

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI BAŞKANI**

**KOLLAJEN DOKU HASTALIĞI İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL AKCİĞER
HASTALIĞI'NDA SURVEY ÜZERİNE ETKİLİ PARAMETRELER**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Siahmet ATLI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gamze KIRKIL**

**ELAZIĞ
2021**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Figen DEVECİ

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Gamze KIRKIL _____ **Danışman**

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

_____.
_____.
_____.
_____.
_____.

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bana bilimsel bir çalışma ortamı sunan, benden yardım ve desteklerini hiçbir zaman ve şartta, özellikle pandemi döneminin olumsuz koşullarında, esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Gamze KIRKIL'a, eğitimime verdikleri katkıdan dolayı başta Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Figen DEVECİ'ye, öğretim üyeleri Prof. Dr. Teyfik TURGUT'a, Doç. Dr. Erdal İN' e, Dr. Mutlu KULUÖZTÜRK' e ve iş yoğunluğu ve sıkıntısını fedakarane bir yardımlaşma ile beraber göğüs gerdiğimiz asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm hemşire arkadaşlarıma...

Hayatımın her döneminde desteklerini kalbimde ve bilfiil hissettiğim anneme, babama, eşime, kardeşlerime ve teşriifi ile hayatımızı şenlendiren küçük Muhammed'e teşekkürlerimi borç bilirim.

ÖZET

Çalışmamızda interstisyel akciğer hastalığı (İAH) gelişmiş Kollajen doku hastalıkları (KDH)'de surveyi öngörmede rol oynayabilecek parametreleri saptamak, tanı anında hastalığın nasıl progresyon göstereceğini öngörebilmek amaçlanmıştır.

Ocak 2010 – Ocak 2015 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji AD'de radyolojik olarak KDH-İAH tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların semptomları, demografik özellikleri, klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguları kaydedildi. Takip sürecinde exitus olan hastalar ile halen yaşayan hastaların verileri karşılaştırıldı ve sağ kalım üzerine etkili parametreler araştırıldı.

Çalışmaya alınan 75 hastanın 55'i kadın, 20'si erkekti. KDH alt tipine göre gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımı anlamlı farklılık gösterdi. En sık saptanan KDH alt tipinin Romatoid artrit (RA) ilişkili İAH olduğu görüldü. KDH alt tipi ile SFT parametreleri arasında istatistiksel bir fark olmadığı saptandı. En sık saptanan radyolojik bulgunun traksiyon bronşektazisi olduğu görüldü. Otuziki (%42.7) hastada fibrozis oranının $>10\%$ olduğu saptandı. Fibrozis oranı $>10\%$ olanlarda, FEV1/FVC hariç tüm parametrelerin anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Bir yıllık takip sürelerinin sonunda 4 hasta ex oldu. Ex olan hastaların daha yaşlı oldukları, tümünün kadın ve komorbiditesi olan hastalar olduğu görüldü. FEV1, FVC, FEV1/FVC, 6DYT mesafesinin bu hastalarda anlamlı derecede düşük olduğu görüldü. DLCO (Karbon Monoksit Diffüzyon Kapasitesi) değeri de her ne kadar ex olan hastalarda belirgin düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı. Ex olan hastaların tümünde fibrozis oranının $>10\%$ olduğu görüldü.

Kadın cinsiyet, ileri yaş, komorbidite varlığı, düşük bazal solunum fonksiyon parametreleri, $>10\%$ fibrozis oranı olan KDH-İAH hastalarının hastalık progresyonu ve mortalite açısından daha sıkı takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Kollajen doku hastalıkları, interstisyel akciğer hastalıkları, survey

ABSTRACT

Parameters that affect survival in CTD-ILD

To determine the parameters that may predict survival in connective tissue disease (CTD) with interstitial lung disease (ILD), to predict the progression of disease at the time of diagnosis.

Patients radiologically diagnosed with CTD-ILD in Firat University Medicine Faculty, Department of Rheumatology during January 2010-January 2015 included into the study. Symptoms, demographic, clinical, radiological, and laboratory data of patients recorded. The data of survivors and dead patients during follow-up period compared and parameters related with survival investigated.

Fifty five of our patients were female 20 were male. Sex and age were significantly different between subtypes of CTD. The most detected CTD subtype was RA related ILD. There was no statistical difference between pulmonary function parameters and CTD subtype. The most frequently seen radiological finding was traction bronchiectasis. Fibrosis ratio was >10% in 32 (42.7%) patients. All pulmonary function parameters except FEV1/FVC were significantly low in patients with >10% fibrosis. Four patients died during one year follow up. Dead patients were older, female, and had comorbidities. FEV1, FVC, FEV1/FVC, 6 minute walking test distance were significantly low in these patients. DLCO was also low in dead patients but it could not reach statistical significance. All exitus patients had >10% fibrosis.

We think that CTD-ILD patients who are female, older, have comorbidities, low pulmonary function parameters, and >10% fibrosis must closely follow for disease progression and mortality.

Key words: Connective tissue disease, interstitial lung disease, survival

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	vii
KISALTMALAR LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Romatoid Artrit	2
1.2. Sistemik Lupus Eritematozus	4
1.3. Sistemik Sklerozis	5
1.4 Sjögren Sendromu	7
1.5. Polimiyozit / Dermatomyozit	8
1.6. Miks Konnektif Doku Hastalığı	9
1.7 Ankilozan Spondilit	10
1.8. Kollajen Doku Hastalıklarında İnterstisyel Akciğer Hastalıkları	11
1.8.1. Romatoid Artrit-İAH	11
1.8.2. Sistemik Sklerozis-İAH	12
1.8.3. Polimiyozit ve Dermatomyozit- İAH	13
1.8.4. Sjögren Sendromu- İAH	14
1.8.5. Sistemik Lupus Eritematoz- İAH	15
1.8.6. Ankilozan Spondilit- İAH	16
2. GEREÇ VE YÖNTEMLER	17
2.1. Hasta Seçimi	17
2.2. İstatistiksel Analiz	19
3. BULGULAR	20
4. TARTIŞMA	26
5. KAYNAKLAR	30
6. ÖZGEÇMİŞ	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. KDH ilişkili İAH’de radyolojik patern	2
Tablo 2. ACR Romatoid Artrit 1987 Sınıflandırma Kriterleri	3
Tablo 3. ACR/EULAR 2010 Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri	3
Tablo 4. Sistemik Lupus Eritematozus 2012 SLICC Sınıflandırma Kriterleri	5
Tablo 5. ACR/EULAR 2013 Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri	6
Tablo 6. ACR/EULAR 2017 Sjögren Sendromu Sınıflama Kriterleri	8
Tablo 7. MKDH Alarcon-Segovia Sınıflama Kriterleri	10
Tablo 8. KDH’nin alt tipine göre hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları	20
Tablo 9. Hastaların komorbidite dağılımları	21
Tablo 10. Hastaların sigara içme durumları	21
Tablo 11. KDH alt tiplerine göre laboratuvar bulgularının dağılımı	22
Tablo 12. Hastaların SFT, DLCO ve 6DYT sonuçları	22
Tablo 13. KDH alt tiplerine göre radyolojik bulguların dağılımı	23
Tablo 14. Fibrozis oranına göre SFT bulgularının dağılımı	24
Tablo 15. Yaşayan ve ex olan hastaların SFT, DLCO ve 6DYT bulguları	25

KISALTMALAR DİZİNİ

6DYT	: Altı Dakika Yürüme Testi
AC	: Akciğer
ACR	: American College of Rheumatology
AIP	: Akut İnterstisyel Pnömoni
ANA	: Anti Nükleer Antikor
ANCA	: Anti Nötrofilik Sitoplazmik Antikor
Anti-CCP	: Anti- Citrullinated Protein
Anti-DNA	: Anti Deoksiribonükleik Asit
Anti-Scl	: Anti Topoizomeraz antikor
Anti-TNF	: Anti- Tümör Nekrotizan Faktör
ATS	: American Thoracic Society
AZA	: Azatiyoprin
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAB	: Cerrahi Akciğer Biyopsisi
CRP	: C- Reaktif Protein
DAH	: Diffüz Alveolar Hasar
DIP	: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DLCO	: Karbon Monoksit Diffüzyon Kapasitesi
EKO	: Ekokardiyografi
ERS	: European Respiratory Society
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
EULAR	: Annual European Congress of Rheumatology
FEV1	: Zorlu Ekspiratuar Volüm-1. Saniyede
FEV1/FVC	: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volümün zorlu vital kapasiteye oranı
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
He	: Helyum
HT	: Hipertansiyon
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İİAH	: İdiyopatik İntersitisiyel Akciğer Hastalıklarında

İİM	: İdiyopatik İnflamatuvar Miyopatiler
KDH	: Konnektif Doku Hastalıkları
KOP	: Kriptojenik Organize Pnömoni
KS	: Kortikosteroid
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
LIP	: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MKDH	: Miks Konnektif Doku Hastalığı
MKF	: Metokarpofalengiyal
mmHg	: milimetre Civa
MTF	: Metatarsofalengial
MTF	: Metatarsofalengiyal
Mtx	: Metotreksat
NSAİİ	: Nonsteroid anti-inflamatuvar ilaçlar
NSIP	: Non-spesifik İnterstisyel Pnömoni
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
PM/DM	: Polimiyozit/Dermatomyozit
PSs	: Primer Sjögren Sendromu
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktörü
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SjS	: Sjögren Sendromu
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SPO2%	: Yüzde oksijen satürasyonu
SSk	: Sistemik Skleroz
U1 RNP	: U1 Ribonükleoprotein
UIP	: Usual İnterstisyel Pnömoni
YRBT	: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi

1. GİRİŞ

Kollajen doku hastalıkları (KDH), sıklıkla akciğerde tutulumu yol açan otoimmün sistemik hastalıklardır. Akciğer tutulum sıklığı, klinik bulgular, prognoz, tedaviye yanıt hem histolojik alt tip hem de altta yatan romatizmal hastalığa bağlı olarak değişmektedir (1). Kollajen Doku Hastalıkları'nda intersitisiyel akciğer hastalığı'nın (İAH) ilk bulgusu olabilir ve diğer akciğer dışı bulgularından yıllar önce ortaya çıkabilir (2). İAH tüm KDH'de ortaya çıkabilir ve en sık tutulum sistemik sklerozda (SSk) olur. Bu yüzden tüm idiyopatik intersitisiyel akciğer hastalıklarında (İİAH) KDH'nin taranması haklı bir yaklaşımdır. Akciğer tutulumuna yol açan KDH'ler; sistemik skleroz (SSk), polimiyozit (PM) ve dermatomyozit (DM), miks konnektif doku hastalığı (MKDH), primer sjögren sendromu (PSs), sistemik lupus eritematosus (SLE), romatoid artrit (RA) ve undiferansiye konnektif doku hastalığı'dır (3). KDH'ler vücudun hemen her yerini tutarlar ve akciğer tutulumu KDH'de mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir (4). Akciğer tutulumları ortalama %15 olsa da KDH'nin tipine göre bu oran değişmektedir. Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT) kullanıldığında çeşitli hasta serilerinde İAH sıklığı RA için %19-67, MKDH ve diffüz SSc için %19-85 olarak bildirilmiştir. SLE ve DM/PM için ortalama prevalans %23-38'dir (4).

Konnektif Doku Hastalıklarında solunum sisteminin tüm elementleri etkilenebilir. Ancak sıklıkla kombine bir tutulum paterni ile karşımıza çıkar. Bu yüzden birden fazla kompartmanda (radyolojik, histopatolojik, klinik) patolojik bulgu saptamak altta yatan olası bir KDH varlığına işaret eder. KDH ilişkili İAH'de görülen radyolojik bulgular Tablo-1'de sunulmuştur.

Konnektif Doku Hastalıkları-İnterstisyel Akciğer Hastalığı'da solunum semptomları sıklıkla ortaya çıkar, ancak iskelet-kas sistemindeki tutulumu bağlı egzersiz kapasitesinin kısıtlanması nedeniyle solunumsal yakınmalar maskelenebilir. Akciğer tutulumu subklinik olabileceği gibi fulminan ve hayatı tehdit edici boyutta da saptanabilir (4). KDH'de solunum sisteminde potansiyel hedef tutulum yerleri; akciğer parankimi, plevra, trakeobronşiyal sistem, pulmoner vasküler yapılar, larenks ve respiratuar kaslardır. Asemptomatik vakalarda, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ve solunum fonksiyon testleri (SFT) akciğerdeki tutulumun yaygınlığını ve etkilenim derecesini ortaya koyabilirler (5-7). Akciğer grafisi, akciğerlerdeki değişiklikleri

göstermede yardımcı olsa da düşük doz YRBT tartışmasız daha duyarlıdır ve KDH'nin histopatolojik tipinin belirlenmesinde de yardımcı olur (8).

Tablo 1. KDH ilişkili İAH'de radyolojik patern (5, 6).

	NSIP	UIP	OP	PH	DAD	LIP	Hemoraji	Havayolu tutulumu
RA	+	++++	++	+	+			++++
SSc	++++	+	++	+++	+			
PM/DM	++++	+	+++		+			
SjS	++	+	+	+	+	+++		+++
MCTD	++	+	+	+	+			
SLE	++	+	+	+	++	+	++	+
AS	+							

RA = romatoid artrit; SSc = sistemik sklerozis; PM/DM = polimiyozit/dermatomiyozit; SjS = sjögren sendromu; MCTD = mix konnektif doku hastalığı; SLE = sistemik lupus eritematozus; AS= ankilozan spondilit

NSIP= nonspesifik interstisyel pnömoni; LIP= lenfositik interstisyel pnömoni; UIP= usual interstisyel pnömoni; DAD= difüz alveolar hasar; PH= pulmoner hipertansiyon; OP= organize pnömoni; DAD=

1.1. Romatoid Artrit

Romatoid artrit, etiyolojisi net olarak bilinmeyen, özellikle el ve ayakların küçük eklemleri başta olmak üzere birçok eklemi simetrik tutabilen, sıklıkla ilerleyici ve erozif seyreden, poliartiküler tutulumla karakterize, sistemik ve otoimmün süreç gösteren ve toplumda en sık görülen inflamatuvar artritir. Toplumlarda sıklığı %1 civarı olarak bildirilmektedir (9). Prevelansı en yüksek oranlar Kuzey Amerika'dan bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise cinsiyet ve yaşa göre RA prevelansı %0,36 olarak bildirilmiştir (10). RA, tüm yaş aralığını etkilese de tipik olarak 30- 50 yaş aralığında başlangıç gösterir. Kadınlar belirgin olarak daha yüksek oranda etkilenir. Genetik yatkınlık (HLA DR4 ve DRB1) ve çevresel faktörler (örneğin sigara) hastalığın sıklığını artırmaktadır (11). RA, yaşam kalitesini bozan ve süresini azaltan bir hastalıktır. Ancak hastalığın gidişatı her hastada farklılık göstermektedir. 1987 American College of Romatology (ACR) ve 2010 ACR/Annual European Congress of Romatology (EULAR) sınıflama kriterleri tanı için kullanılmaktadır (Tablo 2, Tablo 3). Başlıca eklemler tutulsa da RA'da yaklaşık %40 oranında ekstraartiküler tutulum izlenmektedir. Bu ekstraartiküler tutulum artmış mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (12). En sık

ekstraartiküler tutulum akciğerde görülmektedir. Kalp, böbrekler, kan damarları, tükürük bezleri, kemik iliği, kas- iskelet sistemi, deri, merkezi ve periferik sinir sistemi de etkilenebilecek diğer sistemlerdir. Fakat hayat kalitesini dramatik düşüren, mortalite ve morbidite üzerinde önemli etkisi olan iki organ akciğer ve kalptir.

Tablo 2. ACR Romatoid Artrit 1987 Sınıflandırma Kriterleri

1. Eklem ve eklem çevresinde en az 1 saat süren sabah tutukluluğu
2. 3 veya daha fazla eklemden gözle görülebilen yumuşak doku şişliği- artrit (PİF, MKF, el bileği, dirsek, diz, ayak bileği, MTF)
3. En az bir el ekleminde artrit (MKF, el bileği, PİF)
4. Simetrik artrit
5. Deri altı nodüller
6. RF pozitifliği
7. Radyolojik değişiklikler; ön- arka el ve el-bilek grafilerinde periartiküler osteoporoz ve jukstaartiküler erozyonlar

* 1’den 4’e kadar olan kriterler en az 6 haftadır olmalı
** 4 ve üstü kriter varlığı RA sınıflandırılması için anlamlıdır
***MKF= metakarpofalangeal; PİF= proksimal interfalangeal; MTF= metatarsofalangeal

Tablo 3. ACR/EULAR 2010 Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri

ACR/EULAR 2010 Romatoid Artrit Sınıflandırma Kriterleri	Skor
1. Eklem tutulumu	
1 büyük eklem	0
2- 10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem	2
4- 10 küçük eklem	3
>10 eklem	4
2. Seroloji (en az bir test sonucu gerekli)	
Negatif RF veya anti- CCP	0
Düşük pozitif RF veya anti- CCP	1
Yüksek pozitif RF veya anti- CCP	2
3. Akut faz reaktanları (en az bir test sonucu gerekli)	
Normal CRP ve sedimantasyon	0
Anormal CRP veya sedimantasyon	1
4. Semptomların süresi	
6 haftadan az	0
6 hafta ve üstünde	1

* 6 puan ve üstü RA tanısı alır

** RF= romatoid faktör; anti- CCP= anti- cyclic citrullinated peptide; CRP= C-reaktif protein

1.2. Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik Lupus Eritematozus, sebebi bilinmeyen, kronik, otoimmün karakterde, birçok sistemi tutan bağ dokusu hastalığıdır. SLE eklemleri, deriyi, böbrekleri, merkezi sinir sistemini, kalp ve akciğerler dahil iç organların serozal yüzeylerini etkileyen multi sistemik bir hastalıktır. Hemen hemen tüm hastalarda anti-nükleer antikor (ANA) pozitifdir (13, 14). Sıklığı çalışma yapılan ırka, nüfusa, süreye ve tanısal yöntemle göre değişkenlik göstermekle birlikte 100.000’de 20-150 arasında rapor edilmektedir. Kadınlarda oran belirgin şekilde daha yüksektir. Başlangıç yaşı 15-35 yaş arasında pik yapmaktadır (15, 16). Hastalık, üreme çağındaki kadınlarda ve Afrikalı Amerikalılarda daha yaygındır (16). SLE’nin genetik bağlantısı da gösterilmiştir (17). Genom çalışmaları, immün cevap ve inflamasyonla ilgili genlerin (HLA-DR, PTPN22, STAT4, IRF5, BLK, OX40L, FcγRIIA, BANK1, IRAK1, TNFAIP3, C2, C4, C1q) önemini ve hastalık patogenezinde immün sistemin tüm komponentlerinin esas olarak etkilendiğini göstermiştir (18). Hastalık gerek tuttuğu organ çeşitliliği gerekse şikayetlerinin çeşitliliği göz önüne alındığında karşımıza çok geniş bir yelpazede çıkmaktadır. Klinikte eklem tutulumu da siktir ve en erken ortaya çıkan bulgulardan biridir. SLE hastaları, klinikte karşımıza en çok halsizlik ile çıkar (19). Fakat halsizliğin derecesi, hastalığın şiddeti ve aktivitesi ile ilişkisi yoktur. Teşhisi koymak için dört veya daha fazla kriter gereklidir (20, 21). İlginç bir şekilde, bu kriterler plörit dışında herhangi bir pulmoner belirtiyi içermemektedir. SLE’nin tanısı için güncellenmiş tanı kriterleri Tablo 4’de sunulmuştur (22)

Tablo 4. Sistemik Lupus Eritematozus 2012 SLICC Sınıflandırma Kriterleri

Sistemik Lupus Eritematozus 2012 SLICC Sınıflandırma Kriterleri	
Klinik kriterleri	
1.	Akut deri lupusu
2.	Kronik deri lupusu
3.	Skar bırakmayan alopesi
4.	Oral veya nazal ülser
5.	Artrit/sinovit
6.	Serozit (Plörit, perikardit)
7.	Renal tutulum (proteinüri, hematüri)
8.	Nörolojik tutulum
9.	Hemolitik anemi
10.	Lökopeni veya lenfopeni
11.	Trombositopeni (<100.000)
İmmünolojik kriterler	
1.	ANA
2.	Anti ds DNA
3.	Anti Sm
4.	Antifosfolipid antikor sendromu (lupus antikoagülanı, yanlış pozitif hızlı plazma reagin antikor, antikardiyolipin antikor, anti beta-2 glikoprotein I antikor)
5.	Düşük kompleman düzeyi (C3, C4, CH50)
1.	Hemolitik anemi olmadan direkt coomb testi pozitifliği
*En az 4 kriter karşılanmalı, en az 1 klinik ve en az 1 immünolojik kriter olmalı	
** Biyopsiyle kanıtlanmış lupus nefriti + anti ds DNA veya ANA pozitifliği	

1.3. Sistemik Sklerozis

Sistemik sklerozis/Skleroderma, deri ve iç organların fibrozisi ile karakterize, etiyolojisi net olarak ortaya konulamamış, kronik, bağ dokusunun multisistemik bir hastalığıdır. Kliniğe özgü en belirleyici özelliği cildin fibrozisi (skleroderma) olmasına karşın, inflamatuvar, fibrotik ve endotelyal hasar triadına bağlı değişimler gastrointestinal sistem, böbrek, akciğer ve kalp gibi iç organları da etkilemesi nedeniyle, hastalık “sistemik skleroz” kelimeleri ile isimlendirilir (23, 24). Genetik ve çevresel faktörler hastalığın etiyolojisinde önemli rol alır. SSk, hafif klinik tutulumdan, yüksek mortalite oranına kadar geniş bir klinik yelpazede karşımıza çıkar. SSk, heterojen bir hastalıktır. Cilt tutulumunun yaygınlığına göre 2 gruba ayrılmıştır; sınırlı kütanöz SSk ve yaygın kütanöz SSk. Sınırlı kütanöz formda yüz tutulumu ve dirsek ve dizlerin distal kesimi tutulur. Diffüz kütanöz formda ise ekstremitelerin proksimali ve gövde derisinde de tutulum görülür. İnterstisyel akciğer hastalığı bulunmaksızın gelişen pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), sınırlı SSk’nın önemli bir komplikasyonudur (25, 26). SSk 30- 50 yaş arasında en sık görülmektedir. Ancak yaşla beraber insidansı artmakta ve siyahlarda ve kadınlarda etkilenim belirgin şekilde yüksek ve ağırdır. Prevelansı ortalama 30-300/1000000 arasındadır. Klinik olarak hastalar deri, kalp, GİS, böbrek, kas- iskelet ve

akciğer tutulumuna bağlı olarak ya da kombine organ tutulumları ile klinik belirti verebilirler. En erken bulgusu genelde Reynaud fenomenidir. En belirgin klinik bulgusu cilt tutulumudur, ancak mortaliteyi artıran akciğer tutulumudur (27). Birçok araştırmada renal hastalık, erkek cinsiyet, deri tutulumu, erken yaş, anti-topoizomeraz-I, akciğer ve kalp tutulumunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (28-30). Deride kalınlaşma, el sertliği ve ağrılı distal parmak ülseri, şiş parmakları olan hastalarda SSk düşünülmelidir. Gastroözefageal reflü belirtileri bu hastalarda yaygındır. Laboratuvar da emilim bozukluğuna sekonder olarak demir eksikliği anemisi, myopati ile beraber seyrediyorsa kreatinin fosfokinaz yüksekliği, böbrek etkilenmişse kreatin yüksekliği görülebilir. ANA yüksekliği %95 oranında saptanır. Anti-topoizomeraz-I antikor yoğunlukla diffüz kütanöz SSk ve ciddi tutulumlu İAH ile ilgilidir. Antisentromer antikor pozitifliği ise yoğunlukla sınırlı kütanöz SSk ile ilişkilidir. Anti-RNA polimeraz-3 ise diffüz SSk'lı hastalarda yüksektir ve yoğunlukla artmış renal kriz riski ile ilişkilidir. Ayrıca progresif cilt tutulumu için de risk faktörüdür. SSk hastalarında en sık akciğer tutulumu PHT ve İAH şeklindedir. Akciğer tutulumu tüm SSk'lı hastalarda yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Bu yüzden tüm SSk'lı hastalar SFT, DLCO, YRBT ve EKO ile değerlendirilmeli ve yakından takip edilmelidir. 2013 yılında güncellenen SSk sınıflandırma kriterleri, SSk'nın üç özelliği olan spesifik otoantikor pozitifliği, deri ve/veya iç organ pozitifliği ve vaskülopati bulgularını içerir (31) (Tablo 5).

Tablo 5. ACR/EULAR 2013 Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri

ACR/EULAR 2013 Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri	Skor
1. Metakarpofalangial eklemlerin proksimaline yayılan her iki parmaklarında sertleşme (Tek başına yeterli kriter)	9
2. Parmaklarda deride kalınlaşma	
Şiş parmaklar (puffy)	2
Sklerodaktili	4
3. Parmaklarda deride kalınlaşma	
Şiş parmaklar (puffy)	2
Sklerodaktili	4
4. Parmak ucu lezyonları	
Dijital parmak ucu ülser	2
Dijital ülser izi	3
5. Telenjektazi	2
6. Anormal tırnak dibi kapiller değişiklikler	2
7. PAH veya İAH	2
8. Reynaud fenomeni	3
9. SSk ilişkili otoantikorlar (antisentromer, antitopoizomeraz-1, antiRNA polimeraz)	3

** Çalışmalara alınacak hastalarda sınıflandırma kullanılmalıdır. Parmakları içermeyen deri kalınlaşması olan hastalarda veya skleroderma benzeri hastalık varlığı ile kliniğin daha iyi açıklandığı durumlarda kullanılması uygun değildir. Sistemik skleroz sınıflandırması için toplam skor ≥ 9 olmalı (Sensitivite %91, spesifite %92)

1.4 Sjögren Sendromu

1933 yılında Sjögren, kuru göz ve ağız kuruluğu ile karakterize bir sendromu tanımlamak için "sicca kompleksi" olarak da anılan "keratokonjunktivitis sicca" terimini tanımladı (32.). Sjögren sendromu (SjS), ekzokrin bezlerinin (tükürük ve gözyaşı bezleri dahil) ve akciğerler dahil diğer yapıların lenfositik infiltrasyonu ile karakterize kronik inflamatuvar bir durumdur.

Sjögren sendromu ya tek başına primer SjS olarak adlandırılır ya da başka bir yerleşik KDH'ye eşlik eder ve ikincil bir fenomen olarak ortaya çıkar, bu durumda sekonder SjS olarak adlandırılır (33, 34). Primer form, renal tübüler bozukluk, nörolojik tutulum ve vasküler bozukluklar (Raynaud fenomeni ve vaskülit) dahil olmak üzere daha şiddetli ekzokrin disfonksiyonu gösterir (35). Fokal lenfositik sialoadeniti gösteren tükürük bezi biyopsisinin yokluğunda hem primer hem de sekonder SjS'de tanı kriterlerini karşılamak için "keratokonjunktivitis sicca" ve ribonükleoprotein Ro/SSA ve La/SSB'ye karşı anti-nükleer antikorların varlığı gereklidir. Poliklonal hipergamaglobulinemi, yüksek sedimantasyon hızı ve diğer otoimmün antikorlar (örneğin romatoid faktör), SjS'de değişen sıklıkta bulunabilir ve spesifik değildir (36, 37).

Primer sjögren sendromu (PSs), ekzokrin bezlerin (tükürük ve gözyaşı bezleri gibi) lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, kronik otoimmün bir hastalıktır. Sıklıkla ağız ve göz kuruluğu şikayetleri ile ortaya çıkmaktadır. Ekzokrin bezlerin yanında akciğer gibi diğer dokularda lenfositik hücre infiltrasyonu ile karakterize olup, toplumda prevalansı 0.3-1/100000 arasında değişmektedir. Multisistemik bir hastalık olan PSs kadınlarda erkeklere oranla belirgin derecede fazla görülür (38, 39). Hastalar en sık 40-50 yaş aralığında tanı alırlar. En sık semptomlar; ağız kuruluğu, göz kuruluğu, eklem ağrıları ve halsizliktir (40). Bu semptomlar hastaların yaşam kalitesini oldukça düşürür. Sistemik komplikasyonlar PSs'de %30-40'a kadar çıkmaktadır. Ekstraglandüler tutulum, özellikle akciğer tutulumu, artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur. Sjögren, iki grupta sınıflandırılır. Başka romatizmal hastalık ile birliktelik göstermezse primer, başka bir romatizmal hastalık eşlik ederse sekonder olarak adlandırılır. En sık eşlik eden romatizmal hastalıklar RA ve SLE'dir. B hücreli lenfoma riski yaklaşık 15-20 kat artmıştır. Bu durum için başlıca risk faktörleri şunlardır; tekrarlayan parotis bezi şişkinliği, kryoglobulinemi, lenfadenopati, düşük C4 ve TNFAIP3 mutasyon pozitifliği, purpura, hastalık aktivite derecesinin yüksekliği (essdai >5), RF pozitifliğidir (41). Gözde

veya ağızda kuruluşu olan, parotis bezinde tekrarlayan şişmeler saptanan, açıklanamayan diş çürükleri veya spesifik serolojik testlerinde (anti-Ro/SS-A ve anti-La/SS-B, hiperglobülinemi, RF) anormal sonuçları olan kişilerde PSS'den şüphelenmelidir. Sjögren sendromunda tanı için güncel 2017 ACR/EULAR sınıflandırılması kullanılmaktadır (42) (Tablo 6). Önemli bir uyarı olarak, tanı öncesi şu durumların ekarte edilmesi gerekir; hepatit C virüsü, servikal bölgeye radyoterapi alma hikayesi, sarkoidoz, graft versus host hastalığı, IgG4 ilişkili hastalık, antikolinergik ilaç kullanımı.

Tablo 6 ACR/EULAR 2017 Sjögren Sendromu Sınıflama Kriterleri

	Skor
Minör labial tükürük bezi biyopsisinde fokus skoru ≥ 1 fokus/4mm ² fokal lenfositik sialadenit	3
Anti-SSA/Ro pozitifliği	3
SICCA oküler leke skoru ≥ 5	1
Schiermer test ≤ 5 mm/5 dk (en az bir gözde)	1
Uyarılmamış tükürük salgısı akımı ≤ 0.1 ml/dk	1

** ağız ve göz kuruluşuna ait bulgular varsa bu kriterlere başvurulur. Skor ≥ 4 ise SjS olarak sınıflandırılır.

1.5. Polimiyozit / Dermatomyozit

Kas inflamasyonu ile karakterize hastalıklar 'inflamatuvar miyopatiler' adı altında incelenir. Hastalar, sıklıkla yorgunluk, ateş, miyalji gibi nonspesifik yakınmalarla hekime başvururlar. Anamnez, iyi bir fizik muayene, laboratuvar ve patoloji incelemeleri sonucu kas inflamasyon nedenleri (viral, bakteriyel, toksik sebepler, metabolik bozukluklar vs.) ekarte edildiğinde 'idyopatik inflamatuvar miyopati (İİM) tanısı konur. İİM'ler kas güçsüzlüğü, immün aracılı yıkım ile karakterize, deri döküntüleri, sistemik bulgular, İAH ve malignite gibi bulgularla kendini gösterebilen nadir, heterojen bir grup hastalıktır (43.). Prevelansı 5-22/100000'dir. Kadın/erkek oranı 2/1'dir. 40-50 yaş arasında pik yapar (43, 44). En sık görülen İİM'ler; PM, DM ve inklüzyon cisimcikli miyozittir. Tanı, deri bulgularına ek olarak kas tutulumunu gösteren 3 kriterin varlığı ile konur. PM/DM, en sık görülen inflamatuvar miyopatilerdir. Tanı; simetrik proksimal kas güçsüzlüğü ve kas enzimlerinde artış olması, diğer olası tanıların ekarte edilmesi, EMG'de miyozit varlığı ve kas biyopsisinde karakteristik bulguların varlığı ile konur. Dermatomyozit, İİM'ler arasında kütanöz inflamasyonun görüldüğü ve karakteristik deri bulguları (heliotropik raş ve Gottron papül ve sign) ile seyreden tek hastalıktır ve bu yönü ile PM'den kolayca ayırt

edilebilir. PM/DM'de kliniğe en sık başvuru şikayetleri kas güçsüzlüğüdür (45). PM/DM'de en çok etkilenen organlardan biri de akciğerlerdir. Solunum kaslarının güçsüzlüğüne bağlı restriktif akciğer hastalığı, özofagus tutulumuna ikincil aspirasyon pnömonisi veya otoimmün mekanizmalara bağlı interstisyel pnömoni ya da fırsatçı akciğer enfeksiyonları şeklinde ortaya çıkar. İAH, %20-80 arasında bildirilmiştir ve bu hastalarda mortalitenin başta gelen nedenleri arasındadır (45, 46). Dermatomiyozit ile çeşitli kanser türlerinin birlikteliği pek çok epidemiyolojik araştırmada gösterilmiştir. Bu çalışmalarda DM'li hastalarda malignite riskinin genel popülasyona göre 3-6 kat arttığı saptanmıştır. Dermatomiyozit ile en sık birliktelik gösteren maligniteler başta over karsinomu olmak üzere jinekolojik kanserlerdir. Akciğer kanseri riskinde de artış tespit edilmiştir (47).

1.6. Miks Konnektif Doku Hastalığı

Miks konnektif doku hastalığı (MKDH); SLE, SSc, PM ve RA'da görülen klinik özelliklerin kombinasyonu ve yüksek titrede anti U1-ribonukleoprotein (U1-RNP) antikorlarının varlığı ile karakterize sistemik bir konnektif doku hastalığıdır (48). Yüksek titrede U1-RNP antikor varlığı ile karakterize diğer bağ dokusu hastalıklarının kriterini karşılamayan hastalar miks konnektif doku hastalığı olarak isimlendirilir. Overlap sendromundan farkı; overlap sendromlarında, bu hastalıkların her biri için yeterli tanı kriterleri mevcuttur; miks bağ dokusu hastası ne skleroderma ne lupus ne de polimiyozit için yeterli tanı kriterleri taşır. Ayrıca bu hastalıkların seyrinden farklı, kendine özgü tanı kriterleri vardır. Ancak bu hastalığı, overlap sendromunun bir parçası olarak da yorumlayanlar vardır. Ortalama başlangıç yaşı 20-30 olup, kadınlarda erkeklerden yaklaşık 9-16 kat daha fazla görülür. MKDH'nin gerçek sıklığı bilinmemekle birlikte, SSc ve PM'den daha sık ve SLE'den daha seyrek olarak görüldüğü düşünülmektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada MKDH sıklığı 2.7/100000 olarak bildirilmiştir (49). Çevresel faktörlerden vinil klorür ve silika ile ilişkisi tespit edilmiştir. Hastalığın belirtileri çok olmakla birlikte en sık görülen belirtiler; eklemlerde ağrılı şişlikler (ellerde daha sık), ellerde yumuşak puffy (pufidik) şişlik, kas ağrıları ve kas güçsüzlüğü, Reynaud fenomeni (sıcak, soğuk ve stresle parmaklarda gelişen mor, beyaz ve tekrarlayan kızarıklar), halsizlik, zayıflama ve ateştir. Akciğer tutulumu yönünden uyarıcı, erken dönem semptomları; kuru öksürük, nefes darlığı ve plöretik tipte göğüs ağrısıdır.

İnterstisyel AC hastalığı bireylerin %30-50'sinde görülür. Erken evrede AC fonksiyon testlerinde en sık görülen bulgu karbonmonoksit difüzyon testinde (DLCO) azalmadır. İnterstisyel AC hastalığının varlığını saptamada YRBT kullanır. Tanı için Alarcon-Segovia tarafından önerilen kriterler sık olarak kullanılmasına rağmen, daha sonra benzer özellikleri taşıyan yeni bir tanı kriterleri seti de önerilmiştir (49) (Tablo 7).

Tablo 7. MKDH Alarcon-Segovia Sınıflama Kriterleri

MKDH Alarcon-Segovia Sınıflama Kriterleri	
1.	Serolojik kriter: anti-U1RNP antikor pozitifliği ($\geq 1/1600$ titrede)
2.	Klinik belirtiler:
a.	Ellerde ödem
b.	Reynaud fenomeni
c.	Akroskleroz
d.	Sinovit
e.	Miyozit

****** Serolojik kriter ve 5 klinik kriterden birinin sinovit veya miyozit olması şartıyla 3 veya daha fazla kriter varlığında MKDH tanısı konulabilir.

1.7 Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilit (AS) eklemlerin ve aksiyal iskeletin kronik sistemik inflamatuvar bir hastalığı olup, öncelikle genç erkekleri etkiler (erkek / kadın oranı 2,5 / 1) (50, 51). Etkilediği tahmin edilen hastalık genel nüfusun % 0.1'i olup, genellikle sinsi başlangıçlı sırt ağrısı ve sertlik ile kendini gösterir. Genel olarak ergenlik ve erken yaşta ortaya çıkar (52). Ellibeş yaşından sonra hastalık başlangıcı nadirdir (53). Yaşlı popülasyonda AS, radyolojik özelliklerini yaşlanmanın neden olduğu değişikliklerden osteoporoz, osteoartrit ve disk artrozu gibi, ayırt etmek zor olabilir. Ayrıca yaşlılarda daha sık görülen diğer hastalıklar (örn. RA ve polimiyalji) benzer şekilde kendini gösterebilir. Erken başlangıçlı hastalıkla karşılaştırıldığında AS'li yaşlı hastalarda, aksiyal iskeletin orta derecede tutulumu, servikal omurga ağrısı, 'pitting ödem' ile seyreden alt ekstremitte oligoartriti, inflamasyon parametrelerinin daha yüksek seyretmesi ve hastalığın daha ağır seyretmesi yaygın olarak beklenmektedir (54-56).

1.8. Kollajen Doku Hastalıklarında İnterstisyel Akciğer Hastalıkları

1.8.1. Romatoid Artrit-İAH

Romatoid artrit, kollajen doku hastalıkları (KDH) içerisinde en yaygın görülenidir. Simetrik artrit, inflamatuvar eroziv poliartropatiden akciğer tutulumuna kadar geniş bir yelpazede klinik bulgular verebilir. RA, kadınlarda erkeklere göre 3 kat daha fazla görülürken, RA ile ilişkili İAH, erkeklerde daha sık rastlanmaktadır. RA ilişkili İAH prevelansı tanımlanan vakaya göre değişkenlik göstermekle beraber %5-58 arasında değişmektedir (57-59). Sigara, RA ilişkili İAH için önemli bir risk faktörüdür. Elde edilen veriler sigara kullanımının akciğerlerdeki çeşitli proteinlerin sitrülünleşmesini teşvik ederek etki gösterdiğini göstermektedir. Aslında, seropozitif RA'nın akciğerde başladığına dair teoriler güçlenmektedir (60, 61). RA eklem tutulum şiddeti ile İAH arasında bir korelasyon bulunmamaktadır. Yani iyi kontrol edilmiş bir eklem tutulumlu RA'ya şiddetli İAH eşlik edebilir.

RA en çok UIP ve daha az olarak da NSIP şeklinde akciğeri tutar. RA'nın tedavisinde kullanılan medikal ajanlar konusunda dikkatli olunmalıdır, çünkü bu ilaçlar (örneğin metotreksat) hem İAH yapabilir hem de fırsatçı enfeksiyonlara zemin hazırlayabilir. Bu yüzden tüm RA ilişkili İAH'si olanlar kullandıkları ilaçlar konusunda detaylı bir şekilde irdelenmelidirler. İlaç başlama zamanı ile semptomların başlangıcı arasında bir zamansal bağlantı olması ve ilacın kesilmesi ile şikayetlerin gerilemesi ilaca bağlı İAH'yi akla getirmelidir. Bununla beraber ilacın kesilmesine rağmen gecikmiş reaksiyon veya progresyon olabilir. Bu yüzden RA ilişkili İAH ile ilaca bağlı İAH ayırımının yapılması elzemdir. Bu durumda BAL enfektif etiyolojilerin dışlanmasına yardımcı olabilir. Periferik kan eozinofilisi olan veya olmayan BAL'da lenfositoz ve/veya eozinofili izlenen hastalarda ilaca bağlı İAH düşünülebilir. Pulmoner toksisiteyle ilişkilendirilen, en çok reçete edilen ilaçlardan bazıları; metotreksat, leflunomid, altın tuzları, sülfasalazin ve anti-tümör nekroz faktörü (anti-TNF)'dir (62-66). Akciğer tutulumu olan RA hastalarında pulmoner toksisite riski yüksek ilaçların kullanılmasından kaçınılması gerekir. Yüksek doz kortikosteroidler genellikle OP gibi potansiyel olarak geri dönüşümlü paternleri olan veya RA ilişkili İAH alevlenmeleri olan hastalarda kullanılır. Ayrıca siklofosfamid, azatioprin, siklosporin veya mikofenolat steroid azaltıcı ajanlar olarak veya steroide dirençli olgularda kullanılmaktadır (67-71). Klinik tecrübeler

biyolojik ajanların eklem hastalığını çok iyi kontrol ederken, İAH üzerinde minimum etkiye sahip olduğu yönündedir. Akciğer transplantasyonu belirli merkezler tarafından sınırlı eklem hastalığı ve nispeten korunmuş fonksiyonel durumu olan hastalara önerilmektedir.

1.8.2. Sistemik Sklerozis-İAH

Sistemik sklerozis, KDH içerisinde en çok İAH'ye yol açan hastalıktır (%40- 80). Bu hastalarda İAH ve PHT en önemli ölüm sebeplerini oluşturur (72, 73). İAH sıklığı etnik köken, otoantikor paterni ve deri hastalığının derecesine bağlıdır. SSk'lı hastaların çoğu yüksek titrede antinukleer antikorlara (ANA) sahiptir ki çoğu zaman nükleolar paterndedir. SSk için en yüksek özgünlüğe sahip 3 antikor; anti-RNA polimeraz-3 (pol3), antisentromer antikorları (ACA) ve topoizomeraza (anti- Scl70) karşı antikorları içerir. Anti-Scl70 antikorları İAH ile güçlü şekilde ilişkilidir (74). ACA ise İAH'den korunmada önemli olmasına rağmen hastalığın ilerleyen dönemlerinde PHT gelişimi ile ilişkilidir. Pol3 antikor, yaygın deri hastalığı ve renal kriz ile ilişkilidir, nadiren önemli akciğer fibrozisi ile ilişkilidir (75, 76).

SSk'ya bağlı İAH'nin çoğunda NSIP paterni saptanır (74). Daha az yaygın olarak UIP paterni görülürken daha nadir olarak diğer histopatolojik paternler (örneğin OP veya DAH) görülür. Bazı yazarlar, immünomodülatör tedavi ile hangi SSk ilişkili İAH'nin tedavi edileceğini belirlemeye yardımcı olmak için bir evreleme sistemi kullanmayı önermişlerdir. Goh ve ark. (77), YRBT'de %20'den fazla akciğer tutulumu olan ve öngörülen FVC'nin <%70 olan hastaların tedavisiz kalmaları halinde ilerleme olasılığının en yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Daha şiddetli hastalığı olan bu tür hastalar genellikle agresif bir şekilde tedavi edilir.

İki randomize, plasebo kontrollü çalışmada, Skleroderma Akciğer Çalışması (SLS) ve Fibrosing Alveolitis Scleroderma Trial (FAST), SSk ilişkili İAH hastalarında siklofosfamid kullanımı araştırılmıştır. SLS'de bir yıl boyunca oral yoldan 2 mg/kg ve altı ay boyunca aylık 600 mg/m²'lik bir dozda intravenöz siklofosfamid olarak, ardından FAST'ta altı ay boyunca oral azatioprin verilmiştir. Her iki çalışmadan elde edilen sonuçlar, siklofosfamid grubunda FVC'de plaseboya kıyasla daha yavaş bir düşüş olmasıdır (77, 78). İntravenöz siklofosfamid uygulaması, oral ilaçla karşılaştırıldığında, daha düşük gonadal yetmezliğe, şiddetli enfeksiyonlara ve kemik iliği toksisitesine neden

olur (79). Tashkin ve ark. (80)'nın çalışmasında, immünsüpresyonun kesilmesinden altı ay sonra, FVC'deki düşme oranının başlangıç noktasına gerilediği, bunun da akciğer fonksiyonunun stabilitesini korumak için uzun süreli immünomodülatör tedavinin gerekli olduğuna dair kanıyı güçlendirdiği ifade edilmiştir. Bu arada, İAH ile özofagus dismotilite/gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH)/mikroaspirasyon arasında nedensel bir ilişki olup olmadığı açık değildir. Fakat genel kanı, SSk ilişkili İAH olanlarda GÖRH'nin tedavi edilmesi gerektiğidir

1.8.3. Polimiyozit ve Dermatomyozit- İAH

Polimiyozit ve DM'de akciğer hastalığı, hastaların 1-2/3'ünde mevcuttur ve önemli bir ölüm nedenidir (81). Klinik olarak iki tip klinik şekilde bulgu verir. İlki, subakut başlangıçlı dispne ve BT'de yaygın, bazallerde baskın buzlu cam opasiteleri ve traksiyon bronşektazisi ile retikülasyon zemininde konsolidasyonla karakterizedir (82). Bu şekilde başvuran birçok hastada birkaç haftadan birkaç aya kadar hızlı progresyonla, klinik bulgular devam edebilir ve tedaviye dirençlidir. Histopatolojik olarak DAH, OP ve NSIP paterni tanımlanmıştır (83, 84). İkincisi, fakat sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyen nefes darlığı daha yaygındır. YRBT'de ve histopatolojik örneklerde kombine NSIP ve OP paterni yaygın olarak görülür (85-87). PM/DM'li diğer hastalar daha az olarak UIP-paterninde akciğer hasarı ile başvurabilir.

Çoğu KDH'de olduğu gibi, PM/DM'de akciğer tutulumu ekstrapulmoner belirtilerin ortaya çıkmasından önce, sonra veya aynı zamanda olabilir (88, 89). PM/DM ilişkili İAH'nin gelişimi için risk faktörleri arasında ileri yaş (> 45), eklem tutulumu ve özellikle aminoasil-tRNA sentetaz (yani anti-sentetaz veya AS) antikörlerinin varlığı yer alır (89, 90). En yaygın olarak tanımlanan AS antikoru, anti-histidil-tRNA sentetaza (anti-Jo1) yöneliktir (91, 92) ve PM/DM'li tüm hastaların %25-40'ında ve İAH gelişen vakaların %30-75'inde mevcuttur (87, 90, 93-95).

Daha az yaygın olarak bulunan antikörler anti-PL-7, -PL-12, -OJ, -EJ, -KS ve –Zo'dur (89, 96, 97). Artrit, miyozit, anti-sentetaz antikörleri ve İAH kombinasyonu, anti-sentetaz sendromunu oluşturur. Reynaud fenomeni, 'mechanic's hands' (tamirci eli) ve ateş, anti-sentetaz sendromunun tanısal kriterlerinin bir parçası olmasa da sıklıkla karşılaşılan diğer bulgulardır (97). AS antikörlerinin patojenik mi yoksa sadece hastalık belirteci mi olduğu tam olarak net değildir. Ayrıca, farklı AS antikörlerinin farklı klinik

fenotipleri gösterip göstermediği de bilinmemektedir. Yüksek doz oral prednizon, genellikle PM/DM ile ilişkili İAH'de birinci basamak tedavi olarak kullanılır. ABD'de azatioprin ve mikofenolat, PM/DM ilişkili İAH'de en sık kullanılan immünomodülatör ajanlardır; bununla birlikte, kalsinörin antagonistlerinin tedavide olumlu etkilerini gösteren olgu sunumları ve vaka serileri vardır (98, 99). Şiddetli, hızla ilerleyen hastalıkta intravenöz siklofosfamid, yüksek doz metilprednizon ile birlikte kullanılması önerilmektedir (100, 101). Rituximab, geleneksel immünosüpresif rejimlere yanıt vermeyen veya hızla ilerleyen DAH ile başvuran hastalarda denenmiştir (102, 103). Refrakter miyozit tedavisine ek olarak, intravenöz immünoglobulinler, hızla ilerleyen İAH'yi tedavi etmek için başarıyla kullanılmıştır (104). PM/DM'de, malignite riski artar, bu nedenle özellikle AS antikoru olmayan hastalarda neoplazm taraması düşünülmelidir.

1.8.4. Sjögren Sendromu- İAH

SjS'li hastalar, pulmoner komplikasyonlar ve lenfoma gelişimi açısından yüksek risk altındadır (105, 106). SjS'li hastaların %17-37.5'inde restriksiyon ve düşük DLCO değerleri bulunmasına rağmen, klinik olarak anlamlı İAH nadirdir ve çoğu durumda SjS ilişkili İAH hafif ve kendi kendini sınırlayan bir seyir izler (107, 108). Solunum semptomları çoğunlukla SjS'li hastaları ses kısıklığına ve kuru öksürüğe (kserotrakeaya bağlı) yatkın hale getiren kuru mukoza ile ilgilidir. SjS'li hastalar, hava yolu epitelini kaplayan mukozal bariyerin bağışıklık fonksiyonunun bozulmasına bağlı olarak solunum yolu enfeksiyonları açısından yüksek risk altındadır. Bazı hastalar tarafından eforla oluşan nefes darlığı rapor edilmektedir. SjS'de plörit, PAH, orta lob sendromu ve 'shrinking lung' sendromu nadiren tanımlanmıştır (109-112).

Daha önceden SjS'li hastalarda en yaygın görülen histopatolojik patern LIP olarak bildirilirken, son çalışmalarda bu hastalıkta NSIP paterninin daha yüksek oranda görüldüğü belirtilmiştir (113, 114). Daha az görülen diğer paternler arasında OP ve UIP yer alır (115). SjS ilişkili İAH hastalarında, YRBT ve histopatolojik bulgular birbiriyle iyi korelasyon gösterir, bu nedenle cerrahi akciğer biyopsisi genellikle tavsiye edilmez (116, 117). Bununla birlikte, lenfomayı düşündüren radyografik özellikler kapsamlı araştırma gerektirir (118). LIP'de peri-bronkovasküler dağılımlı buzlu cam opasiteleri ve ince duvarlı kistler oluşabilir. Sentrilobüler nodüller, LIP veya lenfositik bronşiolit ile

beraber görülür. Pulmoner lenfoma, tüm SjS ile ilişkili lenfomaların yaklaşık %20'sini oluşturur (106, 107). Hem LIP hem de pulmoner lenfoma, buzlu cam opasifikasyonu, küçük nodüller ve hiler-mediastinal lenfadenopati gibi birbirleri ile örtüşen özelliklere sahiptir. Konsolidasyon, 10 mm'den büyük nodüller ve plevral efüzyonlar lenfomada daha sık görülürken, LIP'de kistler daha sıktır (119).

1.8.5. Sistemik Lupus Eritematoz- İAH

Sistemik Lupus Eritematoz ile ilişkili solunum semptomları sıklıkla olmasa da anormal SFT ve YRBT bulguları yaygındır ve pulmoner komplikasyonlar yaşayan hastalarda prognoz önemli ölçüde daha kötüdür (120-123). Hastaların üçte birinde önemsiz akciğer hastalığı mevcutken, klinik olarak önemli hastalık lupus popülasyonunun sadece %3-8'ini etkiler (124, 125). Bazı durumlarda, DAH-paternli akut lupus pnömoniti (ALP), İAH gelişimi açısından bir işaret olabilmektedir (126). Diğer KDH ilişkili İAH'lerin çoğuna benzer şekilde, NSIP en sık gözlemlenen histopatolojik paterndir, ancak LIP, OP ve UIP'nin tümü SLE ilişkili İAH'de tanımlanmıştır (127-129). Diffüz alveolar kanama ve ALP, ateş, öksürük ile birlikte akut nefes darlığı ile karakterizedir. DAH'de bazen hemoptizi görülebilir. Hemoglobinde ani düşüş, DAH'yi düşündürür (130, 131). DAH hastalarının yaklaşık yarısında mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulmaktadır. BAL yapılırken gittikçe daha kanlı bir sıvının aspire edilmesi tanısaldır ve diferansiyel hücre sayısında yüksek sayıda kırmızı kan hücresi ve hemosiderin yüklü makrofajlarla tanı desteklenir. DAH hastalarının akciğer dokusunun histopatolojisinde kırmızı kan hücrelerinden zengin nötrofilik kapillerit ve bunlarla dolmuş alveoller görülmektedir (132). ALP'de histopatolojik tablo DAH'ye benzer, ancak kanama veya kapillerit yoktur (133). Hem ALP hem de DAH, YRBT'de yaygın, iki taraflı buzlu cam opasiteleri şeklinde görülür. Bu durumda pulmoner ödem, ilaç reaksiyonları ve enfeksiyon etkenlerinin tümü dışlanmalıdır.

Sistemik Lupus Eritematoz 'de enfeksiyon insidansının yüksek olması nedeniyle, agresif immünosupresyon tedavi başlamadan önce muhtemel enfeksiyöz etkenler dışlanmalı ve etken saptandığında geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine gecikmeden başlanmalıdır. DAH ve ALP %50'lik bir ölüm oranına sahiptir (127, 132). Mekanik ventilasyona ihtiyaç duyan hastalarda, akciğer koruyucu stratejiler uygulanmalıdır. DAH varlığında yüksek doz intravenöz metilprednizon (72 saat boyunca günde 1 g),

ardından oral kortikosteroidler ve intravenöz siklofosfamid önerilir. Refrakter DAH veya ALP vakalarında, plazmaferez ve intravenöz immünoglobulinler uygulanabilir (127, 133). Rituximab ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir (132).

1.8.6. Ankilozan Spondilit- İAH

Ankilozan Spondilitde pulmoner tutulum, en sık göğüs duvarı tutulumuna bağlı olarak oluşan kısıtlamalar (kostovertebral eklem ve torasik omurganın ankilozu) ve plöroparenkimal anormalliklerden oluşur (134). Üst lob fibrobüllöz hastalığı, ağırlıklı olarak üst lobların yavaş ilerleyen fibrozu olup, erkekler ağırlıklı olarak tutulur (Erkek / kadın oranı 50/1). AS'nin sık bir komplikasyonu olup, klinik olarak anlamlı olsa da hastaların %2'sinden azını etkiler (135). Hakikaten, apikal fibroz, yaygın olmadıkça veya bakteri veya mantarlarla enfekte olmadıkça tipik şekilde klinik olarak sessizdir. Apikal fibrobüllöz değişikliklerden sorumlu mekanizmalar hala tam olarak anlaşılmamıştır. AS'nin daha az görülen pulmoner belirtileri arasında İAH, plevral kalınlaşma, efüzyon ve spontan pnömotoraks bulunur (136). Restrüktif pulmoner hastalık, muhtemelen temporomandibular eklem tutulumuna bağlı orofaringeal hava yolunun tıkanması ve medüller solunum merkezlerinin servikal spinal eklem artriti tarafından sıkıştırılması ile bu komplikasyonun gelişiminde katkıda bulunur (137).

2. GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'nın 17.10.2019 tarihli ve 15/01 sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalardan yazılı onam alındı.

2.1. Hasta Seçimi

Çalışmaya, Ocak 2010 – Ocak 2015 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Ana Bilim Dalı'nda Romatoid Artrit, Sjögren Sendromu, Polimiyozit/Dermatomyozit, Skleroderma, Ankilozan Spondilit, Sistemik Lupus Eritematozis tanıları ile takip edilen ve radyolojik olarak İAH tanısı konan toplam 75 hasta alındı.

Hastaların tümü aşağıdaki kriterleri sağladı:

- 1) Uluslararası kriterler uygun şekilde konulmuş KDH tanısı 138-140)
- 2) Son 1 yılda çekilmiş YRBT'ye sahip olma
- 3) Yazılı onam verebilecek durumda olma

Toplamda 1650 kollajen doku hastası arasından 290 tanesi çalışma kapsamı içerisinde değerlendirildi. 92 hasta çalışmayı kabul etmedi. Kalan 198 hastadan pulmoner tutulumu olmayan, solunum fonksiyon testlerini tamamlayamayan ve diğer dahil edilme kriterlerini tam olarak karşılamayan 123 hasta çalışmadan çıkarıldı ve kalan 75 hasta çalışmaya dahil edildi.

Son 1 yılda çekilmiş toraks BT'si ve Solunum Fonksiyon Testi (SFT) olmayan, serolojik tetkikleri tam yapılmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalar göğüs hastalıkları uzmanı, romatolog ve radyologdan oluşan bir konsey tarafından değerlendirildi.

Hastaların semptomları, sigara öyküleri, çevresel ve mesleksi maruziyetleri, hastalık süreleri, aldıkları tedaviler, tedavi yan etkileri, tedavi süreleri dosya verilerinden kaydedildi.

Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi (YRBT)

YRBT tetkikleri hastanemiz Radyoloji AD bünyesinde bulunan cihazlarla yapılarak akciğer bulguları incelendi. İnterstisiyel tutulum (septal kalınlaşma, hava hapsi ve mozaik görünüm, parankimal bant, subplevral körvilineer çizgi, bronş duvarı

kalınlaşması, buzlu cam görünümü, sentrilobüler opasiteler, konsolidasyon, balpeteği görünümü), nodül, bronşektazi ve amfizematöz değişiklikleri saptanan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Ekokardiyografi

Toraks BT’de pulmoner hipertansiyon varlığını düşündüren bulgusu olan hastalar ve skleroderma hastalarının rutin Ekokardiyografi tetkikleri hastanemiz Kardiyoloji AD ile konsülte edilerek sonuçlar kaydedildi.

Laboratuvar Ölçümleri

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya AD Laboratuvarında hastaların tam kan sayımları, kreatinin, kreatin fosfokinaz (CPK), laktat dehidrogenaz (LDH), transaminaz, sedimentasyon (ESR), CRP değerleri, otoimmün panel (RF, ANA, Anti-dsDNA, SSA-RO, SSB-RO, Anti-Jo1, AntiScl 70, Anti-Sm, CCP, ANCA) çalışılarak sonuçları kaydedildi.

Solunum Fonksiyon Testleri ve CO Difüzyon Kapasitesi Ölçümü

Spirometrik incelemelere başlarken hastanın yaş, boy ve ağırlıkları kaydedildi. Olguların 24 saat sigara içmemesi, 4 saat süreyle alkol almaması, 30 dakika önce ağır egzersiz yapmaması, dar giysi giymemesi, 2 saat önce ağır yemek yememesine dikkat edildi. Hasta test öncesinde 5-10 dakika değerlendirildi ve testler hakkında hastaya bilgi verildi.

SFT tetkiki Göğüs Hastalıkları Kliniği’ne ait olan spirometri cihazı (Ultima CPX 790705-205, St. Paul, MN, USA) ile yapıldı. Zorlu ekspirasyon manevraları sırasında hastalar oturur pozisyonunda iken tüm manevralar 3 kere tekrar edildi. Derin inspirasyondan sonra hızlı, zorlu ve derin ekspirasyon manevrası yaptırıldı. Spirometrik değerlendirme ERS kriterleri göz önünde tutularak yapıldı. Akım ve volüm zaman eğrileri ile FVC, FEV1 ve FEV1/FVC ölçülüp kaydedildi. FEV1 ve FVC değerleri beklenenin yüzdesi olarak verildi (141)

Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) tek soluk yöntemi uygulanarak ölçüldü. Bu metodla dik pozisyonda duran hastaya burun mandalı takıldı. Cihazın ağızlık kısmından tidal volüm seviyesinde dört kez solutuldu. İlk olarak yavaş bir ekspirasyonla rezidüel volüm seviyesine kadar nefes verildi. Daha sonra total akciğer kapasitesine kadar

hastanın düşük konsantrasyonda %0,3 karbonmonoksit (CO), %10 helyum (He), %21 oksijen (O₂) içeren gaz karışımından maksimum inspirasyon yapılmasına olanak verildi. Hastaya derin bir inspiryumdan sonra 10 saniye süreyle nefesini tutması ve bu sürenin bitiminde yapılan ekspirasyon sonrasında işlem sonlanana kadar normal soluk alıp vermesi telkin edildi. Nefes analizörden geçerek CO seviyesi ölçüldü. İnspire edilen hava ve ekspire edilen havadaki CO konsantrasyonlarından kana transfer olan CO miktarı hesaplandı. ATS standardizasyon önerileri esas alındı. Hb seviyesine göre gerekli vakalarda düzeltme yapıldı (142).

6 Dakika Yürüme Test (6DYT)

Çalışmaya alınan hastalara 6DYT yapıldı. Test için hastanemiz göğüs hastalıkları servisinin koridoru seçildi. 55 metre olan koridor boyunca yürüyebildiği en yüksek hızda yürüyen hastanın altı dakika içinde maksimum yürüme mesafesi metre cinsinden ölçüldü. Testin başında ve sonunda transkutan oksijen satürasyonu ölçüldü. Test esnasında testin sonucunu etkileyebilecek olumsuzluklar minimize edildi. Gerekli görülmesi halinde test uygun koşullar altında tekrar edildi (143).

2.2. İstatistiksel Analiz

Sonuçlar ortalama $\pm$ standart deviasyon şeklinde sunuldu ve verileri değerlendirmede 21.0 (IBM SPSS Statistics 21 program, authorization code: d91314f638c364094170; Armonk, NY, USA) istatistik programı kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi, ikili grupların karşılaştırılmasında student t-testi kullanıldı. Fibrozis üzerine etkili parametrelerin saptanmasında lojistik regresyon modeli kullanıldı. Tüm istatistiksel analiz için $p < 0.05$ değerler anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmaya KDH-İAH tanısı konan 75 hasta alındı. Hastaların 55'i (%73.3) kadın, 20'si (%26.7)erkekti. KDH'nin alt tipine göre hastaların yaşları, cinsiyetleri ve hastalık süreleri tablo-1'de sunulmuştur. KDH alt tipine göre gruplar arasında yaş dağılımının istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi ($p=0.004$). SLE hastalarının RA hastalarına göre belirgin genç oldukları ($p=0.02$), RA hastalarının AS hastalarına göre belirgin yaşlı oldukları ($p=0.000$), Sjögren hastalarının AS hastalarına göre belirgin yaşlı oldukları ($p=0.016$), AS hastalarının Skleroderma hastalarına göre belirgin genç oldukları ($p=0.003$) saptandı. Hastalık süreleri açısından KDH alt tipleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Cinsiyet dağılımının gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği tespit edildi ($p=0.001$). AS'de erkek hasta sayısı fazla iken, diğer tüm KDH alt tiplerinde kadın hasta sayısı fazla idi. Hastalarda en sık saptanan KDH alt tipi RA ilişkili İAH iken, 2. sırayı skleroderma ilişkili İAH'nin aldığı görüldü.

Tablo 8. KDH'nin alt tipine göre hastaların yaş ve cinsiyet dağılımları

KDH alt tipi	Yaş	Cinsiyet (K/E)	Hastalık süresi (yıl)
SLE (n=3)	43±19.15	2/1	7.66±2.51
RA (n=29)	59.20±10.05	22/7	7.13±2.21
Sjögren (n=3)	59.00±6.08	3/0	10.03±0.11
Ankilozan Spondilit (n=11)	43.45±8.98	2/9	6.63±1.74
PM/DM (n=3)	47.66±15.14	3/0	9.0±1.73
Skleroderma (n=25)	56.64±12.51	22/3	6.92±2.81
Reynaud (n=1)	47	1/0	3

Hastaların solunum sistemi semptomları sorgulandığında; 62 hastanın semptomatik olduğu ve en sık semptomun nefes darlığı ($n=42$), ardından öksürük ($n=37$) ve göğüs ağrısı ($n=25$) olduğu belirlendi. Semptom varlığı ile KDH alt tipi arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların komorbiditeleri sorgulandığında; 56 (%74.66) hastada çeşitli komorbiditeler (Hipertansiyon, Diyabet, Konjestif kalp yetmezliği, KOAH gibi) olduğu saptandı. Komorbidite varlığı ile KDH alt tipi arasında herhangi bir istatistiksel ilişki saptanmadı ($p=0.058$). Hastaların komorbidite dağılımları Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 9. Hastaların komorbidite dağılımları

KDH alt tipi	KKY (n)	HT (n)	DM (n)	KOAH (n)	Diğer (n)
SLE (n=3)	0	2	0	0	3
RA (n=29)	1	14	5	2	15
Sjögren (n=3)	0	2	0	0	3
AS (n=11)	0	1	1	0	3
PM/DM (n=3)	0	1	0	0	2
Skleroderma (n=25)	2	14	4	0	19
Reynaud (n=1)	0	0	0	0	1

Hastaların sigara içme durumları sorgulandığında; KDH alt tipi ile sigara içme durumu arasında herhangi bir ilişki saptanmadı ($p=0.59$). Hastaların sigara içme durumları tablo 3’te sunulmuştur. Ayrıca, radyolojik bulgular ile sigara içme durumu arasında da herhangi bir ilişki saptanmadı ($p=0.963$).

Tablo 10. Hastaların sigara içme durumları

KDH alt tipi	Hiç içmemiş (n)	İçmiş bırakmış (n)	Halen içiyor (n)
SLE (n=3)	1	1	1
RA (n=29)	18	7	4
Sjögren (n=3)	2	1	0
AS (n=11)	4	4	3
PM/DM (n=3)	2	0	1
Skleroderma (n=25)	19	5	1
Reynaud (n=1)	1	0	0

Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde; Hct, ESR, CRP ve prokalsitonin değerlerinin KDH alt tipleri arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı (sırasıyla; $p=0.015$, $p=0.016$, $p=0.017$, $p=0.001$). SLE hastalarında Hct değerinin diğer gruplara göre belirgin düşük, ESR değerinin belirgin yüksek olduğu, CRP ve prokalsitonin değerinin Sjögren sendromunda diğer tiplere göre daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4).

Tablo 11. KDH alt tiplerine göre laboratuvar bulgularının dağılımı

KDH alt tipi	WBC	Hb	Hct	Plt	ESR	CRP	Prokalsitonin
SLE (n=3)	6,52±2.76	10.30±3.41	31.20±11.05	174.66±39.06	66.66±32.12	20.90±16.61	0.40±0.27
RA (n=29)	7,08±1.95	14.32±4.52	41.36±4.85	243.10±85.39	26.34±17.69	7.31±11.82	0.15±0.12
Sjögren (n=3)	5.53±1.35	13.46±1.38	40.70±2.85	152.00±86.27	25.66±17.92	34.48±52.65	1.08±1.66
AS (n=11)	7.07±1.53	14.84±0.88	42.89±4.34	266.81±71.39	16.54±14.69	7.84±10.42	0.12±0.00
PM/DM (n=3)	4.82±0.61	12.73±0.41	39.46±0.66	225.66±55.32	34.66±31.65	3.45±0.30	0.12±0.00
Skleroderma (n=25)	7.19±2.34	12.73±1.57	39.24±4.19	271.04±124.21	25.24±19.50	7.43±9.80	0.12±0.00
Reynaud (n=1)	5.80	14.30	42.40	327.00	24.00	3.20	0.12

Hastaların SFT, DLCO ve 6DYT sonuçları incelendiğinde, KDH alt tipi ile FEV1, FVC, FEV1/FVC, DLCO, 6DYT mesafesi ve 6DYT başlangıç SpO2 değerleri arasında istatistiksel bir fark olmadığı (tümü için $p>0.05$), sadece 6DYT bitiş SpO2 değeri arasında farklılık olduğu saptandı ($p=0.02$). SLE hastalarının bitiş SpO2 değerinin AS hastalarına göre anlamlı derecede düşük olduğu görüldü ($p=0.021$). Hastaların SFT, DLCO ve 6DYT sonuçları tablo 5’’te sunulmuştur.

Tablo 12. Hastaların SFT, DLCO ve 6DYT sonuçları

KDH alt tipi	FEV1 (%)	FVC (%)	FEV1/FVC	DLCO (%)	6DYT mesafe (m)	6DYT SpO2 başlangıç (%)	6DYT SpO2 bitiş (%)
SLE (n=3)	77.33±14.74	77.66±15.01	81.66±4.50	60.50±24.74	283.75±136.11	94.00±4.24	91.50±4.94
RA (n=29)	87.75±18.09	80.42±14.40	83.85±8.85	78.25±30.79	360.68±120.73	95.24±2.06	94.17±2.92
Sjögren (n=3)	75.66±12.85	72.00±11.26	79.66±3.51	93.01±32.12	385.00±76.97	94.66±1.15	92.66±2.51
AS (n=11)	89.00±9.41	83.20±10.20	85.10±4.25	81.66±15.19	491.09±94.07	96.45±1.21	96.27±1.84
PM/DM (n=3)	65.66±3.05	66.66±2.30	79.00±4.35	54.66±19.13	403.33±63.50	96.33±2.08	92.33±7.23
Skleroderma (n=25)	79.29±17.80	73.45±13.64	84.33±7.16	63.21±18.53	356.09±125.76	93.31±4.46	91.22±6.15
Reynaud (n=1)	59	55	87	49	330	96	84

Hastaların radyolojik bulguları incelendiğinde; en sık saptanan bulguların traksiyon bronşektazisi, pulmoner nodül, septal kalınlaşma, hava hapsi ve buzlu cam olduğu görüldü. KDH alt tipine göre bulgular sınıflandırıldığında buzlu cam ($p=0.025$), pulmoner nodül ($p=0.054$), atelektazi ($p=0.036$) ve septal kalınlaşma ($p=0.001$) varlığının gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdiği saptandı (Tablo-6).

Tablo 13. KDH alt tiplerine göre radyolojik bulguların dağılımı

KDH alt tipi	Traksiyon Bronşektazisi	Pulmoner nodül	Atelektazi	Bronşiyal duvar kalınlaşması	Septal kalınlaşma	Hava hapsi	Bal peteği	Buzlu cam
SLE (n=3)	2	2	1	0	0	2	0	2
RA (n=29)	27	25	23	6	22	9	2	19
Sjögren (n=3)	3	2	1	1	1	0	0	1
AS (n=11)	11	5	5	0	2	4	1	2
PM/DM (n=3)	2	2	1	1	3	2	1	2
Skleroderma (n=25)	22	23	9	1	19	15	1	20
Reynaud (n=1)	1	1	1	0	1	0	0	1

Hastaların radyolojik bulguları fibrozis oranının varlığına göre $>\%10$ ve $<\%10$ olarak sınıflandırıldığında; 32 (%42.7) hastada fibrozis oranının $>\%10$, 43 (%57.3) hastada $<\%10$ olduğu görüldü. Fibrozis oranı ile serolojik belirteçler arasındaki ilişki araştırıldığında; serum CRP değerinin fibrozis oranı $>\%10$ olanlarda, fibrozis oranı $<\%10$ olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu (12.58 ± 20.91 'e karşı 6.35 ± 7.34) ($p=0.002$), diğer belirteçler (antiCCP, antidsDNA, RF, antiRo, antiScl) ile fibrozis oranı arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0.05$).

Solunum Fonksiyon Testi bulguları ile fibrozis arasındaki ilişki araştırıldığında; fibrozis oranı $>\%10$ olanlarda, FEV1/FVC hariç tüm parametrelerin fibrozis oranı $<\%10$ olanlara göre anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (Tablo 7).

Tablo 14. Fibrozis oranına göre SFT bulgularının dağılımı

	FEV1 (%)	FVC (%)	FEV1/FVC	DLCO (%)	6DYT mesafe (m)	6DYT SpO2 başlangıç (%)	6DYT SpO2 bitiş (%)
Fibrozis oranı>%10	74.06±17.39*	68.62±12.89*	83.46±8.14	58.52±18.25**	322.75±99.81*	93.86±3.56***	91.03±5.49**
Fibrozis oranı<%10	89.87±13.34	83.37±10.30	84.00±6.53	78.21±24.08	421.36±12.163	95.53±2.54	94.82±3.15

*p=0.000, fibrozis oranı< %10 ile karşılaştırıldığında

**p=0.003, fibrozis oranı< %10 ile karşılaştırıldığında

***p=0.022, fibrozis oranı< %10 ile karşılaştırıldığında

Pulmoner hipertansiyon varlığı açısından sorgulandığında; SLE hastalarının 2'sinde, RA hastalarının 9'unda, PM/DM hastalarının 2'sinde, skleroderma hastalarının 12'sinde, Raynaud hastasında EKO bulgusuna göre PHT varlığı saptandı. KDH alt tipleri ile PHT varlığı arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Fibrozis oranına göre hastalar gruplandırıldığında; Fibrozis oranı >%10 olan hastalarda sPAP değerinin 25.66±6.78, fibrozis oranı < %10 olanlarda 23.84±8.05 olduğu, her ne kadar fibrozis oranı fazla olanlarda sPAP değeri yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadığı görüldü (p>0.05). Fibrozis oranına etki eden parametreleri araştırmak için lojistik regresyon analizi yapıldığında, hiçbir parametrenin anlamlı etkisi olmadığı görüldü.

Hastaların 1 yıllık takip sürelerinin sonunda sağkalımları değerlendirildiğinde 4 hastanın bu süre içinde ex olduğu saptandı. Ex olan hastaların yaşayan hastalara göre istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da daha yaşlı oldukları görüldü (63.50±2.64'e karşı 54.26±12.57, p=0.083). Ex olan tüm hastalar kadındı ve komorbiditesi olan hastalardı. KDH alt tiplerine bakıldığında ex olan hastaların 2'sinde skleroderma, 1'inde sjögren, 1'inde de RA olduğu saptandı. SFT parametreleri incelendiğinde, FEV1, FVC, FEV1/FVC, 6DYT mesafesinin ex olan hastalarda anlamlı derecede düşük olduğu görüldü (sırasıyla p=0.000, p=0.001, p=0.003, p=0.021). DLCO değeri de her ne kadar ex olan hastalarda belirgin düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (p=0.052) (Tablo 8).

Tablo 15. Yaşayan ve ex olan hastaların SFT, DLCO ve 6DYT bulguları

	FEV1 (%)	FVC (%)	FEV1/FVC	DLCO (%)	6DYT mesafe (m)	6DYT SpO2 başlangıç (%)	6DYT SpO2 bitiş (%)
Sağ kalanlar (n=71)	84.69±15.25	78.41±12.69	84.36±6.36	71.80±23.23	386.66±119.32	94.91±3.14	93.39±4.68
Ex olanlar (n=4)	51.50±18.43	54.75±13.12	73.50±13.8	25.26±24.21	221.66±92.24	93.0±1.00	89.33±1.15

Ex olan hastaların radyolojik bulguları değerlendirildiğinde; tümünde fibrozis oranının >%10 olduğu görüldü. Bir hastada bal peteği geliştiği saptandı. Serolojik belirteçlerden ESR (60.25±17.72'ye karşı 24.52±18.96) ve CRP'nin (56.12±33.57'ye karşı 6.36±7.53) ex olanlarda belirgin yüksek olduğu tespit edildi, diğer belirteçlerin düzeyleri yaşayan hastalardan farklı değildi.

Sağkalımla ilişkili faktörler araştırıldığında; cinsiyet, sigara, KDH alt tipi, komorbidite varlığı, Pulmoner hipertansiyon varlığı ve buzlu cam varlığının sağkalımla ilişkisi olmadığı, ancak fibrozis varlığının ilişkili olduğu belirlendi (p=0.017).

4. TARTIŞMA

Çalışmamızın sonucunda; KDH-İAH hastaları içinde en sık RA ve skleroderma ilişkili İAH olduğu, solunum sistemi semptomu varlığı, sigara öyküsü, komorbidite varlığı ve 6DYT bitiş SpO2 değeri dışındaki tüm SFT parametrelerinin KDH alt tipi ile ilişkisiz olduğu belirlendi. Hastaların radyolojik bulguları incelendiğinde; en sık saptanan bulguların pulmoner nodül, septal kalınlaşma, hava hapsi ve buzlu cam olduğu görüldü. Hastaların %57.3'ünde fibrozis oranının >10 olduğu ve serum CRP değerinin bu hasta grubunda belirgin yüksek olduğu saptandı. Yine bu grupta FEV1/FVC hariç tüm solunum fonksiyon parametrelerinin anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Bir yıllık takip süresi sonunda 4 hastanın ex olduğu ve bu hastaların hepsinin kadın, daha yaşlı, komorbiditesi olan, solunum fonksiyon parametrelerinin daha kötü, fibrozis oranının >10 olan hastalar olduğu belirlendi.

Kollajen doku hastalıklarında İAH sıklıkla saptanır ve prevelansı alt tiplere göre değişkenlik gösterir. SSc hastalarında İAH prevelansı %90'lara ulaşırken, RA'da bu oran %4-68, MKDH'da %20-85, PM/DM'de %15-70 arasındadır (59, 144, 145). Kullanılan radyolojik yöntemin İAH prevelansı sonuçlarını değiştireceği öngörülebilir. RA hastalarında İAH prevelansı akciğer grafisi kullanılan çalışmalarda %1-6, YRBT kullanılan çalışmalarda ise %5-67.3 arasında değişmektedir (146, 147). Çalışmamızda tüm hastalara İAH tanısı toraks BT bulgularına göre konulmuştur ve en sık saptanan KDH'ler RA ve skleroderma olarak belirlenmiştir.

Konnektif Doku Hastalığında, özellikle de SSc ve PM/DM'de, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri İAH gelişimidir (148, 149). RA hastalarında RA-İAH varlığının ikinci ölüm nedeni olduğu bildirilmiştir (150). İAH gelişmeyen RA hastalarına göre İAH gelişenlerde ölüm riskinin 3 kat arttığı bilinmektedir (151). Hangi RA hastalarında İAH gelişeceğine dair yapılan çalışmalarda; 65 yaş üstünde olan ve hastalık başlangıç yaşı 65 yaş üstü olanlarda, sigara içenlerde, yüksek anti-CCP titreleri olan RA hastalarında İAH gelişme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir (152). Başka bir çalışmada, ileri yaş, geç hastalık başlangıcı, erkek cinsiyet ve yüksek RF düzeylerinin RA-İAH gelişimi için risk faktörü oldukları saptanmıştır (153). Diğer çalışmalarda erkek cinsiyet ile İAH gelişimi arasında ilişki saptanmamıştır (154, 155). Bizim çalışmamızda,

RA-İAH hastalarının genellikle 60 yaş üstü olduğu, çoğunluğunun kadın olduğu ve %37'sinin sigara içicisi olduğu gözlemlendi.

Konnektif Doku Hastalığı- İnterstisyel Akciğer Hastalığı hastalarının radyolojik bulguları farklılık göstermektedir, çoğunluğu NSİP paternine sahip iken, RA hastalarında NSİP ve UIP eşit oranda görünmektedir. SSc'de en sık gözlenen bazallerde yerleşik retiküler paterndir (156). Miks konnektif doku hastalığında, Japonya'da en sık görülen patern interlobüler septal kalınlaşma iken, Macaristan'da buzlu cam görünümünün en sık olduğu bildirilmiştir (157, 158). RA hastalarında en sık saptanan YRBT bulguları ise UIP paternidir, daha az sıklıkla NSİP ve OP paternleri görülmektedir (152). Bizim çalışmamızda; RA hastalarının neredeyse tamamında traksiyon bronşektazisi, daha az sıklıkla pulmoner nodül, septal kalınlaşma ve buzlu cam varlığı, Skleroderma'da traksiyon bronşektazisi, pulmoner nodül ve septal kalınlaşma varlığı saptandı.

Radyolojik bulgular içinde bal peteği ve traksiyon bronşektazisi varlığının mortalite ile ilişkili olduğu bilinmektedir (159). Ayrıca retikülasyon artışı, bal peteği veya her ikisinin kombinasyonu olarak tanımlanan “fibrozis skoru”nun mortalite ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (160). BT'de fibrotik paternin temel bulgusu bal peteği görünümüdür ve çalışmalarda traksiyon bronşektazisinden ziyade bal peteği görünümünün prognostik etkisi üzerine yoğunlaşmıştır (160, 161). Ancak bal peteği tanımlamasının gözlemciler arasındaki uyumu azdır (162). Bu uyumsuzluğun nedeni birçok olguda subplevral yerleşimli traksiyon bronşiolektazisi, paraseptal amfizem veya subplevral kistlerin bal peteğini taklit etmesidir. Bu nedenle klinik pratikte bal peteği görünümünün her zaman prognostik bir patern olarak yorumlanması kuşkuludur. Walsh ve ark. KDH ilişkili fibrotik İAH varlığında traksiyon bronşektazisinin daha iyi bir prognostik BT bulgusu olabileceğini, ayrıca traksiyon bronşektazisi varlığını saptamada gözlemciler arası uyumun daha iyi olduğunu vurgulamışlardır (159). Son dönemlerde yapılan bir çalışmada, UIP paterni varlığının en kötü prognoz ile ilişkili olduğu ve median surveyin 8.27 yıl olduğu bildirilmiştir (163). Jacob ve ark. (164) UIP paterninin tipik özelliği olan bal peteği görünümünün RA-İAH'de mortaliteyi en iyi öngören parametre olduğunu savunmuşlardır. PM/DM ve SSc-İAH hastalarında da UIP paterninin hem hastalık progresyonu hem de mortalite ilişkili olduğu saptanmıştır (165, 166). Bizim ex olan 4 hastamızın 3'ünde traksiyon bronşektazisi, 1'inde ise bal peteği varlığını saptadık. Yaşayan hastaların ise 65'inde traksiyon bronşektazisi, 4'ünde bal peteği mevcuttu. Her

iki radyolojik bulgunun sağ kalımla ilişkisinin olmadığını belirledik. Ex olan hastalarımızın 2'sinde skleroderma, 1'inde sjögren, 1'inde de RA olduğunu saptanıldı.

Konnektif Doku Hastalığı- İnterstisyel Akciğer Hastalığı başlangıç ve progresyonunu takipte SFT parametreleri içinde en sık kullanılan FVC değeridir. Birçok çalışmada primer sonlanım noktası olarak belirlenmiştir, validasyon çalışmalarında diğer SFT parametrelerine göre daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır (167). Ancak SSc-İAH varlığında FVC'nin hastalık yaygınlığını göstermede çok etkili olmadığı, bunun nedeni olarak da SSc'de göğüs duvarının kutanöz tutulumunun FVC'yi etkileyebileceği belirtilmiştir (168). KDH-İAH hastalarının takibinde sık kullanılan diğer bir parametre DLCO'dur. Ancak DLCO değeri PAH varlığı gibi durumlarda kafa karışıklığına neden olabileceğinden, FVC'nin DLCO'ya göre daha spesifik olduğu düşünülmektedir (169, 170). Ayrıca DLCO ölçümünün karbon monoksit transfer katsayısı (KCO) ve alveolar volüm ölçümlerine bağımlı olması da FVC'ye göre daha değişken olmasına neden olmaktadır. Bu görüşün aksini kanıtlayan çalışmalarda da, DLCO'nun FVC'den daha duyarlı olabileceği gösterilmiştir (171, 172). İAH gibi restriktif akciğer hastalıkları TLC'de azalma ile birlikte FEV1/FVC oranında artış veya korunma olarak tanımlansa da TLC, KDH-İAH'de temel sonlanım noktası olarak kullanılmamıştır. Aslında, KDH-İAH'nin başlangıç ve progresyonunu göstermede iki veya daha fazla SFT ölçümünün bir arada kullanılması en iyi belirteç olabilir. En sık kullanılan kombinasyonlar; FVC veya DLCO değerinde $\geq$ %10 azalma, FVC'de $\geq$ %10, DLCO'da %15 azalma ve FVC ve DLCO'da $\geq$ %15 azalmadır. Çalışmalarda FVC ve DLCO kadar, FVC, DLCO ve TLC'den oluşan ölçümlerin yüksek sensitivite ancak düşük spesifiteye sahip oldukları gösterilmiştir (173, 174). Yakın zamanda yayınlanan sistematik bir derlemede, SSc-İAH hastalarında DLCO'nun FVC'ye göre mortalite ile ilişkisinin daha uyumlu olduğu belirtilmiştir (165) Moore ve ark.'nın çalışmasında da, ölüm dahil kötü sonlanımları öngörmede DLCO ve KCO'daki düşüşün en iyi parametre olduğu bildirilmiştir (175). SSc-İAH hastalarının 15 yıl süre ile takip edildiği bir çalışmada, FVC ve DLCO değerlerinde 1 yıllık düşme, gaz transfer ölçümünde 2 yıllık düşmenin orta dönem ve uzun dönem mortalitenin en iyi belirteci oldukları belirtilmiştir (176). RA hastalarında yapılan çalışmada da, İAH tanısı anında ölçülen düşük DLCO ve FVC değerlerinin İAH progresyon riski ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (177). Bizim çalışmamızda, hastaların bazal SFT parametreleri göz önüne alındığında, ex olanların FEV1, FVC,

FEV1/FVC, DLCO ve 6DYT mesafelerinin yaşıyanlara göre belirgin düşük olduğu görüldü. Hastalık progresyonu veya mortaliteyi öngörmeye SFT parametrelerindeki düşüşü göstermenin önemi tartışılmaz, ancak çalışmamız pandemi dönemine denk geldiği için az sayıda hastanın takip SFT, DLCO, 6DYT ölçümleri yapılabildi. Bu nedenle bazal ölçüm değerlerine göre yorum yapıldı.

Akciğer fibrozisi sınırlı olan hastalarda seri FVC düşüşünün uzun dönem mortalite üzerine prognostik etkisi olmadığı, sonlanım noktası olarak kullanılmasının güvenilir olmayacağı tespit edilmiştir (176). Bu durumun bir açıklaması, akciğer fibrozisi sınırlı olduğunda hastalık progresyonunun kendi kendini sınırlayıcı olma ihtimalinin yüksek olmasıdır. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada, belirgin fibrozis ile seyreden UIP paterninin 6DYT mesafesinde hızlı azalma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (178). Çalışmamızda, fibrozis oranı $>10\%$ olanların FVC, DLCO oranlarının ve 6DYT bulgularının fibrozis oranı $<10\%$ olanlara göre belirgin düşük olduğu ve ex olan tüm hastalarda fibrozis oranının $>10\%$ olduğu saptandı.

Konnektif Doku Hastalığı tanı ve takibinde kullanılan serolojik belirteçlerin İAH gelişimi veya progresyonunu öngörmeye faydalı olabileceği düşünülmüştür. Miks konnektif doku hastalığı (MKDH) olanlarda yapılan çalışmada, bazal anti-RNP antikor titresinin artışının ve anti-ro-52 antikor varlığının İAH progresyonunu öngören güçlü bir belirteç olduğu saptanmıştır (179). Çalışmamızda; serum CRP değerinin fibrozis oranı $>10\%$ olanlarda, fibrozis oranı $<10\%$ olanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu, diğer belirteçler (antiCCP, antidsDNA, RF, antiRo, antiScl) ile fibrozis oranı arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptanmıştır.

Çalışmamızın sınırlılıkları; tek bir merkezde yapılmış olması, hasta sayısının az olması, takip sürecinde hastalara belirli periyodlar ile SFT, DLCO ölçümlerinin yapılamaması, ex olan hasta sayısının az olması nedeniyle anlamlı bir istatistiksel sonuca ulaşılamamasıdır. İAH progresyonunda ve mortalite üzerine etkili olabilecek prediktif faktörlerin tanımlanamaması diğer bir sınırlılıktır.

Sonuç olarak, kadın cinsiyet, ileri yaş, komorbidite varlığı, düşük bazal solunum fonksiyon parametreleri, $>10\%$ fibrozis oranı olan KDH-İAH hastalarının hastalık progresyonu ve mortalite açısından daha sıkı takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Daha fazla sayıda hastanın dahil edileceği longitudinal çalışmalar KDH-İAH'de prognozu öngörecektir klinik modellerin oluşturulmasına katkı sağlayacaktır.

5. KAYNAKLAR

1. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *Eur Respir J* 2001; 18: 69-80.
2. Homma Y, Ohtsuka Y, Tanimura K, Kusaka H, Munakata M, Kawakami Y, Ogasawara H. Can interstitial pneumonia as the sole presentation of collagen vascular diseases be differentiated from idiopathic interstitial pneumonia? *Respiration* 1995; 62(5): 248-252.
3. Woodhead F, Wells AU, Desai SR. Pulmonary complications of connective tissue diseases. *Clin Chest Med* 2008. 29(1): 149-164.
4. Du Bois RM, Wells AU. The lungs and connective tissue diseases. Murray JF, Nadel JA (eds). *Textbook of Respiratory Medicine*. 3 rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000: 1691-1715.
5. King TE, Kim EJ, Kinder BW. King TE, Schwartz M, Connective Tissue Diseases. Interstitial Lung Disease. Detailed review of connective tissue disease – related interstitial lung diseases from standard reference textbook for the interstitial lung diseases. *Curr Respir Care Rep* 2012; 1: 224–232.
6. Kim EA, Lee KS, Johkoh T. Interstitial lung diseases associated with collagen vascular diseases: radiologic and histopathologic findings. *Radio Graphics* 2002; 22: 151–165
7. Afeltra A, Zennaro D, Garzia P, Vadacca M, Ruggiero A, Dardes N, et al. Prevalence of interstitial lung involvement in patients with connective tissue diseases assessed with high-resolution computed tomography. *Scand J Rheumatol* 2006; 35(5): 388–394.
8. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2011; 10(5): 248–255.
9. Wasserman AM. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2011; 84(11): 1245-1252.
10. Cakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, Imeryüz N, Uslu H, Benian Ö, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int* 2012; 32(4): 895-908.

11. American College of Rheumatology. Rheumatoid arthritis. http://www.rheumatology.org/public/factsheets/diseases_and_conditions/ra.asp?aud=pat. Accessed Aug. 25, 2009.
12. Cimmino MA, Salvarani C, Macchioni P, Montecucco C, Fossaluzza V, Mascia MT, Punzi L, Davoli C, Filippini D, Numo R. Extra-articular manifestations in 587 Italian patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2000; 19(6): 213-7.
13. Swaak AJ, Nossent JC, Smeenk RJ. Systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Lab Res* 1992; 22: 190–195.
14. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. The European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1993; 72: 113–124.
15. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, Scofield L, Reinlib L, Cooper GS. Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 39(4): 257-268.
16. Chakravarty EF, Bush TM, Manzi S, Clarke AE, Ward MM. Prevalence of adult systemic lupus erythematosus in California and Pennsylvania in 2000: estimates obtained using hospitalization data. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2092–2094.
17. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 67-77.
18. Sullivan KE. Genetics of systemic lupus erythematosus: clinical implications. *Rheum Dis Clin North Am* 2000; 26: 229-256.
19. Tench CM, McCurdie I, White PD, D'Cruz DP. The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(11): 1249-1254.
20. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277.

21. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997; 40(9): 1725. .
22. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8): 2677-2686.
23. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol* 2012; 24(2): 165-170.
24. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2013; 12(3): 340-354.
25. Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, Cool CD, Sahin H, Lynch DA, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest* 2008; 134(3): 601-605.
26. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35(1): 35-42.
27. Ferri C, Sebastiani M, Lo Monaco A, Iudici M, Giuggioli D, Furini F, et al. Systemic sclerosis evolution of disease pathomorphosis and survival. Our experience on Italian patients' population and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2014;13(10): 1026-1034.
28. Sampaio-Barros PD, Bortoluzzo AB, Marangoni RG, Rocha LF, Del Rio AP, Samara AM, et al. Survival, causes of death, and prognostic factors in systemic sclerosis: analysis of 947 Brazilian patients. *J Rheumatol* 2012; 39(10): 1971-1980.
29. Iba MA, Velasco C, Simeón CP, Fonollosa V, Trapiella L, Egurbide MV, et al. RESCLE Registry. Early- versus late-onset systemic sclerosis: differences in clinical presentation and outcome in 1037 patients. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93(2): 73-81.
30. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(10): 1809-1815.

31. 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; 65(11): 2737-2747.
32. Sjögren H. Zur Kenntnis der Keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophthalmol* 1933;11:1-3.
33. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-558.
34. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Diagnostic criteria for primary and secondary Sjögren's syndrome following revision by the European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(6): 554-558.
35. Alexander EL, Provost TT, Stevens MB, Alexander GE. Neurologic complications of primary Sjögren's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61: 247-257.
36. Carine S, Gottenberg JE, Bengoufa D, Desmoulins F, Miceli-Richard C, Mariette X. Anticentromere antibodies identify patients with Sjögren's syndrome and autoimmune overlap syndrome. *J Rheumatol* 2007; 34: 2253-2258.
37. Fischbach M, Char D, Christensen M. Immune complexes in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 791-795.
38. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, Zhong R. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015; 74(11): 1983-1989.
39. Meijer JM, Meiners PM, Huddleston Slater JJ, Spijkervet FK, Kallenberg CG, Vissink A, Bootsma H. Health-related quality of life, employment and disability in patients with Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(9): 1077-1082.
40. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 366(9482): 321-331.
41. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2015; 168(3): 317-327.

42. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjogren's syndrome: A consensus and datadriven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(1): 9-16.
43. Plotz PH, Dalakas M, Leff RL, Love LA, Miller FW, Cronin ME. Current concepts in the idiopathic inflammatory myopathies: polymyositis, dermatomyositis, and related disorders. *Ann Intern Med* 1989; 111(2): 143-157.
44. Tymms KE, Webb J. Dermatopolymyositis and other connective tissue diseases: a review of 105 cases. *J Rheumatol* 1985; 12(6): 1140-1148.
45. Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56(4): 255-286.
46. Fathi M, Vikgren J, Boijesen M, Tylen U, Jorfeldt L, Tornling G, Lundberg IE. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation by pulmonary function and radiology. *Arthritis Rheum* 2008 15; 59(5): 677-685.
47. Miller ML, Targoff IN, Shefner JM. Malignancy in dermatomyositis and polymyositis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2010. <https://www.rheumatologynetwork.com/view/mechanics-hands-patient-antisynthetase-syndrome>
48. Alarcon-Segovia D, Cardiel MH. Comparison between 3 diagnostic criteria for mixed connective tissue disease. Study of 593 patients. *J Rheumatol* 1989; 16(3): 328-334.
49. Kasukawa R. Mixed connective tissue disease. *Intern Med* 1999; 38(5): 386-393
50. Nakae K, Furusawa F, Kasukawa R. A nationwide epidemiological survey on diffuse collagen diseases: Estimation of prevalence rate in Japan. Kasukawa R, Sharp G (eds). *Mixed Connective Tissue Disease and Anti-nuclear Antibodies*, Amsterdam: Excerpta Medica 1987: 9-13.
51. Toussiro E, Wendling D. Late-onset ankylosing spondylitis and related spondylarthropathies: clinical and radiological characteristics and pharmacological treatment options. *Drugs Aging* 2005; 22: 451-469.

52. van der Linden S, van der Heijde D. Ankylosing spondylitis. Clinical features. *Rheum Dis Clin North Am*. 1998; 24(4): 663-676.
53. Carbone LD, Cooper C, Michet CJ. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota 1935–1989: is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1476–1482.
54. Dubost JJ, Sauvezie B. Late onset peripheral spondylarthropathy. *J Rheumatol* 1989; 16: 1214–1217.
55. Caplanne D, Tubach F, Le Parc JM. Late onset spondylarthropathy: clinical and biological comparison with early onset patients. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 176–179.
56. Olivieri I, Padula A, Pierro A. Late onset seronegative spondylarthropathy. *J Rheumatol* 1995; 22: 899–903.
57. Hyland RH, Gordon DA, Broder I, Davies GM, Russell ML, Hutcheon MA, et al. A systematic controlled study of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1983; 10: 395–405.
58. Jurik AG, Davidsen D, Graudal H. Prevalence of pulmonary involvement in rheumatoid arthritis and its relationship to some characteristics of the patients. A radiological and clinical study. *Scand J Rheumatol* 1982; 11: 217–224.
59. Gabbay E, Tarala R, Will R, Carroll G, Adler B, Cameron D, Lake FR. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 528–535.
60. Saag KG, Cerhan JR, Kolluri S, Ohashi K, Hunninghake GW, Schwartz DA. Cigarette smoking and rheumatoid arthritis severity. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 463–469.
61. Deane KD, Norris JM, Holers VM. Preclinical rheumatoid arthritis: identification, evaluation, and future directions for investigation. *Rheum Dis Clin North Am* 2010; 36(2): 213–241.
62. 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; 53: 434–439.

63. Sakai F, Noma S, Kurihara Y, Yamada H, Azuma A, Kudoh S, et al. Leflunomide-related lung injury in patients with rheumatoid arthritis: imaging features. *Mod Rheumatol* 2005; 15: 173–179.
64. 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; 40: 136–41.
65. Parry SD, Barbatzas C, Peel ET, Barton JR. Sulphasalazine and lung toxicity. *Eur Respir J*. 2002; 19: 756–764.
66. Thavarajah K, Wu P, Rhew EJ, Yeldandi AK, Kamp DW. Pulmonary complications of tumor necrosis factor-targeted therapy. *Respir Med* 2009; 103: 661–669.
67. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A. Mycophenolate mofetil is safe, well-tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006; 130: 30–36.
68. Kobayashi A, Okamoto H. Treatment of interstitial lung diseases associated with connective tissue diseases. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5(2): 219–227.
69. Abel T, Andrews BS, Cunningham PH. Rheumatoid vasculitis: Effect of cyclophosphamide on the clinical course and levels of circulating immune complexes. *Ann Intern Med* 1980; 93: 407–413.
70. Chang HK, Park W, Ryu DS. Successful treatment of progressive rheumatoid interstitial lung disease with cyclosporine: A case report. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 270–273.
71. Scott DGI, Bacon PA. Resonse to methotrexate in fibrosing alveolitis associated with connective tissue disease. *Thorax* 1980; 35: 725–731.
72. Steen VD. Clinical manifestations of systemic sclerosis. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17: 48–54.
73. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, Sibilia J, Diot E, Carpentier P, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1831–1839.

74. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Cobby TV, 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; 165: 1581–1586.
75. Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 399–412.
76. This article is part of a series on immunologic testing guidelines published by the American College of Rheumatology and HOC Committee on Immunologic Testing. For further details an introduction to this series has been published in *Arthritis Care and Research* 2002; 47: 429–433.
77. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655–2666.
78. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3962–3970.
79. Haubitz M, Schellong S, Göbel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1835–1844.
80. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1026–1034.
81. Fathi M, Lundberg IE, Tornling G. Pulmonary complications of polymyositis and dermatomyositis. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 451–458.
82. Ikezoe J, Johkoh T, Kohno N. High-resolution CT findings of lung disease in patients with polymyositis and dermatomyositis. *J Thorac Imag* 1996; 11: 250–259.
83. Schwarz MI. The lung in polymyositis. *Clin Chest Med* 1998; 19: 701–712.

84. Won Huh J, Soon Kim D, Keun Lee C, Yoo B, Bum Seo J, Kitaichi M, et al. Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Respir Med* 2007; 101: 1761–1769.
85. Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupolou A, du Bois RM, et al. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology* 2004; 44: 585–596.
86. Cottin V, Thivolet-Béjui F, Reynaud-Gaubert M, Cadranel J, Delaval P, Ternamian PJ, et al. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J* 2003; 22: 245–250.
87. Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, et al. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1182–1185.
88. Schnabel A, Reuter M, Biederer J, Richter C, Gross WL. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment. *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32: 273–284.
89. Friedman AW, Targoff IN, Arnett FC. Interstitial lung disease with autoantibodies against aminoacyl tRNA synthetases in the absence of clinically apparent myositis. *Semin Arthritis Rheum* 1996; 26: 459–467.
90. Chen I, Jan Wu Y, Lin C, Fan K, Luo S, Ho H. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 639–646.
91. Dalakas M, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971–982.
92. Evans J. Antinuclear antibody testing in systemic autoimmune disease. *Clin Chest Med* 1998; 19: 613–625.
93. Marie I, Hachulla E, Chérin P, Dominique S, Hatron P, Hellot M, et al. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 614–622.
94. Marie I, Hatron PY, Hachulla E, Wallaert B, Michon-Pasturel U, Devulder B. Pulmonary involvement in polymyositis and in dermatomyositis. *J Rheumatol* 1998; 25: 1336–1343.

95. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Muñoz-Gall X, Martínez-Gomez X, Majó-Masferrer J, Solans-Laqué R, et al. Polymyositis/dermatomyositis associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. *Lupus* 2005; 14: 534–542.
96. Targoff IN. Humoral immunity in polymyositis/dermatomyositis. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 116–123.
97. Imbert-Masseau A, Hamidou M, Agard C, Grolleau JY, Chérin P. Antisynthetase syndrome. *Joint Bone Spine* 2003; 70: 161–168.
98. Ando M, Miyazaki E, Yamasue M, Sadamura Y, Ishii T, Takenaka R, et al. Successful treatment with tacrolimus of progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis refractory to cyclosporine. *Clin Rheumatol* 2010; 29(4): 443–445.
99. Ochi S, Nanki T, Takada K, Suzuki F, Komano Y, Kubota T, Miyasaka N. Favorable outcomes with tacrolimus in two patients with refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23(5): 707–710.
100. Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, Ohkubo M, Azuma K, Matsuoka S, Kurihara Y, Osada H, Satoh M, Ozaki S. Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(1): 124.
101. Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tokuhira M, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* 2005; 32(9): 1719-1722.
102. Sem M, Molberg O, Lund MB, Gran JT. Rituximab treatment of the anti-synthetase syndrome: a retrospective case series. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 968–971.
103. Lambotte O, Kotb R, Maigne G, Blanc F, Goujard C, Delfraissy JF. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1369–1370.
104. Suzuki Y, Hayakawa H, Miwa S, Shirai M, Fujii M, Gemma H, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory interstitial lung disease associated with polymyositis/ dermatomyositis. *Lung* 2009; 187(3): 201-205.

105. Fox R. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005; 366: 321–331.
106. Royer B, Cazals-Hatem D, Sibilia J, Agbalika F, Cayuela JM, Soussi T, et al. Lymphomas in patients with Sjögren's syndrome are marginal zone B-cell neoplasms, arise in diverse extranodal and nodal sites, and are not associated with viruses. *Blood* 1997; 90: 766–775.
107. Papathanasiou MP, Constantopoulos SH, Tsampoulas C, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Reappraisal of respiratory abnormalities in primary and secondary Sjögren's syndrome. A controlled study. *Chest* 1986; 90: 370–374.
108. 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 (Baltimore)* 2008; 87: 210–219.
109. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19: 687–699.
110. Launay D, Hachulla E, Hatron P, Jais X, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: a rare complication of primary Sjögren syndrome: report of 9 new cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2007; 86: 299–315.
111. Chen H, Lai S, Kwang W, Liu J, Chen C, Huang D. Middle lobe syndrome as the pulmonary manifestation of primary Sjögren's syndrome. *Med J Aust* 2006; 184: 294–295.
112. Tavoni A, Vitali C, Cirigliano G, Frigelli S, Stampacchia G, Bombardieri S. Shrinking lung in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2249–2250.
113. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Chest* 2006; 130: 1489–1495.
114. Yamadori I, Fujita J, Bandoh S, Tokuda M, Tanimoto Y, Kataoka M, et al. Nonspecific interstitial pneumonia as pulmonary involvement of primary Sjögren's syndrome. *Rheumatol Int* 2002; 22: 89–92.
115. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, Greaves MS, Hansell DM, Harrison NK, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008; 63: 1–58.

116. Devaraj A, Wells AU, Hansell DM. Computed tomographic imaging in connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 389–397.
117. Koyama M, Johkoh T, Honda O, Mihara N, Kozuka T, Tomiyama N, et al. Pulmonary involvement in primary Sjögren's syndrome: spectrum of pulmonary abnormalities and computed tomography findings in 60 patients. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 290–296.
118. Honda O, Johkoh T, Ichikado K, Tomiyama N, Maeda M, Mihara N, et al. Differential diagnosis of lymphocytic interstitial pneumonia and malignant lymphoma on high-resolution CT. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 71–74.
119. Cervera R, Khamashta MA, Hughes GR. “Overlap” syndromes. *Ann Rheum Dis* 1990; 49(11): 947.
120. Fenlon HM, Doran M, Sant SM, Breatnach E. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 301–307.
121. Pego-Reigosa JM, Medeiros DA, Isenberg DA. Respiratory manifestations of systemic lupus erythematosus: old and new concepts. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009; 23: 469–480.
122. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. *European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 167–175.
123. Stoll T, Seifert B, Isenberg DA. SLICC/ACR Damage Index is valid, and renal and pulmonary organ scores are predictors of severe outcome in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 248–254.
124. Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, Fleischmann D, Kontrus M, Herold CJ, et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology* 1995; 196: 835–840.
125. Sant SM, Doran M, Fenelon HM, Breatnach ES. Pleuropulmonary abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus: assessment with high resolution computed tomography, chest radiography and pulmonary function tests. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 507–513.

126. Matthay RA, Schwarz MI, Petty TL, Stanford RE, Gupta RC, Sahn SA, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 1975; 54: 397–409.
127. Colby TV. Pulmonary pathology in patients with systemic autoimmune diseases. *Clin Chest Med* 1998; 19: 587–612.
128. Min JK, Hong YS, Park SH, Park JH, Lee SH, Lee YS, et al. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia as an initial manifestation in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1997; 24: 2254–2257.
129. Filipek MS, Thompson ME, Wang P, Gosselin MV, Primack L. S Lymphocytic interstitial pneumonitis in a patient with systemic lupus erythematosus: radiographic and high-resolution CT findings. *J Thorac Imaging* 2004; 19: 200–203.
130. Carette S, Macher AM, Nussbaum A, Plotz PH. Severe, acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: ten years of experience at the National Institutes of Health. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14: 52–59.
131. Zamora MR, Warner ML, Tuder R, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine (Baltimore)* 1997; 76: 192–202.
132. Todd DJ, Costenbader KH. Dyspnoea in a young woman with active systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2009; 18: 777–784.
133. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 5-year period. A multicenter prospective study of 1,000 patients. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 1999; 78: 167–175.
134. Kanathur N, Lee-Chiong T. Pulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Clin Chest Med* 2010; 31: 547–554.
135. Rosenow E, Strimlan CV, Muhm JR. Pleuropulmonary manifestations of ankylosing spondylitis. *Mayo Clin Proc* 1977; 52: 641–649.
136. Quismorio FP Jr. Pulmonary involvement in ankylosing spondylitis. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 342–345.

137. Erb N, Karokis D, Delamere JP. Obstructive sleep apnea as a cause of fatigue in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 183–184.
138. 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. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(11): 1747–1755.
139. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/ European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(9): 1580–1588.
140. Lundberg IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VP, Bilkington C, Visser M, et al. European league against rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(12): 1955–1964.
141. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J* 1993; 6: 5-40.
142. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CP, Brusasco CP, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 2005; 26(4): 720-735.
143. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1): 111-117.
144. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölzleitner D, Burghuber OC, Tscholakoff D. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990; 176(3): 755-759.
145. Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(3): 297-301.
146. Norton S, Koduri G, Nikiphorou E. A study of baseline prevalence and cumulative incidence of co-morbidity and extra-articular manifestations in RA and their impact on outcome. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 99–110.

147. Zou YQ, Li YS, Ding XN. The clinical significance of HRCT in evaluation of patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a report from China. *Rheumatol Intern* 2012; 32: 669-673.
148. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1248-1254.
149. Johnson C, Pinal-Fernandez I, Parikh R. Assessment of mortality in autoimmune myositis with and without associated interstitial lung disease. *Lung* 2016; 194: 733-737.
150. Kim D, Cho SK, Choi CB. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2017; 37: 1735-1745.
151. Bongartz T, Nannini C, Medina-Velasquez YF, Achenbach SJ, Crowson CS, Ryu JH, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2010; 62(6): 1583–1591.
152. Salaffi F, Carotti M, Carlo MD, Tardella M, Giovagnoni A. High-resolution computed tomography of the lung in patients with rheumatoid arthritis. Prevalence of interstitial lung disease involvement and determinants of abnormalities. *Medicine* 2019; 98: 38-42.
153. Song ST, Kim SS, Kim JY. Association of single nucleotide polymorphisms of PADI4 and HLA-DRB1 alleles with susceptibility to rheumatoid arthritis-related lung diseases. *Lung* 2016; 194: 745–753.
154. Johnson C, Giles JT, Bathon J. Smoking and subclinical ILD in RA versus the multi-ethnic study of atherosclerosis. *PLoS One* 2016; 11: e0153024.
155. Mori S, Koga Y, Sugimoto M. Different risk factors between interstitial lung disease and airway disease in rheumatoid arthritis. *Respir Med* 2012; 106: 1591–1599.
156. Gunnarsson R, Aalokken TM, Molberg O. Prevalence and severity of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a nationwide, cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1966-1972.
157. Kozuka T, Johkoh T, Honda O. Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: high-resolution CT findings in 41 patients. *J Thorac Imaging* 2001; 16: 94-98.

158. Bodolay E, Szekanecz Z, Devenyi K. Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). *Rheumatology* 2005; 44: 656-661.
159. Walsh SLH, Sverzellati N, Devaraj A, Keir GJ, Wells AU, Hansell DM. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: high resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax* 2014; 69: 216–222.
160. Lynch DA, Godwin JD, Safrin S. High-resolution computed tomography in idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 488–493.
161. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW. Pulmonary function in idiopathic pulmonary fibrosis and referral for lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 103–108.
162. Watadani T, Sakai F, Johkoh T. Interobserver Variability in the CT Assessment of Honeycombing in the Lungs. *Radiology* 2013; 266: 936-944.
163. Yunt ZX, Chung JH, Hobbs S. High resolution computed tomography pattern of usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: relationship to survival. *Respir Med* 2017; 126: 100–104.
164. Jacob J, Hirani N, van Moorsel CHM. Predicting outcomes in rheumatoid arthritis related interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2019; 53: 145-149.
165. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne JV, Hague CJ, Leipsic J et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest* 2014; 146(2): 422-436.
166. Marie I, Hatron PY, Dominique S, Cherin P, Mouthon L, Menard JF. Short-term and long-term outcomes of interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: a series of 107 patients. *Arthritis Rheum* 2011; 63(11): 3439-3447.
167. Caron M, Hoa S, Hudson M, Schwartzman K, Steele R. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 1701-1702.
168. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 6–19.

169. Wells AU, Behr J, Silver R. Outcome measures in the lung. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 48–50.
170. Khanna D, Seibold JR, Wells A. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials, outcome measures, and future study design. *Curr Rheumatol Rev* 2010; 6: 138–144.
171. Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng CH. Relationship between quantitative radiographic assessments of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 374–381.
172. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1229–1236.
173. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D. Pulmonary function tests: high rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 3256–3261.
174. Bernstein EJ, Berrocal VJ, Steen VD. The predictive value of pulmonary function tests to diagnose interstitial lung disease in adults with early diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2268–2269.
175. Moore OA, Proudman SM, Goh N. Quantifying change in pulmonary function as a prognostic marker in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 91; 111–116.
176. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1670-1678.
177. Zamora-Legoff JA, Krause ML, Crowson CS. Patterns of interstitial lung disease and mortality in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 344–350.
178. Chan C, Ryerson CJ, Dunne JV, Wilcox PG. Demographic and clinical predictors of progression and mortality in connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med* 2019; 19(1): 192.

- 179.** Reiser S, Gunnarsson R, Aaløkken TM. Progression and mortality of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease: a long-term observational nationwide cohort study. *Rheumatology* 2018; 57: 255-262.



6. ÖZGEÇMİŞ

22 Nisan 1988 yılında Diyarbakır'ın Çınar ilçesinin Yukarı Ortaviran köyünde dünyaya geldim. İlk ve Orta öğrenimimi bu köyde, liseyi Diyarbakır merkezde tamamladım. 2007 yılında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıp eğitimime başladım. 2013 yılında bu okuldan mezun oldum. 2017 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım. Halen görevime devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.

