



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER TUTULUMU OLAN SİSTEMİK SKLEROZ
HASTALARININ ALDIKLARI TEDAVİLERİN VE
KLİNİK YANITLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sezgin AKYILDIZ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Didem ARSLAN**

ADANA-2023



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**AKCİĞER TUTULUMU OLAN SİSTEMİK SKLEROZ
HASTALARININ ALDIKLARI TEDAVİLERİN VE
KLİNİK YANITLARININ RETROSPEKTİF
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Sezgin AKYILDIZ
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Didem ARSLAN**

ADANA-2023

TEŞEKKÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları kliniğinde uzmanlık eğitimim sürecinde yetişmemi sağlayan, birlikte çalışmaktan onur duyduğum uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca her türlü yardım ve desteklerini sağlayan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan tez danışmanım Sayın Prof.Dr.Didem Arslan'a ve Anabilim dalı başkanımız Sayın Prof.Dr. İbrahim Karayaylalı'ya başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkı sağlayan kliniğimizin çok değerli hocaları Sayın Prof. Dr Mustafa Balal, Sayın Prof. Dr. Sedef Kuran, Sayın Doç. Dr.Mehtap Evren, Sayın Doç.Dr.Gamze Akkuş, Sayın Doç.Dr.Bülent Kaya ve birlikte çalıştığımız değerli uzmanlarımız Sayın Dr.Mehmet Ali Aşık ve Sayın Dr. Feray Tabakan'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimde bana yardımcı olan canım kardeşim Op. Dr.Seçil Akyıldız'a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitim sürecimi beraber geçirdiğim tüm asistan arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım

Hayatımdaki her şeyi borçlu olduğum ve desteklerini benden hiç esirgemeyen, her zaman yanımda olduğunu bildiğim sevgili aileme sonsuz sevgi ve saygımı sunarım...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Sistemik Skleroz Tanımı.....	4
2.2. Epidemiyoloji ve Tarihçe.....	4
2.3. Etiyoloji	5
2.3.1. Enfeksiyöz Faktörler	6
2.3.2. Genetik Faktörler	6
2.3.3. Çevresel Nedenler	7
2.3.4. Mikroşimerizm.....	7
2.3.5. Neoplazi	8
2.4. Patogenez	8
2.5. Tanı	11
2.6. Sistemik Skleroz Sınıflaması	12
2.6.1. Diffüz Kutanöz Sistemik Skleroz	13
2.6.2. Sınırlı Kutanöz Sistemik Skleroz.....	13
2.6.3. Pre-Skleroderma	14
2.6.4. Sklerodermasız Sistemik Skleroz (Sistemik Skleroz Sine Skleroderma)	14

2.7. Klinik Bulgular	15
2.7.1. Raynaud Fenomeni	16
2.7.2. Cilt Tutulumu.....	18
2.7.3. Gastrointestinal Sistem Tutulum	21
2.7.4. Kalp Tutulumu	22
2.7.5. Renal Tutulum	23
2.7.6. Kas İskelet Sistemi Tutulumu.....	24
2.7.7. Pulmoner Tutulum	25
2.7.7.1. Sistemik Skleroz İnterstisyel Akciğer Tutulumu.....	26
2.7.7.2. Sistemik Sklerozda Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon.....	27
2.7.7.3. Sistemik Sklerozda Akciğer Tutulumunda Radyolojik Bulgular	30
2.7.7.4. Sistemik Skleroz Hastalarında Solunum Fonksiyon Testleri	31
2.7.7.5. 6 Dakika Yürüme Testleri.....	33
2.8 Prognoz	35
3. GEREÇ ve YÖNTEM	41
3.1. Araştırmanın Genel Özellikleri.....	41
3.2. Hasta Popülasyonu.....	41
3.3. Laboratuvar Testleri.....	42
3.4. Solunum Fonksiyon Testleri.....	42
3.5. Ekokardiyografi	42
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	42
4. BULGULAR.....	44
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	60

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. 1980 yılında tanımlanan Sistemik Skleroz tanı kriterleri.....	5
Tablo 2. Sklerodermaya özgü otoantikorlar ve bu otoantikorların skleroderma alt grupları ve klinik bulgular ile ilişkileri.....	11
Tablo 3. ACR/EULAR 2013 Sistemik Skleroz sınıflandırma kriterleri.....	12
Tablo 4. ACR/EULAR Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri'nin kullanılmaması gereken durumlar.....	12
Tablo 5. Sınırlı ve yaygın hastalığın tutulum özellikleri.....	14
Tablo 6. Sistemik Skleroz ayırıcı tanısı.....	16
Tablo 7. Raynaud fenomenin kollajen doku hastalığına sekonder olabileceğini düşündüren özellikler	17
Tablo 8. Sistemik Skleroz cilt tutulumları.....	21
Tablo 9. Skleroderma da organ tutulum oranları.....	24
Tablo 10. Sistemik Skleroz akciğer tutulum tipleri	26
Tablo 11. Pulmoner hipertansiyon sınıflandırması.....	29
Tablo 12. Sistemik Sklerozda akciğer tutulumunda takipte kullanılan testler	29
Tablo 13. Sistemik Sklerozda Akciğer Tutulumunda YRBT bulguları	30
Tablo 14. Solunum Fonksiyon testleri.....	32
Tablo 15. Sistemik Skleroz hastalarının takiplerinde kullanılan testler	34
Tablo 16. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	44
Tablo 17. Diğer parametrelerin incelenmesi	46
Tablo 18. Hastaların laboratuvar ve tanı bulgularının incelenmesi	46
Tablo 19. Hastaların tanı ile alakalı bulgularının incelenmesi	46
Tablo 20. Tedavi Süreleri	46
Tablo 21. Siklofosamid kullanılan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bulguları arasındaki farklılıklar	47
Tablo 22. Azatiopürin kullanılan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bulguları arasındaki farklılıklar	47
Tablo 23. Mikofenolat mofetil kullanılan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bulguları arasındaki farklılıklar	47
Tablo 24. Hastaların delta(Δ) değerleri ile gruplar arasındaki farklılıklar	48
Tablo 25. Hastalara başlanan tedavilerin değerlendirilmesi	49
Tablo 26. Alınan tedaviler ile akciğer radyolojik tutulum paternleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	50

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Skleroderma patogeneğinde rol aldığı düşünölen yolaklar	9
Şekil 2. Sklerodermanın klinik spektrumu	13
Şekil 3. Sistemik Skleroz tiplerine göre tutulum bölgeleri	15
Şekil 4. Raynaud fenomeni.....	18
Şekil 5. Modifiye Rodnan cilt skorlaması	20
Şekil 6. Sklerodermanın bölgesel formu olan morphea.....	20
Şekil 7. HRCT’de NSIP paterni olan sistemik skleroz hastasının görüntöleri	31
Şekil 8. Modifiye Borg Dispne skalası	34
Şekil 9. Sistemik Skleroz visseral organ tutulumu için tarama önerileri	35
Şekil 10. Otoantikörler ve sağkalm arasındaki ilişki	36
Şekil 11. Hastaların mortalite bulgularının incelenmesi	45

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ANA	: Anti-Nükleer Antikor
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-Reaktif Protein
DLCO	: Düşük Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
EBV	: Epstein-Barr virüs
EKO	: Ekokardiyografi
ESM	: Ekstraselüler Matriks
EULAR	: Avrupa Romatizma Birliği
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GAG	: Glukozaminoglikanların
GİS	: Gastrointestinal Sistem
IRV	: İnspiratuar Rezerv Hacim
Iv	: intravenöz
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
MCP-1	: Monosit Kemoatraktant Protein 1
NO	: Nitrik Oksit
NSİP	: Non-Spesifik İnterstisyel Pnömoni
PAH	: Pulmoner Hipertansiyon
RF	: Raynaud Fenomenin
RV	: Rezidüel Hacim
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SSk	: Sistemik Skleroz
TGF-β	: Transforme Edici Büyüme Faktörü β
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
UIP	: Olağan İnterstisyel Pnömoni
VT	: Tidal Hacim
YRBT	: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayar Tomografisi

ÖZET

Akciğer Tutulumu Olan Sistemik Skleroz Hastalarının Aldıkları Tedavilerin ve Klinik Yanıtlarının Retrospektif Değerlendirilmesi

Amaç: Sistemik skleroz (SSk), aşırı kollajen üretimi, fibroblast aktivasyonu ve mikro-vaskülopati ile karakterize, nedeni bilinmeyen, sistemik, otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır. Hastalıkta akciğer tutulumu önemli iç organ tutulumlarından. Gastrointestinal sistem tutulumundan sonra en sık tutulan visseral organ, akciğerdir. Sıklığı kullanılan tanı yöntemine göre değişkenlik göstermekle birlikte, interstisyel akciğer hastalığı (İAH), sistemik skleroz hastalarının yaklaşık %50'sini etkilemektedir. İAH ve pulmoner hipertansiyon (PAH) son yıllarda SSk hastalarında hastalığa bağlı ölümlerin başta gelen sebebi olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda hastalığın akciğer tutulumunun tedavisinin değerlendirilmesi, tedavide kullanılan immunsupresif ilaçların pulmoner tutulum üzerine etkileri veya progresyonu yavaşlatması açısından birbirine karşı üstünlüklerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmamızda, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Romatoloji bölümünde takip edilen akciğer tutulumu olan sistemik skleroz hastaları alındı. Akciğer tutulumu olan 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayar tomografisi (YRBT)'de interstisyel akciğer bulgularının varlığı, akciğer tutulum kriteri olarak kabul edildi. Hastaların rutin biyokimya, sedimentasyon, C-Reaktif Protein (CRP), tam kan sayımı, serolojik immunolojik testleri, D vitamini düzeyleri, solunum fonksiyon testi raporları, ekokardiyografi (EKO) raporları retrospektif olarak, hasta dosyalarından ve hastanemiz bilgisayar otomasyon sistemlerinden taranarak kaydedildi. Hastalar siklofosamid alanlar, mikofenolat mofetil alanlar ve azatiopürin alan hastalar olmak üzere 3 gruba ayrılarak analizler gerçekleştirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalamaları $56,3 \pm 12,7$ yıl, 80 (%90,9)'i kadın idi. Akciğer paterni dağılımı hastalarda sırasıyla; 56 (%63,6)'sında non-spesifik interstisyel pnömoni (NSİP), 29 (%32,9)'unda olağan interstisyel pnömoni (UIP), 2 (% 2,3)'sinde Fibrotik NSİP, 1 (% 1,1)'inde Olası UIP'di. EKO ile 26 hastada (%29,5) ortalama pulmoner arter basıncı (PAB)>40 iken 19 (%21,6) hastada sağ kalp kateterizasyonu ile PAH tanısı doğrulanmıştı. Azatiopürin ve MMF tedavileri alan hastaların solunum fonksiyon testi (SFT) değerlerinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı farklılık saptanmazken, siklofosamid kullanılan hastalarda tedavi sonrası FEV1/FVC ile DLCO değerlerinin, tedavi öncesi değerlerine göre daha düşük olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Hastalardan 11 (%12,5)'inin exitus olduğu tespit edildi. Ölüm nedenleri incelendiğinde 3 hasta COVID-19 enfeksiyonuna bağlı, 4 hasta pulmoner hipertansiyona, 4 hastada ise akciğer tutulumuna bağlı ölüm gerçekleştiği saptandı.

Tartışma ve Sonuç: Sistemik skleroz mortalitesi oldukça yüksek olan bir hastalıktır. Özellikle pulmoner tutulumun mortalitede büyük rol oynamasından dolayı pulmoner açıdan tanı, tarama ve tedavi çok önemlidir. Çalışmamızda, SSk-İAH'de siklofosamid alan hasta grubunda, solunum fonksiyon testlerindeki düşüşün,

mikofenolat mofetil ve azatioprin grubuna göre daha belirgin olduğunu tespit ettik. Bunun nedeni siklofosfamid alan hasta grubunun tedaviye daha dirençli daha ağır hasta grubunu içermesi olabilir. SSk-IAH için daha ayrıntılı tedavi algoritmaları olması gerektiğini, bu nedenle bu konuyla alakalı çok sayıda randomize kontrollü çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İnterstisyel Akciğer Hastalığı, Pulmoner hipertansiyon, Sistemik skleroz



ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Treatments and Clinical Responses of Patients with Systemic Sclerosis with Lung Involvement

Introduction and Aim: Systemic sclerosis (SSc) is a systemic, autoimmune connective tissue disease because of unknown reasons and characterized by excessive collagen production, fibroblast activation and microvasculopathy. Lung involvement in the disease is one of the important internal organ involvements. After gastrointestinal system involvement, the most frequently involved visceral organ is the lung. Although its frequency varies according to the diagnostic method used, Interstitial lung disease (ILD) affects approximately 50% of patients with systemic sclerosis. ILD and pulmonary hypertension (PAH) have been reported as the leading cause of disease-related death in SSc patients in recent years. In our study, it was aimed to evaluate the treatment of lung involvement of the disease, to compare the advantages of immunosuppressive drugs used in the treatment on pulmonary involvement.

Method: Systemic sclerosis patients with pulmonary involvement followed by the Rheumatology Department of Cukurova University Medicine Faculty Balcalı Hospital were included in our study. 88 patients with lung involvement were included in the study. Presence of interstitial lung findings in thorax HRCT was accepted as lung involvement criterion. Routine biochemistry, sedimentation, CRP, complete blood count, serological immunological tests, vitamin D levels, pulmonary function test results, echocardiographic results of the patients were recorded retrospectively from patient files. The analyzes were performed by dividing patients into 3 groups as those receiving MMF, cyclophosphamide and azathioprine.

Results: The mean age of the patients was 56.3 ± 12.7 years, 80 (90.9%) of them were female. Lung pattern distribution in patients; 56 (63.6%) had NSIP, 29 (32.9%) had UIP, 2 (2.3%) had fibrotic NSIP, 1 (1.1%) had probable UIP. While the mean PAP was >40 in 26 patients (29.5%) with ECHO, the diagnosis of PAH was confirmed by right heart catheterization in 19 (21.6%) patients. While no significant difference was found in the PFT values of the patients who received azathioprine and MMF treatments, before and after the treatment however the post-treatment FEV1/FVC and DLCO values were found to be lower than the pre-treatment values in the patients who received cyclophosphamide treatment ($p < 0.05$). It was determined that 11 (12.5%) of the patients died during follow-up. When the causes of death were examined, it was determined that 3 patients died due to COVID-19 infection, 4 patients died due to pulmonary hypertension, and 4 patients died due to lung involvement.

Discussion and Conclusion: Systemic sclerosis is a disease with a high mortality rate. Especially since pulmonary involvement plays a major role in mortality, diagnosis, screening and treatment are very important in terms of pulmonary. In our study, we found that in cyclophosphamide, group, the reduces in the respiratory function tests were more prominent than the micophenolate patient group and azathiopurine patient group this may be due to the higher percentage of more aggressive and therapy resistan

involvement pattern in cyclophosphamide group We think that there should be more detailed treatment algorithms for SSc -ILD, therefore, many randomized controlled studies should be conducted on this subject.

Keywords: Interstitial lung disease, Pulmonary hypertension, Systemic sclerosis



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sistemik Skleroz (SSk); aşırı kollajen üretimi, fibroblast aktivasyonu ve mikro-vaskülopati ile karakterize, nedeni bilinmeyen, sistemik, otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır. Otoimmünite ve inflamasyon, vasküler hasar ve fibrozis hastalığın en önemli üç patofizyolojik karakteristiğidir (1, 2).

Sistemik sklerozun genel olarak; prevalansı 50-300/milyon ve insidansı 2.3-22.8/milyon/yıldır. Kadınlarda erkeklerden daha sık görülmektedir, kadın-erkek oranı 3-5:1 olarak saptanmıştır. Kadınlarda sıklıkla 15-40 yaşları (sıklıkla 30-50 yaşları) arasında görülmekte ve menapoz sonrası sıklığı azalmaktadır (3, 4).

Sistemik skleroz da akciğer tutulumu önemli iç organ tutulumlarından. Gastrointestinal sistem tutulumundan sonra en sık tutulan visseral organ akciğerdir. Sıklığı kullanılan tanı yöntemine göre değişkenlik göstermekle birlikte, intersitisyel akciğer hastalığı (İAH), sistemik skleroz hastalarının yaklaşık %50'sini etkilemektedir. Hastaların yaklaşık %40'ında ilk dört yıl içerisinde orta-şiddetli restriktif akciğer hasarı ile birlikte pulmoner fonksiyonlarda azalma olduğu bilinmektedir (5, 6). İAH tanısını doğru koymak ve tedavi altındaki hastaları doğru yöntemlerle takip etmek oldukça önemlidir. İAH'nın akciğerdeki yaygınlığı, klinik bulgularının ciddiyeti, tedaviye verdiği yanıt ve tedavi altındaki ilerleyişi açısından hastalar arasında oldukça değişkenlik gösterir. Son yılların en önemli araştırma konularından biri ilerleyici İAH'nın paternlerinin, risk faktörlerinin ve tedaviye verdikleri yanıtların incelenmesi olmuştur. Romatolojik hastalıklara sekonder olsun ya da olmasın interstisyel akciğer hastalıklarının tanısında Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi (YRBT) önerilmektedir (7).

İnterstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon (PAH) son yıllarda SSk hastalarında hastalığa bağlı ölümlerin başta gelen sebebi olarak bildirilmiştir ve SSk ilişkili tüm ölümlerin %20 - 35'inden sorumludur (8, 9). Pulmoner hipertansiyonun tanısında öncelikle ekokardiyografi kullanılmaktadır. Ekokardiyografi ile pulmoner hipertansiyondan şüphelenilen durumlarda tanıyı doğrulamak için sağ kalp kateterizasyonu yapılması önerilmektedir.

Günümüzdeki tedavi yaklaşımları sistemik sklerozun bazı bulgularını kontrol altına alıyor olsa da hastalık için uluslararası düzeyde kabul edilmiş bir tedavi protokolü

bulunmamaktadır (10). Sistemik skleroz tedavisi, hastalığını tutulum yerlerine ve gelişen komplikasyonlara göre değişiklik göstermektedir. Genel olarak tedavi immunsupresif ajanlar kullanılarak ve destekleyici tedaviler şeklinde olmaktadır.

Periferik vasküler sistem tutulumunun tedavisindeki asıl amaç: Raynaud fenomeninin sıklığını azaltmak, iskemik-ülser lezyonların iyileşmesini hızlandırmak ve progresif tıkaçıcı damar hasarını yavaşlatmaktır (11).

İntersitisyel akciğer hastalığı (IAH) gelişmesi durumunda immünsüpresif ilaçlar önerilmektedir (36). Bu açıdan, randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiş olan tek immünsüpresif ilaç siklofosamid olup Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) tarafından sistemik skleroz hastalarında gelişen IAH tedavisinde önerilmiştir. EULAR, aktif IAH saptanan hastalarda, mikofenolat mofetil 1-2 gr/gün ve siklofosamidin oral 1-2 mg/kg/gün veya 600 mg/m²/ay intravenöz (iv) dozlarda uygulanmasını, hastalık aktivitesi kontrol altına alındıktan sonra ise idame tedavisi olarak 2,5 mg/kg/gün dozunda azatioprin veya mikofenolat mofetil kullanımını önermiştir. Son yıllarda popüler olan, antifibrotik bir ilaç olan nintedanibin SENSICIS çalışmasında sistemik skleroza bağlı akciğer fibrozisinin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiş ve kullanımı yakın zamanda birçok ülkede ve ülkemizde onay almıştır (12, 13).

Sistemik skleroza bağlı PAH multidisipliner bir yaklaşım gerektiren bir hastalıktır. SSK-PAH tedavisi, PAH progresyonunun kontrol altına alınmasına yöneliktir (14). PAH tedavisi, genel ve destekleyici tedaviler ve PAH spesifik tedaviler olarak iki ana gruba ayrılmaktadır. Tüm hastalara genel ve destekleyici tedavi önerilmelidir. İmmunsupresif tedavi verilerek pulmoner hipertansiyonun progresyonunu yavaşlatmak, gerekli durumlarda ise pulmoner hipertansiyona yönelik tedavi başlamak temel stratejidir (15).

Sistemik skleroz hastalarının respiratuar fonksiyonlarının takibinde solunum fonksiyon testleri karbonmonoksit difüzyon testleri ve 6 dakika yürüme testi kullanılmaktadır. Bu testler sayesinde hastalarda gelişen parankimal ve fonksiyonel bozuklukların progresyonu anlaşılabilmektedir. Solunum fonksiyon testleri genel olarak akciğer volümleri, bronşial obstrüksiyon, gaz değişimi, akciğer kompliyansı ve ventilatuar kapasiteyi ölçmek amacıyla uygulanır. Sistemik sklerozlu hastalarda akciğer fonksiyon testlerinin düzenli olarak yapılması akciğer tutulumunun tespitinde ve izlenmesinde önemli bir yöntemdir. Rehberlerde farklı öneriler bulunmakla beraber

genel görüş tüm hastalara 3-6 ayda bir solunum fonksiyon testi ve yılda bir kardiyak açıdan ekokardiyografi (EKO) ve radyolojik görüntüleme önerilmektedir (16-18).

Çalışmamızda ÇÜTF Balcalı Hastanesi Romatoloji bölümünce takip edilen akciğer tutulumu olan sistemik skleroz hastaları alındı. 5 Kasım 2021 tarihli etik kurul kararı ile Çalışmaya alınan hastaların solunum fonksiyon testleri, EKO raporları ve aldıkları immünsüpresif tedaviler kaydedildi. Hastaların aldıkları immunsüpresif tedaviler ile solunum fonksiyon testlerindeki fonksiyon kayıpları arasındaki ilişkinin araştırılması planlandı. Bu sayede literatürde henüz fikir birliği olmayan SSk akciğer tutulumunun tedavisinin değerlendirilmesi, tedavide kullanılan immunsüpresif ilaçların pulmoner tutulum üzerine etkileri veya progresyonu yavaşlatması açısından birbirine karşı üstünlüğünün karşılaştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Skleroz Tanımı

Sistemik skleroz ya da diğer adıyla skleroderma, otoantikor oluşumları, sitokin dengesizlikleri, kemokin değişiklikleri ile karakterize, cilt, özofagus, gastrointestinal sistem, akciğer, kalp, böbrek, kas ve eklem gibi pek çok organda fibrozis, vaskülopati ve inflamatuvar değişiklikler ile seyreden, kronik, etyolojisi bilinmeyen bir hastalıktır (1, 2, 19-21).

2.2. Epidemiyoloji ve Tarihçe

Skleroderma, Yunanca'da sert anlamına gelen “skleros” ve deri anlamına gelen “derma” kelimelerinden türetilmiştir. Sklerodermanın ilk tanımlanması, 18. yüzyılın başlarında Dr. Carlo Curzio tarafından cildinde sertleşme ve gerilme olan bir hasta için yapılmıştır. “Skleroderma” kelimesi ise ilk olarak 1800'lü yıllarda Milanlı bir doktor olan Dr. Fantonetti tarafından yetişkin bir hastadaki cilt değişikliklerini tanımlamak için kullanılmıştır. O zamanlar sadece cilt hastalığı olarak tanımlanmış sistemik sklerozun akciğer, böbrek gibi organ tutulumları yaparak sistemik özellik gösterebileceği ve mortaliteye sebep olabileceği ise 1900'lü yılların sonunda Osler tarafından yayımlanan kitaplarda anlatılmıştır. 1910 yılında tanımlanan Thibierge-Weissenbach sendromu ise daha sonra 1964 yılında Winterbauer tarafından CREST (kutanöz kalsifikasyon, Raynaud fenomeni, özefageal dismotilite, sklerodaktili, telenjektazi) sendromu olarak tanımlanmıştır.

Sistemik sklerozun farklı klinik bulgularla seyreden nadir görülen bir hastalık olmasının yanı sıra, epidemiyolojik çalışmaların farklı zaman dilimlerinde, farklı coğrafi bölgelerde ve farklı sınıflama kriterleri kullanılarak yapılması, sistemik skleroz insidans ve prevalansında görülen farklılıklara yol açmaktadır.

Sistemik sklerozun genel olarak; prevalansı 50-300/milyon ve insidansı 2.3-22.8/milyon/yıl olarak gösterilmiştir. Skleroderma, kadınlarda erkeklerden yaklaşık 8 kat daha sık görülmekte ve çoğu hastada doğurganlık çağı sonrasında başlamaktadır (22). Kadınlarda sıklıkla 15-40 yaşları (sıklıkla 30-50 yaşları) arasında görülmekte ve menapoz sonrası sıklığı azalmaktadır (23).

Sistemik sklerozun insidansı ve prevalansı genellikle Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılmış çalışmalarda ele alınmış ve oldukça geniş bir aralıkta bulunmuştur (24, 25). Son yıllarda yapılan çalışmalarda hastalığın insidansında belirgin bir artış gösterilmiştir. Hastalığın insidansındaki bu artış yeni tanı kriterlerinin geliştirilmesi, erken tanı ve yeni tedavi seçeneklerinin uygulanmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir. Hastalığın görülme yaşı hastalığın tipine göre değişiklik göstermektedir. Lineer skleroderma genellikle 18 yaş altında gözlenirken sistemik skleroz 20-50 yaş arasında görülmektedir (25). Çocukluk çağında ve 80 yaşından sonra nadirde olsa rapor edilmiş vakalar da bulunmaktadır (26). Özellikle ABD'de yaşayan Afro-Amerikan vatandaşlarda hastalığın daha ağır seyir gösterme eğiliminde olduğu bildirilmiştir. ABD'de Afro-Amerikan ve İspanyollarda Asyalılara oranla cilt tutulumu, parmak ülserleri ve pulmoner hipertansiyon daha sık ve yaygın olup çoğunun sosyodemografik verileri beyazlara göre oldukça düşük seviyede olduğu bildirilmiştir.

Skleroderma tanısına yönelik ilk kriterler 1980 yılında Amerikan Romatoloji Cemiyeti tarafından geliştirilmiştir (Tablo1).

Tablo 1. 1980 yılında tanımlanan Sistemik Skleroz tanı kriterleri (27)

Majör kriter	Minör Kriterler
Ellerde deri kalınlaşması	Sklerodaktili
	Parmak uçlarında nedbe gelişimi veya parmak uçlarının volar yastıkçıklarının doku kaybı
	Bibaziler Pulmoner Fibrozis

Tek majör kriter ya da iki veya daha fazla minör kriter varlığı tanı koydurucudur. Bu kriterlerin sensitivitesi %96, spesifitesi %97 dir.

Günümüz de ACR/EULAR tarafından 2013 yılında belirlenmiş olan Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri kullanılmaktadır ("Tanı" bölümünde bahsedilecektir).

2.3. Etiyoloji

Sistemik sklerozun etyolojisinde enfeksiyöz, genetik, çevresel gibi birçok faktör bulunmaktadır.

2.3.1. Enfeksiyöz Faktörler

Sistemik sklerozisde mevcut immunopatolojik nedenlerin bazı enfeksiyöz patojenlerle tetiklenmiş olabileceği ile alakalı çok sayıda görüş mevcuttur. Hiçbir enfeksiyöz etken net olarak suçlanamamış olsa da Parvovirüs B19, Epstein-Barr virüs (EBV), endojen Retrovirüsler, Helikobacter pylori ve bazı Klamidya türlerinin hastalık gelişiminde etkili olabileceğini düşünen çalışmalar mevcuttur (28-31). Aynı zamanda bazı çalışmalarda sistemik skleroz hastaların periferik kan örneklerinde ölçülen Sitomegalovirüs (CMV) spesifik antikorların artmış olduğu tespit edilmiş ve CMV'nin hayvan deneylerinde sistemik skleroz vaskülopatisine benzer vasküler lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir (32, 33).

2.3.2. Genetik Faktörler

Yapılan çalışmalarda sistemik skleroz ile alakalı binden fazla farklı gen ekspresyonu olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda birçok ailevi sistemik skleroz vakası olduğu da bildirilmiştir.

Yakın akrabalarda konnektif doku hastalığının olması, sistemik skleroz ile ilgili otoantikorların saptanması, etnik gruplar arasında sıklık ve klinik özelliklerinin değişmesi, bazı majör histokompatibilite kompleksi antijenlerinin sistemik sklerozlu hastalarda gösterilmesi patogeneizde genetik faktörlerin rol oynadığı görüşünü desteklemektedir (34). Normal popülasyonda sistemik skleroz prevalansı % 0.026 iken, birinci derece yakınlarında skleroderma bulunan bireylerde prevalansın daha fazla olduğu (% 1.69) bildirilmiştir (35).

İkiz kardeşler ile yapılan çalışmalarında, düşük klinik konkordans oranı (% 4.7) bildirilmesine karşın, anti-nükleer antikor (ANA) konkordansının çok daha yüksek olduğu (tek yumurta ve çift yumurta ikizlerinde sırasıyla % 90 ve % 40) bildirilmiştir (36). Fakat bu bulgular aynı zamanda hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin tek başına sorumlu tutulamayacağını da göstermektedir.

Endotelin-1 ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE), ekstraselüler matriks (ESM) proteinleri (fibronektin, fibrillin vb.), monosit kemoatraktant protein 1 (MCP-1), interlökin (IL)-1 α , tümör nekroz faktör (TNF)- α , transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), nitrik oksit (NO), genleri araştırılmış ve bu genlerdeki bazı polimorfizmler, sistemik skleroz ile ilişkilendirilmiştir (36).

Yayımlanan bazı makalelerde MHC ile sistemik skleroz arasındaki bağlantının oldukça zayıf olduğunu fakat hastalıkta artan otoantikorlar ile HLA genleri arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Antisentromer antikorları, HLADQB1*0501 (DQ5), DQB1*0301(DQ7) ile ve Anti topoizomeraz I antikorları, HLA-DQB1*0301 (DQ7), DQB1*0302 (DQ8), DQB1*0601 (DQ6 Japonlarda) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (37). HLA DRB1*1104, DQA1*0501 ve DQB1*0301 dahil olmak üzere spesifik HLA'nın sistemik skleroz ile ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir (38). Ayrıca PTPN22, NLRP1, STAT4 ve IRF5 gibi HLA olmayan lokuslar da sistemik skleroz etiyolojisinde yer almıştır (39).

2.3.3. Çevresel Nedenler

Sistemik sklerozda bazı kimyasal maddelerin hastalığa yatkınlık oluşturduğu düşünülmektedir. Bu kimyasallardan ise en çok karşılaşılanlar silika tozlarıdır (40). Silika tozları, vinil klorid, L-triptofan, meme silikon implantları ve organik çözücüler skleroderma ile ilişkilendirilen çevresel faktörlerdir (41). Bunların hastalığa katkısı tam olarak bilinmemekle beraber endotelial hasar ve bunun sonucunda oluşan trombotik aktivasyonun neden olduğu düşünülmektedir.

İlaç ilişkili sistemik sklerozis açısından literatürde bildirilen ilaçlar başlıca; bleomisin, pentazosin, paklitaksel, gadolinium, mazindol, dietilpropion ve taxan grubu kemoterapötik ilaçlardır. Bleomisinin hayvan deneylerinde deri ve akciğerde fibroze yol açtığı bilinmektedir. Bleomisinli kemoterapi alan bazı hastalarda SSk geliştiği görülmüştür (42) (43)

Yapılan çalışmalarda sistemik sklerozda sigara hastalığın yaygınlığını artırırken alkol ile ilgili kesin kanıt bulunmamaktadır (44).

2.3.4. Mikroşimerizm

Doğum yapan kadınlar uzun yıllar boyunca fetal kaynaklı immunolojik kök hücrelerini barındırırlar. Allojenik transplantasyonları izleyen komplikasyonlardan olan graft-versus-host hastalığı ile sistemik skleroz arasında histolojik, patogenik ve klinik benzerlikler olması, hastalığının etyopatogenezinde mikrokimerizmin rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Yine de sağlıklı bireylerde bile mikrokimerik hücrelerin saptanması, bazı SSk hastalarında mikrokimerik hücrelerin bulunmaması,

hastalığın başlangıcından önce hiç gebeliği olmayan kadın hastaların varlığı ve erkeklerde de hastalığın görülmesi, mikrokimerizmin SSk etiyopatogenezindeki rolü açısından soru işaretleri taşımaktadır (45).

2.3.5. Neoplazi

Hastalığın maligniteye yatkınlık oluşturmaları muhtemel olmakla beraber maligniteye bağlı sistemik skleroz gelişimi konusu net değildir (46, 47). Anti-RNA polimeraz III antikorları pozitif olan bir hasta alt grubunda, sklerodermanın başlangıcı ile kanser gelişimi arasında yakın bir zamansal ilişki tanımlanmıştır (48).

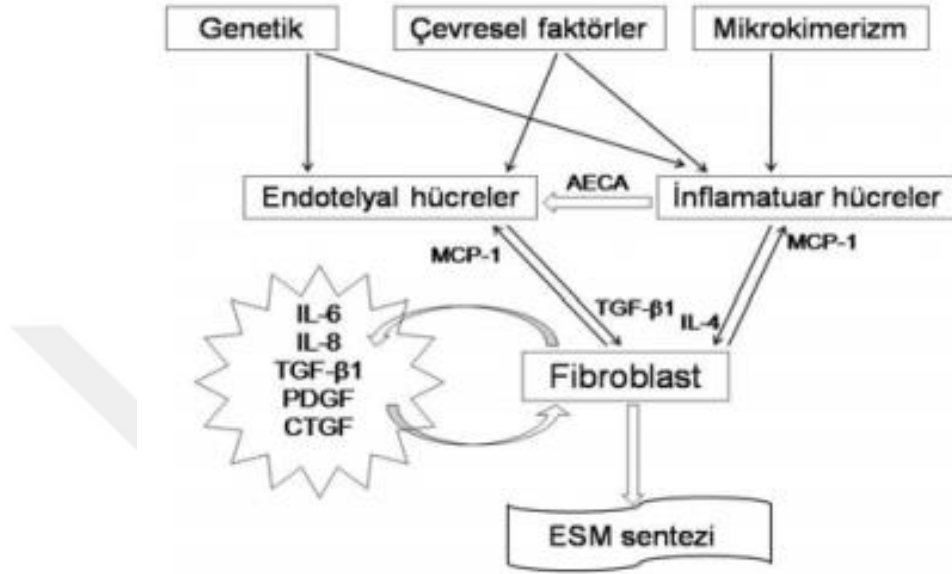
2.4. Patogenez

Sistemik sklerozis hastalığının 3 ana önemli özelliği vardır. Bunlar; vasküler hasar, otoimmünite ve fibröz doku oluşumu olarak söylenebilir. Yukarıda anlatılan çevresel, enfeksiyöz, genetik birçok faktörün ve otoimmünitenin hastalığı başlattığı düşünülmektedir. Damarsal hasar hastalığın temeli olup bunu endotel hasarına sekonder gelişen olaylar izlemektedir. Vasküler hasardan sonra ise trombosit aktivasyonu ve adezyon moleküllerinin aşırı yapımı gelir. Aynı zamanda hasarlı endotel hücrelerinden endotelin-1 sitokini salgılanır. Güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 sitokinin lökosit yapışması, fibroblast aktivasyonu ve vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını destekleme gibi çeşitli görevleri vardır.

Hasarlı endotel hücreleri; nitrik oksit ve prostaglandin gibi vazodilatör maddelere cevabı bozulmuş, fonksiyonel olarak anormal mezenkimal hücrelere dönüşür. Tüm bunların sonucu ise oksijen geçişinin bozulması ve gelişen doku hipoksisidir. Sistemik skleroz hastalarındaki esas problem kronik doku hipoksisi ve oksidatif strese karşı vasküler tamir mekanizmalarının bozulmuş olmasıdır.

Endotel hücrelerinde apoptoz veya aktivasyon gelişebildiği gibi, epitelyal hücrelere benzer şekilde mezenkimal transdiferasyon gelişebilmektedir. Sonrasında farklı yerlerden (fibrositler, kemik iliği kök hücreleri, doku fibroblastları veya endotelyal/epitelyal transdiferasyon yoluyla üretim) köken alan miyofibroblastlar hücre dışı matriste birikerek organ hasarına yol açan aşırı fibrozise neden olmaktadır. Buna ek olarak damar duvarındaki hasar in situ tromboz, subendotelyal fibrozis ve musküler proliferasyona yol açarak hastalığın vasküler komponentini oluşturmaktadır (2, 49).

Sklerodermada bağışıklık sistemi, vasküler endotel ve bağ dokusu onarım disregülasyonu eş zamanlı olarak görülmektedir (50, 51). Skleroderma patogenezinde rol aldığı düşünülen yollar şekil 1 de özetlenmiştir.



Şekil 1. Skleroderma patogenezinde rol aldığı düşünülen yollar (52)

Etyolojisi net olmayan ama sonuçta tetiklenen otoimmünite sonucunda makrofaj, T lenfosit, B lenfosit aktivasyonu gerçekleşir ve olaylar zinciri başlar. Aktive olmuş B lenfositler IL-4 ve IL-10 sitokinlerini salgılayarak T-helper 2 (Th2) hücrelerini, TGF-B ve IL-6 salgılayarak fibroblastları doğrudan uyarır ve fibrozisi artırır (53). Th2 hücreler ise IL-4, IL-10, IL-13, IL-17, IL-23 gibi sitokinler salgılayarak olayın sürekli hale gelmesini sağlar (54).

Hastalığının cilt lezyonlarındaki hücrel immünite CD4+ T hücreleri lehinedir ve sitokin salgılanması, endotel hasarı, vasküler hasar ve fibrozisten sorumludur. Interlokin-4 ve TGF-B fibrozisi uyarıcı başlıca sitokinlerdir. Direkt fibroblastlara etki ederek kollajen sentezini uyarırlar (55). İnterlokin-17 ise makrofajları uyararak TNF-alfa ve IL-1 salgılamasına sebep olur ve fibroblastları da uyarır (56). Salgılanan bu sitokinlerin yanında aktive B lenfositlerden salgılanan otoantikorlar da sistemik sklerozun patogenezinde katkıda bulunurlar. Sistemik skleroz hastalarının yüzde 95'inde otoantikor pozitifliği mevcuttur. ANA negatif sistemik sklerozlu hastalarda erkek hasta

oranı daha yüksek saptanmış olup hastalık daha hafif seyretmektedir. Hastalığa spesifik otoantikörler ise aşağıda sıralanmıştır.

i. Anti-Sentromer:

Anti-sentromer antikörler, 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. Bu antikorun varlığı kalsinozis, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), digital ülser, cilt ve mukozalarda telenjiektazi ile ilişkilendirilmiştir (57).

ii. Anti-RNA polimeraz III:

Skleroderma için oldukça spesifik olup mortal seyredebilen renal kriz ve yaygın deri tutulumu ile ilişkilidir (58).

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

DNA topoizomerez-1'e karşı oluşan antikordur. Hastalık için en spesifik otoantikörlerden biridir. 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 (59).

iv. Anti U3 RNP (antifibrillarin):

U3-RNP/fibrillarine (anti-U3-RNP) karşı oluşan antikörlerin, 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 ilişkili olduğu bildirilmiştir (58).

v. Diğer antikörler:

Anti-Th/To antikor, Anti-PM-SCL, Anti-U11/U12 RNP antikörleri da hastalıkla ilişkilendirilen diğer otoantikörlerdir. Özellikle anti-U11/U12 RNP antikörleri pulmoner fibrozisle ilişkilendirilmiştir (60). Sklerodermaya özgü antikörler ve klinik bulgular ile ilişkisi tablo-2 de özetlenmiştir.

Tablo 2. Sklerodermaya özgü otoantikorlar ve bu otoantikorların skleroderma alt grupları ve klinik bulgular ile ilişkileri (52)

Hedef antijenler	SSc alt grupları	Klinik bulgular ile ilişkileri
Topoizomeraz-I	dcSSc	ILD, kalp tutulumu, renal kriz
Sentromer proteinleri	lcSSc	Dijital iskemi, kalsinoz, izole PAH
U3-RNP	dcSSc	PAH,ILD, renal kriz, miyozit
Th/T0	lcSSc	ILD, PAH
PM/Scl	lcSSc	Kalsinoz, miyozit
U1-RNP	MCTD	PAH
RNA polimeraz III	dcSSc	Yaygın cilt tutulumu, renal kriz

SSc; sistemik skleroz, RNP; ribonükleoprotein, PM/Scl; polimiyozit/skleroderma, RNA; ribonükleik asit, dcSSc; yaygın cilt tutulumlu sistemik skleroz, lcSSc; sınırlı cilt tutulumlu sistemik skleroz, MCTD; mikst bağ dokusu hastalığı, ILD; interstisyel akciğer fibrozu, PAH; pulmoner arteriyel hipertansiyon.

2.5. Tanı

Sistemik skleroz tanısının da cilt ve organ fibrozisi, vaskülopati bulgularının ve otoantikorların yer aldığı ACR/EULAR tarafından 2013 yılında belirlenmiş olan Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri kullanılır

ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri arasında yer alan ciltte sertleşme; yarananma ve travmaya bağlı olmayan cilt kalınlaşmasını, şiş parmaklar; parmak eklemlerinde konturların silindiği distale doğru normalde görülen incelmeyi görülmeyişi şişmiş parmaklar, digital ülserler; parmaklarda travmaya bağlı olmaksızın iskemi sonucunda oluşan digital uçlarda çökük alanları, telenjektaziler; ağız, dudak, el çevresinde basınçla çöken dilate yüzeyel damarları, anormal kapilleroskopi bulguları; tırnak yatağında kanamalı veya kanama olmaksızın genişlemiş kılcallar ve kılcal damar kaybı, sağ kalp kateterizasyonu ile teşhis edilen pulmoner arteriyle hipertansiyonu, interstisyel akciğer hastalığı tomografi veya akciğer grafisinde akciğer bazallerde pulmoner fibrozisle ya da oskültasyonda kalp yetmezliğine bağlı olduğu düşünülmeksizin velcro rallerinin tespit edildiği akciğer hastalığını, Raynaud fenomeni; soğuk veya emosyonel tepkiye sekonder olarak el ve ayak parmaklarında hekim tarafından tespit edilmiş bifazik renk değişikliğini ifade etmektedir (58)

Tablo 3. ACR/EULAR 2013 Sistemik Skleroz sınıflandırma kriterleri

Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması (yeterli kriter)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (yalnızca yüksek olanı skorlayın)	Şiş (puffy) parmaklar Sklerodaktili	2 4
Parmak ucu lezyonları (yalnızca yüksek olanı skorlayın)	Parmak ucu ülserleri Pitting skar	2 3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
PAH ve/veya İnterstisyel Akciğer Hastalığı (maksimum skor 2)	PAH İnterstisyel Akciğer Hastalığı	2 2
Raynaud fenomeni		3
Sistemik skleroz ilişkili otoantikörler (maksimum skor 3)	Anti-sentromer Ak Anti-ScI 70 Ak Anti-RNA polimeraz III Ak	3

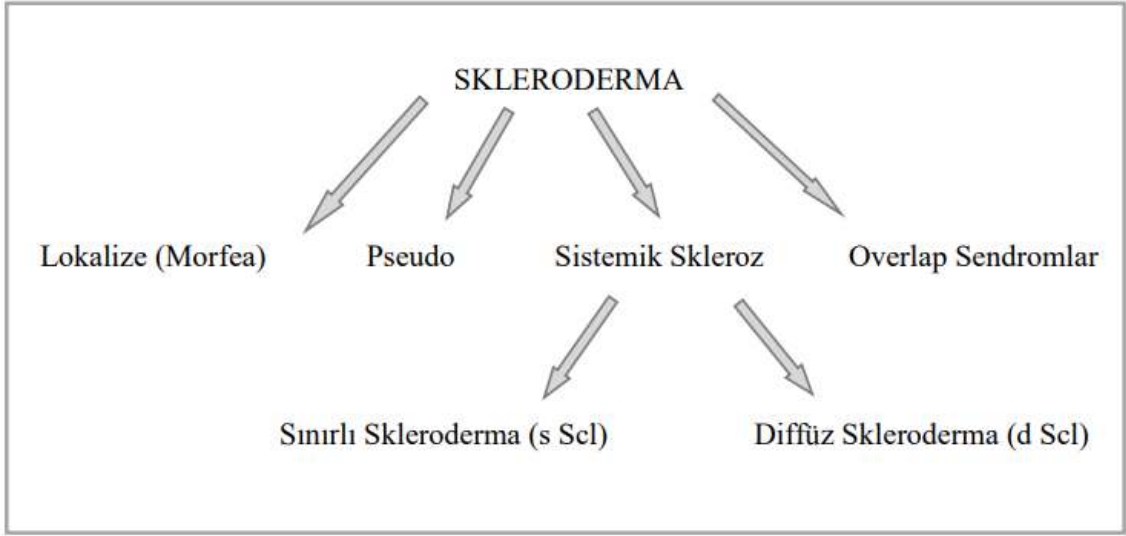
*Sistemik skleroz klasifikasyonu için toplam puan 9 ve üzeri olmalıdır

Tablo 4. ACR/EULAR Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri'nin kullanılmaması gereken durumlar (14)

1) Parmakları içermeyen deri kalınlaşması olan hastalar
2) Skleroderma benzeri hastalık Örneğin: Nefrojenik sklerozan fibrozis, generalize morfea, eosinofilik fasiit, skleroderma diabetikorum, skleromikstedema, eritromeralji, porfiriya, liken sklerosis, graft-versus-host hastalığı, diabetik şeriyopati
ACR: American College of Rheumatology, EULAR: European League Against Rheumatism

2.6. Sistemik Skleroz Sınıflaması

Skleroderma, jeneralize ve lokalize form olmak üzere 2'ye ayrılır (Şekil 2). “Sistemik skleroz”, jeneralize form skleroderma ile eş anlamlı olarak kullanılır. Sistemik skleroz, cilt tutulumunun yaygınlığı ve bazı klinik ve laboratuvar özelliklerdeki farklılıklar esas alınarak “diffüz kutanöz ve sınırlı kutanöz” olmak üzere iki tipe ayrılır. Bu iki tipin klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2’de gösterilmiştir. Sistemik skleroz, polimiyozit/dermatomiyozit başta olmak üzere diğer kollajen vasküler hastalıklarla “overlap” oluşturabilir.



Şekil 2. Sklerodermanın klinik spektrumu (61)

Sklerodermanın lokalize formlarında, sistemik sklerozdan daha farklı olarak visseral organ tutulumu bulunmazken, cilt lezyonlarının dağılımı ve özellikleri de sistemik sklerozdan farklılık gösterir.

2.6.1. Diffüz Kutanöz Sistemik Skleroz

Diffüz kutanöz tip SSk'da semptomlar genellikle akut başlangıçlıdır; Raynaud fenomeni, el ve ayaklarda şişlik gibi bulgular görülebilir. Diffüz kutanöz tip SSk'da cilt tutulumu, ekstremitelerin distalinden başlar, proksimale doğru ilerleyerek gövdeye yayılım gösterir. Deride sertleşme aylar-yıllar içinde hızlı bir seyir gösterir. Bu hastalarda, özellikle hastalığın ilk 3 yılı içinde ciddi organ tutulumu riski artmıştır. Yüksek cilt skoruna sahip hastalarda, böbrek tutulumu riski ve mortalite oranı artmıştır (cilt skorlama sistemleri hakkında klinik kısmında bahsedilecektir). Tanı alan hastaların yaklaşık %30-40'ında anti-Scl-70 antikoru pozitifdir.

2.6.2. Sınırlı Kutanöz Sistemik Skleroz

Cilt tutulumu, sadece yüz, boyun ve ekstremitelerin distalinde sınırlıdır. Bu tip hastalarda Raynaud fenomeni anamnezi, cilt bulgularının ortaya çıkmasından çok daha önceki yıllara dayanır. Özofagus hipomotilitesi ve pulmoner hipertansiyon hastalığının geç dönemlerinde ortaya çıkabilir. Sınırlı sistemik sklerozlu hastaların yaklaşık %70-80'inde anti-sentromer antikor pozitifliği vardır. CREST sendromu (kalsinosis,

Raynaud fenomeni, özofagus dismotilitesi, sklerodaktili, telenjektazi) bu alt grupta yer alır. Tablo 5’de özetlenmiştir.

Tablo 5. Sınırlı ve yaygın hastalığın tutulum özellikleri (20)

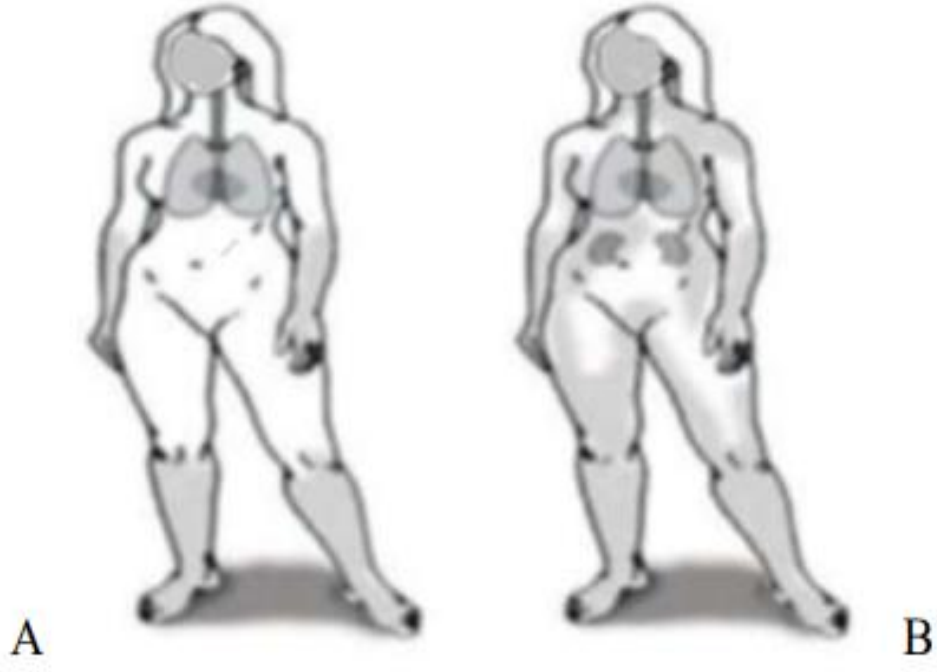
	Yaygın	Sınırlı
Cilt tutulumu	Distal ve proksimal ekstremiteler, yüz, gövde	Distal ekstremiteler ve yüz
Raynaud fenomeni	Başlangıç bir yıl içerisinde veya deri değişiklikleri sırasında	Deri tutulumundan önce
Organ tutulumu	Pulmoner Renal (renovasküler hipertansif kriz) GİS Kardiyak	GİS Pulmoner Biliyer siroz
Tırnak yatağı kapiller değişiklikler	Dilatasyon ve kaybolma	Önemli kaybolma olmaksızın dilatasyon
Otoantikörler	Anti Scl-70	Antisentromer

2.6.3. Pre-Skleroderma

Raynaud fenomeni bulunan bir olguda, anti topoisomeras I, antisentromer antikör gibi sklerodermaya özgü otoantikörlerden birinin bulunması veya tırnak yatağı kapilleroskopik incelemelerde kapillerlerde anormalliğin saptanması; olguda büyük bir olasılıkla sklerodermanın gelişebileceğine işaret eder ve bu tablo pre-skleroderma olarak isimlendirilir.

2.6.4. Sklerodermasız Sistemik Skleroz (Sistemik Skleroz Sine Skleroderma)

Sistemik sklerozun bu grubu, cilt bulguları olmaksızın iç organ tutulumu ile seyreder ve sistemik sklerozlu hastaların % 5’inden daha azında rastlanır. Bu olgularda, akciğer fibrozusu, böbrek, kalp ve gastrointestinal tutulumu görülebilir. Tırnak yatağı kapillerlerinde genişleme ve sklerodermaya özgü otoantikörlerin bulunması tanıda yardımcıdır.



Şekil 3. Sistemik Skleroz tiplerine göre tutulum bölgeleri (62)

2.7. Klinik Bulgular

Sistemik skleroz geniş bir spektrumda cilt, akciğer, kardiyak, renal, gastrointestinal sistemleri etkilemekte olup hastadan hastaya hastalığın tutuluş şekli ve yeri farklılık gösterebilir.

Genel olarak sklerodermanın klinik özellikleri üç şekilde sınıflandırılır:

- Presklerotik dönem (Raynaud fenomeni)
- Cilt tutulumu
- Sistemik tutulum

Klinik olarak birçok hastalık sistemik skleroza benzer tutulum paterni gösterebilir. Sistemik skleroz ayırıcı tanısının da düşünülmesi gereken hastalıklar Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Sistemik Skleroz ayırıcı tanısı (63, 64)

Raynaud fenomeni ile giden diğer hastalıklar
Ciltte sertleşme ile birlikte olan hastalıklar
• El ve parmakları tutanlar ➤ Mikst tip konnektif doku hastalığı ➤ Diabetik parmak sklerozu ➤ Vinil klorür hastalığı ➤ Bleomisine bağlı skleroderma ➤ Primer amiloidoz ➤ Mikoşis fungoides ➤ Erişkin çöliak hastalığı ➤ Kronik refleks sempatik distrofi • El ve parmakları tutmayanlar ➤ Skleromiksödem ➤ Eozinofilik fascitis ➤ Eozinofil-miyalji sendromu ➤ Jeneralize morfea ➤ Silikona bağlı skleroderma ➤ Primer amiloidoz ➤ Karsinoid sendrom
Visseral tutulum yapan hastalıklar
➤ Primer pulmoner hipertansiyon ➤ Primer biliyer siroz ➤ İdiopatik interstisyel akciğer fibrozu ➤ İnfiltratif kardiomiopati ➤ Kollajen kolit

2.7.1. Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomenin (RF), herhangi bir bağ dokusu hastalığı ya da altında yatan bir neden olmaksızın bulunmasına, primer Raynaud fenomeni veya Raynaud hastalığı ismi verilir. Raynaud hastalığı prevalansı genel popülasyonda %5 civarındadır. Raynaud fenomeni ile ilişkili, altta yatan bir hastalık veya patoloji varsa, buna da sekonder Raynaud fenomeni ismi verilir. Sekonder RF nedenleri içinde başta sistemik skleroz olmak üzere diğer kollajen doku hastalıkları, kriyoglobulinemi, hiperviskosite sendromları, polistemi, ilaç kullanımları (ergot alkaloidleri, beta blokörler, bleomisin), mikrotravmalar sayılabilir.

Sistemik sklerozun ilk bulgularından biri olan Raynaud fenomeni yaklaşık hastaların %95'inde görülmektedir. Bu fenomen, tipik olarak soğuğa maruz kalma ve emosyonel stresle başlayan parmak uçlarında epizotik iskemi sonucu gelişen trifazik renk değişikliklerine verilen isimdir. Başlangıçta vazospazma bağlı solukluk, sonra siyanoz, daha sonra ise hiperemi görülür. Bu değişikliklerle birlikte, ağrı, uyuşma ve yanma hissi bulunabilir. Dijital iskemi, ülserasyonlara ve daha ciddi vakalarda ise geniş gangrenlere sebep olabilir. Raynaud fenomeni, kulaklar, burun, ayak parmakları ve

dilde de gelişebilir. Klinik olarak tesbit edilmesi zor olmasına karşın, visseral damarlarda da benzeri değişiklikler olabilir.

Raynaud fenomeni, sistemik sklerozlu hastaların genellikle ilk bulgularından birini oluşturur ve vakaların yaklaşık %95’inde bulunur. Diffüz kutanöz SS’li hastalarda Raynaud fenomeninin olmaması, böbrek tutulum riskinin yüksek olduğunu düşündürmektedir. Sistemik sklerozdaki Raynaud fenomeni, yapısal olarak anormal damarların vazospazmı sonucu gerçekleşir. Sistemik skleroz vaskülopatisi, primer olarak arteriollerin ve kapillerin yanı sıra sıklıkla küçük muskuler arterleri de tutar. Bu küçük arterlerdeki lümen daralmasının ciddiyetine bağlı olarak, herhangi bir provatör bulunmaksızın da Raynaud fenomeni gelişebilir. İn vivo olarak, kapiller patolojinin olup olmadığı, kapilleroskopi ile karakteristik olarak, kapiller “drop out” avasküler alanları ve dilate kapillerin gösterilmesi ile kanıtlanabilir. Bu bulgular teşhis açısından da faydalıdır.

Raynaud fenomeni olan kişilerin, prognozunun öngörülmesinde antinükleer antikörlerin, anti sentromer antikörler ve antitopoisomera I antikörlerin araştırılmasının ve tırnak yatağı kapilleroskopik incelenmesinin önemli yeri vardır. İleride SSk gelişebilecek hastaların %95’inde bu testler pozitifdir. Raynaud fenomeni olan olguların yaklaşık %1’inde başta SSk olmak üzere herhangi bir bağ doku hastalığı gelişir. Tablo 7’de, Raynaud fenomeninin sekonder olabileceğini düşündüren faktörler verilmiştir.

Tablo 7. Raynaud fenomeninin kollajen doku hastalığına sekonder olabileceğini düşündüren özellikler (65)

Hasta orta veya ileri yaşta ise,
Parmak eklemleri veya diğer eklemlerde şişlik varsa,
Oda sıcaklığında bile ağır bir Raynaud fenomeni varsa,
Raynaud fenomeni, akut olarak gelişmişse,
Parmak uçlarında noktasal ülser varsa,
Tırnak yatağı kapillerinde kaybolma ve genişlemeler varsa
ANA pozitif ise

Sistemik sklerozlu hastalarda, ciddi Raynaud fenomeni sonucunda, dijital ülserler, iskemik demarkasyon alanları ve dijital amputasyon gelişebilir. Raynaud fenomeni’de yer alan vazospazma ilaveten, trombosit ve intravasküler pıhtılaşma kaskatının aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan fibrin birikimi de damar oklüzyonuna katkıda bulunur.



Şekil 4. Raynaud fenomeni (66)

2.7.2. Cilt Tutulumu

Sistemik skleroz için en önemli diagnostik bulguyu cildin sklerozu oluşturur. Nadiren (%5'in altında) cilt tutulumu olmadan tipik iç organ tutulumu ve laboratuvar bulgularıyla ortaya çıkan olgular da bildirilmiştir (62, 67).

Cilt bulguları, ödematöz, indürasyon ve atrofik safhalarda gelişir. Ödematöz aşama, “sosis parmak” olarak adlandırılan, deride ağrısız, yumuşak şişmenin görüldüğü dönem olup, gerginlik-sertlik hissi ile birlikte dir. Ödemin nedeni, kısmen dermiste hidrofilik glukozaminoglikanların (GAG) birikmesi, kısmen de lokal iltihap, hidrostatik değişiklikler ve mikrovasküler bozukluklardır. İndürasyon aşamasında ise hastalığın çok daha kolay tanı konulmasına neden olan klinik bulgular ortaya çıkar. Haftalar-aylar içinde tutulan cilt kalınlaşır. Diffüz kutanöz SSk'da cilt bulguları, daha şiddetli ve daha hızlı seyreder. Ekstremiteler ve yüz tutulumunun yanı sıra gövdede de tutulum olabilir. Göğüs derisinde sertliğin görülmesi, iç organ tutulumuna işaret etmesi açısından önemlidir. Buna karşın, sınırlı kutanöz SSk'da cilt tutulumu daha yavaş seyreder ve tipik olarak parmaklar, el ve yüzde sınırlı kalır. Tutulan cilt gittikçe parlak, gergin, kalın ve cilt altına yapışık hale gelir. Bu nedenle kas, tendon ve eklemlerin hareketleri kısıtlanır ve el parmaklarında fleksiyon kontraktürleri gelişir.

Yüz görünümü çok tipiktir; alın derisindeki pililer kaybolur, burun ve dudaklar incelerek dudaklarda dikine çizgiler gelişir, ağız açıklığı azalır ve maske yüzü görünümünü alır. Bu bulgulara tırnak, yağ ve ter bezi ile kıl gibi deri eklerinin kaybı, ödem ve pigmentasyon değişiklikleri eşlik eder. Boyun ekstansiyona getirildiğinde ciltte horizontal çizgilenmeler gelişir ve buna “boyun işareti” denilir. Cilt tutulumunun son

aşaması olan atrofi aşamasında derideki sertlik ve kalınlaşma azalır ve hasta fonksiyonel olarak daha iyi duruma gelir.

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

0, cilt kalınlaşmasının olmadığı “normal cilt” dir.

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

2, cilt kıvrımı oluşturmada güçlük çekilen ve kırışıklı “orta” cilt kalınlaşması olarak tanımlanır.

3, muayene esnasında 2 parmak arasında deri kıvrımı yapılamayan “şiddetli” deri kalınlaşması olarak skorlanmaktadır.

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 (69). 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 (68).

KEY			
0	Uninvolved		
1	Mild thickening		
2	Moderate thickening		
3	Severe thickening		

Upper arm
0 1 2 3

Abdomen
0 1 2 3

Forearm
0 1 2 3

Hand
0 1 2 3

Fingers
0 1 2 3

Thigh
0 1 2 3

Leg
0 1 2 3

Foot
0 1 2 3

Face
0 1 2 3

Upper arm
0 1 2 3

Anterior chest
0 1 2 3

Forearm
0 1 2 3

Hand
0 1 2 3

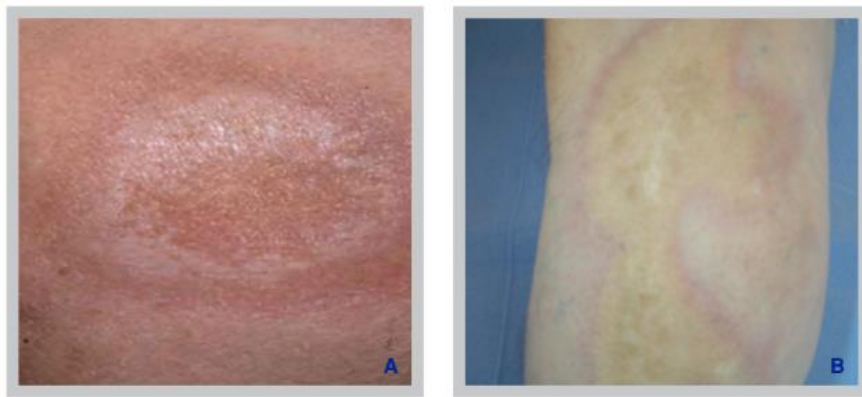
Fingers
0 1 2 3

Thigh
0 1 2 3

Leg
0 1 2 3

Foot
0 1 2 3

Şekil 5. Modifiye Rodnan cilt skorlaması (68)



Şekil 6. Sklerodermanın bölgesel formu olan morphea, sıklıkla kendini sınırlayan lezyonlardır. Tek veya çok sayıda inflamatuvar veya sklerotik plaklar ile karakterizedir (70).

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. Kalsinosiz, cilt ülserine ve ikincil enfeksiyona yol açabilir. Skleroderma dışındaki cilt tutulumları Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Sistemik Skleroz cilt tutulumları

Erken dönemde ödem
Dermal atrofi
Telenjektazi
Ülserasyon
Hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon
Kalsifikasyon
Pulpa atrofi

2.7.3. Gastrointestinal Sistem Tutulum

Sistemik sklerozda, orofarinks, özefagus, mide, ince ve kalın barsaklar, rektum, anüs dahil tüm gastrointestinal sistem (GİS) etkilenebilmektedir. Gelişebilecek sekonder Sjögren sendromuna bağlı, çiğneme ve yutma güçlükleri olabilmektedir. Mikrovasküler yetmezlik ve nörojenik faktörler sonucunda gelişen düz kas atrofi, GIS tutulumunda önemlidir. Diffüz kutanöz sistemik sklerozlu hastalarda, dil karsinomu gelişme riski artmıştır (71). Özellikle overlap durumlarında, özefagus çizgili kasları da etkilenebilmektedir. Alt özefagus sfinkter yetmezliği ve sonucunda Barret’s özefagusu gelişmesi ve bunun zemininde malignite gelişebileceği bildirilmiştir. Eroziv özefajit, özefageal ülserler, Mallory-Weis yırtığı ve mukozal telenjektaziler gelişebilir. Baryum özefagogram, üst endoskopi, özefageal manometri, 24-saat pH probu, direkt grafi ve BT incelemeleri, özefageal tutulumu ve derecesini göstermede önemlidir.

CREST sendromunda dudak ve yanak mukozasında telenjektazilerle karşılaşılabilir. Bir kısım hastada temporomandibular eklem tutulumu nedeniyle ağız açıklığı kısıtlanır. Ağız açıklığında azalma gibi mekanik engeller ile birlikte eşlik eden Sjögren sendromu halinde ağız hijyenini sağlamayı daha da zorlaştırır (72).

Sistemik sklerozda mide, diğer gastrointestinal sistem organlarına göre daha nadir tutulur. Gastrik atoni ve dilatasyon nedeniyle gastrik boşalma gecikir. Nadir görülmekle

birlikte gastrointestinal sistemin herhangi bir seviyesindeki telenjektazilerden kaynaklanabilen GİS kanamaları gelişebilir (73).

Hastalığın karaciğer tutulumu nadir görülmektedir (74). Sağ kalp yetmezliğine sekonder karaciğer tutulumu olabilmektedir. Buna yanında, primer biliyer sirozun sistemik skleroz ile birlikteliği sıktır. Hastalarda pankreasın ekzokrin fonksiyonları sıklıkla azalmış olsa da pankreasa ilişkin klinik bulgular nadir olarak görülmektedir (75).

Anorektal fonksiyonlarda bozulma da sistemik sklerozis hastalarında sık olarak görülmektedir. Anal sfinkter zayıflığı nedeniyle fekal inkontinans görülebilmektedir. Rektal prolapsus gelişebilir (76). Sklerodermada anorektal disfonksiyon hikâye, klinik ve anal manometri tetkikleri ile teşhis edilebilir. Yapılan çalışmalarda anal sfinkter istirahat basıncının çalışmaya alınan bütün hastalarda düşük olarak ölçüldüğü bildirilmiştir (77-80).

2.7.4. Kalp Tutulumu

Sistemik skleroz hastalarında %15-%35 civarında kardiyak tutulum görülebilmektedir (87,88). SSk olgularında primer kardiyak tutulum efüzyonla beraber veya efüzyonsuz perikardit, myokard fibrozu, kalp yetmezliği ve değişen derecelerde kalp bloğu ve aritmileri kapsar. Ayrıca skleroderma hastalarında, miyokart infarktüsü (MI) veya kardiyovasküler hastalık görülme riski 2,36 kat artmaktadır (81, 82). Skleroderma hastalarında cilt sertleşmesinde hızlı progresyonun olması 1. yıldaki kardiyak tutulum riskini artırmaktadır (83). Bunun yanında U3RNP otoantikoru ve miyopati varlığı da kardiyak tutulum riskini artırmaktadır (84).

Yapılan çalışmalarda konvansiyonel ekokardiyografide sol ventrikül kontraksiyonunda azalma, yaklaşık % 40'ında sol ventrikül relaksasyonunda anormallik, kapaklarda yetmezlik ve sağ ventrikül yetmezlik bulguları saptanmıştır (85). Aksine hastaların ancak % 10'unda konjestif kalp yetmezliği görülür. Otopsi serilerinde % 50 oranında perikard tutulumuna rastlanılmıştır.(86).

Skleroderma mortalitesi üzerine yapılan bir metanalizde 1960-2010 yılları arasındaki 40 yıllık süreç incelenmiş olup, en sık ölüm sebebi, ölümlerin %29'unu oluşturan kardiyak tutulum olarak gösterilmiştir (87). Skleroderma tanısını yeni alan (altı ay içinde) 1645 hastanın dahil edildiği bir metanalizde ise kardiyak tutulum ölüm

riskini 2,8 kat artırmakta olup, mortaliteyi en güçlü öngördüren faktör olarak gösterilmiştir (88).

2.7.5. Renal Tutulum

Özellikle geçmiş yıllarda mortalite oranlarının daha yüksek seyretmesinden dolayı SSk açısından en önemli problemlerden biri renal krizlerdi (SRK). Günümüzde verilen tedavilerle bu krizlerden dolayı gelişebilecek mortalite oranları azalmıştır. Renal krizin ana sebebi mikrovasküler yatakta intimal hiperplazi ve damar duvarında fibrinoid nekroz ile oluşan hasardır. Renal kriz, sistemik sklerozlu hastaların yaklaşık %10'unda ve neredeyse sadece diffüz tutulumlu hastalarda görülmekte olup genellikle tanıdan sonraki 3 yıl içinde gelişmektedir (39).

Skleroderma renal krizin görüldüğü 110 hastanın dahil edildiği 1990-2005 yılları arasında yapılan bir çalışmada, SRK diffüz kutanöz SSk hastalarının %12'sinde görülürken, sınırlı kutanöz sklerodermalı hastaların yaklaşık %2 gibi az kısmında görülmektedir (89). SRK hastalarının %78'sini diffüz kutanöz SSk hastaları oluşturmaktadır (89). SRK'nın görüldüğü 50 hastanın dahil edildiği 1979-2003 yılları arasındaki bir başka çalışmada ise hastaların %86'sını diffüz kutanöz SSk, %10'unu sınırlı kutanöz SSk hastaları oluşturmaktadır (90).

SRK için bazı risk faktörleri (90);

- 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 kontraktürüdür

Erkek cinsiyet, hastalığın ileri yaşlarda başlaması, konjestif kalp yetmezliğinin bulunması, kan basıncının 3 günden fazla yüksek seyretmesi ve kreatinin düzeyinin 3 mg/dl'in üzerinde olması renal kriz açısından kötü prognoz bulguları olarak tanımlanmaktadır (91).

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

2.7.6. Kas İskelet Sistemi Tutulumu

Kas iskelet semptomları SSk hastalarda sık görülmektedir. Hastaların çoğunda erken semptom olarak artralji, miyalji bazen inflamatuvar artropati görülmektedir. En sık el bilek, metakarpofalanks, proksimal interfalanks ve ayak bileği eklemleri tutulur (92).

Sistemik sklerozlu olgularda karpal tünel sendromu sıklığı artmıştır. Bunun nedeninin fleksör tendonların sinoviline bağlı olduğu düşünülmektedir. Diffüz sistemik sklerozda hastalığın başlangıcından birkaç ay sonra gibi kısa bir sürede fleksiyon kontraktürleri gelişebilir. SSk'lı hastalarda en sık görülen kemik patolojisi distal falanksların parsiyel rezorpsiyonudur (93, 94). Tendon sürtünme sesi hemen her diffüz SSk hastasında ortaya çıkar ve kötü prognozla ilişkilidir (95). Sonuç olarak hemen her olguda hastalığın ilerleyen dönemlerinde kuvvetsizlik ve kaslarda atrofi gelişir.

Tablo 9. Skleroderma da organ tutulum oranları (97)

Gastrointestinal sistem tutulumu Tüm olgularda > %50 Özofagus tutulumu %85
Pulmoner tutulum sScl %25 dScl >%50
Kardiyak Tutulum sScl %10 dScl >%20
Renal Tutulum sScl %2 dScl >%6-30
Kas-iskelet sistemi tutulumu 1/3-1/2 hastada belirgin %50 hastada kas güçsüzlüğü var.

Sistemik sklerozda artrit başlıca parmaklar (metakarpofalangeal ve proksimal interfalangeal), el ve ayak bilekleri olmak üzere oligoartiküler ya da poliartiküler, intermitant ya da kronik paternde görülebilmektedir. Eklem tutulumu, Raynaud fenomeninden önce veya eşzamanlı olarak ortaya çıkabileceğinden dolayı hastalığın erken bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (96). Tablo 9’da sklerodermalı hastalarda organların tutulum yüzdeleri verilmiştir (97).

2.7.7. Pulmoner Tutulum

Gastrointestinal sistemden sonra en sık tutulan organ akciğerlerdir. Sistemik sklerozlu hastalarda, en önemli morbidite ve mortalite nedeni olan akciğer tutulumu, başlıca iki şekilde olmaktadır; interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve/veya pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH). Diğer akciğer tutulumu bulguları ise; aspirasyon pnömonisi, plevral hastalık, obstrüktif hava yolu hastalığı, hemoptizi ile birlikte endobronşial telenjektaziler, malignite, kriptojenik organize pnömoni ve interstisyel pnömonidir (98). Pek çok çalışmada, hastalığa sekonder pulmoner arteriyel hipertansiyon ve interstisyel akciğer hastalığı iki ayrı patolojik olay olarak nitelendirilmiştir. Ancak pek çok hastada da bu iki süreç beraber bulunmaktadır. Yakın zamanda “European League Against Rheumatism Skleroderma Trials and Research (EUSTAR)” grubu tarafından yapılan, üç binin üzerinde skleroderma hastasının incelendiği analizde; interstisyel akciğer hastalığının diffüz SSk’de (%53), sınırlı SSk’de (%35) ye göre daha sık görüldüğü saptanmış. Oysa pulmoner hipertansiyon görülme oranı her iki tipte de benzer bulunmuş. (dScl%22, sScl %21). Fibrozis olmadan izole pulmoner hipertansiyon ise dScl de %26, sScl de % 45 oranında bulunmuş (99). Sonuç olarak; sınırlı tip sklerodermada genellikle izole pulmoner hipertansiyona ön planda rastlanırken, diffüz sklerodermada ise pulmoner fibrozis daha sık izlenmektedir.

Sistemik skleroz hastalarında pulmoner fibroz prevalansı inceleme yöntemine göre değişen rakamlar ile %25-90 arasında bildirilmiştir. Örneğin zorlu vital kapasitede %80 eşik değer olarak alındığında Danimarka’da %25, Amerika’da %33 olarak bildirilmiştir (99, 100). Bu rakam yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kullanılan serilerde %90, direkt akciğer röntgeni ile %40’larda saptanmaktadır (101, 102). Pulmoner fibrozun başlangıcı çoğu hastada ilk 3 yıl içerisinde gerçekleşmektedir (103). Akciğer hacmindeki en büyük düşüş ilk iki sene içerisinde gerçekleşmektedir (103).

Ağır akciğer tutulumu gerçekleşen hastalarda yine tutulum ilk 3 sene içinde gerçekleşmektedir (99). Sistemik sklerozda akciğer tutulum tipleri tablo 10 da özetlenmiştir.

Tablo 10. Sistemik Skleroz akciğer tutulum tipleri (104)

Diffüz interstisyel fibrozis	Plevral hastalık
Pulmoner hipertansiyon	Bronşektazi
Organize pnömoni	Pnömotoraks
Aspirasyon pnömonisi	Obstrüktif akciğer hastalığı
Alveoler hemoraji	Akciğer kanseri

2.7.7.1. Sistemik Skleroz İnterstisyel Akciğer Tutulumu

Solunum sisteminde hava yolları, parankim, plevra, göğüs duvarı ve vasküler sistemden herhangi birinde sklerodermaya bağlı tutulum görülebilmektedir (99). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YRBT) genel olarak traksiyon bronşektazisinin olduğu ince retikülasyon alanları ile karışmış buzlu cam opasitesi alanlarının varlığı olarak tanımlanan nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), skleroderma hastalarında görülen fibrozisin en sık radyolojik bulgusunu oluşturmaktadır (105).

Sklerodermalı hastalarda interstiyel akciğer hastalığı (İAH) prevalansı %50-60 arasında değişmektedir (106, 107). İnterstiyel akciğer hastalığı, SSk ile ilişkili mortalitenin %35'ini oluşturan önde gelen ölüm nedenidir (59).

Sistemik sklerozis ilişkili interstiyel akciğer hastalığının erken döneminde solunum fonksiyon testleri normal olabilir (108). HRCT'de fibrozisin olduğu, zorlu vital kapasitenin (FVC) ise normal olduğu bu hastalarda, diffüz kutanöz SSk ve anti-Scl-70 antikor pozitifliği daha sık görülmektedir (108).

İnterstisyel akciğer hastalığı prevalansı hastalığın seyri sırasında artmasına rağmen, en sık olarak Raynaud dışı semptomun görüldüğü ilk beş yıl içinde ortaya çıkmaktadır ve neredeyse hiçbir zaman skleroderma tanısı konulduktan sonraki 15 yıl ve ilerisinde ortaya çıkmamaktadır (109). Raynaud dışı ilk semptom tarihinden çalışmaya alınma zamanına kadar geçen sürenin 3 yıldan az olduğu skleroderma hastalarının dahil edildiği bir çalışmada erkek cinsiyet, anti-Scl 70 pozitifliği ve anti sentromer antikör negatifliği İAH gelişimini öngördüren faktörler olarak saptanmıştır (110). Diffüz kutanöz hastalık tipi, erken dönemdeki İAH oluşumunda risk faktörüdür (111). Erken pulmoner tutulum için risk faktörleri arasında Afrika kökenli Amerikalı olmak ve yüksek cilt skoru yer almaktadır(112). Diffüz kutanöz sklerodermalı hastalar en yüksek İAH geliştirme olasılığına sahipken, sınırlı kutanöz sklerodermalı hastaların da bir bölümünde İAH gelişebilmektedir (113). Progresif sistemik skleroz ilişkili İAH risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, bazal HRCT'deki pulmoner tutulum derecesi, düşük karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve düşük FVC'dir (114). Anti sentromer pozitifliği, restriktif akciğer hastalığı ve düşük FVC ya da DLCO değerlerinden koruyucu bir faktördür (112).

2.7.7.2. Sistemik Sklerozda Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Ciddi ve progresif bir komplikasyondur. Sistemik skleroz hastalarındaki en önemli mortalite sebeplerinden biridir. PAH, küçük pulmoner arter hasarına bağlı olarak gelişir. Pulmoner arterleri daraltan ve vasküler rezistansın artmasına neden olan durumlar vazokonstriktörler ve vazodilatörler arasındaki dengesizliğe bağlı vazokonstrüksiyon, tromboza bağlı koagülasyon anomalileri ve pulmoner damar duvarının vasküler düz kas hücresi proliferasyonu ile yeniden düzenlenmesi olarak sıralanabilir.

PAH, yaygın sklerodermaya göre sınırlı skleroderma hastalarında daha fazla görülmektedir (115). İzole PAH, sınırlı sklerodermalı hastaların özellikle CREST formunda gelişir. Pulmoner hipertansiyonun kesin tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile konulmaktadır (116).

Hastalarda progresif dispne vardır. Bazallerde raller duyulabilir. Akciğer grafisi normal olabilir ya da ana pulmoner arterde dilatasyon veya periferik vasküler yapılarda azalma görülebilir. Difüzyon kapasitesi belirgin azalmıştır (117).

DLCO, sistemik sklerozlu hastalarda pulmoner hipertansiyon tanısından yıllar önce azalmaya başladığı gibi, interstisyel tutulumun da en erken fonksiyonel belirteçidir. Alveoler septalarda kalınlaşma ve vasküler obliterasyona bağlı olarak düşmektedir. Pulmoner hipertansiyonda hastalığın ağırlığı ile DLCO'daki azalma korele iken, interstisyel akciğer hastalığında ise DLCO'daki düşme HRCT'de hastalığın yaygınlığını yansıtır (118). Skleroderma akciğer tutulumunda en erken bozulan solunum fonksiyon testi parametresi DLCO'dır (119). Bir yılın altındaki hastalık süresinde bile azalma göstermektedir. Stupi, Steen ve Medsger yaptıkları çalışmalarda, PAH'u olan SSk'lı hastaların %15-30'unda, PAH tanısından 1-9 yıl önce DLCO'da azalma meydana geldiğini göstermişlerdir. Pulmoner hipertansiyonun ağırlığını yansıtan DLCO, PAH ile birlikte olan interstisyel akciğer hastalığında, PAH olmayan interstisyel akciğer hastalığına göre belirgin olarak düşük ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (120). DLCO sklerodermada yaşam süresinde önemli bir prognostik belirleyicidir. DLCO beklenenin %40'ının altında ise 5 yıllık yaşam %9 iken %40'ın üzerinde ise bu oran %75'e kadar yükselebilmektedir.

İnvazif olmayan tarama testi olarak "doppler Ekokardiyografi (EKO)" önemlidir. Tanı için altın standart yapılması gereken sağ kalp kateterizasyonudur. Sistemik sklerozisli hastalara asemptomatik bile olsa yılda bir EKO yapılması önerilmektedir (121). Yine bazı çalışmalarda PAH tanısı için, transtorasik EKO'da, sistolik PAB'ı 40 mmHg üzeri ve kardiyak kateterizasyonda ise ortalama PAB değeri olarak 25 mmHg olarak kabul etmişlerdir (83). Pulmoner hipertansiyon sınıflandırması Tablo-11'de verilmiştir.

Tablo 11. Pulmoner hipertansiyon sınıflandırması (122)

1. Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) 1.1 İdiyopatik PAH 1.2 Kalıtsal PAH 1.3 İlaç ve toksinlerin neden olduğu PAH (Tablo 3) 1.4 PAH'ın birlikte olduğu hastalıklar: 1.4.1 Bağ dokusu hastalıkları 1.4.2 HIV enfeksiyonu 1.4.3 Portal hipertansiyon 1.4.4 Konjenital kalp hastalıkları 1.4.5 Şistozomiyazis 1.5 Kalsiyum kanal blokerlerine uzun süre yanıt veren PAH (Tablo 4) 1.6 Belirgin venöz ve kapiller (PVOH/PKH) tutulum bulguları olan PAH (Tablo 5) 1.7 Yenidoğanın kalıcı PH sendromu
2. Sol kalp hastalıklarına bağlı PH 2.1 KEFKY'ye bağlı PH 2.2 DEFKY'ye bağlı PH 2.3 Kalp kapağı hastalıkları 2.4 Kapiller sonrası PH'ya yol açan doğumsal ve edinsel kalp-damar hastalıkları
3. Hipoksi ve/veya akciğer hastalıklarına bağlı PH 3.1 Obstrüktif akciğer hastalıkları 3.2 Restriktif akciğer hastalıkları 3.3 Karma restriktif ve obstrüktif bozukluk yapan diğer akciğer hastalıkları 3.4 Akciğer hastalığı olmaksızın var olan hipoksi 3.5 Gelişimsel akciğer hastalıkları
4. Pulmoner arterin tıkanmasına bağlı PH (Tablo 6) 4.1 Kronik tromboembolik PH 4.2 Pulmoner arteri tıkanan diğer hastalıklar
5. Mekanizması net bilinmeyen ve /veya çok faktörün etkisi ile olan PH (Tablo 7) 5.1 Hematolojik hastalıklar 5.2 Sistemik ve metabolik hastalıklar 5.3 Diğerleri 5.4 Kompleks doğumsal kalp hastalıkları

PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; PVOH: Pulmoner veno-oklüzif hastalık; PKH: Pulmoner kapiller hemanjiomatozis; PH: Pulmoner hipertansiyon; KEFKY: Korunmuş sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bağlı kalp yetersizliği; DEFKY: Düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna bağlı kalp yetersizliği

Tablo 12. Sistemik Sklerozda akciğer tutulumunda takipte kullanılan testler (4)

<u>Yapılması önerilen testler (yıllık)</u>	<u>Opsiyonel testler</u>
Solunum fonksiyon testleri	Arter kan gazları
Yüksek rezolusyonlu toraks tomografisi	Bronkoalveoler lavaj
Elektrokardiyografi	Sağ kalp kateterizasyonu
Ekokardiyografi	6-Dakika yürüme testi

2.7.7.3. Sistemik Sklerozda Akciğer Tutulumunda Radyolojik Bulgular

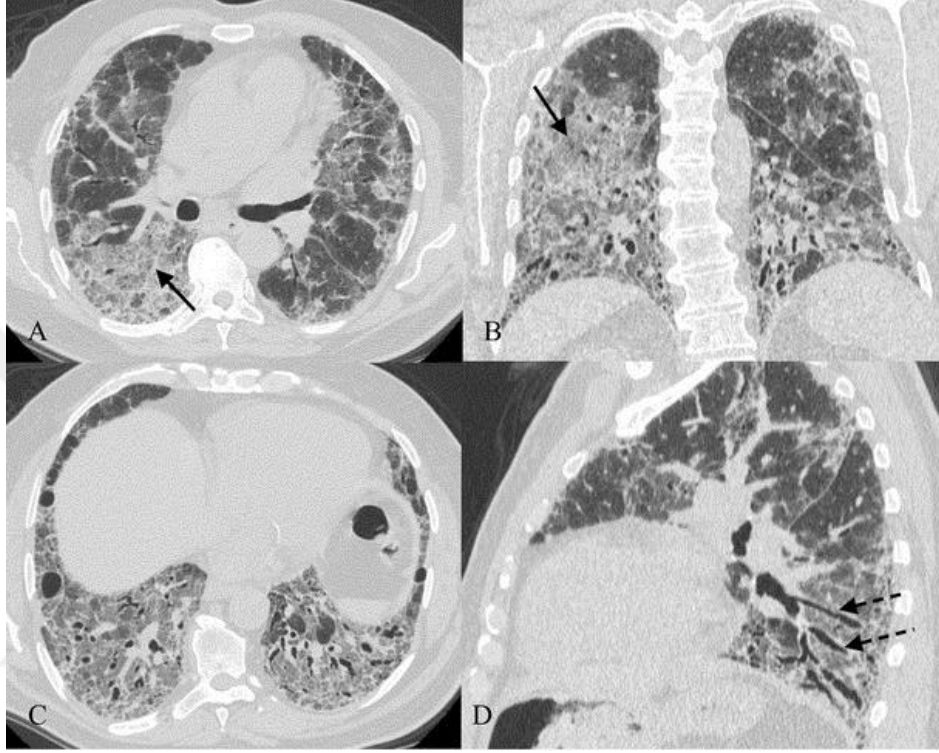
Akciğer grafisinde en sık rastlanan bulgu simetrik, alt zonlarda belirgin retiküler veya retikülonodüler opasitelerdir ve interstisyel tutulumu işaret eder. Zamanla bu opasiteler akciğerin alt 2/3'ünü kaplar fakat apeksler genellikle korunur. Pulmoner vasküler hastalık ise sağ ventrikülde genişleme, pulmoner konusda belirginleşme ile kendini belli eder (123). YRBT akciğer parankimini görüntülemeye oldukça başarılı bir yöntemdir. İnterstisyel tutulumun erken bulgularını %90-100 olasılıkla yakalamaktadır (124). Tablo 13'de skleroderma akciğer tutulumunda YRBT bulguları verilmiştir (98, 125).

Tablo 13. Sistemik Sklerozda Akciğer Tutulumunda YRBT bulguları (126)

Buzlu cam dansitesi	Parankimal bantlar
Retiküler lineer opasiteler	Balpeteği
Septal kalınlaşmalar	Traksiyonel bronşektaziler
Septal/subplevral çizgilenmeler	Subplevral kistler
Parankimal nodüller	

Buzlu cam görünümü hastalığın erken dönemine, inflamasyon ve alveolite işaret ederken; ilerlemiş hastalıkta traksiyonel bronşektazi ve bal peteği gibi yapısal değişiklikler görülmektedir (118). Dolayısıyla YRBT'de bal peteği saptanan hastalarda buzlu cam bulunanlara göre prognoz daha kötü olmaktadır (127). Desai ve arkadaşlarına göre sistemik skleroz akciğer tutulumunda YRBT bulguları idiyopatik pulmoner fibrozise (IPF) göre belirgin şekilde farklıdır. Skleroderma akciğer tutulumu IPF'ye göre daha sınırlıdır ve çok büyük oranda buzlu cam alanları ile karakterlidir. Bu hastalarda YRBT bulguları idiyopatik NSIP'li hastaların YRBT bulgularına benzemektedir (105). Launay ve arkadaşları da sklerodermaya sekonder fibrozan alveolit gelişen hastalarda başlangıçta ve takipte YRBT çekmişler ve başlangıç YRBT'leri normal olan hastalarda uzun dönemde prognozun daha iyi olduğunu göstermişler.

Başlangıçta YRBT'leri anormal olan hastalarda ise, takipte buzlu cam alanlarının büyük ölçüde balpeteği ve traksiyon bronşektazileri ile yer değiştirdiğini saptamışlar. Buzlu cam opasitelerinin skleroderma akciğer fibrozisinde ilk basamak olduğunu ve bu aşamada bile tedavinin tartışılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (128).



Şekil 7. HRCT'de NSIP paterni olan sistemik skleroz hastasının görüntüleri (129)

Oklarla gösterilen alanlarda yaygın buzlu camlar ve traksiyon bronşiektazileri mevcut.

2.7.7.4. Sistemik Skleroz Hastalarında Solunum Fonksiyon Testleri

Solunum fonksiyon testleri akciğer tutulumunu saptamada en duyarlı testlerdir. Radyolojik olarak normal olgularda bile, pulmoner bozulmayı erken dönemde ortaya koyabilmektedir.

En sık restriktif solunum paterni görülür. Total akciğer kapasitesi, vital kapasite ve FVC azalır. Statik akciğer kompliyasının, FVC'ye göre daha sık düşme gösterdiği ve restriktif akciğer hastalığını saptamada daha duyarlı olduğu söylenmesine rağmen skleroderma takibinde çok sık kullanılan bir parametre değildir (130). Bazı çalışmalarda

bazal FVC'nin pulmoner fonksiyonel kaybın güçlü bir göstergesi olduğu bulunmuştur. Plastiras ve arkadaşları 240 sklerodermalı hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarının sonucunda, hastalık başlangıcında ilk üç yıl içerisinde ölçülen FVC'nin sklerodermada pulmoner fonksiyonel bozulmanın bağımsız bir belirteci olduğunu göstermişlerdir. Buna göre ilk değerlendirmede SFT'si normal olan hastalar büyük bir pulmoner fonksiyonel bozulma için düşük risk taşırlar (130). FVC'deki düşme arttıkça hastalık prognozu kötüleşir (98). Tablo 14'te solunum fonksiyon testinde bakılan parametreler ve normal değerleri verilmiştir.

Tablo 14. Solunum Fonksiyon testleri (131)

Solunum Fonksiyon Testleri Normal Değerleri	
Test	Normal değerler (%)
FEV ₁	>80
FVC	>80
FEV ₁ /FVC	>80
FEF ₂₅₋₇₅	>70
TLC	80-120
FRC	80-120
RV	80-120
DLCO	60-120

İnspiratuar rezerv hacim (IRV), rezidüel hacim (RV) ve tidal hacim (VT), total akciğer kapasitesini (TLC), zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspiryumun 1. saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV₁), Zorlu ekspirasyonun ortasındaki akım hızı (FEF₂₅₋₇₅), Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi Ölçümü (DLCO).

İnterstiyel hastalık ve buna sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon ve izole pulmoner hipertansiyon ayrımında %FVC/%DLCO kullanılabilir. Bilindiği üzere interstiyel akciğer hastalığında, FVC ve DLCO'da orantılı bir azalma olmaktadır. Dolayısıyla saf fibrotik hastalığı olan ve buna sekonder pulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda %FVC/%DLCO oranı yaklaşık 1 olmakta ve 1.4'ü geçmemektedir. İzole pulmoner hipertansiyon olan hastalarda ise DLCO'daki düşme çok daha belirgin olmaktadır ve %FVC/%DLCO oranı 1.8'den büyük olmaktadır. Hem fibrosis hem vaskülopati aynı anda bulunuyorsa o zaman oran 1.4 ile 1.8 arasında yer alır. Trad ve arkadaşları çalışmalarında, %FVC/%DLCO oranının 2'den büyük olduğu zaman PHT varlığı ile kuvvetli korele olduğunu ve diffüz SSk'de mortalite artışına işaret ettiğini göstermişlerdir (132, 133). Steen ve arkadaşları oranın 1.4'den büyük olmasının izole PAH gelişiminin mükemmel bir belirteci olduğunu söylerken, Seibold arkadaşları ise

%FVC/%DLCO oranının 1.8'den büyük olmasının sklerodermada ölümün güçlü bir belirteci olduğunu belirtmişlerdir (134).

Daha öncede belirtildiği gibi skleroderma iç organların bağ dokularında fibrozis, vasküler obliterasyon ve ekstraselüler matriks sentezinde artış ve depolanması ile karakterlidir. Akciğerlerin interstisyumunda aşırı ekstraselüler matriks ve kollajen birikimine bağlı olarak kalınlaşma ve fonksiyonunda bozulma meydana gelmektedir. İnterstisyum epitel ve endotelyal bazal membranlar arasında kalan alanı kaplamaktadır. Gaz değişiminin yapıldığı bu bölgedeki interstisyumun kalınlaşması ile alveolokapiller membrandan oksijen (O₂) ve karbondioksitin (CO₂) geçişi etkilenir. Alveollerden kana geçen oksijen miktarı azalır ve parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) düşer. Alveoloarteriyel oksijen gradiyenti artar. PaO₂, arteriyel oksijen satürasyonunu (SaO₂)'yi belirleyen ana etmendir (135). PaO₂'de meydana gelen düşme SaO₂ de azalmaya neden olur.

2.7.7.5. 6 Dakika Yürüme Testleri

Akciğer tutulumu sistemik sklerozda prognozu ciddi anlamda kötü etkilemektedir ve erken tanısı önemlidir. Bu açıdan tüm sklerodermalı hastalar düzenli olarak solunum fonksiyon testleri, diffüzyon testi ve ekokardiyografi ile izlenmelidir. Egzersiz kapasitelerindeki kısıtlanmayı değerlendirmek açısından altı dakika yürüme testi (6DYT), önemi son yıllarda artarak belirtilen ve takipte değerli bir testtir ve Borg dispne indeksleri değerlendirilir (136).

6DYT esnasında %4'den fazla desatürasyon mortalite artışı ile ilişkilendirilir (137). Yapılan çalışmalarda usual interstisyel pnömoni paterni veya NSIP olan hastalardan 6DYT'de desatüre olanlarda, mortalitenin 4 kat arttığını göstermişlerdir (138). Yine başka bir çalışmada egzersiz sırasında gelişen desatürasyonun, sağ kalımla kuvvetli korelasyon gösterdiği raporlanmıştır. Yani 6DYT'de yürünen mesafe kadar satürasyondaki düşme de sağ kalımda önemlidir.

Borg dispne indeksi hastaların nefes darlığı yakınmasının ağırlığını ölçen subjektif bir testtir. Hastalara yürüme öncesi ve sonrasında 0-10 arasında numaralandırılmış skaladan nefes darlığı durumlarını tanımlamaları istenir. Buna göre hastaların 6DYT öncesi ve sonrası dispne durumları değerlendirilir. Borg dispne skalası aşağıda görüldüğü gibidir (Şekil 8).

0- yok
0.5- zorlukla fark edilebilir düzeyde
1- çok hafif
2- hafif
3- orta
4- biraz ciddi
5- ciddi
6- 5 ile 7 arası
7- çok ciddi
8- 7 ile 9 arası
9- çok çok ciddi
10- en şiddetli

Şekil 8. Modifiye Borg Dispne skalası (139)

Tablo 15. Sistemik Skleroz hastalarının takiplerinde kullanılan testler (140, 141)

Elektrokardiyografi
Ekokardiyografi
Arter kan gazları
Solunum fonksiyon testleri
Yüksek rezolusyonlu akciğer tomografisi
6 dakika yürüme testi
Sağ kalp kateterizasyonu

Sistemik sklerozda yapılması gereken rutin tetkikler ve değerlendirmeler bir çok farklı kaynaktan farklılık göstermektedir. Şekil 9’da mevcut literatür bilgileri ışığında organ tutulumlarının tarama önerileri özetlenmiştir.



Şekil 9. Sistemik Skleroz visseral organ tutulumu için tarama önerileri (142, 143)

2.8 Prognoz

Sistemik sklerozda mortalite oranı normal popülasyona göre daha yüksektir (119, 144-147). Erkek cinsiyet, hastalığın ileri yaşlarda başlaması, siyah ırk, yaygın deri tutulumu ve visseral organ tutulumunun varlığı kötü prognostik faktörlerdir (148-150). Renal kriz tedavisindeki gelişmeler, sağ kalımı önemli oranda arttırmıştır. Daha önceleri renal yetmezlik başlıca ölüm nedeni iken günümüzde pulmoner tutulum (pulmoner fibrozis ve pulmoner hipertansiyon) en sık ölüm nedenidir (151). Son 30 yıl içerisinde renal krize bağlı ölüm oranının %42'den %6'ya düştüğü, pulmoner fibrozise bağlı ölüm oranının ise %6'dan %33'e yükseldiği görülmüştür (152). Sklerodermayla ilişkili pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda sağkalım oldukça kötüdür (153).

Sınırlı skleroderma hastalarında sağkalım daha iyidir. Bu hasta grubunda yıllar içerisinde gelişen pulmoner hipertansiyon morbidite ve mortalitenin başlıca nedenidir. Yaygın hastalıkta, özellikle daha ileri yaşlarda başladığı durumlarda sağkalım genellikle daha kötüdür. Pulmoner, renal ve diğer visseral organ hastalığı, hızla ilerleyici

jeneralize cilt kalınlaşması olan hastaların seyrinde erken dönemde gelişebilir. Ölüm çoğunlukla pulmoner, kardiyak ve renal tutulumla bağlıdır.

Bu hastalarda sağkalımı otoantikorların varlığı da etkilemektedir. ANA'nın nükleoler paterninde visseral organ tutulumu daha yüksek ve sağkalım daha kötüdür (11). Anti-sentromer antikor, anti PM-Scl, anti U1-RNP antikorlarının varlığında sağkalım iyi, Anti Scl-70, anti Th/To ve anti-RNA polimeraz antikorların varlığında ise sağkalım genellikle daha kötüdür (Şekil 10) (14).



Şekil 10. Otoantikorlar ve sağkalım arasındaki ilişki (58, 154, 155)

Sistemik Skleroz Akciğer Tutulumu Olan Hastalarda tedavi

SSk hastalığının akciğer tutulumunun tedavi yaklaşımı İAH ve PAH tedavisi olarak iki temel grupta ele alınır (98).

Tüm SSk hastaları İAH açısından özenle taranmalıdır. Hastalığın akciğer tutulumu düşünüldüğünde SFT (solunum fonksiyon testleri) yapılmalıdır. SFT’de restriktif patern veya HRCT’de (yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi) interstisyel fibrozis bulguları saptanan hastaların durumu hastalık progresyonu olarak değerlendirilmeli ve immünsüpresif tedaviye başlanmalıdır (10).

Sklerodermada akciğer tutulumunda randomize kontrollü çalışma ile etkinliği gösterilmiş tek tedavi siklofosfamid tedavisidir (156). Siklofosfamid DNA ya ve DNA ilişkili proteinlere bağlanan alkilleyici ve sitotoksik bir ajandır (157).

Siklofosfamid günlük olarak oral veya aylık infüzyon şeklinde verilebilir. Çalışmalarda önerilen siklofosfamid dozu 2 mg/kg/gün oral veya aylık 600mg/m²/intravenöz şeklindedir. Bağ dokusu hastalıkları içinde siklofosfamid ile randomize

kontrollü çalışmalar sadece sistemik skleroza bağı interstisyel akciğer hastalığı için yapılmıştır.

Etkin bir ilaç olduğu gösterilen siklofosfamidin bilinen yan etkileri arasında lökopeni, hemorajik sistit, alopesi, infertilite ve enfeksiyonlara yatkınlık olarak özetlenebilir. Bunun yanında mesane kanseri ve sekonder maligniteler ile ilişkilendiren raporlar da bulunmaktadır (156).

16 adet SSk hastasından oluşan ve alveolar fibrozis gelişmiş olan hastaların incelendiği bir çalışmada 12 ay süreyle 8 hastaya aylık intravenöz siklofosfamid (CYC) 750 mg verilmiş. Aynı sürede diğer hasta grubuna oral CYC (2-2,5 mg/kg/gün) ile 10 mg oral prednizon birlikte verilmiştir. Hastalar 0, 6 ve 12. aylarda HRCT çekilmiş ve sonuçta aylık intravenöz ilaç kullanan grupta tedavinin daha etkin olduğu gösterilmiştir (158).

Azatioprin çalışmalarına baktığımızda, sistemik skleroza bağı İAH'da siklofosfamidden daha az etkili bulunmuştur. Siklofosfamid ve azatioprinin karşılaştırıldığı bu çalışmada, FVC ve DLCO, siklofosfamid grubunda stabil kalmış, azatioprin grubunda ise azalmıştır (159).

Lenfosit proliferasyon inhibitörü MMF ile sistemik skleroza bağı İAH'li hastalarda SFT'de düzelme veya stabilizasyon bildirilmiştir. MMF 2 g/gün olumlu sonuçlar olmakla birlikte, MMF ile randomize kontrollü çalışma halen yoktur.

İmatinib mesilat, bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve KML tedavisinde etkili olup, fibrotik hastalıkların tedavisinde ümit verici bulunmuştur. Ancak sistemik skleroza bağı İAH'da etkisi bilinmemektedir (160).

Rituksimab matür B hücrelerinin yüzeyinde bulunan CD20 antijenine karşı geliştirilen kimerik monoklonal IgG1 tipinde bir antikordur (161). Rituksimab tedavisi, aşırı B hücre üretimi, aşırı aktif B hücrelerinin varlığı veya disfonksiyonel B hücreleri baskılayacak şekilde etki eder. 1997 yılında Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerika Gıda ve İlaç Dairesi tarafından tekrarlanmış veya tedaviye dirençli düşük dereceli veya folliküler non-Hodgkin lenfomada kullanılmasını onaylamıştır.

Etkin dozun araştırıldığı bir çalışmada, rituksimabın 500 ve 1000 mg dozları arasında etkinlik açısından bir farklılığın olmadığı ve rituksimabın metotreksat ile kombine kullanımının, tek başına metotreksat kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir (162). Rituksimabın, B hücreleri üzerindeki CD20'ye doğrudan çapraz

bağlanıp, tümör hücrelerinin apoptozunu indüklediği gösterilmiştir. Rituksimabın indüklediği apoptozda, p38 ve MAP kinaz aktivasyonu önemli rol oynamaktadır. Rituksimabın malign ve patolojik B hücrelerine farklı yatkınlık göstermesi CD46, CD55 ve CD59 gibi hedef hücre üzerinde bulunan tamamlayıcı reguler proteinlerin varlığına bağlıdır. Çeşitli çalışmalar, aşırı miktarda tamamlayıcı reguler protein varlığının rituksimabın işlevini engellediği ve rituksimab tedavisine karşı direnç geliştirdiğini göstermiştir.

Skleroderma akciğer tutulumunda rituksimabın faydalı olduğuna dair literatürde çalışmalar mevcuttur. Daoussis ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada rituksimab tedavisi alan 33 akciğer tutumu olan skleroderma hastası ile konvansiyonel tedaviler (azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil) alan 18 akciğer tutulumu olan hasta çalışmaya alınmıştır. Rituksimab tedavisi alan hastaların tedavi başlangıcına göre tedavinin 12. ayında FVC'lerinde anlamlı olmayan artış gözlenmiştir (163).

SSk'lı hastalarda bir diğer tutulum tipi PAH'dır. Tüm SSk'lı hastaların pulmoner arter basınç yüksekliği açısından ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. Tek başına PAH'ı olan hastaların pulmoner fonksiyon testlerinde azalma ve diffüzyon kapasitesinde düşüş saptanmaktadır (95,118). PAH tedavisinde hasta öncelikle fonksiyonel kapasite değerlendirilmeli ve vazoreaktivite testi yanıtı öncelenmelidir. Çünkü vazoreaktivite testi pozitif olan hastaların kalsiyum kanal blokerlerine (KKB) daha iyi yanıt verdiği gösterilmiştir. Ancak SSk-PAH'de hastaların sadece %2'sinde vazoreaktivite testi pozitif ve bu etki de geçicidir. Bu nedenle bu hastalarda vazoreaktivite testi yapmaya gerek olmadığı bildirilmektedir (164). Bu hastalarda fonksiyonel durumlarına göre endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri ve prostasiklin alternatif tedavi seçenekleridir (165).

Prostasiklin analogu olan treprostinil yapılan bir çalışmada SSk, sistemik lupus eritematozus, kollajen doku hastalıkları ve overlap sendromlarını kapsayan 90 pulmoner arteriyel hipertansiyon hastasına verilmiştir. PAH görülen hastaların egzersiz kapasitelerinde artma, semptomlarda azalma ve hemodinamilerinde iyileşme gözlemlenmiştir (120). Pulmoner hipertansiyon etiyolojisinde önemli bir molekül olan endotelin-1 (ET-1) oldukça güçlü bir vazokonstriktör maddedir. Muhtemel etki mekanizması endotel dokusunda aktivasyon, hücre proliferasyonu ve

vazokonstriksiyon sonucu fibrozis olarak düşünülmektedir. Bosentan, ambrisentan ve siteksentan ET-1 reseptör antagonistleridir. ET-1'in endotelin A ve endotelin-B reseptörleri mevcuttur. Bosentan iki reseptörün de antagonistidir. Ancak siteksentan ve ambrisentan spesifik olarak endotelin-A reseptörünün antagonistleridir.

Pulmoner arteriyal hipertansiyon hastalarını kapsayan randomize çift kör plesabo kontrollü çalışmalarda 2 x 62,5-250 mg/gün bosentan tedavisi sonrasında egzersiz kapasitesi ve hemodinamide iyileşme geliştiği gösterilmiştir (166, 167).

Fosfodiesteraz-5 inhibitörlerinin PAH tedavisinde kullanılabileceği düşünülmüştür. 2005 yılında Lee ve arkadaşları 26 hastayı kapsayan bir çalışmada hastalara bosentan (ilk 4 hafta 2 x 62,5 mg/gün sonraki haftalarda 2 x 125 mg/gün) ve sildenafil (ilk 4 hafta 2 x 50 mg/gün sonraki haftalarda 3 x 50 mg/gün) verilerek 16 haftalık gözlemlenmiştir. Sonuçta gruplar arasında Borg dispne indeksi, sağ ventrikül kütlesi ve kalp fonksiyonları açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Ayrıca sildenafil kullanan gruptan 1 hastada ani ölüm meydana gelmiştir (168-170).

Son yıllarda bu konuyla alakalı yapılan en önemli çalışmalarda ambrisentan ve tadalafil kombinasyon tedavisinin, bu ilaçların her birinin tek başına kullanılmasına göre kardiyak hemodinamiklerde (PVR, atım hacmi, NT-proBNP) ve 6DYT mesafesinde iyileşme ve klinik kötüleşme riskinde azalma sağladığı gösterilmiştir (171, 172). SERAPHIN ve GRIPHON çalışmalarında ise alınan monoterapiye sırasıyla masitentan ve seleksipag ilave edilmesinin morbidite ve mortalite oranlarını azalttığı gösterilmiştir (173, 174).

Bir guanilat siklaz stimülatörü olan riosiguat ise PATENT-1 ve PATENT-2 çalışmalarında değerlendirilmiş ve SSc dahil BDH-PAH hastalarında etkinliği gösterilmiştir (175). Bu hastalarda 6DYT mesafesi, pulmoner hemodinamikler (PVR ve kardiyak indeks gibi) ve WHO FS'de iyileşme görülmüştür

Plasmaferez, klorambusil, 5-flurourasil, interferon-A gibi diğer immünmodülatör tedavilerin pulmoner fonksiyonlar üzerine etkisi olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (176, 177). Paraaminobenzoik asit, kolşisin, griseofulvin, ekstrakorporal fotoferezle de başarılı sonuçlar alınmamıştır (178).

Son yıllarda popüler olan ilaçlardan biri olan Nintedanib'in idiyopatik pulmoner fibrozis (IPF) gibi benzer bir fibrotik durumu tedavi etmek için yaygın olarak kullanılması, onun SSc-ILD'deki rolünü keşfetmeye olan ilginin artmasına neden

olmuştur. İmmunomodölatör tedaviye dirençli bu hasta grubunda nintedanib tedavisinin kullanılması faydalı görünmektedir. Nintedanib tedavisinin SENSICIS çalışmasında sistemik skleroza bağlı akciğer fibrozisinin önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir. Nintedanib gibi bir diğer antifibrotik ilaç olan pirfenidonun ise nintedanib kadar etkili olmadığı gösterilmiştir. Yurtdışında birçok ülkede sistemik skleroz akciğer tutulumunda onay alan nintedanib yakın zamanda ülkemizde de onay alarak kullanılmaya başlamıştır (179-182).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Genel Özellikleri

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Romatoloji Anabilim Dalı'nda takipli sistemik skleroz teşhisi almış hastalar ile çalışma gerçekleştirildi. Çalışmamızın retrospektif olarak gerçekleştirilmesi planlandı. Çalışma için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan etik kurulu tarafından 5 Kasım 2021 ve 116 sayılı toplantı ile etik onay verildi.

3.2. Hasta Popülasyonu

Hastanemizde sistemik skleroz tanısı ile takipli olan ve Ocak 2012 ile Eylül 2022 tarihleri arasında başvuran 350 hasta tarandı. 110 hastada akciğer tutulumu mevcuttu. 22 hastanın verileri eksik olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Akciğer tutulumu olan 88 hasta çalışmaya dahil edildi. Toraks YRBT'de interstisyel akciğer bulgularının varlığı, akciğer tutulum kriteri olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların düzenli takibi yapılan hastalar arasından seçilmesine dikkat edildi. İmmünespresif tedaviyi çeşitli nedenlerden dolayı almayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar siklofosfamid alanlar, mikofenolat mofetil alanlar ve azatiopürin alan hastalar olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanım öyküleri, hastalık süreleri, solunumsal şikayetleri, tedavi öncesi ve tedavi sonrası (öksürük, balgam, nefes darlığı, yutma güçlüğü, exitus durumları, Raynaud fenomeni, yüzeysel ülser varlığı) semptomları hastane otomasyon sisteminden ve dosyalarından tarandı.

Dahil edilme kriterleri

- ACR tanı kriterlerine göre sistemik skleroz tanısı alan hastalar
- HRCT ve pulmoner fonksiyon testleriyle SSk akciğer tutulumu tanısı almış hastalar
- Tedavi öncesi, tedavi sırasında ve sonunda solunum fonksiyon testi, karbonmonoksit difüzyon testi ve radyolojik sonuçları olan hastalar
- 18 yaş üzerinde kadın ve erkek hastalar

Dışlama kriterleri;

- 18 yaşın altında olan hastalar
- Daha öncesinde bilinen farklı bir intersitisyel akciğer hastalığı olanlar
- Akciğer tutulumu yapabilecek ek hastalığı olanlar
- Solunum fonksiyon testine uyum sağlayamayanlar
- Herhangi bir nedenle immunsupresif tedavi verilememiş hastalar
- Takiplerine düzenli gelmemiş hastalar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Laboratuvar Testleri

Hastaların rutin biyokimya, sedimentasyon, CRP, tam kan sayımı, serolojik immunolojik testleri, D vitamini düzeyleri hastanemiz otomasyon sistemlerinden retrospektif olarak taranarak kaydedildi.

3.4. Solunum Fonksiyon Testleri

Hastaların tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve tedavi sonundaki kontrol spirometri ölçümleri (FEV1/FVC, FVC, %FVC, FEV1, %FEV1) ve difüzyon testi (DLCO, DLCO%, DLCO/VA, DLCO/VA%) değerleri kaydedildi. Tüm hastalarımızın ölçümleri American Thoracic Society (ATS) kriterlerine uygun olarak Jeager, Germany marka spirometri cihazı ile yapılmıştı.

3.5. Ekokardiyografi

Hastaların EKO raporlarındaki ejeksiyon fraksiyonları ve pulmoner arter basıncı düzeyleri kaydedildi. PAB düzeyi 40 mm-Hg den fazla olan veya sağ kalp kateterizasyonunda ortalama PAB>25 olan hastalarda pulmoner hipertansiyon var olarak kabul edildi.

3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi

kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası bulgular arasındaki farklılığın çözümlenmesinde Wilcoxon rank testine başvuruldu. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Sürekli ölçümler arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.



4. BULGULAR

Çalışmaya 88 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $56,3 \pm 12,7$ yıl, 80 (% 90,9)'i kadın idi. Sigara kullanımı 19 (%21,6)'unda tespit edildi.

Ek hastalıklar, hastaların 54 (%61,4)'ünde tespit edildi. En sık rastlanan ek hastalık sırasıyla 29 (%53,7)'unda HT, 20 (% 37)'sinde Astım, 11 (% 20,4)'inde KAH, 9 (% 16,7)'unda hipotiroidi, 8 (% 14,8)'inde DM, 2 (% 3,7) hastada SVO, 2 (% 3,7) hastada KOAH, 2 (% 3,7) hastada Hepatit B, 1 (% 1,9) hastada ise Akciğeri kanseri bulgularına rastlanıldı (Tablo 16).

Hastaların 8 (%9,1)'inde ek otoimmün hastalık ve skleroderma dışı romatolojik hastalık bulgusu tespit edilirken; en sık hastaların 7 (%8)'inde sekonder Sjögren sendromu saptandı.

EKO ile 26 hastada (%29,5) ortalama PAB>40 mmHg iken, bu hastaların 19 (%21,6) unda sağ kalp kateterizasyonu ile PAH saptandı (mPAB>25 mmHg).

Akciğer paterni dağılımı hastalarda sırasıyla 56 (%63,6)'sında NSİP, 29 (% 32,9)'unda UIP, 2 (% 2,3)'sinde Fibrotik NSİP, 1 (% 1,1)'inde Olası UIP tespit edildi (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

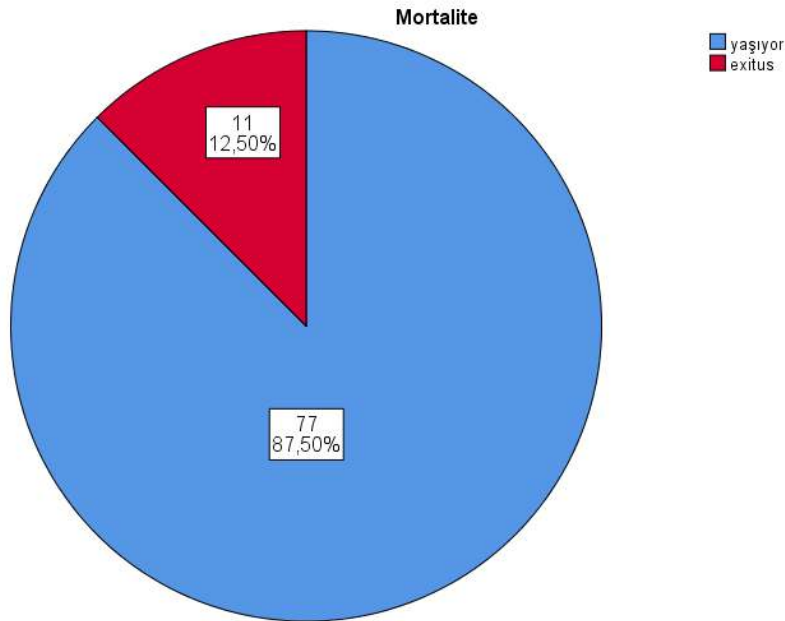
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Cinsiyet		
Kadın	80	90,9
Erkek	8	9,1
Sigara	19	21,6
Ek hastalık	54	61,4
HT	29	53,7
Hipotiroidi	9	16,7
Astım	20	37,0
DM	8	14,8
KAH	11	20,4
SVO	2	3,7
KOAH	2	3,7
Hepatit B	2	3,7
Akciğer kanseri	1	1,9
Eşlik eden hastalıklar		
Ankilozan spondilit	1	1,1
Sjögren sendromu	7	7,9
Otoimmün hepatit	1	1,1
Primer biliyer siroz	1	1,1
Geçirilmiş COVID-19 enfeksiyonu	26	29,5
GIS tutulumu	48	54,5

Tablo 16'nın devamı

Akciğer tutulumu paterni		
NSİP	56	63,6
UIP	29	32,9
Fibrotik NSİP	2	2,3
Olası UIP	1	1,1
Kardiyak tutulumu	34	38,6
Eko PAB		
40 ve altı	62	70,5
40 üstü	26	29,5
Sağ Kalp Kateterizasyonu ile PAH tespit edilenler	19	21,5
	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Yaş	56,3±12,7	56 (30-88)
Eko PAB	37,4±14,2	35 (20-84)
Modifiye Rodnan cilt skoru	17,5±8,3	14 (9-38)
FEV1	75,5±19,7	77,5 (22-124)
FVC	76,7±19,8	77 (19-132)
FEV1/FVC	83,3±7,8	83 (66-99)
DLCO	54,9±17,2	55 (14-109)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum, KAH:Koroner arter hastalığı,HT:Hipertansiyon,DM:Diyabetes mellitus,SVO:Serebro vasküler olay,KOAH:Kronik obstruktif akciğer hastalığı,NSİP:Nonspesifik interstisyel pnomoni,UIP:Usual interstisyel pnomoni,PAB:Pulmoner arteriyel basınç,GIS:Gastrointestinal

Hastalardan 11 (% 12,5)'inin exitus olduğu tespit edildi (Şekil 11). Ölüm nedenleri sırasıyla 3 hasta COVID-19 enfeksiyonuna bağlı, 4 hasta pulmoner hipertansiyona, 4 hastada ise akciğer tutulumuna bağlı mortalite gelişti. Şekil 11'de mortalite bulguları incelendi.



Şekil 11. Hastaların mortalite bulgularının incelenmesi

Hastalarda en sık tespit edilen pozitiflik oranı sırasıyla 83 (% 94,3)'ünde ANA, 68 (% 77,3)'ünde SCL 70, 9 (% 10,2)'unda Sentromer, 3 (% 3,4)'ünde RNP, 13 (% 14,8)'ünde SSA, 3 (% 3,4)'ünde SSB, 8 (% 9,1)'ünde RF, 2 (% 1,1)'sinde CCP, 1 (% 1,1)'inde Anti dsDNA, 1 (% 1,1)'inde ise JO1 pozitifliği tespit edildi (Tablo 17).

Tablo 17. Diğer parametrelerin incelenmesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Anti dsDNA	1	1,1
Anti-Scl 70	68	77,3
Anti-sentromer antikor	9	10,2
ANA	83	94,3
RF	8	9,1
SSA	13	14,8
SSB	3	3,4
RNP	3	3,4
Anti-CCP	2	2,3

Anti-scl 70:Topoisomerase-1, ANA:Anti-nükleer antikor, RF:Romatoid faktör, RNP:ribonükleoprotein, CCP:anti siklik sitrillenmiş peptid

Tablo 18 ve 19'da hastaların laboratuvar ve tanı bulguları özetlenmiştir.

Tablo 18. Hastaların laboratuvar ve tanı bulgularının incelenmesi

	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
D vitamini (>30 ng/ml)	12,1±8,8	8,3 (1,7-40)
Sedimentasyon (0-30 saat)	36,9±21,5	36,5 (2-95)
CRP (0-8 mg/L)	8,06±8,7	4,79 (1-50,3)
Hemoglobin (12-16 g/dl)	12,4±1,3	12,4 (9,3-15,8)

Tablo 19. Hastaların tanı ile alakalı bulgularının incelenmesi

Tanı süresi (ay)	153,8±89,7	134,5 (9-418)
Tanı ile akciğer tutulumu arasında geçen süre (ay)	49,9±71,8	14 (0-300)
Akciğer tutulum süresi (ay)	105,4±51,8	116,5 (9-236)

Hastaların EKO PAB değeri ile Sedimentasyon ve akciğer tutulumu tanı süresi arasında pozitif (doğrusal) yönlü zayıf bir ilişki olduğu tespit edildi (sırasıyla $r=0,211$; $r=0,214$).

Tablo 20. Tedavi süreleri

	Ort±Ss	Med (Min-Maks)
Siklofosfamid(ay)	13,9±6,8	12 (3-38)
Azatioprin (ay)	48,8±38,4	38,5 (1-180)
Mikofenolat mofetil (ay)	32,5±25,7	23 (0-115)

Ort: Ortalama, Ss: Standart sapma, Med: Medyan, Min: Minimum, Maks: Maksimum

Siklofosfamid kullanılan hastalarda tedavi sonrası FEV1/FVC ile DLCO değerlerinin, tedavi öncesi değerlerine göre daha düşük olduğu tespit edildi (sırasıyla $p=0,037$; $p=0,019$). Tablo 21’de diğer parametreler arasında anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 21. Siklofosfamid kullanılan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bulguları arasındaki farklılıklar (n=44)

Siklofosfamid	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
FEV1	76,6±20,3	73,8±19,8	0,154
FVC	77,0±22,3	76,5±22,9	0,521
FEV1/FVC	84,6±7,4	81,8±6,7	0,037*
DLCO	58,9±17,3	51,6±22,2	0,019*

* $p<0,05$, Wilcoxon rank test

Azatiopürin kullanılan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası solunum fonksiyon testleri bulguları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 22).

Tablo 22. Azatiopürin kullanılan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bulguları arasındaki farklılıklar (n=39)

Azatiopürin	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
FEV1	77,1±18,2	79,2±21,3	0,256
FVC	80,7±18,0	83,1±20,6	0,217
FEV1/FVC	80,1±7,2	79,0±8,5	0,120
DLCO	54,2±18,1	50,7±22,0	0,143

* $p<0,05$, Wilcoxon rank test

Mikofenolat mofetil kullanılan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası solunum fonksiyon testleri bulguları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi ($p>0,05$) (Tablo 23).

Tablo 23. Mikofenolat mofetil kullanılan hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası bulguları arasındaki farklılıklar (n=55)

Mikofenolat mofetil	Tedavi Öncesi	Tedavi Sonrası	p
	Ort±Ss	Ort±Ss	
FEV1	73,5±17,9	71,8±20,5	0,489
FVC	75,3±17,9	73,4±20,9	0,721
FEV1/FVC	81,8±9,6	81,6±7,8	0,400
DLCO	46,4±18,2	47,3±17,8	0,767

* $p<0,05$, Wilcoxon rank test

Hastaların Tedavi sonrası ve tedavi öncesi FEV1, FVC, FEV1/FVC ve DLCO değerleri arasındaki değişim; Δ (Delta) değer olarak hesaplandı. Elde edilen hesaplama göre hastalara kullanılan ilaçlar ile aralarındaki farklılık incelendi. Yapılan inceleme sonucunda gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$) (Tablo 24).

Tablo 24. Hastaların delta(Δ) değerleri ile gruplar arasındaki farklılıklar

	Siklofosfamid (n=44)	Azatiopürin (n=49)	Mikofenolat mofetil (n=55)	P
	Ort $\pm$ Ss	Ort $\pm$ Ss	Ort $\pm$ Ss	
Δ FEV1	-2,56 $\pm$ 12,6	2,14 $\pm$ 11,4	-1,69 $\pm$ 9,9	0,160
Δ FVC	-0,38 $\pm$ 12,1	2,40 $\pm$ 13,9	-1,93 $\pm$ 15,2	0,378
Δ FEV1/FVC	-2,63 $\pm$ 7,8	-1,02 $\pm$ 6,6	-0,24 $\pm$ 9,4	0,675
Δ DLCO	-5,26 $\pm$ 10,9	-3,14 $\pm$ 12,6	-1,00 $\pm$ 11,3	0,241

* $p<0,05$, Kruskal Wallis, Δ : delta değeri=Tedavi sonrası-Tedavi öncesi değerler arasındaki değişim

Çalışmaya alınan hastalardan 66 hasta (%75) takipleri sırasında ortalama 8.51 $\pm$ 3.5gr Siklofosfamid tedavisi almıştır. Bu hastalardan 59'u başlangıç remisyon indüksiyon tedavisi olarak Siklofosfamid almışken, 7 hasta diğer tedavilere yanıtızsızlık nedeniyle Siklofosfamid tedavisi almıştır. Takipleri sırasında Mikofenolat mofetil tedavisi alan hasta sayısı 38 (%43) idi. Bu hastalardan 9 'u başlangıç remisyon indüksiyon tedavisi olarak MMF almışken, 18'i idame tedavisi olarak MMF almıştır. Geri kalan 11 hastada ise Azatiopürin tedavisine yanıtızsızlık nedeniyle MMF tedavisine geçilmiştir. Azatioprin tedavisi alan hasta sayısı ise 62 (%70) idi. 2 hasta takiplerinde Rituximab tedavisi almıştı.

Mikofenolat mofetil tedavisinde kalma süresi ortalama 32.5 $\pm$ 25.7 ay, Azatioprin tedavisinde kalma süresi 48.8 $\pm$ 38.4 ay olduğu gözlemlendi. Siklofosfamid tedavisinde kalma süresi ortalama 13.9 $\pm$ 6.8 aydır. Remisyon indüksiyon amaçlı 59 (%67) hastaya Siklofosfamid ve 9 (%10.2) hastaya mikofenolat mofetil tedavisi başlanmıştır. 20 (%22.7) hastaya ise başlangıç tedavisi olarak Azatiopürin tedavisi başlanmıştır. İdame tedavisi amaçlı 18 (%20.4) hastaya Mikofenolat mofetil tedavisi ve 54 (%61.3) hastaya Azatiopürin tedavisi verilmiştir. Remisyon indüksiyon amaçlı Mikofenolat mofetil tedavisi alan 3 hastada tedavi yanıtızsızlığı nedeniyle 2 hasta da Siklofosfamid ve 1 hasta da Azatiopürin tedavisine geçilmiştir. 2 (%2.2) hasta da ise idame Mikofenolat mofetil tedavisine yanıtızsızlık nedeniyle Ritüksimab tedavisine geçilmiştir (Tablo 25 ve 26).

Takiplerde idame tedavisi alan tüm hastalarda 52 kez tedaviye yanıtızsızlık ve yan etki nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığı gözlemlendi. Tedavi değişikliğinin 43

(%82.6)'nın Azatioprin tedavisine, 9 (%17.4)'unun Mikofenolat mofetil tedavisine yanıtızsızlık nedeniyle olduğu gözlemlendi.

Tablo 25. Hastalara başlanan tedavilerin değerlendirilmesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Remisyon-İndüksiyon tedavisi		
Siklofosfamid	59	67
Mikofenolat mofetil	9	10.2
Azatiopürin	20	22.7
İdame tedavi		
Mikofenolat mofetil	18	20.4
Azatiopürin	54	61.3

Remisyon indüksiyon tedavisi olarak Siklofosfamid başlanan 59 (%67) hastanın radyolojik olarak akciğer paterni 36 (%61) hastada NSİP paterninde, 21 (%35.5) hastada UIP paterninde, 1 (%1.6) hasta da Fibrotik NSİP ve 1 (%1.6) hastada Olası UIP paterninde tutulmuştur. Remisyon indüksiyon tedavisi Mikofenolat mofetil başlanan 9 hastanın 5'i (%55.5) NSİP, 1 (%11.1)'i Fibrotik NSİP ve 3 (%33.3) hastada UIP patern izlenmiştir. Başlangıç tedavisi Azatiopürin başlanan 20 (%22) hastanın radyolojik olarak akciğer paterni 16 (%80)'sı NSİP, 4 (%20) UIP paterninde izlenmiştir. Remisyon indüksiyon siklofosfamid tedavisi alan hastalara ortalama verilen doz 8,4 gram, NSİP paterninde verilen Siklofosfamid dozu ortalama 9.28 gram, UIP paternine verilen doz ise ortalama 7,16 gramdır. Remisyon indüksiyon Siklofosfamid tedavisi başlanan 59 hastadan 46 (%77) hasta diffüz SSk bu hastalara indüksiyon ortalama idame tedavisi olarak 7,9 gram Siklofosfamid tedavisi verilirken, 13 (%23) sınırlı SSk hastasına da ortalama 12,9 gram Siklofosfamid tedavisi verilmiştir. Başlangıç tedavisi olarak Azatiopürin başlanan 16 (%80) hasta NSİP paterninde bu hastalara ortalama 27,5 ay kadar tedavi almış, 4 (%20) hasta UIP paterninde de bu hastalara ortalama 66 ay kadar tedavi verilmiş. Başlangıç tedavisi azatiopürin başlanan hastalara ortalama tedavi süresi 36.6 aydır. Başlangıç tedavisi olarak Azatiopürin tedavisi başlanan 20 hastadan, 13 (%65) hasta diffüz SSk bu hastalara verilen tedavi ortalama 24,6 ayken, 7 (%35)sınırlı SSk hastasına verilen azatiopürin süresi ortalama 29,5 aydır. Remisyon indüksiyon Mikofenolat mofetil tedavisi başlanan 9 hastanın ortalama tedavi süresi 24,3 aydır. Remisyon indüksiyon MMF alan 5 (%55) NSİP paterninde akciğer tutulumu olan hastaların tedavi süresi karşılaştırıldığında ortalama 33.3 ay, 3 (%33) UIP paterni olan hastaların ortalama Mikofenolat mofetil kullanım süresi 15.5 aydır. Mikofenolat

indüksiyon idame tedavisi başlanan hastaların 6 (%66)'sı diffüz SSk'dır . Bu hastaların MMF tedavisi ortalama 22,1 ayken, 3 (%33) sınırlı SSk hastalarının ortalama süresiye 34,6 aydır (Tablo 25 ve 26).

Tablo 26. Alınan tedaviler ile akciğer radyolojik tutulum paternleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

	Sayı (n)	Yüzde (%)
Remisyon-İndüksiyon		
İndüksiyon Siklofosfamid		
Fibrotik NSİP	1	1,6
NSİP	36	61
Olası UIP	1	1,6
UIP	21	35,5
Remisyon-İndüksiyon Mikofenolat mofetil		
Fibrotik NSİP	1	11,1
NSİP	5	55,5
UIP	3	33,3

Remisyon indüksiyonu olarak Siklofosfamid alan hastalarda uip paterni (%35), Mikofenolat grubundan (%33) daha fazladır. uip paterninin tedavi dirençli grup olması nedeniyle siklofosfamid grubunun daha ağır hastaları kapsadığı şeklinde yorumlanabilir

İdame tedavisinde 54(%61.3) hastaya Azatiopürin tedavisi verilmiş. İdame tedavisi olarak 18(%20.4) hastaya Mikofenolat mofetil tedavisi verilmiş. İdame Azatiopürin başlanan hastaların ortalama tedavide kalım süresi 42.7 aydır. İdame Azatiopürin tedavisi başlanan 38(%43) hasta NSİP paterninde, ortalama tedavide kalım süresi 42.7 aydır. 16(%18.8) UIP paternindeki hasta da ortalama tedavide kalım süresi 56,07 aydır. İdame Azatiopürin verilen 42(%47) hasta da diffüz SSk hastalarının ortalama tedavide kalım süresi 71 aydır. 12(%13.6) Sınırlı SSk hastasının ortalama tedavide kalım süresi 37.9 aydır. 18 idame Mikofenolat mofetil tedavisi alan hastanın ortalama idame tedavi süresi 29.08 aydır. Bu hastaların 11'nin radyolojik görüntüsü NSİP paternidir. Bu hastaların ortalama tedavide kalım süresi 27.2 aydır. 7 hasta UIP paterni bu hastaların ortalama tedavide kalma süresi ise 31.6 aydır. İdame Mikofenolat mofetil tedavisi alan 14 hasta diffüz SSk'dır ve ortalama tedavide kalım süresi 27.1 aydır. Bu hastaların 4 tanesi sınırlı SSk'dır. Bu hastaların ortalama tedavide kalım süresi 39 aydır (Tablo 24-25).

5. TARTIŞMA

Sistemik skleroz (SSk); deri başta olmak üzere organ tutulumu ile giden kronik multisistemik bir hastalıktır. Toplumda nadir rastlanmaktadır. Bağ dokusu hastalıkları arasında en fazla akciğer tutulumu neden olan kollajen doku hastalığıdır. Akciğer tutulumu; deri, periferik damarlar ve özofagustan sonra dördüncü sırada yer almakta; mortalite ve morbiditeyi kötü yönde etkilemektedir (183).

Mortalitenin ana nedeni olan akciğer tutulumun önlenmesi sistemik skleroz tedavisindeki primer amaçlardan biridir. İnterstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon gelişimini önlemek ve/veya yavaşlatmak için birçok immün supresif ajan denenmiş ve denenmeye devam etmektedir (184, 185).

İnterstisyel akciğer hastalığı gelişmiş sistemik skleroz hastalarında literatürde onaylanmış tek immünsupresif tedavi siklofosamid tedavisidir. Günümüzde interstisyel fibrozisin önlenmesi amacıyla nintedanib ve pirfenidon gibi antifibrotiklerin, SSk-IAH'da kullanımı tartışılmaktadır (186-189). Ülkemizde ve birçok ülkede nintedanib sistemik sikleroza bağlı pulmoner fibroziste kullanım için endikasyon almıştır (190).

Sistemik skleroz hastalarında morbidite ve mortalitesi yüksek olan PAH'a erken tanı koymak önemlidir. Yapılan çalışmalarda tarama ile erken tanı konulan ve tedavi edilen hastaların, takibi sırasında klinik şüphe üzerine araştırılarak tanı konulan hastalara göre fonksiyonel kapasite açısından daha erken evrede tespit edildiği ve daha iyi prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (191). Bu nedenle tüm SSk hastaları, tanı anında ve daha sonra yıllık olarak PAH açısından taranmalıdır (192). Başlıca mortalite nedenlerinden biri olan PAH içinde kesin bir tedavi rejimi olmamakla beraber çalışmalar devam etmektedir.

Bu çalışma ile sistemik skleroz akciğer tutulumu olan hastalarda verilen immünsupresif tedavilerin birbirine üstünlüğü olup olmadığı, bu immünsupresif tedaviden hastaların ne kadar fayda gördüğü ortaya konulmaya çalışılmıştır.

Çalışmamız dahil edilme ve dışlama kriterlerimize uyan 88 hastanın bilgileri hasta dosyalarından ve otomasyon bilgisayarından veriler kaydedilerek ve istatistiksel analizler yapılarak gerçekleştirildi. Olgularımızın yaş ortalamaları $56,3 \pm 12,7$ yıl idi. Hastaların 80 (%90,9)'i kadın idi. Literatür ile benzer olarak çalışmamızda da kadın hasta oranımız

daha fazlaydı (193, 194). Yine olgularımızın yaş ortalaması da literatürdeki çoğu çalışma ile benzerdi (195, 196).

Sistemik skleroza diğer otoimmün hastalıklar eşlik edebilmektedir. SLE, sistemik skleroz, dermatomiyozit/polimiyozit, romatoid artrit gibi diğer konnektif doku hastalıkları ile birlikte görülen Sjögren hastalığına sekonder Sjögren sendromu denir (197). Çalışmamızda 7 hastada sekonder sjögren sendromu olduğunu tespit ettik. En fazla birliktelik gösteren sendromun Sjögren olması literatürdeki sonuçlarla benzerlik gösteren bir bulgumuzdu (198).

Hastalarda en sık tespit edilen otoantikor pozitiflik oranı sırasıyla 83 (% 94,3)'ünde ANA, 68 (% 77,3)'inde SCL 70 pozitifliği idi. ANA pozitifliği oranının yüksek olması beklenen bir sonuç olmakla beraber literatürle çalışmalarla uyumluydu ancak SCL 70 pozitifliği oranımız literatürdeki çalışmalarda görülen oranlardan daha fazlaydı (199-201). Bunun sebebinin merkezimizin bölgesel bir SSK takip merkezi olması ve göreceli olarak daha ağır hastaların takipte olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastaların YRBT raporları incelendiğinde en sık radyolojik paternin hastaların 56 (% 63,6)'sında non-spesifik interstisyel pnömoni paterni (NSİP) olduğunu tespit ettik. Radyolojik NSİP paterni; toraks tomografisinde yaygın peribronkovasküler dağılıma uyan buzlu cam alanlarının olduğu, retiküler kalınlaşmaların olduğu, genellikle subplevral alanın korunduğu radyolojik bir patern dir (202). NSIP öncelikle romatolojik hastalıkların akciğer tutulumlarını akla getirir (203, 204). Çalışmamız bu bağlamda literatürdeki genel görüşü desteklemekteydi.

Sistemik skleroza bağlı ölüm oranları yıllar içinde azalma göstermiş olsa da, genel popülasyona oranla hala oldukça yüksek seyretmektedir. Beş yıllık kümülatif yaşam beklentisi %74,9 ve 10 yıllık beklenti %62,5 olarak bildirilmiştir (8, 9). 1980'li yıllara kadar skleroderma renal kriz 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 tutulumdur. Bizim çalışmamızda 10 yılda 11 (%12,5) hasta exitus olmuştur. Bu hastaların exitus nedenleri sırasıyla 4 (%36,6) hasta pulmoner arteriyel hipertansiyona bağlı, 4 (%36,6) hasta akciğer

tutuluma bağı, 3(27.2) hasta COVID-19 enfeksiyonuna bağıdır. Çalışmamızda hastaların 26 (% 29,5)'sında ekokardiyografik olarak pulmoner hipertansiyon olduğu tespit edildi. Bu hastalara yapılan sağ kalp kateterizasyonu ile 19 (%21,5) hastada PAH'ı doğruladık. Çalışmamızda da EKO PAB sınır değerimizi (EKO ile mean PAB>40 mmHg) 40 mm-Hg olarak kabul ettik. Özellikle eski yıllardaki literatürdeki çalışmalarda farklı cut-off değerleri kullanılmasından dolayı SSk hastalarında PAH gelişim oranları yayımlarda değişiklik göstermektedir. Son yıllarda varılan ortak görüş ekokardiyografik olarak 40 mm/Hg nın üstündeki değerlerinin SSk hastalarında PAH olarak değerlendirilmesi şeklindedir (205, 206).

SSk hastalarında akciğer tutulumu olsun veya olmasın tüm hastalarda solunum fonksiyon testi ve karbonmonoksit difüzyon testleri ile hastaların 6 ay- 12 ay da bir değerlendirilmesi önerilmektedir. Hastalığının interstisyel alanda yapacağı patolojilerinden dolayı akciğer volümlerinin azalması ve difüzyon kapasitesinin kısıtlanması beklenmektedir.

2003 yılında yayınlanan bir makalede solunumsal olarak asemptomatik sistemik sklerozlu hastaların pulmoner fonksiyonları değerlendirilmiş; çalışmaya ortalama yaşları 45.4 ± 11.2 yıl ve ortalama hastalık süresi 3.7 ± 2.0 yıl olan 26 diffuz kutanöz sistemik sklerozlu kadın hasta ve 20 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak alınmış. Olguların pulmoner fonksiyonları kontrol grubu ile karşılaştırılmış; VC, FVC, PEF, FEF 25-75 ve MVV değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Sistemik sklerozlu hastalarda pulmoner tutulumun erken organ tutulumlarından biri olduğu öne sürülmüş ve bu açıdan kolay uygulanan, ucuz ve tekrarlanabilen pulmoner fonksiyon testinin rutin olarak kullanması önerilmiştir (207).

1992 yılında Yunanistan'da Kostopoulos ve ark. (208) yaptığı çalışmada 31 sistemik sklerozlu hasta ve 31 sağlıklı gönüllünün pulmoner fonksiyonları karşılaştırılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 28'i kadın, 3'ü erkekti. Yaş ortalaması 51.5 ± 13.4 yıl, hastalık süresi ortalama 6.4 ± 4.6 yıl idi. 20 hasta diffuz kutanöz sistemik skleroz iken 11 hasta lineer kutanöz sistemik skleroz hastasıymış. FVC, FEV1, TLC ve DLCO değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır, FEF25, RV(rezidüel volüm), FEV1/FVC değerleri arasında fark saptanmamıştır. 10 hastada (%32.2) restriktif patoloji saptanmıştır.

Gohari ve arkadaşları tarafından 2011 yılında İran’da yapılan, sistemik sklerozlu hastalarda solunum fonksiyon testleri, HRCT, DLCO ve semptomların karşılaştırıldığı çalışmada, FVC ortalama 68.41 ± 17.5 ve TLC ortalama 81.91 ± 16 olarak bulunmuş, hastaların HRCT bulguları skorlanmış ve HRCT skoru ile DLCO, FVC ve TLC arasında kuvvetli ters korelasyon saptanmıştır (209). Sistemik sklerozlu hastalarda pulmoner fonksiyonel anormalliklerinin prevalansının ve bunların semptom ve radyografi arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışmada; 34 sistemik sklerozlu hasta çalışmaya dahil edilmiş ve hastaların %41’de restriktif patern saptanmış. Hastaların %18’de difüzyon anormalliği saptanmıştır (210).

Gupta ve ark. (211) yayımladığı makalede hastaların 1/3’de statik akciğer volümlerinde değişiklik saptanırken, genel olarak literatürlerde %60-100 oranında pulmoner fonksiyon anormalliği saptanmıştır.

Bu konuyla alakalı literatürdeki ilk çalışmalardan biri olan Guttadauria ve ark. (212) SSk’lı hastaların pulmoner fonksiyonlarının değerlendirdiği çalışmaya 45 sistemik sklerozlu hasta dahil edilmiş. Hastaların pulmoner fonksiyon bulgularında %29’da restriktif, %27’de obstruktif, %42’de küçük hava yolları hastalığı tespit edilmiş. Restriktif patoloji olanlarda difüzyon kapasitesinde bozulma saptanmıştır. Küçük hava yolları patolojisi olanlar ise normal akciğer grafisine sahip olup pulmoner semptomları bulunmayan hastalardı. Bu nedenle küçük hava yolları hastalığı erken pulmoner tutulumun bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür.

Bu çalışmalar ışığında ve genel bilgilerimiz dahilinde sistemik skleroz hastalarında radyolojik bulgu olsun veya olmasın SFT ve difüzyon anomalileri olduğu bir gerçektir. Çalışmamız bulguları da genel kanıyla paralellik göstermekteydi.

Akciğer parankimal anomalilerin ve SFT anomalilerin önlenmesi veya gerilemesi amacıyla çeşitli immunsupresif tedaviler uygulanmaktadır. Literatürdeki çoğu çalışma siklofosfamid üzerine olmakla beraber diğer immunsupresiflerle alakalı çalışma sayısı azdır. Bunun çalışmamızın değerini arttırdığını düşünmekteyiz.

Behr ve arkadaşları (213) yaptıkları çalışmada, aktif alveoliti olan hastaların immunsupresif tedavi sonrası pulmoner fonksiyonlarının belirgin düzeldiğini göstermişlerdir.

2006 yılında yapılan çok merkezli, 158 akciğer tutulumu olan skleroderma hastasının dahil edildiği, çift kör, randomize plasebo kontrollü çalışmada, 79 hastaya

oral siklofosfamid ($\leq 2\text{mg/kg}$), 79 hastaya ise plasebo, 12 ay süre ile verilmiş ve sonrasında hastalar 12 ay daha takip edilmiştir. Siklofosfamid grubunda tedavi başlangıcına göre, 12. ayda FVC %4,6 artış gözlenmiştir ($p=0,007$). Siklofosfamid grubunda daha fazla yan etki görülmüş olmasına karşılık, ciddi yan etki sayısında iki grup arasında fark bulunmamıştır (156). Bu çalışmadaki hastalar yeni bir çalışmaya alınmış; 24 aylık verileri tamamlanan siklofosfamid grubundan 57, plasebo grubundan 56 hasta tekrar değerlendirilmiş, 12 aylık siklofosfamid tedavisi kesildikten sonra hastalar uygun görülen tedavilere devam etmişlerdir (214). Siklofosfamidin FVC üzerindeki etkisinin 18. aya kadar belirgin (FVC artışı %6,8; $p=0,006$) olduğu ve sonrasında etkinin azaldığı görülmüştür. 24. ay sonuçlarına 37 bakıldığında siklofosfamid ve plasebo grubu arasındaki FVC sonuç farklılıkları önemli ölçüde azalmış ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır.

Konuyla alakalı yapılmış bir meta analizde; 12 aylık siklofosfamid tedavisi alan hastalar ile plasebo veya başka bir immunsupresan ile tedavi edilen hastalar karşılaştırılmıştır. 12. aydaki FVC ortalama farkı, siklofosfamid grubu lehine olmasına karşılık, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (215).

2018 yılında Van Den Homberg ve arkadaşlarının (216) aylık intravenöz siklofosfamid tedavisi alan, akciğer tutulumlu 75 skleroderma hastasını içeren çalışmalarında; hastaların takiplerinde tedavinin 12. ayında FVC değerlerinde % 1 artış ($p=0,15$), 24. ayda %2 artış ($p=0,36$) ve 36. ayda ise %1 artış ($p=0,77$) olduğu görülmüş ancak artış miktarı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 36 ay sonra DLCO değerinde de %1,6 oranında anlamlı olmayan bir artış görülmüştür.

Başka bir çalışmada ise, 6 ay boyunca siklofosfamid indüksiyon tedavisi alan ve sonrasında 18 ay süre ile diğer immunsupresif ajanları (azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat) kullanan 30 akciğer tutulumlu skleroderma hastası değerlendirilmiştir. FVC% değerlerinde tedavinin 6. ve 24. ayında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (44). Bu çalışma primer sonlanım noktası açısından çalışmamıza en çok benzeyen çalışmaydı. DLCO% takiplerinde de anlamlı etki saptanmamıştır. Aynı grup hastanın 5 yıllık takiplerinde klinik iyileşme görüldüğü, stabil hastalık olarak devam ettiği ancak pulmoner fonksiyon parametrelerinde anlamlı düzelme olmadığı bulunmuştur.

Yine çalışmamıza benzer sonlanım noktaları içeren Daoussis ve arkadaşlarının (163) yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada rituksimab tedavisi alan 33 akciğer

tutumu olan skleroderma hastası ile konvansiyonel tedaviler (azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil) alan 18 akciğer tutulumu olan hasta çalışmaya alınmıştır. Rituksimab tedavisi alan hastaların tedavi başlangıcına göre tedavinin 12. ayında FVC'lerinde anlamlı olmayan artış gözlenmiştir ($p=0,13$). 24. ayda ise istatistiksel anlamlı artış görülmüştür ($p=0,004$). Kontrol grubunda istatistiksel anlamlı FVC değişikliği gözlenmemiştir. 2 grup karşılaştırıldığında 24 aylık FVC değerlerinde istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,06$).

Çalışmamızdaki immunsupresif ilaçlar incelendiğinde; hem siklofosfamid, hem azatiopürin hem de MMF tedavisi alan hastaları incelediğimiz bütün SFT parametrelerinde, takiplerinde düşüş olduğu tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olan sadece siklofosfamid alan hastaların DLCO ve FEV1/FVC düzeyi olduğu tespit edildi. Yukarda bahsettiğimiz çalışmalarla benzer şekilde hiçbir immunsupresif ilacın uzun dönemde solunumsal fonksiyonel kaybı önleyemediğini gözlemledik. Bu üç immunsupresif ilacın karşılaştırmalı analizlerinde istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$) Siklofosfamid alan grupta düşüşün daha fazla olması ise bu grupta tedaviye dirençli alt grup olan uıp paterninin daha fazla olmasına bağlı olabileceği şeklinde yorumlanabilir.

Takiplerde idame tedavisi alan tüm hastalarda 52 kez tedaviye yanıtızlık ve yan etki nedeniyle tedavi değişikliği yapıldığı gözlemlendi. Tedavi değişikliğinin 43 (%82.6)'nın Azatioprin tedavisine, 9 (%17.4)'unun Mikofenolat mofetil tedavisine yanıtızlık nedeniyle olduğu gözlemlendi.

Güncel yayınlarda sistemik skleroz hastalarının akciğer tutulumu tedavisinde mikofenolat mofetil tedavisinin siklofosfamid tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle günlük pratikte indüksiyon tedavisi olarak mikofenolat mofetil tedavisi birinci basamak tedavi olarak kullanılabilir. İdame tedavisi olarak ise azatioprin ve mikofenolat mofetil tedavisi kullanılabilir.

Bizim çalışmamızda hastalarımızın %75'i siklofosfamid tedavisi almışken, %43'i mikofenolat mofetil tedavisi almıştı. Mikofenolat mofetil tedavisinin SSk akciğer tutulumunda kullanılması yakın bir tarihte klinik pratiğimize girmiştir. Mikofenolat mofetil tedavisi alan hasta sayısının düşük olmasının nedeni hastalarımızın çoğunluğunun uzun hastalık süresine sahip olmasıydı. Tedavi başlandığı dönemde

MMF tedavisinin geri ödenmesinin SGK (Sosyal Güvenlik Kurumu) tarafından yapılmamaktaydı.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu:

- 1- Çalışmamız retrospektif olarak planlanmıştı. Bu bazı verilere ulaşamamıza ve ayrıntılı veri oluşturmamıza neden olmuştu.
- 2- Çalışmamız tek merkezliydi ve az sayıda hasta sayısı ile gerçekleştirilmişti.
- 3- 6 dakika yürüme testleri sonuçları hastane otomasyon sistemlerinde olmadığı ve bazı hasta dosyalarında bulunamadığı için egzersiz kapasitelerini içeren analiz yapamamış olmamız çalışmamızın dezavantajıydı.



6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

- 1- Çalışmaya sistemik skleroz akciğer tutulumu tanısı olan 88 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları $56,3 \pm 12,7$ yıl, 80 (% 90,9)'i kadın idi. 19 (% 21,6) hastanın sigara kullandığı tespit edildi.
- 2- Hastalarda en sık rastlanan ek hastalıklar sırasıyla; 29 (% 53,7)'unda HT, 20 (% 37)'sinde Astımdı.
- 3- Olguların HRCT raporları incelendiğinde; akciğer paterni dağılımı hastalarda en sık sırasıyla 56 (% 63,6)'sında NSİP, 28 (% 31,8)'inde UIP, 2 (% 2,3)'sinde Fibrotik NSİP, 1 (% 1,1)'inde Olası UIP olduğu tespit edildi.
- 4- Otoantikör pozitiflikleri incelendiğinde; en sık tespit edilen pozitiflik oranı sırasıyla 83 (% 94,3)'ünde ANA, 68 (% 77,3)'inde SCL 70, 13 (% 14,8)'ünde SSA, 9 (% 10,2)'unda Sentromer, 8 (% 9,1)'inde RF, 3 (% 3,4)'ünde anti-SSB, 3 (% 3,4)'ünde RNP, 2 (% 1,1)'sinde CCP, 1 (% 1,1)'inde Anti-dsDNA, 1 (% 1,1)'inde ise anti-JO olduğu gözlemlendi.
- 5- Hastaların 26 (% 29,54)'sında pulmoner hipertansiyon olduğu tespit edildi.
- 6- SFT ve DLCO ölçümleri incelendiğinde hem siklofosfamid, hem azatiopürin hem de MMF tedavisi alan hastaların incelediğimiz bütün SFT parametrelerinde, takiplerinde düşüş olduğu tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı olan sadece siklofosfamid alan hastaların DLCO ve FEV1/FVC düzeyi olduğu tespit edildi ($p < 0,05$). Bu düşüş siklofosfamid grubunda daha ağır tutulum paterni gözlenmesinden kaynaklanabilir.
- 7- Hastaların Tedavi sonrası ve tedavi öncesi FEV1, FVC, FEV1/FVC ve DLCO değerleri arasındaki değişim; Δ (Delta) değer olarak hesaplandı. Elde edilen hesaplamaya göre hastalara kullanılan ilaçlar ile aralarındaki farklılık incelendi. Yapılan inceleme sonucunda gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$)
- 8- Hastaların pulmoner arter basıncı değeri ile Sedim ve AKC tanı süresi arasında pozitif (doğrusal) yönlü zayıf bir ilişki olduğu tespit edildi (sırasıyla $r=0,211$; $r=0,214$).

Sonuç olarak; Sistemik skleroz daha öncede bahsedildiği gibi morbiditesi ve mortalitesi oldukça yüksek olan bir hastalıktır. Özellikle pulmoner tutulumun

mortalitede büyük rol oynamasından dolayı pulmoner açıdan tanı, tarama ve tedavi çok önemlidir. Literatürde sistemik sklerozun akciğer tutulumu ile alakalı fikir birliğinin olmaması, konuyla alakalı az sayıda çalışma olması bu tez konusunun ortaya çıkışının ana nedeniydi. Üç ilacın karşılaştırmalı analizlerinde anlamlı farklılık bulamamış olmamızın hasta sayımızın az olmasından dolayı olmuş olabilir. Sistemik skleroz akciğer tutulumunun tedavisi için uluslararası düzeyde kabul görmüş tedavi algoritmaları olması gerektiğini, bu nedenle bu konuyla alakalı çok sayıda randomize kontrollü çalışma yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.



7. KAYNAKLAR

1. **LeROY EC, Medsger Jr TA.** Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *Journal of Rheumatology*. **2001**; 28(7):1573-6.
2. **Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK.** The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. **2011**; 6:509-37.
3. **Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J.** Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier, **2008**.
4. **Ranque B, Mouthon L.** Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. **2010**; 9(5):311-8.
5. **Wells AU.** Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *La Presse Médicale*. **2014**; 43(10):329-43.
6. **Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P.** Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical Epidemiology*. **2019**; 11:257.
7. **Distefano G, Fanzone L, Palermo M, Tiralongo F, Cosentino S, Inì C, et al.** HRCT patterns of drug-induced interstitial lung diseases: a review. *Diagnostics*. **2020**; 10(4):244.
8. **Coghlan JG, Wolf M, Distler O, Denton CP, Doelberg M, Harutyunova S, et al.** Incidence of pulmonary hypertension and determining factors in patients with systemic sclerosis. *European Respiratory Journal*. **2018**; 51(4).
9. **MacGregor A, Canavan R, Knight C, Denton C, Davar J, Coghlan J, et al.** Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology*. **2001**; 40(4):453-9.
10. **Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al.** EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Annals of the rheumatic diseases*. **2009**; 68(5):620-8.
11. **Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells GA, et al.** Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane database of systematic reviews*. **1998**; 2.

12. **Highland KB, Distler O, Kuwana M, Allanore Y, Assassi S, Azuma A, et al.** Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. **2021**; 9(1):96-106.
13. **Maher TM, Mayes MD, Kreuter M, Volkmann ER, Aringer M, Castellvi I, et al.** Effect of Nintedanib on Lung Function in Patients With Systemic Sclerosis– Associated Interstitial Lung Disease: Further Analyses of a Randomized, Double- Blind, Placebo- Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatology*. **2021**; 73(4):671-6.
14. **Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al.** Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. **2017**; 76(8):1327-39.
15. **Johnson S, Granton J.** Pulmonary hypertension in systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus. *European Respiratory Review*. **2011**; 20(122):277-86.
16. **Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al.** Recommendations for screening and detection of connective tissue disease–associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis & Rheumatism*. **2013**; 65(12):3194-201.
17. **Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, Seip M, Bitter H, Wallenius M, et al.** Tracking impact of interstitial lung disease in systemic sclerosis in a complete nationwide cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **2019**; 200(10):1258-66.
18. **Cottin V, Brown KK.** Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory Research*. **2019**; 20(1):1-10.
19. **Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al.** Systemic sclerosis. *Nature reviews Disease primers*. **2015**; 1(1):1-21.
20. **LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger T, et al.** Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of rheumatology*. **1988**; 15(2):202-5.
21. **Abraham D, Krieg T, Distler J, Distler O.** Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology*. **2006**; 48(3):3-7.
22. **Mayes MD.** Scleroderma epidemiology. *Rheumatic Disease Clinics*. **2003**; 29(2):239-54.

23. **Englert H, Brennan P, McNeil D, Black C, Silman A.** Reproductive function prior to disease onset in women with scleroderma. *The Journal of Rheumatology*. **1992**; 19(10):1575-9.
24. **Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, Smith EA, Harper FE, Nussbaum AI, et al.** Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1989**; 32(8):998-1006.
25. **Chen K, See A, Shumack S.** Epidemiology and pathogenesis of scleroderma. *Australasian journal of dermatology*. **2003**; 44(1):1-7.
26. **Laing TJ, Gillespie BW, Toth MB, Mayes MD, Gallavan Jr RH, Burns CJ, et al.** Racial differences in scleroderma among women in Michigan. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1997**; 40(4):734-42.
27. **Sclerosis PC.** Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. **1980**; 23(5):581-90.
28. **Magro CM, Nuovo G, Ferri C, Crowson AN, Giuggioli D, Sebastiani M.** Parvoviral infection of endothelial cells and stromal fibroblasts: a possible pathogenetic role in scleroderma. *Journal of cutaneous pathology*. **2004**; 31(1):43-50.
29. **Farina A, Cirone M, York M, Lenna S, Padilla C, McLaughlin S, et al.** Epstein–Barr virus infection induces aberrant TLR activation pathway and fibroblast–myofibroblast conversion in scleroderma. *Journal of Investigative Dermatology*. **2014**; 134(4):954-64.
30. **Radić M, Kaliterna DM, Radić J.** Helicobacter pylori infection and systemic sclerosis—is there a link? *Joint Bone Spine*. **2011**; 78(4):337-40.
31. **Yong WC, Upala S, Sanguankeo A.** Helicobacter pylori infection in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Exp Rheumatol*. **2018**; 36(4):168-74.
32. **Sakkas LI.** New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity*. **2005**; 38(2):113-6.
33. **Pandey JP, LeRoy EC.** Current Comment: Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1998**; 41(1):10-5.

34. **Briggs D, Vaughan R, Welsh K, Myers A, Black C.** Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *The Lancet*. **1991**; 338(8768):661-2.
35. **Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD.** Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **2001**; 44(6):1359-62.
36. **Allanore Y, Wipff J, Kahan A, Boileau C.** Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*. **2007**; 74(6):577-83.
37. **Arnett FC.** HLA and autoimmunity in scleroderma (systemic sclerosis). *International reviews of immunology*. **1995**; 12(2-4):107-28.
38. **Arnett FC, Gourh P, Shete S, Ahn CW, Honey RE, Agarwal SK, et al.** 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*. **2010**; 69(5):822-7.
39. **Adigun R, Goyal A, Bansal P, Hariz A.** Systemic Sclerosis (CREST syndrome) StatPearls. *Treasure Island (FL)*. **2020**.
40. **McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA.** Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *International archives of occupational and environmental health*. **2010**; 83(7):763-9.
41. **Nietert PJ, Silver RM.** Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Current opinion in rheumatology*. **2000**; 12(6):520-6.
42. **Finch WR, Rodnan GP, Buckingham RB, Prince R, Winkelstein A.** Bleomycin-induced scleroderma. *The Journal of rheumatology*. **1980**; 7(5):651-9.
43. **De Angelis R, Bugatti L, Cerioni A, Del Medico P, Filosa G.** Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clinical rheumatology*. **2003**; 22(1):49-52.
44. **Dospinescu P, Jones GT, Basu N.** Environmental risk factors in systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology*. **2013**; 25(2):179-83.
45. **Jimenez SA, Artlett CM.** Microchimerism and systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology*. **2005**; 17(1):86-90.

46. **Wooten M.** Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *Southern medical journal*. **2008**; 101(1):59-62.
47. **Zeineddine N, El Khoury L, Mosak J.** Systemic sclerosis and malignancy: a review of current data. *Journal of Clinical Medicine Research*. **2016**; 8(9):625.
48. **Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola- Rosen L.** Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis & Rheumatism*. **2010**; 62(9):2787-95.
49. **Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE.** Pathogenesis of systemic sclerosis. *Frontiers in immunology*. **2015**; 6:272.
50. **Derk CT, Jimenez SA.** Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmunity reviews*. **2003**; 2(4):181-91.
51. **Gilbane AJ, Denton CP, Holmes AM.** Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells. *Arthritis research & therapy*. **2013**; 15(3):1-9.
52. **Özgen M, SS K.** Sklerodermanın etiyopatogenezi ve güncel tedavisi. *Fırat Üniv Sağ Bil Tıp Derg*. **2010**; 24(1):69-76.
53. **Chizzolini C.** T cells, B cells, and polarized immune response in the pathogenesis of fibrosis and systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology*. **2008**; 20(6):707-12.
54. **White B, Yurovsky VV.** Oligoclonal expansion of V delta 1+ gamma/delta T-cells in systemic sclerosis patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **1995**; 756:382-91.
55. **Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME.** The immunobiology of systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier, **2008**.
56. **Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD.** Mechanisms of disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nature clinical practice Rheumatology*. **2006**; 2(12):679-85.
57. **Reveille J, Solomon D.** American College of Rheumatology, Ad Hoc Committee on Immunological Testing Guidelines. Evidence based guidelines for the use of immunologic laboratory tests: anti-centromere, Scl-70 and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum*. **2003**; 49(3):399-412.

58. **Hamaguchi Y.** Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *The Journal of dermatology*. **2010**; 37(1):42-53.
59. **Ho KT, Reveille JD.** The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. **2003**; 5(2):1-14.
60. **Fertig N, Domsic RT, Rodriguez- Reyna T, Kuwana M, Lucas M, Medsger Jr TA, et al.** Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: A new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Care & Research*. **2009**; 61(7):958-65.
61. **Fett N.** Scleroderma: nomenclature, etiology, pathogenesis, prognosis, and treatments: facts and controversies. *Clinics in dermatology*. **2013**; 31(4):432-7.
62. **Czirjak L, Foeldvari I, Müller-Ladner U.** Skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*. **2008**; 47(5):44-5.
63. **Tyndall A, Fistarol S.** The differential diagnosis of systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology*. **2013**; 25(6):692-9.
64. **Sharp CA, Akram Q, Hughes M, Muir L, Herrick AL.** Differential diagnosis of critical digital ischemia in systemic sclerosis: report of five cases and review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier, **2016**.
65. **Herrick AL.** The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nature Reviews Rheumatology*. **2012**; 8(8):469-79.
66. **Wigley FM, Herrick AL, Flavahan NA.** Raynaud's phenomenon: a guide to pathogenesis and treatment: Springer, **2014**.
67. **Jinnin M.** Mechanisms of skin fibrosis in systemic sclerosis. *The Journal of dermatology*. **2010**; 37(1):11-25.
68. **Khanna D, Furst DE, Clements PJ, Allanore Y, Baron M, Czirjak L, et al.** Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *Journal of scleroderma and related disorders*. **2017**; 2(1):11-8.
69. **Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, et al.** Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. **1995**; 22(7):1281-5.

70. **Derneği TR.** Romatoloji Atlası, 2011.
71. **Derk CT, Rasheed M, Spiegel JR, Jimenez SA.** Increased incidence of carcinoma of the tongue in patients with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. **2005**; 32(4):637-41.
72. **Davidson A, Russell C, Littlejohn G.** Assessment of esophageal abnormalities in progressive systemic sclerosis using radionuclide transit. *The Journal of Rheumatology*. **1985**; 12(3):472-7.
73. **Cohen S, Laufer I, Snape Jr WJ, Shiau Y-F, Levine GM, Jimenez S.** The gastrointestinal manifestations of scleroderma: pathogenesis and management. *Gastroenterology*. **1980**; 79(1):155-66.
74. **Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, Black CM, Denton CP, et al.** Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut*. **2006**; 55(3):388-94.
75. **Rose S, Young MA, Reynolds JC.** Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterology Clinics of North America*. **1998**; 27(3):563-94.
76. **Leighton JA, Valdovinos MA, Pemberton JH, Rath DM, Camilleri M.** Anorectal dysfunction and rectal prolapse in progressive systemic sclerosis. *Diseases of the colon & rectum*. **1993**; 36(2):182-5.
77. **Hamel-Roy J, Devroede G, Arhan P, Tétreault L, Duranceau A, Ménard HA.** Comparative esophageal and anorectal motility in scleroderma. *Gastroenterology*. **1985**; 88(1):1-7.
78. **Sallam H, McNearney T, Chen JZ.** Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Alimentary pharmacology & therapeutics*. **2006**; 23(6):691-712.
79. **Chiou AWH, Lin JK, Wang FM.** Anorectal abnormalities in progressive systemic sclerosis. *Diseases of the colon & rectum*. **1989**; 32(5):417-21.
80. **Hinds JP, Wald A.** Colonic and anorectal dysfunction associated with multiple sclerosis. *American Journal of Gastroenterology (Springer Nature)*. **1989**; 84(6).
81. **Cen X, Feng S, Wei S, Yan L, Sun L.** Systemic sclerosis and risk of cardiovascular disease: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Medicine*. **2020**; 99(47).

82. **Steen VD, Medsger TA.** Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **2000**; 43(11):2437-44.
83. **Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA.** Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Annals of the rheumatic diseases*. **2011**; 70(1):104-9.
84. **Ranque B, Authier F-J, Le-Guern V, Pagnoux C, Berezne A, Allanore Y, et al.** A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. *Annals of the rheumatic diseases*. **2009**; 68(9):1474-7.
85. **Armstrong G, Whalley G, Doughty R, Gamble G, Flett S, Tan P, et al.** Left ventricular function in scleroderma. *Rheumatology*. **1996**; 35(10):983-8.
86. **McWhorter IV JE, LeRoy EC.** Pericardial disease in scleroderma (systemic sclerosis). *The American journal of medicine*. **1974**; 57(4):566-75.
87. **Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y.** Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. **2012**; 51(6):1017-26.
88. **Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich A-B, Medsger Jr TA, Lucas M, Michet CJ, et al.** Mortality in systemic sclerosis: an international meta-analysis of individual patient data. *The American journal of medicine*. **2005**; 118(1):2-10.
89. **Penn H, Howie A, Kingdon E, Bunn C, Stratton R, Black C, et al.** Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM: An International Journal of Medicine*. **2007**; 100(8):485-94.
90. **Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Bérezné A, Agard C, Mehrenberger M, et al.** Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. **2008**; 67(1):110-6.
91. **Mouthon L, Bussone G, Bérezné A, Noël L-H, Guillevin L.** Scleroderma renal crisis. *The Journal of rheumatology*. **2014**; 41(6):1040-8.
92. **Brandt KD, Krey PR.** Chalky joint effusion. *Arthritis & Rheumatism*. **1977**; 20(3):792-6.

93. **Medsger TA.** Progressive systemic sclerosis: skeletal muscle involvement. *Clinics in Rheumatic Diseases.* **1979**; 5(1):103-13.
94. **Clements PJ, Furst DE, Campion DS, Bohan A, Harris R, Levy J, et al.** Muscle disease in progressive systemic sclerosis. Diagnostic and therapeutic considerations. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology.* **1978**; 21(1):62-71.
95. **Clements PJ.** Systemic sclerosis (scleroderma) and related disorders: clinical aspects. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology.* **2000**; 14(1):1-16.
96. **Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y.** Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology.* **2012**; 51(8):1347-56.
97. **Walker U, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al.** 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.* **2007**; 66(6):754-63.
98. **van Laar JM, Stolk J, Tyndall A.** Scleroderma Lung. *Drugs.* **2007**; 67(7):985-96.
99. **Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA.** Natural history of mild-moderate pulmonary hypertension and the risk factors for severe pulmonary hypertension in scleroderma. *The Journal of Rheumatology.* **2006**; 33(2):269-74.
100. **Jacobsen S, Halberg P, Ullman S, Høier-Madsen M, Petersen J, Mortensen J, et al.** A longitudinal study of pulmonary function in Danish patients with systemic sclerosis. *Clinical rheumatology.* **1997**; 16(4):384-90.
101. **Garber S, Wells A, Dubois R, Hansell D.** Enlarged mediastinal lymph nodes in the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *The British journal of radiology.* **1992**; 65(779):983-6.
102. **Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölzleitner D, Burghuber OC, et al.** Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology.* **1990**; 176(3):755-9.
103. **Steen V.** Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases.* **2003**; 62(2):97-9.
104. **Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P.** Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical epidemiology.* **2019**; 257-73.

105. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*. **2004**; 232(2):560-7.
106. Qiu M, Nian X, Pang L, Yu P, Zou S. Prevalence and risk factors of systemic sclerosis- associated interstitial lung disease in East Asia: A systematic review and meta- analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. **2021**; 24(12):1449-59.
107. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M, Group CSR. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis care & research*. **2012**; 64(4):519-24.
108. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen- Kim TD, Maurer B, Jordan S, et al. Brief report: pulmonary function tests: high rate of false- negative results in the early detection and screening of scleroderma- related interstitial lung disease. *Arthritis & rheumatology*. **2015**; 67(12):3256-61.
109. Benan M, Hande I, Gul O. The natural course of progressive systemic sclerosis patients with interstitial lung involvement. *Clinical rheumatology*. **2007**; 26(3):349-54.
110. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study. *Modern rheumatology*. **2016**; 26(4):588-93.
111. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, Dusser D, Dinh-Xuan A, Abitbol V, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *European Respiratory Journal*. **2010**; 35(1):112-7.
112. Mcnearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Care & Research*. **2007**; 57(2):318-26.
113. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest*. **2008**; 134(3):601-5.
114. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne JV, Hague CJ, Leipsic J, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest*. **2014**; 146(2):422-36.
115. Ramirez A, Varga J. Pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Treatments in respiratory medicine*. **2004**; 3(6):339-52.

116. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, Sitbon O, Berezne A, Guillevin L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest*. **2009**; 136(5):1211-9.
117. Hoca NT, Yurdakul AS. Kollajen doku hastalıklarında akciğer tutulumu. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi*. **2004**; 52(2):189-98.
118. Racz H, Mehta S. Dyspnea due to pulmonary hypertension and interstitial lung disease in scleroderma: room for improvement in diagnosis and management. *The Journal of Rheumatology*. **2006**; 33(9):1723-5.
119. Simeon C, Armadans L, Fonollosa V, Solans R, Selva A, Villar M, et al. Mortality and prognostic factors in Spanish patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. **2003**; 42(1):71-5.
120. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1986**; 29(4):515-24.
121. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on expert consensus documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *Journal of the American college of cardiology*. **2009**; 53(17):1573-619.
122. Hoeper MM, Ghofrani H-A, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary hypertension. *Deutsches Ärzteblatt International*. **2017**; 114(5):73.
123. Schoenfeld SR, Castellino FV. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics*. **2015**; 41(2):237-48.
124. Grutters J, Du Bois R. Genetics of fibrosing lung diseases. *European Respiratory Journal*. **2005**; 25(5):915-27.
125. Diot E, Boissinot E, Asquier E, Guilmot J-L, Lemarié E, Valat C, et al. Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis. *Chest*. **1998**; 114(6):1623-9.
126. Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *Journal of thoracic imaging*. **2007**; 22(2):120-4.

127. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Black CM, Du Bois RM. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *American Review of Respiratory Disease*. **2012**.
128. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*. **2006**; 33(9):1789-801.
129. systemic sclerosis lung manifestations [Available from: <https://radiopaedia.org/articles/scleroderma-pulmonary-manifestations-1>.
130. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **2006**; 55(4):598-602.
131. Şişmanlar T. Solunum Fonksiyon Testleri.
132. Joven BE, Escribano P, Andreu JL, Loza E, Jimenez C, de Yébenes MJG, et al.. 2013 ACR/EULAR systemic sclerosis classification criteria in patients with associated pulmonary arterial hypertension. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, Elsevier, **2018**.
133. Trad S, Amoura Z, Beigelman C, Haroche J, Costedoat N, Boutin LTHD, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **2006**; 54(1):184-91.
134. Steen VD, Owens GR, Fino GJ, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1985**; 28(7):759-67.
135. Scheja A, Akesson A, Wollmer P, Wollheim F. Early pulmonary disease in systemic sclerosis: a comparison between carbon monoxide transfer factor and static lung compliance. *Annals of the rheumatic diseases*. **1993**; 52(10):725-9.
136. Vandecasteele E, De Pauw M, De Keyser F, Decuman S, Deschepper E, Piette Y, et al. Six-minute walk test in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Cardiology*. **2016**; 212:265-73.
137. Society AT. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS)*. **2000**.

138. Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC, Cerqueira EM, Leme Jr CA, Marques-Neto JF, et al. Six-minute walk test for the evaluation of pulmonary disease severity in scleroderma patients. *Chest*. **2007**; 131(1):217-22.
139. Johnson MJ, Close L, Gillon SC, Molassiotis A, Lee PH, Farquhar MC. Use of the modified Borg scale and numerical rating scale to measure chronic breathlessness: a pooled data analysis. *European Respiratory Journal*. **2016**; 47(6):1861-4.
140. Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Systemic sclerosis sine scleroderma: demographic, clinical, and serologic features and survival in forty- eight patients. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **2000**; 43(2):444-51.
141. Le Gouellec N, Duhamel A, Perez T, Hachulla AL, Sobanski V, Faivre JB, et al. Predictors of lung function test severity and outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *PLoS One*. **2017**; 12(8):181692.
142. Matucci-Cerinic M, Steen V, Nash P, Hachulla E. The complexity of managing systemic sclerosis: screening and diagnosis. *Rheumatology*. **2006**; 48(3):8-13.
143. Molberg Ø, Hoffmann-Vold AM. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: progress in screening and early diagnosis. *Current Opinion in Rheumatology*. **2016**; 28(6):613-8.
144. Jacobsen S, Halberg P, Ullman S. Mortality and causes of death of 344 Danish patients with systemic sclerosis (scleroderma). *British journal of rheumatology*. **1998**; 37(7):750-5.
145. Hesselstrand R, Scheja A, Åkesson A. Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Annals of the rheumatic diseases*. **1998**; 57(11):682-6.
146. Bryan C, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *Rheumatology*. **1995**; 35(11):1122-6.
147. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Siozos C, Tsamandouraki K, Alexiou GA, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier, **2005**.
148. Abu-Shakra M, Lee P. Mortality in systemic sclerosis: a comparison with the general population. *The Journal of rheumatology*. **1995**; 22(11):2100-2.

149. Altman RD, Medsger Jr TA, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1991**; 34(4):403-13.

150. Mayes MD, Lacey JV, Beebe- Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **2003**; 48(8):2246-55.

151. Teixeira L, Servettaz A, Mehrenberger M, Noel LH, Guillevin L, Mouthon L. Scleroderma renal crisis. *Presse Medicale* (Paris, France: 1983). **2006**; 35(12):1966-74.

152. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Annals of the rheumatic diseases*. **2007**; 66(7):940-4.

153. Chwieśko S, Sierakowski S, Kowal-Bielecka O. Causes of death of patients with systemic sclerosis. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*. **2006**; 21(124):341-4.

154. Steen VD, Powell DL, Medsger TA. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1988**; 31(2):196-203.

155. Koenig M, Dieudé M, Senécal JL. Predictive value of antinuclear autoantibodies: the lessons of the systemic sclerosis autoantibodies. *Autoimmunity reviews*. **2008**; 7(8):588-93.

156. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *New England Journal of Medicine*. **2006**; 354(25):2655-66.

157. Atilla N, Çetin GY. Evaluation of mean platelet volume before and after cyclophosphamide treatment in systemic sclerosis associated interstitial lung disease. *Journal of Surgery and Medicine*. **2020**; 4(8):682-4.

158. Davas E, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis P. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clinical rheumatology*. **1999**; 18(6):455-61.

159. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double- blind, placebo- controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **2006**; 54(12):3962-70.

160. Naidu G, Sharma SK, Adarsh M, Dhir V, Sinha A, Dhooria S, et al. Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Rheumatology International*. **2020**; 40(2):207-16.

161. Vita SD, Zaja F, Sacco S, Candia AD, Fanin R, Ferraccioli G. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis & Rheumatism*. **2002**; 46(8):2029-33.

162. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz- Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double- blind, placebo- controlled, dose- ranging trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **2006**; 54(5):1390-400.

163. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G, Antonopoulos I, Markatseli TE, Simopoulou T, et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier, **2017**.

164. Frech T, Walker AE, Barrett-O'Keefe Z, Hopkins PN, Richardson RS, Wray DW, et al. Systemic sclerosis induces pronounced peripheral vascular dysfunction characterized by blunted peripheral vasoreactivity and endothelial dysfunction. *Clinical rheumatology*. **2015**; 34:905-13.

165. Lee S, Rubin L. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *Journal of internal medicine*. **2005**; 258(3):199-215.

166. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Novel therapeutic perspectives in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respiratory Soc*, **2003**; 193-4.

167. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galiè N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *New England Journal of Medicine*. **2002**; 346(12):896-903.

168. Lee AJ, Chiao TB, Tsang MP. Sildenafil for pulmonary hypertension. *Annals of Pharmacotherapy*. **2005**; 39(5):869-84.

- 169. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, Rubin LJ, Barst RJ, Galiè N, et al.** Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *The Journal of Rheumatology*. **2007**; 34(12):2417-22.
- 170. Galiè N, Denton CP, Dardi F, Manes A, Mazzanti G, Li B, et al.** Tadalafil in idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension (PAH) compared to PAH associated with connective tissue disease. *International Journal of Cardiology*. **2017**; 235:67-72.
- 171. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, Lechtzin N, Khair R, Kolb TM, et al.** Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2015**; 192(9):1102-10.
- 172. Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, et al.** Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Annals of the rheumatic diseases*. **2017**; 76(7):1219-27.
- 173. Jansa P, Pulido T.** Macitentan in pulmonary arterial hypertension: a focus on combination therapy in the SERAPHIN trial. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. **2018**; 18:1-11.
- 174. Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani HA, et al.** Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. **2018**; 18:37-47.
- 175. Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani H-A, Grimminger F, He JG, Riemekasten G, et al.** Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. *Annals of the Rheumatic Diseases*. **2017**; 76(2):422-6.
- 176. Steen VD, Lanz Jr JK, Conte C, Owens GR, Medsger TA.** Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1994**; 37(9):1290-6.
- 177. Várai G, Earle L, Jimenez SA, Steiner RM, Varga J.** A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *The Journal of Rheumatology*. **1998**; 25(7):1325-9.
- 178. Silver RM.** Clinical problems: the lungs. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. **1996**; 22(4):825-40.

179. Kuwana M, Ogura T, Makino S, Homma S, Kondoh Y, Saito A, et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial. *Modern Rheumatology*. **2021**; 31(1):141-50.
180. Wollin L, Distler JH, Denton CP, Gahlemann M. Rationale for the evaluation of nintedanib as a treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. **2019**; 4(3):212-8.
181. Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *New England Journal of Medicine*. **2019**; 380(26):2518-28.
182. Kuwana M, Azuma A. Nintedanib: new indication for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Modern Rheumatology*. **2020**; 30(2):225-31.
183. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2008**; 177(11):1248-54.
184. Adler S, Huscher D, Siegert E, Allanore Y, Czirják L, DelGaldo F, et al. Systemic sclerosis associated interstitial lung disease-individualized immunosuppressive therapy and course of lung function: results of the EUSTAR group. *Arthritis research & therapy*. **2018**; 20(1):1-12.
185. Volkmann ER, Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, et al. Changes in plasma CXCL4 levels are associated with improvements in lung function in patients receiving immunosuppressive therapy for systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Arthritis research & therapy*. **2016**; 18(1):1-9.
186. Acharya N, Sharma SK, Mishra D, Dhooria S, Dhir V, Jain S. Efficacy and safety of pirfenidone in systemic sclerosis-related interstitial lung disease-a randomised controlled trial. *Rheumatology international*. **2020**; 40(5):703-10.
187. Udwadia ZF, Mullerpattan JB, Balakrishnan C, Richeldi L. Improved pulmonary function following pirfenidone treatment in a patient with progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society*. **2015**; 32(1):50.
188. Xiao H, Zhang Gf, Liao Xp, Li Xj, Zhang J, Lin H, et al. Anti- fibrotic effects of pirfenidone by interference with the hedgehog signalling pathway in patients with systemic sclerosis- associated interstitial lung disease. *International Journal Of Rheumatic Diseases*. **2018**; 21(2):477-86.
189. Duarte AC, Santos MJ, Cordeiro A. Anti-fibrotic nintedanib-a new opportunity for systemic sclerosis patients? *Clinical Rheumatology*. **2018**; 37(4):1123-7.

- 190. Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, Bernstein EJ, Kazerooni EA, Roth MD, et al.** Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease: How to Incorporate Two Food and Drug Administration–Approved Therapies in Clinical Practice. *Arthritis & Rheumatology*. **2022**; 74(1):13-27.
- 191. Humbert M, Yaici A, de Groote P, Montani D, Sitbon O, Launay D, et al.** Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long- term survival. *Arthritis & Rheumatism*. **2011**; 63(11):3522-30.
- 192. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al.** Diagnosis of pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. **2019**; 53(1).
- 193. Barnes J, Mayes MD.** Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Current opinion in rheumatology*. **2012**; 24(2):165-70.
- 194. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C.** Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. **2018**; 32(2):223-40.
- 195. Medsger JR TA, Masi AT.** Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Annals of Internal Medicine*. **1971**; 74(5):714-21.
- 196. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyrén O.** Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer*. **1995**; 76(5):910-4.
- 197. Govoni M, Padovan M, Rizzo N, Trotta F.** CNS involvement in primary Sjögren’s syndrome. *CNS drugs*. **2001**; 15(8):597-607.
- 198. Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, Sibilia J, Guillemin L, Gottenberg JE, et al.** Sjögren’s syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology*. **2007**; 46(2):321-6.
- 199. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ.** Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. **2013**; 12(3):340-54.
- 200. Steen VD.** Autoantibodies in systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, Elsevier, **2005**.
- 201. Kayser C, Fritzler MJ.** Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions. *Frontiers in immunology*. **2015**; 6:167.

202. **Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, Lynch DA.** Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. *Radiographics*. **2009**; 29(1):73-87.
203. **Fischer A, Meehan RT, Feghali-Bostwick CA, West SG, Brown KK.** Unique characteristics of systemic sclerosis sine scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest*. **2006**; 130(4):976-81.
204. **Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al.** Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2005**; 171(6):632-8.
205. **Morales-Cárdenas A, Pérez-Madrid C, Arias L, Ojeda P, Mahecha MP, Rojas-Villarraga A, et al.** Pulmonary involvement in systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews*. **2016**; 15(11):1094-108.
206. **Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RM, Brida M, et al.** 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *European heart journal*. **2022**; 43(38):3618-731.
207. **Marcisz C, Kucharz EJ, Brzezińska-Wcisło L, Kotulska A, Jonderko G.** Pulmonary functional abnormalities in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *European Journal of Internal Medicine*. **2003**; 14(3):162-5.
208. **Kostopoulos C, Rassidakis A, Sfikakis PP, Antoniadis L, Mavrikakis M.** Small airways dysfunction in systemic sclerosis: a controlled study. *Chest*. **1992**; 102(3):875-81.
209. **Gohari MK, Gharibdoost F, Parastandechehr G, Salehian P.** Assessments of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis. **2011**.
210. **Spagnolatti L, Zoia M, Volpini E, Convertino G, Fulgoni P, Corsico A, et al.** Pulmonary function in patients with systemic sclerosis. *Monaldi Archives for Chest Disease= Archivio Monaldi per le Malattie del Torace*. **1997**; 52(1):4-8.
211. **Gupta D, Aggarwal A, Sud A, Jindal S.** Static lung mechanics in patients of progressive systemic sclerosis without obvious pulmonary involvement. *Indian Journal Of Chest Diseases And Allied Sciences*. **2001**; 43(2):97-102.
212. **Guttadauria M, Ellman H, Emmanuel G, Kaplan D, Diamond H.** Pulmonary function in scleroderma. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. **1977**; 20(5):1071-9.

- 213. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, Meurer M, Krombach F, König G, et al.** Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **1996**; 154(2):400-6.
- 214. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al.** Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. **2007**; 176(10):1026-34.
- 215. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL.** Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis research & therapy*. **2008**; 10(5):1-9.
- 216. Van den Hombergh W, Simons S, Teesselink E, Knaapen-Hans H, van den Hoogen F, Fransen J, et al.** Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a retrospective open-label study: influence of the extent of inflammation on pulmonary function. *Clinical rheumatology*. **2018**; 37(10):2715-22.