

T.C. KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALARINDA BAĞ DOKU
HASTALIKLARININ AYIRICI TANISINDA KLİNİK
BULGULARLA LABORATUVAR BELİRTEÇLERİN ROLÜNÜN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra Nur ÖZDEMİR

Trabzon-2025

**İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALARINDA BAĞ DOKU
HASTALIKLARININ AYIRICI TANISINDA KLİNİK
BULGULARLA LABORATUVAR BELİRTEÇLERİN ROLÜNÜN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**COMPARISON OF THE ROLE OF CLINICAL FINDINGS
AND LABORATORY MARKERS IN THE DIFFERENTIAL
DIAGNOSIS OF CONNECTIVE TISSUE DISEASES IN
INTERSTITIAL LUNG PATIENTS**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kübra Nur ÖZDEMİR

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Olcay AYÇİÇEK

Trabzon-2025

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim hayatım boyunca bilgi ve deneyimleriyle yolumu aydınlatan ve bu tez sürecinde bana destek olan başta tez hocalarım Prof. Dr. Tevfik ÖZLÜ ve Dr. Öğr. Üyesi Olcay Ayçiçek olmak üzere KTÜ Göğüs Ailesine ve çalışma arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde koşulsuz sevgileri, sabırları ve destekleri ile güç kaynağım olan sevgili annem, babam ve kardeşime,

Bu süreçte beni daima motive eden, varlığı, anlayışı ve sevgisiyle tanıştığımız günden beri karşılaştığımız tüm zorlukları el ele aşmamı sağlayan sevgili yol arkadaşım, eşim Dr. Arif Talha ÖZDEMİR'e,

Sonsuz teşekkürlerimle. İyi ki varsınız.

Dr. Kübra Nur ÖZDEMİR

ÖZET

Amaç: Bu çalışma, bağ doku hastalıklarına sekonder interstisyel akciğer hastalığı (BDH-İAH) tanısı alan hastalarda klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların tanısal süreçteki rollerini karşılaştırmak, hasta alt gruplarındaki belirgin özellikleri tanımlamak ve erken tanıya katkı sunabilecek göstergeleri belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Bu araştırma, tek merkezli, prospektif ve kesitsel tasarımlı bir klinik gözlem çalışması olarak planlandı. 2023-2025 yılları arasında KTÜ Göğüs Hastalıkları, Romatoloji ve İmmünoloji birimlerine interstisyel akciğer hastalığı ön tanısı ile başvuran, daha önce BDH-İAH tanısı almamış 18 yaş üstü yapılan power analiz doğrultusunda 147 hasta ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalarda demografik özellikler, solunumsal ve sistemik semptomlar, fizik muayene bulguları, otoantikör profilleri, solunum fonksiyon testleri, 6 dakika yürüme testi ve toraks BT sonuçları değerlendirildi. BDH tanısı, ilgili uzmanlık birimlerinin konsültasyonu ile klinik ve serolojik kriterlere göre belirlendi. Veriler istatistiksel testler ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Hastaların ortalama yaşı $64,6 \pm 10,8$ olup %59,9'u kadındı. En sık BDH tanısı undiferansiye bağ doku hastalığı saptandı. En sık solunumsal semptom öksürük (%65,3) ve efor dispnesi (%60,5) olarak bulundu; fizik muayenede velcro ral %53,7 oranında izlendi. En sık görülen klinik bulgu artralji/artrit (%72,1) saptandı. Toraks BT'de en sık bulgu retikülasyon ve interlobüler/interseptal kalınlaşma (%78,2) olup lezyonlar çoğunlukla bazal yerleşimliydi (%51). Hastaların ANA pozitifliği (%75,5) en yaygın laboratuvar bulgusu olarak öne çıktı. Öncesinde BDH tanısı olan hastalar sıklıkla asemptomatikti; bu grupta RF, anti-CCP, anti-SSA/SSB pozitifliği ve eklem bulguları anlamlı derecede yüksekti. Öncesinde BDH tanısı olmayan hastalarda ANA, anti-SM/RNP, ACE ve total IgE pozitifliğinin yüksek olması bu hasta grubunda subklinik otoimmünite olasılığını destekledi. Solunumsal açıdan asemptomatik hastalarda RF ve anti-CCP pozitifliği daha yüksekti; semptomatiklerde ise anti-SM/RNP pozitifliği anlamlıydı. Klinik bulgularla laboratuvar bulgular karşılaştırıldığında; efor dispnesi ile RF, ENA Panel KU2; alopesi ile anti-SCL 70;

eklemde ağrısız şişlik ile anti-SM/RNP ve CRP; eklem deformitesi ile anti-SM/RNP; raynaud ile ANA, anti-CENP-B, CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. Radyolojik bulgular ile klinik bulgular değerlendirildi: retikülasyon/interseptal kalınlaşma ile tırnak deformitesi, velcro ral, eklem deformitesi; bal peteği ile velcro ral, tırnak deformitesi; traksiyon bronşektazisi ile cilt kalınlaşması, velcro ral varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Laboratuvar belirteçleri ile tomografi paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. BDH tanı gruplarında RF ve anti-CCP pozitifliği RA hastalarında belirgin olarak yüksekti; ANA pozitifliği ise UBDH grubunda, anti-CENP-B SS grubunda en yüksek oranda görüldü.

Sonuç

Bu çalışma, BDH-İAH hastalarında tanı sürecinin yalnızca solunumsal semptomlara dayanamayacağını, klinik ve laboratuvar bulguların, otoantikörlerin ve radyolojik paternlerin birlikte değerlendirilmesinin gerekli olduğunu göstermiştir. Özellikle RF, anti-CCP, ANA ve anti-SM/RNP gibi otoantikörlerin erken veya asemptomatik pulmoner tutulumla ilişkili olabileceği, bu hastaların daha yakından izlenmesi gerektiği belirlenmiştir. Radyolojik bulguların klinik bulgularla anlamlı ilişki göstermesi toraks BT bulgularının tanıdaki temel rolünü desteklemektedir. Çalışmanın sonuçları, BDH-İAH fenotiplerinin daha iyi anlaşılması için çok merkezli ve uzunlamasına araştırmalara ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler

Bağ doku hastalığı, interstisyel akciğer hastalığı, bağ doku hastalığına sekonder interstisyel akciğer hastalığı, otoantikör

SUMMARY

Objective: The aim of this study was to compare the roles of clinical, laboratory, and radiological findings in the diagnostic process of connective tissue disease–associated interstitial lung disease (CTD-ILD), to characterize distinguishing features across patient subgroups, and to identify potential indicators that may contribute to earlier diagnosis.

Materials and Methods: This single-center, prospective, cross-sectional observational study included 147 consecutive patients over 18 years of age who presented with a preliminary diagnosis of interstitial lung disease to the Departments of Pulmonology, Rheumatology, and Immunology at Karadeniz Technical University between 2023 and 2025, none of whom had a prior diagnosis of CTD-ILD. Demographic characteristics, respiratory and systemic symptoms, physical findings, autoantibody profiles, pulmonary function tests, six-minute walk test results, and thoracic CT findings were evaluated. CTD diagnoses were established based on clinical and serological criteria through multidisciplinary consultation. Data were analyzed using appropriate statistical methods.

Results: The mean age of the patients was 64.6 ± 10.8 years, and 59.9% were women. Undifferentiated connective tissue disease was the most common CTD subtype. The most frequent respiratory symptoms were cough (65.3%) and exertional dyspnea (60.5%; velcro crackles 53.7%), while arthralgia/arthritis (72.1%) was the most prevalent clinical manifestation. Thoracic CT most commonly revealed reticulation and interlobular/interseptal thickening (78.2%), predominantly with basal distribution (51%). ANA positivity (75.5%) was the most frequent laboratory abnormality. Patients with a prior CTD diagnosis were often asymptomatic and exhibited significantly higher rates of RF, anti-CCP, anti-SSA/SSB positivity and joint involvement. In contrast, patients without a prior CTD diagnosis more frequently showed ANA, anti-SM/RNP, ACE, and total IgE positivity, suggesting possible subclinical autoimmunity. Among asymptomatic patients, RF and anti-CCP positivity were more common, whereas anti-Sm/RNP positivity was associated with symptomatic status. Several significant associations were found between clinical and laboratory findings, as well as between radiological and clinical findings; however, no

significant correlations were observed between laboratory markers and radiological patterns. RF and anti-CCP positivity were highest among patients with rheumatoid arthritis, ANA positivity predominated in the UCTD group, and anti-CENP-B was most frequent in systemic sclerosis.

Conclusion: This study demonstrates that the diagnostic evaluation of CTD-ILD cannot rely solely on respiratory symptoms; instead, clinical findings, laboratory markers, autoantibody profiles, and radiological patterns must be assessed collectively. Autoantibodies such as RF, anti-CCP, ANA, and anti-SM/RNP may be associated with early or asymptomatic pulmonary involvement, indicating the need for closer monitoring of these patients. The significant correlation between radiological and clinical findings underscores the central role of thoracic CT in diagnosis. The findings highlight the need for multicenter and longitudinal studies to better define CTD-ILD phenotypes.

Keywords: Connective tissue disease, interstitial lung disease, connective tissue disease–associated interstitial lung disease, autoantibodies

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
KISALTMALAR DİZİNİ	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tanım.....	2
2.2.Sınıflama.....	2
2.3.Epidemiyoloji.....	3
2.4.Bağ Doku Hastalığı Akciğer Tutulumu	4
2.4.1. Sistemik Skleroz (SS)	4
2.4.2. Romatoid Artrit (RA).....	5
2.4.3. Sjögren Sendromu (SjS).....	5
2.4.4. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE).....	6
2.4.5. Miks Bağ Doku Hastalığı	6
2.4.6. Otoimmun İnterstisyel Pnömoni (IPAF)	7

2.4.7.	Undiferansiye Bağ Doku Hastalığı (UBDH).....	7
2.4.8.	Ankilozan Spondilit (AS)	8
2.5.	Patogenez.....	8
2.5.1.	Genetik	9
2.5.2.	Çevresel Faktörler	9
2.5.3.	İmmunolojik	10
2.6.	İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Tanısal Yaklaşım	10
2.7.	Klinik ve Fizik Muayene Bulguları	11
2.8.	Laboratuvar	12
2.9.	Solunum Fonksiyon Testi	12
2.10.6	Dakika Yürüme Testi (6DKYT).....	12
2.11.	Radyoloji.....	13
2.12.	Ekokardiyografi (EKO) Bulguları	14
2.13.	Histopatoloji	15
2.14.	Tedavi.....	16
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	18
3.1.	Araştırma Tipi ve Yeri	18
3.2.	Araştırma Metodu.....	18
3.3.	İstatistiksel Analiz	19
4.	BULGULAR..	20

5.TARTIşMA.....	44
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	54
7.KAYNAKÇA.....	58



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İnterstisyel Akciğer Hastalıkları ve İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler Sınıflaması	3
---	---



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Bağ Dokusu Hastalıklarında Görülen İnterstisyel Akciğer Hastalığı Modellerinin Özeti.....	14
Tablo 2. BDH ilişkili İAH’da Görülen Histopatolojik Paternler	15
Tablo 3. 2023 ACR ve CHEST Kılavuzu BDH-İAH Tedavi Önerileri	17
Tablo 4. Demografik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler	20
Tablo 5. Hastalık tanılarına ait dağılımlar	21
Tablo 6. Göğüs hastalıkları poliklinik başvuru semptomları, mesleki ve çevresel maruziyet parametreleri, klinik bulgular ve komorbiditeler	22
Tablo 7. Toraks BT bulguları ve pozitif laboratuvar bulguları.....	23
Tablo 8. Ekokardiyografi bulguları ve akciğer fonksiyonlarına ait tanımlayıcı istatistikler	25
Tablo 9. Öncesinde bağ doku hastalığı varlığı ile göğüs hastalıkları polikliniğine başvuru semptomları, klinik bulgular ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkinin incelenmesi.	27
Tablo 10. Solunumsal açıdan asemptomatik ve semptomatik hastalarla laboratuvar bulguları arasındaki ilişkilerin incelenmesi	29
Tablo 11. Göğüs hastalıkları polikliniğine başvuru semptomları ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişkilerin incelenmesi	30
Tablo 12. Klinik bulgular ile laboratuvar bulgular arasındaki ilişkilerin incelenmesi ...	32
Tablo 13. Klinik bulgulara göre toraks BT bulgularının karşılaştırılması	37
Tablo 14. Toraks BT bulguları ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması	39
Tablo 15. Bağ doku hastalığı tanıları ile pozitif laboratuvar bulguları ve klinik bulgular arasındaki ilişkilerin incelenmesi	41

KISALTMALAR DİZİNİ

6DYT: 6 Dakika Yürüme Testi

AS: Ankilozan Spondilit

BAL: Bronkoalveoler Lavaj

BDH: Bağ Doku Hastalığı

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CRP: C-Reaktif Protein

DAD: Diffüz Alveolar Hasar

DIP: Deskuamatif İntersisyal Pnömoni

EKO: Ekokardiyografi

ESH: Eritrosit Sedimentasyon Hızı

FEV1: 1. Saniyede Zorlu Ekspirasyon Volümü

FVC: Zorlu Vital Kapasite

GÖRH: Gastroözefageal Reflü Hastalığı

IPAF: Otoimmün İnterstisyal Pnömoni

İAH: İnterstisyal Akciğer Hastalığı

IIM: İdiyopatik İnflamatuar Myopati

IIP: İdiyopatik İnterstisyal Pnömoni

IPF: İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

LIP: Lenfositik İnterstisyal Pnömoni

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NGS: Yeni Nesil Dizileme

NSIP: Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni

OP: Organize Pnömoni

PCT: Prokalsitonin

PDGF: Platelet Derived Growth Factor

PGE2: Prostaglandin E2

PM/DM: Polimiyozit/Dermatomyozit

RA: Romatoid Artrit

RA-İAH: Romatoid Artrit İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

RB: Respiratuar Bronşiyolit

SFT: Solunum Fonksiyon Testi

SjS: Sjögren Sendromu

SLE: Sistemik Lupus Eritematozis

SLE-İAH: Sistemik Lupus Eritematozus İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

SpO2: Oksijen Saturasyonu

SS: Sistemik Skleroz

SS-İAH: Sistemik Skleroz İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

TLC: Total Akciğer Kapasitesi

UBDH: Undiferansiye Bağ Doku Hastalığı

UIP: Olağan İntertisyel Pnömoni

VATS: Video Yardımlı Torakoskopik Cerrahi

YÇBT: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) akciğeri diffüz olarak etkileyen, akciğer parankiminde inflamasyon, fibrozis ve yapısal bozulmaya neden olan, akut ya da kronik seyirli bir grup hastalıktır (1,2). Bağ dokusu hastalıkları (BDH), interstisyel akciğer hastalıklarının sık rastlanan nedenleri arasında yer alır. Bu bağ dokusu hastalıkları arasında sistemik skleroz (SS), romatoid artrit (RA), polimiyozit/dermatomiyozit (PM/DM), sjögren sendromu (SjS), sistemik lupus eritematozus (SLE), undiferansiye bağ dokusu hastalığı ve miks bağ doku hastalığı yer almaktadır (3). İAH tanısının konulduğu sırada hastaların büyük çoğunluğunda bağ dokusu hastalığına özgü tanı koyduracak bulgular mevcuttur ancak %25 gibi bir oranda bağ doku hastalığı ayırıcı tanısında kullanılan klinik ve serolojik bulgular tanısal değildir (4). Bu nedenle İAH'a ait klinik ve radyolojik görünümle başvuran hastalarda BDH'nin ayırıcı tanısının yapılması rutin bir adımdır. Bu amaçla hem BDH klinik bulguları sorgulanmakta; hem de BDH laboratuvar belirteçleri çalışılmakta ve romatoloji/immünoloji konsültasyonu ile süreç tamamlanmaktadır. İAH veya BDH akciğer tutulumu olguların tümünde görülmemektedir. İAH ile birlikte olan veya İAH bulunmayan BDH'de klinik bulguların ve laboratuvar belirteçlerin pozitifliğinin farklılaşma olasılığı vardır. Literatürde İAH'da BDH'nin klinik bulgularının ve laboratuvar belirteçlerinin ayırıcı tanıdaki rolünü ortaya koyan veriler kısıtlıdır. Çalışmamızda yeni tanı alan bağ doku hastalığına sekonder interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda tanı sürecinde klinik ve laboratuvar bulguların rolünün karşılaştırılmasını amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

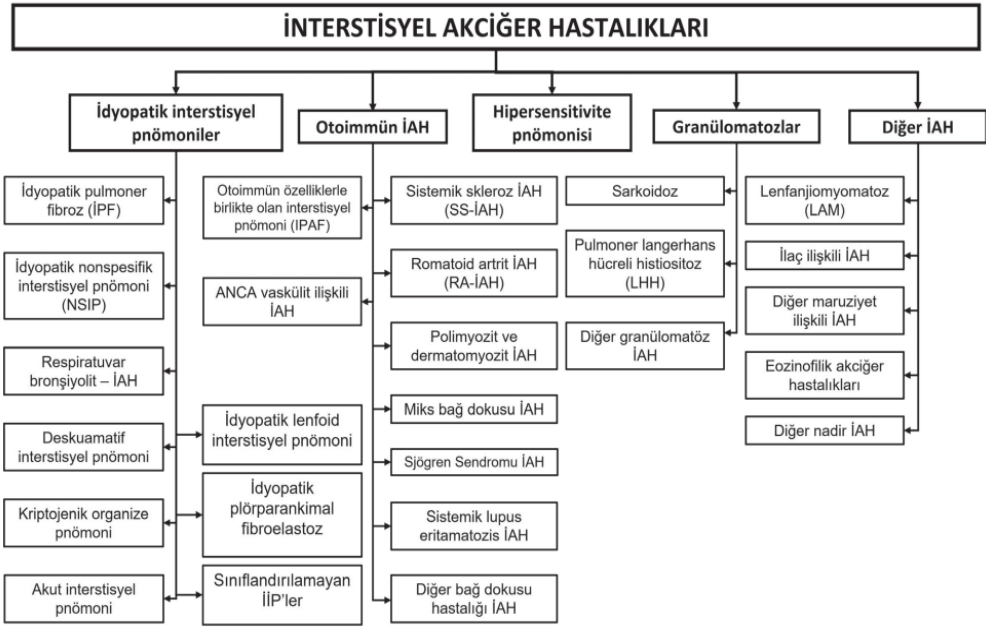
2.1. Tanım

İnterstisyel akciğer hastalığı, akciğer parankiminin inflamasyonu ve/veya fibrozisi ile karakterize, 200'den fazla farklı hastalığı kapsayan büyük bir hastalık grubudur, bu kapsamda İAH tanımı, bir şemsiye terimdir (5–7). Hastalık seyrinde interstisyuma ek olarak hava yolları, vasküler yapılar ve plevra da etkilenebilir (8).

2.2. Sınıflama

İAH, şimdiye kadar pek çok kez sınıflandırılmıştır. Genellikle bu sınıflandırmalar klinik, etyolojik ve histopatolojik özelliklere göre yapılmıştır (9).

İAH, tanımlanabilir bir etiyolojisi olanlar ve olmayanlar [İdiyopatik İnterstisyel Pnömoni (IIP)] olarak sınıflandırılır. İAH'ın en yaygın olarak tanımlanan nedenleri; organik veya inorganik tozlara çevresel veya mesleki maruziyetler, ilaç veya radyasyona bağlı akciğer hasarı iken hastalık olarak bağ doku hastalıkları ve sarkoidoz öne çıkmaktadır (10).



Şekil 1. İnterstisyel akciğer hastalıkları ve idiyopatik interstisyel pnömoniler sınıflaması (11,12)

2.3. Epidemiyoloji

Mevcut epidemiyolojik veriler, yaş, cinsiyet, etnik köken ve coğrafi bölgeler arasında interstisyel akciğer hastalıklarının insidansında geniş bir çeşitlilik olduğunu göstermektedir (6).

İnterstisyel akciğer hastalığının genel yaygınlığının 100.000 kişide 6,3-76,0 vaka olduğu tahmin edilmektedir (13). Nonspesifik interstisyel pnömoni ve BDH-İAH vakalarının %50'den fazlası orta yaş ve üstü (40-60 yaş) kadınlarda görülmektedir. ABD'de 2019 yılında yapılan bir çalışmada romatoid artrit ilişkili interstisyel akciğer hastalığının (RA-İAH) prevalansının 10 yıllık dönemde 100.000 kişide 3,2 ila 6 vaka arasında ve insidansının 100.000 kişide 2,7 ila 3,8 vaka arasında değiştiği gösterilmiş (14). ABD'de 2021 yılında SS hastaları ile yapılan bir başka çalışmada 100.000 kişi-yıl başına sistemik skleroz ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (SS-İAH) için insidansı 4,3 olarak saptanmıştır (15).

Ülkemizde 2007-2009 yılları arasında Türk Toraks Derneği tarafından yapılan, 2245 hastanın dahil edildiği epidemiyolojik çalışmada İAH insidansı 100.000'de 25,8 saptanmıştır. Bu çalışmada sarkoidoz tüm olguların yaklaşık 1/3'ü ile en sık görülen hastalıktır. BDH ise %9,2'dir (%4,3 RA, %3,2 SS, %0,9 SjS, %0,4 SLE, %0,3 PM/DM) (16).

Ülkemizde 2022 yılında 1070 hasta ile yapılan bir çalışmada 132 hastada (%13,1) bağ doku hastalığı saptanmıştır (17).

İnterstisyel akciğer hastalığına ilişkin epidemiyolojik verilerin yorumlanması, hastalık kodlamasındaki sınırlamalar, çalışma yöntemlerindeki farklılıklar ve bölgeler arasında sağlık hizmetlerine erişimin ve elektronik sağlık kayıtlarının kullanımının değişkenliği nedeniyle karmaşıktır (6).

2.4. Bağ Doku Hastalığı Akciğer Tutulumu

Bağ dokusu hastalıkları, bağışıklık sisteminin aracılık ettiği multiorgan tutulumu ile seyreden sistemik otoimmün hastalıklar grubu olarak tanımlanır. Tüm BDH'lerin İAH'a dönüşme şansı vardır, ancak sistemik skleroz, romatoid artrit, idiyopatik inflamatuvar miyopatiler (IIM), sjögren sendromu, mikst BDH ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarda risk daha yüksektir (18). İAH genellikle BDH tanısı konulduktan sonra veya eş zamanlı olarak teşhis edilir. Bazen İAH, BDH'nin ilk belirtisi olabilir (19).

2.4.1. Sistemik Skleroz (SS)

Sistemik skleroz, otoimmünite, vaskülopati ve fibrozis ile karakterize, kollajen birikimine bağlı olarak kalınlaşmış ve sklerotik cilt lezyonları ile prezente olan bir hastalıktır (20,21).

Akciğer tutulumu yaygın bir komplikasyondur (tahmini oran %80) ve morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir (22). Solunumsal açıdan efor dispnesi ve egzersiz intoleransı en yaygın şikayetlerdir, bu bulgular akciğer tutulumuna veya pulmoner hipertansiyona sekonder olabilir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), SS'de İAH modelini ve kapsamını belirlemede önemli bir rol oynar. En yaygın tutulum tipi, nonspesifik interstisyel pnömonidir (NSIP) (23), %30 vakada olağan interstisyel pnömoni (UIP) paterni de görülebilmektedir (24). Bu hastalarda Anti-SCL 70 antikor pozitifliği, İAH gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadır (25). Tedavide kortikosteroidler, immunsupresif ilaçlar, antifibrotikler kullanılır (21).

2.4.2. Romatoid Artrit (RA)

RA, primer olarak sinovyal eklemleri tutan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İAH, RA'nın en sık görülen ve ciddi komplikasyonlarından biridir ve ölüm sebeplerinin %10-20'sini oluşturur (26). Pulmoner prezentasyonlarının içinde İAH en sık görülen paterndir (27). Hastaların %20'sinde, pulmoner tutulum eklem semptomları başlamadan ortaya çıkabilir (28). Diğer BDH- İAH gruplarından farklı olarak UIP en sık görülen paterndir (29). RA ilişkili İAH tedavisinde genellikle kortikosteroidler ve immünsüpresif ilaçlar kullanılmaktadır, tedavide kullanılan metotreksat, leflunomid gibi ilaçlar pulmoner toksisiteyle ilişkilendirilmiştir, bu durumda RA ilişkili İAH ile ilaca bağlı İAH ayrımının yapılması önem taşımaktadır (30).

2.4.3. Sjögren Sendromu (SjS)

Ağız ve göz kuruluşuna neden olan ve ekzokrin bezlerin lenfositik inflamasyonu ile karakterize bir hastalıktır. Kadınlarda daha sık görülür (21). SjS'de akciğer tutulumu gibi ekstraplandüler tutulumlar olabilir. SjS'li hastaların %9 ila

%20'sinde akciğer tutulumu görülür (31) ve en sık İAH olarak karşımıza çıkar. En sık gözlenen İAH paterni non-spesifik interstisyel pnömonidir. Çoğu durumda SjS ilişkili İAH hafif seyreder ve kendi kendini sınırlar (32). Veriler sınırlı olmasına rağmen, kortikosteroidler semptomları olan ve progresif seyreden hastalarda birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (20).

2.4.4. Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)

SLE, kutanöz, nefrolojik, nörolojik, hematolojik, kas-iskelet sistemi bulguları ve pulmoner bulgularla kendini gösteren multisistemik otoimmün bir hastalıktır (20). SLE'de akciğer tutulumu, diğer bağ dokusu hastalıklarına kıyasla daha az görülür. İAH nadirdir ve SLE'nin ilk belirtisi olması daha da nadirdir. NSIP, SLE'de en sık görülen paternidir; organize pnömoni (OP), lenfositik interstisyel pnömoni (LIP) ve UIP görülebilen diğer paternlerdir. Hafif-orta dereceli SLE-İAH formları, orta dozda steroidler ve azatioprin veya mikofenolat mofetil ile tedavi edilir (33).

2.4.5. Miks Bağ Doku Hastalığı

Miks bağ doku hastalığı, SLE, SS ve miyozitin özelliklerinden oluşan, anti-U1-RNP antikorunun varlığı ile karakterize bir overlap sendromudur (20). Pulmoner tutulum, mikst BDH'nin belirgin bir özelliğidir. Pulmoner tutulum hastaların çoğunda (%85) görülmektedir (21,34). Kortikosteroidler, mikofenolat mofetil, azatioprin ve rituksimab bu hastalar için olası tedavi seçenekleridir (35).

2.4.6. Otoimmün İnterstisyel Pnömoni (IPAF)

Altta yatan bir otoimmün bozukluğu düşündüren belirtiler, semptomlar ve serolojik anormallikler sergileyen ancak tanımlanmış BDH'lerin herhangi biri için tüm tanı kriterlerini karşılamayan hastaları belirtmek için kullanılır.

IPAF, genellikle kadınlarda ve yaşamın 30 ila 50 yaş arasındaki döneminde görülür (36). Vakaların %20-40'ında belirli bir bağ dokusu hastalığına evrilme eğilimi gösterirken, kalan kısmında farklılaşmamış halde kalabilir (37). Avrupa Solunum Derneği (ERS) ve Amerikan Torasik Derneği (ATS) Bağ Dokusu Hastalığı İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığının Farklılaşmamış Formları Görev Gücü, 2015 yılında bir fikir birliği terminolojisi ve tanımı sağlama ve araştırmayı teşvik etme amacıyla IPAF adı altında tanı kriterleri oluşturmuştur (38). Bu hasta grubunda, izlemin nasıl yapılacağı, tedaviye nasıl yön verileceği konusunda net bir yol haritası henüz oluşmamıştır (39).

2.4.7. Undiferansiye Bağ Doku Hastalığı (UBDH)

Undiferansiye bağ dokusu hastalığı; sistemik otoimmün bir hastalığın klinik ve serolojik özelliklerini taşımasına rağmen, belirli bir bağ dokusu hastalığının sınıflama kriterlerini tam olarak karşılamayan bir tablo olarak tanımlanır (40). Bu nedenle, genellikle dışlama tanısı olarak değerlendirilir. UBDH, kadınlarda ve 3.-5. dekada daha sık görülür (39). Bu hastalarda genellikle hafif düzeyde klinik bulgular ve tek bir otoantikor varlığı görülür; hastalık takibinde çoğu zaman uzun dönemde stabil seyir gösterir. Tanımlanmış bir bağ dokusu hastalığına ilerleme oranı, hastalığın başlangıcından sonraki ilk beş yıl içinde en yüksektir; bu oran zamanla azalma eğilimindedir (40). Tedavide nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroid, hidroksiklorokin, şiddetli semptomu olanlarda ise immunsupresif ajanlar kullanılabilir.

2.4.8. Ankilozan Spondilit (AS)

Ankilozan spondilit, aksiyel iskeleti ve eklemleri tutan, kronik seyirli sistemik bir inflamatuvar hastalıktır. En sık genç erkeklerde görülür. Hastalık genellikle yavaş gelişen bel ağrısı ve tutuklukla ortaya çıkar, hastalığın elli beş yaşından sonra başlaması oldukça nadir görülür. AS'li hastalarda akciğer tutulumu nadir olmakla birlikte, YÇBT uygulamalarının yaygınlaşmasıyla akciğer parankim değişikliklerinin daha sık ve daha erken evrede saptandığı görülmüştür (39). Pulmoner tutulum, hastalığın ileri evresinde görülen apikal plevra kalınlaşması ve bu kalınlaşmanın hemen altında pulmoner apikal fibroz oluşumu şeklindedir (41). Bu bulgular genellikle asemptomatiktir ve spesifik bir tedavi gerektirmez.

2.5. Patogenez

Tüm iç organlar arasında akciğerler dış ortama eşsiz bir şekilde maruz kalır. Yetişkinler günde yaklaşık 8000 L hava solur ve bu da 75 m²'lik bir alveolar yüzey alanı ile etkileşime girer. Ortam havası kirleticiler, mikroorganizmalar ve oksidanlar dahil olmak üzere çok sayıda mikropartikül içerir ve bunların hepsi alveolar epitelyumun hassas yapısına doğrudan zarar verme kapasitesine sahiptir. Çoğu interstisyel akciğer hastalığı inflamasyon, fibrozis veya başlangıçtaki inflamasyonun fibrozise ilerlemesiyle karakterizedir (6).

İnterstisyel akciğer hastalıkları klinik seyir, tedavi ve prognoz açısından birbirinden farklılık gösterse de temelde benzer patofizyolojik mekanizmalarla ortaya çıkmaktadır. BDH-İAH akciğer tutulumunun en şiddetli formlarından biridir ve özellikle akciğer etkilenen tek organ olduğunda veya akciğer hasarı ekstrapulmoner bulgulardan önce meydana geldiğinde idiyopatik interstisyel pnömonilerle benzer olabilir (örn. IPF) (42). Tüm BDH-İAH gruplarında patogenez genetik, çevresel ve immünolojik risk faktörleri arasındaki etkileşimleri içerir.

2.5.1. Genetik

Yeni nesil dizileme (NGS) uygulanması, BDH-İAH geliştirme riski ve daha kötü prognoz ile ilişkili olan bir dizi genetik lokusun tanımlanmasına yol açmıştır.

Nadir telomerle ilişkili varyantlar olan TERT, TERC, PARN veya RTEL1'e sahip hastalar, IPF'den, BDH-İAH'a kadar değişen çeşitli pulmoner fibrozis formları sergiler (43).

BDH-İAH olmayan kontrollerle karşılaştırıldığında, MUC5B minör alel frekansının sıklığı BDH-İAH'da, özellikle RA-İAH alt grubunda daha yüksektir (44), ve bu durum, MUC5B'nin BDH-İAH patogeneğinde yer aldığını ve terapötik bir hedef olabileceğini desteklemektedir.

RA-İAH hastalarında, 2017'de yapılan bir çalışmada TTR, RTL1, PARN veya SFTPC mutasyonlarının varlığı ortaya koyulmuştur (45).

Yapılan birkaç çalışmada CTGF (aynı zamanda CCN2 olarak da bilinir, bağ dokusu büyüme faktörünü kodlar), CD247 ve IRF5 dahil olmak üzere bir dizi genetik lokusun SS-İAH duyarlılığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (46–49).

2.5.2. Çevresel Faktörler

Enfeksiyonlar, toksik maddeler, gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH), ilaçlar, çevresel kimyasallar ve tütün dumanı dahil olmak üzere birçok çevresel faktör inflamatuvar akciğer hasarıyla ilişkilidir (50–54).

Sigara dumanının BDH-İAH üzerine etkisi net bilinmese de yapılan çalışmalarda sigaraya maruz kalan kişilerde RA gelişme riskinin daha yüksek olduğu ve yatkın kişilerde sigara içmenin anti-CCP antikorlarının üretimini artırabileceği gösterilmiştir (55). Özellikle, yoğun sigara içen SS hastalarında amfizem yaygınlığının arttığı ve sağ kalımın azaldığı kaydedilmiştir (56,57).

600'den fazla ilacın ciddi akciğer hasarına neden olduğu bildirilmiştir. Klinik olarak, ilaç ilişkili İAH olan hastaları diğer interstisyel pnömonilerden ayırt etmek zordur. Anti-romatizmal ilaç kaynaklı İAH da klinikte karşımıza çıkmaktadır. Klinisyenler, halihazırda bağ doku hastalığı olan bir hastada İAH geliştiğinde ya da hastalık progrese olduğunda bunun ilaç kaynaklı mı yoksa bağ doku hastalığına sekonder akciğer tutulumu mu olduğunu belirlemekte zorlanmaktadır.

Bu hasta grubunda kullanılan penisilamin, sülfasalazin, takrolimus, metotreksat (MTX), leflunomid, anti-TNF, anti-CD20, NSAİİ ilaçlar ilaç ilişkili İAH açısından risk teşkil etmektedir (58–65).

2.5.3. İmmunolojik

Genetik yatkınlığı olan bireylerde BDH-İAH gelişiminde, alveollerde tekrarlayan hasarlar ve yetersiz rejenerasyon süreçleri temel rol oynar. Bu olaylar, akciğer fibrozisinin ortaya çıkmasında anahtar etkenlerdendir. Alveolar yapının hasar görmesiyle birlikte inflamatuvar hücreler ve fibroblastlar interstisyel ve alveoler bölgelere göç eder. Bu hücrelerin aktive olması, ekstraselüler matriks bileşenlerinin artmış sentezine yol açar. Bu dengenin bozulması, kollajen üretiminin artmasıyla sonuçlanır ve bu da akciğer dokusunda anormal kollajen birikimine neden olur (66).

Epitel ve mezenkimal hücrelerle birlikte hem doğuştan gelen hem de kazanılmış bağışıklık sistemi unsurları, hastalık sürecini destekleyen uygun bir mikrosistem oluşturur (67). Tüm bu etkileşimler, uzun süreli inflamasyon, fonksiyonel akciğer dokusunun kademeli kaybı, bağ dokusunun onun yerini alması ilerleyici fibrozise yol açan bir zincirleme süreci tetikler.

2.6. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarına Tanısal Yaklaşım

İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanısında nihai karar için klinik, radyolojik ve patolojik bilgilerin multidisipliner değerlendirme ile bütünleştirilmesi gerekir.

İAH, bazen BDH'nin ilk belirtisi olabilir veya kesin bir BDH tanısı koymak için yeterli olmasa da otoimmün bir süreci düşündüren bulgularla ortaya çıkabilir.

2.7. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

BDH-İAH'ın klinik bulguları, hem sistemik hem de solunumsal semptomları içerir; ancak bu bulgular genellikle özgül değildir. Bazı hastalar tanı konulmadan önce aylarca hatta yıllarca semptomatik olabilir. Sık karşılaşılan sistemik belirtiler arasında halsizlik, yorgunluk, istemsiz kilo kaybı yer alır. Solunumsal açıdan en yaygın yakınmalar ise efor dispnesi, egzersiz kapasitesinde azalma ve giderek şiddetlenen kuru öksürüktür. Bunlara ek olarak, göğüs ağrısı, takipne ve balgam gibi semptomlar eşlik edebilir.

Ekstrapulmoner semptomlar, interstisyel akciğer hastalığının sistemik bir hastalığın parçası olabileceğini düşündürür. Deri, eller, eklemler veya kaslardaki anormallikler, altta yatan bir bağ dokusu hastalığını işaret edebilir (38). Bağ dokusu hastalığı tanısı konmuş bireyler değerlendirilirken, interstisyel akciğer hastalığı olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır (68). Erken, asemptomatik interstisyel akciğer hastalıkları, diğer endikasyonlar için çekilen bilgisayarlı tomografi veya göğüs radyografilerinde tesadüfen tespit edilebilir (69).

Fizik muayene bulguları incelendiğinde, İAH bulunan bireylerin yaklaşık %60–79'unda, bibaziller velcro raller duyulmaktadır (70). Bu fizik muayene bulgusu klinik açıdan tanıya yol göstericidir. Çomak parmak gelişimi de sıkça gözlenen bir fizik muayene bulgusu olmakla birlikte, bu özellik yalnızca İAH'a özgü değildir (70–72). Bağ dokusu hastalığı tanısı almış bireylerde, interstisyel akciğer hastalığı her zaman akılda tutulmalı ve klinik şüphe ile yaklaşılmalıdır (68).

2.8. Laboratuvar

İnterstisyel akciğer hastalıklarında laboratuvar değerlendirmesi, çoğunlukla bağ dokusu hastalıklarının ayırıcı tanısına yardımcı olmayı amaçlar. Bu kapsamda, tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) düzeyi ile böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri rutin olarak incelenir. Ayrıca, bağ dokusu hastalıklarına yönelik RF, ANA ve anti-CCP de taranır. Klinik olarak bağ doku hastalığını düşündürecek belirtiler mevcutsa ya da ANA testi yüksek titrelerde pozitif bulunursa, daha kapsamlı otoantikör testleri yapılması önerilir (73). Spesifik serolojik otoantikörler, BDH tanısını koymada kritik rol oynar aynı zamanda prognostik bilgi sağlama açısından yol göstericidir (74).

2.9. Solunum Fonksiyon Testi

İnterstisyel akciğer hastalıklarının tanısında, takibinde ve uygulanan tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde solunum fonksiyon testleri (SFT) önemli bir araç olarak öne çıkmaktadır. Özellikle bağ doku hastalığı ile ilişkili olgularda, SFT'nin ilk tanı anında ve takipte kullanılması gerekmektedir, bu hem progresyon hem de tedavi yanıtı değerlendirilmesine yardımcı olur.

Bu hastalarda yapılan solunum testlerinde genellikle restriktif bozukluk saptanır. Restriktif bozukluğun değerlendirilmesinde zorlu vital kapasite (FVC) önemli bir parametre olmakla birlikte, bazen normal sınırlarda olabilir, bu durumda total akciğer kapasitesi (TLC) mutlaka ölçülmelidir (75).

2.10. 6 Dakika Yürüme Testi (6DKYT)

6 dakikalık yürüme testi (6DKYT), fonksiyonel egzersiz kapasitesini objektif olarak ölçmek, prognozu ve tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılır (76). 6

DKYT, interstisyel akciğer hastalıkları dahil olmak üzere kronik akciğer hastalıklarında sık kullanılmaktadır (77).

2.11. Radyoloji

Göğüs radyografisi, interstisyel akciğer hastalığına ait bulgulara işaret edebilir ancak erken dönemde grafi bulguları silik olacağından hastalık gözden kaçırılabilir. İnterstisyel akciğer hastalığından şüphelenilen hastalarda YÇBT, radyolojik açıdan temel tanı aracı olarak kabul edilmektedir.

BDH-İAH, sıklıkla akciğerin periferik bölgelerinde görülen retiküler dansiteler, buzlu cam opasiteleri ve nodüler yapılar şeklinde izlenebilecek lokalize veya yaygın parankimal değişikliklerle kendini gösterebilir. Görüntüleme ile saptanan bu lezyon tiplerinin dağılımı ve özellikleri, altta yatan hastalığın niteliği ile histopatolojik paternlere bağlı olarak çeşitlilik gösterebilir (78). Tanıya yönelik özgün radyolojik bulguların yanı sıra, bazı belirgin görüntüleme ipuçları da BDH-İAH tanısını destekleyici niteliktedir.

Tablo 1. Bağ Dokusu Hastalıklarında Görülen İnterstitiyel Akciğer Hastalığı Modellerinin Özeti (79)

	UIP (Olağan İnterstitiyel Pnömoni)	NSIP (Nonspesifik İnterstitiyel Pnömoni)	OP (Organize Pnömoni)	LIP (Lenfoid İnterstitiyel Pnömoni)	Diğer
Romatoid Artrit	+++	++	++	--	Bronęektazi
Skleroderma	+	+++		--	Bronęial genişleme > fibrozis görülebilir
Polimiyozit/ Dermatomiyojit	+	+++	+++	--	
Sistemik Lupus Eritematozis	++	++		+	Akut pnömonit veya hemoraji
Sjögren Sendromu	+	++	--	++	Amiloid

2.12. Ekokardiyografi (EKO) Bulguları

Bağ doku hastalıkları, birden fazla organ ve sistemi etkileyebilen sistemik hastalıklardır. Bu hastalıklarda kalp, kan damarları ve perikardın tutulumu sık görülür ve önemli kardiyovasküler komplikasyonlara yol açabilir. Kardiyovasküler tutulum, bağ doku hastalıklarının ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden komplikasyonları arasında yer alır (80). Geçmişte kardiyak belirtiler genellikle tanı anında ileri evrede olup ciddi sonuçlara, hatta ölüme yol açabilirken, bu bulgular çoğunlukla postmortem incelemelerde saptanıyordu (81). Günümüzde ise tanı yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde, bağ doku hastalıklarının erken evrelerinde ekokardiyografi ve diğer noninvaziv testlerle kardiyak tutulum daha erken saptanabilmektedir (82).

2.13. Histopatoloji

BDH-İAH geniş bir histopatolojik yelpazeye sahiptir (83). Histolojik açıdan, BDH-İAH; olağan interstisyel pnömoni (UIP), nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP), deskuamatif interstisyel pnömoni (DIP), respiratuar bronşiolit (RB), organize pnömoni (OP), diffüz alveoler hasar (DAD) ve lenfoid interstisyel pnömoni (LIP) olmak üzere yedi farklı kategoriye ayrılabilir (10,84). Bu histolojik sınıflamalar, BDH-İAH'nın daha detaylı ve doğru bir şekilde tanımlanmasına olanak sağlar (85).

İAH şüphesi varlığında patolog biyopsi materyalinin tanı açısından yeterliliğini değerlendirmelidir. Akciğerden cerrahi yöntemle alınan biyopsiler (özellikle video yardımcı torakoskopik cerrahi (VATS) veya açık cerrahi) interstisyel süreçlerin incelenmesinde en uygun örnekleri sağlar. Tercihen farklı akciğer loblarından birden fazla örnek alınması önerilir (86). Transbronşiyal biyopsi, bazı özel durumlarda (örneğin sarkoidoz gibi) tanı koydurucu olabilir; ancak genel olarak İAH değerlendirmesinde tercih edilmemelidir (87).

Tablo 2. BDH ilişkili İAH'da Görülen Histopatolojik Paternler (83)

Bağ Doku Hastalığı	Histolojik İAH Paterni
RA	Romatoid nodüller UIP
Sistemik Lupus Eritematozus	Akut lupus pnömonisi
Miks BDH	Sellüler NSIP
Sjögren Sendromu	NSIP LIP
Polimiyozit/Dermatomyozit	NSIP Üstüne eklenmiş akut değişiklikler
Skleroderma	Fibrotik NSIP

2.14. Tedavi

BDH-İAH farmakolojik tedavi grubunu temelde anti-inflamatuar ve immunsupresif ilaçlar oluşturmaktadır. Bu hastalar yıllar boyu çoğunlukla anti-inflamatuar ilaçlarla tedavi edilirken hedefe yönelik tedavilerin artması ile tedavi yaklaşımları değişmektedir. Hücresel NSIP veya OP'nin belirgin olduğu inflammatuar hastalıklarda, siklofosfamid, azatiyopürin veya kalsinörin inhibitörleri gibi diğer ajanlar etkili olabilse de, sıklıkla mikofenolat mofetil kullanılır.

Hastalığın ilerleyen dönemlerinde antifibrotik tedavi gündeme gelmektedir, bu açıdan nintedanib FDA tarafından onaylanan çoklu tirozin kinaz inhibitörü olarak önplanda çıkmaktadır (88). 2023 ACR/CHEST yönergelerinde nintedanib, RA-İAH ile ilgili fikir birliğine varılmamış olsada, SS-İAH için birinci basamak ajan olarak koşullu öneridir (7).

BDH-İAH'ın prognozu İAH sınıflandırmasına bağlıdır. Seyir ne kadar progresif ise glukokortikoid ve immünosüpresif ajanların etkisi o kadar iyidir. Öte yandan, hastalığın seyri ne kadar yavaşsa, NSIP ve UIP'de olduğu gibi, glukokortikoid ve immünosüpresif ajanların etkinliği o kadar zayıftır ve prognoz o kadar kötüdür (85).

2023 yılında American College of Rheumatology (ACR) ve American College of Chest Physicians (CHEST) tarafından yayımlanan kılavuzda BDH-İAH hastalarında farmakolojik ve non-farmakolojik bütüncül tedavi stratejileri önerilmektedir. Bu öneriler arasında egzersiz yapmak, palyatif bakım, fizyoterapi, akciğer rehabilitasyonu ve sigara bırakma programları yer alır. Ayrıca gastroözofageal reflü yönetimi, *p. jirovecii* pnömonisi profilaksisi, aşılama ve gerektiğinde ek oksijen desteği önerilmektedir (7).

Tablo 3. 2023 ACR ve CHEST Kılavuzu BDH-İAH Tedavi Önerileri (7)

		Sistemik Skleroz	Miyozit	Miks BDH	Romatoid Artrit	Sjögren Sendromu
Birinci Basamak Tedavi	Önerilen	Mikofenolat Tosilizumab Rituksimab	Mikofenolat Azatiyopürin Rituksimab Kalsinörin İnhibitörü	Mikofenolat Azatiyopürin Rituksimab	Mikofenolat Azatiyopürin Rituksimab	Mikofenolat Azatiyopürin Rituksimab
	Ek Seçenek	Siklofosfamid Nintedanib Azatiyopürin	JAK İnhibitörü Siklofosfamid	Tosilizumab Siklofosfamid	Siklofosfamid	Siklofosfamid
+ Glukokortikoid		Güçlü Öneri	Kısa Dönem	Kısa Dönem	Kısa Dönem	Kısa Dönem

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tipi ve Yeri

Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Ocak 2023 ile Haziran 2025 tarihleri arasında prospektif olarak yürütülmüştür. 2022/268 sayılı karar ile KTÜ Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onay alındıktan sonra çalışmaya başlanmıştır.

3.2. Araştırma Metodu

Bu çalışma, tek merkezli, prospektif, kesitsel, müdahalesiz, klinik bir gözlem çalışmasıdır. Çalışma öncesinde yapılan G-Power analiz doğrultusunda 147 hasta toplandı. Etik kurul onayını takiben yaklaşık 2 yıl süre ile KTÜ Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, KTÜ Dahiliye Anabilim Dalı, Romatoloji ve İmmunoloji Bilim Dalı'nda uygulandı. Çalışmaya, ilgili bölümlerin polikliniğine İAH ön tanısıyla başvuran önceden bağ doku hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığı tanısı almamış erişkin (yaş>18) hastalar ardışık olarak dahil edildi. Dahil edilen her hasta için hazırlanan hasta veri giriş formu İAH'nın ayırıcı tanısı tamamlandığında bir kez dolduruldu. Bu konu ile ilgili yapılan eski çalışmalar dikkate alınarak hasta veri giriş formu belirlendi. Hastanemiz Romatoloji ve İmmunoloji Bilim Dalı ile konsülte edilerek spesifik bağ doku hastalığı tanıları belirlenen olgular ve spesifik bir BDH tanısı alamayıp sınıflandırılmayan bağ doku hastalığı olabileceği belirtilen hastalar çalışma grubuna dahil edildi.

Hastaların yaş, cinsiyet ve sigara öyküsü gibi demografik verileri, semptomları, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve radyolojik bulguları, tanı öncesindeki ve sonrasındaki tedavileri değerlendirildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Gruplara göre $n > 50$ olduğu durumlarda verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi (89), $n < 50$ olduğu durumlarda ise Shapiro-Wilk testi (90) ile incelendi. İkili gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplara göre normal dağılmayan verilerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H testi kullanıldı. Gruplara göre kategorik verilerin karşılaştırılmasında beklenen gözlem değerlerinin tamamının 5'ten büyük olması durumunda Pearson ki-kare testi, beklenen gözlem değerlerinden herhangi birinin 5'ten küçük olması durumunda ise Fisher exact testinden yararlanıldı (91). Oranlara ait çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Z testi ile araştırılarak, harflendirme yöntemi ile sunuldu. Analiz sonuçları nicel veriler için ortalama, standart sapma (Ortalama $\pm$ SS), ortanca, minimum ve maksimum (Ortanca (min.-maks.)) şeklinde, kategorik veriler için ise frekans (n) ve yüzde (%) olarak sunuldu. Tüm hesaplamalarda anlamlılık düzeyi " $p < 0.05$ " olarak dikkate alındı. Tüm hesaplamalar ve değerlendirmelerde IBM SPSS 26 programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 147 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 64,6 yıl olup, minimum yaş 28 ve maksimum yaş ise 88 idi. Hastaların %59,9'unun kadınlardan oluştuğu, %63,3'ünün kırsal ortamda yaşadığı, semptom başlangıç zamanı ortalamasının 22,5 ay olduğu, %3,4'ünde aile öyküsü olduğu ve %13,8'inin halen sigara kullandığı saptandı. Sigara kullanan hastaların yaklaşık ortalama 35 paket-yıl tükettiği tespit edildi. Sigarayı bırakan hastaların ortalama bırakma süresi yaklaşık 12 yıl olarak saptandı. Tablo 4'te çalışmaya dahil edilen hastalara ait demografik özellikler verilmiştir.

Tablo 4. Demografik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler

	n=147 / Ort. $\pm$ SS	% / Ortanca (min.-maks.)
Yaş	64.6 $\pm$ 10.88	64 (28 - 88)
Cinsiyet		
Kadın	88	59.9
Erkek	59	40.1
Yaşadığı Ortam		
Kırsal	93	63.3
Kentsel	54	36.7
Sigara		
Hiç Kullanmadı	76	52.4
Kullandı ama bıraktı	45	31
Halen Kullanıyor	20	13.8
Pasif	4	2.8
Paket-Yıl İçti/İçiyor	34.15 $\pm$ 28.14	30 (2 - 120)
Sigara Bıraktığı Süre (yıl)	11.96 $\pm$ 13.04	6 (1 - 50)
Semptom Başlangıç Zamanı (ay)	22.5 $\pm$ 43.16	7.5 (1 - 360)
Aile Öyküsü		
Yok	141	96.6
Var	5	3.4

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, min.: Minimum, maks.: Maksimum

Tablo 5’te hastaların bağ doku hastalığı tanılarının dağılımı verilmiştir. Bulgular değerlendirildiğinde en sık (n=36) %24,5 oran ile undiferansiye bağ doku hastalığı, en nadir ise (n=1) %0,7 oran ile dermatomiyozit tanısı konulduğu tespit edildi.

Tablo 5. Hastalık tanılarına ait dağılımlar

	n=147	%
Bağ Doku Hastalığı Tanısı		
Ankilozan Spondilit	2	1.4
Undiferansiye Bağ Doku Hastalığı	36	24.5
Dermatomiyozit	1	0.7
Otoimmün İnterstisyel Pnömoni	12	8.2
Romatoid Artrit	29	19.7
Sero-negatif Romatoid Artrit	3	2
Sistemik Lupus Eritematozus	11	7.5
Sistemik Skleroz	21	14.3
Sjögren Sendromu	32	21.8

Tablo 6. Göğüs hastalıkları poliklinik başvuru semptomları, mesleki ve çevresel maruziyet parametreleri, klinik bulgular ve komorbiditeler*

	n=147	%
SEMPTOMLAR		
Aseptomatik	17	11.6
İstirahatte Nefes Darlığı	7	4.8
Eforla Nefes Darlığı	89	60.5
Öksürük	96	65.3
Balgam	43	29.3
Kilo Kaybı	6	4.1
Halsizlik	27	18.4
Diğer	10	6.8
MESLEKİ VE ÇEVRESEL MARUZİYET		
Asbest	9	6.1
Silika	6	4.1
Maden	1	0.7
Organik Toz	77	52.4
Pamuk	5	3.4
Radyasyon	1	0.7
KLİNİK BULGULAR		
Tırnak Deformitesi	36	24.5
Ciltte Kalınlaşma	18	12.2
Fotosensitivite	24	16.3
Artralji/Artrit	106	72.1
Alopesi	12	8.2
Pretibial Ödem	1	0.7
Raynaud Fenomeni	15	10.2
Sabah Tutukluğu	29	19.7
Disfaji	8	5.4
Gotttron Papülleri	1	0.7
Eklemdede Ağrısız Şişlik	25	17
Eklemlerde Deformite	19	12.9
Ağız-Göz Kuruluk	47	32
Velcro Ral	79	53.7
Ronküs	11	7.5
SpO2	95.73 ± 2.56	96 (80 - 99)
Diğer	2	1.4
KOMORBİDİTELER		
Komorbidite Yok	15	10.2
Hipertansiyon	75	51
Kalp Yetmezliği	5	3.4
Koroner Arter Hastalığı	34	23.1
Aritmi	10	6.8
Kalp Kapak Hastalığı	2	1.4
Astım	18	12.2
KOAH	12	8.2
Kronik Böbrek Hastalığı	6	4.1
Diabetes Mellitus	29	19.7
Hipertiroidi/Hipotiroidi	11	7.5
Kronik Karaciğer Hastalığı/Siroz	2	1.4
Malignite-Solid	6	4.1
Malignite-Hematolojik	1	0.7
SVO, Alzheimer	1	0.7
Epilepsi	2	1.4
Nöromusküler Hastalık	1	0.7
Reflü, Sliding Herni, Gastrit	24	16.3
Diğer	48	33.1

*Total hasta sayısı 147 olup %'ler toplamı bazı hastalar birden çok semptom gösterdiği için 100%'ü geçmektedir.

Poliklinik başvurusundaki semptomlarına, mesleki ve çevresel maruziyet parametrelerine, klinik bulgulara ve komorbiditelere ait dağılım Tablo 6’da sunulmuştur.

Hastalarda en sık görülen semptomun %65,3 oranla öksürük olduğu (n=96), bunu %60,5 sıklıkla (n=89) efor dispnesinin takip ettiği saptandı. En nadir görülen semptom %4,1 ile (n=6) kilo kaybı iken, hastaların %11,6’sının (n=17) asemptomatik olduğu saptandı. Hastaların %52,4’ünde organik toz maruziyeti saptandı. Hastalarda en sık görülen klinik bulgunun artralji/artrit olduğu (106/%72,1), bunu velcro rallerin (79/%53,7) takip ettiği saptandı. En nadir görülen klinik bulgular disfaji (8/%5,4), gottron papülleri ve pretibial ödem (1/%0,7) olarak saptandı. Hastaların pulse oksijen ortalaması 95,73 olarak elde edildi. Komorbidite dağılımları incelendiğinde, hastalarda en çok %51 oran (n=75) ile hipertansiyon varlığı gözlemlendi.

Tablo 7. Toraks BT bulguları ve pozitif laboratuvar bulguları*

	n=147	%
TORAKS BT BULGULARI		
Buzlu Cam Opasitesi	87	59.2
Retiküler, İnterlobüler, İnterseptal Kalınlaşma	115	78.2
Bal Peteği	33	22.4
Traksiyon Bronşiektazi	79	53.7
Subplevral Yerleşim	58	39.5
Peribronşiyal Perivasküler Yerleşim	6	4.1
Diffüz Tutulum	33	22.4
Apikal Ağırlıklı Tutulum	16	10.9
Bazal Ağırlıklı Tutulum	75	51
Mozaik Perfüzyon	19	12.9
Konsolidasyon	13	8.8
Periferik Yerleşim	21	14.3
Santral Yerleşim	1	0.7
Lenfadenopati	11	7.5
Nodül	13	8.8
NSIP	24	16.3
UIP	28	19
OP	3	2
Diğer	34	23.1
LABORATUVAR BULGULARI		
RF	44	29.9
ANA	111	75.5
Anti-DS-DNA	1	0.7
C-ANCA	10	6.8
P-ANCA	13	8.8
Anti-SM/RNP	27	18.4

Anti-SSA-SSB	15	10.2
Anti-SCL 70	18	12.2
Anti-CENP-B	14	9.5
Anti-JO-1	1	0.7
Anti-CCP	17	11.6
ACE	33	22.4
SpIgE	3	2
Total IgE	26	17.7
Eozinofili	2	1.4
BAL/Bronş Aspirasyon Eozinofili	1	0.7
BAL Lenfositik Alveolit	3	2
BAL Nötrofilik Alveolit	2	1.4
BAL Mix Alveolit	19	12.9
Sedimentasyon Yüksekliği	82	55.8
Kreatinin Yüksekliği	18	12.2
KCFT Yüksekliği	6	4.1
Anemi	23	15.6
Polistemi	6	4.1
CRP Yüksekliği	73	49.7
ENA Panel KU2	12	8.2
ENA Panel RO52	11	7.5
Diğer	18	12.2
ANA Patern		
Benekli	58	52.3
Benekli ve Nükleolar	3	2.7
Granüler	1	0.9
Homojen	2	1.8
Homojen ve Benekli	16	14.4
Homojen ve Nükleolar	1	0.9
Nükleolar	16	14.4
Sentromer	7	6.3
Sentromer ve Benekli	1	0.9
Sentromer ve Nükleolar	1	0.9
Yoğun İnce Benekli	5	4.5
ANA Titre		
1/100	73	65.8
1/1000	17	15.3
1/160	1	0.9
1/320	16	14.4
1/3200	4	3.6

*Total hasta sayısı 147 olup %'ler toplamı bazı hastalar birden çok semptom gösterdiği için 100%'ü geçmektedir.

Tablo 7'de hastaların Toraks BT bulgularına ve pozitif laboratuvar bulgularına göre dağılımı verilmiştir.

Hastaların BT bulgularına ait dağılımlar incelendiğinde, en çok %78,2 oran ile (n=115) retiküler, interlobüler, interseptal kalınlaşma varlığı olduğu, lezyonların en sık

%51 oran ile (n=75) bazal yerleşim gösterdiği, en az görülen BT bulgusunun ise %0,7 oran ile (n=1) santral yerleşim olduğu saptandı.

Pozitif laboratuvar bulgularına ait dağılımlar incelendiğinde, hastalarda en çok %75,5 oran ile (n=111) ANA pozitifliği, en az %0,7 oran ile (n=1) anti-DS-DNA ve anti-JO-1 pozitifliği gözlemlendi. Hastalarda en sık gözlemlenen ANA paterninin %52,3 oran ile (n=58) benekli olduğu, ANA titreleri incelendiğinde ise en sık %65,8 oran ile (n=73) 1/100 olduğu saptandı.

Tablo 8. Ekokardiyografi bulguları ve akciğer fonksiyonlarına ait tanımlayıcı istatistikler

	n =147/ Ort. ± SS	% / Ortanca (min.-maks.)
sPAB		
Normal	92	87.6
Yüksek	13	12.4
Sağ Kalp Yüklenme Bulguları		
Yok	105	99.1
Var	1	0.9
EF		
Düşük	9	8.5
Normal	97	91.5
FVC (%)	78.04 ± 20.73	76 (32- 133)
FEV1 (%)	85.2 ± 20.5	84 (37- 134)
FEV1/FVC (%)	84.31 ± 9.21	84 (54- 116)
FVC (L)	2.49 ± 0.87	2.39 (1- 4.85)
FEV1 (L)	2.07 ± 0.67	2.06 (0.93- 4.06)
6 DKYT (mt)	348.35 ± 94.97	350 (94- 540)
6DKYT Başlangıç SpO2	99.88 ± 36.76	96 (80- 99)
6DKYT Bitiş SpO2	92.72 ± 6.2	94 (69- 99)

Ort.: Ortalama, SS: Standart sapma, min.: Minimum, maks.: Maksimum, sPAB: sistolik pulmoner arter basıncı, EF: ejeksiyon fraksiyonu, FEV1: 1. saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm, FVC: zorlu vital kapasite, 6DKYT: 6 dakika yürüme testi, SpO2: periferik oksijen satürasyonu

Tablo 8’de hastaların EKO bulgularına ve akciğer fonksiyonlarına ait dağılımları sunulmuştur.

Hastaların %12,4'ünün (n=13) sPAB değeri yüksek olup, bu hasta grubunda ortalama PAB değeri 44,23 olarak elde edildi. Hastaların %91,5'inde (n=97) ise EF normal gözlemlendi.

Hastaların FVC (%) değeri ortalaması 78,04, FEV1 (%) değeri ortalaması 85,2, FEV1/FVC (%) değeri ortalaması 84,31, FVC (L) ortalaması 2.49 ve FEV1 (L) ortalaması ise 2.07 olarak bulundu. Hastaların 6DKYT (m) değeri ortalaması 348.3, 6DKYT başlangıç SpO2 değeri ortalaması 99.8 ve 6DKYT bitiş SpO2 değeri ortalaması ise 92.7 olarak elde edildi.



Tablo 9. Öncesinde bağ doku hastalığı varlığı ile göğüs hastalıkları polikliniğine başvuru semptomları, klinik bulgular ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkinin incelenmesi

	Öncesinde Bağ Doku Hastalığı		Test ist.	p
	Yok (n=95)	Var (n=52)		
SEMPTOMLAR				
Asemptomatik	4 (4.2)	13 (25)		<0.001 ^f
İstirahatte Nefes Darlığı	5 (5.3)	2 (3.8)		1.000 ^f
Eforla Nefes Darlığı	63 (66.3)	26 (50)	3.745	0.053 ^x
Öksürük	69 (72.6)	27 (51.9)	6.361	0.012 ^x
Balgam	35 (36.8)	8 (15.4)	7.177	0.006 ^x
Kilo Kaybı	4 (4.2)	2 (3.8)		1.000 ^f
Halsizlik	17 (17.9)	10 (19.2)	0.04	0.841 ^x
Diğer	8 (8.4)	2 (3.8)		0.495 ^f
KLİNİK BULGULAR				
Tırnak Deformitesi	22 (23.2)	14 (26.9)	0.258	0.612 ^x
Ciltte Kalınlaşma	8 (8.4)	10 (19.2)	-	0.068 ^f
Fotosensitivite	15 (15.8)	9 (17.3)	0.057	0.812 ^x
Artralji/Artrit	62 (65.3)	44 (84.6)	6.258	0.012 ^x
Alopesi	11 (11.6)	1 (1.9)	-	0.057 ^f
Ödem	0 (0)	1 (1.9)	-	0.354 ^f
Raynaud Fenomeni	8 (8.4)	7 (13.5)	-	0.396 ^f
Sabah Tutukluğu	16 (16.8)	13 (25)	1.412	0.235 ^x
Disfaji	5 (5.3)	3 (5.8)	-	1.000 ^f
Gotttron Papülleri	0 (0)	1 (1.9)	-	0.354 ^f
Eklemde Ağrısız Şişlik	10 (10.5)	15 (28.8)	7.991	0.005 ^x
Eklem Deformitesi	6 (6.3)	13 (25)	-	0.002 ^f
Ağız-Göz Kuruluk	35 (36.8)	12 (23.1)	2.928	0.087 ^x
Velcro Ral	57 (60)	22 (42.3)	4.231	0.040 ^x
Ronküs	11 (11.6)	0 (0)	-	0.008 ^f
Diğer	2 (2.1)	0 (0)	-	0.540 ^f
LABORATUVAR BULGULARI				
RF Yüksekliği	21 (22.1)	23 (44.2)	7.844	0.005 ^x
ANA	82 (86.3)	29 (55.8)	16.957	<0.001 ^x
C-ANCA	9 (9.5)	1 (1.9)	-	0.098 ^f
P-ANCA	10 (10.5)	3 (5.8)	-	0.383 ^f
Anti-SM/RNP	23 (24.2)	4 (7.7)	-	0.014 ^f
Anti-SSA-SSB	6 (6.3)	9 (17.3)	-	0.047 ^f
Anti-SCL 70	12 (12.6)	6 (11.5)	-	1.000 ^f
Anti-CENP-B	8 (8.4)	6 (11.5)	-	0.565 ^f
Anti-CCP	4 (4.2)	13 (25)	-	<0.001 ^f
ACE	28 (29.5)	5 (9.6)	-	0.007 ^f
Total IgE	22 (23.2)	4 (7.7)	-	0.023 ^f
BAL Mix Alveolit	18 (66.7)	1 (33.3)	-	0.537 ^f
Sedimentasyon Yüksekliği	45 (47.4)	37 (71.2)	7.708	0.005 ^x
Kreatinin Yüksekliği	11 (11.6)	7 (13.5)	-	0.795 ^f
KCFT Yüksekliği	3 (3.2)	3 (5.8)	-	0.666 ^f
Anemi	11 (11.6)	12 (23.1)	3.366	0.067 ^x
Polistemi	5 (5.3)	1 (1.9)	-	0.424 ^f
CRP Yüksekliği	46 (48.4)	27 (51.9)	0.165	0.685 ^x
ENA Panel KU2	8 (8.4)	4 (7.7)	-	1.000 ^f
ENA Panel RO52	4 (4.2)	7 (13.5)	-	0.053 ^f
Diğer	15 (15.8)	3 (5.8)	-	0.113 ^f

x: Pearson ki-kare testi, f: Fisher's exact testi, n (%)

Tablo 9’da hastaların öncesinde bağ doku hastalığı varlığı ile poliklinik başvuru semptomları, klinik ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkilere ait bulgular sunulmuştur. Başvuru sırasında bağ doku hastalığı olmayan hastalarda öksürük, balgam, velcro ral, ronküs, ANA, Anti-SM/RNP, ACE, total IgE yüksekliği oranları bağ doku hastalığı tanısı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0.012$, $p=0.006$, $p=0.040$, $p=0.008$, $p<0.001$, $p=0.014$, $p=0.007$, $p=0.023$). Öncesinde bağ doku hastalığı tanısı olan grupta ise solunumsal semptomlar açısından asemptomatik olma durumu, artralji/artrit, eklemlerde ağrısız şişlik, eklem deformitesi, RF yüksekliği, anti-SSA-SSB, anti-CCP, sedimentasyon yüksekliği oranları olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.012$, $p=0.005$, $p=0.002$, $p=0.005$, $p=0.047$, $p<0.001$, $p=0.005$) ve tüm bu bulgular istatistiksel olarak anlamlıydı.

Tablo 10. Solunumsal açıdan asemptomatik ve semptomatik hastalarla laboratuvar bulguları arasındaki ilişkilerin incelenmesi

	Semptomatik	Asemptomatik	Test ist.	p^f
	n=130	n=17		
RF Yüksekliği	35 (26.9)	9 (52.9)	-	0.045
ANA	100 (76.9)	11 (64.7)	-	0.367
C-ANCA	10 (7.7)	0 (0)	-	0.606
P-ANCA	13 (10)	0 (0)	-	0.364
Anti-SM/RNP	27 (20.8)	0 (0)	-	0.043
Anti-SSA-SSB	11 (8.5)	4 (23.5)	-	0.075
Anti-SCL 70	16 (12.3)	2 (11.8)	-	1.000
CENP-B	13 (10)	1 (5.9)	-	1.000
ANTI-CCP	12 (9.2)	5 (29.4)	-	0.029
ACE	31 (23.8)	2 (11.8)	-	0.362
Total IgE	24 (18.5)	2 (11.8)	-	0.738
Sedimentasyon Yüksekliği	75 (57.7)	7 (41.2)	-	0.208
Kreatinin Yüksekliği	17 (13.1)	1 (5.9)	-	0.695
KCFT Yüksekliği	5 (3.8)	1 (5.9)	-	0.528
Anemi	19 (14.6)	4 (23.5)	-	0.308
Polistemi	6 (4.6)	0 (0)	-	1.000
CRP Yüksekliği	65 (50)	8 (47.1)	-	1.000
ENA Panel KU2	10 (7.7)	2 (11.8)	-	0.631
ENA Panel RO52	9 (6.9)	2 (11.8)	-	0.617
Diğer	18 (13.8)	0 (0)	-	0.132

f: Fisher's exact testi, n (%)

Tablo 10'da solunumsal semptom varlığı ve laboratuvar bulguları arasındaki ilişkilere ait analiz sonuçları sunulmuştur.

Semptomatik hastalarda RF yüksekliği olanların oranı %26,9 iken, asemptomatik olan hastalarda bu oran %52,9 olarak bulundu ($p=0.045$). Semptomatik hastalarda anti-SM/RNP pozitifliği olanların oranı %20,8 iken, asemptomatik hastalarda pozitiflik saptanmadı ($p=0.043$). Semptomatik hastalarda anti-CCP pozitifliği oranı %9,2 iken, asemptomatik hastalarda bu oran %29,4 olarak saptandı ($p=0.029$) ve tüm bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 11. Göğüs hastalıkları polikliniğine başvuru semptomları ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişkilerin incelenmesi

	İstirahatte Nefes Darlığı			Efor Dispnesi			Öksürük			Balgam			Kilo Kaybı			Halsizlik		
	n=7 (%)	Test ist.	p ^f	n=89 (%)	Test ist.	p ^f	n=96 (%)	Test ist.	p ^f	n=43 (%)	Test ist.	p ^f	n =6 (%)	Test ist.	p ^f	n=27 (%)	Test ist.	p ^f
RF Yüksekliği	2 (28.6)	-	1.000	21 (23.6)	4.318	0.038 ^x	28 (29.2)	0.077	0.781 ^x	13 (30.2)	0.003	0.959 ^x	2 (33.3)	-	1.000	6 (22.2)	-	0.486
ANA	5 (71.4)	-	0.680	72 (80.9)	3.542	0.060 ^x	71 (74)	0.360	0.548 ^x	33 (76.7)	0.050	0.823 ^x	5 (83.3)	-	1.000	18 (66.7)	-	0.231
C-ANCA	0 (0)	-	1.000	8 (9)	-	0.316 ^f	9 (9.4)	-	0.165 ^f	4 (9.3)	-	0.479 ^f	0 (0)	-	1.000	4 (14.8)	-	0.087
P-ANCA	1 (14.3)	-	0.484	11 (12.4)	-	0.078 ^f	10 (10.4)	-	0.543 ^f	7 (16.3)	-	0.056 ^f	1 (16.7)	-	0.432	2 (7.4)	-	1.000
Anti-SM/RNP	1 (14.3)	-	1.000	19 (21.3)	1.337	0.248 ^x	19 (19.8)	0.374	0.541 ^x	8 (18.6)	-	1.000 ^f	1 (16.7)	-	1.000	5 (18.5)	-	1.000
Anti-SSA-SSB	0 (0)	-	1.000	7 (7.9)	-	0.274 ^f	9 (9.4)	-	0.776 ^f	5 (11.6)	-	0.767 ^f	2 (33.3)	-	0.115	1 (3.7)	-	0.306
Anti-SCL 70	0 (0)	-	0.598	11 (12.4)	-	1.000 ^f	13 (13.5)	-	0.604 ^f	6 (14)	-	0.783 ^f	0 (0)	-	1.000	2 (7.4)	-	0.528
Anti-CENP-B	0 (0)	-	1.000	6 (6.7)	-	0.165 ^f	10 (10.4)	-	0.771 ^f	5 (11.6)	-	0.552 ^f	1 (16.7)	-	0.457	2 (7.4)	-	1.000
Anti-CCP	1 (14.3)	-	0.585	10 (11.2)	-	1.000 ^f	9 (9.4)	-	0.285 ^f	2 (4.7)	-	0.154 ^f	0 (0)	-	1.000	1 (3.7)	-	0.200
ACE	1 (14.3)	-	1.000	22 (24.7)	0.668	0.414 ^x	26 (27.1)	3.414	0.065 ^x	10 (23.3)	0.023	0.880 ^x	1 (16.7)	-	1.000	6 (22.2)	-	1.000
Total IgE	1 (14.3)	-	1.000	17 (19.1)	0.310	0.578 ^x	19 (19.8)	0.842	0.359 ^x	9 (20.9)	-	0.488 ^f	1 (16.7)	-	1.000	5 (18.5)	-	1.000
BAL Mix Alveolit	5 (100)	-	0.129	12 (75)	-	0.257 ^f	16 (59.3)	-	0.279 ^f	7 (77.8)	-	0.419 ^f	3 (100)	-	0.279	4 (100)	-	0.268
Sedimentasyon Yüksekliği	2 (28.6)	-	0.241	49 (55.1)	0.048	0.826 ^x	56 (58.3)	0.730	0.393 ^x	25 (58.1)	0.137	0.711 ^x	4 (66.7)	-	0.694	16 (59.3)	-	0.831
Kreatinin Yüksekliği	2 (28.6)	-	0.205	12 (13.5)	-	0.618 ^f	14 (14.6)	-	0.297 ^f	9 (20.9)	-	0.053 ^f	0 (0)	-	1.000	5 (18.5)	-	0.327
KCFT Yüksekliği	0 (0)	-	1.000	4 (4.5)	-	1.000 ^f	4 (4.2)	-	1.000 ^f	3 (7)	-	0.359 ^f	0 (0)	-	1.000	1 (3.7)	-	1.000
Anemi	2 (28.6)	-	0.301	13 (14.6)	0.185	0.667 ^x	15 (15.6)	-	1.000 ^f	8 (18.6)	-	0.618 ^f	2 (33.3)	-	0.237	3 (11.1)	-	0.571
Polistemi	1 (14.3)	-	0.258	5 (5.6)	-	0.403 ^f	3 (3.1)	-	0.418 ^f	3 (7)	-	0.359 ^f	0 (0)	-	1.000	2 (7.4)	-	0.304
CRP Yüksekliği	4 (57.1)	-	0.719	40 (44.9)	2.007	0.157 ^x	51 (53.1)	1.329	0.248 ^x	18 (41.9)	1.479	0.224 ^x	3 (50)	-	1.000	12 (44.4)	-	0.671
ENA Panel KU2	1 (14.3)	-	0.456	3 (3.4)	-	0.012 ^f	6 (6.3)	-	0.342 ^f	3 (7)	-	1.000 ^f	0 (0)	-	1.000	3 (11.1)	-	0.462
ENA Panel RO52	0 (0)	-	1.000	5 (5.6)	-	0.343 ^f	7 (7.3)	-	1.000 ^f	2 (4.7)	-	0.510 ^f	0 (0)	-	1.000	2 (7.4)	-	1.000
Diğer	1 (14.3)	-	1.000	12 (13.5)	-	0.618 ^f	8 (8.3)	-	0.064 ^f	2 (4.7)	-	0.097 ^f	2 (33.3)	-	0.158	4 (14.8)	-	0.745

Fisher exact testinin 2x2 analizlerde test istatistik değeri bulunmadığı için tabloda “-” ile belirtilmiştir

Tablo 11’de Göğüs hastalıkları polikliniğine başvuru semptomları ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişkilere ait analiz sonuçları sunulmuştur.

Başvuru semptomları ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişki incelendiğinde istirahatte nefes darlığı, öksürük, balgam, kilo kaybı, halsizlik varlığı ile RF yüksekliği, ANA, C-ANCA, P-ANCA, anti-SM/RNP, anti-SSA-SSB, anti-SCL 70, anti-CENP-B, anti-CCP, ACE, total IgE, BAL Mix Alveolit, sedimentasyon yüksekliği, kreatinin yüksekliği, KCFT yüksekliği, anemi, polistemi, CRP yüksekliği, ENA Panel KU2 ve ENA Panel RO52 pozitifliği açısından bu semptomları olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Efor dispnesi olan grupta RF yüksekliği %23,6 iken olmayan grupta bu oran %39,7 elde edildi ($p=0.038$). Efor dispnesi olan grupta ENA Panel KU2 pozitifliği %3,4 iken olmayan grupta bu oran %15,5 saptandı ($p=0.012$) ve bunlar istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tablo 12. Klinik bulgular ile laboratuvar bulgular arasındaki ilişkilerin incelenmesi

	RF Yüksekliği	ANA	C-ANCA	P-ANCA	Anti- SM/RNP	Anti-SSA- SSB	Anti-SCL 70	Anti- CENP-B	Anti-CCP	Sedimentasy on Yüksekliği	CRP Yüksekliği	ENA Panel KU2	ENA Panel RO52
Tırnak Deformitesi n=36 (%)	11 (30.6)	28 (77.8)	3 (8.3)	5 (13.9)	6 (16.7)	4 (11.1)	5 (13.9)	3 (8.3)	3 (8.3)	22 (61.1)	16 (44.4)	3 (8.3)	2 (5.6)
Test ist. p ^f	0.009 0.925 ^x	0.133 0.716 ^x	- 0.707 ^f	- 0.308 ^f	- 1.000 ^f	- 0.762 ^f	- 0.772 ^f	- 1.000 ^f	- 0.764 ^f	0.549 0.459 ^x	0.519 0.471 ^x	- 1.000 ^f	- 1.000 ^f
Ciltte Kalınlaşma n=18 (%)	15 (83.3)	3 (16.7)	1 (5.6)	1 (5.6)	5 (27.8)	4 (22.2)	4 (22.2)	3 (16.7)	1 (5.6)	11 (61.1)	5 (27.8)	2 (11.1)	1 (5.6)
Test ist. p ^f	- 0.273 ^f	- 0.563 ^f	- 1.000 ^f	- 1.000 ^f	- 0.327 ^f	- 0.090 ^f	- 0.239 ^f	- 0.381 ^f	- 0.695 ^f	- 0.801 ^f	- 0.076 ^f	- 0.643 ^f	- 1.000 ^f
Fotosensitivite n=24 (%)	4 (16.7)	16 (66.7)	0 (0)	1 (4.2)	6 (25)	2 (8.3)	5 (20.8)	0 (0)	2 (8.3)	12 (50)	10 (41.7)	2 (8.3)	2 (8.3)
Test ist. p ^f	- 0.148 ^f	- 0.302 ^f	- 0.368 ^f	- 0.694 ^f	- 0.390 ^f	- 1.000 ^f	- 0.177 ^f	- 0.127 ^f	- 0.740 ^f	0.389 0.533 ^x	0.733 0.392 ^x	- 1.000 ^f	- 1.000 ^f
Artralji/Artrit n=106 (%)	31 (29.2)	79 (74.5)	7 (6.6)	9 (8.5)	18 (17)	12 (11.3)	13 (12.3)	11 (10.4)	14 (13.2)	63 (59.4)	57 (53.8)	7 (6.6)	7 (6.6)
Test ist. p ^f	0.085 0.770 ^x	0.198 0.656 ^x	- 1.000 ^f	- 0.756 ^f	- 0.484 ^f	- 0.560 ^f	- 1.000 ^f	- 0.758 ^f	- 0.399 ^f	2.055 0.152 ^x	2.573 0.109 ^x	- 0.316 ^f	- 0.500 ^f
Alopesi n=12 (%)	2 (16.7)	10 (83.3)	0 (0)	0 (0)	1 (8.3)	0 (0)	4 (33.3)	0 (0)	0 (0)	5 (41.7)	4 (33.3)	1 (8.3)	2 (16.7)
Test ist. p ^f	- 0.511 ^f	- 0.731 ^f	- 1.000 ^f	- 0.601 ^f	- 0.696 ^f	- 0.613 ^f	- 0.042 ^f	- 0.606 ^f	- 0.361 ^f	- 0.370 ^f	- 0.367 ^f	- 1.000 ^f	- 0.222 ^f
Sabah Tutukluğu n=29 (%)	10 (34.5)	20 (69)	3 (10.3)	2 (6.9)	6 (20.7)	2 (6.9)	5 (17.2)	4 (13.8)	5 (17.2)	16 (55.2)	15 (51.7)	2 (6.9)	1 (3.4)
Test ist. p ^f	0.357 0.550 ^x	0.837 0.360 ^x	- 0.414 ^f	- 1.000 ^f	- 0.790 ^f	- 0.736 ^f	- 0.353 ^f	- 0.478 ^f	- 0.330 ^f	0.005 0.941 ^x	0.062 0.804 ^x	- 1.000 ^f	- 0.693 ^f
Disfaji n=8 (%)	0 (0)	6 (75)	0 (0)	0 (0)	1 (12.5)	2 (25)	1 (12.5)	2 (25)	0 (0)	3 (37.5)	1 (12.5)	0 (0)	1 (12.5)
Test ist. p ^f	- 0.106 ^f	- 1.000 ^f	- 1.000 ^f	- 1.000 ^f	- 1.000 ^f	- 0.190 ^f	- 1.000 ^f	- 0.169 ^f	- 0.597 ^f	- 0.467 ^f	- 0.063 ^f	- 1.000 ^f	- 1.000 ^f
Eklemdede Ağrısız Şişlik n=25 (%)	10 (40)	18 (72)	2 (8)	2 (8)	1 (4)	2 (8)	3 (12)	1 (4)	5 (20)	18 (72)	17 (68)	1 (4)	1 (4)
Test ist. p ^f	1.456 0.228 ^x	- 0.620 ^f	- 0.679 ^f	- 1.000 ^f	- 0.047 ^f	- 1.000 ^f	- 1.000 ^f	- 0.465 ^f	- 0.170 ^f	3.212 0.073 ^x	4.053 0.044 ^x	- 0.692 ^f	- 0.691 ^f
Eklemler Deformitesi n=19 (%)	10 (52.6)	10 (52.6)	0 (0)	2 (10.5)	0 (0)	0 (0)	1 (5.3)	0 (0)	7 (36.8)	13 (68.4)	12 (63.2)	0 (0)	0 (0)
Test ist. p ^f	- 0.030 ^f	- 0.021 ^f	- 0.361 ^f	- 0.676 ^f	- 0.025 ^f	- 0.219 ^f	- 0.470 ^f	- 0.216 ^f	- 0.002 ^f	1.413 0.235 ^x	1.590 0.207 ^x	- 0.366 ^f	- 0.360 ^f
Raynaud Fenomeni n=29 (%)	4 (26.7)	15 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (13.3)	3 (20)	3 (20)	6 (40)	0 (0)	8 (53.3)	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (6.7)

	Test ist.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p ^f	1.000 ^f	0.022^f	0.599 ^f	0.363 ^f	0.739 ^f	0.184 ^f	0.398 ^f	0.001^f	0.218 ^f	1.000 ^f	0.005^f	0.352 ^f	1.000 ^f
Ağız-Göz Kuruluğu n=47 (%)		13 (27.7)	40 (85.1)	3 (6.4)	5 (10.6)	10 (21.3)	9 (19.1)	6 (12.8)	4 (8.5)	2 (4.3)	24 (51.1)	25 (53.2)	3 (6.4)	7 (14.9)
	Test ist.	0.170	3.440	-	-	-	-	-	-	-	0.624	0.345	-	-
	p ^f	0.680 ^x	0.064 ^x	1.000 ^f	0.756 ^f	0.648 ^f	0.020^f	1.000 ^f	1.000 ^f	0.094 ^f	0.430 ^x	0.557 ^x	0.752 ^f	0.038^f
Velcro Ral n=79 (%)		26 (32.9)	60 (75.9)	6 (7.6)	10 (12.7)	16 (20.3)	6 (7.6)	9 (11.4)	8 (10.1)	9 (11.4)	43 (54.4)	42 (53.2)	8 (10.1)	4 (5.1)
	Test ist.	0.723	0.018	-	-	0.405	-	-	-	-	0.127	0.839	-	-
	p ^f	0.395 ^x	0.894 ^x	0.753 ^f	0.090 ^f	0.524 ^f	0.287 ^f	0.804 ^f	1.000 ^f	1.000 ^f	0.722 ^x	0.360 ^x	0.385 ^f	0.347 ^f
Ronküs n=11 (%)		0 (0)	10 (90.9)	0 (0)	0 (0)	4 (36.4)	1 (9.1)	2 (18.2)	0 (0)	0 (0)	5 (45.5)	6 (54.5)	1 (9.1)	0 (0)
	Test ist.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	p ^f	0.034^f	0.295 ^f	1.000 ^f	0.599 ^f	0.119 ^f	1.000 ^f	0.626 ^f	0.601 ^f	0.364 ^f	0.538 ^f	0.765 ^f	1.000 ^f	1.000 ^f

x: Pearson ki-kare testi, f: Fisher's exact testi, n (%)

Tablo 12’de klinik bulgular ile laboratuvar bulgular arasındaki ilişkilere ait analiz sonuçları sunulmuştur.

Klinik ve laboratuvar bulgular arasındaki ilişki incelendiğinde tırnak deformitesi, ciltte kalınlaşma, fotosensitivite, artralji/artrit, sabah tutukluğu, disfaji, velcro ral ile RF yüksekliği, ANA, C-ANCA, P-ANCA, anti-SM/RNP, anti-SSA-SSB, anti-SCL 70, anti-CENP-B, anti-CCP, sedimentasyon yüksekliği, CRP yüksekliği, ENA Panel KU2 ve ENA Panel RO52 pozitifliği açısından bu semptomları olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Alopesi saptanan hastalarda RF yüksekliği, ANA, C-ANCA, P-ANCA, anti-SM/RNP, anti-SSA-SSB, anti-CENP-B, anti-CCP, sedimentasyon yüksekliği, CRP yüksekliği, ENA Panel KU2, ENA Panel RO52 pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ($p>0.05$). Alopesi olan hastalarda anti-SCL70 pozitifliği oranı %33,3 iken olmayanlarda bu oran %10,4 saptandı ve bu istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p=0.042$).

Eklemde ağrısız şişlik saptanan hastalarda RF yüksekliği, ANA, C-ANCA, P-ANCA, anti-SSA-SSB, anti-SCL 70, anti-CENP-B, anti-CCP, sedimentasyon yüksekliği, ENA Panel KU2, ENA Panel RO52 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ($p>0.05$).

Eklemde ağrısız şişliği olan hastalarda anti-SM/RNP pozitifliği oranı %4 iken olmayanlarda bu oran %21,3 saptandı ($p=0.047$). Eklemde ağrısız şişlik olan hastalarda CRP yüksekliği oranı %68, olmayanlarda bu oran %45,9 olarak elde edildi ($p=0.044$) ve bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı idi.

Eklem deformitesi saptanan hastalarda C-ANCA, P-ANCA, anti-SSA-SSB, anti-SCL 70, anti-CENP-B, sedimentasyon yüksekliği, CRP yüksekliği, ENA Panel KU2, ENA Panel RO52 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ($p>0.05$); RF yüksekliği, ANA, anti-SM/RNP, anti-CCP ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla; $p=0.030$, $p=0.021$, $p=0.025$, $p=0.0002$). Eklem deformitesi olan hastalarda RF yüksekliği %52,6, ANA pozitifliği %52,6, anti-CCP pozitifliği %36,8 saptandı. Eklem deformitesi olmayan hastalarda anti-SM/RNP pozitif olanların oranı %21,1 iken, olan hastalarda anti-SM/RNP pozitifliği gözlemlenmedi.

Raynaud fenomeni olan hastalarda RF yüksekliği, C-ANCA, P-ANCA, anti-SM/RNP, anti-SSA-SSB, anti-SCL 70, anti-CCP, sedimentasyon yüksekliği, ENA Panel KU2, ENA Panel RO52 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ($p>0.05$), ANA, anti-CENP-B, CRP dağılımları arasında anlamlı bir fark tespit edildi (sırasıyla; $p=0.022$, $p=0.001$, $p=0.005$). Raynaud olan hastaların tamamı (%100) ANA pozitif saptandı, anti-CENP-B pozitifliği oranı %40 bulundu. Raynaud olan hastalarda CRP yüksekliği olanların oranı %13,3 iken olmayanlarda bu oran %53,8 olarak elde edildi.



Ağız-göz kuruluğu olan hastalarda RF yüksekliği, ANA, C-ANCA, P-ANCA, anti-SM/RNP, anti-SCL70, anti-CENP-B, anti-CCP, sedimentasyon yüksekliği, CRP yüksekliği, ENA Panel KU2 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ($p>0.05$), anti-SSA-SSB ve ENA Panel RO52 pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi (sırasıyla $p=0.020$ ve $p=0.038$). Ağız-göz kuruluğu olmayan hastalarda anti-SSA-SSB pozitifliği oranı %6 iken, olan hastalarda bu oran %19,1 saptandı. Ağız-göz kuruluğu olmayan hastalarda ENA Panel RO52 pozitifliği oranı %4 iken, olan hastalarda bu oran %14,9 saptandı.

Ronküs olan hastalarda ANA, C-ANCA, P-ANCA, anti-SM/RNP, anti-SSA-SSB, anti-SCL 70, anti-CENP-B, anti-CCP, sedimentasyon yüksekliği, CRP yüksekliği, ENA Panel KU2, ENA Panel RO52 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmedi ($p>0.05$), RF yüksekliği ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.034$). Ronküs olmayan hastalarda RF yüksekliği oranı %32,4 iken, olan hastalarda RF yüksekliği gözlemlenmedi ($n=0$).

Tablo 13. Klinik bulgulara göre toraks BT bulgularının karşılaştırılması

	Tırnak Deformitesi	Ciltte Kahnlama	Fotosensitivite	Artralji/ Artrit	Alopesi	Raynaud	Sabah Tutukluğu	Disfaji	Eklemlerde Ağrısız Şişlik	Eklemler Deformitesi	Ağız-Göz Kuruluk	Velcro Ral	Ronküs	p ^x
Buzlu Cam	22 (61.1)	13 (72.2)	17 (70.8)	65 (61.3)	8 (66.7)	8 (53.3)	18 (62.1)	5 (62.5)	13 (52)	12 (63.2)	26 (55.3)	49 (62)	5 (45.5)	0.936
Retiküler İnterlobar, İnterseptal Kalınlaşma	34 (94.4)	14 (77.8)	16 (66.7)	78 (73.6)	8 (66.7)	10 (66.7)	22 (75.9)	5 (62.5)	19 (76)	16 (84.2)	38 (80.9)	71 (89.9)	8 (72.7)	0.001
Bal Peteği	13 (36.1)	3 (16.7)	2 (8.3)	20 (18.9)	0 (0)	2 (13.3)	6 (20.7)	0 (0)	6 (24)	5 (26.3)	8 (17)	28 (35.4)	1 (9.1)	<0.001
Traksiyon Bronşektazi	29 (80.6)	11 (61.1)	11 (45.8)	54 (50.9)	6 (50)	6 (40)	13 (44.8)	4 (50)	14 (56)	10 (52.6)	26 (55.3)	54 (68.4)	6 (54.5)	0.001
Subplevral Yerleşim	20 (55.6)	8 (44.4)	6 (25)	37 (34.9)	2 (16.7)	6 (40)	17 (58.6)	3 (37.5)	9 (36)	10 (52.6)	20 (42.6)	36 (45.6)	2 (18.2)	0.010
Peribronşiyal Perivasküler Yerleşim	4 (11.1)	2 (11.1)	1 (4.2)	2 (1.9)	1 (8.3)	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	1 (2.1)	5 (6.3)	1 (9.1)	0.076
Diffüz Tutulum	4 (11.1)	3 (16.7)	7 (29.2)	27 (25.5)	3 (25)	4 (26.7)	6 (20.7)	2 (25)	6 (24)	2 (10.5)	10 (21.3)	17 (21.5)	2 (18.2)	0.753
Apikal Ağırlıklı Tutulum	5 (13.9)	2 (11.1)	2 (8.3)	14 (13.2)	1 (8.3)	0 (0)	3 (10.3)	1 (12.5)	3 (12)	4 (21.1)	4 (8.5)	6 (7.6)	4 (36.4)	0.126
Bazal Ağırlıklı Tutulum	20 (55.6)	11 (61.1)	9 (37.5)	53 (50)	7 (58.3)	9 (60)	15 (51.7)	5 (62.5)	14 (56)	10 (52.6)	24 (51.1)	43 (54.4)	4 (36.4)	0.908
Mozaik Perfüzyon	3 (8.3)	1 (5.6)	3 (12.5)	16 (15.1)	3 (25)	2 (13.3)	5 (17.2)	2 (25)	2 (8)	2 (10.5)	7 (14.9)	12 (15.2)	1 (9.1)	0.711
Konsolidasyon	3 (8.3)	1 (5.6)	5 (20.8)	9 (8.5)	3 (25)	2 (13.3)	1 (3.4)	0 (0)	4 (16)	0 (0)	1 (2.1)	6 (7.6)	1 (9.1)	0.083
Periferik Yerleşim	5 (13.9)	3 (16.7)	4 (16.7)	14 (13.2)	2 (16.7)	1 (6.7)	3 (10.3)	0 (0)	4 (16)	4 (21.1)	5 (10.6)	14 (17.7)	1 (9.1)	0.894
LAP	2 (5.6)	1 (5.6)	2 (8.3)	9 (8.5)	1 (8.3)	0 (0)	1 (3.4)	0 (0)	2 (8)	1 (5.3)	3 (6.4)	7 (8.9)	0 (0)	0.961
Nodül	2 (5.6)	3 (16.7)	3 (12.5)	11 (10.4)	1 (8.3)	2 (13.3)	4 (13.8)	2 (25)	1 (4)	1 (5.3)	4 (8.5)	4 (5.1)	1 (9.1)	0.516
NSIP	6 (16.7)	2 (11.1)	5 (20.8)	16 (15.1)	3 (25)	2 (13.3)	2 (6.9)	1 (12.5)	3 (12)	1 (5.3)	12 (25.5)	16 (20.3)	2 (18.2)	0.443
UIP	12 (33.3)	2 (11.1)	1 (4.2)	18 (17)	0 (0)	1 (6.7)	5 (17.2)	0 (0)	6 (24)	4 (21.1)	7 (14.9)	23 (29.1)	2 (18.2)	0.003
OP	0 (0)	0 (0)	2 (8.3)	2 (1.9)	1 (8.3)	1 (6.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.1)	2 (2.5)	0 (0)	0.400

*Klinik bulgular çoklu yanıt olarak alınmıştır (bir kişide birden fazla klinik bulgu bulunması durumu); x: Pearson ki-kare testi, n (%)

Tablo 13’de klinik ve radyolojik bulgular arasındaki ilişki değerlendirildi.

Klinik bulgulara göre buzlu cam, mozaik perfüzyon, konsolidasyon, LAP, nodül, peribronşiyal-perivasküler, diffüz, apikal, bazal, periferik yerleşim ve NSIP, OP paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır ($p>0.05$).

Retiküler, interlobüler, interseptal kalınlaşma bulgusu olan hastalarda tırnak deformitesi (%94,4,) velcro ral (%89,9), eklem deformitesi (%84,2) ve ağız-göz kuruluğu (%80,9) bulguları istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.001$). Bal peteği olan hastalarda tırnak deformitesi %36,1 ve velcro ral %35,4 oranında gözlemlendi, bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). Traksiyon bronşektazisi saptanan hastalarda tırnak deformitesi (%80,6), ciltte kalınlaşma (%61,1), ve velcro ral (%68,4) varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.001$). Radyolojik bulgulara subplevral yerleşim saptanan hastalarda tırnak deformitesi %55,6, sabah tutukluğu %58,6 ve eklem deformitesi %52,6 oranında saptandı, bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$). UIP paterni görülen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde tırnak deformitesi (%33,3) ve velcro ral (%29,1) saptandı ($p=0.003$).

Tablo 14. Toraks BT bulguları ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

	RF yüksekliği	ANA	C-ANCA	P-ANCA	ANTI SM/RNP	Anti- SSA-SSB	Anti- SCL 70	Anti- CENP-B	Anti- CCP	Sedimentasyon Yüksekliği	CRP Yüksekliği	ENA Panel KU2	ENA Panel RO52
Buzlu Cam	22 (25.3)	67 (77)	5 (5.7)	5 (5.7)	17 (19.5)	8 (9.2)	12 (13.8)	9 (10.3)	8 (9.2)	49 (56.3)	47 (54)	9 (10.3)	9 (10.3)
Retiküler İnterlobar, İnterseptal Kalınlaşma	35 (30.4)	86 (74.8)	8 (7)	10 (8.7)	19 (16.5)	11 (9.6)	15 (13)	10 (8.7)	13 (11.3)	60 (52.2)	58 (50.4)	9 (7.8)	5 (4.3)
Bal Peteği	10 (30.3)	24 (72.7)	5 (15.2)	7 (21.2)	9 (27.3)	2 (6.1)	4 (12.1)	3 (9.1)	5 (15.2)	19 (57.6)	18 (54.5)	4 (12.1)	0 (0)
Traksiyon Bronşektazi	20 (25.3)	62 (78.5)	8 (10.1)	11 (13.9)	15 (19)	8 (10.1)	14 (17.7)	6 (7.6)	9 (11.4)	48 (60.8)	39 (49.4)	5 (6.3)	3 (3.8)
Subplevral Yerleşim	20 (34.5)	41 (70.7)	6 (10.3)	7 (12.1)	14 (24.1)	6 (10.3)	7 (12.1)	6 (10.3)	7 (12.1)	34 (58.6)	26 (44.8)	3 (5.2)	3 (5.2)
Peribronşiyal Perivasküler Yerleşim	4 (66.7)	6 (100)	0 (0)	1 (16.7)	2 (33.3)	0 (0)	1 (16.7)	0 (0)	0 (0)	3 (50)	3 (50)	1 (16.7)	0 (0)
Diffüz Tutulum	9 (27.3)	25 (75.8)	2 (6.1)	3 (9.1)	5 (15.2)	(12.1)	3 (9.1)	2 (6.1)	4 (12.1)	15 (45.5)	15 (45.5)	2 (6.1)	2 (6.1)
Apikal Ağırlıklı Tutulum	5 (31.3)	12 (75)	2 (12.5)	2 (12.5)	3 (18.8)	0 (0)	0 (0)	1 (6.3)	1 (6.3)	9 (56.3)	8 (50)	2 (12.5)	0 (0)
Bazal Ağırlıklı Tutulum	21 (28)	61 (81.3)	3 (4)	7 (9.3)	13 (17.3)	10 (13.3)	12 (16)	10 (13.3)	8 (10.7)	48 (64)	39 (52)	8 (10.7)	7 (9.3)
Mozaik Perfüzyon	6 (31.6)	15 (78.9)	2 (10.5)	1 (5.3)	3 (15.8)	3 (15.8)	0 (0)	2 (10.5)	1 (5.3)	10 (52.6)	9 (47.4)	3 (15.8)	2 (10.5)
Konsolidasyon	6 (46.2)	10 (76.9)	2 (15.4)	2 (15.4)	0 (0)	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (15.4)	2 (15.4)	10 (76.9)	5 (38.5)	3 (23.1)	0 (0)
Periferik Yerleşim	7 (33.3)	17 (81)	0 (0)	3 (14.3)	4 (19)	0 (0)	4 (19)	1 (4.8)	4 (19)	14 (66.7)	9 (42.9)	1 (4.8)	1 (4.8)
LAP	4 (36.4)	8 (72.7)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (9.1)	0 (0)	4 (36.4)	2 (18.2)	2 (18.2)	0 (0)
Nodül	6 (46.2)	8 (61.5)	1 (7.7)	0 (0)	3 (23.1)	2 (15.4)	1 (7.7)	3 (23.1)	2 (15.4)	3 (23.1)	5 (38.5)	1 (7.7)	0 (0)
NSIP	5 (20.8)	22 (91.7)	1 (4.2)	2 (8.3)	5 (20.8)	2 (8.3)	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	13 (54.2)	14 (58.3)	2 (8.3)	4 (16.7)
UIP	10 (35.7)	19 (67.9)	3 (10.7)	6 (21.4)	7 (25)	3 (10.7)	4 (14.3)	3 (10.7)	4 (14.3)	17 (60.7)	14 (50)	3 (10.7)	0 (0)
OP	2 (66.7)	2 (66.7)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (33.3)	2 (66.7)	1 (33.3)	0 (0)
p ^x	0.453	0.608	0.304	0.051	0.739	0.83	0.521	0.896	0.921	0.123	0.826	0.414	0.051

*BT bulgular çoklu yanıt olarak alınmıştır (bir kişide birden fazla klinik bulgu bulunması durumu); x: Pearson ki-kare testi, n (sütun %)

Tablo 14’de BDH-İAH hastalarında laboratuvar ve toraks BT bulguları arasındaki ilişki değerlendirildi, bulguların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



Tablo 15. Bağ doku hastalığı tanıları ile pozitif laboratuvar bulguları ve klinik bulgular arasındaki ilişkilerin incelenmesi

	UBDH (n=36)	IPAF (n=12)	RA(n=29)	SLE (n=11)	SS (n=21)	SjS (n=32)	Test ist.	p ^f
Laboratuvar								
RF Yüksekliği	11 (30.6) ^a	0 (0) ^a	21 (72.4) ^b	0 (0) ^a	4 (19) ^a	7 (21.9) ^a	34.941	<0.001
ANA	33 (91.7) ^a	9 (75) ^{ab}	12 (41.4) ^b	9 (81.8) ^{ab}	19 (90.5) ^a	28 (87.5) ^a	25.986	<0.001
C-ANCA	2 (5.6)	2 (16.7)	1 (3.4)	1 (9.1)	0 (0)	4 (12.5)	5.346	0.307
P-ANCA	6 (16.7)	1 (8.3)	3 (10.3)	0 (0)	0 (0)	3 (9.4)	4.881	0.379
Anti-SM/RNP	9 (25)	5 (41.7)	1 (3.4)	2 (18.2)	4 (19)	6 (18.8)	9.890	0.063
Anti-SSA-SSB	2 (5.6)	1 (8.3)	2 (6.9)	0 (0)	4 (19)	6 (18.8)	5.600	0.294
Anti-SCL 70	7 (19.4)	2 (16.7)	1 (3.4)	0 (0)	6 (28.6)	2 (6.3)	10.283	0.050
Anti-CENP-B	3 (8.3) ^{ab}	2 (16.7) ^{ab}	0 (0) ^b	0 (0) ^{ab}	7 (33.3) ^a	2 (6.3) ^{ab}	14.469	0.004
Anti-CCP	3 (8.3) ^a	0 (0) ^{ab}	13 (44.8) ^b	0 (0) ^{ab}	0 (0) ^a	1 (3.1) ^a	27.130	<0.001
Sedimentasyon Yüksekliği	12 (33.3) ^a	7 (58.3) ^{ab}	21 (72.4) ^b	6 (54.5) ^{ab}	13 (61.9) ^{ab}	21 (65.6) ^{ab}	12.094	0.031
CRP Yüksekliği	13 (36.1) ^a	8 (66.7) ^{ab}	22 (75.9) ^b	7 (63.6) ^{ab}	7 (33.3) ^a	12 (37.5) ^a	16.901	0.004
ENA Panel KU2	5 (13.9)	1 (8.3)	0 (0)	0 (0)	3 (14.3)	3 (9.4)	5.959	0.246
ENA Panel RO52	2 (5.6)	1 (8.3)	0 (0)	1 (9.1)	2 (9.5)	5 (15.6)	5.867	0.247
Klinik Bulgular								
Tırnak Deformitesi	7 (19.4)	3 (25)	3 (10.3)	1 (9.1)	8 (38.1)	13 (40.6)	11.079	0.050
Ciltte Kalınlaşma	4 (11.1) ^a	0 (0) ^{ab}	0 (0) ^a	1 (9.1) ^{ab}	10 (47.6) ^b	2 (6.3) ^a	23.151	<0.001
Fotosensitivite	6 (16.7)	3 (25)	4 (13.8)	3 (27.3)	3 (14.3)	3 (9.4)	3.380	0.666
Artralji/Artrit	23 (63.9)	8 (66.7)	27 (93.1)	7 (63.6)	17 (81)	20 (62.5)	11.570	0.051
Alopesi	6 (16.7)	1 (8.3)	0 (0)	2 (18.2)	1 (4.8)	1 (3.1)	8.674	0.066
Raynaud Fenomeni	1 (2.8) ^a	0 (0) ^{ab}	0 (0) ^a	1 (9.1) ^{ab}	10 (47.6) ^b	3 (9.4) ^a	25.774	<0.001
Sabah Tutukluğu	4 (11.1)	3 (25)	9 (31)	1 (9.1)	6 (28.6)	6 (18.8)	5.770	0.320
Disfaji	0 (0) ^a	0 (0) ^{ab}	0 (0) ^{ab}	0 (0) ^{ab}	5 (23.8) ^b	2 (6.3) ^{ab}	12.359	0.003
Eklemde Ağrısız Şişlik	3 (8.3) ^a	0 (0) ^{ab}	12 (41.4) ^b	3 (27.3) ^{ab}	2 (9.5) ^{ab}	3 (9.4) ^{ab}	16.805	0.002
Eklem Deformitesi	4 (11.1) ^{ab}	0 (0) ^{ab}	10 (34.5) ^b	0 (0) ^{ab}	2 (9.5) ^{ab}	1 (3.1) ^a	14.656	0.004
Ağız-Göz Kuruluk	14 (38.9)	3 (25)	5 (17.2)	4 (36.4)	6 (28.6)	14 (43.8)	6.178	0.284
Velcro Ral	23 (63.9)	6 (50)	12 (41.4)	6 (54.5)	8 (38.1)	22 (68.8)	8.270	0.139
Ronküs	5 (13.9)	0 (0)	0 (0)	1 (9.1)	3 (14.3)	2 (6.3)	6.369	0.199

f: Fisher's exact testi, n (%), a-b: Aynı veya ortak harfe sahip gruplar arasında fark yoktur (Bonferroni düzeltilmeli Z testi), UBDH: Undiferansiye Bağ Doku Hastalığı, IPAF: Otoimmün İnterstisyel Pnömoni, RA: Romatoid Artrit, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus, SS: Sistemik Skleroz, SjS: Sjögren Sendrom

Tablo 15'te hastaların bağ doku hastalığı tanıları ile laboratuvar bulguları arasındaki ilişkilere ait analiz sonuçları sunulmuştur.

Bağ doku hastalığı tanılarına göre RF yüksekliği, ANA, anti-CENP-B, anti-CCP pozitifliği, sedimentasyon yüksekliği, CRP yüksekliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.004$, $p<0.001$, $p=0.031$, $p=0.004$). RF yüksekliği için özellikle RA grubu ile diğer tanı grupları arasında gözlemlendi. RA tanılı hastalarda bu oran %72,4 iken, IPAF ve SLE tanılı hasta gruplarında RF yüksekliği gözlemlenmedi. ANA pozitifliği için RA grubu ile UBDH, SS ve SjS tanı grupları arasında gözlemlendi. ANA pozitifliği UBDH tanılı hastalarda %91,7, RA grubunda %41,4 gözlemlendi. Anti-CENP-B pozitifliği SS tanılı hastalarda %33,3 iken, RA tanılı hastalarda anti-CENP-B pozitifliği gözlemlenmedi. Anti-CCP için özellikle RA grubu ile UBDH, SS ve SjS tanı grubu hastaları arasında gözlemlendi. Anti-CCP pozitifliği RA tanılı hastalarda %44,8 iken, UBDH tanılı hastalarda %8,3 ve SjS tanılı hastalarda %3,1, SS tanılı hastalarda ise anti-CCP pozitifliği gözlemlenmedi.

Sedimentasyon yüksekliği özellikle RA grubu ile UBDH hastaları arasında gözlemlendi. Bu oran RA tanılı hastalarda %72,4 iken, UBDH tanılı hastalarda %33,3 olarak elde edildi. CRP yüksekliği özellikle RA grubu ile UBDH, SS ve SjS hastaları arasında gözlemlendi. Bu oran RA grubunda %75,9, UBDH grubunda %36,1, SS grubunda %33,3 ve SjS grubunda ise %37,5 saptandı.

Yine tablo 15'te hastaların bağ doku hastalığı tanıları ile klinik bulguları arasındaki ilişkilere ait analiz sonuçları sunulmuştur.

Bağ doku hastalığı tanılarına göre ciltte kalınlaşma, raynaud, disfaji, eklemde ağrısız şişlik, eklem deformitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.003$, $p=0.002$, $p=0.004$). Ciltte kalınlaşma için SS grubu ile UBDH, RA ve SjS tanı grupları arasında gözlemlendi. Ciltte kalınlaşma varlığı SS tanılı hastalarda %47,67 iken, RA tanılı hastalarda gözlemlenmedi. Raynaud için özellikle SS grubu ile UBDH, RA ve SjS tanı grupları oranları arasında gözlemlendi. Bu oran SS tanılı hastalarda %47,6 iken RA tanılı hastalarda raynaud varlığı gözlemlenmedi. Disfaji için UBDH grubu ile SS tanı grubu arasında gözlemlendi. SS tanılı hastalarda %23,8 oran ile disfaji varlığı gözlemlenirken, UBDH

tanılı hastalarda disfaji varlığı gözlemlenmedi. Eklemde ağrısız şişlik özellikle RA grubu ile UBDH tanı grubu hastalarının oranları arasında gözlemlendi. Bu oran RA tanılı hastalarda %41,4, UBDH tanılı hastalarda %8,3 gözlemlendi. Eklem deformitesi için RA grubu ile SjS tanı grubu oranları arasında gözlemlendi. Bu oran RA tanılı hastalarda %34,5, SjS tanılı hastalarda %3,1 bulundu.



5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, tek merkezli, prospektif ve kesitsel tasarımıyla yeni tanı alan bağ doku hastalığına sekonder interstisyel akciğer hastalığı olan hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri kapsamlı biçimde değerlendirildi ve bu özelliklerin hasta alt grupları arasındaki farklılıkları ortaya konulmaya çalışıldı. Çalışmamızın sonuçları, BDH-İAH'ın tanı sürecinde serolojik markerların, radyolojik paternlerin ve klinik göstergelerin bir arada ele alınmasının gerekliliğini gösterirken, literatürde özellikle otoantikor profilleri ile solunumsal semptomlar arasındaki ilişkiye dair verilerin sınırlı olması nedeniyle bu bulguların önemini artırmaktadır.

Çalışmamıza 147 hasta dahil edildi, hastaların yaş ortalaması 64 ± 10 yıl ve %59,9'u kadın olarak bulundu. Gonzalez ve ark.'larının 2023'te BDH-İAH hastaları ile yaptığı çalışmada hastaların ortalama yaşı 62 ± 11 yıl ve %66'sı kadın olarak saptanmıştır (92).

Çalışmamızda, semptom başlangıcından İAH tanısına kadar geçen medyan süre 22,5 ay olarak bulundu. Grant-Orser ve ark.'larının 2024 yılında yaptığı çalışmada semptom başlangıç zamanı ortalaması 12,0 (IQR 20,5) ay olup, %46'sının 1 yıl içinde tanı aldığı bulunmuştur (93). Cano-Jiménez ve ark.'larının 2021'de yaptığı çalışmada ise semptomlarının ortaya çıkmasından İAH tanısına kadar geçen ortalama süre $14,36 \pm 15,3$ ay olarak bulunmuş ve tanı gecikmesi çok değişkenli analizde sağkalımın bağımsız bir öngörücüsü olarak saptanmıştır (HR 1,11, CI 1,01–1,23, $p = 0,035$)(94). Literatürde bildirilen tanı gecikmelerinin üst sınırlarına paralel bir seyir gösterdi. Bu durum, nonspesifik semptomların tanı sürecini geciktirici etkisini desteklemektedir.

Çalışmamızda hastaların %52,4 ünün hiç sigara içmediği, sigara içenlerin ortalama 35 paket-yıl öyküsü olduğu ve sigarayı bırakan hastaların ortalama bırakma süresinin 12 yıl olduğu saptandı. 2016'da Jacob ve ark.'larının yaptığı CALIPER kohortunda BDH-İAH hastalarının %60'ı hiç sigara içmediği saptanmıştır, bu oran bizim serimizdeki %52,4 ile yakınlık göstermektedir (95). Bununla birlikte, Çolak ve ark.'larının 2024'te yaptığı bir çalışmada %72 hastada sigara öyküsü saptanmamış olup çalışmalardaki bu farklılıklar hasta seçimi, cinsiyet dağılımı, yaş aralığı ve sigara tanımlama/raporlama yöntemlerindeki değişiklikler ile açıklanabilir (96).

Çalışmamızda en sık görülen bağ doku hastalığı tanısı %24,5 oran ile undiferansiye bağ doku hastalığı olup onu %21,8 ile Sjögren sendromu ve %19,7 ile romatoid artrit takip etti. Gonzalez ve ark.'larının BDH-İAH hasta grubunda yaptığı bir çalışmada en sık görülen bağ doku hastalığı tanısı %38 romatoid artrit, %15 otoimmün özelliklere sahip interstisyel pnömoni ve %15 Sjögren sendromu-skleroderma olarak bulunmuştur (92). Bu farklılık, kohortların demografik ve hastalık alt tip dağılımlarındaki varyasyon ile tanı kriterlerindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir ve literatürde bildirilen heterojen dağılım ile uyumludur.

Çalışmamızda hastalarda en sık görülen solunumsal semptomun öksürük olduğu (96/%65,3) bunu efor dispnesinin (89/%60,5) takip ettiği saptandı. Bozkurt ve ark.'larının 2025 yılında İAH ayırıcı tanısı için romatoloji polikliniğine yönlendirilen hastalarla yaptığı bir çalışmada en sık görülen semptomun öksürük (%40) ve dispne (%27) olduğu saptanmıştır (97). Ayçiçek ve ark.'larının yaptığı çok merkezli çalışmada BDH-İAH grubundaki hastalarda en sık nefes darlığı (%78) ve öksürük (%59,1) saptanmıştır (17). Genel olarak, çalışmamızdaki öksürük ve efor dispnesi oranları literatürde bildirilen aralıklarla örtüşmekte olup hasta seçimi, tanı grupları ve izlem süresi gibi faktörlere bağlı olarak oranların değişebileceğini göstermektedir. Fizik muayenede ise solunum oskültasyonunda %53,7 sıklıkla (n=79) velcro ral saptandı. Sellarés ve ark.'larının 2016 yılında yaptığı İAH şüphesiyle değerlendirilen toplam 132 yetişkin hastanın 83'ünde %63 sıklıkla solunum oskültasyonunda velcro ral saptanmıştır (98).

Çalışmamızdaki hastalarda en sık görülen klinik bulgunun artralji/artrit olduğu (n=106/%72,1) saptandı. Moll ve ark.'larının 2022 de yaptığı çalışmada BDH-İAH hastalarında artralji %75 (n = 75), artrit %27 (n = 27) olarak saptanmıştır (99). Bizim analizimizde bu iki bulgu birlikte değerlendirildiği için literatürdeki oranlarla kıyaslama yapılırken bu metodolojik fark göz önünde bulundurulmalıdır. Çalışmamızdaki bu yaklaşım eklemlerle ilgili semptomların sıklığını daha bütüncül biçimde yansıtmayı amaçlamıştır.

Çalışmamızda BDH-İAH olgularının YÇBT değerlendirmesinde en sık retikülasyon artışı ve interlobüler/interseptal kalınlaşma (115/%78,2) saptandı; lezyonların en sık bazal yerleşimli (75/%51) olduğu, santral yerleşimin nadir (1/%0,7)

olduğu tespit edildi. Ayçiçek ve ark.'larının yaptığı çok merkezli bir çalışmada BDH-İAH alt grubunda raporlanan radyolojik bulgular karşılaştırıldığında bu grupta retikülasyon/interlobüler septal kalınlaşma %63,6; bazal predominans %48,5; santral yerleşim %0,8 saptanmıştır (17). Bizim serimizdeki retikülasyon oranının daha yüksek olduğu; bazal predominans ve santral yerleşimin ise iki çalışma arasında çok benzer olduğu görülmektedir. Bu farka BDH alt tip dağılımı, hastalık süresi/evresi, çok merkezli veri toplama ve heterojen raporlama yol açmış olabilir.

Çalışmamızda pozitif laboratuvar bulguları arasında en sık ANA saptanmış olup, hastaların %75,5'inde (n=111) ANA pozitif bulundu. Çalışmamıza benzer şekilde Atienza ve ark.'larının 2020 yılında yaptığı çalışmada ANA pozitifliği %71,1 olarak raporlamıştır (100). Bu sonuçlar ANA pozitifliğinin tanısal açıdan önemli bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir.

Ang ve ark.'larının 2024'te yaptığı çalışmada İAH'lı genel popülasyonlarda pulmoner hipertansiyon için birleştirilmiş prevalans, sağ kalp kateterizasyonu kullanılarak %36 ve transtorasik ekokardiyografi kullanılarak %34 olarak bulunmuştur (101). Bizim çalışmamızda hastaların %12,4'ünün (n=13) sPAB değeri yüksek olup, bu hasta grubunda ortalama PAB değeri 44,23 olarak elde edildi. Çalışmamızda sPAB yüksekliğinin %12,4 oranında bulunması, literatürde bildirilen PH prevalans aralığının alt sınırına yaklaşıp da, özellikle BDH-İAH birlikteliklerinde izlem süresi, tanı yöntemleri ve hasta seçimi gibi etkenlerle göre değişkenlik gösterdiği düşünüldü.

Çalışmamızda hastaların solunum fonksiyon testi parametreleri incelendiğinde; ortalama FVC (%) 78,04, FEV1 (%) 85,2, FEV1/FVC (%) 84,31, FVC (LT) 2.49 ve FEV1 (LT) ise 2.07 olarak bulundu. Höppner ve ark.'larının 2024 yılında yaptığı BDH-İAH hastalarında pulmoner fibrozisi inceleyen çalışmada ortalama FVC (%) 75,9, FEV1 (%) 76,8, FEV1/FVC (%) ise %80,4 bulunmuştur (102) . Bu farklılıklar, kohortların BDH alt tip dağılımı, hastalık süresi ve başvuru zamanlamasındaki değişkenliklerle ilişkili olabilir. Çalışmamızın bulguları, BDH-İAH hastalarında akciğer fonksiyonlarının erken dönemde bile etkilenebileceğini ve hastalığın prognozunu değerlendirilmesinde spirometrik testlerin önemli bir rol oynadığını vurgulamaktadır. FVC ve FEV1 değerlerinin yanı sıra, FEV1/FVC

oranın da hastalığın şiddeti ve prognozu hakkında bilgi verebileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda hastaların 6DKYT (m) değeri ortalaması 348.3, 6DKYT başlangıç ve bitiş SpO2 değeri ortalaması sırayla 99.8-92.7 saptandı. Bu sonuçlar, Garin ve ark. tarafından SS-İAH hastalarında yapılan çalışma ile benzerlikler göstermektedir. Bu çalışmada ortalama 6DKYT mesafesi 349 m, 6DKYT başlangıç ve bitiş SpO2 değeri ortalaması sırayla 97-92 ölçülmüştür (103). Bu durum, yürüyüş mesafesi benzer olmasına rağmen hastalarımızda istirahatte oksijenasyonun daha iyi korunduğunu fakat efor sırasında desatürasyonun benzer düzeye ulaştığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda, BDH-İAH tanısı alan olgular arasında başvuru sırasında bağ doku hastalığı tanısı bulunup bulunmamasına göre klinik ve serolojik farklılıklar saptandı. Öncesinde bağ doku hastalığı tanısı olan grupta solunumsal semptomlar açısından asemptomatik olma oranı olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$). Bulgularımız, 2025 yılında yapılan bağ doku hastalığı akciğer tutulumunu inceleyen Winter ve ark.'larının kohortu ile benzer şekilde, bağ doku hastalığı öyküsü olan grupta akciğer tutulumunun sıklıkla asemptomatik seyredebileceğini göstermektedir (104). Bulgular, İAH tanısında yalnızca solunumsal semptomların dikkate alınmasının yetersiz kalabileceğini ve bu hasta grubunda tarama yapılmasının gerekli olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda, öncesinde bağ doku hastalığı tanısı olan grupta artralji/artrit, eklemlerde ağrısız şişlik, eklem deformitesi ile birlikte RF yüksekliği, anti-SSA/SSB ve anti-CCP pozitifliği ile sedimentasyon hızı artışı anlamlı olarak daha sık gözlemlendi (sırasıyla; $p=0.012$, $p=0.005$, $p=0.002$, $p=0.005$, $p=0.047$, $p<0.001$, $p=0.005$). Bu parametreler, bağ doku hastalıklarının tanısında kullanılan klasik klinik ve ilk basamakta bile bakılan biyobelirteçlerdir. RF ve anti-CCP antikorları, RA tanısında hem sık başvuru alan hem de yüksek özgüllüğe sahip testlerdir. Sedimentasyon yüksekliği hem tanı anında hem de hastalık aktivitesinin takibinde sıklıkla kullanılmaktadır.

Çalışmamızda öncesinde bağ doku hastalığı tanısı olmayan hastalardaki yüksek ANA, anti-SM/RNP, ACE ve total IgE oranları dikkat çekicidir (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.014$, $p=0.007$, $p=0.023$). Bu dağılım şöyle yorumlanabilir; bu grupta

asında henüz klinik kriterleri karşılamayan “seropozitif fakat subklinik” bir undiferansiye bağ doku hastalığı varlığı olabilir, bizim çalışmamızda da bağ doku hastalığı dağılımlarında en sık undiferansiye bağ doku hastalığı tanısı saptanmıştır.

Çalışmamızda solunumsal açıdan asemptomatik olan hastalarda RF ve anti-CCP yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırasıyla; $p=0.045$, $p=0.029$). Literatürde, RF ve anti-CCP pozitif olup solunumsal açıdan asemptomatik seyreden romatoid artrit hastalarında interstisyel akciğer hastalığını erken dönemde saptamaya yönelik bir değerlendirme protokolü öneren yakın tarihli bir çalışmada, akciğer tutulumuna işaret edebilecek bulgular bildirilmiştir (105). Bu veri, RF ve anti-CCP yüksekliğinin, bazı olgularda erken ya da subklinik düzeyde işleyen bir otoimmün pulmoner sürece eşlik edebileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda, solunumsal açıdan semptomatik hastalarda anti-SM/RNP pozitifliği olanların oranı %20,8 iken, asemptomatik hastalarda pozitiflik saptanmadı ($p=0.043$). Literatürde anti-RNP pozitif olgularda interstisyel akciğer hastalığının çoğunlukla semptomatik bir klinik tablo ile, özellikle dispne ve öksürük yakınmalarıyla ortaya çıktığı bildirilmiştir. Lhote ve ark. ile Ge ve ark.’larının yaptığı güncel çalışmalarda anti-U1RNP pozitif hastalarda İAH’ın tipik olarak belirgin solunumsal şikâyetlerle seyrettiği vurgulanmakta, asemptomatik olgular ise yalnızca sınırlı vaka serilerinde tanımlanmaktadır, bu ilişkiyi değerlendiren karşılaştırmalı çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır (106,107). Çalışmamızda anti-SM/RNP pozitifliğinin yalnızca semptomatik hastalarda saptanmış olması, mevcut literatürde bildirilen bu eğilimle uyumludur ve anti-RNP pozitifliğinin daha belirgin solunumsal fenotip ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda efor dispnesi bulunan hastalarda RF pozitifliği %23,6 iken, olmayan grupta bu oran %39,7 olarak saptandı ($p=0.038$). Benzer şekilde, efor dispnesi olan hastalarda ENA paneli içerisinde KU-2 pozitifliği %3,4 iken, olmayan grupta %15,5 oranında pozitiflik tespit edilmiştir ($p=0.012$). Bu sonuçlar, BDH-İAH olan olgularda otoantikor dağılımının semptom varlığına göre farklılaşabileceğini düşündürmektedir. Mevcut literatürde RF ve diğer otoantikorların özellikle RA-İAH tanısında prognostik değer taşıyabileceği bildirilmekle birlikte, otoantikorların solunumsal semptomlar ile arasındaki ilişkiyi doğrudan inceleyen çalışma sayısı

sınırlıdır. Anti- KU-2 gibi daha nadir görülen ENA alt gruplarının akciğer tutulumu ile ilişkisini inceleyen araştırmalar ise oldukça kısıtlıdır ve sonuçlar heterojenlik göstermektedir. Bu nedenle, elde ettiğimiz bulguların kesin olarak yorumlanabilmesi için daha geniş örneklemli ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu tür çalışmalar, BDH-İAH hastalarında serolojik belirteçlerin olası prognostik ve fenotiplendirici rollerinin daha iyi anlaşılmasına katkı sağlayacaktır.

Çalışmamızda hastaların alopesi varlığına göre anti-SCL 70 dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.042$). Literatürde 2019 yılında sistemik skleroz hastaları ile yapılan bir çalışmada alopesi prevalansının artmış olduğu saptanmıştır (108). Sonuç olarak, çalışmamız ve literatürdeki veriler, alopesi varlığının immünolojik profile ilişkili olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, eklemde ağrısız şişliği olan hastalarda anti-SM/RNP pozitifliği %4 ve CRP yüksekliği %68 olarak saptandı; her iki bulgu da istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla; $p=0,047$, $p=0,044$). Literatürde, sistemik skleroz ve diğer bağ dokusu hastalarında MRG ve ultrasonografi çalışmaları, klinik muayenede belirgin şişlik veya ağrı olmasa bile subklinik sinovit ve tenosinovit varlığını ortaya koymuştur (109,110). Bu bulgular, eklemde ağrısız şişlik gözlenen hastalarda aslında mikroskopik düzeyde inflamasyonun mevcut olabileceğini ve CRP yüksekliğinin bu inflamatuvar sürecin bir yansıması olabileceğini düşündürmektedir. Anti-SM/RNP pozitifliği, özellikle overlap sendrom veya miks bağ doku hastalığı fenotipinde eklem tutulumu ile ilişkili bir antikor olarak bilinmektedir; çalışmamızdaki veriler, bu antikoron varlığının klinik olarak belirgin olmasa da inflamatuvar aktivitenin göstergesi olabileceğini desteklemektedir.

CRP yüksekliği genellikle enfeksiyon göstergesi olarak değerlendirilse de, bağ doku hastalığı ve İAH hastalarında bu belirteç aynı zamanda subklinik inflamatuvar süreçlerin bir göstergesi olarak da yorumlanmalıdır. Bu nedenle şüpheli klinik durumlarda etyolojiye yönelik artrit bulgusu olmasa dahi ileri görüntüleme yöntemleri ile (MRG veya ultrasonografi) tetkik edilmelidir.

Çalışmamızda, BDH-İAH olan hastalarda eklem deformitesi olmayan bireylerde anti-SM/RNP pozitifliği %21,1 olarak saptanırken, eklem deformitesi olan hastalarda anti-SM/RNP pozitifliği gözlemlenmedi ($p=0.025$). Bu bulgu, literatürde

Chevalier ve ark.'larının kohort çalışmasında bildirilen sonuçlarla uyum göstermektedir; söz konusu çalışmada RNP-pozitif SS hastalarının eklem tutulumu oranı, RNP-negatif hastalara kıyasla daha düşük bulunmuştur (111). Bu paralellik, RNP pozitifliğinin SS'de eklem deformitesi gelişimi ile ters ilişki gösterebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, raynaud fenomeni olan hastaların tamamının (%100) ANA pozitifliği gösterdiği saptandı ($p=0.022$). Bu oran, Mısırcı ve ark.'larının 2025 yılında yaptığı çalışmada %66 saptanmıştır (112). Bu farklılık, büyük olasılıkla çalışmamızın hasta seçimi ile ilişkilidir; biz yalnızca bağ doku hastalığı ve interstisyel akciğer hastalığı tanısı almış bireyleri değerlendirmişken, Mısırcı ve ark.'larının kohortunda inflamatuvar bağ doku hastalığı tanısı olmayan hastalar da dahil edilmiştir. Dolayısıyla, bizim çalışmamızda gözlenen yüksek ANA pozitifliği, seçilen hasta popülasyonunun ve mevcut otoantikör yükünün daha yoğun olması ile ilişkili olabilir. Moinzadeh ve ark.'larının yaptığı çalışmada da izole raynaud fenomeni olan hastalarda ANA pozitifliği görülmesi ileride SS gelişme riskine işaret eden bir biyobelirteç olarak değerlendirilmiştir (113).

Çalışmamızda, raynaud olmayan hastalarda anti-CENP-B pozitifliği %6,1 iken, raynaud olan hastalarda bu oran %40 saptandı ($p=0.001$). Literatüre baktığımızda Anti-CENP-B antikorları, sistemik sklerozun CREST varyantı ile güçlü şekilde ilişkilidir ve raynaud fenomeni bu varyantın tipik komponentlerinden biridir (114).

Raynaud olan hastalarda CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.005$). Raynaud olan hastalarda CRP yüksekliği olanların oranı %13,3 iken olmayanlarda bu oran %53,8 olarak elde edildi. Bu klinik bulgu bağ doku hastalıkları içinde en sık SS hastalarında görüldü ve bu da istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.001$). Literatürde bu bulgunun sık görüldüğü SS tanılı hastalar üzerine Heilmeyer ve ark.'larının yaptığı çalışmada, hastalar CRP pozitif ve CRP negatif olmak üzere iki gruba ayrılmış ve bu iki alt grubun klinik farklılıkları değerlendirilmiştir (115). Çalışmanın dikkat çekici bulgularından biri, CRP negatif SS hastalarında interstisyel akciğer tutulumunun CRP pozitif gruba kıyasla daha yüksek oranda görülmesidir. Bu sonuçlar, bu hasta grubunda CRP değerlerinin hastalık aktivitesini tek başına değerlendirmede sınırlı kalabileceğini, düşük CRP düzeyleri hastalığın

fenotipini yansıtabileceğini bu nedenle aktivite için klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri ile birlikte değerlendirme yapılması gerektiğini gösterebilir.

Velcro ral saptanan hastalarda toraks BT bulguları değerlendirildiğinde retiküler dansite artışı, interlobüler/interseptal kalınlaşma, balpeteği, traksiyon bronşektazisi ile UIP paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0.001$, $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.003$). Sellarés ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada da velcro ral saptanan hastalarda UIP paterni, retiküler kalınlaşma, balpeteği anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (98). Shiraishi ve ark.'larının 2018 yılında yaptığı çalışmada İAH olan hasta grubunda çomak parmak varlığı ve YÇBT paternleri değerlendirilmiş, anlamlı bir fark saptanmamıştır (116), literatürde radyolojik bulguların ayrıntılı değerlendirildiği klinik bulgularla birebir yapılan yeterli sayıda çalışma yoktur. Bu bağlamda, çalışmamız klinik bulguların, radyolojik bulguların yorumlanmasında değerli bir ipucu olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların laboratuvar bulguları ve toraks BT bulguları değerlendirildiğinde bulguların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatüre baktığımızda bu konuda birebir karşılaştırma yapan çalışma verisi kısıtlıdır. Gunnarsson ve ark.'larının Norveç'te yaptığı çalışmada bağ doku hastalığı olan hastalarda anti-Ro52 pozitifliği, negatif hastalara göre daha sık pulmoner fibrozis ile ilişkilendirilmiş ancak ayrıntılı tomografi bulguları tanımlanmamıştır (117). Morita ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise otoantikor pozitiflikleri ve tomografi bulguları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (118).

Bağ doku hastalığı tanılarına göre RF yüksekliği, ANA, anti-CENP-B, anti-CCP pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.004$, $p<0.001$). RF yüksekliği için özellikle RA grubu ile diğer tanı grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlendi ($p<0.001$). Literatüre baktığımızda RA tanılı grupta benzer RF pozitiflik oranları görüldü (119,120). Bizim çalışmamızda ANA pozitifliği, UBDH tanılı hastalarda %91,7, RA grubunda %41,4 gözlemlendi ($p<0.001$). Literatürde ise, bazı çalışmalarda ANA pozitifliği UBDH tanısı için destekleyici kriterlerden biri olarak karşımıza çıkmaktadır (121). Çalışmamızda RA grubunda gözlenen %41,4 ANA pozitifliği, yakın tarihli bazı kohort çalışmalarında bildirilen değerlerle uyumlu olup, literatürde ANA pozitifliği

oranlarının test yöntemi, popülasyon ve döneme göre geniş bir aralıkta değiştiği gösterilmiştir (122,123). Çalışmamızda hastalık tanılarına göre Anti-CENP-B pozitifliği özellikle SS tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.004$). Bu bulgu, literatürde bildirilen verilerle uyumludur. Özellikle büyük kohort çalışmalarında SS hastalarında anti-CENP-B pozitifliği genellikle %20–40 arasında bildirilmiştir (124,125).

Anti-CCP pozitifliği RA tanılı hastalarda %44,8 saptandı ($p<0.001$). Bu oran, literatürde rapor edilen ve değişen anti-CCP prevalans aralıklarıyla uyumludur; buna karşın diğer bağ doku hastalıklarında anti-CCP pozitifliği genellikle çok daha düşük bildirilmiştir (126,127). Bu farklılık, anti-CCP'nin RA ayırıcı tanısındaki değerini ve RA-özgü klinik fenotiplerle ilişkisini desteklemektedir.

Bağ doku hastalığı tanılarına göre ciltte kalınlaşma, raynaud, disfaji, eklemde ağrısız şişlik, eklem deformitesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.003$, $p=0.002$, $p=0.004$). Bu bulgular, ilgili bağ doku hastalıklarının tanıs ve fenotipik özelliklerinin doğal bir yansımasıdır. Dolayısıyla belirli klinik belirtilerin belirli tanı gruplarında ön planda olması literatürle uyumlu ve beklenen bir durumdur (128–131).

Çalışmamızın güçlü yönleri arasında; hasta grubunun prospektif olarak ardışık biçimde dahil edilmesi, BDH-İAH ayırıcı tanısında rolü olan çok sayıda klinik belirteç ve otoantikorun aynı anda değerlendirilmesi, YÇBT, SFT ve 6DKYT gibi fonksiyonel ve radyolojik testlerin kapsamlı biçimde analiz edilmesi ve bulguların güncel literatürle karşılaştırılarak yorumlanması yer almaktadır. Ayrıca, asemptomatik olgularda saptanan otoantikor paternleri (RF, anti-CCP, ANA, anti-SM/RNP), efor dispnesi ile ilişkili serolojik farklılıklar ve raynaud, alopesi, eklem bulguları gibi klinik alt fenotiplerin detaylı olarak incelenmiş olması çalışmanın özgün bulgularındandır.

Bununla birlikte, çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da bulunmaktadır. Tek merkezli tasarım, farklı coğrafi ve demografik popülasyonlara genellenebilirliği sınırlayabilir. BDH alt tiplerinin heterojen dağılımı, bazı otoantikor alt gruplarında (ör. anti-CENP-B, anti-SM/RNP) hasta sayısının düşük olması istatistiksel gücü azaltmış olabilir. Kesitsel tasarım, otoantikor pozitifliğinin zaman içindeki değişimini ve klinik progresyonla ilişkisini değerlendirmeye izin vermemektedir. Ayrıca fonksiyonel

testler, dispne semptomu ve serolojik bulgular arasındaki ilişkilerin nedenselliğini ortaya koymak için uzun süreli izlem gereklidir. Tüm bu nedenlerle, çalışmamızın sonuçlarının doğrulanması için daha geniş örneklemler, çok merkezli ve prospektif takip içeren ileri çalışmalar gerekmektedir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Bu çalışma, bağ doku hastalığına sekonder interstisyel akciğer hastalığı (BDH-İAH) tanısı alan hastalarda klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların kapsamlı biçimde değerlendirilmesini sağladı ve tanı sürecinde farklı hasta alt gruplarının belirgin özelliklerini ortaya koydu.
2. Çalışmaya dahil edilen 147 hastanın 88'i (%59,9) kadın, 59'u (%40,1) ise erkekti. Hastaların yaş ortalaması 64.6 ± 10.88 (en düşük:28, en yüksek:88) olarak saptandı.
3. Hastaların bağ doku hastalığı tanıları incelendiğinde, en sık undiferansiye bağ dokusu hastalığı, en seyrek ise dermatomiyozit saptandı. Bu bulgu erken ve sınıflandırılmayan otoimmün fenotiplerin BDH-İAH içinde önemli bir paya sahip olduğunu göstermektedir.
4. Çalışmada hastaların demografik özellikleri literatürle uyumlu bulundu, özellikle tanı gecikme süresinin yüksek olması BDH-İAH'ın sıklıkla nonspesifik semptomlarla başladığını gösterdi.
5. Hastalarda en sık görülen solunumsal semptom öksürük (%65,3) ve efor dispnesi (%60,5) olup, oskültasyonda velcro ral varlığı yüksek oranda (%53,7) izlendi. En sık klinik bulgu olarak artralji/artrit (%72,1) saptandı. Bu durum, fizik muayene ve anamnezin İAH şüphesinde ve ayırıcı tanısında yol gösterici olabileceğini desteklemektedir.
6. Radyolojik değerlendirmede en sık retiküler dansite artışı, interlobüler/interseptal kalınlaşma (%78,2) ve bazal dominans (%51) saptandı. Bu bulgular, toraks BT'nin BDH-İAH tanısında temel araçlardan biri olduğunu göstermektedir.
7. ANA pozitifliği hastaların büyük çoğunluğunda (%75,5) saptanmış olup, BDH-İAH tanısall sürecinde ANA'nın güçlü bir biyobelirteç olduğunu desteklemektedir.

8. Fonksiyonel deęerlendirmede FVC (%78,4) deęerlerinin dūşūklūęū ile 6DKYT sırasında gōzlenen desatūrasyon, akcięer fonksiyonlarının tanı anında bile etkilenmiř olabileceęini gōsterdi.
9. Öncesinde bağ doku hastalığı öyküsü bulunan hastalar solunumsal açıdan sıklıkla asemptomatik saptandı ($p<0.001$), bu sonuç tarama amağlı gōrüntüleme ve erken değerlendirmeye ihtiyaç olduğunu gōsterdi.
10. Őncesinde baę doku hastalığı tanısı olan grupta artralji/artrit, eklemlerde ağrısız şişlik, eklem deformitesi, RF yūkseklīęi, anti-SSA/SSB ve anti-CCP pozitifliği, sedimentasyon yūkseklīęi anlamlı olarak daha sık gōzlendi (sırasıyla; $p=0.012$, $p=0.005$, $p=0.002$, $p=0.005$, $p=0.047$, $p<0.001$, $p=0.005$).
11. Őncesinde baę doku hastalıęı tanısı olmayan hastalarda yūsek ANA, anti-SM/RNP, ACE ve total IgE oranları saptandı (sırasıyla; $p<0.001$, $p=0.014$, $p=0.007$, $p=0.023$), sonuęlar henūz belirginleřmemiř subklinik otoimmūnitenin var olabileceęini dūřūndürdü.
12. Solunumsal ağıdan asemptomatik olan hastalarda RF ve anti-CCP pozitifliği daha yūsek bulundu (sırasıyla; $p=0.045$, $p=0.029$), bu bulgu bazı olgularda pulmoner tutulumun asemptomatik seyredebileceği, bu otoantikorlara sahip hastaların pulmoner ağıdan yakından izlenmesi gerektiğini gōsterdi.
13. Solunumsal açıdan semptomatik hastalarda anti-SM/RNP pozitifliği %20,8 oranında saptanırken, asemptomatik hastalarda pozitiflik izlenmemiştir ($p=0.043$). ęalıřmamızdaki bulgular, anti-RNP pozitifliğinin daha belirgin semptomatik pulmoner fenotip ile ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.
14. Efor dispnesi bulunan hastalarda RF ve ENA Panel KU2 pozitifliklerinin daha dūřūk oranda gōrūlmesi (sırasıyla; $p=0.038$, $p=0.012$), otoantikor paternlerinin klinik fenotiplerle iliřkili olabileceęini dūřūndürdü; ancak bu konuda literatürde yeterli ęalıřma bulunmadıęı ięin ileri arařtırmalara ihtiyaę olduęu deęerlendirildi.

15. Alopesi varlığı ile anti-SCL 70 dağılımları arasındaki anlamlı fark saptandı ($p=0.042$), bu bulgu bazı cilt bulgularının immünolojik profille ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.
16. Eklemde ağrısız şişliği olan hastalarda CRP ve anti-SM/RNP pozitifliği anlamlı bulundu (sırasıyla; $p=0,044$, $p=0,047$), bu sonuç klinik olarak sessiz seyreden inflamatuvar süreçlerin laboratuvar ve görüntüleme ile desteklenmesi gerektiğini gösterdi.
17. Eklem deformitesi olan hastalarda RF yüksekliği, ANA, anti-SM/RNP, anti-CCP ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (sırasıyla; $p=0.030$, $p=0.021$, $p=0.025$, $p=0.0002$).
18. Eklem deformitesi olmayan BDH-İAH hastalarında anti-SM/RNP pozitifliği %21,1 oranında saptandı, eklem deformitesi bulunan hastalarda ise pozitiflik izlenmedi ($p=0.025$). Elde edilen veriler, RNP pozitifliğinin eklem deformitesi gelişimi ile ters ilişki gösterebileceğini ve belirli klinik fenotipleri ayırt etmede yararlı bir serolojik belirteç olabileceğini düşündürdü.
19. Raynaud fenomeni olan hastalarda ANA pozitifliği %100 bulundu ($p=0.022$), bu fenotipin otoimmün bağ doku hastalıkları için erken bir belirteç olabileceğini destekledi.
20. Raynaud fenomeni olan hastalarda CRP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu ($p=0.005$), bu hastalarda %86,7 oranda CRP normal değerlerde saptandı. Bu sonuçlar, bu hasta grubunda CRP değerlerinin hastalık aktivitesini tek başına değerlendirmede sınırlı kalabileceğini, hastanın fenotipik özelliğinden kaynaklı CRP normal ölçülebileceğini göstermektedir.
21. Toraks BT’de retiküler dansite artışı, interlobüler, interseptal kalınlaşma bulgusu olan hastalarda tırnak deformitesi, velcro ral, eklem deformitesi ve ağız-göz kuruluğu varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.001$).
22. Radyolojik bulgularda bal peteği olan hastalarda tırnak deformitesi ve velcro ral istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0.001$).

23. Toraks BT’de traksiyon bronşektazisi saptanan hastalarda tırnak deformitesi, ciltte kalınlaşma, ve velcro ral yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.001$).
24. Radyolojik bulgulara subplevral yerleşim saptanan hastalarda eklem ve tırnak deformitesi, sabah tutukluğu oranı istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.001$).
25. Toraks BT’de UIP paterni görülen hastalarda velcro ral, tırnak deformitesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0.003$).
26. Hastaların laboratuvar bulguları ve toraks BT bulguları değerlendirildiğinde bulguların hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
27. RF yüksekliği ve anti-CCP pozitifliği, bağ doku hastalığı tanı gruplarında özellikle RA tanılı hastalarda anlamlı derecede yüksekti (her ikisi için $p<0.001$).
28. ANA pozitifliği UBDH tanılı hastalarda %91,7 ile en yüksek oranda görüldü, RA grubunda ise %41,4 oranında saptandı ($p<0.001$).
29. Anti-CENP-B pozitifliği SS tanılı hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.004$).
30. Ciltte kalınlaşma, raynaud fenomeni, disfaji bulguları bağ doku hastalığı tanı gruplarında SS tanılı hastalarda anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla; $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.003$).
31. Eklemde ağrısız şişlik ve eklem deformitesi RA hastalarında diğer tanı gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0.002$, $p=0.004$).
32. Bu prospektif çalışma, BDH-İAH’ın heterojen klinik, laboratuvar ve radyolojik profillerini ilişkilendirerek tanı sürecinde bütüncül bir yaklaşımın gerekliliğini ortaya koyan nadir çalışmalar arasında yer almakta ve elde edilen bulgular, erken tanı, risk altındaki alt grupların belirlenmesi için yol gösterici niteliktedir.

7. KAYNAKÇA

1. Morgenthau AS, Padilla ML. Spectrum of fibrosing diffuse parenchymal lung disease. *Mt Sinai J Med.* 2009 Feb;76(1):2–23.
2. Antoniou KM, Margaritopoulos GA, Tomassetti S, Bonella F, Costabel U, Poletti V. Interstitial lung disease. *Eur Respir Rev.* 2014 Mar 1;23(131):40–54.
3. Castellino F V, Varga J. Interstitial lung disease in connective tissue diseases: evolving concepts of pathogenesis and management. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):213.
4. Gutsche M, Rosen GD, Swigris JJ. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease: A review. *Curr Respir Care Rep.* 2012 Sep 21;1:224–32.
5. Demedts M, Wells AU, Antó JM, Costabel U, Hubbard R, Cullinan P, et al. Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl.* 2001 Sep;32:2s–16s.
6. Wijnenbeek M, Suzuki A, Maher TM. Interstitial lung diseases. *The Lancet.* 2022 Sep;400(10354):769–86.
7. Johnson SR, Bernstein EJ, Bolster MB, Chung JH, Danoff SK, George MD, et al. 2023 American College of Rheumatology (ACR)/American College of Chest Physicians (CHEST) Guideline for the Treatment of Interstitial Lung Disease in People with Systemic Autoimmune Rheumatic Diseases. *Arthritis & Rheumatology.* 2024 Aug 8;76(8):1182–200.
8. Travis WD, Colby T V., Koss MN, Rosado-de-Christenson ML, Müller NL, King TE. Non-Neoplastic Disorders of the Lower Respiratory Tract. American Registry of Pathology and the Armed Forces Institute of Pathology Washington, DC; 2002.
9. Karadağ M. GÜNCEL GÖĞÜS HASTALIKLARI SERİSİ, İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIKLARI, Cilt/Volume: 2 Sayı/Issue:3 Aralık/December 2014. 2014.
10. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Sep 15;188(6):733–48.
11. Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *Presse Med.* 2020 Jun;49(2):104021.

12. Okumuş N. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF) and Progressive Pulmonary Fibrosis (PPF) Diagnosis and Treatment Consensus Report. 2023.
13. Olson AL, Patnaik P, Hartmann N, Bohn RL, Garry EM, Wallace L. Prevalence and Incidence of Chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases with a Progressive Phenotype in the United States Estimated in a Large Claims Database Analysis. *Adv Ther*. 2021 Jul;38(7):4100–14.
14. Raimundo K, Solomon JJ, Olson AL, Kong AM, Cole AL, Fischer A, et al. Rheumatoid Arthritis–Interstitial Lung Disease in the United States: Prevalence, Incidence, and Healthcare Costs and Mortality. *J Rheumatol*. 2019 Apr;46(4):360–9.
15. Li Q, Wallace L, Patnaik P, Alves M, Gahlemann M, Kohlbrenner V, et al. Disease frequency, patient characteristics, comorbidity outcomes and immunosuppressive therapy in systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a US cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Apr 6;60(4):1915–25.
16. Musellim B, Okumus G, Uzaslan E, Akgün M, Cetinkaya E, Turan O, et al. Epidemiology and distribution of interstitial lung diseases in Turkey. *Clin Respir J*. 2014 Jan;8(1):55–62.
17. Aycicek O, Cetinkaya E, Demirci Ucsular F, Bayram N, Senyigit A, Aksel N, et al. Research Burden of Interstitial Lung Diseases in Turkey - RBILD. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2022;39(1):e2022006.
18. Fischer A, du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *The Lancet*. 2012 Aug;380(9842):689–98.
19. Levi Y, Israeli-Shani L, Kuchuk M, Epstein Shochet G, Koslow M, Shitrit D. Rheumatological Assessment Is Important for Interstitial Lung Disease Diagnosis. *J Rheumatol*. 2018 Nov;45(11):1509–14.
20. Jeganathan N, Sathananthan M. Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease: Prevalence, Patterns, Predictors, Prognosis, and Treatment. *Lung*. 2020 Oct;198(5):735–59.
21. Mueller Storrer¹ K, de Souza Müller¹ C, Cássio de Albuquerque Pessoa¹ M, Alberto de Castro Pereira² C. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2024 Feb 28;e20230132.

22. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine*. 2002 Mar;81(2):139–53.
23. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby T V, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jun 15;165(12):1581–6.
24. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008 Aug;134(2):358–67.
25. Jandali B, Salazar GA, Hudson M, Fritzler MJ, Lyons MA, Estrada-Y-Martin RM, et al. The Effect of Anti-Scl-70 Antibody Determination Method on Its Predictive Significance for Interstitial Lung Disease Progression in Systemic Sclerosis. *ACR Open Rheumatol*. 2022 Apr 20;4(4):345–51.
26. Esposito AJ, Chu SG, Madan R, Doyle TJ, Dellaripa PF. Thoracic Manifestations of Rheumatoid Arthritis. *Clin Chest Med*. 2019 Sep;40(3):545–60.
27. Tanoue LT. PULMONARY MANIFESTATIONS OF RHEUMATOID ARTHRITIS. *Clin Chest Med*. 1998 Dec;19(4):667–85.
28. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby T V., et al. Histopathologic Pattern and Clinical Features of Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2005 Jun;127(6):2019–27.
29. Kim EJ, Collard HR, King TE. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2009 Nov;136(5):1397–405.
30. Barrera P, Laan RF, van Riel PL, Dekhuijzen PN, Boerbooms AM, van de Putte LB. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1994 Jul;53(7):434–9.
31. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *European Respiratory Review*. 2016 Jun 31;25(140):110–23.
32. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine*. 2008 Jul;87(4):210–9.

33. Mittoo S, Fell CD. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014 Apr;35(2):249–54.
34. Ortega-Hernandez OD, Shoenfeld Y. Mixed connective tissue disease: An overview of clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012 Feb;26(1):61–72.
35. Perelas A, Arrossi A V., Highland KB. Pulmonary Manifestations of Systemic Sclerosis and Mixed Connective Tissue Disease. *Clin Chest Med*. 2019 Sep;40(3):501–18.
36. Conti V, Esposito A, Cagliuso M, Fantauzzi A, Pastori D, Mezzaroma I, et al. Undifferentiated connective tissue disease - an unsolved problem: revision of literature and case studies. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(1):271–8.
37. Mosca M, Neri R, Bencivelli W, Tavoni A, Bombardieri S. Undifferentiated connective tissue disease: analysis of 83 patients with a minimum followup of 5 years. *J Rheumatol*. 2002 Nov;29(11):2345–9.
38. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranet J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015 Oct;46(4):976–87.
39. Spagnolo P, Cordier JF, Cottin V. Connective tissue diseases, multimorbidity and the ageing lung. *European Respiratory Journal*. 2016 May;47(5):1535–58.
40. Marwa K, Anjum F. Undifferentiated Connective Tissue Disease. 2025.
41. El Maghraoui A. Pleuropulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine*. 2005 Dec;72(6):496–502.
42. Matson SM, Demoruelle MK. Connective Tissue Disease Associated Interstitial Lung Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2024 Aug;50(3):423–38.
43. Newton CA, Batra K, Torrealba J, Kozlitina J, Glazer CS, Aravena C, et al. Telomere-related lung fibrosis is diagnostically heterogeneous but uniformly progressive. *European Respiratory Journal*. 2016 Dec;48(6):1710–20.
44. Newton CA, Oldham JM, Ley B, Anand V, Adegunsoye A, Liu G, et al. Telomere length and genetic variant associations with interstitial lung disease progression and survival. *European Respiratory Journal*. 2019 Apr;53(4):1801641.

45. Juge P, Borie R, Kannengiesser C, Gazal S, Revy P, Wemeau-Stervinou L, et al. AB0007 Shared genetic predisposition in rheumatoid arthritis–interstitial lung disease and familial pulmonary fibrosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun;76:1049.
46. Stock CJW, Renzoni EA. Genetic predictors of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a review of recent literature. *European Journal of Human Genetics*. 2018 Jun 23;26(6):765–77.
47. Gorlova O, Martin JE, Rueda B, Koeleman BPC, Ying J, Teruel M, et al. Identification of Novel Genetic Markers Associated with Clinical Phenotypes of Systemic Sclerosis through a Genome-Wide Association Strategy. *PLoS Genet*. 2011 Jul 14;7(7):e1002178.
48. Bossini-Castillo L, Simeon CP, Beretta L, Broen JC, Vonk MC, Ríos-Fernández R, et al. A multicenter study confirms CD226 gene association with systemic sclerosis-related pulmonary fibrosis. *Arthritis Res Ther*. 2012 Apr 24;14(2):R85.
49. Fonseca C, Lindahl GE, Ponticos M, Sestini P, Renzoni EA, Holmes AM, et al. A Polymorphism in the *CTGF* Promoter Region Associated with Systemic Sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2007 Sep 20;357(12):1210–20.
50. Margaritopoulos GA, Harari S, Caminati A, Antoniou KM. Smoking-related idiopathic interstitial pneumonia: A review. *Respirology*. 2016 Jan 2;21(1):57–64.
51. Azadeh N, Limper AH, Carmona EM, Ryu JH. The Role of Infection in Interstitial Lung Diseases. *Chest*. 2017 Oct;152(4):842–52.
52. Lee E, Seo JH, Kim HY, Yu J, Jhang WK, Park SJ, et al. Toxic inhalational injury-associated interstitial lung disease in children. *J Korean Med Sci*. 2013 Jun;28(6):915–23.
53. Soares RV, Forsythe A, Hogarth K, Sweiss NJ, Noth I, Patti MG. Interstitial lung disease and gastroesophageal reflux disease: key role of esophageal function tests in the diagnosis and treatment. *Arq Gastroenterol*. 2011;48(2):91–7.
54. Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, Oldroyd A, Johns C, Hayton C, et al. Drug-Induced Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2018 Oct 15;7(10):356.
55. Stolt P, Bengtsson C, Nordmark B, Lindblad S, Lundberg I, Klareskog L, et al. Quantification of the influence of cigarette smoking on rheumatoid arthritis: results from a population based case-control study, using incident cases. *Ann Rheum Dis*. 2003 Sep;62(9):835–41.

56. Margaritopoulos GA, Antoniou KM, Hansell D, Rubens MB, Desai S, Siafakas NM, et al. The Role Of Smoking In The Pathogenesis Of Systemic Sclerosis Associated Lung Fibrosis. In: D104 CONNECTIVE TISSUE DISEASE RELATED-INTERSTITIAL LUNG DISEASE: CLINICAL FEATURES AND TREATMENT. American Thoracic Society; 2012. p. A6607–A6607.
57. Hudson M, Lo E, Lu Y, Hercz D, Baron M, Steele R. Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan 28;63(1):230–8.
58. Curtis JR, Sarsour K, Napalkov P, Costa LA, Schulman KL. Incidence and complications of interstitial lung disease in users of tocilizumab, rituximab, abatacept and anti-tumor necrosis factor α agents, a retrospective cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015 Dec 11;17(1):319.
59. Lioté H, Lioté F, Séroussi B, Mayaud C, Cadranel J. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *European Respiratory Journal*. 2010 Mar;35(3):681–7.
60. Chikura B, Lane S, Dawson JK. Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis. *Rheumatology*. 2009 Sep 1;48(9):1065–8.
61. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate and Lung Disease in Rheumatoid Arthritis: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthritis & Rheumatology*. 2014 Apr 28;66(4):803–12.
62. Conway R, Low C, Coughlan RJ, O'Donnell MJ, Carey JJ. Methotrexate use and risk of lung disease in psoriasis, psoriatic arthritis, and inflammatory bowel disease: systematic literature review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2015 Mar 13;350(mar13 17):h1269–h1269.
63. Koike R, Tanaka M, Komano Y, Sakai F, Sugiyama H, Nanki T, et al. Tacrolimus-induced pulmonary injury in rheumatoid arthritis patients. *Pulm Pharmacol Ther*. 2011 Aug;24(4):401–6.
64. Hamadeh MA, Atkinson J, Smith LJ. Sulfasalazine-induced Pulmonary Disease. *Chest*. 1992 Apr;101(4):1033–7.
65. Scott DL, Bradby GV, Aitman TJ, Zaphiropoulos GC, Hawkins CF. Relationship of gold and penicillamine therapy to diffuse interstitial lung disease. *Ann Rheum Dis*. 1981 Apr;40(2):136–41.
66. Jindal SK, Agarwal R. Autoimmunity and interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2005 Sep;11(5):438–46.

67. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease—mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2014 Dec 30;10(12):728–39.
68. Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2020 May;55(5).
69. Sverzellati N, Guerci L, Randi G, Calabrò E, La Vecchia C, Marchianò A, et al. Interstitial lung diseases in a lung cancer screening trial. *Eur Respir J*. 2011 Aug;38(2):392–400.
70. Behr J, Kreuter M, Hoeper MM, Wirtz H, Klotsche J, Koschel D, et al. Management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis in clinical practice: the INSIGHTS-IPF registry. *Eur Respir J*. 2015 Jul;46(1):186–96.
71. Rasul TF, Bergholz DR, Rovinski R, Gulraiz S, Fonts E. Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema and Digital Clubbing. *Cureus*. 2022 Apr;14(4):e24231.
72. Romeo S, Neri B, Mossa M, Calabrese E, Lolli E, Sena G, et al. Finger clubbing in inflammatory bowel disease: association with upper small bowel lesions and need of surgery in Crohn’s disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun 1;33(6):844–51.
73. Funke-Chambour M, Azzola A, Adler D, Barazzzone-Argiroffo C, Benden C, Boehler A, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Switzerland: Diagnosis and Treatment. *Respiration*. 2017;93(5):363–78.
74. Pugashetti JV, Khanna D, Kazerooni EA, Oldham J. Clinically Relevant Biomarkers in Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2024 Aug;50(3):439–61.
75. Boros PW, Franczuk M, Wesolowski S. Value of spirometry in detecting volume restriction in interstitial lung disease patients. *Spirometry in interstitial lung diseases*. *Respiration*. 2004;71(4):374–9.
76. Behr J, Nathan SD, Wuyts WA, Mogulkoc Bishop N, Bouros DE, Antoniou K, et al. Efficacy and safety of sildenafil added to pirfenidone in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis and risk of pulmonary hypertension: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Jan;9(1):85–95.
77. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field

- walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*. 2014 Dec;44(6):1428–46.
78. Bryson T, Sundaram B, Khanna D, Kazerooni EA. Connective Tissue Disease–Associated Interstitial Pneumonia and Idiopathic Interstitial Pneumonia: Similarity and Difference. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2014 Feb;35(1):29–38.
 79. Kuykendall K, Raptis C, Bhalla S. Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Disease. *Radiol Clin North Am*. 2025 Jul;63(4):595–607.
 80. Thakur S, Tegta GR, Negi PC, Mahajan K, Verma G, Gupta M, et al. Echocardiographic Prevalence and Risk Predictors of Ventricular Dysfunction in Connective Tissue Disorders: Tertiary Care Hospital-Based Prospective Case-Control Study. *Indian Journal of Clinical Cardiology*. 2020 Dec 15;1(3–4):132–41.
 81. Cervera R, Font J, Paré C, Azqueta M, Pérez-Villa F, López-Soto A, et al. Cardiac disease in systemic lupus erythematosus: prospective study of 70 patients. *Ann Rheum Dis*. 1992 Feb;51(2):156–9.
 82. Tincani A, Rebaioli CB, Taglietti M, Shoenfeld Y. Heart involvement in systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome and neonatal lupus. *Rheumatology*. 2006 Oct;45(suppl_4):iv8–13.
 83. Schulte JJ, Husain AN. Connective Tissue Disease Related Interstitial Lung Disease. *Surg Pathol Clin*. 2020 Mar;13(1):165–88.
 84. Doyle TJ, Dellaripa PF. Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest*. 2017 Dec;152(6):1283–95.
 85. Shao T, Shi X, Yang S, Zhang W, Li X, Shu J, et al. Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Disease: A Common Lesion With Heterogeneous Mechanisms and Treatment Considerations. *Front Immunol*. 2021;12:684699.
 86. Ferson PF, Landreneau RJ. Thoracoscopic lung biopsy or open lung biopsy for interstitial lung disease. *Chest Surg Clin N Am*. 1998 Nov;8(4):749–62.
 87. Riley DJ, Costanzo EJ. Surgical biopsy: its appropriateness in diagnosing interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2006 Sep;12(5):331–6.
 88. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *New England Journal of Medicine*. 2019 Oct 31;381(18):1718–27.

89. Lilliefors HW. On the Kolmogorov-Smirnov Test for Normality with Mean and Variance Unknown. *J Am Stat Assoc.* 1967 Jun;62(318):399.
90. Shapiro SS, Wilk MB. An Analysis of Variance Test for Normality (Complete Samples). *Biometrika.* 1965 Dec;52(3/4):591.
91. Howell DC. Chi-Square Test: Analysis of Contingency Tables. In: *International Encyclopedia of Statistical Science.* Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. p. 250–2.
92. Llanos Gonzalez AB, García Hernández JC, García Gil S, Trujillo Martín E, Hernández García VS, Pérez De Armas P, et al. Progression and tolerance of patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease (CTD-ILD) on rituximab treatment. In: *ILD/DPLD of known origin.* European Respiratory Society; 2023. p. PA411.
93. Grant-Orser A, Pooler C, Archibald N, Fell C, Ferrara G, Johansson KA, et al. The diagnostic pathway for patients with interstitial lung disease: a mixed-methods study of patients and physicians. *BMJ Open Respir Res.* 2024 Apr 30;11(1).
94. Cano-Jiménez E, Vázquez Rodríguez T, Martín-Robles I, Castillo Villegas D, Juan García J, Bollo de Miguel E, et al. Diagnostic delay of associated interstitial lung disease increases mortality in rheumatoid arthritis. *Sci Rep.* 2021 Apr 28;11(1):9184.
95. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Brun AL, Egashira R, Karwoski R, et al. Evaluation of computer-based computer tomography stratification against outcome models in connective tissue disease-related interstitial lung disease: a patient outcome study. *BMC Med.* 2016 Dec 23;14(1):190.
96. Colak S, Tekgoz E, Gunes EC, Ocal N, Dogan D, Tasci C, et al. Clinical characteristics of patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease: a retrospective analysis. *Clin Rheumatol.* 2024 May 9;43(5):1693–701.
97. Bozkurt T, Dincses-Nas E, Batibay S, Tekin ZN, Kasapoglu E. Clinical, radiologic, and serologic predictors of rheumatic disease in interstitial lung disease patients. *Clin Rheumatol.* 2025 Jul 11;44(7):2951–60.
98. Sellarés J, Hernández-González F, Lucena CM, Paradelo M, Brito-Zerón P, Prieto-González S, et al. Auscultation of Velcro Crackles is Associated With Usual Interstitial Pneumonia. *Medicine.* 2016 Feb;95(5):e2573.

99. Moll SA, Platenburg MGJP, Platteel ACM, Vorselaars ADM, Janssen Bonàs M, Kraaijevanger R, et al. Prevalence and clinical associations of myositis antibodies in a large cohort of interstitial lung diseases. *PLoS One*. 2022;17(11):e0277007.
100. Atienza-Mateo B, Remuzgo-Martínez S, Mora Cuesta VM, Iturbe-Fernández D, Fernández-Rozas S, Prieto-Peña D, et al. The Spectrum of Interstitial Lung Disease Associated with Autoimmune Diseases: Data of a 3.6-Year Prospective Study from a Referral Center of Interstitial Lung Disease and Lung Transplantation †. *J Clin Med*. 2020 May 26;9(6):1606.
101. Ang HL, Schulte M, Chan RK, Tan HH, Harrison A, Ryerson CJ, et al. Pulmonary Hypertension in Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2024 Oct;166(4):778–92.
102. Höppner J, Wollsching-Strobel M, Schumacher F, Windisch W, Berger M. Progressive pulmonary fibrosis in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease: An explorative study. *Arch Rheumatol*. 2024 Mar;39(1):46–51.
103. Garin MC, Highland KB, Silver RM, Strange C. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol*. 2009 Feb;36(2):330–6.
104. Winter L, Petzinna SM, Skowasch D, Pizarro C, Weber M, Kütting D, et al. Pulmonary involvement in newly diagnosed and untreated rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis: a prospective longitudinal study. *Rheumatol Int*. 2024 Dec 18;45(1):3.
105. Reichenberger F, Popp F, Hoffmann M, Fischinger C, von Wulffen W, Kneidinger N, et al. Proposal of a radiation-free screening protocol for early detection of interstitial lung involvement in seropositive and ACPA-positive rheumatoid arthritis. *BMC Pulm Med*. 2024 Nov 23;24(1):581.
106. Ge Y, Yang H, Jiang W, Tian X, Lu X, Wang G. Clinical characteristics of myositis patients with isolated anti-U1 ribonucleoprotein antibody resemble immune-mediated necrotizing myopathy. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023;15:1759720X231181336.
107. Lhote R, Grenier P, Haroche J, Miyara M, Boussouar S, Mathian A, et al. Characterization of Interstitial Lung Disease Associated With Anti-Ribonucleoprotein Antibodies. *J Clin Rheumatol*. 2020 Dec;26(8):327–33.
108. Kridin K, Tzur Bitan D, Comaneshter D, Cohen AD. The prevalence of systemic sclerosis is increased among patients with alopecia areata: a population-based study. *Immunol Res*. 2019 Oct 18;67(4–5):368–72.

109. Feldmann D, Jandova I, Heilmeier U, Kollert F, Voll RE, Finzel S. Inflammatory arthritis in systemic sclerosis is associated with elevated C-reactive protein and requires musculoskeletal ultrasound for reliable detection. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:933809.
110. Abdel-Magied RA, Lotfi A, AbdelGawad EA. Magnetic resonance imaging versus musculoskeletal ultrasonography in detecting inflammatory arthropathy in systemic sclerosis patients with hand arthralgia. *Rheumatol Int*. 2013 Aug 25;33(8):1961–6.
111. Chevalier K, Chassagnon G, Leonard-Louis S, Cohen P, Dunogue B, Regent A, et al. Anti-U1RNP antibodies are associated with a distinct clinical phenotype and a worse survival in patients with systemic sclerosis. *J Autoimmun*. 2024 Jun;146:103220.
112. Mısırcı S, Ekin A, Yağız B, Coskun BN, Dalkılıç HE, Pehlivan Y. Evaluation of Capillaroscopy Findings in Patients Presenting with Raynaud's Phenomenon (RP): A Retrospective Study. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2025 May 27;51(1):133–8.
113. Moinzadeh P, Nihtyanova SI, Howell K, Ong VH, Denton CP. Impact of hallmark autoantibody reactivity on early diagnosis in scleroderma. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2012 Dec;43(3):249–55.
114. Takehara K, Soma Y, Igarashi A, Kikuchi K, Tamaki T, Ishibashi Y. Longitudinal study of patients with anticentromere antibody. *Dermatologica*. 1990;181(3):202–6.
115. Heilmeier U, Feldmann D, Leynes A, Seng M, Jandova I, Keute M, et al. Chronic low-grade inflammation in patients with systemic sclerosis is associated with increased risk for arteriosclerotic cardiovascular disease. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Nov 5;11.
116. Shiraishi K, Jinta T, Nishimura N, Nakaoka H, Tsugitomi R, Okafuji K, et al. Digital Clubbing Is Associated with Higher Serum KL-6 Levels and Lower Pulmonary Function in Patients with Interstitial Lung Disease. *Can Respir J*. 2018;2018:1–5.
117. Gunnarsson R, El-Hage F, Aaløkken TM, Reiser S, Lund MB, Garen T, et al. Associations between anti-Ro52 antibodies and lung fibrosis in mixed connective tissue disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Jan;55(1):103–8.
118. Morita H, Shimizu Y, Nakamura Y, Okutomi H, Watanabe T, Yokoyama T, et al. Auto-antibody evaluation in idiopathic interstitial pneumonia and worse survival of patients with Ro52/TRIM21auto-antibody. *J Clin Biochem Nutr*. 2020 Sep;67(2):199–205.

119. Froidure A, Perrot M, Avramovska A, Vanderschueren L, Dierckx S, Doyen M, et al. Lung involvement in rheumatoid arthritis, a prospective study. *ERJ Open Res.* 2025 Sep;11(5):01312–2024.
120. Rossetti Severo¹ C, Chomiski¹ C, Borba do Valle¹ M, Luiz Escuissato¹ D, dos Santos Paiva¹ E, Mueller Storrer¹ K. Assessment of risk factors in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Jornal Brasileiro de Pneumologia.* 2022 Nov 18;e20220145.
121. Vaz CC, Couto M, Medeiros D, Miranda L, Costa J, Nero P, et al. Undifferentiated connective tissue disease: a seven-center cross-sectional study of 184 patients. *Clin Rheumatol.* 2009 Aug;28(8):915–21.
122. Liu F, Wang XQ, Zou JW, Li M, Pan CC, Si YQ. Association between serum antinuclear antibody and rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2024 Apr 22;15.
123. Nakano K, Fujita S, Hiramatsu-Asano S, Nagasu A, Tsuji S, Koide Y, et al. Clinical Significance of Antinuclear Antibodies in Patients with Rheumatoid Arthritis: From SETOUCHI-RA Registry. *J Clin Med.* 2025 Feb 26;14(5):1553.
124. Żebryk P, Przymuszała P, Nowak JK, Piorunek T, Mularek-Kubzdela T, Puszczewicz M. Autoantibodies and Clinical Correlations in Polish Systemic Sclerosis Patients: A Cross-Sectional Study. *J Clin Med.* 2023 Jan 13;12(2):657.
125. Hudson M, Mahler M, Pope J, You D, Tatibouet S, Steele R, et al. Clinical correlates of CENP-A and CENP-B antibodies in a large cohort of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2012 Apr;39(4):787–94.
126. Eker YÖ, Pamuk ÖN, Pamuk GE, Dönmez S, Çakır N. The Frequency of anti-CCP antibodies in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis and their relationship with clinical features and parameters of angiogenesis: A comparative study. *Eur J Rheumatol.* 2014 Jun;1(2):67–71.
127. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Lama N, Bonacci E, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjögren syndrome may be associated with non-erosive synovitis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(3):R51.
128. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737–47.

129. Hara M, Ueha R, Sato T, Goto T, Yoshizaki A, Sumida H, et al. Clinical Risk Factors for Dysphagia and Esophageal Dysmotility in Systemic Sclerosis. *J Clin Med*. 2023 May 13;12(10):3448.
130. Maciejewska M, Sikora M, Maciejewski C, Alda-Malicka R, Czuwara J, Rudnicka L. Raynaud's Phenomenon with Focus on Systemic Sclerosis. *J Clin Med*. 2022 Apr 28;11(9):2490.
131. van der Helm-van Mil A. Clinical features of rheumatoid arthritis. In: *Oxford Textbook of Rheumatoid Arthritis*. Oxford University PressOxford; 2020. p. 109–20.

