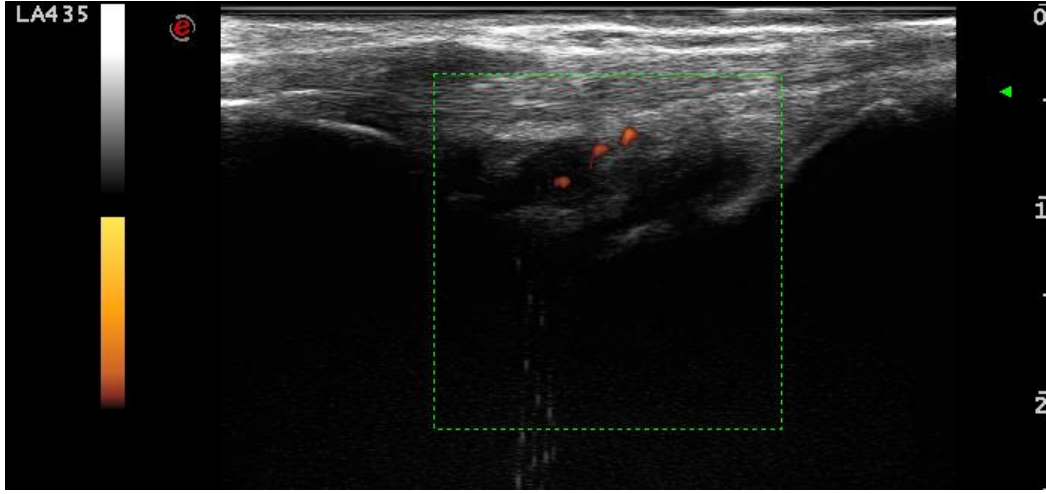
*Mann Whitney U Testi

† Veriler sayı ve yüzde olarak verildi.

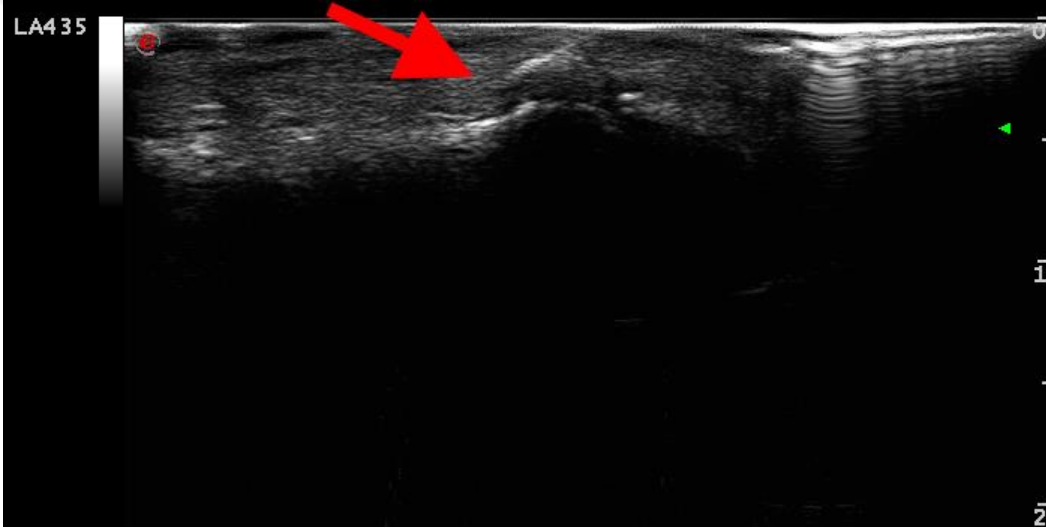
$\square$ Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık olarak verildi.



Şekil 6.1. Sol el bileği ekstansör tenosinovit US görüntüsü, Power Doppler aktivitesi Grade 2(orta)



Şekil 6.2. Sağ el bileği ekstansör sinovit US görüntüsü, Power Doppler aktivitesi Grade 1(Hafif)



Şekil 6.3. Sol el 2. DİP’de Kalsinozis US görüntüsü (ok)

7. TARTIŞMA

SSc hastalarında kas iskelet sistemi tutulumlarına bağlı çeşitli bulgular görülmekle birlikte özellikle tendonların ve eklemlerin etrafında oluşan fibroz nedeniyle tendon ve eklem tutulumları sık görülmektedir. Bazı çalışmalar SSc'de el bileği ve el eklemindeki sinoviyal ve tenosinoviyal tutulumları saptamada US'nin klinik muayeneden üstün olduğunu göstermektedir (133). Ayrıca US periartiküler yumuşak dokuları değerlendirmede, inflamatuvar lezyonları saptamada (sinovit, tenosinovit, bursit vb.), kemik ve kıkırdak değişikliklerini saptamada da kullanılmaktadır (128, 129). Power Doppler yönteminin kullanılması da incelenen bölgedeki vaskülariteyi değerlendirmeye ve aktif inflamasyonun bulgularının tespit edilmesine olanak sağlamaktadır (131).

Çalışmamızda SSc'li hastalarda US'de sinovit (**p<0.001**), sinoviyal hipertrofi (**p<0.001**) ve tenosinovit (**p<0.001**) görülme sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla saptandı. Bu bulguların önceki çalışmalar ile benzer olduğu görüldü (130, 133-135). Iagnocco ve ark.'nın çalışmalarının sonuçları ile uyumlu olarak US ile saptanan erozyon ve osteofit sıklığı SSc'li hastalar ve kontrol grubunda benzerdi (130, 136). US'de kalsinozis SSc'li hastalarda sağlıklılara oranla daha fazla saptandı (**p=0.012**). Kalsinozis saptanan SSc hastalarına doğrulama amacıyla kalsinozis değerlendirilmesi için altın standart yöntem olan her iki el X-ray grafisi istendi ve USG kalsinozis saptanan eklemlerde X-ray'de de kalsinozis bulgusu gözlemlendi (Tablo 6.4). Bu sonuç Freire ve ark.'larının çalışmasındaki bulgular ile benzerdi (137).

Önceki çalışmalar ile benzer olarak çalışmamızda SSc'li hastalarda sinovit, sinoviyal hipertrofi ve tenosinovit, el bileği ve MCP eklemlerde daha sık olarak saptandı (130, 134). Ayrıca SSc'li hastalarda PD pozitifliği olan tenosinovit bulgusuna sayısal olarak en fazla el bileği ekleminde rastlanıldı. PD pozitifliği olan sinovit açısından bakıldığında ise yine el bileğinde diğer eklemler ile sayısal olarak benzer tutulum olduğu görüldü (Tablo 6.8, 6.9). Hastalarda osteofit bulgusunun ise özellikle DIP'lerde fazla olduğu gözlemlendi. Bu bulgular ışığında SSc hastalarında artrit ya da tenosinovitin sıklıkla el bileği ve MCP eklemlerde ortaya çıktığını söylemek mümkün olabilir.

Mevcut çalışmada SSc hastalarında tüm eklemlerde kantitatif olarak sinovit şiddetine bakıldığında sayısal olarak hafif şiddette (Derece 1) sinovitin daha fazla olduğu gözlemlendi.

Şiddetli (Derece 3) sinovit bulgusuna rastlanılmadı (Tablo 6.6). Yine SSc hastalarında tüm eklemlerde kantitatif olarak tenosinovit şiddetine bakıldığında sayısal olarak hafif şiddette (Derece 1) tenosinovitin daha fazla olduğu gözlemlendi. Hastalarda kantitatif olarak şiddetli (Derece 3) tenosinovit bulgusuna rastlanılmadı (Tablo 6.7). Ayrıca hafif, orta-şiddetli power Doppler bulgusu sinovit ve tenosinovit açısından değerlendirildiğinde sağlıklı kontroller ile istatistiksel olarak farklı değildi. Iagnocco ve ark.'larının çalışmasında tenosinovit saptanan tendon bölgelerinde PD pozitifliği açısından kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptandığı belirtilmiş olmasına rağmen bizim çalışmamızda anlamlı farklılığa rastlanılmadı (130). Elde ettiğimiz bu sonuçlar SSc hastalarında artrit ya da tenosinovitin genellikle hafif şiddette ortaya çıktığını düşündürmektedir.

DcSSc ve lcSSc hastalarının farklı klinik ve serolojik özellikler gösterdiği bilinmektedir. Çalışmamızda eklemlerde sinovit ve tenosinovit bulgu ve şiddetleri açısından iki grubu karşılaştırdık. DcSSc ve lcSSc alt tiplerine dahil hastalar arasında yapılan karşılaştırmada US bulgularından sinovit, sinoviyal hipertrofi, tenosinovit, erozyon, osteofit ve kalsinozis görülmesi açısından iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılığa rastlanılmadı. DcSSc ve lcSSc hastalarının el bileği, MCP, PİP ve DİP eklemlerindeki US bulguları karşılaştırıldığında sadece lcSSc hastalarında dcSSc hastalarına göre el bileği eklemdeki sinoviyal hipertrofi oransal olarak daha fazla olma eğilimindeydi; fakat istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. DcSSc ve lcSSc hastalarının sinovit ve tenosinovit şiddetleri ve PDUS bulguları karşılaştırıldığında hem sinovit hem de tenosinovit şiddetleri (Hafif-orta-ağır) açısından iki grup yine benzerdi (Tablo 6.15 ve Tablo 6.16). Önceki çalışmalara benzer olarak biz de çalışmamızda hem dcSSc hem de lcSSc hastalarında US' de inflamasyon bulgularını saptadık (130, 134); bu bulgu SSc hastalarında eklem tutulumunun her iki alt grupta da olabileceğini göstermektedir. Fakat iki grup arasında bulguların sıklığı / şiddeti, PD pozitifliği / PD şiddeti açısından anlamlı farklılık gösteremedik. Ayrıca sinoviti olan ve olmayan hastaları karşılaştırdığımızda mRSS'yi de benzer saptadık. Bu sonuçlar dikkate alındığında cilt fibrozisinin yaygınlığı ya da şiddetinin eklem tutulumu ile ilişkili olmayabileceğini söylemek mümkün olabilir.

Çalışmamızda SSc hastaları içerisinde sinoviti ya da tenosinoviti olmayan ve sinoviti ya da tenosinoviti olan hastaların demografik, klinik, serolojik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında sinoviti ya da tenosinoviti olmayan hastaların olanlara göre daha genç yaş ortalamasına sahip olduğunu saptadık. Hubac ve ark.'ları da çalışmalarında benzer sonuçlar ortaya koymuştu (133).

Çalışmamızda sinoviti olmayan ve olan / sinoviti ya da tenosinoviti olmayan ve olan SSc'li hastalar arasında hastalık süresi, cinsiyet, SSc alt tipi, boy, kilo, VKİ, sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Sinoviti olmayan ve olan / sinoviti ya da tenosinoviti olmayan ve olan hastalarda klinik özellikler olan artralji, dijital ülser, interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve pulmoner arteriyel hipertansiyon varlığı açısından da anlamlı ilişki saptanmadı. Kardiyak tutulum ve skleroderma renal kriz öyküsü hiçbir hastada olmadığı için bu klinik belirtiler ile sinoviyal tutulum ve tenosinovit karşılaştırması yapılmadı. Çalışmamızda visseral tutulumun az olması LcSSc hastalarının daha fazla sayıda olması ile ilişkili olabilir, bu da bazı iç organ tutulumlarının da daha az olması anlamına gelmektedir. Bazı çalışmaların aksine çalışmamızda sinoviyal tutulum ile dijital ülser, artralji, dcSSc alt tipi ve interstisyel akciğer hastalığı açısından anlamlı bir ilişki bulunamadı (133, 134).

Sinoviti olmayan ve olan / sinovit ya da tenosinoviti olmayan ve olan SSc'li hastalar arasında hastalık aktivite ölçütleri olan mRSS, Valentini hastalık aktivite skoru ve Medsger hastalık şiddet skoru açısından yapılan karşılaştırmada da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuç Hubac ve ark.'larının çalışmalarıyla farklı olarak görüldü (133).

Tedavide kullanılan ilaçlar açısından bakıldığında da hidroklorokin kullanımının sinoviti olan hastalar lehine istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu (**p=0.024**), düşük doz glukokortikoid kullanımının da sinoviti olan hastalar lehine oransal olarak anlamlı olacak kadar fazla olduğu; fakat istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlemlendi. Yine hidroklorokin kullanımının sinoviti ya da tenosinoviti olan hastalar lehine istatistiksel anlamlı olacak şekilde daha fazla olduğu gözlemlendi (**p=0.019**). Kas iskelet sistemi bulgu ya da şikayeti olan hastalarda ilk aşamada düşük doz glukokortikoidin veya hidroklorokinin ilk aşama tedavi olarak verilmiş olmasının bu sonuçları ortaya çıkarmış olabileceği düşünülmüştür.

Sinoviti olmayan ve olan /sinovit ya da tenosinovit olmayan ve olan hastalar arasında ANA pozitifliği, Anti SCL-70 ve Anti CENP-B pozitifliği açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Sinoviti olanların sinoviti olmayanlara göre daha yüksek CRP (CRP>5 mg/dl) ve daha yüksek ESH değerlerine sahip olmalarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu gözlemlendi (sırasıyla **p=0.039** ve **p=0.025**). Sonuç olarak SSc hastalarında sinovit bulgusu daha yüksek CRP ve daha yüksek ESH (sedimentasyon) değeri ile ilişkili olarak görüldü. Bu bulgu da önceki çalışmalar ile benzerdir (134).

Çalışmamızdaki kısıtlamalar; hastalık tutulumuna bağlı bazı hastalarda cilt kalınlığı ve kontraktürler nedeniyle klinik muayene ya da US ile sinovit / tenosinovit tespiti zor olması ve sonuçların bundan etkilenmiş olabileceği, çalışmamızın tek kör bir çalışma olmasına rağmen US'yi yapan uzman romatoloğun özellikle dijital ülseri olan hastaları farketmiş olabileceği ve US sonucunun bundan etkilenebileceği, LcSSc alt grubuna ait hasta sayısının fazla olması nedeniyle visseral tutulumun az olması ve bu yüzden visseral tutulum ile eklem inflamatuvar bulgular arasında yapılan karşılaştırmaların sınırlı olmasıdır.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

SSc, vasküler hiperreaktivite, deri ve çeşitli iç organlarda fibrozis ile karakterize, inflamatuvar belirtilerin de görüldüğü, vakaların %30' undan fazlasında kas-iskelet sistemi tutulumuyla karakterize otoimmün kronik bir bağ dokusu hastalığıdır. SSc'nin inflamatuvar belirtileri, özellikle eklemlerin ve el tendonlarının sinoviyal tutulumunu içerir. Son yıllarda inflamatuvar belirtilerin değerlendirilmesinde US yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ayrıca birçok çalışma SSc'de kas-iskelet sistemi veya vasküler tutulumu değerlendirmek için PDUS kullanımının da önemli olduğunu altını çizmektedir.

Sonuç olarak yapmış olduğumuz çalışmada SSc hastalarında sağlıklı kontrollere göre USG ile özellikle el bileğinde daha fazla sinovit, sinoviyal hipertrofi ve tenosinovit bulgusuna rastlanıldı; fakat MCP, PIP ve DIP eklemlerinde anlamlı farklılık saptanmadı. Çalışmamız el bileklerinin USG ile saptanan inflamatuvar bulguların daha sık görüldüğü bölge olduğunu gösterdi. SSc hastalarında hafif şiddette sinovit-tenosinovit bulgusunun orta-ağır şiddette sinovit-tenosinovite göre sayısal olarak daha fazla olduğu ve hafif şiddette sinovit ve tenosinovit görülme sıklığının sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda diğer çalışmalara benzer şekilde hem dcSSc hem de lcSSc hastalarında US'de inflamasyon bulguları saptandı; bu bulgu SSc hastalarında eklem tutulumunun her iki alt grupta da olabileceğini göstermektedir. Fakat iki grup arasında bulguların sıklığı / şiddeti, PD pozitifliği / PD şiddeti açısından anlamlı farklılık saptanmadı. SSc hastalarında sinovit bulgusu olanlarda akut faz belirteçleri daha yüksek saptandı. Çalışmamız SSc hastalarında inflamatuvar belirtileri değerlendirmede US ve PDUS'un önemli bir yöntem olduğunu doğrulamaktadır ancak önemini daha fazla aydınlatmak için daha geniş popülasyonda çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

9. KAYNAKLAR

1. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, Varga J. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15002.
2. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1347-56.
3. Varga J, Trojanowska M, Kuwana M. Pathogenesis of systemic sclerosis: recent insights of molecular and cellular mechanisms and therapeutic opportunities. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2017;2(3):137-52.
4. Clements PJ, Allanore Y, Khanna D, Singh M, Furst DE. Arthritis in systemic sclerosis: systematic review of the literature and suggestions for the performance of future clinical trials in systemic sclerosis arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;41(6):801-14.
5. Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. *Am Fam Physician*. 2008;78(8):961-8.
6. La Montagna G, Sodano A, Capurro V, Malesci D, Valentini G. The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. *Skeletal Radiol*. 2005;34(1):35-41.
7. Lo Monaco A, Bruschi M, La Corte R, Volpinari S, Trotta F. Epidemiology of systemic sclerosis in a district of northern Italy. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(2 Suppl 65):S10-4.
8. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):507-18.
9. Elhai M, Guerini H, Bazeli R, Avouac J, Freire V, Drape JL, et al. Ultrasonographic hand features in systemic sclerosis and correlates with clinical, biologic, and radiographic findings. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(8):1244-9.
10. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):223-40.
11. Jameson JL KD, Longo DL, Fauci AS, Hauser SL, Loscalzo J Systemic Sclerosis (Scleroderma) and Related Disorders. In: Varga J, editor. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 1. 21st Edition ed. USA: Mc Graw Hill Education; 2022. p. 2771-87.
12. 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.
13. Delisle VC, Hudson M, Baron M, Thombs BD, And The Canadian Scleroderma Research Group A. Sex and time to diagnosis in systemic sclerosis: an updated analysis of 1,129 patients from the Canadian scleroderma research group registry. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6 Suppl 86):S-10-4.
14. Morgan ND, Shah AA, Mayes MD, Domsic RT, Medsger TA, Jr., Steen VD, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a multicenter African American

cohort: Analysis of the genome research in African American scleroderma patients clinical database. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e8980.

15. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-99.
16. Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, Tatibouet S, Fritzler MJ, Baron M, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma: a multicenter study of 1417 subjects. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2179-85.
17. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA, Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2000;43(2):444-51.
18. Moinzadeh P, Aberer E, Ahmadi-Simab K, Blank N, Distler JH, Fierlbeck G, et al. Disease progression in systemic sclerosis-overlap syndrome is significantly different from limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):730-7.
19. 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.
20. 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.
21. Hamamdžić D, Harley RA, Hazen-Martin D, LeRoy EC. MCMV induces neointima in IFN-gammaR^{-/-} mice: intimal cell apoptosis and persistent proliferation of myofibroblasts. *BMC Musculoskelet Disord*. 2001;2:3.
22. Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D, Bason C, Navone R, Tamassia N, et al. Antibodies against human cytomegalovirus in the pathogenesis of systemic sclerosis: a gene array approach. *PLoS Med*. 2006;3(1):e2.
23. Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Morphoea: a manifestation of infection with *Borrelia* species? *Br J Dermatol*. 2007;157(6):1189-98.
24. 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.
25. Lacey JV, Jr., Garabrant DH, Laing TJ, Gillespie BW, Mayes MD, Cooper BC, Schottenfeld D. Petroleum distillate solvents as risk factors for undifferentiated connective tissue disease (UCTD). *Am J Epidemiol*. 1999;149(8):761-70.
26. Erasmus LD. Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med*. 1957;3(3):209-31.
27. McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010;83(7):763-9.

28. Rodnan GP, Benedek TG, Medsger TA, Jr., Cammarata RJ. The association of progressive systemic sclerosis (scleroderma) with coal miners' pneumoconiosis and other forms of silicosis. *Ann Intern Med.* 1967;66(2):323-34.
29. Dospinescu P, Jones GT, Basu N. Environmental risk factors in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):179-83.
30. Hamaguchi Y. Drug-induced scleroderma-like lesion. *Allergol Int.* 2022;71(2):163-8.
31. Assassi S, Arnett FC, Reveille JD, Gourh P, Mayes MD. Clinical, immunologic, and genetic features of familial systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2031-7.
32. Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis). *Rheum Dis Clin North Am.* 2008;34(1):17-40; v.
33. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Jr., Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;48(7):1956-63.
34. Arnett FC, Howard RF, Tan F, Moulds JM, Bias WB, Durban E, et al. Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype. *Arthritis Rheum.* 1996;39(8):1362-70.
35. Tan FK, Stivers DN, Arnett FC, Chakraborty R, Howard R, Reveille JD. HLA haplotypes and microsatellite polymorphisms in and around the major histocompatibility complex region in a Native American population with a high prevalence of scleroderma (systemic sclerosis). *Tissue Antigens.* 1999;53(1):74-80.
36. Dieude P, Guedj M, Wipff J, Avouac J, Hachulla E, Diot E, et al. The PTPN22 620W allele confers susceptibility to systemic sclerosis: findings of a large case-control study of European Caucasians and a meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(7):2183-8.
37. 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.
38. Dieude P, Guedj M, Wipff J, Avouac J, Fajardy I, Diot E, et al. Association between the IRF5 rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: a new perspective for pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(1):225-33.
39. Dieude P, Wipff J, Guedj M, Ruiz B, Melchers I, Hachulla E, et al. BANK1 is a genetic risk factor for diffuse cutaneous systemic sclerosis and has additive effects with IRF5 and STAT4. *Arthritis Rheum.* 2009;60(11):3447-54.
40. 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.
41. Rueda B, Broen J, Simeon C, Hesselstrand R, Diaz B, Suarez H, et al. The STAT4 gene influences the genetic predisposition to systemic sclerosis phenotype. *Hum Mol Genet.* 2009;18(11):2071-7.

42. Dieude P, Guedj M, Wipff J, Ruiz B, Hachulla E, Diot E, et al. STAT4 is a genetic risk factor for systemic sclerosis having additive effects with IRF5 on disease susceptibility and related pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2009;60(8):2472-9.
43. Agarwal SK, Gourh P, Shete S, Paz G, Divecha D, Reveille JD, et al. Association of interleukin 23 receptor polymorphisms with anti-topoisomerase-I positivity and pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2009;36(12):2715-23.
44. 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.
45. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum.* 1991;34(8):978-83.
46. Andersen GN, Caidahl K, Kazzam E, Petersson AS, Waldenstrom A, Mincheva-Nilsson L, Rantapaa-Dahlqvist S. Correlation between increased nitric oxide production and markers of endothelial activation in systemic sclerosis: findings with the soluble adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1. *Arthritis Rheum.* 2000;43(5):1085-93.
47. Sollberg S, Peltonen J, Uitto J, Jimenez SA. Elevated expression of beta 1 and beta 2 integrins, intercellular adhesion molecule 1, and endothelial leukocyte adhesion molecule 1 in the skin of patients with systemic sclerosis of recent onset. *Arthritis Rheum.* 1992;35(3):290-8.
48. Ogawa F, Shimizu K, Muroi E, Hara T, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Serum levels of 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, are elevated in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2006;45(7):815-8.
49. Stein CM, Tanner SB, Awad JA, Roberts LJ, 2nd, Morrow JD. Evidence of free radical-mediated injury (isoprostane overproduction) in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 1996;39(7):1146-50.
50. Sprott H, Muller-Ladner U, Distler O, Gay RE, Barnum SR, Landthaler M, et al. Detection of activated complement complex C5b-9 and complement receptor C5a in skin biopsies of patients with systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol.* 2000;27(2):402-4.
51. Kalogerou A, Gelou E, Mountantonakis S, Settas L, Zafiriou E, Sakkas L. Early T cell activation in the skin from patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(8):1233-5.
52. York MR. Novel insights on the role of the innate immune system in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(4):481-9.
53. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;8(1):42-54.
54. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, Christmann RB, Marijnissen RJ, Stawski L, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *N Engl J Med.* 2014;370(5):433-43.

55. Ihn H, Yamane K, Kubo M, Tamaki K. Blockade of endogenous transforming growth factor beta signaling prevents up-regulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts: association with increased expression of transforming growth factor beta receptors. *Arthritis Rheum.* 2001;44(2):474-80.
56. Paolini C, Agarbati S, Benfaremo D, Mozzicafreddo M, Svegliati S, Moroncini G. PDGF/PDGFR: A Possible Molecular Target in Scleroderma Fibrosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(7).
57. Aden N, Nuttall A, Shiwen X, de Winter P, Leask A, Black CM, et al. Epithelial cells promote fibroblast activation via IL-1alpha in systemic sclerosis. *J Invest Dermatol.* 2010;130(9):2191-200.
58. Pellicano C, Vantaggio L, Colalillo A, Pocino K, Basile V, Marino M, et al. Type 2 cytokines and scleroderma interstitial lung disease. *Clin Exp Med.* 2023;23(7):3517-25.
59. Khan K, Xu S, Nihtyanova S, Derrett-Smith E, Abraham D, Denton CP, Ong VH. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(7):1235-42.
60. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, Hoyles R, Hansell DM, Goh NS, et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2013;40(4):435-46.
61. Di Maggio G, Confalonieri P, Salton F, Trotta L, Ruggero L, Kodric M, et al. Biomarkers in Systemic Sclerosis: An Overview. *Curr Issues Mol Biol.* 2023;45(10):7775-802.
62. 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.
63. Sanges S, Guerrier T, Launay D, Lefevre G, Labalette M, Forestier A, et al. Role of B cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Rev Med Interne.* 2017;38(2):113-24.
64. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing G. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum.* 2003;49(3):399-412.
65. Senecal JL, Hoa S, Yang R, Koenig M. Pathogenic roles of autoantibodies in systemic sclerosis: Current understandings in pathogenesis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2020;5(2):103-29.
66. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA, Jr., Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2003;48(5):1363-73.
67. Jimenez SA, Piera-Velazquez S. Cellular Transdifferentiation: A Crucial Mechanism of Fibrosis in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rev.* 2023.
68. 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.

69. Nihtyanova SI, Denton CP. Pathogenesis of systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *J Scleroderma Relat Disord*. 2020;5(2 Suppl):6-16.
70. De Luca G, Matucci-Cerinic M, Mavrogeni SI. Diagnosis and management of primary heart involvement in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2023.
71. Rosato E, Gigante A, Pellicano C, Villa A, Iannazzo F, Alunni Fegatelli D, Muscaritoli M. Symptoms related to gastrointestinal tract involvement and low muscularity in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2022;41(6):1687-96.
72. Nitsche A. Raynaud, digital ulcers and calcinosis in scleroderma. *Reumatol Clin*. 2012;8(5):270-7.
73. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii19-24.
74. Botzoris V, Drosos AA. Management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(4):341-6.
75. Wu W, Jordan S, Graf N, de Oliveira Pena J, Curram J, Allanore Y, et al. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):648-56.
76. Denton CP, Krieg T, Guillemin L, Schwierin B, Rosenberg D, Silkey M, et al. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):718-21.
77. Mihai C, Landewe R, van der Heijde D, Walker UA, Constantin PI, Gherghe AM, et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):681-6.
78. Goldman L CK. Systemic Sclerosis (Scleroderma). 2023. In: *Goldman-Cecil Medicine* [Internet]. Philadelphia: Elsevier. 27th Edition. [1775-83].
79. Marie I. [Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis]. *Presse Med*. 2006;35(12 Pt 2):1952-65.
80. McMahan ZH, Kulkarni S, Chen J, Chen JZ, Xavier RJ, Pasricha PJ, Khanna D. Systemic sclerosis gastrointestinal dysmotility: risk factors, pathophysiology, diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2023;19(3):166-81.
81. Lahcene M, Oumnia N, Matougui N, Boudjella M, Tebaibia A, Touchene B. Esophageal involvement in scleroderma: clinical, endoscopic, and manometric features. *ISRN Rheumatol*. 2011;2011:325826.
82. Gyger G, Baron M. Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(3):459-73.
83. Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotte P, Denis P, Hellot MF, Courtois H. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;45(4):346-54.

84. Kirby DF, Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26(6):621-9.
85. Parrado RH, Lemus HN, Coral-Alvarado PX, Quintana Lopez G. Gastric Antral Vascular Ectasia in Systemic Sclerosis: Current Concepts. *Int J Rheumatol*. 2015;2015:762546.
86. Marie I, Ducrotte P, Antonietti M, Herve S, Levesque H. Watermelon stomach in systemic sclerosis: its incidence and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(4):412-21.
87. Ingraham KM, O'Brien MS, Shenin M, Derk CT, Steen VD. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: demographics and disease predictors. *J Rheumatol*. 2010;37(3):603-7.
88. Nassar M, Ghernautan V, Nso N, Nyabera A, Castillo FC, Tu W, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: An updated review. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(45):e31780.
89. Dein E, Kuo PL, Hong YS, Hummers LK, Mecoli CA, McMahan ZH. Evaluation of risk factors for pseudo-obstruction in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):405-10.
90. 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.
91. Sattar B, Chokshi RV. Colonic and Anorectal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019;21(7):33.
92. Hax V, Bredemeier M, Didonet Moro AL, Pavan TR, Vieira MV, Pitrez EH, et al. Clinical algorithms for the diagnosis and prognosis of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47(2):228-34.
93. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013;65(12):3194-201.
94. Caron M, Hoa S, Hudson M, Schwartzman K, Steele R. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *Eur Respir Rev*. 2018;27(148).
95. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, Dusser D, Dinh-Xuan AT, Abitbol V, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *Eur Respir J*. 2010;35(1):112-7.
96. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest*. 2008;134(3):601-5.
97. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res*. 2019;20(1):13.
98. Orlandi M, Landini N, Bruni C, Sambataro G, Nardi C, Bargagli E, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis in rheumatic autoimmune diseases: a systematic literature review. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(12):3645-56.

99. Cox SR, Walker JG, Coleman M, Rischmueller M, Proudman S, Smith MD, et al. Isolated pulmonary hypertension in scleroderma. *Intern Med J*. 2005;35(1):28-33.
100. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2290-8.
101. Kampolis C, Plastiras S, Vlachoyiannopoulos P, Moyssakis I, Tzelepis G. The presence of anti-centromere antibodies may predict progression of estimated pulmonary arterial systolic pressure in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*. 2008;37(4):278-83.
102. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger TA, Jr. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol*. 2005;32(4):649-55.
103. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Muller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48 Suppl 3:iii32-5.
104. 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.
105. Guillevin L, Berezne A, Seror R, Teixeira L, Pourrat J, Mahr A, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(3):460-7.
106. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014;43(10 Pt 2):e305-14.
107. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Berezne A, Agard C, Mehrenberger M, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):110-6.
108. Nguyen B, Assassi S, Arnett FC, Mayes MD. Association of RNA polymerase III antibodies with scleroderma renal crisis. *J Rheumatol*. 2010;37(5):1068; author reply 9.
109. Gordon SM, Stitt RS, Nee R, Bailey WT, Little DJ, Knight KR, et al. Risk Factors for Future Scleroderma Renal Crisis at Systemic Sclerosis Diagnosis. *J Rheumatol*. 2019;46(1):85-92.
110. Kant S, Shah AA, Hummers LK, Wigley FM, Geetha D. ANCA-associated vasculitis in scleroderma: A renal perspective . *Clin Nephrol*. 2018;90(6):413-8.
111. Parks JL, Taylor MH, Parks LP, Silver RM. Systemic sclerosis and the heart. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40(1):87-102.
112. Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45 Suppl 4:iv14-7.
113. 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.
114. Walker UA, Tyndall A, Ruzsat R. Erectile dysfunction in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1083-5.

115. Lazzaroni MG, Crisafulli F, Moschetti L, Semeraro P, Cunha AR, Neto A, et al. Reproductive Issues and Pregnancy Implications in Systemic Sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(3):321-42.
116. Pawar A, Joshi P, Singhai A. An Assessment of Thyroid Dysfunction and Related Parameters in Patients With Systemic Autoimmune Disorders. *Cureus*. 2023;15(8):e42783.
117. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-55.
118. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(8):1327-39.
119. 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.
120. Kuzumi A, Ebata S, Fukasawa T, Matsuda KM, Kotani H, Yoshizaki-Ogawa A, et al. Long-term Outcomes After Rituximab Treatment for Patients With Systemic Sclerosis: Follow-up of the DESIRES Trial With a Focus on Serum Immunoglobulin Levels. *JAMA Dermatol*. 2023;159(4):374-83.
121. Namas R, Tashkin DP, Furst DE, Wilhalme H, Tseng CH, Roth MD, et al. Efficacy of Mycophenolate Mofetil and Oral Cyclophosphamide on Skin Thickness: Post Hoc Analyses From Two Randomized Placebo-Controlled Trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(3):439-44.
122. Miura Y, Saito T, Fujita K, Tsunoda Y, Tanaka T, Takoi H, et al. Clinical experience with pirfenidone in five patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2014;31(3):235-8.
123. 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.
124. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1995;22(7):1281-5.
125. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1979;22(2):130-40.
126. Medsger TA, Jr., Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Della Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(3 Suppl 29):S42-6.
127. Valentini G, Iudici M, Walker UA, Jaeger VK, Baron M, Carreira P, et al. The European Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) task force for the development of revised activity criteria for systemic sclerosis: derivation and validation of a preliminarily revised EUSTAR activity index. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):270-6.

128. Filippucci E, Meenagh G, Delle Sedie A, Salaffi F, Riente L, Iagnocco A, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XX. Sonographic assessment of hand and wrist joint involvement in rheumatoid arthritis: comparison between two- and three-dimensional ultrasonography. *Clin Exp Rheumatol*. 2009;27(2):197-200.
129. Filippucci E, Scire CA, Delle Sedie A, Iagnocco A, Riente L, Meenagh G, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XXV. Sonographic assessment of the knee in patients with gout and calcium pyrophosphate deposition disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2010;28(1):2-5.
130. Iagnocco A, Vavala C, Vasile M, Stefanantoni K, Valesini G, Riccieri V. Power Doppler ultrasound of the hand and wrist joints in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(2 Suppl 76):89-95.
131. Iagnocco A, Epis O, Delle Sedie A, Meenagh G, Filippucci E, Riente L, et al. Ultrasound imaging for the rheumatologist. XVII. Role of colour Doppler and power Doppler. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(5):759-62.
132. D'Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR-OMERACT ultrasound taskforce-Part 1: definition and development of a standardised, consensus-based scoring system. *RMD Open*. 2017;3(1):e000428.
133. Hubac J, Gilson M, Gaudin P, Clay M, Imbert B, Carpentier P. Ultrasound prevalence of wrist, hand, ankle and foot synovitis and tenosynovitis in systemic sclerosis, and relationship with disease features and hand disability. *Joint Bone Spine*. 2020;87(3):229-33.
134. Lescoat A, Ballerie A, Belhomme N, Cazalets C, de Carlan M, Droitcourt C, et al. Synovial involvement assessed by power Doppler ultra-sonography in systemic sclerosis: results of a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018;57(11):2012-21.
135. Cuomo G, Zappia M, Abignano G, Iudici M, Rotondo A, Valentini G. Ultrasonographic features of the hand and wrist in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009;48(11):1414-7.
136. Chitale S, Ciapetti A, Hodgson R, Grainger A, O'Connor P, Goodson NJ, et al. Magnetic resonance imaging and musculoskeletal ultrasonography detect and characterize covert inflammatory arthropathy in systemic sclerosis patients with arthralgia. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(12):2357-61.
137. Freire V, Bazeli R, Elhai M, Campagna R, Pessis E, Avouac J, et al. Hand and wrist involvement in systemic sclerosis: US features. *Radiology*. 2013;269(3):824-30.