

Sistemik sklerozda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu etyolojisinde mikro ve makrovasküler hastalığın rolü

The role of micro and macrovascular disease in the etiology of left ventricular systolic dysfunction in systemic sclerosis

Alper Sarı¹, Yusuf Ziya Şener², Berkan Armağan¹, Abdulsamet Erden¹, Levent Kılıç¹, Ömer Karadağ¹, Umut Kalyoncu¹, Ergün Barış Kaya², Sedat Kiraz¹, Ali Akdoğan¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara;

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Bu çalışmada sistemik skleroz (SSk) hastalarında sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (SVSD) sıklığının ve nedenlerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Ocak 2015 – Şubat 2017 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalına başvuran SSK hastaları çalışmaya dahil edildi. Hastaların ekokardiyografi sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (SVEF) %50'nin altında olması SVSD olarak tanımlandı. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastaların demografik ve klinik özellikleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 262 (kadın/erkek: 240/22) SSK hastası dahil edildi. Altmış beş (%24.8) hastada difüz SSK mevcuttu. Sekiz (%3.1) hastada SVSD saptandı. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet, hastalık süresi, hastalık tipi, otoantikör spesifitesi, interstisyel akciğer hastalığı sıklığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon sıklığı açısından anlamlı fark saptanmazken, SVSD olan hastalar daha yaşlıydı (p=0.02) ve bu hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) daha sıkı (p<0.001). Üç hastada SVSD nedeni koroner arter hastalığıydı ve bu hastaların SVSD tanısı anındaki yaşı, KAH saptanmayan hastalara göre daha büyüktü (p=0.03). Kardiyak manyetik rezonans inceleme yapılan ve SVSD olan 4 hastanın 2'sinde SSK ile uyumlu miyokard tutulumu saptanmıştı.

Sonuç: Bu çalışmada SSK hastalarında saptanan SVSD sıklığı literatür ile uyumlu bulunmuştur. Sistemik skleroz hastalarında SVSD etyolojisinde mikrovasküler iskemi ve KAH rol oynayabilir ve özellikle ileri yaştaki hastalar KAH varlığı açısından dikkatle değerlendirilmelidir.

Anahtar sözcükler: Sistemik skleroz, sistolik disfonksiyon, ekokardiyografi

Summary

Objective: The aim of this study was to determine the frequency and the causes of left ventricular systolic dysfunction (LVSD) in systemic sclerosis (SSc) patients.

Methods: SSc patients admitted to the Rheumatology Department of Faculty of Medicine, Hacettepe University between January 2015 and February 2017 were included in the study. The echocardiographic results of the patients were evaluated retrospectively and a left ventricular ejection fraction (LVEF) of <50% was defined as LVSD. Demographic and clinical characteristics of patients with and without LVSD were compared.

Results: Two hundred and sixty-two (female/male: 240/22) SSc patients were included. Diffuse SSc was present in 65 (24.8%) patients. Eight (3.1%) patients had LVSD. No significant difference was found between patients with and without LVSD in terms of gender, disease duration, disease type, autoantibody specificity and the frequency of interstitial lung disease and/or pulmonary arterial hypertension; however, patients with LVSD were older (p=0.02) and had coronary artery disease (CAD) more frequently (p<0.001). In three patients, the cause of LVSD was coronary artery disease, and the age at diagnosis of LVSD in these patients was higher than patients without CAD (p=0.03). Results of cardiac magnetic resonance imaging were available in 4 of SSc patients with LVSD and revealed myocardial involvement of SSc in 2 patients.

Conclusion: In this study, the frequency of LVSD in SSc patients was consistent with the literature. Microvascular ischemia and CAD may play a role in the etiology of LVSD in patients with SSc and especially elderly patients should be evaluated carefully for the presence of CAD.

Keywords: Systemic sclerosis, systolic dysfunction, echocardiography

İletişim / Correspondence:

Uzm. Dr. Alper Sarı. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara.
e-posta: alper.sari@hacettepe.edu.tr

Geliş tarihi / Received: Ağustos / August 5, 2018, Kabul tarihi / Accepted: Ağustos / August 5, 2019

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.romatolojidergisi.org
doi:10.2399/raed.19.92486
Karekod / QR code:



Kardiyak tutulum sistemik skleroz (SSk) seyrinde birçok farklı şekilde ortaya çıkabilir ve semptomatik olduğunda kötü prognoz ile ilişkilidir.^[1,2] Miyokardiyal anormallikler (miyokardiyal fibrozis, ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu), koroner mikrovasküler iskemi, perikardiyal hastalık ve ileti bozuklukları gibi birçok durum kardiyak tutulum seyrinde görülebilir.^[1-3] Sistemik skleroz seyrindeki ölümlerin yaklaşık üçte birinin kardiyak nedenlere bağlı olduğu bildirilmiştir.^[4-6] Kardiyak tutulum için kullanılan tanımlardaki ve tanı metodlarındaki geniş çeşitlilik nedeniyle SSk hastalarında kardiyak tutulum prevalansı literatürde %7-39 arasında bildirilmiştir.^[7,8] Ekokardiyografi ile yapılan farklı çalışmalarda SSk hastalarında bildirilen sol ventrikül diyastolik disfonksiyon sıklığı %18 ile %63 arasında değişmektedir.^[9,10] Buna karşın, literatürde SSk hastalarında sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (SVSD) sıklığını ve nedenlerini araştıran sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.^[11,12] Allanore ve ark., 7073 SSk hastası ile yaptıkları bir çalışmada, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %55'in altında olması şeklinde tanımladıkları SVSD sıklığını %5.4 olarak bulmuşlardır.^[11]

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalında takip edilen SSk hastalarında standart ekokardiyografi ile değerlendirilen sol ventrikül sistolik disfonksiyonu sıklığının ve ilişkili klinik faktörlerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntem

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'na Ocak 2015 ile Şubat 2017 tarihleri arasında başvuran SSk hastaları çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar 1980 Amerika Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology, ACR) SSk sınıflama kriterlerini karşılamakta idi.^[13] Raynaud fenomeni dışı ilk semptomun başlangıç tarihi, hastalığın başlangıç tarihi olarak kabul edildi. Cilt tutulum yaygınlığına göre hastalık alt tipi daha önce LeRoy ve ark. tarafından tarif edilmiş olan kriterlere göre belirlendi.^[14] İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) varlığının belirlenmesinde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) sonuçları kullanıldı. İstirahat sırasında yapılan sağ kalp kateterizasyonunda (SKK) ortalama pulmoner arter basıncının (oPAB) ≥ 25 mmHg ve pulmoner kapiller uç basıncının (PKUB) ≤ 15 mmHg olması ve pulmoner arter basıncında artışı açıklayan başka bir neden bulunmaması pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) olarak tanımlandı.^[15] Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bilgilerine hastane dosyaları ve hastane işletim sistemi kullanılarak ulaşıldı. Transtorasik ekokardiyografi (TTE), kardiyak manyetik rezonans (KMR) ve koroner anjiyografi (KAG) sonuçları kaydedildi. Ekokardiyografide Simpson metodu

kullanılarak ölçülen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (SVEF) %50'nin altında olması sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (SVSD) olarak tanımlandı.^[16] Üçüncü ve dördüncü derece kapak yetmezlikleri ve darlıkları anlamlı kapak hastalığı olarak kabul edildi.

İstatistiksel analiz SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortanca (çeyrekler açıklığı, ÇA), kategorik değişkenler ise sıklık ve yüzde ile ifade edildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi ve Fisher'in kesin testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05'in altında olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya 262 sistemik skleroz hastası dahil edildi. Hastaların %91.6'sı (240 hasta) kadındı. Son kontrolde ortanca yaş 52.8 (aralık: 42.5-61.6), hastalık süresi ise 10.5 (aralık: 5.9-18.0) yıldır. Altmış beş (%24.8) hasta difüz SSk tanısı ile izlenmekte idi. Sekiz (%3.1) hastada SVSD saptanmıştı. Ekokardiyografik inceleme sonucunda SVEF düşük ve normal bulunan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri **Tablo 1**'de özetlenmiştir. Toplamda 21 (%8) hastada koroner arter hastalığı (KAH) mevcuttu. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda KAH sıklığı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p < 0.001$). Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastalar arasında cinsiyet, hastalık tipi, otoantikör tipi ve intersitisyel akciğer hastalığı varlığı açısından fark saptanmaz iken (tümü için $p > 0.05$), KAH olan hastalar daha yaşlıydı (67.2 yıla karşılık 52.1 yıl; $p < 0.001$) ve hastalık başlangıç yaşı daha ileriye (55 yıla karşılık 37.4 yıl; $p < 0.001$). Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda KAH sıklığı, PAH olmayanlara göre daha fazlaydı (%23.5'e karşılık %6.9; $p = 0.04$). Toplamda 48 hasta (%18.3) en az 1 kez KAG ile değerlendirilmişti. Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalara, PAH olmayanlara göre daha sık KAG yapılmıştı (%58.8'e karşılık %15.5; $p < 0.001$).

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan 8 hastanın ayrıntılı klinik özellikleri **Tablo 2**'de verilmiştir. Tüm hastalar KAG ile değerlendirilmişti ve 4 hastada (%50) koroner arterler normal olarak bulunmuştu. Üç hastada (%37.5) (3, 4 ve 5 no'lu hastalar) SVSD nedeninin epikardiyal KAH olduğu düşünüldü, 1 hastada ise koroner arterlerde aterosklerotik plaklar saptanmıştı ancak anlamlı darlık mevcut değildi. Koroner arter hastalığı olan ve olmayan hastaların SVSD tanısı aldıkları yaşlar arasında anlamlı fark mevcuttu (70.1 yıla karşılık 54.3 yıl; $p = 0.03$). Sol ventrikül sistolik disfonksiyonunu açıklayacak koroner lezyonu olmayan 5 hastanın 2'sinde kardiyak

Tablo 1. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri.

	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu		p değeri
	Düşük (n=8)	Normal (n=254)	
Yaş (ÇA), yıl	64.0 (56.6–71.4)	52.6 (42.3–61.3)	0.02
Tanı yaşı (ÇA), yıl	49.2 (33.5–56.1)	38.3 (28.1–48.9)	0.21
Erkek/kadın, %	12.5/87.5	8.3/91.7	0.50
Hastalık süresi (ÇA), yıl	5.9 (4.5–12.2)	10.6 (5.6–18.1)	0.29
Difüz hastalık, n (%)	1 (12.5)	64 (25.1)	0.68
İnterstitial akciğer hastalığı, n (%)	3 (37.5)	141 (55.5)	0.47
Pulmoner arteriyel hipertansiyon, n (%)	-	17 (6.7)	1.00
Otoantikörler			
ANA (+), n (%)	7 (87.5)	241 (94.8)	0.22
Anti-topoizomeraz (+), n (%)	5 (52.5)	126 (49.4)	0.72
Anti-sentromer (+), n (%)	1 (12.5)	57 (22.4)	0.68
Miyozit, n (%)	1 (12.5)	13 (5.1)	0.35
Koroner arter hastalığı, n (%)	4 (50)	17 (6.7)	<0.001

ANA: Anti nükleer antikör; ÇA: Çeyrekler aralığı.

MRG'de miyokardiyal tutulum saptanmıştı [sol ventrikülde transmural enfarkt (6 no'lu hasta), sol ventrikülde transmural enfarkt ve sağ ventrikülde aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD) benzeri görünüm (2 no'lu hasta)]. İki hastada (1 ve 7 no'lu hastalar) ise kardiyak MRG'de sistemik skleroz ile uyumlu kardiyak tutulum

mevcut değildi. Bir hastada (8 no'lu hasta) ekokardiyografide dilate kardiyomiyopati ve sağ ventrikül duvar hareketlerinde global bozulma ile uyumlu görünüm saptanmıştı ancak kardiyak MRG tetkiki mevcut değildi. Üç hastada kardiyak pacemaker tedavisine gerek duyulmuştu (1, 2 ve 7 no'lu hastalar).

Tablo 2. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastaların ayrıntılı klinik özellikleri.

Hasta no	Yaş/cinsiyet/hastalık tipi/otoantikör	SVEF (%)	Hastalık süresi (yıl)	KAG bulguları	Ciddi kapak hastalığı	İmmünsupresif tedavi	İzlem süresi*, son durum
1	72/K/L/ANA	40	Bilinmiyor	Koroner plak +, kritik darlık yok	-	-	3.6 yıl, SVEF %50
2	32/K/L/ATA	40	14,1	Normal	3 MY, 3TY	MMF, steroid	3.2 yıl, exitus
3	66/K/L/ACA	40	Bilinmiyor	Kritik darlık+, koroner stentleme	-	-	0.6 yıl, SVEF %50
4	68/K/L/ATA	45	Bilinmiyor	Kritik darlık +, koroner stentleme	3 TY	-	1.2 yıl, SVEF %45
5	72/E/L/ATA	48	10.2	Kritik darlık+, koroner stentleme	-	-	SVEF %50
6	53/K/D/ATA	45	3.5	Normal	3 MY	CYC, steroid	7.2 yıl, SVEF %43
7	54/K/L/ATA	33	5.9	Normal	3 MY, 3TY	MMF, steroid	3.2 yıl, SVEF %59
8	54/ K/L/ANA negatif	45	5.5	Normal	3 MY,4 TY	-	1.4 yıl, SVEF %45

*SVSD tanısı konulduktan sonraki izlem süresi. ACA: Antisentromer antikör; ANA: Antinükleer antikör; ATA: Antitopoizomeraz antikör; CYC: Siklofosamid; D: Diffüz; E: Erkek; K: Kadın; KAG: Koroner anjiyografi; L: Limitli; MMF: Mikofenolat mofetil; MY: Mitral yetmezliği; SVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; TY: Triküspit yetmezliği.

Tartışma

Bu çalışmada sistemik sklerozlu hastaların %3.1'inde sol ventrikül sistolik disfonksiyonu saptandı. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olan hastalarda koroner arter sıklığı hastalığı daha fazlaydı ancak bu hastaların yarıdan fazlasında SVSD nedeni koroner arter hastalığı dışı nedenlerdi.

Literatürde, SSk hastalarında sol ventrikül sistolik disfonksiyon prevalansının incelendiği sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmalarda genellikle SVEF'nin <%55 olması şeklinde tanımlanan SVSD sıklığı %1.3 ile %7 arasında bildirilmiştir.^[11,17-20] Çalışmamızda saptanan SVSD sıklığı literatür ile uyumludur. Sistemik skleroz hastalarında SVSD gelişimi için hastalığa özgü risk faktörleri net olarak bilinmemektedir. Meune ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, SSk hastalarının klinik özellikleri ile azalmış SVEF arasında ilişkili bulunmamıştır.^[19] Allamore ve ark. tarafından yapılan ve 7073 SSk hastasını içeren çok merkezli bir çalışmada ise yaş, erkek cinsiyet, iskelet kası miyoziti, dijital ülser öyküsü, interstisyel akciğer hastalığı ve kalsiyum kanal blokeri kullanım öyküsünün olmaması SVSD için bağımsız risk faktörleri olarak tanımlanmıştır.^[11] Bizim çalışmamızda SVSD olan hastaların daha yaşlı olduğu bulunmuş olsa da, hastalığa özgü klinik özellikler ile SVSD varlığı arasında ilişki saptanmamıştır. İskelet kası miyoziti olan hasta grubunda SVSD'nin daha sık olduğu görülmüştür ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sistemik sklerozda miyokard disfonksiyonuna neden olan temel patofizyolojik mekanizmanın koroner mikrovasküler sirkülasyon bozukluğu ve doku fibrozisi olduğu düşünülmektedir.^[2] Kardiyak MRG ile yapılan stres perfüzyon görüntüleme gibi modern tanı metodlarının kullanıldığı çalışmalarda, KAH'ta sık etkilenen bir bölge olan subendokardiyumun genellikle korunduğu gösterilmiştir.^[21,22] Kalsiyum kanal blokeri kullanım öyküsü olmayan ve dijital ülseri olan hastalarda SVSD'nin daha sık görülmesi, miyokardiyal fonksiyon bozukluğunun mikrovaskülopati ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.^[11] Bizim çalışmamızda da SVSD saptanan hastaların yarıdan fazlasında sistolik disfonksiyonu açıklayacak makrovasküler koroner patolojinin saptanmamış olması bu görüşü desteklemektedir. Bunun yanında sistemik sklerozda makrovasküler koroner arter hastalığı riskinin artıp artmadığı halen tartışma konusudur. Özen ve ark., SSk hastalarında subklinik aterosklerozun RA hastalarına benzer oranda olduğunu göstermişlerdir.^[23] Çeşitli retrospektif çalışmalarda SSk hastalarında KAH ve serebrovasküler hastalık riskinde artış saptanmış olsa da, bu sonuçların prospektif çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.^[24-26] Çalışmamızda SVSD olan grupta KAH sıklığı anlamlı olarak artmış bulunmuştur ve bu hastaların yaklaşık üçte birinde SVSD nedeni olarak KAH düşünül-

müştür. Koroner arter hastalığı, ileri yaş ve risk faktörlerine sahip hastalarda, SVSD nedeni olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Özen ve ark., SSk hastalarında PAH varlığının subklinik ateroskleroz riskini 4 kat artırdığını göstermişlerdir.^[23] Benzer şekilde Avusturalya'da yapılan toplum tabanlı bir çalışmada PAH varlığı SSk hastalarında KAH gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (OR=2:9).^[27] Bu bulgular PAH patofizyolojisinde rol alan endotel disfonksiyonunun, ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gelişimine de katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir. Diğer yandan PAH olan SSk hastalarının kardiyak belirti ve bulgular açısından daha dikkatli takip ediliyor oluşu, bu hastalarda eşlik eden KAH'ın daha sık saptanmasına neden olabilir. Bizim çalışmamızda da PAH olan hastaların KAG ile daha sık değerlendirilmiş olması, bu hasta grubunda KAH sıklığının artmış olarak bulunmasına neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda SVSD saptanan hasta sayısının az olması nedeniyle sol ventrikül fonksiyonlarının hastalık prognozu üzerine etkisi değerlendirilememiştir. Hastaların aldıkları tedaviler ile hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi gibi koroner arter hastalığı risk faktörlerinin SVSD gelişimi üzerindeki etkisi değerlendirilememiştir.

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu SSk'nın nadir görülen bir komplikasyonudur. Etiyolojisinde mikrovasküler iskemi ve KAH rol oynayabilir ve özellikle ileri yaşta hastalar KAH varlığı açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Daha geniş kapsamlı ve prospektif çalışmalar SSk hastalarında SVSD risk faktörlerinin değerlendirilmesinde yardımcı olacaktır.

Kaynaklar

1. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii 45-8.
2. Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allamore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Arch Cardiovasc Dis* 2010;103:46-52.
3. Allamore Y, Meune C, Kahan A. Systemic sclerosis and cardiac dysfunction: evolving concepts and diagnostic methodologies. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:697-702.
4. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allamore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1017-26.
5. Komocsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SS: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1027-36.
6. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1809-15.

7. Ashida R, Ihn H, Mimura Y, et al. Clinical and laboratory features of Japanese patients with scleroderma and telangiectasia. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:781–3.
8. Eloranta M-L, Franck-Larsson K, Lovgren T, et al. Type I interferon system activation and association with disease manifestations in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1396–402.
9. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, et al.; ItinerAIR-Scleroderma Investigators. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:31–6.
10. Plazak W, Kopec G, Tomkiewicz-Pajak L, et al. Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue Doppler study. *Acta Cardiol* 2011;66:159–65.
11. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al.; EUSTAR co-authors. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:218–21.
12. Walker UA, Tyndall A, Czirkaj L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754–63.
13. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23:581–90.
14. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202–5.
15. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903–75.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18:891–975.
17. Aguglia G, Sgreccia A, Bernardo ML, et al. Left ventricular diastolic function in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001;28:1563–7.
18. Maione S, Cuomo G, Giunta A, et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:721–7.
19. Meune C, Avouac J, Wahbi K, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-Doppler echocardiography during routine care: a controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2008;58:1803–9.
20. Minier T, Nagy Z, Balint Z, et al. Construct validity evaluation of the European Scleroderma Study Group activity index, and investigation of possible new disease activity markers in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2010;49:1133–45.
21. Rodriguez-Reyna TS, Morelos-Guzman M, Hernandez-Reyes P, et al. Microvascular damage and cardiac fibrosis detected by heart MRI are a hallmark of systemic sclerosis heart involvement. *Arthritis Rheum* 2011;63(Suppl 10):S969.
22. Hachulla AL, Launay D, Gaxotte V, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1878–84.
23. Ozen G, Inanc N, Unal AU, et al. Subclinical atherosclerosis in systemic sclerosis: not less frequent than rheumatoid arthritis and not detected with cardiovascular risk indices. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1538–46.
24. Man A, Zhu Y, Zhang Y, et al. The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2013;72:1188–93.
25. Ngian GS, Sahhar J, Proudman SM, Stevens W, Wicks IP, Van Doornum S. Prevalence of coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a national cross-sectional cohort study of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1980–3.
26. Aviña-Zubieta JA, Man A, Yurkovich M, Huang K, Sayre EC, Choi HK. Early cardiovascular disease after the diagnosis of systemic sclerosis. *Am J Med* 2016;129:324–31.
27. Ngian GS, Sahhar J, Proudman SM, Stevens W, Wicks IP, Van Doornum S. Prevalence of coronary heart disease and cardiovascular risk factors in a national cross-sectional cohort study of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1980–3.

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır. / This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Bu yazının atf künyesi: Sarı A, Şener YZ, Armağan B, Erden A, Kılıç L, Karadağ Ö, Kalyoncu U, Kaya EB, Kiraz S, Akdoğan A. Sistemik sklerozda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu etyolojisinde mikro ve makrovasküler hastalığın rolü. *Ulus Romatol Derg* 2019;11(2):105–109.