

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON ÖN TANISI OLAN VE OLMAYAN
SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA DİSPNE, YORGUNLUK VE YAŞAM
KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zeynep ORHAN

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2020

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

**PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON ÖN TANISI OLAN VE OLMAYAN
SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA DİSPNE, YORGUNLUK VE YAŞAM
KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Zeynep ORHAN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Hilal ECESOY

KONYA, 2020

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca hem mesleki hem hayata dair tecrübelerinden ve bilgilerinden faydalandığım, saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Hatice UğURLU'ya, Doç. Dr. Hilal ECESoy'a, Doç. Dr. Sami KÜÇÜKŐEN'e ve Dr. Öğr. Üyesi Banu ORDAHAN'a teőekkür ederim. Tezimin hazırlanma aőamasında her türlü yardım ve katkısından dolayı danışman hocam Doç. Dr. Hilal ECESoy'a ayrıca teőekkür ederim.

Eğitim süresince birlikte ęalıőtığım asistan arkadaşlarıma teőekkür ederim. Ayrıca birlikte ęalıőtığımız fizyoterapistlerimiz, hemőirelerimiz, sağlık personellerimiz ve sekreterlerimize teőekkür ederim.

Üzerimde ęok büyük emeği olan aileme; desteğini ve sevgisini her daim hissettiren eőim Onur ORHAN'a ve yaőattığı tarifsiz duygulardan ötürü biricik kızım Betül ORHAN'a ęok teőekkür ederim.

Sonsuz teőekkür, sevgi ve saygılarımla...

Dr. Zeynep ORHAN

ÖZET

PULMONER ARTERİYEL HİPERTANSİYON ÖN TANISI OLAN VE OLMAYAN SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA DİSPNE, YORGUNLUK VE YAŞAM KALİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

DR. Zeynep ORHAN

KONYA 2020

AMAÇ

Sistemik skleroz hastalarında pulmoner sistem tutulumu önemli morbidite ve mortalite sebebidir. İnterstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon başta gelen tutulum şeklidir. Bu hastalarda nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk yaygın semptomlardır. Bu çalışmadaki amacımız pulmoner arteriyel hipertansiyon ön tanısı olan ve olmayan sistemik skleroz hastalarında dispne, yorgunluk ve yaşam kalitesinin karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Dahiliye Anabilim Dalları Romatoloji Bilim Dalı, poliklinik ve servislerinde takipli 2013 ACR/EULAR klasifikasyon kriterlerine göre tanısı konmuş 49 sistemik sklerozlu hasta dahil edildi. Hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hastalık süresi gibi demografik bilgileri alındıktan sonra anamnez ve fizik muayene ile hastalığın tutulum tipi diffüz yada sınırlı olarak belirlendi. Hastane kayıtlarından yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi raporlarına göre interstisyel akciğer hastalığı var veya yok şeklinde kaydedildi. Hastalar son bir yılda yapılmış olan ekokardiyografilerindeki pulmoner arter basıncına (PAB) göre iki gruba ayrıldı. Grup 1, PAB ≥ 25 mmHg olup pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ön tanısı olan grup; Grup 2 ise PAB < 25 mmHg olup PAH ön tanısı olmayan grup şeklindeydi. Her iki grup dispnenin değerlendirilmesi için Medical Research Council Scale (MRCS, Medikal Araştırma Kurulu Skalası), yorgunluğun değerlendirilmesi için Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F, Kronik Hastalık Tedavisi-Yorgunluğun Fonksiyonel Değerlendirmesi) ve yaşam kalitesinin değerlendirilmesi için de Short Form-36 (SF-36, Kısa Form-36) kullanılarak karşılaştırıldı.

BULGULAR

Karşılaştırılan gruplar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, tutulum tipi ve akciğer tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Hastalar dispne açısından karşılaştırıldığında ise iki grup arasında MRCS skorları benzer olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı($p=0,424$). Aynı zamanda dispne skorları ile yorgunluk ve SF-36 fiziksel komponent skalası (FKS) ve mental komponent skalası (MKS) skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu.(sırasıyla $p=0,003$, $p<0,001$, $p=0,012$) Gruplar arasında yorgunluk ve yaşam kalitesi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı;Grup 1’de yorgunluk değerleri daha yüksek, yaşam kalitesi değerleri daha düşüktü. Yorgunluk ve SF-36 FKS ve MKS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon mevcuttu. ($p<0.001$)

SONUÇLAR

Yaptığımız çalışma sonucunda artan pulmoner arter basınçlarının yorgunluk düzeyinde artışa sebep olduğu ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediği görüldü. Hissedilen nefes darlığı derecesi ve pulmoner arter basınçları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı. Gözardı edilebilecek, genel bir semptom olan yorgunluğun sistemik skleroz hastalarında önemli bir komplikasyon olan pulmoner arteriyel hipertansiyon için uyarıcı olabileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca hastaların yaşam kalitesini de oldukça düşürmektedir. Bu sebeple hastaların yorgunluk şikayetinin dikkate alınması ve bu açıdan gözlemlenmelerini önermekteyiz.

Anahtar kelimeler: Sistemik skleroz, Pulmoner arteriyel hipertansiyon, Yorgunluk, Yaşam kalitesi

ABSTRACT

COMPARISON OF DYSPNEA, FATIGUE AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS WITH AND WITHOUT A PRE-DIAGNOSIS OF PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION

Zeynep ORHAN M.D.

KONYA 2020

Objectives

Pulmonary system involvement is an important cause of morbidity and mortality in patients with systemic sclerosis. Interstitial lung disease and pulmonary arterial hypertension are the leading forms of involvement. Shortness of breath, weakness and fatigue are common symptoms in these patients. In this study, it was aimed to compare dyspnea, fatigue and quality of life in patients with systemic sclerosis with and without a pre-diagnosis of pulmonary arterial hypertension.

Material and Methods

Forty-nine patients with systemic sclerosis, diagnosed according to the 2013 ACR / EULAR classification criteria, who were followed up in the Necmettin Erbakan University, Meram Faculty of Medicine department of Physical Medicine and Rehabilitation and Internal Medicine Rheumatology division outpatient clinics and services were included in the study. Demographic information of the patients such as age, gender, body mass index, and duration of disease was obtained. Then, with the history and physical examination, the type of involvement of the disease was determined as diffuse or limited. According to high resolution computed tomography reports from hospital records, interstitial lung involvement was recorded as present or absent. The patients were divided into two groups according to their pulmonary artery pressure (PAP) in their echocardiography performed in the last year. Group 1, the group with PAP ≥ 25 mmHg and pre-diagnosis of pulmonary arterial hypertension (PAH); Group 2 was the group with PAP < 25 mmHg without a pre-diagnosis of PAH. Both groups were compared using the Medical Research Council Scale for the assessment of dyspnea, the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) for the assessment of fatigue, and the Short Form-36 (SF-36) for the assessment of quality of life.

Results

There was no statistically significant difference between the compared groups in terms of age, gender, BMI, disease duration, involvement type and lung involvement. When the patients were compared in terms of dyspnea, the MRCS scores were similar between the two groups, and no statistically significant difference was found. ($p = 0.424$) There was also a statistically significant correlation between dyspnea scores and fatigue and SF-36 physical component scale (PCS) and mental component scale (MCS) scores. ($p = 0.003$, $p < 0.001$, $p = 0.012$) There was a statistically significant difference between the groups in terms of fatigue and quality of life, and the Group 1 had higher fatigue values and lower quality of life values. There was a statistically significant correlation between fatigue and SF-36 PCS and MCS scores. ($p < 0.001$)

Conclusion

As a result of our study, it was seen that increased pulmonary artery pressures caused an increase in fatigue and negatively affected the quality of life. There was no statistically significant relationship between the degree of dyspnea and pulmonary artery pressures. We think that fatigue, which is a general symptom that can be ignored, may be a warning for pulmonary arterial hypertension, which is an important complication in patients with systemic sclerosis. It also significantly reduces the quality of life of patients. For this reason, we recommend that patients' complaints of fatigue should be taken into consideration and observed in this respect.

Keywords: Systemic sclerosis, Pulmonary arterial hypertension, Fatigue, Quality of life

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
TABLolar DİZİNİ.....	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.TARİHÇE	3
2.2.ETİYOLOJİ	3
2.2.1. GENETİK FAKTÖRLER	3
2.2.2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER	4
2.2.3. ENFEKSİYÖZ FAKTÖRLER.....	4
2.3.PATOGENEZ.....	5
2.4.SINIFLANDIRMA	7
2.4.1. LOKALİZE SKLERODERMA	7
2.4.2. SİSTEMİK SKLEROZ	8
2.5. KLASİFİKASYON KRİTERLERİ	9
2.6.KLİNİK BULGULAR.....	10
2.6.1. RAYNAUD FENOMENİ	10
2.6.2. CİLT TUTULUMU.....	11
2.6.3. GASTROİNTESTİNAL TUTULUM	14
2.6.4. KARDİYAK TUTULUM.....	16
2.6.5. RENAL TUTULUM.....	16
2.6.6. KAS İSKELET TUTULUMU	17
2.6.7. AKCİĞER TUTULUMU.....	17
2.7. PULMONER HİPERTANSİYON	20
2.7.1.TANIM.....	20
2.7.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	20
2.7.3. KLİNİK SINIFLANDIRMA	21
2.7.4. FONKSİYONEL SINIFLANDIRMA	22
2.7.5. PATOGENEZ	23
2.7.6. KLİNİK BULGULAR	24

2.7.7. TANI	24
2.7.8. TEDAVİ	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	31
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	37
6. KISITLILIKLAR	40
7. SONUÇLAR	41
8. KAYNAKÇA	42
9. EKLER	49



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Sistemik sklerozun başlıca alt kümelerinin tipik özellikleri	9
Tablo 2. 2013 ACR/EULAR sistemik skleroz klasifikasyon kriterleri	10
Tablo 3. Hastaların demografik ve hastalık özellikleri	32
Tablo 4. Gruplar arası MRCS skorlarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 5. Gruplar arası FACIT-F skorlarının karşılaştırılması.....	33
Tablo 6. Gruplar arası SF-36 alt parametrelerinin karşılaştırılması	34
Tablo 7. Pulmoner arter basıncı ve diğer değişkenler arasındaki korelasyon tablosu.....	35
Tablo 8. MRCS ve diğer değişkenler arasındaki korelasyon tablosu.....	35
Tablo 9. FACIT-F ve diğer değişkenler arasındaki korelasyon tablosu.....	35
Tablo 10. SF-36 FKS ve MKS alt kategorileri ile diğer parametrelerin korelasyon tablosu	36



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Modifiye Rodnan Cilt Skorlama	13
Şekil 2. Sistemik skleroz visseral organ tutulumu için tarama önerileri	19



KISALTMALAR

ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACR	Amerikan Romatoloji Koleji
ALP	Alkaleen fosfataz
ANA	Anti nükleer antikor
AT1R	Anjiotensin reseptörü tip 1
BNP	B tipi natriüretik peptid
cGMP	Siklik guanozin monofosfat
CMV	Sitomegalovirüs
DLCO	Karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
EBV	Epstein-Barr virüsü
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
ERS	Avrupa Solunum Derneği
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
ET	Endotelin
ET-A	Endotelin reseptörü A
ETAR	Endotelin reseptörü tip A
EULAR	Avrupa Romatizma ile Mücadele Ligi
EUSTAR	European Scleroderma Trials and Research group
FACIT-F	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FVC	Zorlu vital kapasite

GİS	Gastrointestinal sistem
GMP	Guanozin monofosfat
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	İnsan lökosit antijeni
HRCT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
İAH	İnterstisyel akciğer hastalığı
Max	Maksimum
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
Min	Minimum
MKDH	Mikst konnektif doku hastalığı
MRCS	Medical Research Council Scale
mRSS	Modifiye Rodnan cilt skoru
NT-Pro BNP	N terminal Pro B tipi natriüretik peptid
NYHA	New York Kalp Cemiyeti
oPAB	Ortalama pulmoner arter basıncı
Ort	Ortalama
PAB	Pulmoner arter basıncı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PH	Pulmoner hipertansiyon
RA	Romatoid artrit
SD	Standart sapma
SF-36	Short Form-36
SFT	Solunum fonksiyon testi

SKK	Sağ kalp kateterizasyonu
SLE	Sistemik lupus eritematozus
sPAB	Sistolik pulmoner arter basıncı
SRK	Skleroderma renal krizi
SSk	Sistemik skleroz
SSk-PAH	Sistemik skleroz ilişkili pulmoner arteriyel hipertansiyon
TA	Tansiyon
TİT	Tam idrar tetkiki
TRV	Triküspit regürjitasyon jet hızı
VA	Alveolar hacim
VKİ	Vücut kitle indeksi

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik skleroz (SSk), vasküler hasar, immün sistem aktivasyonu, doku fibrozu ve çeşitli klinik özellikleri olan, kendine özgü patogenetik özelliklere sahip; kronik, multisistem bir bağ dokusu hastalığıdır.(Orlandi ve ark 2018) Kadın erkek oranı 5/1 olup genellikle başlangıç yaşı 30-50 yaş aralığındadır.

SSk'nin kesin etiolojisi tam olarak anlaşılamamıştır ancak genetik ve çevresel faktörlerin SSk'nin gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. HLA DRB1 * 1104, DQA1 * 0501 ve DQB1 * 0301 gibi spesifik insan lökosit antijenleri (HLA) ve PTPN22, NLRP1, STAT4 ve IRF5 gibi HLA olmayan lokuslar SSk'nin etiolojisinde rol oynamaktadır.(Adigun ve ark 2020) Çevresel etkenler olarak da çeşitli enfeksiyonlar (Epstein Barr Virüsü, Sitomegalovirüs, Parvovirüs B19) ve ilaçlar (silika, toluen, polivinil klorid vb.) sorumlu tutulmaktadır. İmmün sistemin bir şekilde aktive olmasıyla başlayan endotel hasarı, fibroblastların da aşırı çoğalmasıyla vasküler yatakta daralma ve tıkanma ile sonuçlanır. Klinikte ise iskemi ve hipoksi bulguları ortaya çıkar.(Orlandi ve ark 2018)

En belirgin özelliği cilt tutulumu olmasına rağmen SSk visseral organ tutulumu da yapabilmektedir. Özellikle pulmoner, kardiyak ve renal tutulumlar prognoz açısından önem arz eder. SSk'deki vaskülopati, dijital ülser ve pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH) olduğu gibi önemli morbidite ve mortaliteye neden olabilir.(Barsotti ve ark 2019)

Erken evrelerde hastalar deride sertleşme, kaşıntı ve eklem ağrıları ile başvurabilirler.Özellikle erken evre diffüz sistemik sklerozda bacaklarda şişlik, kas güçsüzlüğü veya yorgunluk şikayetleri olabilir. (Nihtyanova ve ark 2014) Genellikle kilo kaybı ve eforla gelen nefes darlığı yaygın semptomlardır. Bu semptomların varlığı acil tedavi gerektirebilecek kardiyorespiratuvar komplikasyonları bir an önce dışlamayı gerektirir.(Denton ve ark 2017)

SSk'de pulmoner tutulum genellikle interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon şeklinde kendini gösterir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), sağ ventrikül yetmezliğine yol açan pulmoner vasküler direncin artması ile karakterize ölümcül bir hastalık olup tanım olarak; dinlenme halinde sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile

değerlendirilen ortalama pulmoner arter basıncının (PAB); 25 mmHg'ya eşit ya da üzerinde olması şeklinde tanımlanır. PAH semptomları özgül değildir. Hastalarda nefes darlığı, halsizlik, yorgunluk, angina, senkop ve karında gerginlik görülebilir. Bu semptomlar diğer birçok hastalıkta da görülebildiği için PAH tanısı gecikebilmektedir. Daha ileri evrelerdeki hastalar ise juguler venöz dolgunluk, hepatomegali, periferik ödem, assit ve soğuk ekstremitelerle ayırt edilir. Hastalar bu aşamaya gelmeden erken tanı almalı ve tedaviye başlanmalıdır.(Galie ve ark2016)

Yorgunluk toplumda yaygın bir şikayettir ve ezici bir yorgunluk hissi, enerji eksikliği ve bitkinlik hissi olarak tanımlanabilir. Romatizmal veya nörolojik bozukluklar, maligniteler ve diğer kronik durumlar gibi çeşitli tıbbi bozuklukları olan kişilerde çalışılmıştır. SSk hastalarında yapılan Kanada ve Hollanda çalışmalarında hastaların sırasıyla % 89 ve % 92'sinde yorgunluğun olduğu bildirilmiştir.(Bassel ve ark 2011; van Lankveld ve ark 2007)SSk'deki yorgunluk; azalan kapasite ve bozulmuş fiziksel işlev ile ilişkilidir. SSk'de yorgunlukla ilişkili faktörler arasında solunum ve gastrointestinal problemler, ağrı ve depresyon semptomları yer almaktadır.(Thombs ve ark 2009)

Sistemik sklerozdaki çeşitli morbidite ve geri dönüşümsüz organ hasarı hastaların çalışma hayatı, kişisel bakım ve ev işlerini etkileyen önemli fonksiyonel kısıtlanmalara neden olur. Ayrıca sistemik skleroz, değişen fiziksel görünüm, ağrı ve depresyon, anksiyete ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesinin azalması gibi psikolojik sonuçlarla ilişkilidir.SSk tedavisi büyük ölçüde semptomları ve özürüllüğü azaltarak sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi ile ilgilenmeye odaklanır. Sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini iyileştirmek için önce düşük yaşam kalitesine sebep olan temel faktörlerin belirlenmesi gerekir. Yapılan çalışmalarda artan yaş, yaygın tutulum ve PAH'ın SF-36'nın fiziksel komponent skorlarını büyük ölçüde etkilediği gösterilmiştir.(Morrisroe ve ark2018)

Bu çalışmanın amacı, pulmoner arteriyel hipertansiyon ön tanısı olan ve olmayan sistemik skleroz hastalarında dispne, yorgunluk ve yaşam kalitesinin karşılaştırılmasıdır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.TARİHÇE

Skleroderma, Yunanca'da sert anlamına gelen " skleros " ve deri anlamına gelen "derma" kelimelerinden türetilmiştir.Sklerodermanın ilk tanımı, 1750'lerin başında, Carlo Curzio tarafından cildinde sertleşme ve gerilme olan bir hasta için yapılmıştır. "Skleroderma" kelimesi ise ilk olarak 1836'da Milanlı bir doktor olan Fantonetti tarafından bir yetişkindeki cilt değişikliklerini tanımlamak için kullanılmıştır. Hastalığın akciğer, böbrek gibi organ tutulumları yaparak sistemik özellik gösterebileceği ve mortaliteye sebep olabileceği ise 1894 yılında Osler tarafından " *The principles and practice of medicine* " kitabında anlatılmıştır. 1910 yılında tanımlanan Thibierge-Weissenbach sendromu ise daha sonra 1964 yılında Winterbauer tarafından CREST(kutanöz kalsifikasyon, Raynaud fenomeni, özefageal dismotilite, sklerodaktili, telenjiyektazi) sendromu olarak tanımlanmıştır. (Adigun ve ark 2020)

Günümüzde ise sklerodermanın tanımı vaskülopati, immünolojik anormallikler, deri ve iç organları içeren aşırı fibroz ile karakterize kronik, otoimmün, sistemik, potansiyel olarak ölümcül bir hastalık olarak yapılmaktadır. Bu sebeple sistemik skleroz (SSk) olarak da adlandırılmaktadır. Sebebi tam olarak bilinmemesine rağmen çeşitli çevresel ve genetik faktörlerin birlikte olduğu düşünülmektedir.

Kadınlarda erkeklerden daha sık rastlanırken (K/E oranı 5/1) en çok görüldüğü ortalama yaş aralığı 30-50 dir. (Chiffot ve ark 2008) Hastalıktan bütün ırklar etkilenmekle birlikte Afrika kökenli Amerikalılarda, daha erken yaşta, daha sık, yaygın tutulumlu ve agresif olarak seyredilmektedir. (Laing ve ark 1997)

2.2.ETİYOLOJİ

2.2.1. GENETİK FAKTÖRLER

Sistemik sklerozla ilgili 2000'den fazla farklı gen ekspresyonu olduğu saptanmıştır. Ayrıca birçok ailevi skleroderma vakası raporlanmıştır. Birinci derece yakınlarında diğer konnektif doku hastalıklarının olması, sistemik skleroz ile ilgili otoantikorların saptanması, etnik gruplar arasında sıklık ve klinik özelliklerinin değişmesi, bazı majör histokompatibilite kompleksi (MHC) antijenlerinin sistemik sklerozlu hastalarda

gösterilmesi patogeneizde genetik faktörlerin rol oynadığını desteklemektedir.(Briggs ve ark 1991) Yapılan ikiz çalışmalarında ise otoantikörler için konkordans tek yumurta için %90 çift yumurta için %40 olarak bulunmuş ve genetiğin yanı sıra çevresel faktörlerin de katkıda bulunduğunu düşündürmüştür. (Allanore ve ark2007)

Yapılan çalışmalarda MHC ile sistemik skleroz ilişkisinin zayıf ancak otoantikörler ile bazı HLA tipleri arasındaki ilişkinin kuvvetli olduğu bulunmuştur. Antisentromer antikörleri, HLADQB1*0501 (DQ5), DQB1*0301(DQ7) ile ve Anti topoizomerez I antikörleri, HLA-DQB1*0301 (DQ7),DQB1*0302 (DQ8), DQB1*0601 (DQ6 Japonlarda) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.(Arnett ve ark 1995) HLA DRB1 * 1104, DQA1 * 0501 ve DQB1 * 0301 dahil olmak üzere spesifik HLA'nınsistemik skleroz ile ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir. (Arnett ve ark 2010) Ayrıca PTPN22, NLRP1, STAT4 ve IRF5 gibi HLA olmayan lokuslar da sistemik skleroz etiyojisinde yer almıştır. (Adigun ve ark 2020)

2.2.2. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

Sistemik sklerozda bazı kimyasal maddelerin hastalığa yatkınlık oluşturduğu gösterilmiştir. Bu kimyasallardan ise en çok karşılaşılanlar silika tozlarıdır. (McCormic ve ark 2010) Ayrıca toluen, benzen, trikloretilen ve heksoklorofen, polivinil klorid, organik çözücüler, pestisitler, endüstriyel boyalar da bunlar arasındadır. Bunların hastalığa katkısı tam olarak bilinmemekle beraber endotelial hasar ve bunun sonucunda oluşan trombotik aktivasyonun neden olduğu düşünülmektedir. İlaçlardan ise; bleomisin, pentazosin, paklitaksel, gadolinium, mazindol, dietilpropion ve kokain diğer çevresel faktörlerdir. Sistemik sklerozda sigara hastalığın yaygınlığını artırırken alkol ile ilgili kesin kanıt bulunmamaktadır. (Dospinescu ve ark 2013)

2.2.3. ENFEKSİYÖZ FAKTÖRLER

Sistemik skleroz patogeneizinde enfeksiyonların rolü hep merak konusu olmuştur. Bu konu hala netlik kazanmasa da bazı enfeksiyöz ajanlar diğerlerine göre daha çok suçlanmıştır. Bunlar; parvovirüs B19, sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüs, endojen retrovirüsler, helikobakter pylori (H.pylori), klamidya türleri olarak sayılabilir. Özellikle CMV nin, fibrozis gelişiminde önemli olduğu gösterilmiştir. (Grossman ve ark 2011)

2.3.PATOGENEZ

Bilindiği üzere hastalığın 3 önemli özelliği vardır; vasküler hasar, otoimmünite ve fibröz doku oluşumu. Yukarıda anlatılan genetik, çevresel, enfeksiyöz birçok faktörün ve otoimmünitenin hastalığı başlattığı düşünülmektedir. Vasküler hasar hastalığın temeli olup bunu endotel hasarına sekonder gelişen olaylar izlemektedir. Bu aşamadan sonra trombosit aktivasyonu ve adezyon moleküllerinin aşırı yapımı gelir. Ayrıca hasarlı endotel hücrelerinden endotelin-1 salgılanır ki bu sitokin; lökosit yapışması, fibroblast aktivasyonu ve vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını destekleme gibi görevleri vardır. Ayrıca güçlü bir vazokonstriktördür. Hasarlı endotel hücreleri; nitrik oksit ve prostaglandin gibi vazodilatatör maddelere cevabı bozulmuş, fonksiyonel olarak anormal mezenkimal hücrelere dönüşür. Tüm bunların sonucu ise doku hipoksisidir. Sistemik skleroz hastalarındaki esas problem kronik doku hipoksisi ve oksidatif strese karşı vasküler tamir mekanizmalarının bozulmuş olmasıdır. Sistemik sklerozis patogenezinde otoimmünite ve buna bağlı inflamasyon da önemli yer tutar. Çeşitli sebeplerle tetiklenen otoimmünite sonucunda makrofaj, T lenfosit, B lenfosit aktivasyonu gerçekleşir ve olaylar zinciri başlar. Aktive B lenfositler IL-4 ve IL-10 salgılayarak Th2 hücrelerini, TGF- β ve IL-6 salgılayarak fibroblastları doğrudan uyarır ve fibrozisi artırır. (Chizzolini, 2008)

Th2 hücreler ise IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-23 gibi sitokinler salgılayarak olayın sürekli hale gelmesini sağlar. (White & Yurovsky, 1995) Sistemik sklerozda cilt lezyonlarındaki hücrel immünite CD4+ T hücreler lehinedir ve sitokin salgılanması, endotel hasarı, vasküler hasar ve fibrozisten sorumludur. IL-4 ve TGF- β fibrozisi uyaran başlıca sitokinlerdir. Direkt fibroblastlara etki ederek kollajen sentezini uyarırlar. (Gu ve ark 2008) IL-17 ise makrofajları uyararak TNF-alfa ve IL-1 salımına sebep olur ve fibroblastları da uyarır. (Chizzolini, 2008) Salgılanan bu sitokinlerin yanında aktive B lenfositlerden salgılanan otoantikolar da sistemik sklerozun patogenezinde katkıda bulunurlar. Hastalığa spesifik otoantikolar ise aşağıda sıralanmıştır.

- Anti-DNA topoizomerez I (anti-SCL 70):

DNA topoizomerez-1'e karşı olduğu gösterilmiştir. Hastalık için oldukça spesifiktir. Yaygın hastalıkta %40, sınırlı hastalıkta < %10 pozitif saptanır. Pulmoner fibrozis, renal, kardiyak ve diğer visseral organ tutulumları ile ilişkili olup hızlı ve agresif seyirden sorumludur. (Ho ve ark 2003)

-Anti-Sentromer :

Anti-sentromer antikolar, sentromerik protein-A'dan protein-F'ye kadar tanır. Bunlardan sentromerik protein-B' nin hemen hemen tüm anti-sentromer-pozitif hastalarda görülmesi önemli bir otoantijen olduğunu düşündürür. Genelde sınırlı hastalıkla birliktelik gösterirler. Yaygın hastalıkta % 10 sınırlı hastalıkta %80-90 oranında saptanabilir. Kalsinozis, pulmoner arteriyel hipertansiyon, digital ülser, cilt ve mukozalarda telenjektazi ile ilişkilendirilmiştir. (Reveille ve ark 2003)

-Anti-RNA polimeraz:

Sistemik skleroz için oldukça spesifik olup mortal seyredabilen renal kriz ve yaygın deri tutulumu ile ilişkilidir.(Hamaguchi, 2010)

- Anti U3 RNP (antifibrilların):

U3-RNP / fibrillarine (anti-U3-RNP) karşı oluşan antikoların, sistemik skleroz için çok spesifik bir belirteç olduğu, daha genç başlangıç yaşı, şiddetli yaygın deri ve visseral tutulum ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon, miyozit ve renal tutulum ile de ilişkilidir. (Hamaguchi, 2010)

- Anti-Th/To antikolar:

Bunlar SSk'li hastaların % 2-5'inde bulunur ve klinik olarak sınırlı cilt tutulumu ile ilişkilidir. (sınırlı SSk hastaların %8.4, diffüz SSk %0.6) ile ilişkilidir. PAH, pulmoner emboli, renal kriz ve kötü prognozla ilişkilidir. (Affandi ve ark 2015)

-Anti-PM-SCL:

İnflamatuar kas hastalığı ve iyi prognozla ilişkilidir. (Vandergheynst ve ark 2006)

- Anti-U11 / U12 RNP antikoları:

SSk overlap ve miyoziti olan hastalarda bulunan şiddetli akciğer fibrozu ve anti-PM-Scl antikoları ile oldukça ilişkilidirler. (Fertig ve ark2009)

Aktive olan bu otoimmünite sonucu oluşan inflamasyon endotelin hasarlanmasına sebep olur. Endotel hücreleri ve bazal laminadaki bozulma intimanın kalınlaşmasına, lümende daralmaya ve damarda obliterasyona sebep olur. Etraftaki sağlam kapillerler ise kompanzasyon sonucu genişleyerek telenjektazileri oluşturur. Vücuttaki tüm kapillerlerde

bu olay gerçekleşirken kronik iskemi sonucu sisteme özgü semptomlar ortaya çıkmaya başlar. Ayrıca hasarlı endotel hücrelerinden salgılanan sitokinlerin trombosit, düz kas ve fibroblastları uyarmasıyla kollajen sentezi artar. Sonuçta yoğun fibrozisle karakterize görünüm ortaya çıkar. (Cutolo ve ark 2019)

2.4.SINIFLANDIRMA

Skleroderma esas olarak 2 gruba ayrılır. Lokalize skleroderma ve sistemik skleroz. (LeRoy ve ark1988)

2.4.1. LOKALİZE SKLERODERMA

Biyopsi materyalinde histopatolojik özellikler açısından sistemik skleroz bulguları olan ancak Raynaud fenomeni, dijital ülser, iç organ tutulumu gibi bulgular olmayan, sistemik skleroza özgü antikoları barındırmayan cilt ve cilt altı dokunun fibrozisidir. Morfea, lineer skleroderma ve skleroderma en coup de sabre bu grupta yer alır. (Mertens ve ark 2017)

Morfea: Hastalık erken aşamada eritemli ve lila renkli lezyonlarla karakterizedir. Daha sonra ortasında beyaz renkli sklerotik alanlar oluşur ve “leylak halkası” olarak adlandırılan plaklar meydana gelir. Çoğu hastada lezyonlar 3-5 sene içinde kendini sınırlar.(Mertens ve ark 2015)

Lineer skleroderma: Lineer sklerodermada, skleroz dermis ile sınırlı olabilir, ancak genellikle daha derin tutulum mevcuttur. Band benzeri kutanöz skleroz sıklıkla kontraktürlere ve ekstremitelerde uzunluk farkına sebep olabilir.(Christen-Zaech ve ark 2008) Hastaların çoğunda hastalık tek taraflı kalır. Lineer skleroderma genellikle çocukluk çağında başlayan sklerodermada görülür. (%65) (Zulian ve ark 2006) Ancak yetişkinlerde de başlayabilir.

Skleroderma en coup de sabre: En coup de sabre en sık paramedian alını etkiler. Doğrusal lezyonlar saç derisine yayılabilir ve saç dökülmesine neden olabilir. Bu alt tipte oküler, nörolojik, ağız ve dişlerle ilgili komplikasyonlar gelişebilir. Progresif hemifasiyal atrofi (Parry – Romberg sendromu) yüzün yaygın tek taraflı subkütan atrofisi ile karakterizedir.(Miller ve ark 1987)

2.4.2. SİSTEMİK SKLEROZ

Cilt tutulumunun yaygınlığına ve diğer organ tutulumlarına göre 2'ye ayrılır. Bunlar sınırlı kutanöz ve diffüz kutanöz sistemik sklerozdur. Hastaların dağılımına bakıldığında sınırlı tutulum olanlar %65'ini, diffüz tutulum olanlar ise % 35'ini oluşturur.

Sınırlı kutanöz sistemik skleroz: Cilt kalınlaşması daha ziyade diz ve dirsek distallerini etkiler. Yüz ve boyun bölgesi de etkilenebilir. Öyküde Raynaud fenomeninin uzun süredir olduğu görülür. Kalsinozis kutis, Raynaud fenomeni, özefagus dismotilitesi, sklerodaktili ve telenjektaziden oluşan CREST sendromu bu grupta yer alır. İç organ tutulumu daha az olup prognoz daha iyidir.

Diffüz kutanöz sistemik skleroz: Cilt kalınlaşması ekstremiteletin distalinden başlayıp proksimale kadar ilerler. Yüz ve gövdede hızla seyreden skleroz görülür. İç organ tutulumu daha fazla olup mortalite yüksektir.

Bir diğer alt grup da hastaların %5'inde görülen, cilt bulguları olmadan iç organ tutulumları ile seyreden ancak prognozu iyi olan sklerodermasız sistemik sklerozdur. (Poormoghim ve ark 2000) Ayrıca sistemik skleroz diğer birçok bağ dokusu hastalıklarıyla birliktelik gösterebilir (overlap sendromu).

Tablo 1. Sistemik sklerozun başlıca alt kümelerinin tipik özellikleri(Denton ve ark 2017)

Sınırlı kutanöz sistemik skleroz
<ul style="list-style-type: none">• Distal cilt sklerozu• Raynaud fenomeninin varlığı uzun zamandan beri• Geç dönem komplikasyonları sık• Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve şiddetli bağırsak hastalığı sık ve ciddi
Yaygın kutanöz sistemik skleroz
<ul style="list-style-type: none">• Deri sklerozu ile birlikte proksimal uzuv veya gövde tutulumu• Raynaud fenomeninin varlığı kısa süredir• Artmış böbrek krizi ve kalp tutulumu riski• Yüksek sıklıkta şiddetli akciğer fibrozisi
Sklerodermasız sistemik skleroz
<ul style="list-style-type: none">• Raynaud fenomeni• Tipik sistemik skleroz serolojisi veya kapilleroskopik özellikler• Cilt kalınlaşması yok• Organ bazlı veya diğer vasküler belirtiler
Sistemik skleroz overlap sendromu
<ul style="list-style-type: none">• Başka bir otoimmün romatizmal hastalığın klinik ve araştırma özellikleriyle birlikte üç alt gruptan biri

2.5. KLASİFİKASYON KRİTERLERİ

Sistemik skleroz için ilk tanı kriterleri 1980 yılında American College of Rheumatology (ACR) tarafından yapılmıştır. Ancak bu sınıflandırmada erken ve sınırlı hastalığı yakalama oranının düşük olması, tırnak kapilleroskopisinin ve otoantikörlerin kullanımının yaygınlaşması bu kriterlerin güncellenmesi ihtiyacını doğurmuştur. Bu sebeple 2001 yılında LeRoy ve Medsger erken/sınırlı sistemik skleroz için alternatif sınıflandırma kriterleri önermişlerdir.(LeRoy ve ark2001) Son olarak da 2013 yılında ACR ve European League Against Rheumatism (EULAR) daha hassas ve spesifik olduğu gösterilen yeni klasifikasyon kriterleri önermiştir. (van den Hoogen ve ark2013)

Tablo 2. 2013 ACR/EULAR sistemik skleroz klasifikasyon kriterleri

Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması (yeterli kriter)	9 puan
Parmaklarda deri kalınlaşması (yalnızca yüksek olanı puanlayın) <ul style="list-style-type: none">• Şiş (puffy) parmaklar• Sklerodaktili	2 puan 4 puan
Parmak ucu lezyonları (yalnızca yüksek olanı puanlayın) <ul style="list-style-type: none">• Dijital ülser• Pitting skar	2 puan 3 puan
Telenjiektazi	2 puan
Anormal kapilleroskopi	2 puan
Pulmoner arteriyel hipertansiyon veya interstisyel akciğer hastalığı (Maksimum 2 puan) <ul style="list-style-type: none">• Pulmoner arteriyel hipertansiyon• interstisyel akciğer hastalığı	2puan 2 puan
Raynaud fenomeni	3 puan
Sistemik skleroz ilişkili otoantikorlar (Maksimum puan 3) <ul style="list-style-type: none">• Anti-sentromer• Anti-Scl 70• Anti-RNA polimeraz III	3 puan
Sistemik skleroz tanısı için toplam puan ≥ 9 olmalı	

2.6.KLİNİK BULGULAR

2.6.1. RAYNAUD FENOMENİ

Genellikle sistemik sklerozun ilk bulgularından olup hastaların % 95'inde görülmektedir. (Meier ve ark 2012) Emosyonel stres veya soğukla tetiklenen solukluk, siyanoz ve kızarıklık şeklinde sıralanan renk değişikliğinden oluşur. Vazokonstriksiyon sonucu oluşan solukluğu staz sebebiyle oluşan siyanoz takip eder. Kızarıklık ise ortama yeniden kan akımının sağlanmasıyla oluşur. Genellikle vücudun uç noktalarında (parmaklar, kulak kepçesi, burun, dil) olmakla birlikte kalp, böbrek gibi iç organlarda da görülebilmektedir. Hastalar renk değişikliğinin yanında ağrı, sızı, yanma, batma, karıncalanma gibi

semptomlardan yakınabilirler. İskeminin ileri döneminde ise pitting skar, digital ülser, gangren ve en son otoamputasyonlar gerçekleşebilir.

Raynaud fenomeni, altta yatan SSk veya bağ dokusu hastalığı olmadan da normal popülasyonda %15 oranında görülebilir. Bu, primer Raynaud olarak adlandırılır ve kadın/erkek oranı 4/1, erken başlangıç yaşı (genellikle 20 yaşın altında), simetrik hafif bulgular, normal tırnak yatağı, negatif ANA ve iskemik komplikasyonlar olmaksızın iyi huylu olması genel özellikleridir. (Adigun ve ark 2020)

Raynaud fenomeni sınırlı hastalıkta uzun süredir bulunurken, yaygın hastalıkta aralarında az bir zaman vardır.

Raynaud fenomeninin değerlendirilmesi ise tırnak yatağı kapilleroskopisi ile yapılmaktadır. Ayrıca ANA pozitifliği olan vakalarda vasküler komplikasyonların fazla olması sebebiyle erken kapilleroskopi yapılması erken tanı-tedavi açısından önemlidir. (Minier ve ark 2014)

2.6.2. CİLT TUTULUMU

Sistemik sklerozun en belirleyici klinik bulgularından olan cilt tutulumu hastalığın sınıflandırılmasında kullanılmakta ve prognoz hakkında bilgi vermektedir. Kutanöz skleroz, sıklıkla 6 ila 12 ay süren ilk ödematöz fazdan, 1 ila 4 yıl veya daha uzun süren fibrotik veya sertleşmiş bir faza ve nihayetinde tipik olarak ömür boyu süren atrofik faza ilerler. Genel olarak cilt tutulumunun başlamasından 12 ila 18 ay sonra pik yapar ve çoğu viseral organ tutulumu tanıdan sonraki ilk 5 yıl içinde meydana gelir. (Denton ve ark2017)

İnflamasyon (Ödematöz) evresi: Yoğun inflamasyon sebebiyle parmaklar şiş, gergin ve parlaktır (puffy hands). Salgılanan sitokinler sebebiyle kaşıntı, yanıcı tarzda ağrı ve kızarıklık yaygındır. Ödem, alt katmanlardaki yapıların sıkışmasına neden olabilir ve karpal tünel sendromu gibi kompresyon nöropatileri görülebilir.

Fibrozis evresi: Ciltte kalınlaşmanın başladığı evredir. Bu uzun süreli fibrotik fazda, deri fibrozu ve kalınlaşma metakarpofalangeal eklemlerin distalinde başlar (sklerodaktili) ve proksimal olarak ilerler. Yaygın hastalıkta daha agresif seyirlidir. Yüz ve abdomeni tutabilir. Yüz tutulumu küçük ağız açıklığına (balık ağzı veya maske yüz) neden olur. Eklemlerde fleksiyon kontraktürleri gelişebilir ve tendon sürtünme sesi alınabilir.

Atrofi evresi: Derinin yumuşadığı, kalınlaşmanın azaldığı dönemdir. Fonksiyonellik açısından normale yakındır.

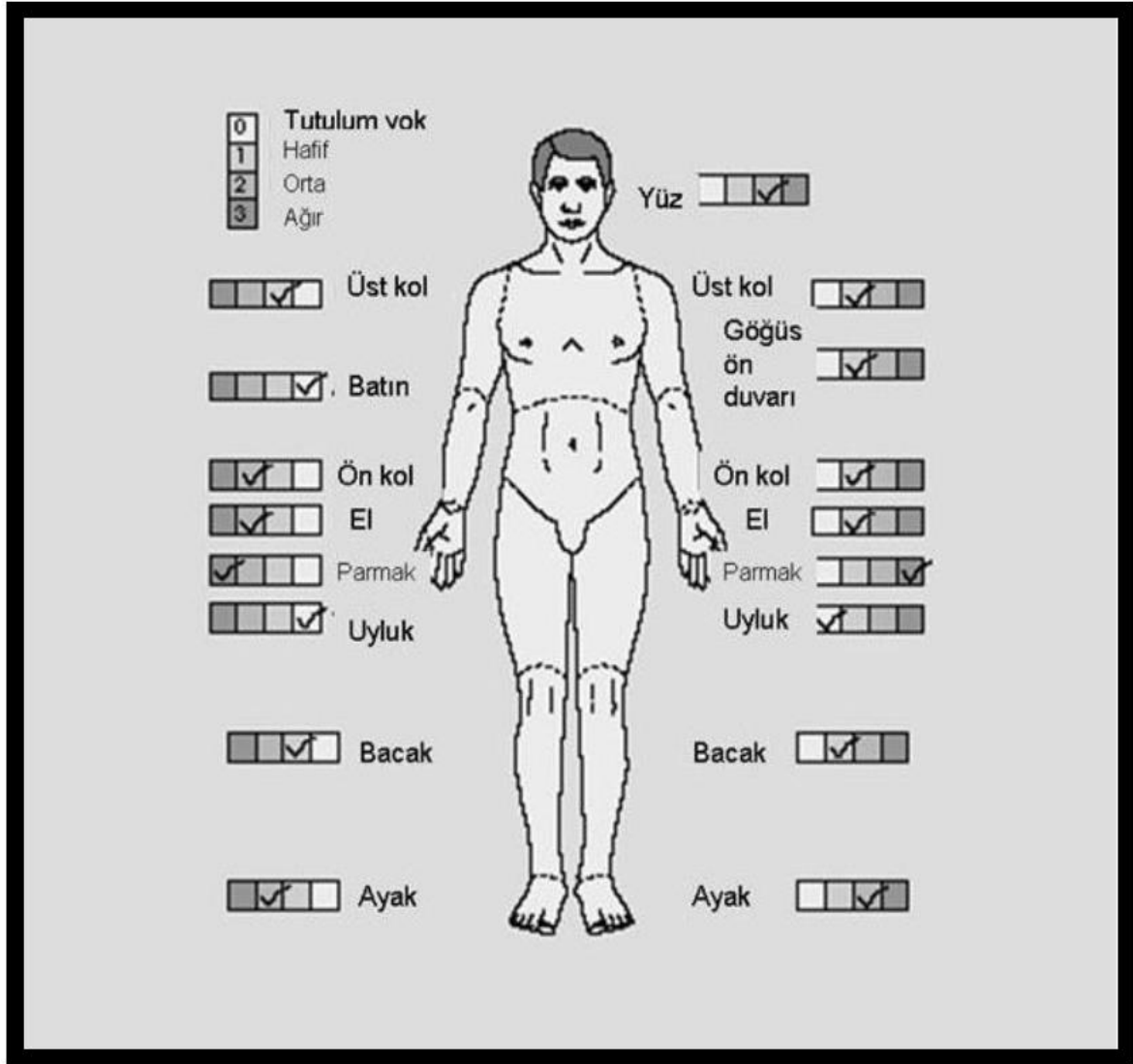
Cilt tutulumunun derecelendirilmesi "Modified Rodnan Skin Score (mRSS)" ile yapılmaktadır. Bu skorlama sisteminde vücutta 17 bölge esas alınır ve 0-3 arasında değerler verilir.

mRSS = 0, cilt kalınlaşmasının olmadığı "normal cilt" dir.

mRSS = 1, kesin ancak "hafif" cilt kalınlaşması olarak tanımlanır; burada muayene eden kişi 2 parmak arasında kolayca deri kıvrımı yapabilir.

mRSS = 2, cilt kıvrımı oluşturmada güçlük çekilen ve kırışksız "orta" cilt kalınlaşması olarak tanımlanır.

mRSS = 3, muayene esnasında 2 parmak arasında deri kıvrımı yapılamayan "şiddetli" deri kalınlaşması olarak tanımlanır.



Şekil 1. Modifiye Rodnan Cilt Skorlama

Değerlendirilen vücut bölgeleri; yüz, göğüs ön duvarı, abdominal bölge ve vücudun sağ-sol yarımında parmaklar, el sırtı, ön kol, kol, ayak sırtı, bacak ve kalçalardan oluşur. (Clements ve ark 1995) Deri kalınlığı ölçümü, diffüz SSK'li hastalarda hastalık aktivitesi, ciddiyeti ve mortaliteyi öngörmeye kullanılır. Artan mRSS yüksek mortalite, ciddi renal ve kardiyak tutulumla ilişkilidir. Bu sebeple hastaların düzenli aralıklarla mRSS skorlarının belirlenmesi gerekmektedir.(Khanna ve ark2017)

Telenjektaziler, SSK'de kılcal damarların genişlemesine bağlı olarak görülebilir ve ellerde, yüzlerde, mukozal yüzeylerde ve bazen gövdede yaygındır. Telenjektaziler basınç uygulandığında beyazlaşır. Zamanla artabilirler ve pulmoner hipertansiyon riskinin artmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Deri altı kalsinoz, hem diffüz SSk hem de sınırlı SSk'de görülebilir, ancak sınırlı SSk'de ve pozitif anti-sentromer antikoru olan hastalarda daha yaygındır. Kalsinoz, subkutan kalsiyum hidroksiapatit birikimi kümelerinden kaynaklanır ve en sık parmak ve dirseklerin ekstansör yüzeyi gibi travma alanlarında görülür. Kalsinoz, cilt ülserine ve ikincil enfeksiyona yol açabilir.

Cilt tutulumunun tedavisi immün-modülatör tedavilerden oluşur. Yapılan çalışmalarda metotreksat (15-25 mg/hafta) veya mikofenolat mofetilin (3 g/gün'e kadar) klinik fayda sağladıkları gösterilmiştir. (Leve ark 2011; Nihtyanova ve ark 2007; Pope ve ark2001) Şiddetli cilt tutulumu olan vakalarda ise, siklofosfamidin günlük oral uygulamasını (günde 2 mg/kg'a kadar) öneren çalışmalar mevcuttur.(Tashkin ve ark 2006) Cilt renginde artış ve inflamasyon sonrası hipopigmentasyon (tuz ve biber görünümü) dahil olmak üzere ciltteki pigment değişiklikleri hastalar için kozmetik problemler oluşturabilir. Pigment değişikliklerinin mevcut tedavisi azdır.

2.6.3. GASTROİNTESTİNAL TUTULUM

Sistemik sklerozda GİS ağızdan anüse kadar herhangi bir yerinde tutulabilir. Ancak en sık (%70-90 oranında) özefagus tutulur.(Forbes ve ark 2009) GİS tutulumundaki esas patoloji vaskülopati ve sonrasında gelişen düz kas atrofisidir.

Özefagus distalinde sfinkter bozukluğu sebebiyle asidik mide içeriğinin sürekli teması sonrası eroziv özefajit, ülser ve devamında Barret özefagus gelişebilir. Barret özefagus zemininde ise malignite gelişebilmektedir. Hastalar ağıza acı su gelmesi, göğüste yanma hissinden ve özellikle katı gıdalarla olan disfajiden yakınır. Ayrıca mukozal telenjektaziler sebebiyle kanama da gelişebilir. Bu sebeple hastalar endoskopi, baryumlu grafiler, pH metri, manometri gibi yöntemlerle mutlaka taranmalıdır. Yapılan çalışmalarda, SSk hastalarının yaklaşık %70-75'inde özofagus manometrisinde anormallikler bildirmiştir.(Lepri ve ark 2015)

Genel olarak, özofagus dismotilitesinin tedavisi destekleyicidir ve hastalara küçük lokmalarla beslenmeleri, yiyecekleri iyi çiğnemeleri, kuru veya lifli yiyeceklerden

kaçınmaları ve katı yiyeceklerle bol su almaları tavsiye edilir. Motiliyeti artırıcı ilaçlar özofagus dismotilitesi için tavsiye edilmezler. Yapılan küçük bir çalışmada sisapridin özofagus alt sfinter basıncını ve gastrik kasılmayı artırdığı gösterilmiştir(Kahan ve ark 1991) ancak başka bir çalışmada ise etkili olmadığı görülmüştür. (Wang ve ark 2002)

Gastroözefagial reflüde ise proton pompa inhibitörleri, H2 reseptör antagonistleri ve anti asidik ajanların tedavide kullanımı önerilmektedir.

Mide de yine mukozal telenjiektaziler görülebilir. Bunun yanında gastrik antral vasküler ektazi ve boşalmanın yavaşlaması (gastroparezi) sebebiyle kanama, iştahsızlık, şişkinlik, kilo kaybı gibi semptomlar gelişebilir. Gastrik antral vasküler ektazi, genellikle aşırı yorgunluk ve güçsüzlükle ortaya çıkan ve bazı çalışmalarda anti-RNA polimeraz III otoantikorları ile ilişkilendirilen sessiz anemiye neden olabilir. Diyet değişiklikleri ve prokinetik ajanlar, gastroparezi için tipik birinci basamak tedavilerdir. Hastalara az ve sık yemeleri, yatmadan 2 saat önce yemeyi kesmeleri, yüksek lifli ve yüksek yağlı gıdalardan kaçınmaları önerilir. Prokinetik ajanlardan metoklopramid, domperidon ve eritromisin kısa vadede işe yarayabilir ancak uzun süre kullanımları yan etkilerden dolayı tartışmalıdır. Gastrik antral vasküler ektazide ise tedavi genellikle argon plazma kaogülasyonu gibi endoskopik tekniklere dayanır.(Shreiner ve ark 2016)

İntestinal tutulumda ise kolon daha sık tutulur. İnce barsaklarda pasajın yavaşlaması ile bakteriyel aşırı çoğalma ve buna bağlı diyare, emilim bozuklukları, pnömatozis intestinalis, iştahsızlık ve kilo kaybı görülebilir. Aynı şekilde mukozal telenjiektazilerden kanama olabilir. Kolon tutulumuna bağlı konstipasyon ve bunun sonucunda divertiküller görülebilir. Anal sfinkterin disfonksiyonu ile inkontinans gelişebilir.

İntestinal psödo-obstrüksiyon durumlarında tedavi destek tedavisidir. Yeterli hidrasyon yapılır, elektrolit bozuklukları giderilir, prokinetik ajanlar ve geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılabilir. Tedaviye dirençli vakalarda enteral beslenme teknikleri kullanılabilir.

Konstipasyonun tedavisinde ise genel kurallar geçerlidir. Bol sıvı alımı, lifli beslenme, düzenli egzersiz ve gerekli durumlarda dışkı yumuşatıcı ve laksatif ajanların kullanımınıdır. Ayrıca sistemik sklerozlu hastaların kullandığı ilaçların sorgulanması da önem arz etmektedir. Çünkü narkotik analjezikler ve kalsiyum kanal blokerlerinin bu hastalarda

konstipasyona yatkınlık yaptığı bilinmektedir.(Ackerman ve ark 1989; Giuggioli ve ark 2010)

Karaciğer tutulumu, özellikle sınırlı sistemik skleroz vakalarında otoimmün hepatit ve primer biliyer siroz olarak karşımıza çıkmaktadır. Alkalen fosfataz (ALP), bilirubin yüksekliği ve antimitokondriyal antikorlar pozitifdir.(Assandri ve ark2016).

2.6.4. KARDİYAK TUTULUM

Kardiyak tutulum mortalite açısından önemlidir. Sistemik skleroz hastalarında sağlıklı bireylere oranla kardiyovasküler hastalık oranlarının arttığı ve daha kötü prognoza sahip olduğu bilinmektedir. (Hetteema ve ark 2008) EUSTAR 2010 verilerinde, SSk ile ilişkili ölüm nedenlerinin % 26'sının kardiyak nedenlerden (esas olarak kalp yetmezliği ve aritmiler) olduğu görülmüştür.(Tyndall ve ark 2010) Ayrıca sistemik sklerozdaki esas patoloji olan endotel hasarı, aterosklerozu hızlandırarak makrovasküler patolojilere de öncülük eder. SSk primer olarak miyokard, perikard, koronerler ve ileti sistemini tutulabilir. Perikardiyal efüzyon, kalp yetmezliği ve atrio-ventriküler aritmiler gelişebilir. (Cannarile ve ark 2015) Hastalarda efor dispnesi, göğüs ağrısı ve çarpıntı gibi şikayetler olabilir. Ancak kardiyak semptomların çoğu pulmoner tutulumla sekonderdir. EKG, EKO, sağ kalp kateterizasyonu, miyokardın histopatolojik incelemesi gibi tanı yöntemleri kullanılabilir. (Mok ve ark2010)

2.6.5. RENAL TUTULUM

Sistemik sklerozda mikrovasküler yatakta intimal hiperplazi ve damar duvarında fibrinoid nekroz ile oluşan hasar skleroderma renal krizinin (SRK) sebebidir. SRK sistemik sklerozlu hastaların yaklaşık %10'unda ve neredeyse sadece diffüz tutulumlu hastalarda görülmekte olup genellikle tanıdan sonraki 3 yıl içinde gelişmektedir.(Adigun ve ark2020)

SRK için risk faktörleri;

- Diffüz cilt tutulumu
- Hastalığın ilk 4 yılında cilt tutulumunun hızlı seyretmesi
- Açıklanamayan ve yeni gelişmiş anemi
- Perikardiyal efüzyon, kalp yetmezliği
- Anti RNA polimeraz III bulunanlar
- Son 3 ayda >15 mg/gün kortikosteroid kullanımı

-Tendon sürtünme sesi bulunması

-Büyük eklem kontraktürü

SRK'nın klinik prezentasyonu sıklıkla hiperreninemi, trombotik mikroanjiyopati, anemi, konjestif kalp yetmezliği ve bazı hastalarda hipertansif ensefalopati ve retinopati şeklindedir.

Sistemik sklerozda SRK'ya bağlı mortalite son 30 yılda %40'dan %10'lara kadar düşmüştür. 1 yıllık mortalite ise %20-35 arasında değişmektedir. (Cozzi ve ark 2012) Erkek cinsiyet, ileri başlangıç yaşı, serum kreatin düzeyi >3mg/dl ve normotansif seyir kötü prognostik faktörlerdir.

Tedavide esas amaç tansiyonun kontrol altında tutulmasıdır. Bu amaçla ACE inhibitörleri kullanılmaktadır; kaptopril en çok bilinenidir. Tedavi edilmediği takdirde böbrek yetmezliği ve kalp yetmezliği gelişme ihtimali yüksektir.

2.6.6. KAS İSKELET TUTULUMU

Hastaların çoğunda el ve ayak bileklerinde, parmaklarda ve dizlerde ağrı, tutukluk şikayeti mevcuttur. Simetrik poliartrit ile gelebilirler. Eklem ve kas ağrılarının olması sebebiyle günlük yaşam aktiviteleri olumsuz etkilenir. Hastalarda kullanmama atrofisi görülebilir. Çakışma sendromlarına bağlı miyozit ve proksimal kas güçsüzlüğü görülebilir. Derinin sertleşmesi sonucu eklemlerde fleksiyon kontraktürleri gelişebilmekte ve tendonlarda sürtünme sesi duyulabilmektedir. Kas-iskelet tutulumunun sistematik ve yoğun fizyoterapi, mesleki terapi ve düzenli egzersiz programları ile tedavisi önemlidir. Bunlara ek olarak steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve düşük doz prednizolon (10-15 mg / gün'den az) kullanımı faydalı olabilir. (Denton ve ark 2017)

2.6.7. AKCİĞER TUTULUMU

Sistemik sklerozda en önemli organ tutulumlarından biri olan akciğer tutulumu morbidite ve mortalitenin major belirleyicisidir. Birçok tutulum paterni gösterebilir. Bunlar; interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner arteriyel hipertansiyon, bronşektazi, spontan pnömotoraks, plevral hastalık, aspirasyon pnömonisi, malignite, pnömokonyoz (silika), diffüz alveoler hemoraji olmakla birlikte interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon diğerlerine göre daha sık görülmekte ve önem arz etmektedir.

İnterstisyel akciğer hastalığı hastaların %80'inde görülmekte ancak %25-30'unda progresif özellik göstermektedir.(Khanna ve ark2015) Yaygın cilt tutulumu olanlar ve anti Scl-70 antikorları pozitif olan vakalar pulmoner fibrozis açısından daha risklidir. Klinik olarak efor dispnesi ve kuru öksürükle karakterizedir. Göğüs ağrısı ve hemoptizi ise nadir görülür. Hastalık ilerledikçe nefes darlığı istirahatte de olabilir. Hastaların fizik muayenesinde dinlemekle akciğer bazallerinde daha belirgin ince krepitan (selofan) raller duyulur. Direkt grafide bazallerde daha belirgin retikülonodüler interstisyel kalınlaşmalar görülür. Solunum fonksiyon testlerinde ise restriktif tipte solunum defekti oluşur. Zorlu vital kapasite (FVC), difüzyon kapasitesi (DLCO) düşük bulunur. DLCO düşüklüğü akciğer tutulumunun erken göstergelerindendir ve kötü prognozla ilişkilidir.

Akciğer tutulumunun erken teşhisinde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (high resolution computed tomography, HRCT) önerilmektedir. HRCT'de erken evrede buzlu cam görünümü, geç evrede ise bal peteği görünümü görülmektedir. Erken evredeki buzlu cam görünümünün sebebi fibrozisten ziyade pnömonitisin bir özelliğidir. Bunun dışında düzensiz opasiteler, nodüller, traksiyon bronşektazileri de görülebilir.

Yapılan çalışmalarda tedavide günlük oral/aylık pulse siklofosamid veya günlük oral mikofenolat mofetil kullanımı önerilmektedir.(Denton 2016; Panopoulos ve ark 2013)

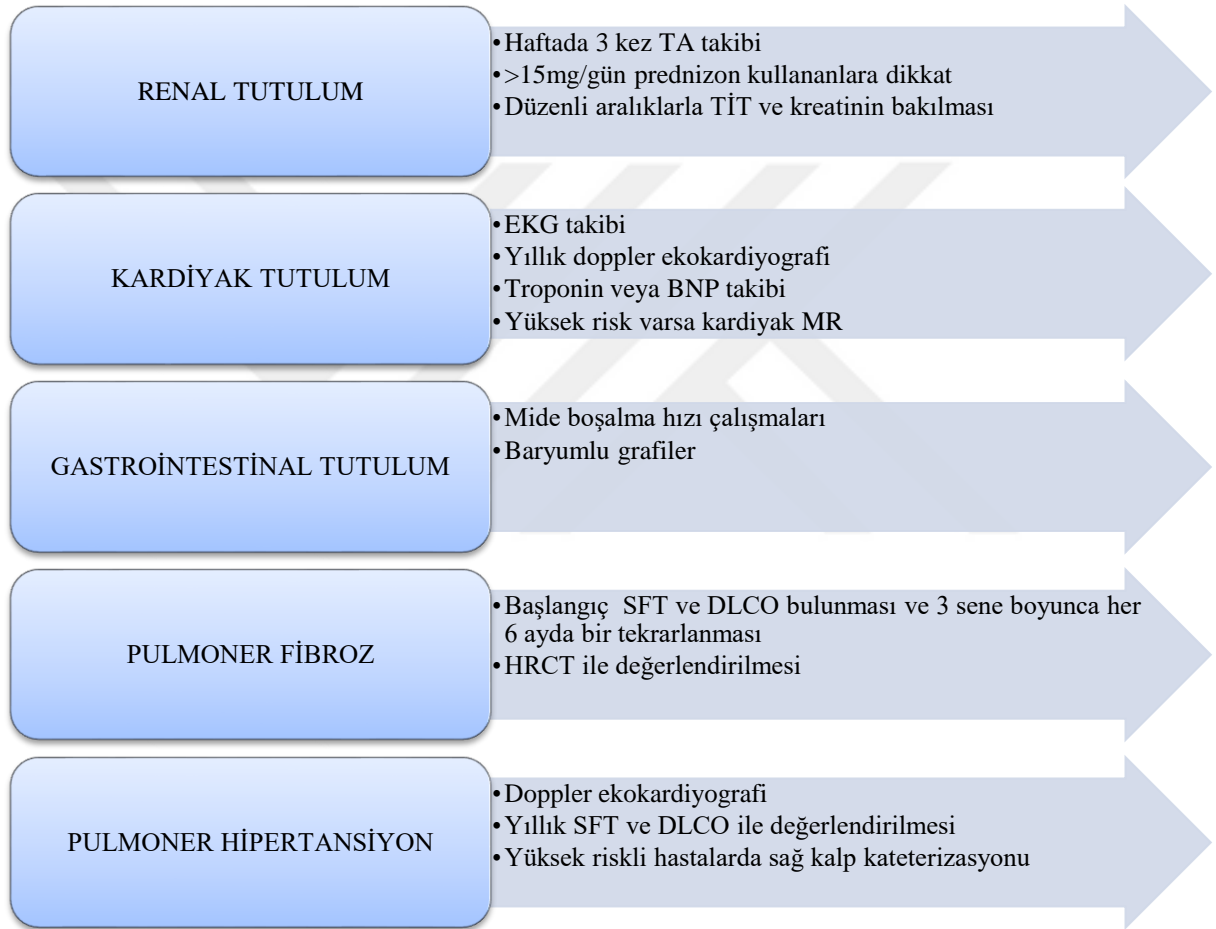
Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) hastaların %15 kadarında görülebilmekte ve mortal olabilmektedir.(Nihtyanova ve ark2014) Hastalığın patogenezindeki endotel hasarı, intimal kalınlaşma ve fibrozisin pulmoner arterlerde görülmesiyle PAH ortaya çıkar. Ayrıca interstisyel akciğer hastalığına ve kardiyak patolojilere ikincil olarak da ortaya çıkabilir. Pulmoner vasküler yatakta etkin bir vasokonstriktör olan endotelin-1 düzeyinin artması da patogeneze katkıda bulunur. İç organ tutulumu daha fazla olan diffüz hastalığın aksine sınırlı hastalıkta PAH sıklığı kısmen artmıştır.

Sistemik skleroz hastalarında PAH düşündürülecek klinik bulgular ise; nefes darlığı, göğüs ağrısı, halsizlik, yorgunluk gibi semptomlardır. İleri aşamada ise ciddi sağ kalp yetmezliği gelişebilir.

PAH tanısı için ekokardiyografi kolay ulaşılabılır bir yöntemdir.Ancak tanıda altın standart pulmoner arteriyel hipertansiyonu diğer pulmoner hipertansiyon nedenlerinden (sistolik veya diyastolik disfonksiyon vb.) ayıran sağ kalp kateterizasyonudur. İstirahat pulmoner arter basıncı ≥ 25 mmHg veya egzersiz pulmoner arter basıncı ≥ 30 mmHg olması durumunda PAH tanısı konur. Prognozu olumsuz yönde etkileyen bir komplikasyon

olmasından ötürü hastalarda semptom olmasa bile hastaların yılda bir kez ekokardiyografi ile PAH açısından taranmaları önerilmektedir.

Tedavide ise kalsiyum kanal blokerleri (amlodipin,nifedipin,diltizem) endotelin reseptör antagonistleri(bosentan, ambrisentan ve macitentan), prostasiklin analogları ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri(sildenafil, tadalafil) ve kombinasyonlarının kullanımı önerilmektedir.(Galie ve ark 2016) Ayrıca riociguat, çözünebilir guanilat siklaz stimülatörü olarak kılavuzlarda önerilmektedir.(Kowal-Bielecka ve ark2017)



Şekil 2. Sistemik skleroz visseral organ tutulumu için tarama önerileri

2.7. PULMONER HİPERTANSİYON

2.7.1.TANIM

Pulmoner hipertansiyon(PH) ender görülen ve tedavisiz kalması durumunda sağ kalp yetmezliğine yol açarak mortal olabilen, pek çok sistemik hastalıkla bağlantılı olabilen, kardiyovasküler ve respiratuvar sistemi oldukça karmaşık hale getirebilen patolojik bir tablodur.

Pulmoner hipertansiyon sağ kalp kateterizasyonu ile istirahatte ölçülen ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) 25 mmHg ve/veya daha yüksek olması olarak tanımlanmaktadır. oPAB değerinin normal aralığı 14 ± 3 mmHg olup üst sınır 20 mmHg' dir. 21-24 mmHg arasındaki kişilerde ise prognoz açısından yeterli bilgi bulunmamaktadır. (Galie ve ark2016)

2.7.2. EPİDEMİYOLOJİ

Genel olarak dünya üzerinde PH insidansına dair veriler azdır. Pulmoner hipertansiyonun çeşitli formları, insidans ve prevalans açısından önemli ölçüde farklılık gösterir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon hakkındaki epidemiyolojik veriler sağlam olsa da, diğer pulmoner hipertansiyon formlarının prevalansı sadece tahmin edilebilir. PAH insidansı yılda milyonda 2 ila 7,6 vaka, prevalansı milyonda 11 ila 26 vaka arasında ve kadınlarda erkeklere oranla 4 kat sık görülmektedir. Hastaların yaklaşık yarısında idiyopatik PAH (İPAH), kalıtsal PAH veya ilaçların indüklediği PAH vardır ve bağ dokusu hastalığı ile ilişkili PAH ikinci en yaygın alt gruptur. (Thenappan ve ark2018) PAH, SSk, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA) ve mikst konnektif doku hastalığı (MKDH) gibi çeşitli bağ dokusu hastalıklarını karmaşık hale getirebilir ve bu hasta grubunda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bağ dokusu hastalıkları arasında SSk, bilinen en yüksek PAH prevalansına sahiptir (~% 7-12) ve ABD ve Avrupa'da tüm bağ dokusu hastalığı ilişkili PAH'ın % 60–80'ini oluşturur. PAH, SSk hastalarında önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. (Fischer ve ark2012)

2.7.3. KLİNİK SINIFLANDIRMA

Pulmoner hipertansiyon 2015 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre klinik, hemodinamik, patolojik bulgularına ve tedavi şekillerine göre 5 farklı gruba ayrılmıştır.(Galie ve ark2016)

1.Pulmoner arteriyel hipertansiyon

1.1 İdiyopatik

1.2 Kalıtsal

1.2.1 BMPR2 (kemik morfogenetik protein reseptörü 2) mutasyonu

1.2.2 Diğer mutasyonlar

1.3 İlaçlara ve toksinlere bağlı

1.4 Diğer hastalıklarla ilişkili:

1.4.1 Bağ dokusu hastalığı

1.4.2 İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu

1.4.3 Portal hipertansiyon

1.4.4 Doğuştan kalp hastalığı

1.4.5 Şistozomiyazis

1'. Pulmoner venooklüzif hastalık ve/veya pulmoner kapiller hemanjiyomatozis

1'.1 İdiyopatik

1'.2 Kalıtsal

1'.2.1 EIF2AK4 (ökaryotik translasyon başlatma faktörü 2 alfa kinaz 4) mutasyonu

1'.2.2 Diğer mutasyonlar

1'.3 İlaçlara, toksinlere ve radyasyona bağlı

1''. Yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

2.1 Sol ventrikül sistolik işlev bozukluğu

2.2 Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu

2.3 Kapak hastalığı

2.4 Doğuştan/edinsel sol kalp giriş/çıkış yolu tıkanmaları ve doğuştan kardiyomiyopatiler

2.5 Doğuştan/edinsel pulmoner ven darlığı

3. Akciğer hastalıklarına ve/veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon

3.1 Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

- 3.2 İnterstisyel akciğer hastalığı
- 3.3 Mikst restriktif ve obstrüktif yapıda diğer akciğer hastalıkları
- 3.4 Uykuda solunum bozuklukları
- 3.5 Alveoler hipoventilasyon bozuklukları
- 3.6 Kronik olarak yüksek irtifaya maruz kalmak
- 3.7 Gelişimsel akciğer hastalıkları

4. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon ve diğer pulmoner arter tıkanmaları

- 4.1 Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon
- 4.2 Diğer pulmoner arter tıkanmaları
 - 4.2.1 Anjiyosarkom
 - 4.2.2 Diğer intravasküler tümörler
 - 4.2.3 Arteritler
 - 4.2.4 Doğuştan pulmoner arter darlıkları
 - 4.2.5 Parazitler (hidatidoz)

5. Mekanizmaları belirsiz ve/veya çok faktörlü pulmoner hipertansiyon

- 5.1 Hematolojik bozukluklar: kronik hemolitik anemi, miyeloproliferatif bozukluklar, splenektomi
- 5.2 Sistemik bozukluklar, sarkoidoz, pulmoner histiyositozis, lenfanjiyoleiomyomatozis
- 5.3 Metabolik bozukluklar: glikojen depo hastalığı, Gaucher hastalığı, tiroid bozuklukları
- 5.4 Diğerleri: pulmoner tümöral trombotik mikroanjiyopati, fibröz mediyastinit, kronik böbrek yetersizliği (diyalize bağımlı olan/ olmayan), segmentel pulmoner hipertansiyon

2.7.4. FONKSİYONEL SINIFLANDIRMA

Hedef hastanın fiziksel aktivitelerindeki kısıtlanmanın derecesini belirlemek ve tedaviyi ona göre şekillendirmektir. Hastaların 6 dakika yürüme testindeki mesafeleri ile fonksiyonel sınıfları arasında korelasyon vardır.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Fonksiyonel Sınıflaması(Rubin ve ark2004)

Sınıf I:Fiziksel aktivitesinde her hangi bir kısıtlama olmayan hastalardır. Normal günlük aktivitede nefes darlığı, göğüs ağrısı, yorgunluk, senkop olmaz.

Sınıf II: Fiziksel aktivitelerinde minimal sınırlama oluşan hastalarda normal günlük aktivitede nefes darlığı, göğüs ağrısı, yorgunluk, senkop olur.

Sınıf III: Fiziksel aktivitesinde belirgin sınırlama olan pulmoner hipertansiyonlu hastalar. İstirahatte rahattırlar, normal sıradan aktivitelerinden daha azında bile nefes darlığı, göğüs ağrısı, yorgunluk, senkop benzeri etkiler oluşur.

Sınıf IV: Semptomsuz hiçbir fiziksel aktiviteyi yapamazlar. Sağ kalp yetmezliği semptomları, bulguları vardır. İstirahatte nefes darlığı, yorgunluk olabilir. Küçük bir aktiviteyle bile rahatsızlıkları artar.

2.7.5. PATOGENEZ

Her grup kendi içinde farklı patogeneze sahiptir. Aşağıda kısaca hepsinden bahsedilecektir. Grup 1 PH; pulmoner arteriyel hipertansiyon esas olarak bir panvaskülopatidir, yani vasküler duvarın tüm katmanlarının dahil olduğu anlamına gelir. PAH aynı zamanda genetik ve çevresel faktörlerin de katkıda bulunmasıyla ortaya çıkar. PAH'daki anormal hücreler sırasıyla intimadaki endotelial hücreler, mediadaki pulmoner arteriyel düz kas hücreleri ve adventisyadaki fibroblastlardır. Bu hücrelerin anormal hareketlerinin net sonucu, vazokonstriksiyon, inflamasyon, hiperproliferasyon, apoptoza dirençli pulmoner arteriyel düz kas hücre popülasyonu ile tromboz ve vasküler uyumu azaltan aşırı fibrozdur. Ek olarak nitrik oksit, endotelin-1 ve tromboksan-A2 yollarındaki hassas dengenin bozulması patolojiyi artırır. Bu vasküler değişiklikler sonuçta sağ ventrikül yükünü artırır ve yetmezliğe yol açar.(Thenappan ve ark 2018)

Grup 2 PH; en yaygın pulmoner hipertansiyon sebebidir. Sol ventrikül doluş basıncının artması nedeniyle oluşan post-kapiller pulmoner hipertansiyondur.

Grup 3 PH'da; esas patoloji hipoksiye sekonder gelişen vazokonstriksiyondur. Pulmoner arter basıncı genellikle çok yükselmez ve pre-kapiller PH özelliğindedir.

Grup 4 PH; klinikte akut pulmoner embolinin geç komplikasyonlarından. Tıkanan arterlerdeki çözülmenin yetersizliği, trombüsün olduğu damarda kan akımının yavaşlaması ve çeşitli ek mekanizmalarla damar yapısının değişmesiyle geliştiği düşünülmektedir. (Lan ve ark 2018)

Grup 5 PH ise mekanizmaları tam olarak bilinmeyen grubu kapsamaktadır.

2.7.6. KLİNİK BULGULAR

Pulmoner hipertansiyonun her türünün temel semptomu, sıklıkla yorgunluk ve bitkinliğin eşlik ettiği ilerleyici efor dispnesidir. Semptomlar spesifik değildir, bu nedenle semptomların başlangıcı ile tanı arasında genellikle aylarca hatta yıllarca bir gecikme olur. Normal yetişkin insanda, pulmoner vasküler yüzey alanı ile ilgili olarak önemli bir rezerv vardır. Bu rezerv egzersiz esnasında pulmoner vasküler dirençte artış olmaksızın kardiyak debinin 6 katına kadar pulmoner kan akışına olanak sağlar. Dinlenme sırasında pulmoner arter basınçlarının 25 mm Hg'nin üzerine yükselmesinin, normal pulmoner vasküler yatağın %50'sine kadar olan kaybindan kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu, bir hastanın semptomatik olduğu zamana kadar, pulmoner vasküler yüzey alanında önemli bir kayıp olduğunu gösterir. İleri düzey SSk-PAH vakalarında, hastalar şiddetli dispne, hipoksemi ve eforla ilişkili pre-senkopal ve bazen senkop atakları ile başvurabilirken, SSk-PAH hastalarının % 22'ye kadarı tanı aldıkları sırada asemptomatiktir. (Argula ve ark 2019) Hastalığın ilerlemesi ile semptomlar kötüleşir ve yenileri eklenir. Senkop bunlardan en önemlisidir. Pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda, hafif bir eforda bile sık senkop, yüksek mortalite ile ilişkili yaşamı tehdit eden bir durumun varlığına açıkça işaret eder. Kardiyak dekompanseasyon durumunda, tipik servikal venöz konjesyon, assit ve ödem üçlüsü ile sağ kalp yetmezliği bulguları görülür. Fizik muayenede ikinci kalp sesinin pulmoner kapak komponentinde belirginleşme ve triküspit yetmezliği durumunda sol parasternal bölgede sistolik üfürüm duyulabilir.(Hoepfer ve ark2017)

2.7.7. TANI

PH tanısı, hastanın semptomları, ek hastalıkları, ayrıntılı fizik muayene ve tanı araçlarının birlikte değerlendirilmesiyle konur.

2.7.7.1 ELEKTROKARDİYOGRAM

Elektrokardiyogram(EKG) PH hastalarında özellikle sağ ventrikül yüklenmesi ve hipertrofisi olduğunda daha anlamlı bulgular gösterebilir. Duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olduğu için PH tanısında tarama amaçlı kullanımı sınırlıdır.

2.7.7.2. AKCİĞER GRAFİSİ

İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalarının yaklaşık %90'ında anormal akciğer grafisi mevcuttur. Pulmoner arter gölgesinde belirginleşmeye karşı periferik damarlarda silinme ile karakterize budanmış ağaç görünümü ortaya çıkabilir. İleri olgularda ise sağ ventrikül ve atriyumdaki genişlemeler grafiye yansiyabilir. Özellikle sol kalp hastalığına bağlı PH ve akciğer hastalıklarına bağlı PH'da yardımcıdır. (Trow ve ark 2007)

2.7.7.3. SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ

Ekokardiyografinin yaygınlaşmasından önce, pulmoner vasküler yatağın durumunu değerlendirmek için mevcut tek araç SFT idi. SFT, pulmoner hipertansiyon hastalarında var olan akciğer hastalığının tabloya katkısını gösterir. Karbon monoksit için difüzyon kapasitesi (DLCO) ve DLCO / VA (alveolar hacim için düzeltilmiş DLCO), pulmoner vasküler fonksiyon için iyi birer göstergedir. PAH hastalarında hem DLCO hem de DLCO / VA azalır. Bu parametrelerdeki azalmanın; PAH hastalarında pulmoner kapiller kan hacmindeki azalmaya ve alveolar kapiller membranın difüzyon kapasitesindeki azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. (Farha ve ark2013) Düşük DLCO ve DLCO / VA olan SSk hastaları, SSkhastalarında interstisyel akciğer hastalığının yüksek prevalansı göz önüne alındığında, PAH gelişimi için daha yüksek risk taşıırken, bu hastalarda PAH tanısı koymak için tek başına kullanılamazlar. Örneğin, DETECT kohortunda, DLCO'su tahmin edilenin %60 altındaki SSk hastalarının sadece %31'inde SKK tarafından belirlenmiş pulmoner hipertansiyon bulunmuştur. Diğer yandan, tahmin edilen FVC'deki belirli bir düşüş için DLCO'da orantısız bir azalma, o hastada pulmoner vasküler hastalığın varlığını oldukça düşündürür. Aslında, FVC (% tahmin edilen) / DLCO (% tahmin edilen) oranının, SSk-PAH hastalarını tarama amaçlı kullanımı gündeme gelmektedir. (Coghlan ve ark 2014)

2.7.7.4. EKOKARDİYOGRAFI

Ekokardiyografi (EKO), SSk ilişkili PAH için önemli bir tarama yöntemidir. PAH geliştirme riski yüksek olan SSk hastaları için yıllık ekokardiyografik tarama önerilir. 2015 ESC/ERS Pulmoner Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzu, tarama konusunda diğer bağ

dokusu hastalıklarına bağlı PAH ile SSK'ye bağlı PAH arasında önemli bir ayrım yapmaktadır. SSK dışındaki bağ dokusu hastalığına bağlı PAH hastalarında ancak semptomatik olduğunda EKO önerirken SSK hastalarında asemptomatik bile olsa yıllık ekokardiyografik taramayı önermektedirler. Transtorasik ekokardiyografi ile belirlenen sistolik pulmoner arter basınçları (sPAB) ortalama pulmoner arter basınçları (oPAB) için iyi tahminler iken, DETECT çalışmasında normal sPAB (<35 mm Hg) olan hastaların % 37 ve % 18'i sırasıyla SSK ile kesinleşmiş pulmoner hipertansiyon ve PAH tanısı almıştır. Triküspit regürjitasyon jet hızındaki (TRV) yıllık artış oranı, PAH gelişen SSK hastalarını tanımlayan diğer bir parametredir. (Shah ve ark2013) Triküspit regürjitasyon jet hızının (TRV) değerlendirmesindeki değişkenlik, SSKhastalarında PAH için bir tarama aracı olarak ekokardiyografinin tahmin gücünü olumsuz etkilemektedir. Ekokardiyografide PAH şüphesi olan hastalara kesin tanı için sağ kalp kateterizasyonu düşünülmelidir.

2.7.7.5. BİYOBELİRTEÇLER

SSK hastalarında pulmoner vasküler etkileri olan iki ilgi çekici antikor, anti-endotelin reseptörü tip A antikorları (ETAR) ve anti-anjiyotensin reseptörü tip 1 antikorlarıdır (AT1R). Yapılan bir çalışmada, SSK-PAH hastalarında ETAR ve AT1R seviyeleri, diğer DSÖ grup I ve grup IV PH hastalarına kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve bunların SSK-PAH'ı diğer PAH formlarından ayırt etmede yararlı olabileceğini düşündürmüştür. Aynı araştırmacı grubu, yüksek AT1R ve ETAR titresini olan SSK hastalarının 6 yıllık takibinde yüksek AT1R seviyeleri 4,3 kat, yüksek ETAR seviyeleri 3,5 kat daha yüksek PAH geliştirme riski olduğunu bulmuştur. Bundan yola çıkarak bu antikorların PAH için tarama amaçlı kullanılabileceğini öngörmüşlerdir. (Becker ve ark2014)

B tipi natriüretik peptid (BNP) ise kalpte miyokard gerilmesine yanıt olarak atriyum ve ventriküllerden salgılanan bir peptiddir. N terminal Pro B tipi natriüretik peptid (NT-Pro BNP) ise BNP' nin öncül maddesidir. Serum BNP ve NT-Pro BNP seviyeleri, PAH ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda ortalama pulmoner arter basıncı (oPAP), pulmoner vasküler direnç ve sağ ventrikül gerilme değerleri ile iyi korelasyonlara sahiptir. Bu biyobelirteçler çok yüksek duyarlılığa sahip olduklarından ve miyokardiyal gerginlikle güçlü korelasyona sahip olduklarından, SSK hastalarında PAH taramasında önem arz etmektedirler.(Argula ve ark 2019)

2.7.7.6. SAĞ KALP KATETERİZASYONU

PH tanısında altın standart olan sağ kalp kateterizasyonu (SKK) invaziv bir işlem olmakla birlikte, klinik şüphesi ve EKO bulguları olan hastalarda tanıyı doğrulamak, patoloji derecesini ve vazoreaktivite cevabını belirlemek için özellikle grup 1 ve grup 4 hastalarda uygulanmalıdır. SKK ile pulmoner arter basınçları (sistolik, diyastolik, ortalama), sağ ventrikül ve atriyum basınçları ölçülür.

Vazoreaktivite testi ise uzun dönem kalsiyum kanal blokleri ile tedavi edilmesi düşünülen hastaları saptamak için yapılır. Vazodilatör madde uygulandıktan sonra oPAB değerinde ≥ 10 mmHg düşüş olan hastalar pozitif kabul edilir.(Galie ve ark1995)

2.7.8.TEDAVİ

Tedaviye başlamadan önce esas yapılması gereken PH'un primer mi sekonder mi olduğunu saptamaktır. Sekonder ise ana tedavi altta yatan hastalığın tedavisidir. Tedavi genel anlamda belli hedefler üzerine kurulur. Bunlar; vazodilatasyonun sağlanması, aşırı hücre çoğalmasının engellenmesi ve apoptozun indüklenmesi, hastaların semptomlarının azaltılması, günlük yaşam aktivitelerinde daha bağımsız hale gelebilmeleri ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır.

2.7.8.1.GENEL PRENSİPLER

Hastalara günlük yaşamlarında dikkat etmesi gereken hususlar ayrıntılı şekilde anlatılır. Sigara, zorlu ve dirençli sporlar hakkında uyarılmalıdır. Bununla beraber düzenli egzersiz ve kilo kontrolü önerilmelidir. Yapılan çalışmalarda egzersiz verilen ve verilmeyen PH hastaları karşılaştırılmış ve egzersiz yapan grupta yorgunlukta azalma, fiziksel performansta artış, 6 dakika yürüme mesafesinde artış ve yaşam kalitesinde düzelleme saptanmıştır. (Chan ve ark 2013; Weinstein ve ark 2013)

2.7.8.2. DESTEK TEDAVİSİ

Tromboza yatkınlığı olan PH hastalarında antikoagülasyon yapılmalı, diüretik, digoksin gibi kardiyovasküler ilaçlar duruma göre reçete edilmeli ve gerektiğinde hastalara demir, oksijen replasmanı yapılmalıdır. (Galie ve ark2016)

2.7.8.3. SPESİFİK FARMAKOLOJİK TEDAVİLER

Kalsiyum Kanal Blokerleri: Vazoreaktivite testi pozitif gelen idiyopatik, kalıtsal ve iştah kesici ilaçlara bağlı PAH hastalarında kullanılması önerilmektedir. Bu amaçla kullanılanlar amlodipin, nifedipin, diltizem ve verapamildir.(Galie ve ark 2016)SSk-PAH hastalarında oral nifedipin kullanımı ile hemodinamide akut ve kısa vadeli iyileşme raporları olmasına rağmen, uzun vadeli kalsiyum kanal blokeri kullanımı çalışmaları yapılmamıştır.(Sfikakis ve ark1991)SSk-PAH hastalarının çoğunluğunun, idiyopatik PAH hastalarından farklı olarak, kalsiyum kanal blokerine yanıt vermeyenler olduğu ve daha güçlü vazodilatör tedavilerine ihtiyaç duyulduğu, daha da önemlisi olumsuz inotropik etkilerin potansiyel riskleri göz önüne alındığında, yüksek doz kalsiyum kanal blokeri tedavisi artık SSk-PAH tedavisi için önerilmemektedir. Bununla birlikte, kalsiyum kanal blokerlerinin SSk ile ilişkili Raynaud fenomeninin tedavisi için hala kullanıldığını belirtmek gerekir. (Argula ve ark2019)

Prostasiklin Analogları: Patogenezde rolü olan endotel disfonksiyonu sonucu damarlarda güçlü vazodilatasyon yapan prostasiklin salınımı azalmıştır. Bu sebeple tedavide prostasiklin analogları olarak iloprost, epoprostenol, treprostinil ve beraprost, prostasiklin reseptör agonisti olarak selexipag kullanılmaktadır. (Galie ve ark 2016) Günümüzde, IV prostanoidler, ilerlemiş hastalık veya DSÖ/NYHA sınıf IV semptomlarla başvuran SSk-PAH hastaları için ilk seçenek ve diğer tedavileri alan SSk-PAH hastalarında devam eden progresyon durumunda son çare olarak kullanımı yaygındır.

Endotelin Reseptör Antagonistleri: Endotelinler (ET-1, ET-2, ET-3) vasküler tonusu düzenleyen vazoaktif proteinlerdir. ET-1, endotelial hücrelerde üretilir ve her ikisi de G-protein-bağlı reseptörler olan ET-A ve ET-B'ye afiniteye sahiptir. ET-A reseptörü ağırlıklı olarak vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edilir ve vazokonstriksiyona aracılık eder. ET-B reseptörü, endotel hücrelerinde ve vasküler düz kasta eksprese edilir ve dolaşımdaki ET-1 düzeylerinin temizlenmesinden sorumludur, ancak pulmoner hipertansiyon gibi patolojik durumlarda vazokonstriktif etkilere katkıda bulunabilir. ET-A reseptörünü (ambrisentan) ve hem ET-A hem de ET-B reseptörlerini (bosentan ve masitentan) seçici olarak bloke eden ilaçlar, PAH hastasının tedavisinde önemli seçeneklerdir.(Rubin, 2012)

Nitrik Oksit Üzerinden Etki Edenler: Pulmoner vasküler sistemde vazodilatasyona sebep olan cGMP fosfodiesteraz tip 5 enzimi ile yıkılır ve GMP'ye dönüşür. Nitrik oksit cGMP' nin oluşmasını uyarır. PH tedavisinde ise fosfodiesteraz tip 5 enzim inhibitörleri kullanılır. Bunlar sildenafil, tadalafil ve vardenafildir. Sildenafil ve tadalafil, diğer vazodilatörlere kıyasla iyi tolere edilebilirlik profilleri nedeniyle PAH hastalarında birinci basamak ajanlar olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Riociguat ise çözünebilir guanilat siklazı uyararak cGMP oluşumuna sebep olur. (Galie ve ark 2016; Ghofrani ve ark2013)



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve Dahiliye Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı klinik ve polikliniklerinde takipli sistemik skleroz hastaları alındı. 2013 ACR/EULAR klasifikasyon kriterlerine göre tanısı konmuş olan 47 kadın 2 erkek hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar son bir yılda yapılmış olan transtorasik ekokardiyografi sonuçlarına göre pulmoner arter basıncı (PAB) ≥ 25 mmHg olanlar (Grup 1, n=25) ve < 25 mmHg olanlar (Grup 2, n=24) şeklinde iki gruba ayrıldı.

Hastaların değerlendirmesinde yaş, cinsiyet, hastalık süresi, boy ve kilo, hastalığın cilt tutulum tipi ve akciğer tutulumu olup olmadığı ve pulmoner arter basınçları kaydedildi. Vücut kitle indeksi kg/m^2 formülü kullanılarak hesaplandı. Hastalığın cilt tutulumu ise ekstremiteler distallerine sınırlı ise sınırlı tutulum, proksimale ilerlemişse diffüz tutulum olarak değerlendirildi. İnterstisyel akciğer hastalığı varlığı, hastaların daha önce yapılmış olan yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi raporları değerlendirilerek var veya yok şeklinde kaydedildi.

Hastaların nefes darlığı varlığı ve varsa derecesini değerlendirmek için Medikal Araştırma Kurulu Skalası (Medical Research Council Scale, MRCS) kullanıldı. MRCS hastaların nefes darlığına ilişkin beş ifade arasından, dispne düzeylerini en iyi tanımlayan ifadeyi seçtiği 0-4 puanlık bir kategori skalasıdır. MRCS'den alınan yüksek puanlar, nefes darlığı algılamasının daha şiddetli olduğunu gösterir. (Tonelli ve ark 2017)

Yorgunluk değerlendirmesi için Kronik Hastalık Tedavisi-Yorgunluğun Fonksiyonel Değerlendirmesi (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue, FACIT-F) kullanıldı.

FACIT-F, hastaların son 7 gün içinde yorgunluk hakkındaki ifadelerini derecelendirdiği 5 puanlık bir ölçekte (0 = hiç, 4 = çok fazla) ölçülen 13 maddeden oluşmaktadır. Toplam skor belirlenir. (aralık 0-52). Yüksek skorlar yüksek yorgunluk değerini göstermektedir. (Harel ve ark 2012)

Yaşam kalitesi değerlendirmesi için Kısa Form-36 (Short Form- 36, SF-36) kullanıldı. Ölçek 36 maddeden meydana gelir ve bunlar 8 alt basamakta toplanır; fiziksel fonksiyon

(10 madde), fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları (4 madde), emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları (3 madde), enerji/vitalite (4 madde), ruhsal sağlık (5 madde), sosyal fonksiyon (2 madde), ağrı (2 madde) ve genel sağlık algısı (5 madde). Değerlendirme son 4 haftayı iğerir. Her alt grup kendi iğerinde puanlanır. Puanlama 0-100 aralığında olup puan yükseldikçe yaşam kalitesi artar. Ayrıca fiziksel komponent skalası (FKS) ve mental komponent skalası (MKS) olmak üzere 2 özet skala yapılabilmektedir. Fiziksel komponent skalası; fiziksel fonksiyon, fiziksel fonksiyonlara bağlı rol kısıtlılıkları, ağrı ve genel sağlık algısı alt gruplarından, mental komponent skalası; emosyonel sorunlara bağlı rol kısıtlılıkları, enerji/vitalite, ruhsal sağlık, sosyal fonksiyon alt gruplarından oluşur. (Khanna ve ark 2017)

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilme kriterleri

- 2013 ACR/EULAR klasifikasyon kriterlerine uyan sistemik skleroz hastaları
- 18 yaş ve üzeri
- Son bir sene iğerinde ekokardiyografi ile pulmoner arteriyel basınç (PAB) değeri ölçülmüş olmak

Gönüllülerin araştırmaya dahil edilmeme kriterleri

- Bilinen obstrüktif akciğer hastalığı olanlar
- Kanser hastalığı olanlar
- Dekompanse kalp yetmezliği
- Ciddi mitral kapak hastalığı

Çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSSversiyon 22.0 (IBM Inc., ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi ve ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Normal dağılımlı verilerde farkı belirlemek için bağımsız Student's t testi kullanıldı. Parametrik veriler için Pearson, parametrik olmayan değerler için Spearman's korelasyon testi kullanılmıştır. Çalışmada yapılan testlerde p değerleri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza toplam 49 sistemik skleroz hastası dahil edilmiştir. Grup 1’de 25 (%51) hasta, Grup 2’de 24 (%49) hasta vardı. Grup 1’in PAB ortalaması $34,40 \pm 9,35$ mmHg, Grup 2’nin ortalaması $22,92 \pm 1,61$ mmHg idi. ($p < .001$) Grup 1’in yaş ortalaması $55,44 \pm 10,60$, Grup 2’nin yaş ortalaması $49,88 \pm 9,23$ idi. ($p = 0,056$) Grup 1’de 24 (%96) kadın, 1 (%4) erkek hasta; Grup 2’de 23 (%95,83) kadın, 1 (%4,17) erkek hasta vardı. ($p = 0,976$) Vücut kitle indeksi ortalaması Grup 1’de $27,50 \pm 5,30$ kg/m², Grup 2’de $28,56 \pm 4,89$ kg/m² idi. ($p = 0,478$) Hastalık süresi yıl ortalaması Grup 1’de $9,50 \pm 8,61$ yıl, Grup 2’de $6,50 \pm 4,80$ yıl şeklindeydi. ($p = 0,141$) Hastaların cilt tutulum tipi diffüz ve sınırlı şeklinde değerlendirildi. Grup 1’de 19 (%76) diffüz, 6 (%24) sınırlı tip hasta; Grup 2’de 21 (%87,50) diffüz, 3 (%12,50) sınırlı tip hasta vardı. ($p = 0,299$) Grup 1’de 14 (%56) kişide interstisyel akciğer hastalığı var, 11 (%44) kişide yoktu. Grup 2’de ise 18 (%75) kişide interstisyel akciğer hastalığı var, 3 (%12,50) kişide yoktu. ($p = 0,162$)

Çalışmamızda hastalar arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, hastalık süresi, tutulum tipi ve interstisyel akciğer hastalığı varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Hastaların demografik özellikleri aşağıdaki Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların demografik ve hastalık özellikleri

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=24)	P değeri
PAB (mmHg) (ort \pm SD)	$34,40 \pm 9,35$	$22,92 \pm 1,61$	<.001
Yaş (yıl) (ort \pm SD)	$55,44 \pm 10,60$	$49,88 \pm 9,23$	0,056
Cinsiyet (n,%)			0,976
Erkek	1 (%4)	1 (%4,17)	
Kadın	24 (%96)	23 (%95,83)	
VKİ (kg/m ²) (ort \pm SD)	$27,50 \pm 5,30$	$28,56 \pm 4,89$	0,478
Hastalık süresi (yıl) (ort \pm SD)	$9,50 \pm 8,61$	$6,50 \pm 4,80$	0,141
Tutulum tipi(n,%)			0,299
Diffüz	19 (%76)	21 (%87,50)	
Sınırlı	6 (%24)	3 (%12,50)	
İnterstisyel akciğer hastalığı(n,%)			0,162
Var	14 (%56)	18 (%75)	
Yok	11 (%44)	6 (%25)	

Diğer bir parametre ise hastaların hissettikleri dispne varlığı ve varsa şiddeti medikal araştırma kurulu skalası (MRCS) ile değerlendirildi. Grup 1’de MRCS dispne skoru 0 olan 5 (%20) kişi, 1 olan 7 (%28) kişi, 2 olan 6 (%24) kişi, 3 olan 6 (%24) kişi ve 4 olan 1 (%4) kişi vardı. Grup 2’de ise MRCS dispne skoru 0 olan 5 (%20,83) kişi, 1 olan 11 (%45,83) kişi, 2 olan 6 (%25) kişi, 3 olan 2 (%8,33) kişi vardı. Grup 2’de dispne skoru 4 olan hasta yoktu. (p=0,424) Her iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.(Tablo 4)

Tablo 4. Gruplar arası MRCS skorlarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=24)	P değeri
MRCS (n, %)			0,424
0	5 (%20)	5 (%20,83)	
1	7 (%28)	11 (%45,83)	
2	6 (%24)	6 (%25)	
3	6 (%24)	2 (%8,33)	
4	1 (%4)	0 (%0,00)	

Hastaların yorgunluk düzeyi ortalaması Grup 1’de $25,76 \pm 10,65$, ortanca değer 27, minimum 1, maksimum 47 idi. Grup 2’de ortalama $18,96 \pm 8,25$, ortanca 18, minimum 3 ve maksimum 37 idi. (p=0,016) Yorgunluk düzeyi Grup 2’de daha düşük bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. (Tablo 5)

Tablo 5. Gruplar arası FACIT-F skorlarının karşılaştırılması

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=24)	P değeri
FACIT-F			0,016
Ort \pm SD	$25,76 \pm 10,65$	$18,96 \pm 8,25$	
Min-Max	1-47	3-37	

Hastaların yaşam kalitesi 10 alt basamakta değerlendirildi. Grup 1’de SF-36’nın fiziksel fonksiyon alt parametresinin ortalaması $37,60 \pm 28,67$, Grup 2’de $61,25 \pm 28,32$ idi. (p=0.006) Grup 2’nin fiziksel fonksiyon skorları Grup 1’e göre yüksek bulundu ve

istatistiksel olarak anlamlıydı. Fiziksel rol güçlüğü alt parametresinin ortalaması Grup 1’de $53 \pm 37,72$ Grup 2’de $66,66 \pm 40,82$ idi. ($p=0,229$) Emosyonel rol güçlüğü alt parametresinin ortalaması Grup 1’de $53,32 \pm 40,83$ Grup 2’de $63,87 \pm 37,97$ idi. ($p=0,354$) Enerji/canlılık alt parametresinin ortalaması Grup 1’de $33,40 \pm 20,80$ Grup 2’de $46,25 \pm 23,69$ idi. ($p=0,049$) Enerji/canlılık skorları Grup 2’de Grup 1’e göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Ruhsal sağlık alt parametresinin ortalaması Grup 1’de $48,96 \pm 18,12$ Grup 2’de $57,00 \pm 20,78$ idi. ($p=0,155$) Sosyal işlevsellik alt parametresinin ortalaması Grup 1’de $53 \pm 26,59$ Grup 2’de $65,63 \pm 22,19$ idi. ($p=0,078$) Ağrı alt parametresinin ortalaması Grup 1’de $49,10 \pm 25,62$ Grup 2’de $59,79 \pm 19,94$ idi. ($p=0,111$) Genel sağlık alt parametresinin ortalaması Grup 1’de $34,60 \pm 19,14$ Grup 2’de $47,08 \pm 19,28$ idi. ($p=0,028$) Genel sağlık skorları Grup 2’de Grup 1’e göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Fiziksel komponent skalası (FKS) alt parametresinin ortalaması Grup 1’de $40,91 \pm 23,30$ Grup 2’de $58,75 \pm 24,52$ idi. ($p=0,012$) Grup 2’nin FKS skorları Grup 1’e göre yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlıydı. Mental komponent skalası (MKS) alt parametresinin ortalaması Grup 1’de $45,06 \pm 19,30$ Grup 2’de $56,64 \pm 22,72$ idi. ($p=0,060$) Yaşam kalitesi her iki grupta karşılaştırıldığında fiziksel fonksiyon, enerji/canlılık, genel sağlık ve fiziksel komponent skalası dışındaki alt basamaklarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. (Tablo 6)

Tablo 6. Gruplar arası SF-36 alt parametrelerinin karşılaştırılması

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=24)	P değeri
SF-36 Fiziksel fonksiyon	$37,60 \pm 28,67$	$61,25 \pm 28,32$	0.006
SF-36 Fiziksel rol güçlüğü	$53 \pm 37,72$	$66,66 \pm 40,82$	0.229
SF-36 Emosyonel rol güçlüğü	$53,32 \pm 40,83$	$63,87 \pm 37,97$	0.354
SF-36 Enerji/canlılık	$33,40 \pm 20,80$	$46,25 \pm 23,69$	0.049
SF-36 Ruhsal sağlık	$48,96 \pm 18,12$	$57,00 \pm 20,78$	0.155
SF-36 Sosyal işlevsellik	$53 \pm 26,59$	$65,63 \pm 22,19$	0.078
SF-36 Ağrı	$49,10 \pm 25,62$	$59,79 \pm 19,94$	0.111
SF-36 Genel sağlık	$34,60 \pm 19,14$	$47,08 \pm 19,28$	0.028
SF-36 FKS	$40,91 \pm 23,30$	$58,75 \pm 24,52$	0.012
SF-36 MKS	$45,06 \pm 19,30$	$56,64 \pm 22,72$	0.060

PAB ve çalışmadaki diğer değişkenler arasındaki korelasyon araştırıldığında yaş ve FACIT-F arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur. SF-36 alt kategorilerinden ise sosyal işlevsellik, fiziksel işlevsellik ve FKS skorları ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. (Tablo 7)

Tablo 7. Pulmoner arter basıncı ve diğer değişkenler arasındaki korelasyon tablosu

	YAŞ	VKİ	SÜRE	FACIT-F	Sos işl	Emos rol	Enerji	Ruh sağ	MKS	Ağrı	G sağ	Fiz işl	Fiz rol	FKS
PAB	,352*	-,004	,122	,350*	-,307*	-,136	-,197	-,118	-,213	-,130	-,265	-,408**	-,246	-,369**
P değeri	,013	,976	,406	,014	,032	,353	,175	,418	,142	,372	,066	,004	,089	,009

Dispne skorları ile diğer parametreler arasındaki korelasyona baktığımızda yaş, VKİ ve yorgunluk düzeyleri ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon ve SF-36'nın ağrı, enerji ve ruhsal sağlık alt parametresi dışında kalanlarla istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptandı. (Tablo 8)

Tablo 8. MRCS ve diğer değişkenler arasındaki korelasyon tablosu

	YAŞ	VKİ	SÜRE	PAB	FACIT-F	Sos işl	Emos rol	Enerji	Ruh sağ	MKS	Ağrı	G sağ	Fiz işl	Fiz rol	FKS
MRCS	,564	,350	,265	,199	,420	-,360	-,305	-,254	-,156	-,355	-,198	-,315	-,514	-,459	-,503
P değeri	,000	,014	,066	,169	,003	,011	,033	,078	,284	,012	,172	,028	,000	,001	,000

Yorgunluk ve diğer parametreler arasındaki korelasyona baktığımızda yaş, VKİ, MRCS, PAB ve hastalık süresi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptanırken yaşam kalitesinin tüm alt parametreleri ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur. (Tablo 9)

Tablo 9. FACIT-F ve diğer değişkenler arasındaki korelasyon tablosu

	YAŞ	VKİ	SÜRE	PAB	MRCS	Sos işl	Emos rol	Enerji	Ruh sağ	MKS	Ağrı	G sağ	Fiz işl	Fiz rol	FKS
FACIT-F	,387	,304	,452	,350	,420	-,587	-,412	-,740	-,521	-,648	-,560	-,626	-,634	-,568	-,701
P değeri	,006	,034	,001	,014	,003	,000	,003	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000	,000

FKS skorları ile yaş, hastalık süresi, PAB, MRCS ve FACIT-F değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunurken; MKS skorları ile yaş, hastalık

süresi, MRCS ve FACIT-F arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. (Tablo 10)

Tablo 10. SF-36 FKS ve MKS alt kategorileri ile diğer parametrelerin korelasyon tablosu

	YAŞ	VKİ	SÜRE	PAB	MRCS	FACIT-F
SF-36 FKS	-,508 ,000	-,199 ,171	-,426 ,002	-,369 ,009	-,503 ,000	-,701 ,000
SF-36 MKS	-,300 ,036	-,127 ,383	-,284 ,048	-,213 ,142	-,355 ,012	-,648 ,000

5. TARTIŞMA

Sistemik skleroz deri ve iç organlardaki mikrovasküler yatakta hasar ve bunu takiben gelişen progresif doku fibrozu ile karakterize, otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır. Dokularda oluşturduğu hasar çeşitli morbiditelere yol açmakta ve mortal olabilmektedir. Ayrıca hastanın dış görünüşünü değiştirmekle birlikte fonksiyonel zorluklara da sebep olmaktadır. Hastaların çoğunda depresyon görülebilmekte ve yaşam kalitesi oldukça düşmektedir.

Ciddi organ tutulumu yapan sistemik sklerozda günümüzde mortalitenin esas sebebi respiratuvar sistem tutulumudur. Parankim tutulumu (interstisyel akciğer hastalığı) başta olmak üzere izole veya parankim tutulumuna sekonder gelişen pulmoner arteriyel hipertansiyon başlıca pulmoner tutulum şeklidir. İnterstisyel akciğer hastalığında hastalarda efor dispnesi, kuru öksürük ve egzersiz intoleransı başlıca semptomlardır. Pulmoner arteriyel hipertansiyonda ise hastalarda efor dispnesi, halsizlik, yorgunluk, baş dönmesi, senkop gibi spesifik olmayan semptomlar görülmektedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyondaki bu semptomlar hastalığın genel seyrinde de sıkça görüldüğü için tanı gözden kaçabilmektedir. Bu sebeple hastaların belli aralıklarla PAH açısından taranması önerilmektedir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonun dipne, yorgunluk ve yaşam kalitesiyle olan ilişkisini araştırdığımız bu çalışmamızda genel literatür bilgisi ile uyumlu olarak hastaların yaş ortalaması $52,51 \pm 10,24$ ve % 95,9' u kadındı. Genel literatür bilgisine göre hastalarda yaklaşık % 65 sınırlı, % 35 diffüz cilt tutulumu görülmektedir. Ancak bizim hastalarımızın %81,6'sı diffüz, % 18,4'ü sınırlı cilt tutulumuna sahipti. Bu sonuçlar hasta grubunun tutulum özelliklerinin genel literatürdekinden farklı olduğunu göstermektedir. (Adigun ve ark 2020)

Bilindiği üzere sistemik skleroz hastalarında artan mortaliteden başlıca İAH ve PAH olmak üzere pulmoner tutulum sorumludur. İAH hastalarında ortalama yaşam süresi 5-8 yıl olarak tahmin edilirken, yapılan bazı çalışmalarda PAH hastalarında 3 yıllık sağkalım %50 olarak bulunmuştur. (Launay ve ark 2013) PAH ön tanısı olan sistemik skleroz hastalarındaki prognostik faktörlerin incelendiği çalışmada erkek cinsiyet ve kardiyak indeks ($lt/dk/m^2$) en önemli belirleyiciler olarak bulunmuştur. Artan yaş, artan New York Kalp Cemiyeti (NYHA) fonksiyonel sınıf ve sistemik skleroz alt tipleri ile de güçlü ilişki bildirilmiştir. (Launay ve ark 2013) Bir diğer çalışmada ise PAH tanısı sırasındaki yaş, erkek cinsiyet,

NYHA fonksiyonel sınıf, 6 dakikalık yürüme mesafesi, karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO), sağ atriyal basınç, ortalama pulmoner arter basıncı, kardiyak indeks, ve perikardiyal efüzyon varlığı önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur. (Lefevre ve ark 2013) PAH riski taşıyan sistemik skleroz hastalarında mortalite ve hastaneye yatma risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada ise riskli grupta yüksek mortalite; erkek cinsiyet, düşük DLCO, egzersiz sırasında oksijen desatürasyonu, anemi, anormal dispne skorları ve başlangıçta perikardiyal efüzyon varlığı arasında güçlü ilişki saptanmıştır. Hastaneye yatma riskleri ise artan dispne ve perikardiyal efüzyonla ilişkilendirilmiştir.(Hsu ve ark 2019) Bir başka çalışmada ise SKK ile kesinleşmiş PAH tanısı olan ve olmayan sistemik skleroz hastaları demografik, semptomatik ve ekokardiyografik özellikler açısından karşılaştırılmış ve PAH hastaları daha yaşlı, erkek cinsiyet oranı yüksek, daha şiddetli DSÖ fonksiyonel sınıf, SSK'nin sınırlı formuna sahip olma, anti-sentromer antikor pozitif olma ve telenjiektazi öyküsü olması, daha kötü DLCO değerleri, daha yüksek serum ürat seviyeleri, EKG'de sağ aks sapması olma olasılığı daha yüksek, daha büyük sağ ventrikül ve atriyum alanlarına sahip olarak bulunmuştur. Ancak her iki grup arasında 6 dakika yürüme mesafesi ve Borg dispne skorları açısından fark bulunmamıştır.(Coghlan ve ark 2014) Biz de bu çalışmamızda medikal araştırma kurulu skalası kullanarak iki grubu dispne açısından karşılaştırdık ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulmadık ($p=0.424$). Aynı zamanda bizim çalışmamızda gruplar yaş ve tutulum tipi açısından benzer bulundu. İki grup interstisyel akciğer hastalığı varlığı açısından da karşılaştırılmış olup onda da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. ($p=0.162$) Gruplar arasında dispne açısından fark olmamasının, interstisyel akciğer hastalığının benzer oranda olmasından kaynaklanabileceğini düşündük.

Pulmoner hipertansiyonu olan sistemik skleroz hastalarında dispnenin değerlendirildiği bir çalışmada dispne ve 6 dakika yürüme mesafesi, DLCO, SF-36 fiziksel komponent skalası arasında güçlü korelasyon saptanmıştır.(Chung ve ark2013) Biz de çalışmamızda buna paralel olarak MRCS skorları ve SF-36 FKS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptadık. ($p<0.001$) Dispne skorları arttıkça SF-36 FKS skorları düşük olarak bulundu. Bir başka çalışmada ise sistemik skleroz hastalarında dispnenin fonksiyon ve yaşam kalitesiyle olan ilişkisi araştırılmış ve dispnenin yaşam kalitesini etkileyen önemli bir prediktör olduğu görülmüş, SF-36' nın hem FKS hem de MKS skorlarını etkilediği gösterilmiş. Ayrıca pulmoner arter basıncı ve zorlu vital kapasitenin dispnenin en önemli belirleyicileri olduğu görülmüş. (Baron ve ark 2008) Bizim çalışmamızda da MRCS

skorları, FKS ve MKS skorları ile istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gösterdi.($p<0.001$, $p=0.013$) Dispne şiddeti hastanın hem fiziksel hem mental olarak yaşam kalitesini etkiledi.

Yorgunluk pek çok kronik hastalığa eşlik eden, yaşam kalitesini oldukça etkileyen, tanısı zor ve tedavi seçenekleri çok az olan bir semptomdur. SSK hastalarındaki yorgunluk, günlük aktiviteleri gerçekleştirme kapasitesinin azalması, özürülük ve bozulmuş fiziksel fonksiyon ile ilişkilidir ve yaşam kalitesini önemli ölçüde bozar.

Peytrignet ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada erken diffüz cilt tutulumu olan hastalarda ağrı, yorgunluk, özürülüğün ve bunların ilişkisi araştırılmış ve artmış yorgunluk ile ilişkili olarak mevcut veya daha önce kortikosteroid kullanımı, pulmoner fibroz, azalmış FVC ve DLCO, pulmoner hipertansiyon, renal ve kardiyak tutulum bulunmuştur. (Peytrignet ve ark 2018) Willems ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yorgunluk akciğer tutulumu, kadın cinsiyet, daha düşük hastalıkla başa çıkma becerileri ile ilişkiliydi.(Willems ve ark 2017) Bizim çalışmamızda da buna uygun olarak gruplar arasında yorgunluk açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı. ($p=0.016$) Grup 1’de daha yüksek yorgunluk skorları mevcutken Grup 2’de skorlar daha düşüktü. Yorgunluğa etki eden faktörlerin araştırıldığı çalışmalarda genelde ağrı, fiziksel fonksiyon, depresyon, uyku kalitesi ve kadın cinsiyet ilişkili bulunan faktörlerdir. (Basta ve ark2018) Yorgunluğun sosyal katılım, fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesiyle olan ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada ise yorgunluk ve sosyal katılım azlığı, ağrı ve depresyon arasında güçlü ilişki bulunmuştur. Ayrıca fiziksel fonksiyon ve yaşam kalitesiyle de korelasyon göstermiştir. (Murphy ve ark 2019) Biz de çalışmamızda yorgunluk ile korelasyonu olan parametreleri araştırdık ve artan yaş ve VKİ, uzun hastalık süresi ve artan PAB değerleri ile yorgunluk düzeylerinin arttığını saptadık.(sırasıyla $p=0.006$, $p=0.034$, $p=0.001$, $p=0.014$) Ayrıca yorgunluk şiddetiyle yaşam kalitesinin tüm alt parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit ettik.($p<0.001$)

Sistemik skleroz hastalarında yaşam kalitesini etkileyen faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada en çok etkileyen faktörler; fonksiyonel yetersizlik, artan yorgunluk şiddeti ve kaygı olarak bulunmuştur.(Sierakowska ve ark 2019) Kowal-Bielecka ve arkadaşlarının yaptığı, pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan sistemik skleroz hastalarında yaşam kalitesinin ve fonksiyonel özürülüğün analiz edildiği bir çalışmada ekokardiyografik ölçümlerdeki pulmoner arter basınçları ve SF-36 fiziksel komponent skalası skorları

arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmış. (Kendall tau b = -0. 2, p <0.01)(Kowal-Bielecka ve ark 2011) 109 Japon sistemik skleroz hastasında yapılan hastalığa bağlı yaşam kalitesinin araştırıldığı çalışmada anket skorlarını en çok etkileyen faktörler; vital kapasite, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve renal kriz olarak bulunmuş. (Mugii ve ark 2020) Bizim çalışmamızda da PAB ve fiziksel komponent skorları arasında negatif korelasyon bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı. (p=0.009) PAB değerleri artarken FKS değerleri düşmekteydi. Morrisroe ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 637 sistemik skleroz hastası çalışmaya alınmış ve sağlıklı ilişkili yaşam kalitesi skorları SF-36 ile ölçülmüş ve SS hastaları için genel popülasyondan daha düşük bulunmuştur. Meta-analiz ile SF-36 FKS skorları artan yaş, yaygın kutanöz hastalık ve pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkili bulunmuştur. SF-36 mental komponent skorları ise artan yaş ile ilişkili bulunmuştur.(Morrisroe ve ark 2018) Bizim çalışmamızda da benzer şekilde SF-36 FKS skorları ile yaş, hastalık süresi, PAB ve FACIT-F değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunurken; MKS skorları ile yaş, hastalık süresi ve FACIT-F arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır. 795 SSk hastası ve 1154 sağlıklı kontrolden oluşan yedi çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde SF-36'nın her alt kategorisi SSk hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha düşük ve bu arada FKS ve MKS skorlarının tümü sağlıklı kontrollere göre daha düşük bulunmuş. Ek olarak, SSk hastalarında FKS skoru MKS'ninkinden daha düşük bulunmuş. (Li ve ark2018) Bizim çalışmamızda ise Grup 2'de FKS ortalama skoru MKS ortalama skorundan daha yüksek bulunurken, Grup 1'de bu çalışmaya benzer şekilde FKS skorları MKS skorlarından daha düşük bulundu. Bu sonuca göre hastalarda yeni komplikasyonların, yeni organ tutulumlarının olması halinde hastaların fiziksel fonksiyonlarının olumsuz yönde etkilenebileceğini düşündürmektedir.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur. Bunlardan birincisi hasta sayımızın az olmasıdır. Karşılaştırılan gruplardaki hasta sayılarının artırılması çalışmanın güvenilirliğini artıracaktır. İkincisi hastaların o anki hastalık aktiviteleri dikkate alınmadan hepsi çalışmaya dahil edilmiştir. Sadece remisyonda olan hastaların değerlendirildiği bir başka çalışmada farklı sonuçlar ortaya çıkabilir. Son olarak da tek merkezli bir çalışma olması kısıtlılıklarımızdandır.

7. SONUÇLAR

Sistemik skleroz çoklu organ tutulumu nedeniyle yaşamı oldukça etkileyen, hastaların günlük performanslarını ve yaşam kalitesini düşüren kronik, otoimmün bir hastalıktır. Hastalığın süregelen olması, uzun tedavi ve takip süreci hastalarda duygusal çökkünlüğe sebep olmaktadır. Hastalığın doğası gereği halsizlik ve yorgunluk gibi genel semptomlar hekim için çok uyarıcı olmayabilir. Ancak yeni gelişen veya artan yorgunluk semptomu, mortalitesi yüksek bir komplikasyon olan PAH için klinisyeni uyarıcı niteliktedir. Biz de buradan yola çıkarak PAH ön tanısı olan ve olmayan hastaları dispne, yorgunluk ve yaşam kalitesi açısından karşılaştırdık. Dispne için anlamlı fark bulamamakla beraber yorgunluk ve yaşam kalitesi açısından PAH öntanımlı grupta istatistiksel olarak anlamlı farklar mevcuttu. Artan pulmoner arter basınçları yorgunluk seviyelerinde artışa, yaşam kalitesi skorlarında düşüşe sebep oldu. Dispne skorları ve PAB değerleri arasında korelasyon saptamadık.

Sonuç olarak sistemik skleroz hastalarında pulmoner arteriyel hipertansiyon erken tanı ve tedavi gerektiren oldukça önemli bir komplikasyondur. Hastaların dikkatlice izlenmeleri, mevcut hastalık aktivitesiyle açıklanamayan halsizlik ve yorgunluk şikayeti olması durumunda PAH için tetikte olunması ve yıllık olarak taranmaları gerekmektedir.

PAH ve yorgunluk ilişkisinin daha net olarak aydınlatılabilmesi için geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

8. KAYNAKÇA

- Ackerman, Z., Lysy, J., & Meiner-Lavie, V. (1989). The association of fecal impaction and verapamil in a patient with scleroderma. *Am J Gastroenterol*, 84(8), 981-982.
- Adigun, R., Goyal, A., Bansal, P., & Hariz, A. (2020). Systemic Sclerosis (CREST syndrome) StatPearls. Treasure Island (FL).
- Affandi, A. J., Radstake, T. R., & Marut, W. (2015). Update on biomarkers in systemic sclerosis: tools for diagnosis and treatment. *Semin Immunopathol*, 37(5), 475-487. doi:10.1007/s00281-015-0506-4
- Allanore, Y., Wipff, J., Kahan, A., & Boileau, C. (2007). Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*, 74(6), 577-583. doi:10.1016/j.jbspin.2007.04.005
- Argula, R. G., Ward, C., & Feghali-Bostwick, C. (2019). Therapeutic Challenges And Advances In The Management Of Systemic Sclerosis-Related Pulmonary Arterial Hypertension (SSc-PAH). *Ther Clin Risk Manag*, 15, 1427-1442. doi:10.2147/TCRM.S219024
- Arnett, F. C. (1995). HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis). *Int Rev Immunol*, 12(2-4), 107-128. doi:10.3109/08830189509056707
- Arnett, F. C., Gourh, P., Shete, S., Ahn, C. W., Honey, R. E., Agarwal, S. K., ... Reveille, J. D. (2010). Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(5), 822-827. doi:10.1136/ard.2009.111906
- Assandri, R., Monari, M., & Montanelli, A. (2016). Development of systemic sclerosis in patients with autoimmune hepatitis: an emerging overlap syndrome. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*, 9(3), 211-219.
- Baron, M., Sutton, E., Hudson, M., Thombs, B., Markland, J., Pope, J., ... Mathieu, J. P. (2008). The relationship of dyspnoea to function and quality of life in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 67(5), 644-650. doi:10.1136/ard.2007.075721
- Barsotti, S., Orlandi, M., Codullo, V., Di Battista, M., Lepri, G., Della Rossa, A., & Guiducci, S. (2019). One year in review 2019: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 37 Suppl 119(4), 3-14.
- Bassel, M., Hudson, M., Taillefer, S. S., Schieir, O., Baron, M., & Thombs, B. D. (2011). Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *Rheumatology (Oxford)*, 50(4), 762-767. doi:10.1093/rheumatology/keq310
- Basta, F., Afeltra, A., & Margiotta, D. P. E. (2018). Fatigue in systemic sclerosis: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol*, 36 Suppl 113(4), 150-160.
- Becker, M. O., Kill, A., Kutsche, M., Guenther, J., Rose, A., Tabelaing, C., ... Riemekasten, G. (2014). Vascular receptor autoantibodies in pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 190(7), 808-817. doi:10.1164/rccm.201403-0442OC
- Briggs, D. C., Vaughan, R. W., Welsh, K. I., Myers, A., duBois, R. M., & Black, C. M. (1991). Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet*, 338(8768), 661-662. doi:10.1016/0140-6736(91)91235-m
- Cannarile, F., Valentini, V., Mirabelli, G., Alunno, A., Terenzi, R., Luccioli, F., ... Bartoloni, E. (2015). Cardiovascular disease in systemic sclerosis. *Ann Transl Med*, 3(1), 8. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.12

- Chan, L., Chin, L. M. K., Kennedy, M., Woolstenhulme, J. G., Nathan, S. D., Weinstein, A. A., ... Keyser, R. E. (2013). Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension. *Chest*, 143(2), 333-343. doi:10.1378/chest.12-0993
- Chiffot, H., Fautrel, B., Sordet, C., Chatelus, E., & Sibilia, J. (2008). Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*, 37(4), 223-235. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.05.003
- Chizzolini, C. (2008). T cells, B cells, and polarized immune response in the pathogenesis of fibrosis and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*, 20(6), 707-712. doi:10.1097/BOR.0b013e32830c45ae
- Christen-Zaech, S., Hakim, M. D., Afsar, F. S., & Paller, A. S. (2008). Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol*, 59(3), 385-396. doi:10.1016/j.jaad.2008.05.005
- Chung, L., Chen, H., Khanna, D., & Steen, V. D. (2013). Dyspnea assessment and pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis: utility of the University of California, San Diego, Shortness of Breath Questionnaire. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 65(3), 454-463. doi:10.1002/acr.21827
- Clements, P., Lachenbruch, P., Siebold, J., White, B., Weiner, S., Martin, R., ... et al. (1995). Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 22(7), 1281-1285.
- Coghlan, J. G., Denton, C. P., Grunig, E., Bonderman, D., Distler, O., Khanna, D., ... group, D. s. (2014). Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(7), 1340-1349. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203301
- Cozzi, F., Marson, P., Cardarelli, S., Favaro, M., Tison, T., Tonello, M., ... Doria, A. (2012). Prognosis of scleroderma renal crisis: a long-term observational study. *Nephrol Dial Transplant*, 27(12), 4398-4403. doi:10.1093/ndt/gfs317
- Cutolo, M., Soldano, S., & Smith, V. (2019). Pathophysiology of systemic sclerosis: current understanding and new insights. *Expert Rev Clin Immunol*, 15(7), 753-764. doi:10.1080/1744666X.2019.1614915
- Denton, C. P. (2016). Scleroderma Lung Study II-clarity or obfuscation? *Lancet Respir Med*, 4(9), 678-679. doi:10.1016/S2213-2600(16)30191-6
- Denton, C. P., & Khanna, D. (2017). Systemic sclerosis. *Lancet*, 390(10103), 1685-1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9
- Dospinescu, P., Jones, G. T., & Basu, N. (2013). Environmental risk factors in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*, 25(2), 179-183. doi:10.1097/BOR.0b013e32835cfc2d
- Farha, S., Laskowski, D., George, D., Park, M. M., Tang, W. H., Dweik, R. A., & Erzurum, S. C. (2013). Loss of alveolar membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in pulmonary arterial hypertension. *Respir Res*, 14, 6. doi:10.1186/1465-9921-14-6
- Fertig, N., Domsic, R. T., Rodriguez-Reyna, T., Kuwana, M., Lucas, M., Medsger, T. A., Jr., & Feghali-Bostwick, C. A. (2009). Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum*, 61(7), 958-965. doi:10.1002/art.24586
- Fischer, A., Bull, T. M., & Steen, V. D. (2012). Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 64(3), 303-310. doi:10.1002/acr.20693

- Forbes, A., & Marie, I. (2009). Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 48 Suppl 3, iii36-39. doi:10.1093/rheumatology/ken485
- Galie, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., ... Group, E. S. C. S. D. (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*, 37(1), 67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317
- Galie, N., Ussia, G., Passarelli, P., Parlangeli, R., Branzi, A., & Magnani, B. (1995). Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*, 75(3), 55A-62A. doi:10.1016/s0002-9149(99)80384-1
- Ghofrani, H. A., Galie, N., Grimminger, F., Grunig, E., Humbert, M., Jing, Z. C., ... Group, P.-S. (2013). Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 369(4), 330-340. doi:10.1056/NEJMoa1209655
- Giuggioli, D., Manfredi, A., Colaci, M., & Ferri, C. (2010). Oxycodone in the long-term treatment of chronic pain related to scleroderma skin ulcers. *Pain Med*, 11(10), 1500-1503. doi:10.1111/j.1526-4637.2010.00849.x
- Grossman, C., Dovrish, Z., Shoenfeld, Y., & Amital, H. (2011). Do infections facilitate the emergence of systemic sclerosis? *Autoimmun Rev*, 10(5), 244-247. doi:10.1016/j.autrev.2010.09.010
- Gu, Y. S., Kong, J., Cheema, G. S., Keen, C. L., Wick, G., & Gershwin, M. E. (2008). The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*, 38(2), 132-160. doi:10.1016/j.semarthrit.2007.10.010
- Hamaguchi, Y. (2010). Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *Journal of Dermatology*, 37(1), 42-53. doi:10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x
- Harel, D., Thombs, B. D., Hudson, M., Baron, M., Steele, R., & Canadian Scleroderma Research, G. (2012). Measuring fatigue in SSc: a comparison of the Short Form-36 Vitality subscale and Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue scale. *Rheumatology (Oxford)*, 51(12), 2177-2185. doi:10.1093/rheumatology/kes206
- Hettema, M. E., Bootsma, H., & Kallenberg, C. G. (2008). Macrovascular disease and atherosclerosis in SSc. *Rheumatology (Oxford)*, 47(5), 578-583. doi:10.1093/rheumatology/ken078
- Ho, K. T., & Reveille, J. D. (2003). The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther*, 5(2), 80-93. doi:10.1186/ar628
- Hoepfer, M. M., Ghofrani, H. A., Grunig, E., Klose, H., Olschewski, H., & Rosenkranz, S. (2017). Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*, 114(5), 73-84. doi:10.3238/arztebl.2017.0073
- Hsu, V. M., Chung, L., Hummers, L. K., Shah, A., Simms, R., Bolster, M., ... Steen, V. D. (2019). Risk Factors for Mortality and Cardiopulmonary Hospitalization in Systemic Sclerosis Patients At Risk for Pulmonary Hypertension, in the PHAROS Registry. *J Rheumatol*, 46(2), 176-183. doi:10.3899/jrheum.180018
- Kahan, A., Chaussade, S., Gaudric, M., Freitag, B., Amor, B., Menkes, C. J., ... Couturier, D. (1991). The effect of cisapride on gastro-oesophageal dysfunction in systemic sclerosis: a controlled manometric study. *Br J Clin Pharmacol*, 31(6), 683-687. doi:10.1111/j.1365-2125.1991.tb05593.x

- Khanna, D., Furst, D. E., Clements, P. J., Allanore, Y., Baron, M., Czirjak, L., ... Denton, C. P. (2017). Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*, 2(1), 11-18. doi:10.5301/jsrd.5000231
- Khanna, D., Hays, R. D., & Furst, D. E. (2017). Functional disability and other health-related quality-of-life domains: points to consider for clinical trials in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 56(suppl_5), v17-v22. doi:10.1093/rheumatology/kex193
- Khanna, D., Nagaraja, V., Tseng, C. H., Abtin, F., Suh, R., Kim, G., ... Goldin, J. (2015). Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther*, 17, 372. doi:10.1186/s13075-015-0872-2
- Kowal-Bielecka, O., Avouac, J., Pittrow, D., Huscher, D., Behrens, F., Denton, C. P., ... Expert Panel on Outcomes Measures in Pulmonary Arterial Hypertension Related to Systemic, S. (2011). Analysis of the validation status of quality of life and functional disability measures in pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis: results of a systematic literature analysis by the Expert Panel on Outcomes Measures in Pulmonary Arterial Hypertension related to Systemic Sclerosis (EPOSS). *J Rheumatol*, 38(11), 2419-2427. doi:10.3899/jrheum.110344
- Kowal-Bielecka, O., Fransen, J., Avouac, J., Becker, M., Kulak, A., Allanore, Y., ... Coauthors, E. (2017). Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(8), 1327-1339. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209909
- Laing, T. J., Gillespie, B. W., Toth, M. B., Mayes, M. D., Gallavan, R. H., Jr., Burns, C. J., . . . Schottenfeld, D. (1997). Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis Rheum*, 40(4), 734-742. doi:10.1002/art.1780400421
- Lan, N. S. H., Massam, B. D., Kulkarni, S. S., & Lang, C. C. (2018). Pulmonary Arterial Hypertension: Pathophysiology and Treatment. *Diseases*, 6(2). doi:10.3390/diseases6020038
- Launay, D., Sitbon, O., Hachulla, E., Mouthon, L., Gressin, V., Rottat, L., ... Humbert, M. (2013). Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(12), 1940-1946. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202489
- Le, E. N., Wigley, F. M., Shah, A. A., Boin, F., & Hummers, L. K. (2011). Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(6), 1104-1107. doi:10.1136/ard.2010.142000
- Lefevre, G., Dauchet, L., Hachulla, E., Montani, D., Sobanski, V., Lambert, M., ... Launay, D. (2013). Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*, 65(9), 2412-2423. doi:10.1002/art.38029
- Lepri, G., Guiducci, S., Bellando-Randone, S., Giani, I., Bruni, C., Blagojevic, J., ... Marco, M. C. (2015). Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(1), 124-128. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203889
- LeRoy, E. C., Black, C., Fleischmajer, R., Jablonska, S., Krieg, T., Medsger, T. A., Jr., ... Wollheim, F. (1988). Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*, 15(2), 202-205.

- LeRoy, E. C., & Medsger, T. A., Jr. (2001). Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 28(7), 1573-1576.
- Li, L., Cui, Y., Chen, S., Zhao, Q., Fu, T., Ji, J., ... Gu, Z. (2018). The impact of systemic sclerosis on health-related quality of life assessed by SF-36: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*, 21(11), 1884-1893. doi:10.1111/1756-185X.13438
- McCormic, Z. D., Khuder, S. S., Aryal, B. K., Ames, A. L., & Khuder, S. A. (2010). Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health*, 83(7), 763-769. doi:10.1007/s00420-009-0505-7
- Meier, F. M., Frommer, K. W., Dinser, R., Walker, U. A., Czirjak, L., Denton, C. P., ... Co-authors, E. (2012). Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 71(8), 1355-1360. doi:10.1136/annrheumdis-2011-200742
- Mertens, J. S., Seyger, M. M., Kievit, W., Hoppenreijs, E. P., Jansen, T. L., van de Kerkhof, P. C., ... de Jong, E. M. (2015). Disease recurrence in localized scleroderma: a retrospective analysis of 344 patients with paediatric- or adult-onset disease. *Br J Dermatol*, 172(3), 722-728. doi:10.1111/bjd.13514
- Mertens, J. S., Seyger, M. M. B., Thurlings, R. M., Radstake, T., & de Jong, E. (2017). Morphea and Eosinophilic Fasciitis: An Update. *Am J Clin Dermatol*, 18(4), 491-512. doi:10.1007/s40257-017-0269-x
- Miller, M. T., Sloane, H., Goldberg, M. F., Grisolano, J., Frenkel, M., & Mafee, M. F. (1987). Progressive hemifacial atrophy (Parry-Romberg disease). *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*, 24(1), 27-36.
- Minier, T., Guiducci, S., Bellando-Randone, S., Bruni, C., Lepri, G., Czirjak, L., ... co-workers, E. (2014). Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 73(12), 2087-2093. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203716
- Mok, M. Y., & Lau, C. S. (2010). The burden and measurement of cardiovascular disease in SSc. *Nat Rev Rheumatol*, 6(7), 430-434. doi:10.1038/nrrheum.2010.65
- Morrisroe, K., Hudson, M., Baron, M., de Vries-Bouwstra, J., Carreira, P. E., Wuttge, D. M., ... International Systemic Sclerosis Inception Cohort, c. (2018). Determinants of health-related quality of life in a multinational systemic sclerosis inception cohort. *Clin Exp Rheumatol*, 36 Suppl 113(4), 53-60.
- Mugii, N., Someya, F., Noto, S., Hamaguchi, Y., Matsushita, T., & Takehara, K. (2020). Availability of EuroQol-5-Dimensions-5-Level (EQ-5D-5L) as health-related QOL assessment for Japanese systemic sclerosis patients. *Mod Rheumatol*, 30(4), 681-686. doi:10.1080/14397595.2019.1640409
- Murphy, S. L., Kratz, A. L., Whibley, D., Poole, J. L., & Khanna, D. (2019). Fatigue and its Association with Social Participation, Functioning and Quality of Life in Systemic Sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. doi:10.1002/acr.24122
- Nihtyanova, S. I., Brough, G. M., Black, C. M., & Denton, C. P. (2007). Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 46(3), 442-445. doi:10.1093/rheumatology/kel244
- Nihtyanova, S. I., Schreiber, B. E., Ong, V. H., Rosenberg, D., Moinzadeh, P., Coghlan, J. G., ... Denton, C. P. (2014). Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*, 66(6), 1625-1635. doi:10.1002/art.38390

- Orlandi, M., Barsotti, S., Lepri, G., Codullo, V., Di Battista, M., Guiducci, S., & Della Rossa, A. (2018). One year in review 2018: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 36 Suppl 113(4), 3-23.
- Panopoulos, S. T., Bournia, V. K., Trakada, G., Giavri, I., Kostopoulos, C., & Sfikakis, P. P. (2013). Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung*, 191(5), 483-489. doi:10.1007/s00408-013-9499-8
- Peytrignet, S., Denton, C. P., Lunt, M., Hesselstrand, R., Mouthon, L., Silman, A., ... Herrick, A. L. (2018). Disability, fatigue, pain and their associates in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study. *Rheumatology (Oxford)*, 57(2), 370-381. doi:10.1093/rheumatology/kex410
- Poormoghim, H., Lucas, M., Fertig, N., & Medsger, T. A., Jr. (2000). Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*, 43(2), 444-451. doi:10.1002/1529-0131(200002)43:2<444::AID-ANR27>3.0.CO;2-G
- Pope, J. E., Bellamy, N., Seibold, J. R., Baron, M., Ellman, M., Currence, S., ... Furst, D. E. (2001). A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*, 44(6), 1351-1358. doi:10.1002/1529-0131(200106)44:6<1351::AID-ART227>3.0.CO;2-I
- Reveille, J. D., Solomon, D. H., & American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing, G. (2003). Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum*, 49(3), 399-412. doi:10.1002/art.11113
- Rubin, L. J. (2012). Endothelin receptor antagonists for the treatment of pulmonary artery hypertension. *Life Sci*, 91(13-14), 517-521. doi:10.1016/j.lfs.2012.07.033
- Rubin, L. J., & American College of Chest, P. (2004). Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 126(1 Suppl), 7S-10S. doi:10.1378/chest.126.1_suppl.7S
- Sfikakis, P. P., Kyriakidis, M. K., Vergos, C. G., Vyssoulis, G. P., Psarros, T. K., Kyriakidis, C. A., ... Toutouzas, P. K. (1991). Cardiopulmonary hemodynamics in systemic sclerosis and response to nifedipine and captopril. *Am J Med*, 90(5), 541-546.
- Shah, A. A., Chung, S. E., Wigley, F. M., Wise, R. A., & Hummers, L. K. (2013). Changes in estimated right ventricular systolic pressure predict mortality and pulmonary hypertension in a cohort of scleroderma patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(7), 1136-1140. doi:10.1136/annrheumdis-2012-201861
- Shreiner, A. B., Murray, C., Denton, C., & Khanna, D. (2016). Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*, 1(3), 247-256. doi:10.5301/jsrd.5000214
- Sierakowska, M., Doroszkiewicz, H., Sierakowska, J., Olesinska, M., Grabowska-Jodkowska, A., Brzosko, M., ... Ndosí, M. (2019). Factors associated with quality of life in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Quality of Life Research*, 28(12), 3347-3354. doi:10.1007/s11136-019-02284-9
- Tashkin, D. P., Elashoff, R., Clements, P. J., Goldin, J., Roth, M. D., Furst, D. E., ... Scleroderma Lung Study Research, G. (2006). Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*, 354(25), 2655-2666. doi:10.1056/NEJMoa055120
- Thenappan, T., Ormiston, M. L., Ryan, J. J., & Archer, S. L. (2018). Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *BMJ*, 360, j5492. doi:10.1136/bmj.j5492

- Thombs, B. D., Hudson, M., Bassel, M., Taillefer, S. S., Baron, M., & Canadian Scleroderma Research, G. (2009). Sociodemographic, disease, and symptom correlates of fatigue in systemic sclerosis: evidence from a sample of 659 Canadian Scleroderma Research Group Registry patients. *Arthritis Rheum*, 61(7), 966-973. doi:10.1002/art.24614
- Tonelli, R., Cocconcelli, E., Lanini, B., Romagnoli, I., Florini, F., Castaniere, I., ... Clini, E. M. (2017). Effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease of different etiology: a multicenter prospective study. *BMC Pulm Med*, 17(1), 130. doi:10.1186/s12890-017-0476-5
- Trow, T. K., & McArdle, J. R. (2007). Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *Clin Chest Med*, 28(1), 59-73, viii. doi:10.1016/j.ccm.2006.11.001
- Tyndall, A. J., Bannert, B., Vonk, M., Airo, P., Cozzi, F., Carreira, P. E., ... Walker, U. A. (2010). Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 69(10), 1809-1815. doi:10.1136/ard.2009.114264
- van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., ... Pope, J. E. (2013). 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*, 65(11), 2737-2747. doi:10.1002/art.38098
- van Lankveld, W. G., Vonk, M. C., Teunissen, H., & van den Hoogen, F. H. (2007). Appearance self-esteem in systemic sclerosis--subjective experience of skin deformity and its relationship with physician-assessed skin involvement, disease status and psychological variables. *Rheumatology (Oxford)*, 46(5), 872-876. doi:10.1093/rheumatology/kem008
- Vandergheynst, F., Ocmant, A., Sordet, C., Humbel, R. L., Goetz, J., Roufosse, F., ... Sibilia, J. (2006). Anti-pm/scl antibodies in connective tissue disease: Clinical and biological assessment of 14 patients. *Clin Exp Rheumatol*, 24(2), 129-133.
- Wang, S. J., La, J. L., Chen, D. Y., Chen, Y. H., Hsieh, T. Y., & Lin, W. Y. (2002). Effects of cisapride on oesophageal transit of solids in patients with progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 21(1), 43-45. doi:10.1007/s100670200010
- Weinstein, A. A., Chin, L. M., Keyser, R. E., Kennedy, M., Nathan, S. D., Woolstenhulme, J. G., ... Chan, L. (2013). Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med*, 107(5), 778-784. doi:10.1016/j.rmed.2013.02.006
- White, B., & Yurovsky, V. V. (1995). Oligoclonal expansion of V delta 1+ gamma/delta T-cells in systemic sclerosis patients. *Ann N Y Acad Sci*, 756, 382-391. doi:10.1111/j.1749-6632.1995.tb44542.x
- Willems, L. M., Kwakkenbos, L., Vonk, M. C., van den Hoogen, F. H. J., Vliet Vlieland, T. P. M., & van den Ende, C. H. M. (2017). Three-year trajectories of disability and fatigue in systemic sclerosis: a cohort study. *Clin Exp Rheumatol*, 35 Suppl 106(4), 48-55.
- Zulian, F., Athreya, B. H., Laxer, R., Nelson, A. M., Feitosa de Oliveira, S. K., Punaro, M. G., ... Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European, S. (2006). Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford)*, 45(5), 614-620. doi:10.1093/rheumatology/kei251

9. EKLER

3 adet ek bulunmaktadır.



EK 1. Medikal Araştırma Kurulu Skalası (Medical Research Council Scale (MRCs))

DOSYA NO:

TARİH:

0: Nefes darlığı yok

1: Yokuş çıkarken veya düz zeminde hızlı hareket ederken nefes darlığı olması

2: Düz zeminde nefes darlığı nedeniyle kendi yaşlarına göre daha yavaş hareket etme ya da düz zeminde normal hızla yürürken durmak zorunda kalmak

3: Düz zeminde 100m veya birkaç dakika yürüdükten sonra durmak zorunda kalmak

4: Eve bağımlı olmak ve giyinmek gibi aktiviteler sırasında nefes darlığı olması



EK 2. Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue (FACIT-F)

FACIT Yorgunluk Ölçeği

Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue Scale

DOSYA NO:		TARİH:				
		Hiç	Çok az	Biraz	Oldukça	Çok fazla
1	Kendimi bitkin hissediyorum	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
2	Kendimi halsiz hissediyorum	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
3	Kendimi yorgun hissediyorum	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
4	Kendimi tükenmiş hissediyorum	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
5	Yorgun olduğum için bazı şeylere başlamakta güçlük çekiyorum	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
6	Yorgun olduğum için başladığım işleri bitirmekte güçlük çekiyorum	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
7	Enerjim var	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
8	Her zamanki işlerimi yapabiliyorum	<input type="checkbox"/> ₄	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₀
9	Gündüzleri uyuma ihtiyacı hissediyorum	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
10	Yemek yiyemeyecek kadar yorgunum	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
11	Günlük işlerimde yardıma ihtiyaç duyuyorum	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
12	Yapmak istediğim şeyleri yorgunluktan yapamadığım için kızıyorum	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄
13	Yorgun olduğum için sosyal faaliyetlerimi kısıtlamam gerekiyor	<input type="checkbox"/> ₀	<input type="checkbox"/> ₁	<input type="checkbox"/> ₂	<input type="checkbox"/> ₃	<input type="checkbox"/> ₄

Webster, K., Cella, D., & Yost, K. (2003) Health and Quality of Life Outcomes, 1(79), 1-7

Toplam Puan (0-52):

EK 3. SF-36 Yaşam Kalitesi Anketi

SF-36 (Kısa Form 36)

DOSYA NO: _____ Tarih: ____/____/____

Aşağıdaki sorular sizinkendi sağlığınızdaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Size uygun yanıtı verin.

B1 1) Genel olarak sağlığınız için aşağıdakilerden hangisini söyleyebilirsiniz?

Mükemmel	Çok iyi	İyi	Orta	Kötü
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

B2 2) Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda şu anki genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?

Bir yıl öncesinden	Çok daha iyi	Biraz iyi	Hemen hemen aynı	Biraz daha kötü	Çok daha kötü
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	

Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?

	Evet, Çok Kısıtlı	Evet, Biraz Kısıtlı	Hayır, Hiç Kısıtlı Değil
3) Koşmak, ağır kaldırmak, ağır sporlar katılmak gibi ağır etkinlikler	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
4) Bir masayı çekmek, elektrik süpürGESİNİ İTMEK VE AĞIR OLMAYAN SPORLARI YAPMAK GİBİ ORTA DERECELİ ETKİNLİKLER	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
5) Market poşetlerini kaldırmak veya taşımak	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
6) Birkaç kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
7) Bir kat merdiven çıkmak	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
8) Eğilmek, diz çökmek, çömelmek, diz çökmek	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
9) Bir kilometreden fazla yürümek	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
10) Birkaç yüz metre yürümek	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
11) Yüzmetrey yürümek	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
12) Kendi başına banyo yapmak ve giyinmek	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3

Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınızın sonucu olarak, işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizde, aşağıdaki sorunlardan biriyle karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
13) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
14) Arzu ettiğinizden daha az şeyi mi tamamlayabildiniz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
15) Çalışma veya diğer yaptığınız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
16) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmada güçlük çektiniz mi? (Aşırı efor - çaba sarf ettiniz mi?)	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

Son 4 hafta boyunca, duygusal sorunlarınızın (örneğin çökkünlük veya kaygı) sonucu olarak işiniz veya diğer günlük etkinliklerinizle ilgili aşağıdaki sorunlarla karşılaştınız mı?

	Evet	Hayır
17) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
18) Arzu ettiğinizden daha az işi mi tamamlayabildiniz?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2
19) İşinizle veya diğer aktivitelerinizle ilgili işleri her zamanki kadar dikkat vererek yapamadınız mı?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2

SF-36 (Kısa Form 36) Sayfa-2

B6 20) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız, aileniz, arkadaş veya komşularınızla olan olağan sosyal etkinliklerinizi ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi	Çok Az	Orta Derecede	Epeyce	Çok Fazla
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

B7 21) Son 4 hafta içinde vücudunuzda ne kadar ağrı oldu?

Hiç Olmadı	Çok Az	Hafif	Orta	Çok	Pek Çok
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

B8 22) Son 4 hafta boyunca ağrınız, normal işinizi (hem ev işlerinizi hem ev dışı işinizi düşününüz) ne kadar etkiledi?

Hiç Etkilemedi	Biraz etkiledi	Orta Derecede	Epey Etkiledi	Çok Etkiledi
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Aşağıdaki sorular sizin son 4 hafta boyunca neler hissettiğinizle ilgilidir. Her soru için, sizin duygularınızı en iyi karşılayan yanıtı, son 4 haftadaki sıklığını göz önüne alarak seçiniz.

B9

	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
23) Kendinizi yaşam dolu olarak hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
24) Çok sinirli biri oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
25) Hiçbir şeyin sizi neşelendiremeyeceği kadar moraliniz bozuk ve kötü oldu mu?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
26) Kendinizi sakin ve huzurlu hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
27) Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
28) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
29) Kendinizi yıpranmış, bitkin hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
30) Mutlu, sevinçli bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6
31) Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

B10 32) Son 4 hafta boyunca bedensel sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sosyal etkinliklerinizi (arkadaş veya akrabalarınızı ziyaret etmek gibi) ne sıklıkta etkiledi?

Sürekli	Çoğu zaman	Bazen	Ara sıra	Hiç bir zaman
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

Aşağıdaki her bir ifade sizin için ne kadar doğru veya yanlıştır? Her bir ifade için en uygun olanını işaretleyiniz.

B11

	Kesinlikle doğru	Çoğunlukla doğru	Emin değilim	Çoğunlukla yanlış	Kesinlikle yanlış
33) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
34) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
35) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
36) Sağlığım mükemmeldir.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5