

# Sistemik Sklerozis Tanılı ve Dijital Ülser Nedeniyle Bosentan Kullanan Hastaların Retrospektif İncelenmesi: On Yıllık Tek Merkez Deneyimi

Ali EKİN, Belkıs Nihan COŞKUN, Burcu YAĞIZ, Ediz DALKILIÇ, Yavuz PEHLİVAN

Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Bursa.

## ÖZET

Sistemik sklerozis (SS)'te iskemik dijital ülser (DÜ) gelişimi riski yüksektir. SS'a ikincil gelişen DÜ tedavisinde endotelin reseptör antagonisti olan bosentan kullanımı önerilmektedir. Çalışmamızda SS tanılı hastalarda görülen, tedavi yönetimi zor olan DÜ tedavisinde bosentan kullanan hastaların uzun dönem verilerini sunarak, klinisyenlerin bosentan kullanımı sonucu karşılaşılabilecekleri yan etkiler ve yönetimiyle ilgili farkındalık oluşturmayı amaçladık. Bosentan tedavisi sırasında gelişen en sık yan etkiler baş ağrısı, baş dönmesi, öksürük, nefes darlığı, senkop, flushing, karaciğer enzim yüksekliği ve çarpıntıdır. Çalışmamızda bosentanın güvenlik verileri yan etkiler üzerinden değerlendirilerek incelendi. Çalışmaya alınan 25 hastanın 24'ü (%96) kadın olup, medyan yaş 54 yıl, hastalık ortalama takip süresi 15.16±9.01 yıldır. Hastaların tamamı DÜ tedavisi için en az bir vazodilatör ilaç kullanmıştı. Tüm hastaların kalsiyum kanal blokeri ve pentoksifilin kullanımı, 23 (%92) hastanın iloprost, 11 (%44) hastanın ise sildenafil ve/veya tadalafil kullanımı vardı. Bosentan kullanırken takip süresince ilaç kullanımına bağlı olmayan sebeplerden exitus olan beş (%20) hasta vardı. Bu beş hastanın takipleri süresince yan etki gözlenmedi. Beş hastada ise farklı nedenlerle ilaç kesildi. Biri gebelik nedeniyle, diğeri ise kendini kötü hissettiğini söylediğinden kendi isteğiyle ilaç kesildi. Üç hastanın birinde çarpıntı, birinde baş ağrısı ve diğeri ise aminotransferaz yüksekliği nedeniyle ilaç kesildi. Bosentan kullanımı DÜ gelişimini tek başına ya da diğer ilaçlarla kombine kullanıldığında azaltabilmektedir. Bosentanı kullanırken bir klinisyen için güvenlik açısından en önemli nokta gelişebilecek yan etkiler ve bunların yönetimidir. Çalışmamızda baş ağrısı, aminotransferaz yüksekliği ve çarpıntı görülen birer hasta vardı. Bu çalışmayla klinisyenlerin zor ve zahmetli bir tedavi yönetimi gerektiren dijital ülserler için bosentan kullanımında yan etkiler açısından daha dikkatli davranmaları gerektiği vurgulanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik sklerozis. Bosentan. Dijital ülser. Yan etki.

## Retrospective Analysis of Patients with Systemic Sclerosis Using Bosentan for Digital Ulcer: A Ten-Year Single Center Experience

## ABSTRACT

The risk of ischemic digital ulcer (DU) development is high in systemic sclerosis (SS). The use of bosentan, an endothelin receptor antagonist, is recommended in the treatment of DU secondary to SS. In our study, we aimed to raise awareness of clinicians about the side effects that clinicians may encounter as a result of bosentan use and its management by presenting long-term data of patients who used bosentan in the treatment of DU, which is difficult to manage in patients with SS. The most common side effects that develop during bosentan treatment are headache, dizziness, cough, dyspnea, syncope, flushing, elevated liver enzymes and palpitations. In our study, safety data of bosentan were analyzed by evaluating side effects. Of the 25 patients included in the study, 24 (96%) were female, the median age was 54 years and the mean follow-up period was 15.16±9.01 years. All patients had used at least one vasodilator drug for the treatment of DU. All patients used calcium channel blockers and pentoxifylline, 23 (92%) patients used iloprost and 11 (44%) patients used sildenafil and/or tadalafil. There were five (20%) patients who died during follow-up while on bosentan for reasons not related to drug use. No side effects were observed in these five patients during follow-up. In five patients, the drug was discontinued for different reasons. One of them was discontinued because of pregnancy and the other one was discontinued voluntarily because she said she felt unwell. In three patients, the drug was discontinued because of palpitations in one, headache in one and elevated aminotransferase in the other. The use of bosentan may reduce the development of DU when used alone or in combination with other drugs. The most important point for a clinician in terms of safety while using bosentan is the side effects that may develop and their management. In our study, there was one patient with headache, aminotransferase elevation and palpitations. This study emphasizes that clinicians should be more careful in terms of side effects when using bosentan for digital ulcers that require difficult and laborious treatment management.

**Keywords:** Systemic sclerosis. Bosentan, Digital ulcer. Side effect.

**Geliş Tarihi:** 02.Aralık.2022

**Kabul Tarihi:** 22.Şubat.2023

Dr. Ali EKİN  
Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Romatoloji Bilim Dalı,  
Bursa.  
Tel: 0536 520 57 72  
E-posta Adresi: [aliek49@hotmail.com](mailto:aliek49@hotmail.com)

## Yazarların ORCID Bilgileri:

Ali EKİN: 0000-0003-3692-1293

Belkıs Nihan COŞKUN: 0000-0003-0298-4157

Burcu YAĞIZ: 0000-0002-0624-1986

Hüseyin Ediz DALKILIÇ: 0000-0001-8645-2670

Yavuz PEHLİVAN: 0000-0002-7054-5351

Sistemik sklerozis (SS) vasküler intimal hiperplazi, endotelial disfonksiyon ve okluziv vaskülopati gibi patolojik özellikler ile organ fibrozislerinin görüldüğü kronik otoimmün bir konnektif doku hastalığıdır. Önemli morbidite ve mortalite ile ilişkili olabilen SS'a sekonder vasküler hastalık, organ disfonksiyonuna neden olabilir<sup>1</sup>. SS tanılı hastalarda iskemik dijital ülser gelişimi riski yüksektir. Yaklaşık %35- %60 hastada dijital ülser (DÜ) gelişimi görülür<sup>2-5</sup>. Genel olarak, DÜ'lerin bulunması, daha kötü bir hastalık seyri ile ilişkilidir. DÜ'lerin erken oluşumu, yaygın hastalığı olan hastalarda ve anti-Scl-70 pozitif olan hastalarda daha sık görülür<sup>6</sup>. Başvuru sırasında iskemik DÜ öyküsünün olması, kardiyovasküler morbidite ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmiştir<sup>7</sup>. DÜ'ler, kronik yumuşak doku ve kemik enfeksiyonlarına, oto-ampütasyona ve fonksiyonel kısıtlılıklara bağlı psikolojik ve sosyal sorunlara neden olur<sup>8</sup>.

SS'a sekonder gelişen DÜ tedavisinde topikal vazodilatör ajanlar, kalsiyum kanal blokerleri, PGE1/ Prostaglandin preparatları, antiplatelet ajanlar, endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz tip 5 inhibitörleri ve antitrombin ajanlar kullanılabilir. Bosentan dual endotelin reseptör antagonisti olup hem pulmoner arteriyel hipertansiyon hem de yeni DÜ oluşumunun engellenmesinde kullanılmaktadır<sup>9,10</sup>. Avrupa Romatoloji Cemiyeti özellikle kalsiyum kanal blokerleri ve/veya iloprost tedavisine rağmen DÜ gelişen hastalarda yeni DÜ gelişimini önlemek için bosentan kullanımını önermektedir<sup>11</sup>. Bosentan tedavisi sırasında gelişen en sık yan etkiler baş ağrısı ve baş dönmesi olmakla birlikte, öksürük, nefes darlığı, senkop, flushing, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve çarpıntı görülebilen diğer yan etkilerdir<sup>12,13</sup>. Çalışmamızda SS tanılı hastalarda görülen, tedavi yönetimi zor ve zahmetli olan DÜ tedavisinde bosentan kullanan hastaların uzun dönem verilerini sunarak, klinisyenlerin bosentan kullanımı sonucu karşılaşılabilecekleri yan etkiler ve yönetimiyle ilgili farkındalık oluşturmayı amaçladık.

## Gereç ve Yöntem

Çalışmamızda üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde 2012 Ocak- 2022 Aralık tarihleri arasında takipli olan, 2013 American College of Rheumatology (ACR)/European League against Rheumatism (EULAR) kriterlerine uygun sistemik skleroz tanısı verifiye edilmiş ve DÜ nedeniyle bosentan kullanan 25 hastanın yaş, cinsiyet, hastalık süresi, sigara kullanımı gibi demografik özellikleri; hastalık paterni, organ ve/ veya sistem tutulumları, komorbid hastalık varlığı, malignite öyküsü, immunsupresif (azatiopürin, siklofosfamid, mikofenolat mofetil, rituximab) ilaç kullanımı, hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç

(metotrexat, hidroklorokin, sulfasalazin) kullanımı, vazodilatör tedavi (iloprost, kalsiyum kanal blokerleri, sildenafil/tadalafil, pentoksifilin) kullanımı, bosentan kullanım süresi gibi klinik özellikleri ve anti nükleer antikor (ANA), Scl-70 antikor, sentromer-B antikor, SS-A, Ro-52, n RNP/Sm, PML/Scl gibi laboratuvar özellikleri ile bosentan kullanımına bağlı gelişen ilaç yan etkileri retrospektif olarak incelendi. Çalışmamız için Bursa Uludağ Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 23.11.2022 tarih ve 2022-18/45 numaralı onay alındı.

## İstatistiksel analiz

Çalışma sonuçları SPSS 28.0.0.0 (190) (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, IL, ABD) kullanılarak, Shapiro- Wilk ve Kolmogorov-Smirnov ile dağılım türü hesaplandıktan sonra, değişkenlerin dağılımına göre minimum, maksimum, medyan, ortalama, standart sapma ve yüzdelik değerler hesaplanarak tanımlayıcı istatistik uygulanmıştır.

## Bulgular

Çalışmaya alınan 25 hastanın 24'ü (%96) kadın olup, medyan yaş 54 yıl, hastalık ortalama takip süresi 15.16± 9.01 yıldır. On üç (%52) hastada diffüz hastalık paterni vardı. Hastaların 18 (%72)'inde akciğer (AC), 17 (%68)'inde gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu vardı. Bir hastada ise kardiyak tutulum vardı. Eşlik eden en az bir komorbiditesi olan 18 (%72) hasta olup, en sık eşlik eden hastalık hipertansiyon (HT)'du. Üç (%12) hastada pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) vardı. Takiplerinde malignite tanısı alan iki hasta vardı. Bir hastaya küçük hücreli dışı AC kanseri, diğer hastada ise AC marjinal zon lenfoma tanısı kondu. Hastaların altısı (%24) aktif sigara kullanmaktaydı.

ANA pozitifliği olan 24 (%96), anti-Scl70 pozitifliği olan 14 (%56), sentromer B pozitifliği olan 7 (%28) hasta vardı. İmmünesupresif ilaçlar grubundan azatiopürin (AZA), Mikofenolat mofetil (MMF), Siklofosfamid (CyC), rituximab (RTX) kullanımı değerlendirildiğinde; AZA kullanan 13 (%52), MMF kullanan 14 (%56), CyC kullanan 16 (%64) ve RTX alan 3 (%12) hasta vardı. Konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaç kullanan hasta dağılımı değerlendirildiğinde; hidroklorokin (HCQ) kullanan 23 (%92), metotrexat (MTX) kullanan 16 (%64), sulfasalazin kullanan 2 (%8) hasta vardı. Hastaların tamamı DÜ tedavisi için en az bir vazodilatör ilaç kullanmıştı. Tüm hastaların kalsiyum kanal blokeri (KKB) ve pentoksifilin kullanımı, 23 (%92) hastanın iloprost, 11 (%44) hastanın ise sildenafil ve/veya tadalafil kullanımı vardı.

## Sistemik Sklerozise Bağlı Dijital Ülserde Bosentan

**Tablo I.** Sistemik sklerozis tanımlı dijital ülseri olan ve bosentan kullanan hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri (n=25).

Bulgular	Değer
Yaş, Medyan (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> )	54 (38, 65,5)
Cinsiyet, Kadın/ Erkek, n (%)	24/ 1, (96/4)
Sigara kullanımı, n (%)	6 (24)
Hastalık süresi, Ort.±Std.Sap. (Med.) (yıl)	15,16±9,01 (12)
Hastalık paterni , Diffüz/Sınırlı, n (%)	13/12 (52/48)
AC tutulumu, n (%)	18 (72)
GIS tutulumu, n (%)	17 (68)
Kardiyak tutulum, n (%)	1 (4)
Komorbidite varlığı, n (%)	18 (72)
DM, n (%)	4 (16)
HT, n (%)	18 (72)
KOAH, n (%)	4 (16)
Astım, n (%)	3 (12)
KKY, n (%)	5 (20)
KAH, n (%)	3 (12)
PAH, n (%)	3 (12)
Malignite öyküsü, n (%)	2 (8)
KHDACa	1 (4)
AC Marjinal Zon Lenfoma	1 (4)
ANA pozitifliği, n (%)	24 (96)
Scl-70 pozitifliği, n (%)	14 (56)
Sentromer B pozitifliği, n (%)	7 (28)
SS-A, n (%)	6 (26.0)
Ro-52, n (%)	4 (17.3)
n RNP/Sm, n (%)	2 (8.6)
PML/Scl, n (%)	1 (4.3)
İmmünesupresif ilaç kullanımı, n (%)	20 (80)
AZA, n (%)	13 (52)
MMF, n (%)	14 (56)
CyC, n (%)	16 (64)
RTX, n (%)	3 (12)
HMEİ kullanımı, n (%)	24 (96)
HCQ, n (%)	23 (92)
MTX, n (%)	16 (64)
Sulfasalazin, n (%)	2 (8)
Vazodilatör tedavi kullanımı, n (%)	25 (100)
KKB, n (%)	25 (100)
İloprost, n (%)	23 (92)
Sildenafil/Tadalafil, n (%)	11 (44)
Pentoxifilin, n (%)	25 (100)
Bosentan kullanım süresi, Ort.±Std.Sap. (Med.)(Ay)	52,28±37,59 (45)
Bosentan devamı, n (%)	15 (60)
Bosentan kesme nedeni (n=10)	
Ölüm, n (%)	5 (50)
Çarpıntı, n (%)	1 (10)
KCFT yüksekliği	1 (10)
Baş ağrısı, n (%)	1 (10)
Gebelik, n (%)	1 (10)
Kendi isteği (Kötü hissetme), n(%)	1 (10)

Ort.:Ortalama, Std.Sap.: Standart Sapma, Med.:Median, AC:Akciğer, GIS:Gastrointestinal, DM:Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, KOAH: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı, KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği, KAH: Koroner Arter Hastalığı, PAH: Periferik Arter Hastalığı, KHDACa: Küçük Hücreli Dışı Akciğer Kanseri, AC: Akciğer, AZA: Azatiopürin, MMF: Mikofenolat Mofetil, CyC: Siklofosfamid, RTX: Ritüximab, HMEİ: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç, HCQ:Hidroksiklorokin, MTX:Metotrexate, KKB: Kalsiyum Kanal Blokeri, KCFT:Karaciğer Fonksiyon Testleri, SS:Sistemik sklerozis

Hastalara bosentan başlangıcı öncelikle 125 mg/gün olup, tüm hastalarda ilk ayda 250 mg/gün dozuna çıkıldı. Bosentan kullanırken takip süresince ilaç dışı nedenlerle exitus olan beş (%20) hasta vardı. Bu beş hastanın takipleri süresince yan etki gözlenmedi. Takipteki kalan 20 hastanın birinde gebelik nedeniyle, diğer bir hastada ise kendini kötü hissettiğini söyleyerek kendi isteğiyle ilaç kesildi. Üç hastada ise gelişen yan etkiler nedeniyle ilaç kesildi. Bunlardan bir hastada çarpıntı, bir hastada baş ağrısı, diğer hastada ise karaciğer enzim yüksekliği nedeniyle ilaç kesildi. Çarpıntı nedeniyle ilacı kesilen hastanın scl-70 antikor pozitifliği olup, limitli skleroderma ile takipli idi. Baş ağrısı nedeniyle ilacı kesilen scl-70 pozitifliği olan diffüz skleroderma ile takipli hastanın bosentan kesilince baş ağrısının gerilediği gözlemlendiğinden, ilaca sekonder bir baş ağrısı olarak değerlendirilerek ilaca devam edilmedi. Karaciğer enzim yüksekliği olan hasta diffüz skleroderma ile takipli olup ANA, scl-70 ve sentromer- B antikorları negatifti. Bu hastada ilacı kesmeden önce 2x62.5 mg/ gün dozuna geçilmesi uygun görüldü. Enzim düzeylerinde bir miktar düşüş yaşansa da en az dört kat karaciğer enzim yüksekliği devam edince hastanın ilacı kesildi ve takiplerde enzim düzeyleri normale döndü. Hastaların sosyo demografik, klinik, laboratuvar özellikleri, ilaç yan etkileri ve diğer özellikler Tablo I'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

## Tartışma ve Sonuç

Dijital ülser, SS tanımlı hastalarda önemli bir morbidite nedeni olup, tedavide kullanılan bosentan endotelin A ve B reseptörlerini kompetitif antagonize eder<sup>14</sup>. Çalışmamızda DÜ nedeniyle bosentan kullanan hastalar incelenerek, bosentan kullanımıyla gelişen yan etkiler ve bunların yönetimleri konusunda veriler sunulmuştur. Özellikle baş ağrısı, çarpıntı ve aminotransferaz yüksekliği gözlenmiş olup, tedavi yönetiminin zor ve zahmetli olduğu DÜ tedavisinde gelişen yan etkilerin kontrol altında tutulmasının önemi vurgulanmıştır.

Randomize çift kör plasebo kontrollü RAPIDS-1 ve RAPIDS-2 çalışmalarında, bosentanın DÜ önleme ve iyileşme üzerindeki etkinliğini değerlendirerek, başlangıçta en az bir aktif DÜ olan veya DÜ öyküsü bulunan SS tanımlı 310 hasta değerlendirilmişti. Çalışmalarda dört hafta boyunca günde iki kez 62,5 mg başlanan bosentan dozu, sonrasında 2x125 mg/gün'e çıkmış olup, bosentan, her iki çalışmada da yeni DÜ gelişimini önemli ölçüde azaltmıştı<sup>10</sup>. EULAR özellikle yeni DÜ gelişimini engellemek için bosentan kullanımını tavsiye etmektedir<sup>15</sup>.

Çalışmamızdaki tüm hastalar 2x125 mg/gün dozunda bosentan kullanmaktaydı. Diffüz tutulumlu SS tanımlı 13 (%52) hasta vardı. RAPIDS-2 çalışmasında diffüz tutulum %40 oranında<sup>10</sup>, başka bir çok merkezli

prospektif DÜ'ü bulunan SS tanılı hastaların değerlendirildiği çalışmada diffüz tutulum %68 oranında gözlenmişti<sup>16</sup>. Çalışmamızda anti Scl-70 pozitif %56, anti-sentromer-B pozitif %28 hasta vardı. SS tanılı hastalardan DÜ nedeniyle bosentan kullanan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada scl-70 antikor pozitifliği %47,6, sentromer-B pozitifliği %6,6 bulunmuştur<sup>17</sup>.

Çalışmamızda, SS ile takipli 25 hastanın beşi takip süresince farklı nedenlerle exitus olup, kalan 20 hastadan biri gebelik nedeniyle, biri kendi isteğiyle ilacı kesmişti. Üç hastada ise baş ağrısı, çarpıntı ve karaciğer enzim yüksekliği görülmesi nedeniyle bosentan sonlandırılmıştı. Karaciğer enzimlerinde yükseklik olan hastanın tedavisine bir süre ara verilip, ilaca tekrar doz titrasyonu ile başlanmasına rağmen, tekrar aminotransferaz yüksekliği olduğundan ilaca devam edilemedi. Çarpıntısı olan hasta ile baş ağrısı olan hastanın ilacı kestikten sonra şikayetleri gerilediğinden tekrar bosentan başlanmadı.

Bosentan'ın karaciğer enzimleri üzerine olan etkisi ilk 26 haftada doza bağlı ve kademeli olarak artış şeklinde görülebilir. Bu yan etkinin mekanizması tam bilinmemekle beraber kısmen hepatositlerden safra tuzlarının eliminasyonunun yarışmalı inhibisyonu bu etkiye neden olabilir<sup>18</sup>. Avrupa'da bosentan alan hastaların %79'unu temsil eden 4.994 hastanın dahil edildiği post-marketing surveyans çalışmasında aminotransferaz seviyeleri, birkaç gün ile dokuz hafta içinde, kendiliğinden veya doz azaltımıyla veya ilacın kesilmesiyle tedavi öncesi seviyelere (sekel olmadan) dönmüştü<sup>19</sup>. Bizim hastamızda ilacın alınmasından iki hafta sonra bakılan aminotransferaz seviyeleri altı katına kadar yükselmişti. Doz azaltımı yapıldıktan iki hafta sonraki aminotransferaz seviyeleri yaklaşık dört katı kadar yüksek kalmaya devam edince ilaç kesildi.

RAPIDS-2 çalışmasında aminotransferazlarda yükselme plasebo kolunda %2,2, bosentan kolunda %12,5 oranında görülürken; baş ağrısı plasebo kolunda %12,2 (n=90), bosentan kolunda % 9,4 (n=96) oranında görüldü<sup>10</sup>. Çalışmamızda bir hastada (%4) baş ağrısı, bir hastada (%4) aminotransferaz yüksekliği, bir hastada (%4) ise çarpıntı şikayeti vardı. Japonya'da yapılmış gözlemsel bir çalışmada cilt lezyonları için bosentan kullanan hastalar değerlendirilmiş olup, yan etki değerlendirmesinde transaminaz yüksekliği %18,8, çarpıntı %6,3 oranında gözlenmişti<sup>20</sup>. Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise baş ağrısı %10, toksik hepatit %6,6 oranında gözlenmişti. Aynı çalışmada kendi isteğiyle ilacı bırakan %10 hasta vardı<sup>17</sup>. İspanya'da 67 dijital ülser nedeniyle bosentan kullanan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların beşinin üç kattan fazla transaminaz yüksekliği olduğu saptanmıştır<sup>21</sup>.

Bosentan kullanımı DÜ gelişimini tek başına ya da diğer ilaçlarla kombine kullanıldığında azaltabilmektedir. Bosentanı kullanırken bir klinisyen

için güvenlik açısından en önemli nokta gelişebilecek yan etkiler ve bunların yönetimidir. Çalışmamızda kısıtlılık olarak hasta sayımız az ve çalışmamız retrospektif olmasına rağmen, SS tanılı hastalarda ciddi bir morbidite nedeni olan DÜ tanısıyla bosentan kullanana hastaların 10 yıl gibi uzun bir süre devam eden takip verilerinin değerlendirilmiş olması çalışmamızı önemli kılmaktadır. Bu çalışmayla klinisyenlerin zor ve zahmetli bir tedavi yönetimi gerektiren dijital ülserler için bosentan kullanımında yan etkiler açısından daha dikkatli davranmaları gerektiği vurgulanmıştır.

#### Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Onay Tarihi: 23.11.2022  
Karar No: 2022-18/45

#### Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: A.E., Y.P., E.D.; Veri toplama ve işleme: A.E., B.Y., B.N.C.; Analiz ve verilerin yorumlanması: A.E., B.N.C., Y.P.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: A.E., B.Y.

#### Destek ve Teşekkür Beyanı:

Destek ve teşekkür beyanı yoktur.

#### Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

## Kaynaklar

1. Wigley, F. M. (2009). Vascular disease in scleroderma. *Clinical reviews in allergy & immunology*, 36(2), 150-175.
2. Walker, U. A., Tyndall, A., Czirjak, L., Denton, C., Farge-Bancel, D., Kowal-Bielecka, O., et al. (2007). Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(6), 754-763.
3. Mawdsley AH. Patient perception of UK scleroderma services – results of an anonymous questionnaire. *Rheumatology* (Oxford) 2006;45:1573.
4. Ferri, C., Valentini, G., Cozzi, F., Sebastiani, M., Michellasi, C., La Montagna, G., et al. & Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc. (2002). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine*, 81(2), 139-153.
5. Steen, V., Denton, C. P., Pope, J. E., & Matucci-Cerinic, M. (2006). Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 48(suppl\_3), iii19-iii24.
6. Denton, C. P., Krieg, T., Guillemin, L., Schwierin, B., Rosenberg, D., Silkey, M., et al. (2012). Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(5), 718-721.
7. Mihai, C., Landewé, R., Van Der Heijde, D., Walker, U. A., Constantini, P. I., Gherghe, A. M., et al. (2016). Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 75(4), 681-686.
8. Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol*. 2007;34:2423-2430.
9. Korn, J. H., Mayes, M., Matucci Cerinic, M., Rainisio, M., Pope, J., Hachulla, E., et al. & RAPIDS-1 Study Group. (2004).

## Sistemik Sklerozise Bağlı Dijital Ülserde Bosentan

- Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis & Rheumatism*, 50(12), 3985-3993.
10. Matucci-Cerinic, M., Denton, C. P., Furst, D. E., Mayes, M. D., Hsu, V. M., Carpentier, P., et al. (2011). Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(1), 32-38.
  11. Kowal-Bielecka, O., Fransen, J., Avouac, J., Becker, M., Kulak, A., Allanore, Y., et al. (2017). Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(8), 1327-1339.
  12. Rubin, L. J., Badesch, D. B., Barst, R. J., Galiè, N., Black, C. M., Keogh, A., et al. (2002). Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*, 346(12), 896-903.
  13. Castellvi, I., Simeon, C. P., Sarmiento, M., Casademont, J., Corominas, H., & Fonollosa, V. (2020). Effect of bosentan in pulmonary hypertension development in systemic sclerosis patients with digital ulcers. *PLoS one*, 15(12), e0243651.
  14. Hughes, M., & Herrick, A. L. (2017). Digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 56(1), 14-25.
  15. Kowal-Bielecka, O., Fransen, J., Avouac, J., Becker, M., Kulak, A., Allanore, Y., et al. (2017). Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 76(8), 1327-1339.
  16. Hamaguchi, Y., Sumida, T., Kawaguchi, Y., Ihn, H., Tanaka, S., Asano, Y., et al. (2017). Safety and tolerability of bosentan for digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: Prospective, multicenter, open-label study. *The Journal of Dermatology*, 44(1), 13-17.
  17. Öztaş, M., Özgül, H., & Uğurlu, S. (2020). Dijital ülser nedeniyle bosentan kullanan sistemik sklerozis hastalarında tedavide kalım süresi ve yan etki profilinin değerlendirilmesi: gerçek yaşam deneyimi. *RAED Journal/RAED Dergisi*, 12(2).
  18. European Medicines Agency. Tracleer (bosentan) 62.5 mg film-coated tablets: summary of product characteristics [online]. Available from URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tracleer-h-c-401-x-0039-epar-assessment-report-extension\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tracleer-h-c-401-x-0039-epar-assessment-report-extension_en.pdf) [Accessed 2009 Aug 6]
  19. Humbert, M., Segal, E. S., Kiely, D. G., Carlsen, J., Schwierin, B., & Hoeper, M. M. (2007). Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*, 30(2), 338-344.
  20. Funachi, M., Kishimoto, K., Shimazu, H., Nagare, Y., Hino, S., Yano, T., & Kinoshita, K. (2009). Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan. *Rheumatology international*, 29(7), 769-775.
  21. Ivorra, J. A. R., Simeon, C. P., Sancho, J. J. A., Egurbide, M. V., Castillo, M. J., Lloria, X., et al. (2011). Bosentan in clinical practice for treating digital and other ischemic ulcers in Spanish patients with systemic sclerosis: IBER-DU cohort study. *The Journal of Rheumatology*, 38(8), 1631-1635.

