

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Sistemik Skleroz Hastalarında Sağ Kalım: Tek Merkez Kohortu

Duygu TEMİZ KARADAĞ, Ayten YAZICI, Ayşe ÇEFLE

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli.

ÖZET

Sistemik sklerozis (SSk), oto-antikor pozitifliği, vaskülopati, deride ve iç organlarda progresif fibrozis ile karakterize olan kronik bir hastalıktır. Hastalığın tutulumuna bağlı olan veya hastalıkla ilişkili olmayan sebeplerle SSk'de yaşam beklentisi azalmıştır. SSk'a bağlı ölüm oranları yıllar içerisinde azalma göstermiş olsa da, genel popülasyona oranla hala yüksek seyretmektedir. Çalışmamızda, merkezimizde takip ettiğimiz SSk hastalarının başlıca ölüm sebeplerini ve ilişkili klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerini bildirmeyi amaçladık. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'nde 2007-2022 arasında SSk tanısı ile takip edilen 168 hasta arasından 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) sınıflama kriterlerini dolduran 157 hasta dahil edildi. Hastaların çoğu (%66,4) sınırlı cilt tutulumlu, hastalık süresi 10,3 (\pm 6,3) yıl olan kadınlardan (%88) oluşmaktaydı. 15 yıllık takip sırasında 23'ü (%14,6) hayatını kaybedildi. Ölen hastaların tanı sırasındaki yaşları daha ileri, dijital ülserleri (aktif ve inaktif) ve malignite sıklığı daha fazla saptandı. İki hasta grubu arasında oto-antikor ve major organ tutulumu açısından fark görülmedi. Kohortumuzdaki en sık ölüm sebebi enfeksiyon (n=5, %21,7) olup bu hastaların 3'ü (%13) COVID19 ve 2'si (%8,7) başka enfeksiyöz etkenlere bağlı pnömöni sebebiyle kaybedildi. Enfeksiyondan sonra en sık ikinci ölüm sebebi malignite (n=4, %17,4) olarak saptandı. Cox regresyon analizi sonucunda tanı sırasındaki yaşta yaklaşık 1 yıl artış ölüm riskinde 10 kat artış (hazard oranı (HR)= 10,93; %95 GA=10,51-11,37) ile ilişkili bulundu. Sonuç olarak, çalışmamız ülkemizde dikkatli takip edilen SSk kohortlarından bildirilmiş az sayıdaki sağ kalım verilerine katkı sağlamaktadır. Sonuçlarımız yorumlanırken SSk hastalarının klinik özelliklerinin coğrafi ve etnik farklılıklar gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz. Sağ kalım. Enfeksiyon. Malignite.

Survival in Patients with Systemic Sclerosis: A Single Center Cohort

ABSTRACT

Systemic sclerosis (SSc) is a chronic disease characterized by auto-antibody positivity, vasculopathy, and progressive fibrosis in the skin and internal organs. Life expectancy in SSc is decreased due to reasons both related to the involvement of the disease or not related to the disease. Although mortality rate due to SSc have decreased over the years, it still remains increased compared to the general population. In our study, we aimed to report the main causes of death and associated clinical, laboratory and demographic characteristics of SSc patients followed in our center. Among 168 patients followed up with the diagnosis of SSc in Kocaeli University Faculty of Medicine Rheumatology Polyclinic between 2007 and 2022, 157 patients who fulfilled the 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) classification criteria were included. Most of the patients (66.4%) were women (88%) with limited skin involvement and the disease duration was 10.3 (\pm 6.3) years. During the 15-year follow-up, 23 (14.6%) patients died. The patients who died were older at the time of diagnosis with more digital ulcers (active and inactive) and malignancy. There was no difference between the two patient groups in terms of auto-antibody and major organ involvements. The most common cause of death in our cohort was infection (n=5, 21.7%), and 3 (13%) of these patients died due to COVID19 and 2 (8.7%) due to pneumonia due to other infectious agents. The second most common cause of death after infection was found to be malignancy (n=4, 17.4%). As a result of Cox regression analysis, an increase of approximately 1 year in age at diagnosis was associated with a 10-fold increase in the risk of death (hazard ratio (HR) = 10.93; 95% CI = 10.51-11.37). In conclusion, our study contributes to the few survival data reported to date from SSc cohorts in our country that are carefully followed. While interpreting our results, it should be considered that the clinical features of SSc patients may show geographical and ethnic differences.

Key Words: Systemic sclerosis. Survival. Infection. Malignancy.

Geliş Tarihi: 23.Nisan.2022

Kabul Tarihi: 22.Temmuz.2022

Duygu TEMİZ KARADAĞ
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim
Dalı, Romatoloji Bilim Dalı
Umuttepe Yerleşkesi-İzmit KOCAELİ
Tel.: 0506 204 88 02
E-posta: dr_dtemiz@hotmail.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Duygu TEMİZ KARADAĞ: 0000-0002-5891-2032

Ayten YAZICI: 0000-0003-2167-4509

Ayşe ÇEFLE: 0000-0002-3273-7969

Sistemik sklerozis (SSk), oto-antikör pozitifliği, vaskülopati, deride ve iç organlarda progresif fibrozis ile karakterize olan kronik bir hastalıktır¹. SSk yaşam beklentisinde azalmaya yol açar ve standardize mortalite oranı 3,5 olarak bildirilmiştir². SSk'a bağlı ölümler hastalığın tutulumuna bağlı olan ve hastalıkla ilişkili olmayan sebeplerle olmaktadır. SSk ilişkili sebepler arasında skleroderma renal kriz (SRK), pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), pulmoner fibrozis, malnutrisyonla sonuçlanan gastrointestinal tutulum, primer kardiyak tutulum ve birden fazla organın tutulumuna bağlı ortaya çıkan multi-organ yetmezliği sayılabilir³.

Yıllar içerisinde SSk'a bağlı ölüm oranları azalma göstermiş olsa da, genel popülasyona oranla hala yüksek seyretmektedir⁴. Beş yıllık kümülatif yaşam beklentisi %74,9 ve 10 yıllık beklenti %62,5 olarak bildirilmiştir⁵. 1980'li yıllara kadar skleroderma renal kriz (SRK) ölüm sebepleri arasında başta gelmekteydi. Ancak tedavide anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin (ACEİ) kullanılmaya başlanması ile SRK'e bağlı ölüm oranları azalma ile sonuçlanmıştır. Günümüzde SSk hastalarında en sık hastalık ilişkili ölüm sebebi interstisyel akciğer hastalığı (İAH) veya pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) şeklinde görülen pulmoner tutulumdur⁶.

Günümüzde kadar SSk hastalarında sağ kalım verileri genellikle çeşitli ülkelerin kohortlarından elde edilmiştir. Hastalığın klinik bulguları ve prognozu oldukça değişken olduğundan, ölüm riski yüksek olan hastaların belirlenmesi, yakın takip edilmesi ve erken tedaviden fayda görebilecek olanların belirlenmesi çok önemlidir. Çalışmamızda, merkezimizde takip ettiğimiz SSk hastalarının başlıca ölüm sebeplerini ve ilişkili klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerini bildirmeyi amaçladık.

Gereç-Yöntem

Hasta Seçimi

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Polikliniği'nde 2007-2022 arasında SSk tanısı ile takip edilen 168 hastanın kayıtları incelendi. 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) sınıflama kriterlerini dolduran 157 hasta dahil edildi⁷. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar verileri tıbbi kayıtlarından elde edildi. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi (Raynaud dışı ilk semptomdan itibaren), SSk'ya bağlı majör organ tutulumları, sklerodaktili, inflamatuvar artrit, miyozit, dijital ülser (aktif ve inaktif), kalsinozis, kontraktür, malignite ve uygulanan tedavi verileri kaydedildi. Serolojik testlerden anti-nükleer antikörler (ANA), anti-sentromer antikörü (ACA) ve anti-topoizomeraz I antikörü (Scl-70) sonuçları kaydedildi. Hastalar takip boyunca en yüksek

modifiye Rodnan cilt skoru (mRCS) değerlerine göre LeRoy kriterleri kullanılarak diffüz ve sınırlı cilt tutulumlu SSk olarak sınıflandırıldı⁸.

Major organ tutulumlarından gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu disfaji, reflü, erken doyma, kabızlık, ishal ve kilo kaybı gibi semptomların varlığı olarak tanımlandı. Pulmoner hipertansiyon (PAH), sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncı ≥ 25 mm Hg ve pulmoner kapiller kama basıncı ≤ 15 mm Hg olarak tanımlandı. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), destekleyici klinik semptomlar ve solunum fonksiyon testlerinde kısıtlayıcı tipte pulmoner disfonksiyon ile birlikte yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi taraması ile pulmoner fibrozis kanıtının varlığı (buzlu cam dansiteleri, bal peteği görünümü, traksiyon bronşiektazisi, retiküler dansite) olarak tanımlandı. Skleroderma renal krizi (SRK), yeni başlangıçlı sistemik hipertansiyon ($>140/90$ mm Hg), tahmini glomerüler filtrasyon hızında >30 bir azalma veya 48 saat içinde serum kreatininde 0,3 mg/dl artış, böbrek biyopsisinde SRK'in doğrulanmış özellikleri veya mikroanjyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile uyumlu herhangi bir bulgu olarak tanımlandı.

Çalışmamız Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Tarih: 10/02/2022 ve Proje numarası: 2022/41) ve Helsinki Bildirgesine uygun şekilde yürütülmüştür.

İstatistiksel Analiz

Klinik ve demografik verilerin tanımlayıcı istatistiklerinin sonuçları kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde (%) olarak; sayısal değişkenlerin dağılımına göre ise ortalama ve standart sapma (ortalama \pm SS) ile ortanca ve çeyrekler arası aralık (ortanca [Q3-Q1]) olarak bildirildi. Dağılımın normalliği hem görsel olarak histogramlardan, hem de Shapiro-Wilk veya Kolmogorov Smirnov testi aracılığıyla saptandı. Kümülatif ve 5-10 yıllık sağkalım analizleri için Kaplan-Meier analizi kullanıldı. Ölen ve sağ kalan hastaların karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için Ki-kare testi ve sayısal değişkenler için Mann-Whitney-U testi kullanılmıştır. Mortaliteye etki edebilecek faktörlerin belirlenmesi için Cox-regresyon analizi kullanılmıştır. İstatistikler SPSS (versiyon 20.0, IBM Inc., Chicago, IL, USA) ve R studio (versiyon 4.1.2) kullanılarak yapıldı. İki yönlü p testi 0,05'ten küçük saptandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p < 0,05).

Bulgular

2007-2022 arasında takip edilen ve 2013 ACR/EULAR SSk sınıflama kriterlerini karşılayan 157 hastanın demografik, klinik, serolojik ve tedavi

Sistemik Skleroz Hastalarında Sağ Kalım

verileri Tablo I'de gösterilmiştir. Hastaların çoğu (%66,4) sınırlı cilt tutulumlu, hastalık süresi 10,3 (±6,3) yıl olan kadınlardan (%88) oluşmaktadır.

Tablo I. SSk kohortundaki tüm hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

N=157 (ortalama±SS veya yüzde)	
Yaş, yıl	58,3 (±12,9)
Cinsiyet, kadın	138 (%87,9)
Hastalık alt tipi	
Diffüz	54 (%34,4)
Sınırlı	100 (%63,7)
Sine skleroderma	3 (%1,9)
Hastalık süresi	10,3 (±6,3)
Sigara	36 (%23)
ANA, pozitif	155 (%98,7)
ANA patern*	
Sentromer	74 (%47)
Nukleolar	37 (%23,6)
Homojen	20 (%12,7)
Granüler	18 (%11,5)
Scl-70, pozitif	54 (%34,4)
ACA, pozitif	73 (%46,5)
Sklerodaktili	138 (%88)
Kalsinozis	13 (%8,3)
Telenjektazi	121 (%77)
Artrit	8 (%5,1)
Miyozit	1 (%0,6)
Aktif dijital ülser	10 (%6,4)
İnaktif dijital ülser	41 (%26,3)
Pitting	54 (%34,4)
Kontraktür	29 (%18,5)
Gastrointestinal tutulum	88 (%56)
İnterstisyel akciğer hastalığı	76 (%48,4)
Pulmoner hipertansiyon	9 (%5,7)
Skleroderma renal kriz	0
Malignite	10 (%6,4)
Tedavi	
Siklofosfamid	45 (%28,8)
Mikofenolat mofetil	32 (%20,4)
Azatiyoprin	53 (%33,8)
Metotreksat	46 (%29,3)
Ritüksimab	8 (%5,1)

ANA, antinükleer antikor; ACA, antisentromer antikor; *en yüksek oranda boyanma paterni

15 yıllık takip sırasında 23'ü (%14,6) hayatını kaybetmiştir. Ölen hastaların demografik, klinik ve serolojik özellikleri hayatta olan hastalarla kıyaslanmıştır (Tablo II). Ölen hastaların tanı sırasındaki yaşları daha ileri, dijital ülserleri (aktif ve inaktif) ve malignite sıklığı daha fazla saptanmıştır. İki hasta grubu arasında oto-antikor ve major organ tutulumu açısından fark görülmemiştir.

Tablo II. Ölen ve sağ kalan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

	Ölen hastalar N=23 (ortalama±SS veya yüzde)	Sağ kalan hastalar N=134 (ortalama±SS veya yüzde)	p
Tanı yaşı, yıl	53,8 (±14)	46,4 (±12,2)	0,031
Cinsiyet, kadın	20 (%87)	118 (%88)	0,552
Hastalık alt tipi			0,132
Diffüz	12 (%52,5)	42 (%31,3)	
Sınırlı	11 (%47,8)	99 (%66,4)	
Sine skleroderma	0 (%)	3 (%2,2)	
Hastalık süresi	11 (±8)	10 (±6)	0,837
Sigara	2 (%8,7)	34 (%25,4)	0,059
ANA, pozitif	22 (%95,7)	133 (%99,3)	0,272
ANA patern*			0,262
Sentromer	10 (%43,5)	64 (%47,8)	
Nukleolar	6 (%26,1)	31 (%23,1)	
Homojen	6 (%26,1)	14 (%10,4)	
Granüler	0	18 (%13,4)	
Scl-70, pozitif	9 (%39)	45 (%33,6)	0,605
ACA, pozitif	9 (%39)	64 (%47,8)	0,443
Sklerodaktili	20 (%87)	118 (%88)	0,554
Kalsinozis	1 (%4,3)	12 (%9)	0,425
Telenjektazi	14 (%60,5)	107 (%79,9)	0,091
Artrit	1 (%4,3)	8 (%6)	0,285
Miyozit	0 (%)	1 (%0,7)	0,854
Aktif dijital ülser	1 (%43,5)	9 (%6,7)	0,596
İnaktif dijital ülser	10 (%43,5)	31 (%23,1)	0,027
Pitting	14 (%60,9)	40 (%29,9)	0,003
Kontraktür	2 (%8,7)	27 (%20,1)	0,195
Gastrointestinal tutulum	15 (%65,2)	73 (%54,5)	0,245
İnterstisyel akciğer hastalığı	15 (%65,2)	61 (45,5)	0,086
Pulmoner hipertansiyon	2 (%8,7)	7 (%5,2)	0,390
Skleroderma renal kriz	0	0	-
Malignite	4 (%17,4)	6 (%4,5)	0,041

ANA, antinükleer antikor; ACA, antisentromer antikor; *en yüksek oranda boyanma paterni

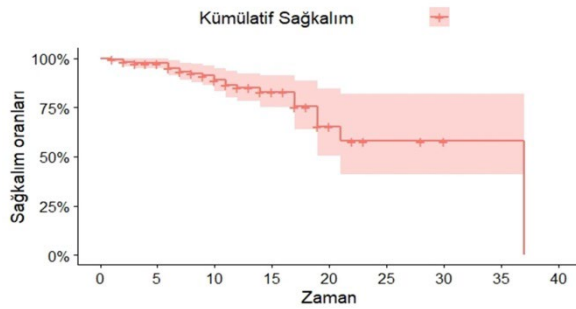
Sağ kalım

Kohortumuzdaki en sık ölüm sebebi enfeksiyon (n=5, %21,7) olup bu hastaların 3'ü (%13) COVID19 ve 2'si (%8,7) başka enfeksiyöz etkenlere bağlı pnömone sebebiyle kaybedilmiştir. Enfeksiyondan sonra en sık ikinci ölüm sebebi malignite (n=4, %17,4) olarak saptanmıştır (Tablo III). Takip sırasında ölen hastaların 4 tanesinde malignite tanısı bulunmaktaydı: 3 akciğer kanseri ve bir kondrosarkom hastası kaybedilmiştir. Hastaların 5-yıllık sağ kalım oranı 97,4% (95% CI = 94,9%-99,9%), 10-yıllık sağ kalım oranı 88,9% (95% CI = 83,3%-94,9%) ve 15-yıllık sağ kalım oranı 82,9% (95% CI = 75,2%-91,3%) saptandı (Şekil 1).

Tablo III. Ölen hastaların demografik, klinik ve serolojik özellikleri

	Cinsiyet (Kadın)	Tanı sirasındaki yaş	Hastalık süresi	Hastalık alt tipi (Diffüz)	Scl-70	ACA
Enfeksiyon (n=5)	5	47,8±12,7	12,6±14	1	1	4
Malignite (n=4)	2	37,8±7	17,8±4	4	2	0
KAH (n=3)	3	63±3,6	7,7±2,1	0	0	3
SVO (n=1)	1	76	10	0	0	1
ABY (n=1)	1	74	9	1	1	0
Anevrizma rüptürü (n=1)	1	46	11	0	0	0
Multiorgan yetmezliği (n=2)	2	61,5±12	6,5±0,7	1	1	1
İAH (n=3)	3	52,7±9	11,3±7,4	3	3	0
Belirlenemeyen (n=3)	2	57,3±5	9,7±8,1	2	1	0

KAH, koroner arter hastalığı; SVO, serebro vasküler olay; ABY, akut böbrek yetmezliği



Şekil 1.
Sistemik skleroz hastalarının kümülatif sağ kalım eğrisi

Cox regresyon analizi sonucunda tanı sırasındaki yaşta yaklaşık 1 yıl artış ölüm riskinde 10 kat artış (hazard oranı (HR)= 10,93; %95 GA=10,51-11,37) ile ilişkili bulundu (Tablo IV).

Tablo IV. SSk hastalarında mortalite açısından risk faktörleri

	β	Exp(β)	%95 GA		p
			Alt sınır	Üst sınır	
Tanıdaki_yaş	0,890	10,93	10,51	11,37	<0,001
Hastalık_alt_tipi	0,677	1,969	0,389	9,966	0,413
CENPB	0,302	1,353	0,274	6,692	0,711
Scl-70	0,545	1,724	0,266	11,160	0,568
İAH	-0,996	0,369	0,107	1,271	0,114
GIS	-0,352	0,703	0,261	1,897	0,487
PAH	-0,281	0,755	0,137	4,165	0,747
Overlap	-0,325	0,723	0,081	6,427	0,771
Malignite	-0,818	0,441	0,096	2,027	0,293
Sigara	1,474	4,369	0,810	23,572	0,086

İAH, interstisyel akciğer hastalığı; GIS, gastrointestinal sistem; PAH, pulmoner arteriyel hipertansiyon; GA, güven aralığı

Tartışma ve Sonuç

SSk hastalarında sağ kalım sonuçları hastaların demografik özellikleri, organ tutulumları ve hastalığın alt tiplerinin yaygınlığına göre kohortlar arasında farklılıklar göstermektedir. Kohortların özellikleri ülkelerin coğrafik ve etnik farklılıklarına göre değiştiğinden sonuçları birbirleriyle kıyaslamak veya genellemek zor olmaktadır. Çalışmamızda 15 yıllık bir zaman periyodunda kayıtları dikkatli tutulan ve aynı araştırmacılar tarafından takip edilen tek merkez kohortumuzun sağ kalım verilerini ve mortalite sebeplerini bildirmek istedik.

SSk hastalarında tanının erken konulmaya başlanması ve organ tutulumlarının tedavisinde kaydedilen gelişmeler özellikle 1990 sonrasında sağ kalımın uzaması ile sonuçlanmıştır. 1970'li yıllarda %54 olan kümülatif 10 yıllık sağ kalımın 1990'lı yıllara gelindiğinde %66'ya çıktığı gösterilmiştir³. Bununla uyumlu olarak, 1990 öncesinde çeşitli kohortlardan elde edilen 10 yıllık kümülatif sağ kalım sonuçları %50 civarında saptanmıştır⁹⁻¹¹. Bizim kohortumuzda hastaların 5-yıllık sağ kalım oranı %97,4 (95% GA =%94,9–99,9), 10-yıllık sağ kalım oranı %88,9 (95% GA = %83,3– 94,9) ve 15-yıllık sağ kalım oranı %82,9 (95% GA =%75,2–91,3) saptandı. Sonuçlarımız hem çeşitli ülkelerin kohort verileri hem de Rubio-Rivas ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde gösterildiği gibi zaman içerisinde SSk hastalarında 10 yıllık kümülatif sağ kalımın uzadığını desteklemektedir. Bu durum, oldukça ölümcül seyreden skleroderma renal kriz tedavisinde anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin etkinliğinin ortaya konması ve yeni tedavilerin geliştirilmesi ile yakından ilişkilidir¹².

Sonuçlarımız SSk hastalarının %14,6'sının ortalama 10 yıllık bir hastalık süresi sonunda hayatını kaybettiğini gösterdi. Kohortumuzdaki en sık ölüm sebebi enfeksiyon olup bu hastalar COVID19 ve başka enfeksiyöz etkenlere bağlı pnömoni sebebiyle kaybedildi. Pnömoniden sonra en sık ikinci ölüm sebebini malignite olarak saptadık. Erken SSk çalışmaları hızlı ilerleyen ve oldukça fatal seyreden renal yetmezliği mortalitenin başta gelen sebepleri arasında bildirmiştir. Bu çalışmalarda hastaların yaklaşık %5'i renal yetmezlik sebebiyle ortalama 10 ay içerisinde kaybedilmiştir¹⁰. Renal yetmezlik dışında, onun kadar ağır seyretmeyen pulmoner tutulum sık bir mortalite sebebi olarak bulunmuştur. Yıllar içerisinde SSk hastalarında mortalitenin sebepleri değişim göstermiştir. Renal tutulumun yerini interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon gibi pulmoner tutulumlar almıştır¹¹. Ölen hastaların yarısından fazlasının akciğer görünümlerinde pulmoner fibrozis bulguları olduğu gösterilmiştir⁹. SSk'ya bağlı ölümlerin yıllar içerisinde

Sistemik Skleroz Hastalarında Sağ Kalım

pulmoner tutulumla doğru kaydığı güncel çok merkezli kohort sonuçları ve meta-analizlerle de doğrulanmıştır^{6,13}. Meta-analiz sonuçları daha güncel olan yeni kohort verileri ile de desteklenmektedir. 1980-2018 arasın SSk kayıtlarının incelendiği bir çalışmada en sık ölüm sebebi SSk ile ilişkili kardiyopulmoner komplikasyonlar olarak gösterilmiştir⁴. Bizim sonuçlarımıza göre pnömoninin en sık ölüm sebebi olması, yayınlanmış diğer kohort verilerinden farklı olarak COVID19 pandemisinin takip sürecimizle keşişmesine bağlı olabilir. Hastaların önemli bir kısmı merkezimiz dışındaki hastanelerde vefat etmiştir ve ölüm sebepleri bu hastanelerdeki hekimler tarafından belirlenmiştir. Ölüm sebepleri ve altta yatan SSk'ya bağlı organ tutulumlarının dikkatli belirlenmemiş olması muhtemeldir. Ölen hastaların %65'inde İAH'nın olması, resmi kayıtlara ölüm sebebi ile ilişkili olarak geçmesi de önemli bir bulgudur.

Ülkemizden bildirilen bir çalışmada toplam 79 hastalık bir kohortta hastaların %6,3'ünün öldüğü bildirilmiştir. Bu çalışmada ölen hastaların yaşı 66.6 ± 5.7 ve hastalık süresi $15,7 \pm 13,3$ yıldır. Ölüm sebepleri arasında sepsis (1 hasta), metastatik akciğer kanseri (1 hasta), akut myeloid lösemi sonrası febril nötropeni (1 hasta), pulmoner fibrozise bağlı solunum yetmezliği (1 hasta) ve anjiyodisplaziye bağlı gastrointestinal kanamadır (1 hasta)¹⁴. 409 hastalık bir ortalama 52 aylık bir takip süresi olan bir başka çalışmada hastaların %13,2'si (54 hasta) kaybedilmiştir¹⁵. Beş yıllık sağ kalım %85, 10 yıllık sağ kalım %75,5 saptanmıştır. Beş yıllık sağ kalım skleroderma renal kriz, pulmoner hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve esansiyel hipertansiyon olan hastalarda olmayanlara göre daha düşük saptanmış. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre 5 ve 10 yıllık sağ kalımlar daha yüksektir. Ülkemizden bildirilen kohortların klinik özelliklerinin farklılıklar gösterdiği görülmektedir ve sağ kalım verileri için ulusal hasta kayıt kütüklerine ihtiyaç vardır. Kohortumuzda en sık ikinci ölüm sebebi malignitedir ve SSk hastalarında malignite artmış sıklıkta görülmektedir. SSk hastaları genel kanser tarama önerilerine göre rutin olarak taramalı ve şüphe duyulan durumlarda ileri tetkiklerle araştırılmalıdır. Böylece hastalara erken tanı konularak yaşam süresinde uzama mümkün olabilir.

Çalışmamızın sonuçlarından biri tanı sırasındaki yaşta yaklaşık 1 yıl artışın ölüm riskinde 10 kat artışla (hazard oranı (HR)= 10,93; %95 GA=10,51-11,37) ilişkili olmasıdır. SSk hastalarında mortaliteyi belirleyen çeşitli özellikler öngörülmüştür. Bazı çalışmalar tanı sırasındaki yaygın cilt tutulumu, yaşın>40 olması, renal disfonksiyonun olması, onormal EKG bulguları ve pulmoner fibrozisin kötü prognozla ve dolayısıyla mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir⁹. Altman ve ark.nın ortalama 5.2 yıllık bir

takip sürecinde bildirdikleri mortalite öngörücüleri arasında ciddi kardiyak, gastrointestinal ve pulmoner tutulum yer almaktadır¹¹. Yine bu çalışmada FVC'de %1'lik bir artışın ölüm oranlarında %2 azalmaya yol açtığı gösterilmiştir. Steen ve Medsger'in çalışmasında 21 ciddi organ tutulumlarının SSk'de erken ölümlerin bir belirteci olduğu belirtilmiştir¹⁶. Yaygın cilt tutulumu, FVC<%55 olması (ciddi İAH bulgusu olarak), malabsorbsiyon, aritmi, konjestif kalp yetmezliği, renal kriz olan hastalarda 9 yıllık sağ kalım %38 olarak bildirilirken, hafif organ tutulumlarında sağ kalım %78'lere ulaşmaktadır. Ülkemizden bildirilen verilere göre Zengin O. ve ark.'nın çalışmasında tanı sırasında pulmoner hipertansiyon olması sağ kalımı etkileyen tek faktör olarak bulunmuştur¹⁵. Bizim kohortumuzda İAH, PAH ve gastrointestinal tutulum mortaliteyi artıran risk faktörleri olarak bulunmadı ve tek önemli risk faktörü tanı sırasındaki ileri yaş olarak saptandı. Bu durum, kohortumuzun hastalık tutulumları açısından diğer kohortlardan farklı olması yanında, coğrafi ve etnik farklılıklar nedeniyle hastalığın diğer kohortlardan farklı seyretmesi ile açıklanabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta ölümlerinin çoğu kez merkezimiz dışındaki hastanelerde gerçekleşmiş olması ve bu merkezlerde SSk hastalarında hastalığa bağlı organ tutulumlarının iyi tanınmıyor olması nedeniyle ölüm sebeplerinin yanlış ya da eksik bildirilmiş olabileceğidir. Diğer bir kısıtlılık ise, kohortumuzdaki hasta sayısının bildirilen diğer kohortlara göre nispeten az olmasıdır. Bu durumlar sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Ancak, takip süreleri ve organ tutulumları gibi verilerin kohortumuzun kayıtlarında dikkatlice tutulmuş olması, ölüm sebepleri dışında bir yanlılığa yol açmıyor görünmektedir.

Sonuç olarak, çalışmamız ülkemizde dikkatli takip edilen SSk kohortlarından günümüze kadar bildirilmiş az sayıdaki sağ kalım verilerine katkı sağlamaktadır. Diğer ülke kohortlarına göre ölüm oranları ve sebepleri değişkenlik gösterse de, sonuçlarımız yorumlanırken SSk hastalarının klinik özelliklerinin coğrafi ve etnik farklılıklar gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 24.02.2022
Karar No: KU GOKAEK-2022/04.01

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: D.T.K., Ö.Ç.; Veri toplama ve işleme: D.T.K., Ö.Ç., F.T.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: D.T.K., A.Y., A.C.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: D.T.K., A.Y., A.C.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu makalede yer alan çalışmalar herhangi bir destek almamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685–99. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9).
2. Elhai M, Meune C, Avouac J, et al. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology* 2012;51:1017–26.
3. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4. doi: 10.1136/ard.2006.066068. Epub 2007 Feb 28. PMID: 17329309; PMCID: PMC1955114.
4. Coffey CM, Radwan YA, Sandhu AS, Crowson CS, Bauer PR, Matteson EL, Makol A. Epidemiology and Trends in Survival of Systemic Sclerosis in Olmsted County (1980-2018): A Population-based Study. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021 Oct;6(3):264-270
5. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and metaanalysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44(2): 208–219.
6. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1897–905. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211448>.
7. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/ European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1747-55.
8. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
9. Bennett R, Bluestone R, Holt PJ, et al. Survival in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 1971; 30: 581–588.
10. Medsger TA Jr and Masi AT. Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. *J Chronic Dis* 1973; 26(10):647–660.
11. Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, et al. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991; 34: 403–413.
12. Xiong A, Cao Y, Xiang Q, Song Z, Zhang Y, Zhou S, Qiang Y, Chen H, Hu Z, Cui H, Luo J, Wang Y, Yang Y, Yang M, Shuai S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prior to scleroderma renal crisis in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2022 Mar 1. doi: 10.1111/jcpt.13621. Epub ahead of print. PMID: 35233779.
13. Meier FM, Frommer KW, Dinsler R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, Allanore Y, Distler O, Riemekasten G, Valentini G, Müller-Ladner U; EUSTAR Co-authors. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1355-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200742. Epub 2012 May 21. PMID: 22615460.
14. Özden Yılmaz, E. , Üsküdar Cansu, D. , Korkmaz, C. Clinical and Laboratory Results and Prognosis Patients with Scleroderma: A Single Center Experience. *Osmangazi Tıp Dergisi* 40 (2018): 70-78
15. Zengin O, Balci MA, Pamuk ON, Kisacik B, Donmez S, Onder ME, Aksoy S, Onat AM. The Survival and Prognostic Factors of Patients with Systemic Sclerosis Turkish Experience [abstract]. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68 (suppl 10).
16. Steen VD and Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *ArthritisRheum* 2000; 43(11): 2437–2444