

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

**İTERSTİSYEL AKCİĞER TUTULUMU OLAN VE
OLMAYAN SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA
PEROKSİREDOKSİN-4, KL-6,
SÜRFAKTAN PROTEİN D SEVİYELERİ VE BU
BELİRTEÇLERİN AKCİĞER TUTULUMU İLE
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem Tuğçe ALP

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK

Mart 2023

ANKARA

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İTERSTİSYEL AKCİĞER TUTULUMU OLAN VE
OLMAYAN SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA
PEROKSİREDOKSİN-4, KL-6,
SÜRFAKTAN PROTEİN D SEVİYELERİ VE BU
BELİRTEÇLERİN AKCİĞER TUTULUMU İLE
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gizem Tuğçe ALP

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK

Mart 2023

ANKARA

KABUL ve ONAY



Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Gizem Tuğçe Alp
Baba Adı	Nurettin
Doğum Yeri/Tarihi	Ankara/28.05.1991
Diploma Tarihi / Diploma No	27.06.2015/163/2015/010
Mezun Olduğu Fakülte	Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	İç Hastalıkları
İhtisas Süresi	Yıl: 4 yıl Ay: 7 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
Sınav Tarihi	03.03.2023

UZMANLIK TEZİNİN ADI: İnterstisyel Akciğer Tutulumu Olan ve Olmayan Sistemik Skleroz Hastalarında Peroksiredoksin-4, KL-6, Sürfaktan Protein D Seviyeleri ve Bu Belirteçlerin Akciğer Tutulumu ile Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

JÜRİ KARARI: İç hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmakta olan Gizem Tuğçe Alp'in 'İnterstisyel Akciğer Tutulumu Olan ve Olmayan Sistemik Skleroz Hastalarında Peroksiredoksin-4, KL-6, Sürfaktan Protein D Seviyeleri ve Bu Belirteçlerin Akciğer Tutulumu ile Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi' isimli tezi, komisyonumuzca yapılan tez sınavında başarılı bulunmuş ve uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir. Uzmanlık sınavına girmeye hak kazanmıştır.

JÜRİ ÜYELERİ

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, hem mesleki hem de insani açıdan kendisini her zaman örnek aldığım, bu tezin hazırlanma sürecinde kıymetli zamanını benimle paylaşan değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Hamit Küçük'e;

Romatoloji alanına merakımı, araştırma isteğimi artıran, öğrencilerine ve çalışma arkadaşlarına çok farklı bakış açısı kazandıran, mesleki ve akademik bilgisi ile örnek aldığım sayın Prof. Dr. Abdurrahman Tufan hocama, tezimi hazırlama sürecinde bana tüm süreç boyunca destek olan, hem bilgisi hem meslek etiği ile örnek teşkil eden Uzm. Dr. İbrahim Vasi'ye;

Bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, sadece tez sürecinde değil tüm akademik sürecimde beni her zaman destekleyen ve başarımın arkasındaki en büyük etken olan Annem'e, bana doğru bir insan olmayı öğretten ve her zaman doğru olan babama, sevgili kardeşim'e;

Hayatımdaki en büyük şansım olan, hayatımın her alanında beni her zaman koşulsuz destekleyen ve en zor anlarda bile hem akademik anlamdaki bakış açısı hem de güç verici duruşuyla yanımda olan çok sevgili arkadaşım, eşim Emre Alp'e ve

Tüm süreçte sabırlı ve anlayışlı davranışı ile destekleyen, hayatımı güzelleştiren, her günümü özel kılan prensesim, kızım Lina Özüm Alp' e

TEŞEKKÜR EDERİM...

Dr. Gizem Tuğçe ALP

İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	i
TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR	v
TABLO LİSTESİ	vii
ŞEKİL LİSTESİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Sistemik skleroz.....	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Etiyoloji.....	4
2.1.4. Patogenez	6
2.1.4.1. Mikrovasküler hasar	6
2.1.4.2 İnflamasyon ve İmmunité.....	8
2.1.4.3. Fibrozis	9
2.1.5. Otoantikörler	10
2.1.6. Sınıflama Kriterleri	12
2.1.7. Klinik Sınıflama	13
2.1.7.1. Morfea	13
2.1.7.2. Sistemik Skleroz.....	14
2.1.8. Klinik Bulgular	15
2.1.8.1. Cilt tutulumu.....	16
2.1.8.2. Raynaud Fenomeni.....	17
2.1.8.3. Dijital Ülser	18
2.1.8.4. Gastrointestinal Sistem Tutulumu	18
2.1.8.5. Kalp Tutulumu	19
2.1.8.6. Böbrek tutulumu.....	20

2.1.8.7. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu	20
2.1.9. Tedavi.....	21
2.1.9.1. Cilt Tutulumu Tedavisi	21
2.1.9.2. Raynaud Fenomeni Tedavisi	22
2.1.9.3. Dijital Ülser Tedavisi	23
2.1.9.4. Gastrointestinal Sistem Tedavisi	23
2.1.9.5. Renal Kriz Tedavisi.....	24
2.2. Sistemik Skleroz Akciğer Tutulumu	25
2.2.1. Klinik	26
2.2.2. Radyolojik Bulgular	28
2.2.3. Solunum Fonksiyon Testleri	31
2.2.4. Tedavi.....	31
2.3. Biyomarkerlar	33
2.3.1. Sürfaktan-D(SP-D).....	33
2.3.2. Krebs Von Den Lungen-6(KL-6).....	39
2.3.3. Peroksiredoksin-4(PRDX-4).....	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Hasta Seçimi	46
3.2. Numune alınması	48
3.3. Örneklerin Çalışılması	48
3.4. HRCT ve SFT Değerlendirilmesi	49
3.5. İstatistiksel Analiz	50
4. BULGULAR.....	52
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ-ÖNERİLER	99
7. KAYNAKLAR	102
8. ÖZET	131
9. ABSTRACT.....	133
10. ÖZGEÇMİŞ.....	135

KISALTMALAR

Ab	: Antikor
Ac	: Akciğer
ACE	: Anjiyotensin converting enzim
ACR	: American College of Rheumatology
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANA	: Antinökleer Antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
BUN	: Kan üre azotu
CK	: Kreatin kinaz
COP	: Kriptojenik organize pnömoni
CRP	: C-Reaktif protein
Ç.A.A	: Çeyrekler arası açıklık
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
dSSc	: Diffüz sistemik skleroz
DÜ	: Dijital Ülser
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
ESH	: Eritrosit sedimantasyon hızı
EULAR	: The European Alliance of Associations for Rheumatology
EUSTAR	: Avrupa sistemik skleroz kayıtları
FEV1	: Zorlu ekspirasyon volumü birinci saniye
FVC	: Zorlu vital kapasite
GİS	: Gastrointestinal sistem
GÖR	: Gastroözefageal Reflü
Hb	: Hemoglobin
HRCT	: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı tomografi
IFN	: İnterferon
IPF	: İnterstisyel pulmoner fibrozis

İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
KL-6	: Krebs Von Den Lungen 6
LIP	: Lenfoid interstisyel pnömoni
ISSc	: Limitli sistemik skleroz
MHC	: Major Histo Uyumluluk Kompleksi
MMF	: Mikofenilat mofetil
mRSS	: Modifiye Rodnan cilt skoru
MTX	: Metotreksat
NSIP	: Nonspesifik interstisyel pnömoni
PAB	: Pulmoner arter basıncı
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PLT	: Platelet
PM	: Polimiyozit
PRDX-4	: Peroksiredoksin-4
Pro-BNP	: Pro-brain natriüretik peptit
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Raynaud Fenomeni
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SLE	: Sistemik Lupus Eritomatozus
SP-D	: Sürfaktan protein D
SRK	: Sistemik skleroz renal kriz
SSc	: Sistemik skleroz
SSc-İAH	: Sistemik skleroz ilişkili interstisyel akciğer hastalığı
UIP	: Usual interstisyel pnömoni
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WBC	: Beyaz küre

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. SSc ilişkili antikorların prevalansı, cilt tutulum tipi ve organ tutulumu ilişkisi .	11
Tablo 2. ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri 2013	12
Tablo 3. ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterlerinin Kullanılmaması Gereken Durumlar	13
Tablo 4. Sistemik Skleroz Klinik Alt Tipleri.....	15
Tablo 5. Çalışmaya katılan bireylerin demografik özellikleri	52
Tablo 6. Çalışmaya katılan SSc hastalarının demografik özellikleri	54
Tablo 7. SSc hastalarının hastalık, ilk semptom, RF, RF dışı bulgu süresi	55
Tablo 8. Hasta gruplarının SFT değerleri, ort±SS	56
Tablo 9. Hasta gruplarının laboratuvar parametreleri, medyan(min-maks.).....	57
Tablo 10. Hasta gruplarının hemogram parametreleri.....	57
Tablo 11. SSc-İAH grubunun HRCT özellikleri	58
Tablo 12. SSc-İAH tanılı 34 hastada progresyon durumu (progresif pulmoner fibrozis tanımına göre*)	59
Tablo 13. SSc-İAH grubunda progresif pulmoner fibrozis ile FVC ve DLCO ilişkisi.....	60
Tablo 14. SSc-İAH grubunda HRCT’de progresyon ile FVC ve DLCO ilişkisi.....	60
Tablo 15. SSc hastaları ve kontrol grubunda biyobelirteçlerin değerlendirilmesi, medyan(minimum-maksimum)	62
Tablo 16. Gruplar arasında post-hoc analiz değerleri.....	63
Tablo 17. SP-D, KL-6 ve PRDX-4 ile sigara ilişkisi, medyan(min-maks.).....	66
Tablo 18. SP-D, KL6 ve PRDX-4 ile tedavi ilişkisi, medyan(min-maks.).....	66
Tablo 19. SP-D, KL-6 ve PRDX-4 moleküllerinin FVC, DLCO, akciğer tutulum yaygınlığı ve fibrozisi ile korelasyonu.....	67
Tablo 20. Akciğerde progresyon olan ve progresyon olmayan grupların SP-D, KL-6 ve PRDX-4 değerleri, medyan(min-maks.).....	68
Tablo 21. DLCO progresyonu ile SP-D, KL-6 ve PRDX-4 ilişkisi, medyan(min-maks.)	70
Tablo 22. DLCO progresyonu ile SP-D, KL-6 ve PRDX-4 ilişkisi, medyan(min-maks.)	71
Tablo 23. SP-D, KL-6 ve PRDX-4’ün İAH varlığı için ROC analizi	72
Tablo 24. SP-D, KL-6 ve PRDX-4’ün İAH progresif pulmoner fibrozis ROC analizi	73

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. A. NSIP(non-spesifik interstisyel pnömoni) paterni B. UIP(usual interstisyel pnömoni) paterni.....	30
Şekil 2. A. Hasta ve kontrol arasında SP-D değerlerinin karşılaştırma grafiği, B. Hasta ve kontrol arasında KL-6 değerlerinin karşılaştırma grafiği, C. Hasta ve kontrol arasında PRDX-4 değerlerinin karşılaştırma grafiği.....	62
Şekil 3. SP-D'nin gruplara göre dağılımı, kutu grafiği.....	64
Şekil 4. KL-6'nın gruplara göre dağılımı, kutu grafiği.....	64
Şekil 5. PRDX-4'ün gruplara göre dağılımı, kutu grafiği.....	65
Şekil 6. A. SP-D için İAH varlığında ROC eğrisi, B. KL-6 için İAH varlığında ROC eğrisi, C. PRDX-4 için İAH varlığında ROC eğrisi.....	72
Şekil 7. A. SP-D için İAH progresyonunda ROC eğrisi, B. KL-6 için İAH progresyonunda ROC eğrisi, C. PRDX-4 için İAH progresyonunda ROC eğrisi	73
Şekil 8. A. SP-D ile Δ DLCO arasındaki korelasyon grafiği, B. KL-6 ile Δ DLCO arasındaki korelasyon grafiği, C. PRDX-4 ile Δ DLCO arasındaki korelasyon grafiği	74

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik skleroz(SSc) vasküler disfonksiyon ve ilerleyici fibrozis ile karakterize, sistemik, otoimmün, progresif bir bağ doku hastalığıdır(1, 2). Akciğer, en sık etkilenen organlardandır ve pulmoner fibrozisin hastalığa bağlı mortalitenin %35'inden sorumludur(3, 4). İnterstisyel akciğer hastalığı(İAH) en sık görülen akciğer tutulumu olup, hastaların %25-30'unda progresif İAH gelişmektedir(1). SSc-İAH'nda alveolitın başarılı tedavi ile geri döndürülebilir olduğu düşünülürken, fibrozis akciğer fonksiyonlarında geri dönüşsüz restriksiyona ve önemli morbiditeye neden olmaktadır. Semptomlar ve fizik muayene bulgularının non-spesifik olması, solunum testlerinde FVC normalken HRCT(yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi) bulguları olabilmesi ve tanıda kullanılacak spesifik laboratuvar testlerinin olmaması bu hastalarda tanı koymada güçlüğü ve gecikmeye sebep olmaktadır. Akciğerde gelişecek irreversible fibrozis evresinden önce tanıyı erken koyabilmek ve tedaviye başlamak için yapılan tetkiklerin basit, kolay, hızlı ve noninvaziv olması gerekmektedir. Bu açıdan biyobelirteçler önemli rol oynamaktadır.

Sürfaktan-D(SP-D); akciğerde alveolar tip2 epitel hücreleri ve non-siliyer bronşiyolar(Clara) hücreleri tarafından sentezlenen ve sekrete edilen hidrofilik bir glikoproteindir(5). Krebs Von den Lungen 6(KL-6); tip 2 alveolar epitel hücrelerinden ve bronşiyolar epitel hücrelerden eksprese edilen yüksek molekül ağırlıklı müsin benzeri bir glikoproteindir(6). Peroksiredoksin-4(PRDX-4),

peroksiredoksin ailesinden hem intraselüler hem ekstraselüler bulunabilen bir antioksidan proteindir(7). PRDX-4 mRNA'sının, İAH olan hastaların akciğer dokusunda arttığı gösterilmiştir(8). SP-D ve KL-6'nın SSc ilişkili İAH'nda yükseldiği; hastalığın tanı ve prognozunda rol oynadığı düşünülmektedir(9-14). Bizim çalışmamızda da; akciğer tutulumu olan SSc hastaları, akciğer tutulumu olmayan SSc hastaları ve sağlıklı kontrollerin serumunda SP-D, KL-6 ve PRDX-4 düzey bakılacak ve bu moleküllerin interstisyel akciğer hastalığı tanısında ve prognozunda belirteç olarak önemi araştırılacak, çalışma sonucunda eğer anlamlı bir ilişki saptanırsa, bu moleküllerin interstisyel akciğer hastalığı taramasında ve hastalık prognozunun öngörülmesinde rol oynayacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Sistemik skleroz

2.1.1. Tanım

Sistemik skleroz(SSc) veya skleroderma multisistem tutulum gösteren, otoimmün, progresif bir bağ doku hastalığıdır. SSc adını Yunanca skleras (sert) ve derma (deri) sözcüklerinden almaktadır, ciltte kalınlaşma ve sertleşme hastalığın belirgin özelliğini oluşturmaktadır(1, 2).

SSc'nin erken dönemlerinde bozulmuş vasküler fonksiyon ve inflamasyon nedeniyle küçük damar duvarlarında yapısal değişiklikler ve iç organlarda ilerleyici fibrozis görülür(15, 16).

2.1.2. Epidemiyoloji

SSc'nin insidansı ve prevalansı; ırktan ve coğrafi koşullardan etkilenmektedir ve zamanla değişen sınıflama kriterleri nedeniyle de dünya dağılımı değişkenlik göstermektedir. Avrupa, Kuzey ve Güney Amerika'da prevalansı, Doğu Asya' ya göre daha yüksek bildirilmiştir. Dünyada insidansı milyonda 4 ile 56 arasında iken, prevalansı milyonda 38 ile 443 arasında değişmektedir(17-22).

Başlangıç yaşı genellikle 30-50 yaş arasındadır. SSc kadınlarda erkeklere oranla daha sık izlenmekle beraber, yapılan farklı çalışmalarla oran 3:1 ve 11:1 arasında değişkenlik göstermektedir(21, 23). Hastalık doğurganlık çağında

kadınlarda baskındır ve menapozla azalır. Kadınlarda daha çok limitli tutulum görülür, hastalık başlangıç yaşı daha erkendir. Periferik vasküler hastalık riski ve pulmoner arteriyel hipertansiyon(PAH) riski artmıştır. Erkeklerde daha çok diffüz kutanöz hastalık riski artmıştır. İAH erkeklerde daha sık görülür. Kardiyak tutulum ve renal kriz riski daha fazladır(24).

Afro-Amerikanlar' da hastalık başlangıç yaşı erkendir, yaygın deri tutulumu, renal kriz ve pulmoner fibrozis daha sık görülmektedir ve mortalite ilişkilidir(22, 25).

2.1.3. Etiyoloji

Sistemik sklerozun etyolojisi tam bilinmemekle beraber, genetik faktörler, çevresel faktörler, enfeksiyöz etkenler ve mikrokimerizm etkileşiminin hastalık gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir.

SSc prevelansı, birinci derece akrabalarda artmış riske sahiptir(%1,6). Aile öyküsü olanlarda prevelans genel popülasyondan yüksekken; monozigotik ikizlerde, otoantikorların varlığına, %90 oranında antinükleer antikorun (ANA) pozitifliğine rağmen; SSc için benzerlik oranları %5 civarındadır(26-28).

SSc' nin otoimmün duyarlılığı ile genlerin ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda; majör histo-uyumluluk kompleksi(MHC)nin farklı alt tipleri arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır. HLADRB1*0701, DQA1*0201, DQB1*0202 ve HLA-DRB1*1501 haplotiplerinin, SSc ile negatif korelasyon gösterdiği ve "koruyucu" etkinlikte olduğu öne sürülürken; Hispaniklerde ve Beyazlarda DRB1*1104, DQA1*0501, ve DQB1*0301, Afro-Amerikanlarda

DRB1*0804, DQA1*0501 ve DQB1*0301 haplotiplerinin hastalık etyopatogenezinde rol oynadığı gösterilmiştir(29, 30).

Otoimmün hastalıklarda ortak genetik faktör olarak değerlendirilen interferon düzenleyici faktör 5 (IRF5), sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT4) ve protein tirozin fosfataz(PTPN22) da SSc' nin genetik zeminine katkı sağlamaktadır(31-33).

SSc etyolojisinde, çevresel, enfeksiyöz ve mesleki etkenlere maruziyet de şüphelenilen mekanizmalar arasında yer almaktadır. SSc' li hastalarda sitomegalovirüs (CMV), parvovirüs B19 ve Epstein-Barr virüse karşı artmış serum antikor düzeylerinin, viral enfeksiyonların patogenezi tetikleyebildiğini düşündürmektedir(34-36). Silika ve organik çözücüler(beyaz ispirto, aromatik ve klorlu çözücüler, trikloroetilen ve ketonlar) ile SSc başlangıcı arasında ilişki olduğu öne sürülmüş; silika, organik çözücüler, meme implantları, maruz kalınan ağır metallerin SSc riskini artırdığı görülmüştür(36, 37).

Bir bireye ait az miktardaki hücre veya DNA'nın başka bir bireyde bulunması mikrokimerizm olarak nitelendirilir. Nelson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; fetal hücre mikrokimerizminin gebelikten sonra veya doğurganlık yıllarından sonra otoimmünite patogenezinde kadınlarda rol oynadığı öne sürülmüş(38), Artlett ve arkadaşlarının SSc'li kadınların cilt lezyonlarında sağlıklı kadınlara göre daha sık olması, SSc'de mikrokimerizmin rol oynayabileceği savını desteklemiştir(39).

2.1.4. Patogenez

SSc' nin patofizyolojisinde; kapiller kayıp ve tıkalıcı vaskülopatiye neden olan mikrovasküler hasar, otoimmün yanıt ve inflamasyon birlikteliği ve gelişen yaygın, progresif fibrozis rol oynamaktadır. Erken dönemde küçük ve orta çaplı damarlarda perivasküler inflamasyon ve intimal proliferasyon sonucu lümenal obstrüksiyon gelişir. İleri dönemde cilt ve iç organlarda mimarisi bozulmuş bağ doku birikimi sonucunda belirgin fibrozis görülmektedir(40-42).

2.1.4.1. Mikrovasküler hasar

Raynaud fenomeni(RF), SSc'nin en sık ve ilk bulgusu olarak diğer belirtilerden yıllar önce ortaya çıkmaktadır. Primer raynaud fenomeni, reversible bir kan akımı bozukluğu olarak soğuğa maruziyet sonrası görülürken, artmış immün yanıt ve diğer faktörlerin etkisi ile vakaların %15'i sekonder raynaud fenomenine ilerler. Sekonder RF, irreversible ve progresif mikrovasküler hasara neden olmaktadır(43, 44).

Endotel; kan akımı, kanda hücrelerin taşınması, koagülasyon, fibrinoliz ve antitrombotik süreçte görevlidir. Bu fizyolojik işlevlerini vazodilatasyon(nitrik oksit(NO), prostasiklin), vazokonstriksiyon(endotelin-1(ET-1), platelet aktive edici faktör) ve hücre adezyonundan sorumlu bir dizi molekülün kompleks üretimi ile gerçekleştirir(45).

SSs hastalarında endotel disfonksiyonu; deri, akciğer dokusunda ve serumda vazokonstriktör endotelin-1 artışına, vazodilatatör NO ve prostasiklin

üretiminin azalmasına neden olur. Mikrovasküler tonus üzerindeki vazoaaktif madde dengesizliği, endotelyal bariyer bağlantılarının açılmasına, inflamatuvar hücre artışına, mikrovasküler geçirgenlik artışına ve vasküler sızıntıya yol açar(46). Endotel hücrelerinin aktivasyonu ile vasküler hücre adezyon proteini 1 (VCAM1), interselüler adezyon molekülü (ICAM) ve E-selektin gibi adezyon molekülleri ekspresyonu ve inflamatuvar hücreler artar. Raynaud fenomeni ile tetiklenen, dokuda devam eden sürekli ve şiddetli vazokonstriksiyon ve endotel disfonksiyonu ile artan inflamasyon sonucu, dokuda mikrovasküler iskemi ve reperfüzyon hasarı görülür(46-49).

SSc’ de erken evrelerde vasküler endotelyal büyüme faktörü(VEGF) artmakta ve ciltte diffüz tutulum ve otoantikorlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir(49-51). VEGF’ in pro-anjiyojenik ve iskemiye karşı koruyucu olarak artmasına rağmen; VEGF pre-mRNA’nın terminal ekzonundan alternatif splicing yolu ile üretilen VEGF-165b izoformu anti-anjiyojenik olarak saptanmış ve mikrovasküler hasarda rol oynadığı görülmüştür(52, 53).

Artan büyüme faktörleri[transforme edici büyüme faktörü beta (TGF- β)] ve vazokonstriktör ET-1 aracılığıyla gerçekleşen endotelden mezenkimal hücrelere(EndoMT) dönüşüm, endotel hücrelerinin fenotipik markerları eksprese etme yeteneğinin kaybederek mezenkimal hücrelere farklılaşmasıdır(54). EndoMT süreci SSc’de kapiller hasara bağlı anormal mimariye ve fibrozisin gelişimine neden olur(55).

2.1.4.2 İnflamasyon ve İmmunité

SSc patofizyolojisinde, endotel hasarı ile uyarılmış infalamasyonda hem doğal hem adaptif immun sistem yanıtı izlenmektedir. İnterferon düzenleyici faktör(IRF)-5, IRF-7 ve IRF-8’ deki polimorfizmler, artmış SSc riski ilişkilidir ve SSc’de cilt ve akciğer gibi hedef dokulardaki interferon(IFN) fazlalığı buna kanıt oluşturmaktadır(56).

Vasküler hasar, immun yanıt ve kollajen birikiminde ön planda T-hücreleri, fibroblastlar, B-hücreleri ve kemokinler rol oynamaktadır(57). SSc’ de deri ve akciğer dokusunda T-hücreleri artmakta ve ön planda CD4+ T- hücrelerin transendotelyal göçünün arttığı, aktive olmuş fenotip sergiledikleri bilinmektedir(58-60). T- regülatör hücreler, CD4+ T-hücrelerin bir kısmını oluşturmaktadır ve SSc’de azalan FOXP3 eksresyonu, ile TGF- β ve IL-10 düzeyleri; T-regülatör hücrelerin fonksiyonel kapasite ve sayılarında azalmaya neden olur. T-regülatör hücreler, proinflamatuvar sitokinler salgılayan Th17 ve Th2 hücrelerine dönüşerek proanjiyojenik etki gösterirler(61-63).

Kemokinler ve sitokinler de profibrotik ve proanjiyojenik olarak SSc’de rol oynamaktadır. Kemokin ligand(CCL)2 ve CCL18 düzeyleri SSc’de erken dönemde artmış ve hastalık progresyonu ile ilişkilidir. İnterlökin(IL)-2, IL-6 ve IL-8 artışı da hastalık aktivitesi ilişkili değerlendirilmektedir(64-68).

SSc’ de erken dönemde T-hücreler gibi makrofajlar da infiltrasyon ve inflamasyon sürecinde yer alır. Makrofajlar klasik aktivasyon gösteren M1 yüzey molekülleri yerine daha çok aktive edilmiş M2 yüzey molekülü taşıyan hücrelere

farklılaşarak, M1 makrofajın yanıtını baskılar, ekstraselüler matrix(ECM) protein sentezi ve profibrotik sitokin salınımında rol oynar(69, 70).

B-hücre anormallikleri ve poliklonal b hücre hiperaktivitesinin SSc'de rol oynadığı düşünülmektedir. Aktif B hücreleri TGF- β ve IL-6 salgılayarak fibrozisi uyarır. Antikor üretiminde B-hücre sinyal molekülü olan CD19 ekspresyonu da SSc'li hastalarda artmıştır(71, 72).

2.1.4.3. Fibrozis

SSc'de vasküler hasar ve inflamasyonun yanı sıra fibrozis de hastalığın ana patolojik özelliklerinden biridir. Aktive olan fibroblastlar tarafından kollajen-1 ve diğer ECM proteinlerinin aşırı sentezi ve birikimi sonucu, doku mimarisi bozulur. Fibroblastlardan farklılaşan ve yara iyileşmesinde görevli miyofibroblast hücreler, yara iyileşmesinin aksine fibrotik süreçte kalıcı olarak bağ dokusunda birikir(73, 74).

Vasküler endotel hücreleri tarafından üretilen ET-1; vazokonstriksiyonun yanı sıra, TGF- β ile sinerjist olarak miyofibroblast aktivasyonunda rol oynamaktadır. Fibroblastlar da ET-1 salgılayarak profibrotik mekanizmaya katkı sağlar. EndoMT, TGF- β ve ET-1 ile uyarılır ve SSc akciğer fibroblastlarında profibrotik etki göstermektedir(74-76). ET-1 reseptör(bosentan, masitentan) inhibitörleri, ET-1/TGF- β reseptör kompleks blokajı ile TGF- β 'nın profibrotik etkisi engeller ve antifibrotik etkinlik için kullanılabileceği vurgulanmıştır(77, 78).

2.1.5. Otoantikokorlar

SSc ilişkili ANA, hastaların çoğunluğunda(%90-95) pozitif saptanır(79). Bu antikokorlar tanı, prognoz ve hastalık aktivitesini belirlemede kullanılır. Antikoku saptamak hastalık olası organ tutulumu ve prognoz tahmininde de önemlidir. Bu antikokorlar topoizomeraz I (anti- Scl70), sentromer antijenler, fibrilların, ribonükleik asit (RNA) polimeraz, polimiyojit- skleroderma (PM-Scl), RNA I,II ve III antijenlerine karşı gelişmiş otoantikokorlardır(1, 79, 80). SSc'de otoantikokorlar, prevalans ve organ tutulum ilişkileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

ANA %5-9 negatiftir ve negatifliği SSc tanısı ekarte ettirmez. SSc'li erkek hasta popülasyonunda, ANA negatifliği daha sık gözlenmektedir. ANA negatif gruplarda, alt gastrointestinal tutulum ve vaskülopatiler daha az sıklıkla görülmektedir(81).

Anti-scl70 antikoku DNA topoizomeraz-1' e karşı oluşmuştur, sıklığı değişkenlik göstermekle beraber SSc için spesifiktir ve diffüz cilt tutulumu ile ilişkilidir. SSc-İAH tutulumu ile, kötü prognoz ve mortalite ile ilişkili olarak da değerlendirilmektedir. SSc olan 131 hasta ile yapılan bir çalışmada, anti-scl70 antikoku %41,2 oranında pozitif görülürken; 625 SSc hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada dSSc'de sıklığı anti-scl70 pozitifliği %60 oranında izlenmiştir(82-85).

Anti-sentromer antikokorlar limitli cilt tutulumu ve pulmoner arteriyel hipertansiyon ile ilişkilidir. SSc'de sensitivitesi %20-40 arasında değişkenlik gösterirken, spesifitesi %90' ın üzerindedir(1, 86, 87). Anti-sentromer antikoku

pozitifliğinde, Raynaud fenomeninin başlamasıyla diğer semptomların ortaya çıkması arasında uzun zaman geçmektedir(4).

Anti RNA polimeraz III antikorlar progresif cilt kalınlaşması ve renal kriz sıklığında artış ile ilişkili değerlendirilmektedir. Anti-RNA polimeraz pozitif olgularda kanser insidansında da artış söz konusudur(79, 88). Anti-U3 RNP(fibrilların) antikorları fibrozis ve pulmoner hipertansiyona bağlı ağır akciğer tutulumu olan olgularda saptanırken, hastalığın özellikle ilk 2 yılında ağır bağırsak tutulumu ile ilişkilendirilmektedir(79). Anti-PM-Scl antikorları pozitifliği miyozitli olgularda ve polimiyozit/SSc overlap sendromunda görülür(89)(Tablo 1).

Tablo 1. SSc ilişkili antikorların prevalansı, cilt tutulum tipi ve organ tutulumu ilişkisi

SSc ilişkili antinükler antikorlar	Prevalans	Kutanöz alttipi	Organ tutulumu ve ilişkili hastalıklar
Anti-topoizomeraz I	%9.4-42	Diffüz	İnterstisyel akciğer hastalığı(İAH), renal kriz, erken dönemde dijital ülserler
Anti-sentromer	%20-40	Limitli	Pulmoner arteriyel hipertansiyon(PAH), geç dönemde dijital ülserler
Anti-RNA polimeraz 3	%11	Diffüz	Yüksek malignensi riski, renal kriz, antral vasküler ektazi
Anti-U3-RNP	%4-10	Diffüz/Limitli	İnterstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon, renal kriz, miyokardial fibrozis, gastrointestinal tutulum, miyozit
Anti-U1-RNP	%6-7	Limitli	Mikst bağ doku hastalığı, artrit, miyozit
Anti Th/To	%2-5	Limitli	İnterstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon, miyozit
Anti-NOR 90/hUBF	%4.8	Limitli	Romatoid artrit(RA), Sjögren sendromu
Anti-U11/U12 RNP	%3	Diffüz/Limitli	İnterstisyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon
Anti-PM/Scl	%2	Limitli	Miyozit overlap
Anti-Ku	%1.5-5	Limitli	Miyozit, artrit
Anti-RuvBL1/2	%1-2	Diffüz	Miyozit
Anti-elF2B	%1	Diffüz	İnterstisyel akciğer hastalığı

2.1.6. Sınıflama Kriterleri

SSc’de ilk sınıflama 1980 ACR kriterlerine göre yapılmıştır, ancak bu kriterlerin sensitivitesi düşüktür. Erken dönemde sistemik skleroz ve limitli hastalığı göstermede yetersiz kalmıştır. Otoantikorların ve tırnak yatağı kapillerindeki değişikliklerin keşfedilmesi ile Leroy ve arkadaşları, bu otoantikorların ve kapiller yatak değişikliklerinin tanı kriterleri olarak ve erken sistemik skleroz tanısında da kullanılabileceğini savunmuşlardır(90-92). 1980 kriterlerinin duyarlılığının yetersizliği ve SSc ile ilgili kaydedilen yeni bilgiler ışığında 2013’te ACR / EULAR(American College of Rheumatology/ The European Alliance of Associations for Rheumatology) Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri ortaya konmuştur(Tablo 2). Bu kriterler parmaklarında deride kalınlaşma olmayan hastalarda ve skleroderma benzeri hastalık düşünülen hastalarda kullanılmamaktadır(93)(Tablo 3).

Tablo 2. ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri 2013

Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması(yeterli kriter)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması(yalnızca yüksek olanı skrolama)	Şiş(puffy) parmaklar	2
	Sklerodaktili	4
Parmak ucu lezyonları (yalnızca yüksek olanı skrolama)	Parmak ucu ülserleri	2
	Pitting skar	3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
PAH ve/veya İnterstisyel Akciğer Hastalığı(maksimum skor 2)	PAH	2
	İnterstisyel akciğer hastalığı	2
Raynaud Fenomeni		3
Sistemik Skleroz İlişkili Otoantikorlar(maksimum skor 3)	Anti-sentromer Ak	3
	Anti-Scl 70 Ak	
	Anti-RNA polimeraz 3 Ak	

ACR: American College of Rheumatology, EULAR: The European Alliance of Associations for Rheumatology, PAH:Pulmoner arteriyel hipertansiyon

Tablo 3. ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterlerinin Kullanılmaması Gereken Durumlar

1)Parmakları içermeyen deri kalınlaşması olan hastalar
2)Sistemik skleroz benzeri hastalık(Nefrojenik sklerozan fibrozis, generalize morfea, eosinofilik fasiit, skleroderma diabetikorum, skleromikstedema, eritromelalji, porfiriya, liken sklerozis, graft versus host hastalığı, diabetik şeriyopati)

ACR: American College of Rheumatology, EULAR: The European Alliance of Associations for Rheumatology

2.1.7. Klinik Sınıflama

Ciltte kalınlaşma ile giden hastalıklar sistemik skleroz, morfea ve ssc-taklitçisi patolojilerdir. Ciltte fibrozis ve kalınlaşma ile karakterize skleroderma benzeri bozukluklar(skleroderma taklitleri) cilt belirtileri ve diğer organ tutulum farklılıkları ile sklerodermadan ayırt edilmektedir. Bunlar skleromiksödem, sklerödem, eozinofilik fasiit, nefrojenik sistemik fibrozis, porfiriya kutanea tarda ve diyabetik keiroartropati ve diğer minör formlardır(94-96).

2.1.7.1. Morfea

Tek veya multiple, inflamatuvar sklerotik plaklarla seyreden idiyopatik bir cilt bozukluğudur. Çocukluk veya erişkinlerde görülebilmektedir, kadınlar daha sık etkilenmektedir. Deri tutulumu dışında SSc'ye ait belirtiler görülmemekle beraber kas-iskelet sistemi bozuklukları(artralji, miyalji, hareket kısıtlılığı) görülebilmektedir. Plak tip, generalize, lineer ve En coup de sabre (lineer morfea alt tipi) şeklinde klinik formları mevcuttur. ANA %18-68 oranında pozitif olabilmektedir(94, 95, 97-99).

2.1.7.2. Sistemik Skleroz

Sistemik skleroz, cilt tutulum yaygınlığına ve eşlik eden iç organ tutulumuna göre sınıflandırılır. Diffüz kutanöz SSc'de proksimal tutulum görülürken, limitli kutanöz SSc'de ekstremitelerin distalinden dirseğe veya dize kadar olan cilt tutulumu görülür, yüz ve boyun tutulumu eşlik edebilir(100)(Tablo 4).

- Diffüz kutanöz sistemik skleroz(dSSc): Proksimal ekstremiteler ve gövde tutulumu görülür. Ciltte skleroz, parmaklar ve ellerden başlar, üst kol ve uyluğa, gövdeye doğru proksimale yayılır. RF, cilt tutulumu, gastrointestinal, pulmoner, renal ve kardiyak fibrozis ile karakterizedir. Anti-Scl-70 ve anti-RNA polimeraz III pozitifliği olabilir.
- Limitli kutanöz sistemik skleroz(lSSc): Fibrotik cilt değişiklikleri elde metakarpofalangeal eklemlerin distalinde, dirsek ve dizlerin distalinde görülür. Yüz ve boyun tutulumu daha nadirdir, gövde ve proksimal ekstremiteler korunmuştur. RF, mukokutanöz telenjektaziler, pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi vasküler belirtiler ağırlıklıdır. Anti-sentromer antikor pozitif olabilir. lSSc' de CREST sendromunun kalsinosis, raynaud fenomeni, özefagus tutulumu, sklerodaktili ve telenjektazi belirtileri görülür(101, 102).
- Sine Skleroderma: Sklerodermanın tipik cilt kalınlaşması, tutulumu olmadan Raynaud fenomeni, dijital ülser, pulmoner arteriyel hipertansiyon bulgularının olduğu ve antikor pozitifliğinin görüldüğü tipidir(103, 104).

- Çakışma(Overlap) Sendromu: SSc, sistemik lupus eritamatozus(SLE), romatoid artrit(RA), polimiyozit veya Sjögren sendromu gibi diğer hastalıklar birlikte görülebilir ve birden fazla otoimmün hastalığın birlikte olması durumuna çakışma(overlap) sendromundan söz edilir(89).

Tablo 4. Sistemik Skleroz Klinik Alt Tipleri

Klinik alt gruplar	Klinik manifestasyon	Otoantikörlerin primer hedefi	Hastalık seyri
Limitli kütanöz sistemik skleroz	Distal cilt fibrozisi, sklerodaktili, telenjektazi, kalsinozis kutis öne çıkabilir Ağır İAH ve SS	Sentromer proteinleri	Raynaud fenomeni diğer bulgulardan önce ortaya çıkabilir Yavaş progresyon ve geç dönemde pulmoner arteriyel hipertansiyon
Diffüz kütanöz sistemik skleroz	Proksimal cilt fibrozisi, gövdenin de tutulduğu, dirsek ve dizlere kadar	Topo-izomerase 1 ve RNA polimeraz III	Hızlı gelişen cilt fibrozisi Renal, kardiyak ve pulmoner erken dönem komplikasyonları
Sistemik skleroz sine skleroderma	Cilt tutulumu yoktur	Nükleer ve sentromer proteinler	Raynaud fenomeni, tırnak yatağı kapiller anormallikleri ve PAH
Overlap sendromu	Başka bağ doku hastalıklarının özellikleri ile beraber	U1 RNP, PMScl, Ro ve La	Kas iskelet tutulumu Nadiren akciğer fibrozisi, renal kriz

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, U1 RNP: U1 ribonükleoprotein, PM-Scl: Polimiyozit- skleroderma

2.1.8. Klinik Bulgular

Diffüz SSc'de ciltte gerginlik ve kaşıntı, erken belirtilerdir. İnflamatuar eklem hastalığını taklit eden kas-iskelet ağrıları görülebilir. Alt ekstremitelerde kas güçsüzlüğü, yorgunluk da diffüz sistemik sklerozda erken dönemde görülebilmektedir. İştahsızlık ve gıda alımında azalmaya bağlı kilo kaybı ve eforla gelişen nefes darlığı da sık semptomlardandır(1).

2.1.8.1. Cilt tutulumu

Ciltte skleroz SSc' nin karakteristik özelliğidir ve ödematöz, enduratif ve atrofik olmak üzere 3 fazı vardır. İlk olarak parmaklarda ve ellerde, simetrik ve bilateral olarak görülür, parmaklardan distale doğru ilerler. Parmak ve ellerde ödem ve şişlik erken belirtilerdir. Ciltte elastikiyet kaybını takiben deri kalınlaşır ve sertleşir(skleroz). Vasküler iskemi ve hasara bağlı ağrılı ülserler parmak uçlarında görülebilir. SSc' de dudaklar dahil yüz etkilenir, zamanla gaga benzeri burun, dudakların incilmesi ve çekilmesi, ağız açıklığının azalması(mikrostomi) ve ağız çevresinde radyal çizgilenme ortaya çıkar. Yüzde telenjektaziler bulunur ve cilt kalınlaşıp sertleşir, ağız hareketleri azalır, hastada ifadesiz maske benzeri yüz görünümü izlenir(94).

Ciltte hipopigmente ve hiperpigmente alanlar(tuz-biber görünümü) ile ter bezleri ve yağ bezlerinin tıkanma görülür. Terleme azalması, cilt kuruluğuna neden olurken, kuruluk ilişkili de kaşıntı izlenir(105).

SSc cilt histolojisinde ciltte kalınlık artışı, sklerotik dermal kollajen demetleri subkutan dokuyu çevreler. Pilosebace ve ekrin bezler atrofiktir, az sayıda adiposit biriken kollajen nedeniyle seviye değiştirmiştir(106, 107).

Kalsinozis kutis, ciltte ve subkutan dokularda anormal kalsiyum birikimidir ve SSc'de distrofik tipte hastaların en az 1/4ünde görülmektedir ve tanı konulduktan 10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Parmaklarda veya dirsek, diz, iskial tuberositiler gibi basınç noktalarında subkutan nodül olarak ortaya çıkar.

Eller, üst ekstemite, diz veya proksimal alt ekstremitede sık görülmektedir(107, 108).

SSc'de ciltteki hastalık yayılımını ve derecesini değerlendirmede Modifiye Rodnan cilt skoru(mRSS) kullanılır. MRSS ile cilt kalınlığını ölçülür ve hastalığın erken dönemlerinde kötüleşirken, ilerleyen dönemlerinde düzelir. Güvenilir, geçerli ve çok merkezli klinik çalışmalarda uygulanabilir. Ciltte 17 farklı anatomik bölge palpasyonla değerlendirilir, etkilememiş cilt için 0, hafif kalınlaşma için 1, orta derecede kalınlaşma için 2 ve şiddetli kalınlaşma için 3 verilerek total skor hesaplanır(101).

2.1.8.2. Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni soğuğa, strese maruziyet sonrası ortaya çıkan epizodik vazospazm bozukluğudur. Parmaklarda, nadiren burun, dil ve kulaklarda solukluk(iskemi), siyanoz(hipoksi) ve hiperemi(reperfüzyon) şeklinde üç fazlı renk değişikliği ile karakterizedir. Endotel disfonksiyonu, artan vazokonstriksiyon ve azalan vazodilatasyon mekanizmada rol oynamaktadır(109, 110).

Sekonder RF, SSc başta olmak üzere otoimmün romatizmal hastalıklarda görülmektedir. ANA pozitifliği, tırnak kapiller yatağı anormallikleri, geç yaş başlangıcı ve şiddetli olması, RF'nin bağ doku hastalığına sekonder olabileceğinin düşündürmektedir(111). Vasküler hasar ve ilerleyici obliteratif mikroanjyopati patofizyolojide rol oynamaktadır.

RF, SSc'nin en yaygın ve erken belirtilerindendir ve hastaların yaklaşık %96'sını etkilemektedir(4, 112). İrreversible hasara, kalıcı doku iskemisine bağlı digital ülser ve gangrene neden olabilmektedir (113). Limitli SSc'de RF başlangıcından diğer semptomların ortaya çıkmasına kadar geçen süre daha uzunken, diffüz SSc'de RF cilt lezyonları ile yakın zamanda(önce veya sonra) ortaya çıkmaktadır(114, 115).

2.1.8.3. Dijital Ülser

SSc' de dijital ülserler(DÜ) ağrı ve hareket kısıtlılığına neden olmakta, hayat kalitesini düşürmektedir. Dijital ülserler %35-60 oranında görülmektedir ve erken hastalıkta bile iç organ tutulumu ve mortalite ile ilişkili değerlendirilmişlerdir. Vaskülopati ve dijital iskemi; enfeksiyon, gangren ve amputasyona neden olabilmektedir(116, 117). Dijital ülserasyonlar, diffüz hastalığı ve antitopoizomeraz I(anti-scl70) pozitifliği olanlarda daha erken dönemlerde görülmektedir(118).

2.1.8.4. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

SSc' de hastaların %90'dan fazlasında gis tutulumu hem limitli hem diffüz hastalıkta görülmektedir. Hastaların yarısı asemptomatiktir ve gastrointestinal sistemde ağızdan anüse kadar herhangi bir yer tutulabilir(119, 120). SSc'de gis disfonksiyonunun patofizyolojisinde, nöropati ve sonrasında gelişen fibrozis ile miyopatinin rol oynadığı düşünülmektedir(120). Anti-sentromer antikor ve RNA polimeraz III'e karşı gelişen antikor pozitifliğinde, gis

semptomları daha sık görülmektedir ve hastalığın erken dönemlerinde yüksek risk altındaki hastaları belirlemede yararlıdır(121).

Gastrointestinal sistemde en sık özefagus tutulumu görülmektedir. Özefagus düz kaslarında atrofi ve fibrozis nedeniyle, özefagus distalinde motilite bozukluğu meydana gelmektedir. Midede ekşime, kronik öksürük ve ses kısıklığı gastroözefagiyal reflü(GÖR) hastalığı ile ilişkili düşünülürken, disfaji, odinofaji ve göğüs ağrısı özefagus dismotilitesi ilişkili düşünülmemektedir(120, 122). Kronik GÖR ve rekürren mikroaspirasyonun, interstisyel Ac hastalığı gelişimi veya progresyonuna katkı sağladığı düşünülmemektedir(123).

2.1.8.5. Kalp Tutulumu

SSc'de kalp, etkilenen major organlardandır ve kardiyak tutulum genellikle kötü prognozla ilişkilidir. Direk miyokard tutulumu miyozit, kalp yetmezliği, kardiyak fibrozis, koroner arter hastalığı, ileti bozukluklarına neden olurken; indirek kardiyak tutulum sonucu diğer organlarda pulmoner arteriyel hipertansiyon ve renal krizde rol oynamaktadır. Primer miyokard tutulumunda tekrarlayan fokal iskemik hasarın, irreversible miyokardiyal fibrozise yol açtığı düşünülmemektedir. Pulmoner arteriyel hipertansiyon, kötü prognozla ilişkilidir ve SSc hastalarında interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili SSc-PAH; idiyopatik hastalara göre daha yüksek bir ölüm oranı ile ilişkilidir.

Kardiyak bozukluklar daha çok asemptomatiktir ve genellikle diffüz sistemik sklerozda görülmektedir. Ventriküler hacimlerin, fonksiyonun ve miyokard perfüzyonunun eş zamanlı ölçümü ile inflamasyon ve fibrozisin

değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme yarar sağlamaktadır(124-127).

2.1.8.6. Böbrek tutulumu

Ssc' de renal tutulum genellikle asemptomatiktir ve klinik sessiz olsa da hastaların %60-80'inde görülmektedir. Asemptomatik hastaların %50'sinde proteinüri, kreatinin yüksekliği veya hipertansiyon görülmektedir(128).

Skleroderma renal kriz(SRK), SSc hastalarının %2-15'ini etkileyen, nadir, ancak hayatı tehdit eden bir komplikasyondur. Erken, hızlı ilerleyen, yaygın cilt tutulumunun olduğu hastalarda, Raynaud dışı bir belirtinin başlangıcından sonraki ilk 3-5yıl içinde ortaya çıkmaktadır.

Erken(5 yıldan kısa süreli hastalık) diffüz SSc, hızlı ilerleyen cilt kalınlaşması, RNA polimeraz III antikor varlığı, son 6ayda 15mg/gün< steroid kullanımı SRK için risk faktörleridir. Akut, semptomatik hipertansiyon, hiperreninemi, azotemi, mikroanjyopatik hemolitik anemi ve böbrek yetmezliği görüldüğünde SRK düşünülmelidir(129-131).

2.1.8.7. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Kas-iskelet tutulumu, SSc'nin nadir ancak mortalite ve morbiditeye yol açan komplikasyonlarından. Kas atrofisi(sarkopeni), kas zayıflığı ve miyopatiye neden olabilmektedir(132). SSc'li hastalarda inflamatuvar miyopati, hastalığın kendi komplikasyonu veya SSc-overlap sendromları ilişkili değerlendirilmektedir(133).

SSc-ilişkili miyopati risk faktörleri diffüz kutanöz SSc, Afro-Amerikan ırk, erkek cinsiyet ve kısa hastalık süresidir. Topoizomeras I ve RNP otoantikor pozitiliği ve İAH olan erken diffüz SSc'li erkeklerde prognoz kötü seyretmektedir(134).

2.1.9. Tedavi

SSc'de hastalığın farklı spektrumlarına yönelik tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedaviler küratif değildir, tedavinin amacı; semptomları azaltmak ve hastalık progresyonunu engellemektir. SSc' de tedavi; tutulan organa, cilt tutulum yaygınlığına, klinik bulguların şiddetine göre düzenlenmektedir(40, 135).

2.1.9.1. Cilt Tutulumu Tedavisi

Diffüz SSc erken dönem cilt tutulumunda metotreksat(MTX) başlangıç tedavisi olarak hastalık başlangıcından sonraki 3yıl boyunca önerilmektedir. Yapılan iki randomize kontrollü çalışmada MTX, erken dScc' de cilt skorunda iyileşme sağlamıştır, ancak MTX'in iç organ tutulumuna etkisi net bilinmemektedir. MTX kullanımı sırasında karaciğer toksisitesi, pansitopeni, teratojenite ve indüklenen Ac hasarı açısından dikkatli olunmalıdır. Eşlik eden artrit, miyozit varlığında da tercih edilmektedir. Oral veya subkutan kullanımına, gis yan etkileri ve cilt tutulumuna göre karar verilmektedir. (136-139).

Mikofenolat mofetil(MMF), cilt tutulumuna eşlik eden akciğer tutulumunun olduğu dSSc'de daha sık kullanılmaktadır. MMF'in diffüz sklerrodermada cilt skorunu iyileştirdiğine dair çalışmalar mevcuttur(140, 141).

Siklofosfamid tedavisi, diğer tedavilere dirençli progresif cilt tutulumunda ve eşlik eden akciğer tutulumunda önemlidir, İAH progresyonunu engellemektedir. Azatiyopürin, akciğer tutulumu varlığında kullanılmamaktadır, ancak diğer tedavilere bağlı yan etki veya tedaviye yanıtızsızlık olduğunda tercih edilmektedir(138, 139, 142).

2.1.9.2. Raynaud Fenomeni Tedavisi

Primer RF’de genellikle farmakolojik tedavi gereksinimi yoktur, soğuğa maruziyetin engellenmesi, vücut ısının korunması, sigaranın bırakılması gibi genel yaşam tarzı önerileri yeterlidir. Sekonder RF’de genel yaşam tarzı önerilerinin yanısıra farmakolojik tedavi gereksinimi olmaktadır(143, 144).

SSc’de RF ilk basamak tedavisinde, kalsiyum kanal blokörleri nifedipin(30-180mg) ve amlodipin(5-20mg) kullanılmaktadır. Tedaviye düşük dozla başlanıp, yavaş artırılmalıdır(145). Hipotansiyon, baş dönmesi, baş ağrısı, ödem gibi yan etkileri mevcuttur. Yanıtızsız veya şiddetli RF olgularında fosfodiesteraz-5 inhibitörleri de atakların sıklığını ve şiddetini azaltmaya yardımcıdır. Yan etkileri vazomotor reaksiyon, miyalji, alerjik reaksiyon, burun tıkanıklığı, görme bozukluklarıdır. Vazodilatörlerin tolere edilemediği veya dirençli olgularda kanıt yetersizliğine rağmen fluoksetin de kullanılmaktadır. Prostaglandin analogu olan iloprostun, oral tedaviden sonra, intravenöz(iv) olarak şiddetli RF ataklarında kullanılması önerilmektedir. Oral iloprost, iv iloprost göre daha az etkilidir(101, 138, 143).

2.1.9.3. Dijital Ülser Tedavisi

DÜ’de enfeksiyon riski nedeniyle antibiyoterapi açısından değerlendirme yapılmalı, yeterli analjezi sağlanmalıdır(146). Dijital ülser tedavisinde intravenöz iloprost önerilmektedir, yeni dijital ülserlerin sayısını azaltmakta, ülser iyileşmesine katkı sağlamaktadır. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri de yara iyileşmesinde yararlı bulunmuştur. Kalsiyum kanal blokörleri, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri veya iloprost tedavisine rağmen multiple DÜ olan vakalarda, endotelin reseptör antagonisti olan bosentan etkili bulunmuştur. Bosentan yeni dijital ülser gelişimini azaltmaktadır(113, 116, 138).

2.1.9.4. Gastrointestinal Sistem Tedavisi

SSC’ de gis tutulumu yaygın komplikasyonlardan biridir(147). Fibrozis geliştikten sonra, dismotilite irreversible olacağından, gis tutulumu açısından risk altındaki hastaların erken teşhisi önem taşımaktadır. Gis tutulumu için hastalık modifiye edici tedaviler olmadığından, tedavi semptomatiktir ve asit baskılayıcı ajanlar, antibiyotikler ve prokinetik ajanlar kullanılmaktadır. Karyola başının yükseltilmesi, diyet yaklaşımları(kilo verme, sık ve az miktarlarda yeme, yatmadan önce yememe), sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmektedir(120, 148).

SSc ilişkili gastroözefagiyal reflü tedavisinde, özefagus ülserleri ve striktürlerinin önlenmesinde proton pompa inhibitörleri önerilmektedir. Azalmış intestinal absorpsiyona bağlı beslenme eksikliğine ve enfeksiyon riskinde artışa neden olduğundan dikkatli kullanılmalıdır. SSc ilişkili semptomatik motilite

bozukluklarında(disfaji, erken doyma, şikâyet), prokinetik ajanlar önerilmektedir(120).

2.1.9.5. Renal Kriz Tedavisi

Skleroderma renal kriz tedavisinde erken tanı; hipertansiyon, retinopati, pulmoner ödem gibi komplikasyonları önlemek ve sağkalım açısından önem taşımaktadır(149). Serum kreatininin 3mg/dl olması, erkek cinsiyet, antihipertansif tedavide gecikme, kan basıncı kontrolünün sağlanamaması, konjestif kalp yetmezliği, normotansif SRK ve böbrek biyopsisinde arteriolar fibrinoid nekroz, şiddetli glomerüler iskemik kollaps, şiddetli tübüler atrofi ve interstisyel fibroz bulguları; SRK için kötü prognoz faktörleridir(150). Yüksek doz steroid kullanmak da SRK için risk oluşturmaktadır(151).

SRK'de tedavinin temelini etkili kan basıncı kontrolü oluşturmaktadır. Anjiyotensin-konverting enzim(ACE) inhibitörleri hipertansiyon kontrolünde ilk basamakta kullanılmaktadır. ACE inhibitörleri ile kan basıncı kontrolünün sağlanamadığı durumlarda kalsiyum kanal blokörleri, diüretikler tedaviye eklenebilmektedir. ACE inhibitörleri profilaktik kullanımda önerilmemektedir(138, 152).

Plazma değişimi, anti-ADAMTS-13 antikoru ilişkili trombotik mikroanjyopatili SRK'de tedavi yöntemi olarak kullanılabilir. Kompleman aktivasyonu olan ve dirençli vakalarda vakalarda, C5 monoklonal antikor olarak eculizumab yarar sağlamaktadır(149, 153).

2.2. Sistemik Skleroz Akciğer Tutulumu

Akciğer, sistemik sklerozda sıklıkla etkilenen organlardandır. SSc'de akciğerde İAH ve pulmoner hipertansiyon görülür(154). Pulmoner hipertansiyon, kötü prognoz göstergesidir. Sağ kalp yetmezliğine yol açarak, yaşam kalitesini düşürmektedir(155). İAH, SSc'de görülen en sık akciğer tutulumu olup, %20-30 hastada progresif interstisyel akciğer hastalığı gelişmektedir(1). İAH patolojik olarak alveolit ve fibrozis ile karakterizedir. Alveolitte erken döneminde inflamasyon görülür ve başarılı tedavi yanıtı ile geri dönüşlü olduğu düşünülmektedir. Alveolit kademeli olarak fibrozise ilerler ve fibrozis pulmoner fonksiyonlarında restriksiyona, artmış morbiditeye neden olmaktadır ve geri dönüşsüzdür(156).

İnterstisyel akciğer hastalığı, hem limitli hem diffüz cilt tutulumunda görülebilmektedir, tutulumun derecesine bağlı olarak SSc'de önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir(154, 157). Avrupa sistemik skleroz kayıtlarının(EUSTAR) analizlerine göre, İAH diffüz SSc'de(%53), limitli SSc'ye(%35) göre daha sık görülmektedir ve daha kötü prognozla seyretmektedir(158). Pulmoner fibrozisin hastalığa bağlı mortalitenin %35'inden, genel mortalitenin %20'sinden sorumlu olduğu gösterilmiştir(3, 4). SSc'de İAH hastalık takibi sırasında veya immunsupresif ilaç kullanımı sonrasında ortaya çıkabilirken, hastalığın ilk prezentasyonu olarak erken dönemde de görülebilmektedir(142, 159). İAH prevalansı hastalığın seyri sırasında artmaktadır, ancak genellikle İAH başlangıcı, raynaud fenomeni dışındaki ilk bulgunun ortaya çıkmasından sonraki ilk 5 yıl

içinde olmaktadır ve SSc tanısından 15yıl sonra ortaya çıkması beklenmemektedir(160).

Diffüz kutanöz SSc, Afrikan-Amerikan etnik köken, yüksek cilt skoru ve anti-scl-70 antikor varlığı; İAH gelişimi veya progresyonu için risk faktörleridir. Serum kreatinin ve serum fosfokineaz yüksekliği, hipotiroidizm ve kardiyak tutulum da İAH gelişim riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur. Limitli SSc’de, diffüz SSc’nin aksine İAH gelişimi erken dönemde görülmez, daha ileri evrelerde ortaya çıkabilmektedir(161-165).

Akciğerdeki kronik mikrohasarlar, epitel ve endotel hücre hasarı sonucu akciğer mikromimarisi bozulur. Doğal ve edinsel bağışıklığın aktivasyonu ile fibroblastlar aktive olarak, miyofibroblastlara farklılaşmakta ve ekstraselüler matriks birikimi ve fibroziste rol oynamaktadır. Apoptoza dirençli miyofibroblastlar, İAH’da fibrozis oranı ve yaygınlığı açısından belirleyici olmaktadır. TGF- β , makrofaj ve diğer immun hücrelerin aktivasyonuna ve fibrozise neden olmaktadır. Th2 hücrelerden salınan IL-4 ve IL-13 ve akciğerde artan trombin de hasar ve fibrozis gelişimine katkı sağlamaktadır(161, 166). Erken dönemde interstisyel ödem ve inflamasyonla fibroblast proliferasyonu nedeniyle nötrofil, eozinofil ve makrofaj birikimi olmaktadır(167).

2.2.1. Klinik

SSc-İAH gelişimi riski, hastalığın ilk yıllarında daha belirgin olduğundan, hastaların klinik olarak takibi sırasında spirometri, DLCO, 6 dakika yürüme testi gibi solunum fonksiyon testleri(SFT) erken tanı ve progresyonda yararlıdır.

Hastalarda azalmış FVC ve DLCO ile restriktif patern saptanmaktadır, ancak FVC normalken HRCT bulguları olabildiğinden veya DLCO düşüşü pulmoner hipertansiyonda da görülebildiğinden, SFT tek başına spesifik ve yeterli olmamaktadır(159, 168-170). HRCT, yıllık rutin takipte gerekli görülmemekte, SFT’de parametrelerde düşüş meydana geldiğinde progresif İAH’nı değerlendirmede kullanılmaktadır.

SSc’de İAH çok çeşitli klinik gösterebilmektedir, bazı hastalarda akciğerde fonksiyon kaybı yavaş ilerlerken, bazı hastalarda da İAH hastalık tanısından hemen sonra ortaya çıkabilmektedir(171). Diğer otoimmün hastalıklara göre SSc’de İAH gelişimi daha sık görülmektedir. İleri yaş, erkek cinsiyet, HRCT’de yaygın hastalık, düşük FVC ve DLCO; SSc yaşam süresinde önemli prognostik belirleyicilerdir(162, 172, 173).

SSc hastalarında %80’e varabilen oranda akciğer fibrozisi görülürken, %25-30’unda progresif İAH gelişmektedir(1).

OMERACT grubu, progresif İAH’nı FVC’de rölatif %10’dan fazla düşüş veya bazal FVC’de rölatif %5-9 düşüş ve DLCO’da rölatif %15’ten fazla düşüş olarak tanımlanmaktadır(174). Amerikan Toraks Derneği(ATS), European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society ve Asociacion Latinoamericana de Torax kılavuzlarında ise progresif pulmoner fibrozis tanımı güncellenmiştir. İAH olanlarda hastalar alternatif bir açıklama olmaksızın son 1 yıl içinde klinikte respiratuvar semptomlarda kötüleşme, fizyolojik olarak hastalık progresyonu(1 yıl içinde veya takipte FVC’de $\geq$ %5’ten fazla düşüş ve/veya 1 yıl içinde veya takipte

DLCO'da $\geq$ %10'dan fazla düşüş) ve radyolojik olarak hastalık progresyonu(bunlardan bir veya fazlası; traksiyon bronşiektazisi ve bronşiolektazi şiddeti ve yaygınlığında artış, traksiyon bronşiektazisi ile beraber yeni buzlu cam opasitesi, yeni retikülasyon, retikülasyon kabalığının şiddeti ve yaygınlığında artış, yeni veya artmış bal peteği, artmış lobar hacim kaybı) kriterlerinden en az ikisinin ortaya çıkması progresif pulmoner fibrozis olarak değerlendirilmektedir(175).

İAH erken dönemde sıklıkla asemptomatiktir. En sık görülen semptomlar yorgunluk, efor dispnesi ve kuru öksürüktür. Dispne, akciğer kompliyansında azalma ve fibrozis gelişimine bağlıdır(2). Radyolojik olarak ciddi derecede fibrozis geliştikten sonra ortaya çıkmaktadır. Akciğer bazalinde bibaziller ince krepitan raller tespit edildiğinde, HRCT açısından değerlendirilme yapılmalıdır (93, 176).

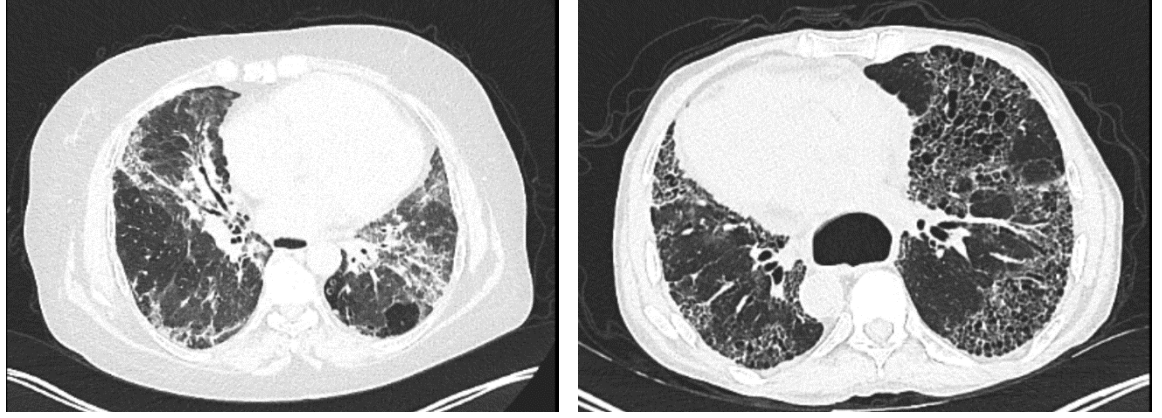
2.2.2. Radyolojik Bulgular

İAH görülen SSc hastaların %60'ında HRCT'de radyolojik spesifik paternler izlenmektedir(170, 177). SSc ilişkili İAH'da HRCT paternleri, idiopatik interstisyel pnömonilerin histopatolojik paternlerini yansıtmaktadır. HRCT, interstisyel tutulumun erken bulgularını yüksek oranda yakalamaktadır(178). SSC'de İAH, büyük oranda buzlu cam opasiteleri ile ilişkili bulunmuştur ve IPF'ye göre daha sınırlıdır(179). İAH'da erken dönemde buzlu cam, inflamasyon ve alveoliti gösterirken; hastalık ilerledikçe bal peteği, traksiyon bronşiektazisi gelişmektedir(180). Buzlu cam opasitelerinin İAH'de

fibrozisin ilk basamağı olduğu ve bu aşamada tedavinin değ erlendirilmesi önerilmekte(181), bal peteğ i daha kötü prognoz ile iliş kilendirilmektedir(182).

NSIP(non-spesifik interstisyel pnömoni) paterni, HRCT’de ve akciğer biyopsisinde histopatolojik olarak en sık karşı laşı lan paterndir. NSIP’de buzlu cam opasiteleri, bibaziller periferik yerleş im göstermektedir. Alt lobların arka segmentlerinde erken dönemde, HRCT’de yoğunluk artışı iliş kili subplevral hilal görölmektedir. İ lerleyen dönemde retiköler görünü m ve traksiyon bronşiektazisine bağ lı hacim kaybı izlenirken, bal peteğ i görünü mü nadirdir(125, 159, 183, 184). . İ nflamasyon ve fibrosis oranlarına göre NSIP fibrotik ve sellöler olmak üzere subtiplere ayrılmaktadır(185).

UIP(usual interstisyel pnömoni) paterni HRCT’de fibrotik NSIP ile karış abilmektedir. UIP paterninde traksiyon bronşiektazisi ile iliş kili bibaziller retiköler opasiteler ve subplevral yerleşimli mikrokist kümeler oluşturan bal peteğ i görünü mü izlenmektedir. Buzlu cam alanları izlenmekle beraber retiköler opasitelere göre daha az görölmektedir(183, 186). LIP(lenfosittik interstisyel pnömoni) paterni daha sıklıkla bağ doku hastalıkları dahil olmak üzere sistemik otoimmünite iliş kilidir ve nadiren idiyopatik olabilmektedir(187)(Ş ekil 1).



Şekil 1. A. NSIP(non-spesifik interstisyel pnömoni) paterni B. UIP(usual interstisyel pnömoni) paterni

Hastalık yaygınlığı ve tutulum derecesini belirlemede çeşitli evreleme skorları ortaya atılmıştır. Buzlucam: 1 puan, plevral düzensizlik: 2 puan, septal /subplevral çizgilenme: 3 puan, balpeteği: 4 puan, subplevral kistler: 5 puan olarak değerlendirildiği Warrick ve arkadaşlarının skorlamasında tutulum ciddiyeti hesaplanmıştır(188). Kazerooni ve arkadaşlarının geliştirdiği semikuantatif ölçüm ile buzlu cam, yapısal mimaride bozulma, traksiyon bronşiektazisi ve bal peteği görünümü ise hastalık yaygınlığını değerlendirmede kullanılmaktadır(189). SLS I'de, buzlu cam opasitesi, fibrozis, bal peteği ve amfizemin değerlendirildiği Likert skalası(0 =yok, 1 = 1–25 %, 2 = 26–50 %, 3 = 51–75 %, and 4 = 76–100 %) ile hastalık yaygınlığı değerlendirilmiştir(142). Goh' un sınıflaması ile SFT ve HRCT entegre olarak değerlendirilmekte, yaygın(HRCT'de %20 ve üzerinde hastalık yaygınlığı veya HRCT'de %10-20 yaygınlık ve FVC beklenenin %70'inin altında) ve limitli(HRCT'de hastalık yaygınlığı %20'den az veya HRCT'de %10-20 yaygınlık ve beklenenin %70'i ve

üzerinde FVC) değerlendirilmektedir. Yaygın hastalık mortalite için güçlü ve önemli bir belirleyicidir(190).

2.2.3. Solunum Fonksiyon Testleri

İAH tutulumunda erken dönemde duyarlıdır, radyolojik bulgu saptanmadan erken dönemde akciğerde patoloji varlığını işaret etmektedir ve SFT normal ise akciğer tutulumu açısından risk daha düşüktür(191, 192).

En sık görülen patern restriktiftir ve akciğer kompliyansının FVC'ye göre daha çok düşme eğiliminde olduğu öne sürülmüştür(193). FVC'de görülen azalma ise prognoz ve tedavi yanıtı ilişkilidir. DLCO'da düşüş SFT'de görülen ilk bulgu olabilmektedir(142, 178, 180). Sadece DLCO düşüşü %70 görülmektedir ve akciğer tutulumu açısından önemlidir(184).

2.2.4. Tedavi

Tedavi klinik olarak dispne semptomları olan ve yaygın akciğer tutulumu olan, takiplerde progresyon gelişen hastalara verilmektedir.

İAH'da progresif hastalıkta siklofosfamid kullanımı önerilmektedir. Siklofosfamidin bazı çalışmalarda FVC düşüşünü yavaşlattığı gözlenirken, tüm çalışmalarda akciğer fonksiyonlarında düzelme sağladığı gösterilememiştir(194, 195). 158 hastanın takip edildiği randomize kontrollü SLS(Scleroderma Lung Study) I çalışmasında siklofosfamid plasebo ile karşılaştırıldığında DLCO değişikliği anlamlı değilken; FVC, total akciğer kapasitesi ve dispnede anlamlı fark bildirilmiştir(142). Yapılan diğer bir randomize kontrol çalışma olan

FAST(the Fibrosing Alveolitis in Scleroderma Trial) çalışmasında siklofosfamid ile akciğer parametrelerinde farklılık izlenmezken FVC ve akut alevlenme olmaması açısından anlamlı farklılık izlenmiştir(196). Yan etkileri nedeniyle hasta tolerabilitesine ve klinik yanıtı göre değerlendirme yapılarak kullanması tavsiye edilmektedir(138, 142, 159).

Mikofenolat mofetil(MMF) daha iyi tolere edilebilmesi ve yan etkilerinin siklofosfamide göre daha az olması nedeniyle, İAH'da tercih edilmektedir. Omair ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada MMF'in gastrointestinal yan etkilerine rağmen İAH progresyonunu yavaşlatmada veya hastalığı stabilize etmede ve cilt tutulumunda kullanılabileceği ifade edilmiştir(197). SLS II çalışmasında MMF ve siklofosfamid arasında FVC açısından anlamlı fark saptanmamış, etkinlikleri benzer izlenmiştir(198). MMF, SSc-İAH hastalığında başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir(138, 199).

Azatiyopirin FVC ve DLCO değerlerinde kötüleşme ile ilişkili bulunmuş ve ilk basamak tedavide önerilmemektedir(200). Kortikosteroidler tek başlarına tedavide yararlı değilken, diğer immunsupresiflerle kombine kullanıldıklarında antiinflamatuvar etkilerinden dolayı yarar sağlamaktadır(176). Rituksimab tedavisi ise FVC, DLCO açısından iyileşme ilişkili bulunmuş ve cilt üzerinde de yarar sağladığı iddia edilmiştir(201).

Tocilizumab çalışmasında primer sonlanım noktası olan cilt kalınlaşmasının tedavisinde anlamlı farklılık saptanmamakla birlikte erken ve orta şiddetli interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda FVC üzerinde anlamlı fark

gösterilmiştir. Tocilizumab, FDA tarafından erken SSc-İAH hastalığı tedavisinde onaylanmıştır ve alternatif tedavi seçeneği olarak kullanılabilir. Nintedanib ve pirfenidonun da antifibrotik tedavide İAH’nda etkinliği gösterilmiştir(202).

2.3. Biyomarkerlar

SSc tanı ve prognoz için kullanılan otoantikorlar dışında, biyomarkerlar hastalık tanı, takip ve hastalık aktivitesinde kullanılmaktadır(203).

2.3.1. Sürfaktan-D(SP-D)

Pulmoner sürfaktan, fosfolipid ve proteinlerden oluşan multimoleküler komplekstir. Sürfaktan-D(SP-D), C-tip lektin ailesinden 43kd moleküler ağırlığındahidrofilik bir kollajen glikoproteindir. Akciğerde alveolar tip2 epitel hücreleri ve non-siliyer bronşolar(Clara) hücreleri tarafından sentezlenir ve sekrete edilir(5). Akciğerde Clara hücreleri, tip 2 epitel hücreleri, trakeobronşiyal seröz bezler ve goblet hücrelerinde bulunmalarının yanı sıra, akciğer dışı dokularda üretilmekte ve dolaşıma da katılmaktadır(204, 205). Akciğerde doğal bağışıklık ve pulmoner sürfaktan düzeylerinin regülasyonunda rol oynarken, ölmekte olan konak hücrelerin ve mikroorganizmaların agregasyonu ve fagositozunu sağlar. Ekstrapulmoner dokularda da fosfolipid homeostazında yer aldığı düşünülmektedir(206).

SP-D ekspresyonu epigenetik alel spesifik olarak akciğer dışında gelişimsel olarak düzenlenir(207). SP-D genetik varyantlarının romatoid artrit(RA), sistemik lupus eritematozus(SLE), tip2 diyabetes mellitus ve obezite

gibi hastalıklar için risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür(208-210). Fetal akciğerlerde yapılan in vitro ve in vivo çalışmalarda, SP-D düzeyinin maternal steroid tedavisi ile doğumdan yaşama kadar artış gösterdiği bilinmektedir. Akciğer epitel hücrelerinde artan SP-D ekspresyonu ile fetal akciğer maturasyonu gerçekleşmektedir(211, 212). Östrojen ve östrojenle birlikte verilen progesteron tedavisinin de farelerde SP-D ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir(213).

SP-D, mikroorganizmalar tarafından eksprese edilen yüzey yapılarına bağlanarak konak savunmasında rol oynar. Lipopolisakkaritler aracılığıyla gram negatif bakterilere bağlanır, hemagglütinini inhibe eder, influenza A virüsü aglütine eder. Influenza A, Aspergillus, Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas aeruginosa gibi viral, bakteriyel ve fungal patojenlere karşı rol oynadığı bilinmektedir(214-219). Holmskov ve arkadaşları tarafından alveolar makrofaj hücresi yüzeyinden SP-D reseptörü olduğu düşünülen SP-D bağlayıcı proteini izole edilmiştir(220). Fare deneylerinde, SP-D'nin sürfaktan homeostazı, pulmoner inflamasyon, remodellingte rol oynadığı; SP-D eksikliği olan farelerde alveolar makrofaj aktivasyonu supresyonu olmaması nedeniyle de ağır amfizem ve akciğerde fibrozis geliştiği gösterilmiştir(221, 222).

Enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) yöntemi ile hem BAL hem serumda SP-D ölçülebilmekte ve ortalama değerleri çeşitlilik göstermektedir(223, 224). Sorensen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Kafkas ırkında cinsiyet, yaş, adiposite ve sigara kullanımı ile SP-D düzeylerinin ilişki olduğu öne sürülmüştür. SP-D serum seviyeleri sağlıklı bireylerde 0.2 to 5.2 µg/ml arasında değişkenlik göstermiş, çocuklarda ortalama

0,7 µg/ml seviyesinde iken, erişkinlerde 1,1 µg/ml izlenmiştir(225). BioVendor ticari SP-D testinde ise kontrol grubunda SP-D değerleri 0.04–0.1 µg/ml arasında ölçülmüştür(226). Danimarkalılarda da yaşın SP-D düzeylerinde etkili olduğu öne sürülürken yapılan diğer çalışmalar sonucunda etnik köken veya yaş ile ilişkisinin olmadığı düşünülmektedir(206, 227, 228). Betsuyaku ve arkadaşları tarafından sigara ve yaşın SP-D üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, tek başına yaşın SP-D üzerine etkisi olmadığı öne sürülürken, orta-ileri yaş sigara içenlerin akciğer bronkoalveolar lavajında(BAL) SP-D seviyeleri düşük bulunmuştur(229). Benzer şekilde sigara içen hastalarda SP-D ile FEV1, FVC arasında negatif korelasyon izlenmiştir(230, 231). Akciğerde solunum yolunda sentezlenen SP-D, akut ve kronik akciğer hasarı ile kan-hava bariyeri bütünlüğünün bozulması sonucu kan dolaşımına sızmaktadır(232, 233). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH), astım gibi hastalıklarda da yaş ve SP-D arasında ilişki gösterilememiştir(234, 235).

SP-D seviyeleri farklı akciğer hastalıklarında da çeşitlilik göstermektedir. Kistik fibrozisli çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada hem kistik fibrozisli hem akut akciğer enfeksiyonu olan çocuklarda BAL SP-D seviyesi kontrol gruba göre yüksek bulunurken, kistik fibrozisli hastalarda yapılan bir diğer çalışmada SP-D'nin BAL seviyesi, BAL'da bakteri saptanan hastalarda, bakteri saptanmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek izlenmiştir(236, 237). Serum SP-D düzeyleri de FEV1 ve FVC değerleri ile negatif korelasyon göstermektedir(238). Koah hastalarında sigara içen ve içmeyen kontrollere göre BAL'da SP-D seviyesi düşük izlenirken, serum SP-D seviyesi sigara içmeyenlere göre yüksek

izlenmiştir(239). KOAH hastalık aktivitesini saptamada akut alevlenmede, stabil KOAH hastalarına göre serum SP-D seviyelerinin arttığı, deksametazon tedavisinin SP-D mRNA uyarılması ile SP-D ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir(240, 241). Akiki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada serum SP-D seviyesi KOAH hastalarında hastalık ile ilişkili ve astım hastalarına göre yüksek kaydedilmiş, ancak FEV1 ve FEV1/FVC ile ilişkisi saptanmamıştır(242). Buna karşılık Ju ve arkadaşlarının çalışmasında BODE(body-mass index, hava yolu obstrüksiyonu, dispne, egzersiz) indeksi ve FEV1 ile SP-D arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(243). Bu çalışmaların ışığında serum SP-D, KOAH riski altında olanların erken tanısında spirometre değerlerini destekleyici olarak öngörülmüştür(231). Astım hastalarında da allerji varlığında geç astım yanıtını öngören bir faktör olarak değerlendirilmiştir(244).

SP-D'nin akciğer dışı dokularla, gastrointestinal sistem, deri, böbrek ve büyük damarlarla(245-247) ilişkisi de çalışmalarda incelenmiştir. In vitro çalışmalarda SP-D, farelerde proatorojenik olarak değerlendirilmiş, SP-D eksikliğinin farelerde ateroskleroza karşı koruyucu olduğu gösterilirken, SP-D eksikliği artan obezite ve vücut kitle indeksi ile ilişkilendirilmiştir. KOAH ve alerjik astım hastalarında eksojen SP-D tedavisinin inflamasyonu azaltmada yararlı olabileceği öne sürülmüş, ancak dolaşımdaki lipoprotein seviyelerini etkileyerek ateroskleroz açısından zararlı olabileceği anlaşılmıştır(206, 248-250). SP-D ile akut respiratuvar distres sendromu(ARDS) ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, ölen hastalarda SP-D'nin BAL seviyelerinin düşük olduğu, akciğerde ağır epital hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(251). ARDS'de de hastalık ile

ilişkili anlamlı bir marker olduğu sonucuna varmışlardır(252). SP-D, NISP ve UIP paterni gösteren İAH'nın değerlendirildiği bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre anlamlı artmış bulunmuştur(253).

İdiyopatik pulmoner fibrozis(IPF) ve bağ doku hastalığı ilişkili interstisyel pnömonide, SP-D seviyesi BAL'da düşük izlenirken, serumda kontrollere göre artmıştır(223). Chiba ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SP-D seviyesi sağlıklı kontrollerde serumda bir miktar artmışken(49 ± 24 ng/mL), IPF'de kontrollere göre anlamlı yüksek(303 ± 220 ng/mL) bulunmuştur(254). Takahashi ve arkadaşlarının çalışmasında IPF hastalarında SP-D, HRCT'de bal peteğinden ziyade daha reversible bir değişiklik olan buzlu cam dansitesi ile ilişkili bulunmuş, serum SP-D değerleri ile total akciğer kapasitesi ve vital kapasite arasında ters korelasyon gösterilmiştir. SP-D seviyesi yüksek olanlarda hastalık yaygınlığı ve mortalite yüksek izlenmiştir(9). Yine başka bir çalışmada IPF hastalarında SP-D, aktif hastalıkta stabil hastalığa göre yüksek bulunmuş, SP-D'nin hastalık aktivitesi ve mortaliteyi öngörmede kullanılabileceği öne sürülmüştür(255). Glukokortikoid tedavisi ile IPF hastalarında serum SP-D seviyelerinin düştüğü görülürken, bağ doku hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığında hastalık alevlenmesi ile serum SP-D seviyesi artış göstermiştir(223, 256). Yapılan bir faz 3 çalışmasında da tedavi sonrası SP-D seviyesinin düşmesi, Ikeda ve arkadaşları tarafından IPF'de tedavi yanıtı değerlendirmede kullanılmıştır(257). Bu çalışmaların aksine, serum SP-D'nin IPF'de kollagen vasküler hastalık ilişkili İAH'na göre anlamlı yüksek bulunduğu çalışmalar

sonucunda, SP-D, IPF'yi, IPF dışı nedenlere bağlı interstisyel akciğer hasarından ayırmada kullanılabileceği öne sürülmüştür(258, 259).

SP-D, bağ doku hastalığı ilişkili İAH'da da değerlendirilmiş, Ohnishi ve arkadaşlarının çalışmasında IPF ve bağ doku hastalığı ilişkili İAH'da SP-D cut-off değeri 116ng/ml olarak rapor edilmiştir(259). SP-D seviyesi, bağ doku hastalığı ilişkili akciğer tutulumu olanlarda anlamlı yüksek izlenirken, aktif akciğer hastalığında da hastalık aktivitesi ile de ilişkili değerlendirilmiştir(260, 261). Romatoid artrit(RA) ilişkili interstisyel akciğer hastalığında 219ng/ml cut-off olarak alındığında, SP-D %94,2 sensitivite, %90 spesifite gösterdiği, İAH olanlarda değer daha yüksek izlenmiştir(262). SP-D aktif interstiyel pnömonisi olan PM ve DM hastalarının %46sında tanı anında normal bulunabilirken, takipte yükseldiği, tedavi sonrası düştüğü gösterilmiş ve yüksek değerler kötü prognozla ilişkili bulunmuştur(263). Hanaoka ve arkadaşları ise SP-D'nin PM ve DM ilişkili İAH hastalığında erken dönemde değil, ama uzun vadede hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde yararlı olduğunu öne sürmüşlerdir(264). Polimiyozit(PM), dermatomiyozit(DM) ve SSc ilişkili İAH'da, SP-D hem anlamlı olarak yüksek bulunmuş hem de FVC ve DLCO ile negatif korelasyon gösterdiği ortaya koyulmuştur(10, 265).

SP-D serum düzeylerinin SSc'de; sağlıklı kontrollerin yanı sıra, diğer bağ doku hastalıklarına göre de anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir. Diffüz kutanöz SSc hastalarında ve anti-scl 70 pozitifliğinde SP-D anlamlı yüksek izlenmiştir(10-12, 266, 267). SP-D, SSc' de erken dönemde pulmoner fibrozis ve İAH varlığını göstermede yararlıdır(12, 156, 268). İAH'da hastalık aktivitesi ile

de ilişkili bulunmuş, fibrozis derecesi, FVC ve DLCO ile anlamlı korelasyon ortaya konulmuştur(11, 266). Grosicka ve arkadaşlarının yaptığı SSc çalışmasında SP-D, hem DLCO hem de HRCT’de bal peteği ve buzlu cam ile korelasyon göstermiştir(12). Hant ve arkadaşlarının çalışmasında ise HRCT’de buzlu cam dansitesi ve total fibrozis skoru ile anlamlı ilişkisi gösterilmiş, maksimum buzlu cam skoru açısından anlamlı ilişki gösterilememiştir. Aynı çalışmada İAH tutulumu olanlarda SP-D ile DLCO ve FVC arasında negatif korelasyon gösterilmiştir(267). Başka bir çalışmada ise DLCO ile SP-D arasında korelasyon izlenirken ne buzlu cam dansitesi oranı ne de FVC ile SP-D ilişkili bulunmamıştır(10). Rituximab yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada, SP-D düzeyleri tedavi sonrası azalmış ve FVC ile korelasyon göstermiştir(269). SP-D, SSc-İAH için hem erken tanı, hastalık seyri ve aktivitesinin değerlendirilmesinde, hem de tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılmaktadır.

2.3.2. Krebs Von Den Lungen-6(KL-6)

KL-6, tip2 alveolar epitel hücrelerinden ve bronşiyolar epitel hücrelerden eksprese edilen yüksek molekül ağırlıklı müsin benzeri bir glikoproteindir(6). Normal akciğerlerde fibroblast stimülasyonunda ve apoptoz inhibisyonunda yer almakta ve bunun SSc patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Epitel hasarında ve hücre rejenerasyonunda KL-6 üretimi artmaktadır. Epitel hasarı sonucu alveolo-kapiller membran geçirgenlik artışı ile serum seviyelerinde artış meydana gelmektedir(270-272). Gebeliğin ilk haftalarında da prematüre akciğerde eksprese edilir ve ekspresyonu akciğer olgunlaşmasından sonra da devam etmektedir(273, 274). KL-6 seviyesi, farklı hastalıklarda hem serum hem BAL’da

artış göstermektedir(275, 276). KL-6'nın akciğer fibroblastları üzerinde profibrotik ve antipitotik etkilerinin gösterilmesi(277) ve benign akciğer hastalıklarında anlamlı artış göstermemesi nedeniyle, İAH için biyomarker olarak kullanılabileceği düşünülmüştür(6). KL-6'nın alveolar epitel hassarını ve proliferasyonun İAH'ndaki rolünü yansıttığı düşünülmektedir. İnterstisyel pnömoni, akciğer adenokanser, radyasyon pnömonisi, ARDS, pulmoner alveolar proteinozis, ilaç ilişkili pnömoni, IPF, sarkoidoz ve bağ doku hastalığı ilişkili İAH'da KL-6'nın; İAH gelişimi ve aktivitesini izlemede kullanılabileceği gösterilmiştir(271, 276, 278-284). UIP ve NSIP paterni gösteren İAH ve KL-6 ilişkisinin incelendiği bir çalışmada KL-6, UIP ve NSIP paterni gösteren İAH'da sağlıklı kontrollere göre anlamlı artmış, benzer şekilde NSIP paterni gösteren İAH'nda KL-6 diffüz panbronşiolite göre artmış izlenmiştir(253).

IPF'de KL-6 düzeyleri, bakteriyel pnömoni hastaları ve sağlıklı kontrollere göre serumda artmıştır(285). IPF'de KL-6 cut-off değeri>1000U/ml olan hastalarda prognoz ve sağkalım açısından anlamlı bulunmuştur(286). Satoh ve arkadaşlarının IPF ve bağ doku hastalığı ilişkili İAH ile yaptığı, HRCT'de UIP patern gösteren hastaların daha fazla olduğu bir çalışmada, başlangıç KL-6 seviyelerinin ve 1000U/ml'nin üzerindeki değerlerin hastalık prognozu ve mortalite açısından anlamlı olduğu gösterilmiştir(287). IPF hastalarında takipte değişen DLCO ve FVC oranları ile KL-6 arasında anlamlı ilişki saptanmış, ani KL-6 yüksekliğinin prognoz ve mortaliteyi öngörebileceği öne sürülmüştür(288, 289). Yüksek doz kortikosteroid sonrası azalan ve akut alevlenmelerde artan KL-6 seviyeleri, akut alevlenme ve tedavi yanıtında da kullanılabileceğini ortaya

koyulmuştur(282, 290). KL-6 için 465 U/ml cut off kabul edildiğinde, sensitivite ve spesifitenin %93,9 ve %96,3 olarak izlendiği bir çalışmada, KL-6'nin SP-D'ye göre İAH için daha tanısıl olduğunun ortaya koyulmuştur. Aynı çalışmada ve benzer olarak Yokoyama ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, IPF ve bağ doku hastalığı ilişkili İAH arasında KL-6 için anlamlı fark saptanmamıştır(259, 291).

Bağ doku ilişkili İAH'da KL-6, sağlıklı kontrollere ve İAH tutulumu olmayan bağ doku hastalığı olan gruba göre yüksek izlenmiş, hem İAH tanısında hem de aktif hastalık tutulumunda anlamlı fark izlenmiştir(259, 260, 292). Bağ doku hastalığı ilişkili İAH hastalarında yapılan bir çalışmada, KL-6 serum düzeyi 500U/ml'nin üzerinde İAH varlığı için anlamlı iken, 1000U/ml'nin üzerindeki değerler aktif hastalık için anlamlı bulunmuştur(293). Bağ doku hastalığı ilişkili İAH'da hastalık şiddeti ile ilişkili saptanmış, DLCO ve FVC ile negatif korelasyon göstermiştir(294). Ma ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık şiddeti ile ilişkisi gösterilirken DLCO ile negatif korelasyon izlenmiş, siklofosfamid sonrası KL-6 değerlerinde düşme görülmüştür(295). KL-6'nın, tedavi yanıtının değerlendirilmesinde de bağ doku hastalığı ilişkili İAH'da kullanılabileceği ortaya koyulmuştur(296).

RA ilişkili İAH'da KL-6, İAH varlığında anlamlı yüksek ve fibrozis ile ilişkili iken, eritrosit sedimentasyon hızı(ESH), C-reaktif protein(CRP) ve FVC arasında ilişki saptanmamıştır(297, 298). PM/DM'de KL-6, İAH olanlarda, olmayanlara göre yüksek izlenmiş, İAH tanısı, progresyonu ve hastalık aktivitesinde uzun dönemde daha anlamlı bulunmuştur(264, 299-301). DLCO ve

FVC ile ilişkisi gösterilmiştir(300, 301). Tedavi başlangıcından 4hafta sonra devam eden KL-6 yüksekliği, kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir(263).

KL-6'nın SSc'de de, sağlıklı kontrollere göre arttığı gösterilmiş(13, 302, 303); SSc-İAH'nda da akciğer tutulumu olmayanlara göre yüksek saptanmış; İAH açısından tanısal olarak değerlendirilmiştir(267, 304). Benyamine ve arkadaşlarının çalışmasında hem İAH olan SSc hastalarında yüksek saptanmış, hem de FVC ve DLCO ile KL-6 arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. KL-6 ile FVC ve DLCO arasında korelasyonun gösterildiği çalışmaların yanında(14, 305), Hant ve arkadaşlarının çalışmasında FVC ile ilişki gösterilmemişken, DLCO ile ilişki saptanmıştır(267). Başka bir çalışmada; KL-6'nın diffüz SSc'de, limitli SSc'ye göre arttığı gösterilmiş, pulmoner fibroziste aktivite ile ilişkisi gösterilememiştir(270). Okada ve arkadaşlarının çalışmasında ise KL-6 seri ölçümleri, siklofosfamid tedavisi yanıt değerlendirilmesinde kullanılmış, tedavi sonrası KL-6 değerlerinde düşme saptanmıştır(296). KL-6; Bonella ve arkadaşlarının çalışmasında MRSS ile ilişkili saptanırken(305); Kumanovics ve arkadaşları KL-6'yı anti-scl70 pozitif hastalarda yüksek bulmuşlar, ancak MRSS ile korelasyonunu saptamamışlardır(10). KL-6 SSc-İAH'nda tanı ve hastalık aktivitesinde kullanılmakta; tedavi izleminde ve İAH değerlendirilmesinde yararlı bir marker olarak ortaya konmaktadır.

2.3.3. Peroksiredoksin-4(PRDX-4)

Hücrel antioksidan enzimlerin nükleik asit, protein ve lipitler üzerinde; süperoksit radikal anyon, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri gibi reaktif

oksijen radikallerine karşı koruyucu etkileri olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bu antioksidan mekanizmaların içinde peroksiredoksinler; peroksitleri azaltmada primer rol ve öneme sahiptir. Peroksiredoksinler 1990'lara kadar bir enzim grubu olarak keşfedilmemişken, artık major peroksidazlar olarak bilinmektedir. Thiol spesifik antioksidanlar olarak peroksiredoksinler; tioredoksin, tioredoksin redüktaz ve NADPH'dan sağlanan hidrojenler ile; hidrojen peroksit ve alkil peroksidazı azaltmaktadır(306-309).

Peroksiredoksin(PRDX) ailesinde memelilerde; yüksek moleküler benzerlikte özelliklere sahip 6 izoform bulunmaktadır. PRDX izoformları arasında PRDX-4, potansiyel salgı sinyalinde rol oynadığı düşünülen bir N-terminal dizisine sahip olma bakımından tektir ve PRDX ailesinde intraselüler alanın yanı sıra, ekstraselüler alanda da bulunabilen tek peroksiredoksindir. PRDX-4'in tioredoksin ve glutatyon bağımlı peroksidaz aktivitesi in vitro olarak gösterilmiştir(7, 310, 311).

PRDX-4 tek hücreli mikroorganizmalarda bulunmamaktadır ve çok hücreli mikroorganizmalarda hücreler arası iletişim sonucu salgılan ürünler sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir(312, 313). Pankreas dokusunda da abondan artışı, endokrin ve ekzokrin protein salgısı açısından kritik bir dokuda, gösterilmiştir. Farelerde PRDX-4'ün transgenik ekspresyonunun oksidatif stresi ve sitokinleri baskılayarak, yüksek doz streptozosin ile indüklenen diyabete karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir(314). İnsülin salgılayan hücrelerdeki fazla PRDX-4 ekspresyonu, insülin sentez ve salgısını artırmaktadır(315). Aterosklerozda da; stabil olmayan plakların formasyonu ile oksidatif hasar ve apoptoz supresyonu ile farelerde

antiaterojenik olarak değerlendirilmiştir(316). Ateroskleroz ile nonalkolik karaciğer hastalığında da kritik role sahip olabileceği düşünülmüştür(317).

PRDX-4, sağlıklı ve hasta bireylerde serumda saptanmış, sepsiste ile mortalite ilişkilendirilmiştir(318-322). Ekstraselüler PRDX-4'ün tip2 diyabet ve mortalite ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür(323, 324). Artmış serum PRDX-4 düzeyleri de kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir(325).

PRDX-4 çeşitli inflamatuvar hastalıklarda arttığı gösterilmiştir(326) Osteoartritte PRDX-4'ün koruyucu olduğu öne sürülmüş, rat kondrositlerinde PRDX-4 artan ekspresyonunun; kartilaj hasarına neden olan IL-1 ile indüklenen reaktif oksijen radikaller üretimini azalttığı gösterilmiştir(327). Romatoid artrit hastalarının sinoviyal dokusunda, osteoartrit ve ankilozan spondilit hastalarına göre PRDX-4'ün artışı gösterilmiştir, erken dönem RA hastalarının serumunda PRDX, sağlıklı kontrollere göre artmış bulunmuştur(318). Artan PRDX-4'ün RA'da fibroblast benzeri sinoviyositlerde Pi3k/Akt sinyal yolağında rol aldığı düşünülmüş, RA'da potansiyel tedavi hedefi olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür(328).

Yetişkin ve yaşlı fare modellerinde PRDX-4 artan ekspresyonunun; oksidatif stresi ve nötrofil sayısını azaltıp; makrofaj infiltrasyonunu ve büyüme hormonu düzeylerini artırarak ciltte yara iyileşmesine katkı sağladığı gösterilmiştir(329). Silikozis gelişen hastalarda, alveolar makrofajda PRDX-4 protein ekspresyonunun azaldığı gösterilmiş, PRDX-4'ün akciğerde inflamasyonda rol oynadığı düşünülmüştür(330).

PRDX-4 mRNA'sının, İAH olan hastaların akciğer dokusunda arttığı gösterilmiştir(8). IPF'de akut alevlenmesi olan 51 hasta, stabil 38 hasta ve 15 sağlıklı kontrolde yapılan bir çalışmada; serum PRDX-4 hem stabil IPF hastalarına hem de sağlıklı kontrollere göre akut alevlenmesi olan IPF grubunda yüksek izlenmiştir. Akut alevlenmesi olan ve stabil olan IPF hastalarının BAL'ında PRDX-4 açısından fark saptanmamıştır. Aynı çalışmada hayvan modellerinde hem bleomisin ile tedavi edilen transgenik farelerin, bleomisin ile tedavi edilen wild-tip farelere göre hem histopatolojik bulgular özellikler hem de prognoz açısından daha kötü olduğu saptanmıştır. Bleomisin ile tedavi edilen transgenik farelerin alveolar makrofajları ve akciğer epitel hücrelerinde PRDX-4 artışı saptanmıştır ve PRDX-4' ün IPF hastalarında akciğerde inflamasyon ve fibrozis açısından klinik pratikte yararlı olabileceği öne sürülmüştür(331).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Romatoloji bölümüne başvuran, 2013 ACR-EULAR tanı kriterlerine göre sistemik skleroz tanısı kriterlerini karşılayan hastalar dahil edildi(332). Bu hastalardan aktif enfeksiyon ve cerrahi durumu olanlar ve SSc ilişkili pulmoner hipertansiyonu olanlar(Ekokardiyografide pulmoner arter basıncı 40mmHg üzerinde olanlar) dışlandı. Aydınlatılmış onam formunu okuyarak imzalayan hastalar çalışmaya dahil edildi. Tüm bireylerden ayrıntılı anamnez alınarak fizik muayeneleri yapıldı, demografik bilgiler, çalışmaya alınma tarihi, klinik özellikleri, organ tutulumlarına bağlı semptomlar kaydedildi. Hastaların diğer organ ve klinik değerlendirmeleri sorgulandı(cilt tutulumu değerlendirmesi, dijital ülser varlığı, raynaud fenomeni, sikka semptomları, gastrointestinal semptomlar, solunum ve kardiyak semptomlar). Bireylerin dosya verileri (rutin kan tetkikleri, radyolojik tetkikleri, solunum fonksiyon testleri ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümleri) incelendi ve kaydedildi. Kontrol grubuna ise; 18 yaşından büyük, bilinen kronik inflamatuvar hastalığı olmayan, son 2 hafta içerisinde steroid, steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaç kullanımı olmayan ve aydınlatılmış onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul eden bireyler dahil edildi. Kontrol grubuna dahil olan bireylerden hasta grubu ile aynı şekilde 1 kez olmak üzere kan örneği yukarıda bahsedilen aynı işleme tabii tutularak alımı ve değerlendirilmesi yapıldı.

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan alınan etik kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir(Karar No: 102 Toplantı Tarihi:27.01.2020).

Hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmişleri, tanıları, hastalık süreleri, akciğer tutulumu olup olmadığı, akciğer tutulumu var ise bunun süresi, aldığı tedaviler belirlendi. SSc hastaları cilt tutulum derecesine göre LeRoy ve arkadaşları tarafından ortaya atılan sınıflama sistemine göre limitli ve diffüz olarak değerlendirildi(92). SSc hastalarına olan gruba organ tutulumuna bağlı semptomlar soruldu. Akciğer tutulumu olan gruba akciğer semptomları(öksürük, balgam çıkarma, göğüs ağrısı, hemoptizi, nefes darlığı) soruldu. Akciğer tutulumu olan hastaların akciğer tutulumu olup olmadığı, serolojik bulgular(anti Scl-70, antisentromer antikor, ANA); dosyalarındaki kayıtlardan ve rutin takiplerinde yapılmış HRCT, P-A akciğer grafisi, SFT, DLCO bilgilerinden elde edildi. Laboratuvar bulguları[ESH, CRP, hemoglobin, beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı, üre, kreatinin, ast, alt, albümin, protein, kreatin kinaz(CK)] rutin kontroller sırasında istenmiş tetkik sonuçlarından kaydedildi. Kontrol grubunun özgeçmişi, İAH öyküsü ve sigara anamnezi kontrol grubunun kendisinden öğrenildi.

Çalışma için gerekli olan mali destek, İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Derneği tarafından sağlandı.

3.2. Numune alınması

Hastalardan oturur pozisyonda ön kol antekubital bölgeden, çalışmaya dahil edildikleri gün, poliklinikte istenilen kan tetkikini vermeye giderken tarafımızca eşlik edilerek ve hastanemiz kan alma biriminde alkolü pamuk ile sterilizasyon sonrası kanlarını verdiğinde ek 1 tüp sarı kapaklı jelli vakumlu tüpe 5 cc kan örneği alındı. Kan örneği alındıktan sonra, tarafımızca romatoloji bölümümüzün demirbaşı olan elektro.mag M615P marka santrifüj cihazında 3000 rpm’ de on dakika santrifüj edilerek serum örnekleri ayrıldı. Serum örnekleri 1,5 ml’lik eppendorfa aktarıldı ve numaralandırıldı. Serum örnekleri bölümümüzün demirbaşı olan Uğur marka eksi 40 dereceli soğutucu dolabında kitli olarak muhafaza edildi.

3.3. Örneklerin Çalışılması

Ölçümlerin yapılacağı zamana kadar -40 °C’de saklanan serum örnekleri, ölçümlerin yapılacağı günden 1 gün önce +4°C’ye çıkarılarak, 24 saat çözünmesi beklendi. Örnekler Diagen Laboratuvarı’nda çalışıldı. Serum SP-D, KL-6 ve peroksiredoksin düzeyleri, ELISA yöntemi ile, spesifik kitler kullanılarak, üretici firmanın prosedürlerine uygun olarak ölçüldü(Bioassay Technology Laboratory, Human Surfactant protein D(SP-D) ELISA Kit, E3597Hu, Zhejlang, CHINA, Bioassay Technology Laboratory, Human Krebs von den Lungen(KL-6) ELISA Kit, E1980Hu, Zhejlang, CHINA, Bioassay Technology Laboratory, Human Peroxiredoxin 4 ELISA Kit, E2927Hu, Zhejlang, CHINA). Her bir numunenin sonucu ayrı ayrı kaydedilerek veri girişi yapıldı.

3.4. HRCT ve SFT Değerlendirilmesi

SSc-İAH, HRCT görüntü özelliklerine göre usual interstisyel pnömoni(UIP), fibrotik non-spesifik interstisyel pnömoni(NSIP), sellüler NSIP, kriptojenik organize pnömoni(OP), lenfoid interstisyel pnömoni(LIP) olarak değerlendirildi(186). Goh kriterlerine göre hastalık yaygınlığı açısından %20'nin altında tutulum, %20'nin üzerinde tutulum ve indetermine olarak evrelendi. HRCT'de %20'nin üzerinde tutulum olması veya indetermine görünümde FVC'nin %70'in altında olması yaygın hastalık olarak evrelenirken; HRCT'de %20'nin altında tutulum olması veya Ftabindetermine görünümde FVC'nin %70 ve üzerinde olması limitli akciğer hastalığı olarak sınıflandırıldı(190). Buzlu cam opasitesi, interlobüler kalınlaşma, retikülasyon artışı, bal peteği görünümü ve traksiyon bronşiektazileri değerlendirildi(333, 334).

Solunum fonksiyonları belirlemede spirometri (ZAN 500) kullanılarak zorlu vital kapasite (FVC), zorlu ekspirasyon hacmi 1.saniye (FEV1), FEV1/FVC oranı, tek soluk tutma yöntemi kullanılarak % 0,3 karbon monoksit ve % 0,3 metan gazı karışımı ile ölçülen difüzyon kapasitesinin (DLCO) değerleri kaydedildi.

Amerikan Toraks Derneği, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society ve Asociacion Latinoamericana de Torax kılavuzlarının kriterleri ile progresyon değerlendirildi. İAH olanlarda hastalar alternatif bir açıklama olmaksızın son 1yıl içinde klinikte respiratuvar semptomlarda kötüleşme, fizyolojik olarak hastalık progresyonu(1yıl içinde veya takipte

FVC’de %5 ve daha fazla düşüş ve/veya 1 yıl içinde veya takipte DLCO’da %10 ve daha fazla düşüş) ve radyolojik olarak hastalık progresyonu(bunlardan bir veya fazlası; traksiyon bronşiektazisi ve bronşiolektazi şiddeti ve yaygınlığında artış, traksiyon bronşiektazisi ile beraber yeni buzlu cam opasitesi, yeni retikülasyon, retikülasyon kabalığının şiddeti ve yaygınlığında artış, yeni veya artmış bal peteği, artmış lobar hacim kaybı) kriterlerinden en az ikisinin ortaya çıkma durumuna göre progresif pulmoner fibrozis açısından değerlendirildi(175). İAH olan hastalar progresif pulmoner fibrozis olma durumlarına göre progresif hastalık ve stabil hastalık olarak iki gruba ayrıldı.

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 21 versiyonu kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel(histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (kolmogorov-simironov testi ve shapiro-wilk) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama ve standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için medyan ve çeyreklikler arası aralık kullanılarak, nominal değişkenler için frekans tabloları kullanılarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar normal dağılan değişkenler için student t testi ile, normal dağılmayan değişkenler için mann whitney u testi ile yapıldı. Normal dağılmayan sürekli değişkenlerin ilişkisi spearman sıra korelasyon katsayısı ile bakıldı. Normal dağılım göstermeyen 2 den fazla grubun karşılaştırmasında kruskal-wallis testi kullanılarak analiz yapıldı. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulunan durumlarda da ikişerli post-hoc karşılaştırmalar ile analize devam edildi.

Kategorik değişkenlerin görülme sıklıkları çapraz tablolar kullanılarak verildi. Gruplar arası sıklıklar bakımından fark olup olmadığı yerine göre ki kare, fisher exact(hücrelerde gözlenen değerlerin ki kare testi varsayımlarını sağlamadığı durumda)kullanılarak yapıldı. Post hoc analize devam eden karşılaştırmalarda Bonferroni düzeltmesi yapıldı. P değerinin 0,05' in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bağımlı değişkenler ile ilişkisi bulunan değişkenlerin istatistiksel olarak değerlendirilmesi kovaryans Analizi (ANCOVA) ile yapıldı. Normal dağılan değişkenlerin ilişkisinde pearson korelasyon analizi, en az biri normal dağılmayan değişkenlerin ilişkisinde spearman sıra korelasyon analizi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 61 SSc hastası ve 28 sağlıklı kontrol grubu hastası olmak üzere toplam 89 birey dahil edildi. Çalışmaya katılan tüm bireylerin %91(n=81)'i kadındı. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaşları 25 ile 78 arasında değişmekteydi. Yaş ortalaması SSc tanılı hastalarda 53.68 ± 12.39 (ort $\pm$ SS), kontrol grubu hastalarda ise 44.54 ± 11.21 (ort $\pm$ SS) olarak saptandı. Yaş ortalaması açısından SSc tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptandı(p=0.002). Gruplar VKİ açısından değerlendirildiğinde SSc tanılı tüm hastaların VKİ ortalaması 26.67 ± 5.67 kg/m² (ort $\pm$ SS), kontrol grubu hastaların ise 26.16 ± 5.06 kg/m² (ort $\pm$ SS) olarak saptandı. VKİ ortalamaları açısından SSc tanılı hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı(p>0.05). Demografik özellikleri Tablo 5'te verilmiştir. Çalışmaya katılanların %71.9(n=64)'u sigara hiç içmemiş, %18(n=16)'i kullanıp bırakmış, %10.1(n=9)'i hala sigara içiyor olarak saptandı.

Tablo 5. Çalışmaya katılan bireylerin demografik özellikleri

Özellikler	SSc tanılı (n=61)	Kontrol grubu (n=28)	p
Cinsiyet			
Kadın n, (%)	56 (91.8)	25 (89.3)	
Erkek n,(%)	5 (8.2)	3 (10.7)	0.488
Yaş (ort $\pm$ SS, yıl)	53.68 ± 12.39	44.54 ± 11.21	0.002*
VKİ (ort $\pm$ SS, kg/m2)	26.67 ± 5.67	26.16 ± 5.02	0.863

(* SSc hastaları ve kontrol gruplarının yaşlarının KL-6, SPD ve PRXD-4 moleküllerinin değerleri üzerindeki etkisi kovaryans analizi ile değerlendirilmiştir ve yaş ile molekül düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Ort: ortalama, SS: standart sapma, SSc: sistemik skleroz, VKİ: vücut kitle indeksi)

SSc tanılı hastalar İAH varlığına göre SSc-İAH olan 34 hasta ve akciğer tutulumu olmayan SSc olan 27 hasta olarak 2 gruba ayrıldığında; gruplar arasında yaş ortalamaları arasında anlamlı farklılık saptanmadı(sırasıyla 55.05 ve 51.96, $p>0,05$). SSc-İAH ve akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarının demografik özellikleri Tablo 6’da verilmiştir. Her iki grupta SSc hastalık süresi arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı(10 ve 7.09, $p>0,05$).

Hasta grubunda SSc hastalık süresi 8(0.5-25)yıl, medyan(minimum-maksimum) olarak saptandı. SSc-İAH grubu ve akciğer tutulumu olmayan SSc grubunda; tanı süresi ve ilk semptom süresi açısından anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$). Hasta grupları arasında RF süresi ve RF dışında başlayan ilk bulgunun süresi açısından da anlamlı fark saptanmadı($p>0,05$)(Tablo 7). SSc-İAH ve akciğer tutulumu olmayan SSc gruplarında MRSS açısından önemli farklılık bulunmadı($p>0,05$) İAH hastalık süresi 5,5 yıl olarak saptandı.

SSc hastalarının %70,5($n=43$)’inde limitli, %29,5($n=18$)’inde diffüz cilt tutulumu saptandı. 55 hastanın ANA pozitif saptanırken; 3 hastanın antikoru negatif, 3 hastanın ise verisi mevcut değildi. Anti-scl70 antikoru 27 hastada pozitif saptanırken, anti-sentromer antikoru da 14 hastada pozitif olarak saptandı. Anti-sentromer antikor pozitifliği SSc-İAH olmayan grupta anlamlı olarak yüksek saptandı($p<0,001$). SSc hastalarında gastrointestinal tutulum, kas-iskelet sistemi tutulumları ve periferik vasküler tutulumları açısından değerlendirildiğinde literatürle uyumlu olarak her iki grupta da benzer oranlarda tutulum olduğu görüldü. Bununla birlikte İAH olan grup hastalarda dijital ülser sıklığında anlamlı farklılık saptanmıştır($p=0.013$).

Tablo 6. Çalışmaya katılan SSc hastalarının demografik özellikleri

	SSc-İAH N=34	SSc-İAH olmayanlar N= 27	p
Cinsiyet (Kadın) n, (%)	31 (91.1)	25 (92.5)	0.61
Yaş, ortalama ± SS (yıl)	55.05 ± 11.87	51.96 ± 13.03	0.86
VKİ, ortalama± SS	26.53±5.40	26.75±5.99	0.98
SSc alt tipi n, (%)			
Diffüz kutanöz	13 (38.2)	5 (18.5)	0.094
Limitli kutanöz	21 (61.8)	22 (81.5)	
SSc tanı alma yaşı, ortalama ± SS (yıl)	45.05 ± 11.74	44.87 ± 12.45	0.909
SSc hastalık süresi, ortalama ± SS (yıl)	10 ± 6.0	7.09 ± 4.33	0.815
Periferik vasküler tutulum n, (%)			
Raynaud fenomeni	33 (97)	27 (100)	0.55
Dijital Ülser	21 (61.8)	8 (29.6)	0.013
Telenjektazi	17 (50)	8 (29.6)	0.108
Kas-iskelet sistemi tutulum n, (%)			
Artralji-artrit	15 (44.1)	11 (40.7)	0.222
Kas güçsüzlüğü-miyozit	11 (32.5)	4 (14.8)	0.114
Gastrointestinal Sistem n, (%)			
Özefagus tutulum	20 (58.8)	11 (40.7)	0.161
İntestinal tutulum	16 (47)	9 (33.3)	0.279
Renal tutulum n, (%)	2 (5.8)	2 (7,4)	0,602
Sıkka semptomları n, (%)	16 (47)	7 (25.9)	0.091
Seroloji n, (%)			
Anti Nükleer Antikor	31 (91.1)	24 (8.8)	0.421
Anti-Scl 70	20 (58.8)	7 (25.9)	0.019
Anti-sentromer antikor	1 (2.9)	13 (48.1)	<0.001

(Ort: ortalama, SS: standart sapma, SSc: sistemik skleroz, SSc-İAH: sistemik skleroz ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, VKİ: vücut kitle indeksi)

Tablo 7. SSc hastalarının hastalık, ilk semptom, RF, RF dışı bulgu süresi

	SSc-İAH N=34	SSc-İAH olmayanlar N= 27	p
Hastalık süresi(yıl), medyan(min-maks.)	8(1-25)	6(0,5-16)	0.770
İlk semptom süresi(yıl) medyan(min-maks.)	10(3-25)	10(1-22)	0.647
RF süresi(yıl) medyan(min-maks.)	8(3-25)	8(1-20)	0.355
RF dışı ilk bulgu süresi(yıl) medyan(min-maks.)	10(1-25)	10(0,5-25)	0.147

(SSc-İAH: sistemik skleroz ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, RF: raynaud fenomeni)

Hastaların tedavilerinde almış oldukları immünsüpresif tedaviler incelendiğinde; hastaların %45.9(n=28)'ü daha önce hiç immun supresif tedavi(steroid, azatiyopürin, MMF, metotreksat, siklofosfamid, rituximab) tedavi almamış, %42.6(n=26)'sı şuan immunsupresif tedavi alıyor, %11.5(n=7)'i ise daha önce tedavi almış, ama şuan immunsupresif tedavi almıyor olarak saptandı. 15 hastanın tedavisinde MMF, 3'er hastanın ise siklofosfamid ve rituksimab tedavileri almış oldukları görüldü.

İAH olan ve olmayan SSc gruplarında; FEV1/FVC değişkeninin gruplar arası ortalama farkı istatistiksel olarak önemli bulundu($p=0.031$). SSc-İAH grubunda ortalama(100.06 ± 12.06), akciğer tutulumu olmayan SSc grubunun ortalamasından(92.70 ± 12.61) daha yüksek saptandı. SSc-İAH grubunda; FEV1, FVC ve DLCO ortalama değerleri, akciğer tutulumu olmayan gruba göre daha düşük bulundu. Gruplar FEV1, FVC yüzdeleri ve DLCO açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı($p>0.05$).

Tablo 8. Hasta gruplarının SFT değerleri, ort±SS

	SSc-İAH(+) (n=34)	SSc-İAH(-) (n=27)	p
FEV1 %	91.00±21.02	98.96±18.46	0.147
FVC %	91.94±17.72	101.88±20.74	0.055
FEV1/FVC	100.06±12.06	92.70±12.61	0.031
DLCO	69.26±18.48	75.86±22.61	0.254

(SFT: Solunum fonksiyon testleri, Ort: ortalama, SS: standart sapma, SSc-İAH: sistemik skleroz ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, FEV1: Zorlu ekspirasyon hacmi 1.saniye, FVC: Zorlu vital kapasite, DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü)

Rutin biyokimya tetkikleri açısından karşılaştırıldığında sedimantasyon, CRP, kan üre azotu(BUN), kreatinin, AST(aspartat aminotransferaz), albümin, protein, CK(kreatin kinaz) değerleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmazken; ALT(alanin aminotransferaz) değerleri açısından SSc-İAH olan grupla, akciğer tutulumu olmayan SSc grubu arasında anlamlı farklılık saptandı(p=0.035). SSc-İAH grubunda medyan değerleri[14(5-51), medyan(min-maks)], iah olmayan SSc grubunun medyan değerlerinden[20(9-95), medyan(min-maks)]daha düşüktü. Hemogram parametreleri açısından bakıldığında; hemoglobin değeri, beyaz küre sayısı, trombosit sayısı, nötrofil sayısı ve lenfosit sayısı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Hastalık gruplarının rutin biyokimya ve hemogram değerleri Tablo 9 ve 10'de verildi.

Tablo 9. Hasta gruplarının laboratuvar parametreleri, medyan(min-maks.)

	SSc-İAH(+) (n=34)	SSc-İAH(-) (n=27)	p
Sedimentasyon(mm/sa)	22.5(8-93)	17(6-114)	0.156
CRP (mg/L)	4(1-125)	4(1-82)	0.654
BUN(mg/dl)	13.5(5-31)	14(8-43)	0.233
Kreatinin(mg/dl)	0.5(0,3-4.1)	0.6(0.4-2.1)	0.129
AST(U/ml)	20(14-53)	23(9-49)	0.274
ALT(U/ml)	14(5-51)	20(9-95)	0.033
Albumin(g/dL)	4.2(2.5-4.70)	4.30(2.90-5)	0.275
Protein(g/dL)	7.3(4.6-8.7)	7.2(5.6-7.9)	0.270
CK(U/L)	75(40-108)	78(46-222)	0.273

(Min:minimum, maks:maksimum, SSc-İAH: sistemik skleroz ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, CRP: C-Reaktif protein, BUN: kan üre azotu, AST: aspartat aminotransferaz, ALT: alanin aminotransferaz, Pro-BNP:Pro-brain natriüretik peptid, CKkKreatin kinaz)

Tablo 10. Hasta gruplarının hemogram parametreleri

	SSc-İAH(+) (n=34)	SSc-İAH(-) (n=27)	p
Hb (g/dL) medyan(min-maks.)	12.6(9.6-14.8)	13.1(6.2-15.4)	0.056
WBC (10 ³ /µL) Ort.±SS	6.7±1.9	6.4±1.7	0.560
PLT (10 ⁶ /µL) Ort.±SS	266±68	266±82	0.985
Nötrofil (10 ³ /µL) medyan(min-maks.)	3.8(2.3-8.1)	3.9(1.4-8.3)	0.481
Lenfosit (10 ³ /µL) medyan(min-maks.)	1.7(0.5-2.8)	1.8(0.8-2.5)	0.512

(SSc-İAH: sistemik skleroz ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, Hb: hemoglobin, WBC: beyaz küre, PLT:platelet)

SSc-İAH grubunda HRCT’de 28 hastada(%82.4) fibrotik NSIP paterni saptanırken, 3(%8.8) hastada selüler NSIP, 2(%5.9) hastada UIP, 1(%2.9) hastada lenfoid interstisyel pnömoni paterni saptandı. Hastaların %97.1’ inde buzlu cam, hastaların tümünde retiküler görünüm, %61.7’sinde traksiyon bronşiektazisi, %32.4’ünde bal peteği ve %5.9’unda yapısal distorsiyon saptandı. Hastaların İAH yaygınlığı açısından 20(%58.8) hasta limitli, 14(%41.2)hasta yaygın hastalık olarak değerlendirildi(Tablo 11).

Tablo 11. SSc-İAH grubunun HRCT özellikleri

	Frekans N=34(%)
Akciğer tutulum yaygınlığı	
Limitli	20(58.8)
Diffüz	14(41.2)
HRCT paternleri	
UIP	2(5.9)
Fibrotik NSIP	28(82.4)
Selüler NSIP	3(8.8)
LIP	1(2.9)
HRCT bulguları	
Buzlu cam	33(97.1)
Retiküler görünüm	34(100)
Traksiyon bronşiektazi	21(61.7)
Bal peteği	11(32.4)
Yapısal distorsiyon	2(5.9)

(SSc-İAH: Sistemik skleroz ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi,

UIP: Usual interstisyel pnömoni, NSIP: Non-spesifik interstisyel pnömoni, LIP: Lenfoid interstisyel pnömoni)

SSc-İAH grubunda 14(%41.18) hastada progresif pulmoner fibrozis saptanırken, 20(%58.82) hasta akciğer tutulumu açısından progresyon göstermemiş olarak değerlendirildi. Tablo 12’te hastaların progresyon değerlendirmeleri gösterildi. Klinik progresyon açısından hastalar değerlendirildiğinde 20(%58.82)) hastada klinik olarak solunum semptomlarında kötüleşme görüldü.

SSc-İAH grubunda SFT’de 14(%41.18) hastada anlamlı düşüş saptanırken, bu hastalardan 3’ünde hem DLCO hem FVC’de anlamlı düşüş saptanırken, 7 hastada sadece DLCO, 4 hastada sadece FVC’de anlamlı düşüş saptandı(Tablo 13).

HRCT bulguları açısından progresyon değerlendirilmesinde ise 15 hasta progresif olarak değerlendirilirken; 19 hastada progresyon görülmedi. HRCT’de progresyon gösteren hastalarda; traksiyon bronşiektazisi ve bronşiolektazi şiddeti ve yaygınlığında artış 8 hastada, traksiyon bronşiektazisi ile beraber yeni gelişen buzlu cam opasitesi 7 hastada, yeni gelişen retikülasyon 8 hastada, retikülasyon kabalığının şiddeti ve yaygınlığında artış 9 hastada, yeni veya artmış bal peteği 2 hastada ve artmış lobar hacim kaybı 2 hastada saptandı(Tablo 12).

Tablo 12. SSc-İAH tanılı 34 hastada progresyon durumu (progresif pulmoner fibrozis tanımına göre*)

Progresif pulmoner fibrozis değerlendirme kriterleri	Hasta sayısı, n(%)
Klinik Progresyon varlığı	20(58.82)
SFT’ de progresyon varlığı	14(41.1)
İzole FVC’ de anlamlı düşüş	4(28.6)
İzole DLCO’da anlamlı düşüş	7(50)
FVC ve DLCO’ da anlamlı düşüş	3(21.4)
HRCT’ de progresyon varlığı	15(44.1)
Traksiyon bronşiektazisi ve bronşiolektazi şiddeti ve yaygınlığında artış	8(53.3)
Traksiyon bronşiektazisi ile beraber yeni gelişen buzlu cam opasitesi	7(46.7)
Yeni gelişen retikülasyon	8(53.3)
Retikülasyon kabalığının şiddeti ve yaygınlığında artış	9(60)
Yeni veya artmış bal peteği	2(13.3)
Artmış lobar hacim kaybı	2(13.3)
Progresif pulmoner fibrozis varlığı	14(41.1)

(SSc-İAH:sistemik skleroz ilişkili interstisyel akciğer hastalığı, SFT: solunum fonksiyon testleri, FEV1:zorlu ekspirasyon hacmi 1.saniye, FVC:zorlu vital kapasite, DLCO:karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü, HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi

SSc-İAH’nda; akciğerde progresif fibrozis ve akciğerde stabil hastalık değerlendirildiği gruplara göre, FVC ve DLCO değişkenlerinin ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü($p>0.05$)(Tablo 13).

SSc-İAH grubunda; HRCT’de progresyon gösteren ve stabil olarak değerlendirilen gruplara göre de FVC ve DLCO değişkenlerinin ortalamaları arasındaki farkın istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde anlamlı olmadığı görüldü($p>0.05$). HRCT’de stabil hastalık olarak değerlendirilen grupta 3 hastanın DLCO değeri verisinin olmaması nedeniyle değerlendirilemedi(Tablo 14).

SSc-İAH olan hastalarda, akciğerde progresyon olan ve olmayan grup medyanları arasında; akciğerde tutulum yaygınlığı ve total fibrozis açısından anlamlı fark saptanmamıştır($p>0.05$).

Tablo 13. SSc-İAH grubunda progresif pulmoner fibrozis ile FVC ve DLCO ilişkisi

	Progresif pulmoner fibrozis	Stabil hastalık	p
FVC%, ort.±SS	87.500±22.742	95.050±12.911	P>0,05
DLCO %, ort.±SS	62.786±17.170	74.588±18.266	P>0,05

Tablo 14. SSc-İAH grubunda HRCT’de progresyon ile FVC ve DLCO ilişkisi

	Progresif pulmoner fibrozis	Stabil hastalık	p
FVC%, ort.±SS	86.87±21.82	95.95±12.911	P>0,05
DLCO %, ort.±SS	68.73±21.40	69.75±15.96	P>0,05

Çalışmaya dahil edilen 89 bireyin ölçülen en düşük SP-D değeri 49.14 ng/mL iken, en yüksek değer 1032 ng/mL olarak saptandı. SP-D değerlerinin normal dağılıma uymadığı görüldü. SSc-İAH grubunun medyan değeri 177.50

ng/mL(ç.a.a.=478.50), akciğer tutulumu olmayan SSc grubunun medyan değeri 138.20 ng/ml(ç.a.a.=98.80), kontrol grubunun medyan değeri ise 136.25 ng/ml (ç.a.a.=58.30) olarak saptandı(Tablo 15).

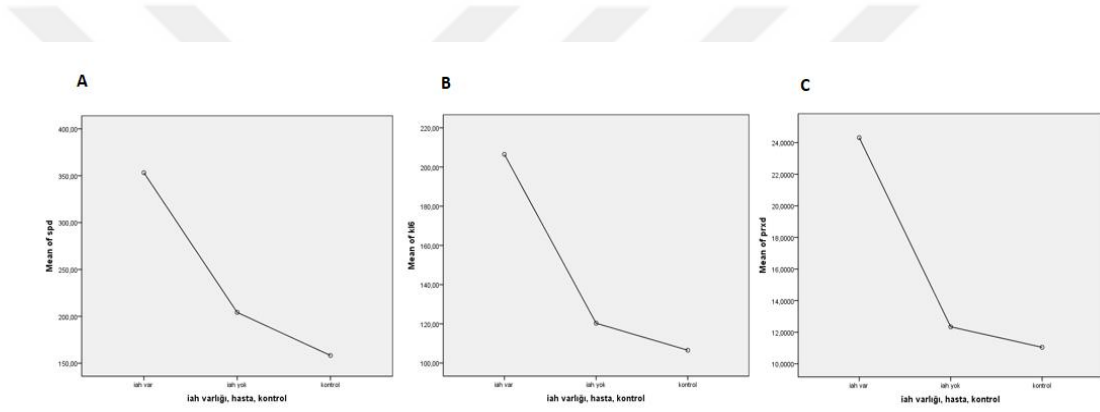
Çalışmaya dahil edilen bireylerin ölçülen en düşük KL-6 değeri 36.04 U/mL iken, en yüksek değer 565.50 U/mL olarak saptandı. KL-6 değerlerinin normal dağılıma uymadığı görüldü. SSc-İAH grubunun medyanı 134.25 U/mL(ç.a.a.=224.28), akciğer tutulumu olmayan SSc grubunun medyanı 103.90 U/ml(ç.a.a.=34.81), kontrol grubunun medyanı ise 92.84 U/ml(ç.a.a.=29.16) olarak saptandı(Tablo 15).

Çalışmaya dahil edilen bireylerin ölçülen en düşük PRDX-4 değeri 2.73 ng/mL iken, en yüksek değer 65.99 ng/mL olarak saptandı. PRDX-4 değerlerinin normal dağılıma uymadığı görüldü. SSc-İAH grubunun medyanı 14.27(ç.a.a.=26.14), akciğer tutulumu olmayan SSc grubunun medyanı 10,17 ng/ml (ç.a.a.=3.28), kontrol grubunun medyanı ise 9.68 ng/ml (ç.a.a.=2.06) olarak saptandı(Tablo 15).

Çalışma hastalarının (N=89) akciğer tutulumu olan SSc, akciğer tutulumu olmayan SSc ve kontrol grubu olmak üzere 3 grup karşılaştırmasında SPD, KL6 ve PRDX-4 değişkenlerinin medyanlarının gruplar arasındaki farkı istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde anlamlı bulunmuştur(p=0.023, p=0.002 ve p=0.001)(Şekil 2).

Tablo 15. SSc hastaları ve kontrol grubunda biyobelirteçlerin değerlendirilmesi, medyan(minimum-maksimum)

Biyobelirteçler	SSc-İAH (n=34)	SSc-İAH olmayanlar (n=27)	Kontrol grubu (n=28)	p değeri
SP-D (ng/ml)	177.50(83-1032)	138.20(87-1032)	136.25(49-559)	0.023
KL-6 (U/ml)	134.25(47-565)	103.90(36-315)	92.84(36-334)	0.002
PRDX-4 (ng/ml)	14.27(3.5-65.9)	10.17(2.7-48.4)	9.68(3.8-40.9)	0.001



Şekil 2. A. Hasta ve kontrol arasında SP-D değerlerinin karşılaştırma grafiği, B. Hasta ve kontrol arasında KL-6 değerlerinin karşılaştırma grafiği, C. Hasta ve kontrol arasında PRDX-4 değerlerinin karşılaştırma grafiği

İleri analizlere, post hoc analizlere devam edildi ve sonuçlar bonferroni düzeltilmesi ile kontrol edildi. Post hoc analiz sonrası farklılığın SSc-İAH grubundan kaynaklandığı görüldü. Akciğer tutulumu olan SSc hastalarının SP-D medyanı, kontrol grubunun SP-D medyanından daha yüksekti. Aradaki 41.25 birimlik fark istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde anlamlı bulundu($p=0.011 < 0.017$). Akciğer tutulumu olan SSc hastalarının KL-6 medyanı, kontrol grubunun KL-6 medyanından daha yüksekti. Aradaki 41.41 birimlik fark istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde anlamlı bulundu($p=0.001 < 0.017$). Akciğer tutulumu olan

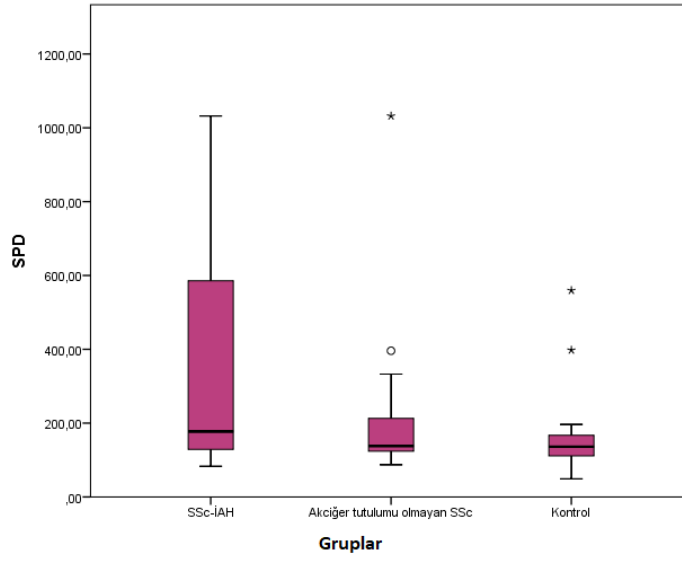
SSc hastalarının PRDX-4 medyanı, akciğer tutulumu olmayan SSc grubu ve kontrol grubunun PRDX-4 medyanından daha yüksekti. Aradaki 4.1 ve 4.59 birimlik fark istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde anlamlı bulundu($p=0.006 < 0.017$ ve $p=0.001 < 0.017$)(Tablo 16).

Tablo 16. Gruplar arasında post-hoc analiz değerleri

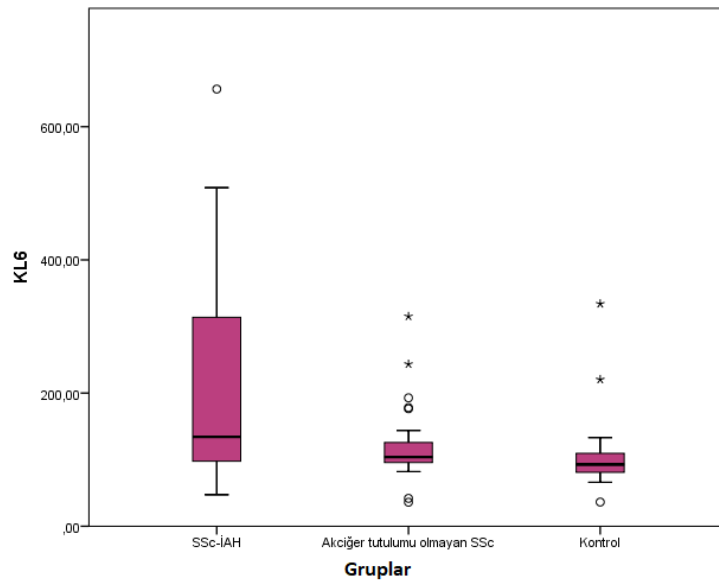
	Grup	p	Sonuç
SP-D	SSc-İAH vs Ac tutulumu olmayan SSc	0.067	$0.067 > 0.017$
	SSc-İAH vs kontrol	0.011	$0.011 < 0.017$
	Ac tutulumu olmayan SSc vs kontrol	0.289	$0.289 > 0.017$
KL-6	SSc-İAH vs Ac tutulumu olmayan SSc	0.027	$0.027 > 0.017$
	SSc-İAH vs kontrol	0.001	$0.001 < 0.017$
	Ac tutulumu olmayan SSc vs kontrol	0.167	$0.167 > 0.017$
PRDX-4	SSc-İAH vs Ac tutulumu olmayan SSc	0.006	$0.006 < 0.017$
	SSc-İAH vs kontrol	0.001	$0.001 < 0.017$
	Ac tutulumu olmayan SSc vs kontrol	0.409	$0.409 > 0.017$

SSc-İAH olan ve akciğer tutulum olmayan SSc hastalarında($n=61$); SP-D, KL-6 ve PRDX-4 serum düzeyleri gruplar arası medyan farkları karşılaştırıldı; KL-6 değişkeninin gruplar arası medyan farkı istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde anlamlı bulundu($p=0.027$, $P<0,05$). SSc-İAH grubunun KL-6 medyanının (134.25U/ml), akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarının medyanından (103.9 U/ml) daha yüksek olduğu görüldü. PRDX-4 değişkeninin gruplar arası medyan farkı istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde anlamlı

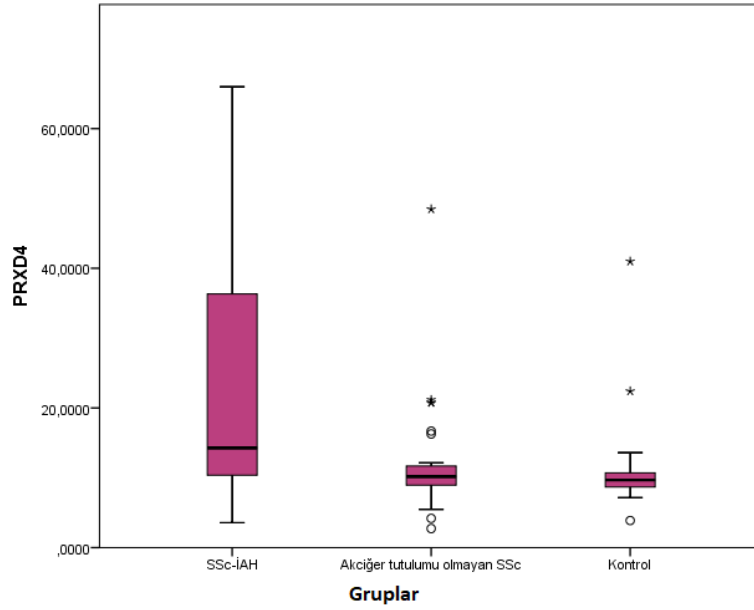
bulundu($p=0.006$, $P<0,05$). SSc-İAH grubunun PRDX-4 medyanının(14.27 ng/ml), akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarının medyanından (10.17ng/ml) daha yüksek olduğu görüldü(Şekil 3-5).



Şekil 3. SP-D'nin gruplara göre dağılımı, kutu grafiği



Şekil 4. KL-6'nın gruplara göre dağılımı, kutu grafiği



Şekil 5. PRDX-4'ün gruplara göre dağılımı, kutu grafiği

Moleküllerin birbirleri ile ilişkisinin incelendiği korelasyon analizinde; SP-D ile KL-6 ve PRDX-4 arasında istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde pozitif yönlü mükemmel korelasyon olduğu($p<0.01$); KL-6 ve PRDX-4 molekülleri arasında istatistiksel olarak % 5 önem düzeyinde pozitif yönlü ve mükemmel korelasyon olduğu görüldü($p<0.01$).

SP-D, KL-6 ve PRDX-4 ile VKİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır($p>0.05$). SP-D, KL-6 ve PRDX-4 ile yaş arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır($p>0.05$). SP-D, KL-6 ve PRDX-4 ile FVC ve DLCO verileri arasında istatistiksel olarak % 5 önem düzeyinde anlamlı bir ilişkisi olmadığı görülmüştür($p>0.05$). Sigara hiç kullanmamış ve sigara maruziyeti olanlarda; SP-D, KL-6 ve PRDX-4'nin medyanları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır($p>0.05$)(Tablo 17).

Tablo 17. SP-D, KL-6 ve PRDX-4 ile sigara ilişkisi, medyan(min-maks.)

	SP-D(ng/ml)	KL-6(U/ml)	PRDX-4(ng/ml)
Hiç içmemiş (n=64)	140.65(49.14-1032)	104.50(36.04-565.50)	10.19(2.73-65.99)
Aktif içici veya bırakmış (n=25)	172.10(93.27-1032)	106.50(41.91-421.90)	11.24(3.57-48.46)
p	P>0,05	P>0,05	P>0,05

SSc hastalarının %45.9(n=28)'ü daha önce hiç immun supresif tedavi(steroid, azatiyopürin, MMF, metotreksat, siklofosamid, rituximab) tedavi almamış, %42.6(n=26)'sı şuan immunsupresif tedavi alıyor, %11,5(n=7)'i ise daha önce tedavi almış, ama şuan immunsupresif tedavi almıyor olarak saptandı. Çalışmadaki; hiç tedavi almayan hastaların PRDX-4 medyanı [10.21(ç.a.a.=7.24)], tedaviye devam eden ve alıpta bırakan hastaların medyanından [12.85(ç.a.a.=26.32)] düşük bulundu. İki grubun medyanları arasındaki 2.64 birimlik farkın istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde anlamlı olduğu görüldü.(p=0.023<0.05). Tedavi alan ve almayan gruplar arasında SP-D ve KL-6 arasında anlamlı ilişki saptandı(p>0.05)(Tablo 18).

Tablo 18. SP-D, KL6 ve PRDX-4 ile tedavi ilişkisi, medyan(min-maks)

	SP-D(ng/ml)	KL-6(U/ml)	PRDX-4(ng/ml)
Hiç immunsupresif tedavi almamış (N=28)	150.40(87.15-830.10)	105.30(36.04-349.20)	10.21(3.57-54.89)
İmmunsupresif tedavi almış veya bırakmış (N=33)	172.10(83.06-1032)	130.30(47.42-565.50)	12.85(2.73-65.99)
p	p>0,05	p>0,05	p<0,05

SP-D, KL-6 ve PRDX-4 ile FVC ve DLCO verileri arasında istatistiksel olarak % 5 önem düzeyinde anlamlı bir ilişkisi olmadığı görüldü($p>0.05$)(Tablo 19).

Tablo 19. SP-D, KL-6 ve PRDX-4 moleküllerinin FVC, DLCO, akciğer tutulum yaygınlığı ve fibrozisi ile korelasyonu

		SP-D(ng/ml)	KL-6(U/ml)	PRDX-4(ng/ml)
FVC %	r	-.097	-.202	-.161
	p	.586	.253	.364
DLCO %	r	.072	-.031	-.162
	p	.699	.869	.384
Akciğer tutulum yaygınlığı	r	0.250	0.291	0.352
	p	0.155	0.095	0.041
Fibrozis	r	0.120	0.156	0.224
	p	0.501	0.378	0.204

SSc-İAH grubunda, HRCT’de tutulum yaygınlığına göre limitli ve diffüz ayrımı yapıp karşılaştırıldığında; moleküllerin medyanları arasındaki farkın istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde anlamlı olmadığı görüldü($p>0.05$). SSc-İAH hastalarının PRDX-4 molekülleri ile akciğer tutulum yaygınlığı arasında istatistiksel olarak % 5 önem düzeyinde anlamlı pozitif yönlü düşük orta derecede bir korelasyon olduğu görüldü($p<0.05$)(Tablo 19). SSc-İAH grubunda; HRCT’de izlenen bal peteği görünümü ve traksiyon bronşiektazisi bulunması ile SP-D, KL-6 ve PRDX-4 medyanları arasındaki farkın istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde anlamlı olmadığı görüldü($p>0.05$).

SSc-İAH grubunda SP-D, KL-6 ve PRDX-4 ile laboratuvar parametreleri (ESH, CRP, AST, ALT, BUN, kreatinin, albümin, protein, CK) değerleri arasında istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü($p>0.05$). İAH tutulumu olmayan SSc hastalarında, SP-D ve BUN

değerleri arasında orta derecede pozitif yönlü istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. İAH tutulumu olmayan SSc hastalarının SP-D değeri arttıkça BUN değeri de arttığı saptandı.

SSc-İAH ve akciğer tutulumu olmayan SSc grubunda SP-D, KL-6 ve PRDX-4 ile MRSS açısından anlamlı ilişki saptanmadı($p>0.05$).

İAH olan 34 hastada; akciğerde progresyon olan ve progresyon saptanmayan gruplar arasında; SP-D, KL-6 ve PRDX-4 molekülleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu($p<0.05$). SPD nin progresyon olan gruptaki medyanı 628.5 ng/ml (ç.a.a.=395.930), progresyon olmayan gruptaki medyanı 149.400 ng/ml(ç.a.a.=79.305) olup aradaki 479,1 birimlik fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü($p<0.05$). KL-6' nın progresyon olan gruptaki medyanı 329.45 U/ml(ç.a.a.=259.775), progresyon olmayan gruptaki medyanı 103.175U/ml(ç.a.a.=47.655) olup aradaki 226.275 birimlik fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü($p<0.05$). PRDX-4' nin progresyon olan gruptaki medyanı 41.1605(ç.a.a.=32.493), progresyon olmayan gruptaki medyanı 10.625(ç.a.a.=6.436) olup aradaki 30.535 birimlik fark istatistiksel olarak anlamlı görüldü($p<0.05$) (Tablo 20).

Tablo 20. Akciğerde progresyon olan ve progresyon olmayan grupların SP-D, KL-6 ve PRDX-4 değerleri, medyan(min-maks.)

	İAH progresse (N=14)	İAH progresyon olmayan (N=19)	p
SP-D(ng/ml)	628.5(128.8-1032)	149.4(83.06-723.3)	0.001*
KL-6(U/ml)	329.45(93.88-565.5)	103.175(47.42-348.7)	0.001*
PRDX-4(ng/ml)	41.16(11.52-65.99)	10.625(3.573-34.84)	0.001*

* $p<0,05$

Akciğerde progresyon saptanan ve progresyon saptanmayan hastaların, organ tutulumları ile ilişkisinin değerlendirilmesinde; kalp ve böbrek tutulumu ile anlamlı fark bulunmazken, gastrointestinal tutulum oranlarının farklı olduğu görüldü($p=0.012$). Akciğerde progresyon olmayan grubun gis tutulum oranının, progresyon olan gruba göre daha yüksek olduğu görüldü(sırasıyla %65 ve %21.4).

İAH grubunda; DLCO'da anlamlı düşüşü olan ve olmayan hasta grubunda; SP-D, KL-6 ve PRDX-4 medyanları arasındaki farkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü($p<0.05$). DLCO'da anlamlı düşüşü olan hastaların SP-D medyanı 514.75ng/ml(ç.a.a.=607,70) ve DLCO'da anlamlı düşüşü olmayan hastaların SP-D medyanı 156.80ng/ml(ç.a.a.=340.90) olarak saptandı. DLCO'da anlamlı düşüşü olan hastaların SP-D medyanı, DLCO'da anlamlı düşüşü olmayan hastaların SP-D medyanından daha büyük izlendi. DLCO'da anlamlı düşüşü olan hastaların KL-6 medyanı 288.70 U/ml(ç.a.a.=309.23) ve DLCO'da anlamlı düşüşü olmayan hastaların KL-6 medyanı 111.30 U/ml(ç.a.a.=146,86) olarak saptandı. DLCO'da anlamlı düşüşü olan hastalarda KL-6 medyanının, DLCO'da anlamlı düşüşü olmayan hastaların KL6 medyanından daha büyük olduğu bulundu. DLCO'da anlamlı düşüşü olan hastaların PRDX-4 medyanı 34.07ng/ml(ç.a.a.=41,91) ve DLCO'da anlamlı düşüşü olmayan hastaların PRDX-4 medyanı 11.37ng/ml(ç.a.a.=17,28) olarak saptandı. DLCO'da anlamlı düşüşü olan hastaların PRDX-4 medyanı, DLCO'da anlamlı düşüşü olmayan hastaların PRDX-4 medyanından daha büyük saptandı(Tablo 21).

Tablo 21. DLCO progresyonu ile SP-D, KL-6 ve PRDX-4 ilişkisi, medyan(min-maks.)

	SP-D(ng/ml)	KL-6(U/ml)	PRDX-4(ng/ml)
DLCO düşüşü olan*	514,75(128.80-925.10)	288,70(93.88-508.50)	34,07(11.52-64.09)
DLCO düşüşü olmayan	156,80(83.06-1032)	111,30(47.42-565.50)	11,37(3.57-65.99)
p	p<0.05	p<0.05	p<0.05

*DLCO'da progresyon kabul edilen anlamlı düşüş

SSc-İAH grubunda FVC ve DLCO'su birlikte anlamlı düşüş gösteren grup ile FVC ve DLCO stabil hasta gruplarında; SP-D, KL-6 ve PRDX-4 medyanları arasındaki farkların istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde anlamlı olduğu görüldü($p<0.05$). Hem FVC hem DLCO'da anlamlı düşüşü olan hastaların SP-D medyanı 448,40ng/ml(ç.a.a.=666,45) ve anlamlı düşüşü olmayan hastaların SP-D medyanı 162,30ng/ml(ç.a.a.=321,90) olarak saptandı. Hem FVC hem DLCO'da anlamlı düşüşü olan hastaların SP-D medyanı, anlamlı düşüşü olmayan hastaların SP-D medyanından daha büyük bulundu. Hem FVC hem DLCO'da anlamlı düşüşü olan hastaların KL-6 medyanı 263,70 U/ml(ç.a.a.=336,40) ve anlamlı düşüşü olmayan hastaların KL-6 medyanı 113 U/ml(ç.a.a.=139,18) olarak saptandı. Hem FVC hem DLCO'da anlamlı düşüşü olan hastalarda KL-6 medyanı, anlamlı düşüşü olmayan hastaların KL-6 medyanından daha büyük bulundu. Hem FVC hem DLCO'da anlamlı düşüşü olan hastaların PRDX-4 medyanı 31,80ng/ml(ç.a.a.=46,69) ve anlamlı düşüşü olmayan hastaların PRDX-4 medyanı 11,38ng/ml(ç.a.a.=16,48) olarak saptandı. Hem FVC hem

DLCO’da anlamlı düşüşü olan hastaların PRDX-4 medyanı, anlamlı düşüşü olmayan hastaların PRDX-4 medyanından daha büyük izlendi(Tablo 22).

Tablo 22. DLCO progresyonu ile SP-D, KL-6 ve PRDX-4 ilişkisi, medyan(min-maks.)

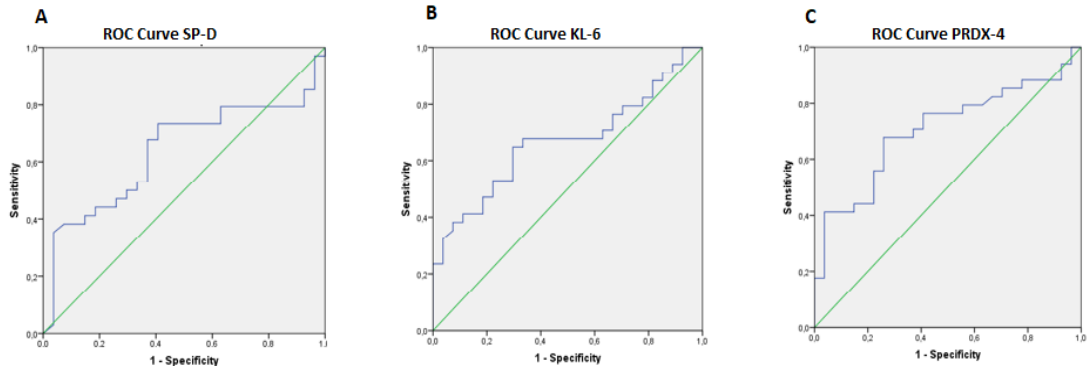
	SP-D(ng/ml)	KL-6(U/ml)	PRDX-4(ng/ml)
FVC ve DLCO düşüşü olan*	448,40(99.26-1032)	263,70(88.17-565.50)	31,80(5.23-65.99)
FVC ve DLCO düşüşü olmayan	162,30(83.06-723.30)	113(47.42-421.90)	11,38(3.57-51.88)
p	p<0.05	p<0.05	p<0.05

*FVC ve DLCO’da progresyon kabul edilen anlamlı düşüş

SP-D, KL-6 ve PRDX-4 moleküllerinin SSc hastalarında İAH varlığını saptayabilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla ROC analizi yapıldı. KL-6 ve PRDX-4 moleküllerinin SSc-İAH saptamada anlamlı olduğu görüldü. KL-6 molekül düzeyi 109,05 U/ml olarak belirlendiğinde SSc-İAH’ nı %65 sensitivite ve %70,4 spesitivite ile saptayabildiği görüldü(AUC:0,666, %95:0,530-0,802, p<0,05). PRDX-4 molekül düzeyi 11,29 ng/ml olarak belirlendiğinde SSc-İAH’ nı %67 sensitivite ve %74,1 spesitivite ile saptayabildiği görüldü(AUC:0,705, %95:0,574-0,837, p<0,01). PRDX-4 molekülünün istatistiksel olarak KL-6’ ya göre daha yüksek öngördürücülüğe sahip olduğu görüldü(Tablo 23).

Tablo 23. SP-D, KL-6 ve PRDX-4'ün İAH varlığı için ROC analizi

	AUC	Sensitivite %	Spesifisite %	Sınır değeri	%95 CI	Pozitif prediktif değeri %	Negatif prediktif değeri	P
SPD	0,637	0,735	0,593	141,15	0,495-0,779			0,067
KL6	0,666	0,65	0,704	109,05	0,530-0,802	73,3	61,3	0,027
PRDX-4	0,705	0,676	0,741	11,295	0,574-0,837	76,1	64,5	0,006



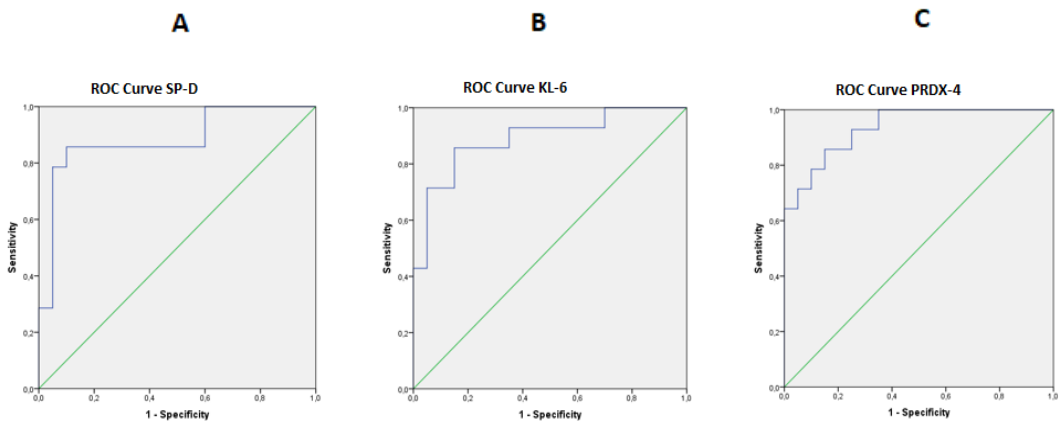
Şekil 6. A. SP-D için İAH varlığında ROC eğrisi, B. KL-6 için İAH varlığında ROC eğrisi, C. PRDX-4 için İAH varlığında ROC eğrisi

SP-D, KL-6 ve PRDX-4 moleküllerinin SSc-İAH hastalarında progresif pulmoner fibrosis varlığını saptayabilirliğinin değerlendirilmesi amacıyla ROC analizi yapıldı. SP-D, KL-6 ve PRDX-4 moleküllerinin progresif pulmoner fibrozisi saptamada anlamlı olduğu görüldü. SP-D molekül düzeyi 276,2 ng/ml olarak belirlendiğinde progresif pulmoner fibrozisi %85,7 sensitivite ve %90 spesitivite ile saptayabildiği görülmüştür(AUC:0,882, %95:0,756-0,1, p<0,001). KL-6 molekül düzeyi 153,7 U/ml olarak belirlendiğinde progresif pulmoner fibrozisi %85,7 sensitivite ve %85 spesitivite ile saptayabildiği

görüldü(AUC:0,889, %95:0,772-1, $p<0,001$). PRDX-4 molekül düzeyi 17,96 ng/ml olarak belirlendiğinde progresif pulmoner fibrozisi %85,7 sensitivite ve %85 spesitivite ile saptayabildiği görüldü(AUC:0,936, %95:0,859-1, $p<0,001$). Her 3 molekülün de progresif pulmoner fibrozisi saptama gücü yüksek olarak bulunmakla birlikte; PRDX-4 molekülünün istatistiksel olarak en yüksek öngördürücülüğe sahip olduğu görüldü(Tablo 24).

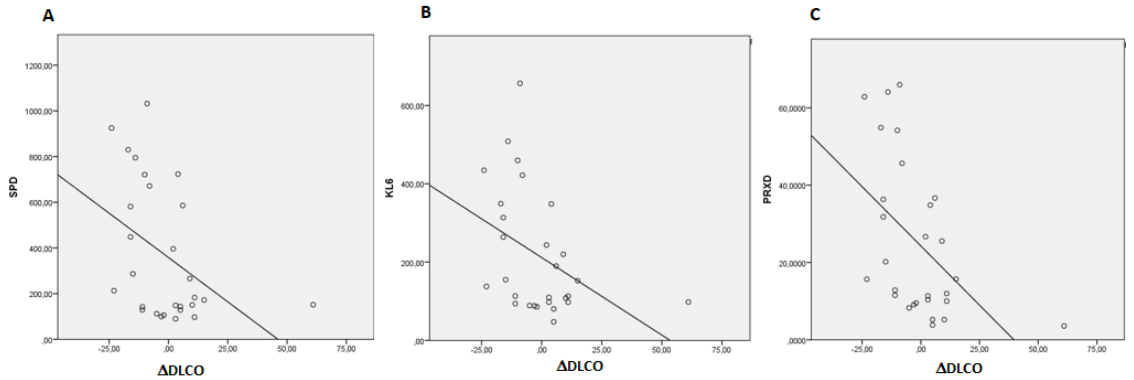
Tablo 24. SP-D, KL-6 ve PRDX-4'ün İAH progresif pulmoner fibrozis ROC analizi

	AUC	Sensitivite %	Spesifisite %	Sınır değer	%95 CI	Pozitif prediktif değer %	Negatif prediktif değer	P
SPD	0,882	0,857	0,900	276,2	0,756-1	85,7	90,0	<0,001
KL6	0,889	0,857	0,850	153,7	0,772-1	80,0	89,5	<0,001
PRDX-4	0,936	0,857	0,850	17,965	0,859-1	80,0	89,5	<0,001



Şekil 7. A. SP-D için İAH progresyonunda ROC eğrisi, B. KL-6 için İAH progresyonunda ROC eğrisi, C. PRDX-4 için İAH progresyonunda ROC eğrisi

SSc-İAH grubunda FVC değişim değerleri ve moleküller(SP-D, KL-6, PRDX-4) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. DLCO değişim değerleri ve SP-D arasında ($r=-0,422$, $p<0,05$) istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde negatif yönlü orta dereceli bir korelasyon olduğu görüldü. DLCO değişim değerleri ve KL-6 arasında ($r=-0,407$, $p<0,05$) istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde negatif yönlü orta dereceli bir korelasyon olduğu saptandı. DLCO değişim ve PRDX-4 arasında ($r=-0,499$, $p<0,01$) istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde negatif yönlü orta dereceli bir korelasyon olduğu görüldü. Moleküller arasında istatistiksel olarak %5 önem düzeyinde pozitif yönlü ve mükemmel korelasyon olduğu görüldü(Spearman'ın sıra korelasyon testi kullanıldı.).



Şekil 8. A. SP-D ile ΔDLCO arasındaki korelasyon grafiği, B. KL-6 ile ΔDLCO arasındaki korelasyon grafiği, C. PRDX-4 ile ΔDLCO arasındaki korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

Sistemik skleroz vasküler disfonksiyon ve ilerleyici fibrozis ile karakterize, sistemik, otoimmün, progresif bir bağ doku hastalığıdır. Toplumda nadir rastlanan bir hastalıktır(1, 2). Bizim çalışmamızda da çalışmaya katılanların %68,5'ini SSc hastaları oluştururken, %31,5'ini kontrol grubu oluşturmaktaydı. Çalışmamıza dahil edilen bireylerin %91'i kadın, %9'u erkekti. Yaşları 25 ile 78 arasında değişmekteydi, yaş ortalaması SSc tanılı hastalarda $53,68 \pm 12,39$ (ort $\pm$ SS), kontrol grubu hastalarda ise $44,54 \pm 11,21$ (ort $\pm$ SS) olarak saptandı. Gruplar VKİ açısından değerlendirildiğinde SSc tanılı hastaların VKİ ortalaması $26,67 \pm 5,67$ kg/m² (ort $\pm$ SS), kontrol grubu hastaların ise $26,16 \pm 5,06$ kg/m² (ort $\pm$ SS) olarak saptandı.

SSc kadınlarda erkeklere oranla daha sık izlenmekte, yapılan farklı çalışmalarla oran 3:1 ve 11:1 arasında değişkenlik göstermektedir(21, 23). Bizim çalışmamızda çalışmaya dahil edilen SSc hastalarının %91,8'i kadındı ve kadın erkek oranı 11:1 olarak saptandı. SSc başlangıç yaşı, 2013 yılında geliştirilen SSc sınıflandırma kriterleri sonrasında daha genç yaşlarda olmakla birlikte literatürde başlangıç yaşı ile ilgili farklılıklar bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda SSc başlangıç yaşı 45 olarak bulunmuştur ve bu literatürdeki Avrupalı kadınlarda görülme yaşları ile benzerlik göstermektedir(335).

Cilt tutulumunun yaygınlığına göre diffüz ve limitli sistemik skleroz olarak sınıflandırılan bu hastalıkta, toplumda limitli SSc' nin daha yaygın olduğu

bilinmektedir(336). Bizim hastalarımızın %70,5'inde limitli, %29,5'inde diffüz cilt tutulumu saptandı ve literatüre benzer olarak limitli tutulum daha fazlaydı. SSc hastalarının ortalama hastalık süresi 8 yıl olarak saptandı.

RF, SSc'nin en yaygın ve erken belirtilerindendir, hastaların yaklaşık %96'sını etkilemektedir(4, 112). SSc' de dijital ülserler(DÜ) ise %35-60 oranında görülebilmekte; ağrı ve hareket kısıtlılığına neden olarak hayat kalitesini düşürmektedir. Dijital ülserler ve erken hastalıkta bile iç organ tutulumu ve mortalite ile ilişkili değerlendirilmişlerdir(116, 117). Çalışmamızda SSc hastalarının %98,4'inde RF , %47,5'inde dijital ülser saptandı.

SSc ilişkili ANA, hastaların çoğunluğunda(%90-95) pozitif saptanmaktadır(79). Anti-scl70 antikoru pozitifliği ve anti-sentromer antikorlarının yokluğu, progresif İAH riskinin arttığını göstermektedir(161). SSc olan 131 hasta ile yapılan bir çalışmada, anti-scl70 antikoru %41,2 oranında pozitif görülürken; 625 SSc hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada dSSc'de sıklığı anti-scl70 pozitifliği %60 oranında izlenmiştir(82-85). Bizim hastalarımızın %95'inde ANA pozitif saptanırken, anti-scl70 %46 oranında pozitif saptandı.

Akciğer, sistemik sklerozda sıklıkla etkilenen organlardandır ve pulmoner fibrozisin hastalığa bağlı mortalitenin %35'inden, genel mortalitenin %20'sinden sorumlu olduğu gösterilmiştir(3, 4). SSc'de akciğerde İAH ve pulmoner hipertansiyon görülür(154). Pulmoner hipertansiyon, kötü prognoz göstergesidir. Sağ kalp yetmezliğine yol açarak, yaşam kalitesini düşürmektedir(155). İAH

alveolit ve fibrozis ile karakterizedir. SSc hastalarında %80'e varabilen oranda akciğer fibrozisi görülürken, %25-30'unda progresif İAH gelişmektedir(1). Alveolitın başarılı tedavi ile geri döndürülebilir olduğu düşünülürken, fibrozis akciğer fonksiyonlarında geri dönüşsüz restriksiyona ve önemli morbiditeye neden olmaktadır. Çalışmamıza dahil edilen SSc hastalarının %55,7' inde İAH görülürken, hastaların %44,3'ünü İAH olmayan SSc hastaları oluşturmaktaydı.

SSc'de hastalığın farklı spektrumlarına yönelik tedavi seçenekleri mevcuttur. Tedaviler küratif değildir, tedavinin amacı; semptomları azaltmak ve hastalık progresyonunu engellemektir. SSc' de tedavi; tutulan organa, cilt tutulum yaygınlığına, klinik bulguların şiddetine göre düzenlenmektedir(40, 135). İAH erken dönemde sıklıkla asemptomatiktir, en sık görülen semptomlar efor dispnesi ve kuru öksürüktür(337). Tedavi klinik olarak dispne semptomları olan ve yaygın akciğer tutulumu olan, takiplerde progresyon gelişen hastalara verilmektedir(338, 339). Çalışmamızda hastaların %45,9'ü daha önce hiç immun supresif tedavi(steroid, azatiyopürin, MMF, metotreksat, siklofosfamid, rituximab) tedavi almamış, %42,6'sı şuan immunsupresif tedavi alıyor, %11,5'i ise daha önce tedavi almış, ama şuan immunsupresif tedavi almıyor olarak saptandı.

SSc-İAH'nda HRCT altın standart olarak değerlendirilmektedir(340) ve interstisyel tutulumun erken bulgularını yüksek oranda yakalamaktadır(178). NSIP(non-spesifik interstisyel pnömoni) paterni, SSc-İAH'nda HRCT'de en sık karşılaşılan paterndir. İnflamasyon ve fibrozis oranlarına göre NSIP fibrotik ve sellüler olmak üzere subtiplere ayrılmaktadır(185). SSc-İAH'nda, büyük oranda buzlu cam opasiteleri görülmektedir, bal peteği görünümü nadirdir (125, 159, 179,

183, 184). Çalışmamızda da akciğer tutulumu olan hasta grubunda, HRCT’de en sık fibrotik NSIP paterni saptandı. HRCT’de İAH tutulum yaygınlığı açısından hastaların %58,82’si limitli, %41,18’i yaygın hastalık olarak değerlendirildi.

SFT, İAH tanı ve takibinde duyarlı olarak kullanılmaktadır(193). Çalışmamıza dahil ettiğimiz kontrol grubundaki bireylere rutin SFT yapılmamıştır. Tüm hasta bireylere, rutin takibin dışında, klinik progresyon düşünüldüğünde de SFT yapılmıştır. SSc hasta gruplarının SFT’lerinde, SSc-İAH grubunda FEV1/FVC oranı, akciğer tutulumu olmayan gruba göre anlamlı yüksek saptandı. FEV1, FVC ve DLCO SSc-İAH grubunda daha düşüktü, ancak İAH olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. İAH’da FVC normalken de HRCT bulguları olabilmektedir(159, 168-170, 341). SSc-İAH’nda restriktif fizyoloji ve bozulmuş gaz değişimi, kötü prognozun bağımsız belirleyicileridir(202). SFT’de en sık görülen patern restriktiftir. SFT’de öncelikle total akciğer kapasitesinde ve FVC’de azalma ile FEV1/FVC’de artış ve DLCO’da azalma görülmektedir(342). Çalışmamızda SSc-İAH grubunun FVC ortalama değerleri düşük olmasına rağmen hasta sayısının azlığı nedeniyle arada fark gösterilememiş olabilir.

SSc-İAH’nda bazı hastalarda akciğer fonksiyon kaybı hızlı izlenirken, bazılarında yavaş progresyon veya stabil hastalık görülmektedir. SSc-İAH’nda değişken progresyon oranları ve progresyonu takibinde farklı öneriler olması nedeniyle, SSc-İAH’nın tanı anından itibaren düzenli takip edilmesi gerekmektedir. Fizik muayene, SFT ve görüntüleme yöntemleri hastalık progresyon değerlendirilmesinde önemlidir(343). SFT değerlerinde düşüş ve

HRCT bulguları değerlendirildiğinde %20-30 hastada progresif interstisyel akciğer hastalığı geliştiği gösterilmiştir(1). Çalışmamızda progresyon değerlendirilmesinde 2022 ATS/ERS/JRS/ALAT kılavuzu önerileri; İAH olan hastalarda klinikte respiratuvar semptomlarda kötüleşme, SFT’de düşüş(FVC’de %5 ve daha fazla düşüş ve/veya DLCO’da %10 ve daha fazla düşüş) ve HRCT progresyonu kriterlerinden ikisinin olması(175) pulmoner fibrozis progresyonu olarak değerlendirildi. SSc-İAH olan hastaların %41,18’inde progresif pulmoner fibrozis saptanırken, %58,82’si akciğer tutulumu açısından stabil olarak değerlendirildi. Çalışmamızda yüksek oranda hastada progresyon saptanma nedeni, önceki çalışmalardan progresyon olarak kullanılan farklı kriterlerin (FVC’de rölatif olarak %10’dan fazla azalma veya FVC’de %5 ve %10 arasında azalma ile DLCO’da %15’ten fazla azalma) kullanılmış olması (344, 345) ve çalışmamızda HRCT’de progresyon kriterlerinin önceki çalışmalara göre farklılığı da olabilir.

HRCT bulguları açısından progresyon değerlendirilmesinde hastaların %44,1’i progresif olarak değerlendirilirken; %55,9’u HRCT bulguları açısından stabil olarak değerlendirildi. 1 hastada HRCT’de progresyon bulguları mevcutken hasta klinik olarak stabil olduğundan ve SFT’de anlamlı düşüş olmadığından hastada progresyon düşünülmeydi. Traksiyon bronşiektazisi ve bronşiolektazi şiddeti ve yaygınlığında artış en sık ve traksiyon bronşiektazisi ile beraber yeni gelişen buzlu cam opasitesi ikinci sıklıkla; progresyon gösteren hastalarda en fazla rastlanan HRCT bulgularıydı.

Akciğer tutulumunda progresyon gösteren hastaların %41,18(14)'ünde SFT'de anlamlı düşüş saptandı. Bu hastaların 3'ünde hem DLCO hem FVC'de anlamlı düşüş saptanırken, 7 hastada sadece DLCO, 4 hastada sadece FVC'de düşüş saptandı.

Biyobelirteçlerin Değerlendirilmesi

SP-D akciğerde alveolar tip2 epitel hücreleri tarafından sentezlenen ve sekrete edilen hidrofilik bir glikoproteindir(204, 205). KL-6; tip2 alveolar epitel hücrelerinden ve bronşiyolar epitel hücrelerden eksprese edilen yüksek molekül ağırlıklı müsin benzeri bir glikoproteindir(6). PRDX-4, peroksiredoksin ailesinden hem intraselüler hem ekstraselüler bulunabilen bir antioksidan proteindir(7). PRDX-4 mRNA'sının, İAH olan hastaların akciğer dokusunda arttığı gösterilmiştir(8).

SSc-İAH'nda alveolitin başarılı tedavi ile geri döndürülebilir olduğu düşünülürken, fibrozis akciğer fonksiyonlarında geri dönüşsüz restriksiyona ve önemli morbiditeye neden olmaktadır. Semptomlar ve fizik muayene bulgularının non-spesifik olması, solunum testlerinde FVC normalken HRCT bulguları olabilmesi ve tanıda kullanılacak spesifik laboratuvar testlerinin olmaması bu hastalarda tanı koymada güçlüğü ve gecikmeye sebep olmaktadır. Akciğerde gelişecek irreversible fibrozis evresinden önce tanıyı erken koyabilmek ve tedaviye başlamak için yapılan tetkiklerin basit, kolay, hızlı ve noninvaziv olması gerekmektedir. Bu açıdan biyobelirteçler önemli rol oynamaktadır. SP-D ve KL-6'nın SSc ilişkili İAH'nda yükseldiği; hastalığın tanı ve prognozunda rol oynadığı

düşünülmektedir(9-14). Bizim çalışmamızda da; akciğer tutulumu olan SSc hastalarında SP-D, KL-6 ve PRDX-4'nin akciğer tutulumu, aktivitesi ve progresyonu ile ilişkisi değerlendirildi.

SP-D Değerlendirilmesi

SP-D'nin genetik varyanstan güçlü bir şekilde etkilendiği erişkinlerde gösterilmiş, bazı genetik varyansların otoimmün hastalık gelişiminde rol oynadığı gösterilmiştir(225). SP-D'nin yaş ve VKİ ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir. Sorensen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Kafkas ırkında yaş ve yağ oranı ile SP-D düzeylerinin ilişki olduğu öne sürülmüştür. (225). Danimarkalılarda da yaşın SP-D düzeylerinde etkili olduğu öne sürülürken yapılan diğer çalışmalar sonucunda etnik köken veya yaş ile ilişkisinin olmadığı düşünülmektedir(206, 227, 228). Betsuyaku ve arkadaşları tarafından tek başına yaşın SP-D üzerine etkisi olmadığı öne sürülmüştür(229). Kronik obstrüktif akciğer hastalığı(KOAH), astım gibi hastalıklarda da yaş ve SP-D arasında ilişki gösterilememiştir(234, 235). Ancak Ju ve arkadaşlarının çalışmasında BODE(body-mass index, hava yolu obstrüksiyonu, dispne, egzersiz) indeksi ile SP-D arasında anlamlı ilişki saptanmıştır(243). Literatürde farklı çalışmalarda, farklı sonuçlar saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da yaş ve VKİ ile SP-D ilişkisi gruplarda ayrı değerlendirildi ve anlamlı ilişki saptanmadı.

Sorensen ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada Kafkas ırkında sigara kullanımı ile SP-D düzeylerinin ilişki olduğu öne sürülmüş(225),

Betsuyaku ve arkadaşları tarafından sigara ve yaşın SP-D üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada, orta-ileri yaş sigara içenlerin akciğer bronkoalveolar lavajında(BAL) SP-D seviyeleri düşük bulunmuştur(229). Çalışmamızda tüm gruplarda ayrı değerlendirildiğinde sigara ile SP-D arasında korelasyon saptanmadı ve sigaranın molekül düzeyleri ile ilişkisi olmadığı düşünüldü. Hastalarımızın bir kısmının hava kirliliği ve tandır maruziyetinin olması, bu duruma neden olmuş olabilir.

SP-D ve İAH değerlendirilmesi

SSc-İAH, akciğer tutulumu olmayan SSc ve kontrol grubunun SP-D değerleri karşılaştırıldı. Akciğer tutulumu olan SSc grubunda medyan değeri 177,50 U/mL(ç.a.a.=478,50), olmayan SSc grubunda medyan değeri 138,20 U/ml(ç.a.a.=98,80), kontrol grubunda ise medyan değeri ise 136,25 U/ml (ç.a.a.=58,30) olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı(p=0,023).

SP-D akciğere özgü bir savunma proteindir, akciğerde inflamasyonda ve savunmada rol oynamaktadır(170) ve serum düzeylerinin pulmoner fibrozis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir(346). Akciğerde IPF ve bağ doku hastalığı ilişkili İAH'nda SP-D serum seviyeleri kontrollere göre artmış bulunmuş(223), hastalık aktivitesi ve yaygınlığı ile ilişkili değerlendirilmiştir(255, 260, 261). SP-D serum düzeylerinin SSc'de de; sağlıklı kontrollere ve diğer bağ doku hastalıklara göre de anlamlı yüksek olduğu gösterilmiştir(10-12, 266, 267). Hant ve arkadaşlarının SSc'li 66 hastanın(44 SSc ilişkili İAH'ı olan, 22 akciğer tutulumu olmayan SSc)

değerlendirildiği çalışmada; SP-D serum seviyeleri SSc-İAH grubunda; hem İAH olmayan SSc hastalarına hem de sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek izlenmiştir(267). SSc-İAH grubunda, sağlıklı kontrollere göre SP-D yüksek izlendi ve gruplar arasında anlamlı fark saptandı($p=0,011$).

SSc-İAH grubunda SP-D, akciğer tutulumu olmayan SSc grubuna göre yüksekti, ancak gruplar arasında istatistiksel anlamda fark saptanmadı. Arai ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi sonrası SP-D seviyesinin erken dönemde düştüğü gösterilmiş(263), Ikeda ve arkadaşları tarafından IPF’de tedavi yanıtı değerlendirmede kullanılmıştır(257). Rituximab yanıtının değerlendirildiği bir çalışmada, SP-D düzeyleri tedavi sonrası azalmış olarak bulunmuştur(269). Çalışmamızda akciğer tutulumu olan hastaların İAH süresi ortalama 5,5 yıl olarak saptanmıştır. SP-D’nin tedavi sonrası erken veya geç dönemdeki değerleri ile ilişkili farklı sonuçlar literatürde mevcuttur. SP-D’nin yapılan çalışmalarda hastalığın erken döneminde ve tedavi öncesinde değerlendirilmiştir. Çalışmamızda SSc-İAH grubunun ortalama hastalık süresinin uzun, hastaların da immunsupresif tedavi alma öyküsü bulunmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda SSc-İAH olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık saptanmamış olabilir.

Literatürde SP-D daha çok İAH ‘nda biyomarker olarak değerlendirilmiş, cilt tutulumu açısından SSc-İAH’nda değerlendirildiği bir çalışmada MRSS ile SP-D ile arasında ilişki saptanmamıştır(305). Kumanovics ve arkadaşlarının çalışmasında da MRSS ile SP-D arasında bir korelasyon saptanmamıştır(10). Çalışmamızda da MRSS ile SP-D arasında anlamlı ilişki saptanmadı. MRSS, SSc’de hastalığın erken dönemlerinde yüksekken, yıllar içinde azalmaktadır(101).

SP-D çoğunlukla akciğer clara hücreleri tarafından sentezlenmektedir ve cilt fibrozisi ile ilişkili olmadığı düşünüldü.

SP-D Pulmoner Progresif Fibrozis Değerlendirilmesi

SSc-İAH'nda değişken progresyon oranları izlenmektedir(343). SP-D daha önce çeşitli akciğer hastalıklarında hastalık aktivite ve progresyonunu değerlendirmede kullanılmıştır. KOAH hastalık aktivitesini saptamada akut alevlenmede, stabil KOAH hastalarına göre serum SP-D seviyelerinin arttığı gösterilmiştir(241). IPF hastalarında yapılan bir çalışmada SP-D, aktif hastalıkta stabil hastalığa göre yüksek bulunmuş, SP-D'nin hastalık aktivitesini öngörmede kullanılabileceği öne sürülmüştür(255). Bağ doku hastalığı ilişkili interstisyel akciğer hastalığında da hastalık alevlenmesi ile serum SP-D seviyesi artış göstermiştir(260, 261). SSc-İAH'nda da SP-D, hem tanıda hem hastalık progresyonunda değerlendirilmiştir. Hastalık aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur, fibrozis derecesi ile anlamlı korelasyon ortaya konulmuştur(11, 266). SP-D büyük boyutlu, glikozile hidrofilik bir proteindir ve konakçı defansında, opsonizasyon ve fagositozda rol oynadığı bilinmektedir(347). Lipopolisakkaritler aracılığıyla gram negatif bakterilere bağlanmaktadır. Infuenza A, Aspergillus, Mycobacterium tuberculosis, Pseudomonas aeruginosa gibi viral, bakteriyel ve fungal patojenlere karşı rol oynadığı bilinmektedir(214-219). Çalışmamızda İAH olan SSc hastaları ve akciğer tutulumu olmayan SSc hastaları arasında SP-D değerleri açısından anlamlı fark izlenmezken; İAH progresyonu olan grupta, akciğeri stabil hastalara göre anlamlı artmış izlenmiştir. İnflamasyonda arttığı gösterilen SP-D'nin SSc-İAH'nda akciğerde akut inflamatuvar süreçte daha

belirgin artması, hastalığın tanısında değil, hastalık aktivitesinde ve İAH progresyonunda ön planda kullanılabileceğini düşündürmektedir.

SP-D ve SFT değerlendirilmesi

SFT, İAH'nın hem tanı hem de takibinde kullanılan parametrelerdir ve anlamlı düşüşleri progresyon ile ilişkili değerlendirilmektedir. Çalışmalarda IPF hastalarında SP-D ile total vital kapasite(9), PM, DM ilişkili İAH'da, SP-D ile FVC ve DLCO ile negatif korelasyon gösterilmiştir(10, 156, 265). SSc-İAH'nda da SP-D ile FVC ve DLCO arasında anlamlı ilişki çalışmalarda değerlendirilmiştir(11, 266, 267). Yapılan bir çalışmada SP-D, SSc'de FVC düşüşünü göstermede kısa dönemde anlamlı olduğu bulunmuştur(348). Hant ve arkadaşları DLCO ve FVC ile SP-D arasında negatif korelasyon saptarken(267), başka bir çalışmada ise SP-D ile DLCO arasında korelasyon izlenirken, FVC ile ilişkili bulunmamıştır(10). Grosicka ve arkadaşlarının yaptığı SSc çalışmasında da sadece DLCO ile korelasyon gösterilmiştir(12).

Bizim çalışmamızda SP-D ile FVC ve DLCO arasında korelasyon saptanmamıştır, ancak SFT progrese olan grupta(DLCO'da ve DLCO ve FVC birlikte anlamlı düşüş olan) SP-D, progrese olmayan hasta grubuna göre anlamlı yüksek izlenmiştir. Çalışmamızda FVC ve/veya DLCO'da anlamlı düşüş olması 2022 ATS kriterlerine göre progresyon değerlendirmede kullanılmıştır. Sadece FVC'de anlamlı düşüş saptanan grup, hasta sayısının azlığı nedeniyle değerlendirilememiştir.

DLCO değerlerindeki değişim ile SP-D arasında da negatif korelasyon saptanmış, FVC değişim ile ilişki saptanmamıştır. SP-D akciğerde konakçı defansında rol oynayan önemli bir glikoproteindir ve daha önce hastalık aktivitesi ve enfeksiyöz süreçlerle ilişkisi çalışmalarda gösterilmiştir(214-219). İAH'nda SFT değerlendirmesinde DLCO duyarlı bir parametre olup, hastalığın progresyonunda da ilk gözlenen değişiklik olabilmektedir(349). İAH'na amfizem eşlik ettiğinde, seri DLCO değişimleri FVC değişiminden daha duyarlıdır(186). Çalışmamızda SSc hastalarında sigara kullanım oranları yüksektir. Sigara kullanımına bağlı akciğerde amfizematöz değişiklikler gözlenmekte, SFT'de ölü boşluk hacmi artmakta, FVC'de değişiklik olmamaktadır. Çalışmamızda da DLCO değişimi ile anlamlı korelasyon saptanması, FVC değişimi ile SP-D korelasyonu saptanmamasının nedeni, SSc hastalarına eşlik eden amfizem görülmesi olabilir.

SP-D HRCT değerlendirilmesi

İAH, SSc'de görülen en sık akciğer tutulumudur ve SSc-İAH'nda hastaların %20-30'unda progresif interstisyel akciğer hastalığı gelişmektedir. Pulmoner fibrozisin hastalığa bağlı mortalitenin %35'inden, genel mortalitenin %20'sinden sorumlu olduğu gösterilmiştir(3, 4). SP-D'nin akciğer fibrozisi ile ilişkisi HRCT'de değerlendirilmiş, Grosicka ve arkadaşlarının SSc çalışmasında SP-D ile, HRCT'de bal peteği ve buzlu cam arasında korelasyon gösterilmiş(12); Hant ve arkadaşlarının çalışmasında ise buzlu cam dansitesi ve total fibrozis skoru ile arasında anlamlı ilişki saptanmış, maksimum buzlu cam skoru açısından anlamlı ilişki gösterilememiştir(267). Başka bir çalışmada ise buzlu cam dansitesi

oranı ile SP-D ilişkili bulunmamıştır(10). Çalışmamızda HRCT’de hastalık yaygınlığı ve fibrozis ile SP-D arasında anlamlı ilişki saptanmadı. SP-D’nin çeşitli enfeksiyöz durumlarda arttığı gösterilmiştir(214-219). ARDS’de de hastalık ile ilişkili anlamlı bir marker olarak değerlendirilmiştir(252). SP-D’nin yapılan çalışmalarda akut inflamasyonda ön planda yükseldiği gösterilmiştir ve hasarlı alveoler epitel ve alveolar-kapiller geçirgenliğin derecesinden çok, akut inflamatuvar hasarı yansıtmada daha başarılı bir belirteç olabilir. Çalışmamızda HRCT’de hastalık yaygınlığı ve fibrozis ile SP-D ilişkisi değerlendirmesinde anlamlı ilişki bulunamadı. Çalışmamızda SSc-İAH grubunun çoğunda HRCT’de fibrotik bulguların fazla olması ve hastaların erken dönemde olmaması nedeniyle ilişki saptanmamış olabilir. Çalışmalarda HRCT’de SP-D ile yaygınlık ve fibrozis değerlendirmesinde farklı sonuçlar mevcuttur ve değerlendirmede farklı yöntemler kullanılmaktadır(142, 188-190). Çalışmamızda HRCT’de tutulum yaygınlığı ve fibrozis ile değerlendirmesinde kullanılan yöntem nedeniyle de ilişki saptanmamış olabilir.

KL-6 Değerlendirilmesi

IPF hastalarında yapılan çalışmalarda VKİ ve yaş ile KL-6 arasında ilişki gösterilememişken(350-352); Ishiwaka ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yaş arttıkça KL-6’nın arttığı gösterilmiştir(353). SSc’de Benyamine ve arkadaşlarının çalışmasında yaş, KL-6 ile ilişkili bağımsız bir faktör olarak saptanırken(354); Sato ve arkadaşları KL-6 ve yaş arasında ilişki olmadığını saptamışlardır(270). Salazar ve arkadaşlarının SSc-İAH’nda yaptığı çalışmada ise KL-6 yüksek ve düşük bulunan gruplar arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmamıştır(355).

Çalışmamızda da KL-6 ile VKİ ve yaş arasında KL-6 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

KL-6 ve İAH değerlendirilmesi

SSc-İAH, akciğer tutulumu olmayan SSc ve kontrol grubunun KL-6 değerleri karşılaştırıldı. SSc-İAH grubunun KL-6 medyanı 134,25 U/mL(ç.a.a.=224,28), akciğer tutulumu olmayan SSc grubunun medyanı 103.90 U/ml(ç.a.a.=34,81), kontrol grubunun medyanı ise 92,84 U/ml(ç.a.a.=29,16) olarak saptandı. Akciğer tutulumu olan SSc, akciğer tutulumu olmayan SSc ve kontrol grubu arasında KL-6 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu($p=0,002$).

İnterstisyel pnömoni, akciğer adenokanser, radyasyon pnömonisi, ARDS, pulmoner alveolar proteinozis, ilaç ilişkili pnömoni, IPF ve sarkoidozda yapılan çalışmalarda KL-6 değerlendirilmiş, KL-6'nın İAH gelişimi ve aktivitesini izlemede kullanılabileceği gösterilmiştir(271, 276, 278-284). UIP ve NSIP paterni gösteren İAH ve KL-6 ilişkisinin incelendiği bir çalışmada KL-6, UIP ve NSIP paterni gösteren İAH'da sağlıklı kontrollere göre anlamlı artmış, benzer şekilde NSIP paterni gösteren İAH'nda KL-6 diffüz panbronşiolite göre artmış izlenmiştir(253). IPF'de KL-6 düzeyleri, bakteriyel pnömoni hastaları ve sağlıklı kontrollere göre serumda artmıştır(285).

Bağ doku hastalığı ilişkili İAH'da KL-6, sağlıklı kontrollere ve İAH tutulumu olmayan bağ doku hastalığı olan gruba göre yüksek izlenmiş, hem İAH tanısında hem de aktif hastalık tutulumunda anlamlı fark izlenmiştir(259, 260,

292). PM/DM'de hastalık aktivitesinde uzun dönemde daha anlamlı bulunmuştur(264, 299-301). SSc'da da KL-6 tanı, progresyon ve aktivitede değerlendirilmiş; SSc-İAH'da sağlıklı kontrollere(13, 14, 267, 302, 303) ve akciğer tutulumu olmayan SSc hastalarına(13, 267, 304, 354) göre yüksek izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak SSc-İAH grubunda KL-6; akciğer tutulumu olmayan SSc ve kontrol grubuna göre yüksek izlenmiştir ve gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır($p=0,027$ ve $p=0,001$). KL-6'nın hasarlı alveoler epitel ve alveolar-kapiller geçirgenliğin derecesini gösterdiği ve fibrozis ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(271). Çalışmamızda da İAH olan SSc hastalarının hastalık ortalama süreleri uzun ve akciğerde fibrotik süreç ön plandadır. KL-6, SSc-İAH'de fibrozisi değerlendirmede anlamlı olduğu düşünülmüştür.

SSc'de cilt tutulumu ve derecesini değerlendirmede Modifiye Rodnan cilt skoru(mRSS) kullanılmakta, hastalığın erken dönemlerinde yüksekken, ilerleyen dönemlerinde düşmektedir(101). Kumanovic ve arkadaşlarının çalışmasında, MRSS ile KL-6 arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda SSc-İAH ve akciğer tutulumu olmayan grupların değerlendirilmesinde; KL-6 ve MRSS ile ilişki saptanmadı. Başka çalışmalarda da bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer olarak MRSS ile KL-6 arasında ilişki saptanmazken(10, 259, 303), aksini gösteren çalışmalar da mevcuttur(296, 305). MRSS hastalığın ilerleyen dönemlerinde kendiliğinden gerilediğinden KL-6 ile ilişkisi saptanmamış olabilir. KL-6, İAH'nda fibrozis değerlendirmesinde kullanılırken, cilt fibrozisinde marker olarak anlamlı olmadığı düşünüldü.

KL-6 progresif pulmoner fibrozis değerlendirilmesi

SSc-İAH hastalarında akciğerde progresyon olan ve olmayan grupta KL-6 düzeyleri açısından; gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır($p=0,000$). KL-6'nın progresyon olmayan gruptaki medyanı 329,45(ç.a.a.=259,775), progresyon olmayan gruptaki medyanı 103,175(ç.a.a.=47,655)'tir. Bağ doku hastalığı ilişkili İAH'da KL-6,hem İAH olanlarda tanısal olarak değerlendirilmiş, hem de aktif hastalık tutulumunda yükseldiği gösterilmiştir(259, 260). Yüksek doz kortikosteroid sonrası azalan ve akut alevlenmelerde artan KL-6 seviyeleri, akut alevlenmede İAH'nda kullanılabileceğini ortaya koymuştur(282, 290). Bağ doku hastalığı ilişkili İAH hastalarında yapılan bir çalışmada, KL-6 serum düzeyi 500U/ml'nin üzerinde İAH varlığı için anlamlı iken, 1000U/ml'nin üzerindeki değerler aktif hastalık için anlamlı bulunmuştur(293). PM/DM'de KL-6, hem İAH olanlarda, olmayanlara göre yüksek izlenmiş, hem de progresyonda daha anlamlı bulunmuştur(299, 301). Sato ve arkadaşlarının çalışmasında HRCT'de aktif hastalık saptanan SSc hastaları ile HRCT inaktif veya stabil olan hastalar arasında KL-6 açısından anlamlı farklılık saptanmamışken(270), Hasegawa ve arkadaşlarının çalışmasında KL-6 İAH olan SSc grubunda, özellikle de aktif hastalıkta yüksek saptanmıştır(304). Yanaba ve arkadaşlarının çalışmasında da akciğerde hastalık aktivitesi ile KL-6 arasında korelasyon saptanmıştır(14). KL-6 tip 2 alveolar epitel yüzeyinden ve bronşial epitelden salınan müsinöz glikoproteindir(356). Yüksek molekül ağırlıklıdır(357). Ağırlıklı olarak rejenerasyon olan tip pnömositlerin hasarı sonrası rejenerasyonu ile salınmaktadır ve alveoler bazal membran hasarı sonrası kana geçmektedir. Yapılan immunohistokimyasal

çalışmalarda, hasarlı dokunun yanında, normal tip2 alveolar hücrelerin çevresinde, interstisyel pnömoni alanlarının bazı bölgelerinde de sınırlı olarak ilişkili olabileceği vurgulanmaktadır(272). Çalışmamızda da SSc-İAH progrese olan grupta KL-6, anlamlı yüksek bulunmuştur. KL-6, İAH'nda tanısal olmasının yanında akciğer hastalığının progresyonunda da bir biyomarker olarak kullanılabilir.

KL-6 SFT değerlendirilmesi

Bağ doku hastalığı ilişkili İAH'da KL-6 ile DLCO ve FVC arasında negatif korelasyon gösterilmiştir(294). Ma ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık şiddeti ile KL-6 ilişkisi gösterilmiş, DLCO ile negatif korelasyon izlenmiştir(295). PM/DM ilişkili İAH'nda DLCO ve FVC ile KL-6 arasında anlamlı ilişki çalışmalarda gösterilmiştir(300, 301). SSc hastalarında da; KL-6 ile FVC ve DLCO arasında negatif korelasyon saptanan çalışmalar mevcut iken(10, 13, 14, 270, 305); Hant ve arkadaşlarının 66 SSc hastasında(44 İAH olan ve 22 İAH olmayan) yaptığı çalışmada ise KL-6 ve DLCO arasında negatif korelasyon saptanırken, FVC ile korelasyon saptanmamıştır(267). Çalışmamızda KL-6 ile FVC ve DLCO arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır, ancak İAH grubunda DLCO'da anlamlı düşüş izlenen hastaların KL-6 değerleri, anlamlı olarak DLCO'su stabil hastalara göre yüksek izlenmiştir. Benzer şekilde SFT'de hem FVC hem DLCO düşüşü anlamlı olan hastaların KL-6 değerleri, SFT'de FVC ve DLCO stabil gruba göre anlamlı yüksek izlenmiştir. SSc-İAH grubunda DLCO değerlerindeki düşüş ile KL-6 arasında da negatif korelasyon saptanmıştır($p<0,05$). İAH'nda FVC değerinde düşme prognoz ve tedavi yanıtı

ilişkilidir. En erken dönemde DLCO'da düşüş görülmektedir(142, 178, 180). Sadece DLCO düşüşü %70 görülmektedir ve akciğer tutulumu açısından önemlidir(184). Çalışmamızda KL-6 ile FVC ve DLCO arasında korelasyon saptanmamıştır, ancak SFT progrese olan grupta(DLCO'da ve DLCO ve FVC birlikte anlamlı düşüş olan) KL-6, progrese olmayan hasta grubuna göre anlamlı yüksek izlenmiştir. SSc-İAH grubunda FVC değerleri, akciğer tutulumu olmayan gruba göre düşük saptanmıştır. Hastalık progresyonunda FVC ve/veya DLCO düşüşü anlamlı olduğundan ve hasta sayısının az olması nedeniyle; KL-6 ile FVC ve DLCO arasında anlamlı ilişki saptanmamış olabilir.

DLCO düşüşü, akciğer tutulumu ve progresyonu değerlendirmede anlamlıdır(349). Çalışmamızda da DLCO anlamlı düşüşü ile KL-6 arasında negatif korelasyon saptanması, FVC ile anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızdaki SSc hastalarında sigara içme oranı ve gelişen sekonder amfizem nedeniyle FVC ile ilişki saptanmamış olabilir. KL-6'nın hem SSc-İAH tanısı hem prognozunda kullanılabileceğini; hem de SFT değerlerindeki düşüşü öngörmede anlamlı olabileceğini düşündürmektedir.

KL-6 HRCT değerlendirilmesi

İAH görülen SSc hastaların %60'ında HRCT'de radyolojik paternler izlenmektedir(170, 177) ve interstisyel tutulumun erken bulgularını yüksek oranda yakalanmaktadır(178). SSc'de İAH, büyük oranda buzlu cam opasiteleri ile ilişkili bulunmuştur(179), İAH'da erken dönemde buzlu cam, inflamasyon ve alveoliti göstermektedir(180). SSc-İAH'nda yapılan bir çalışmada KL-6 yüksekliği olan

grupta, HRCT’de daha fazla buzlu cam opasitesi, diffüz ve bal peteği fibrozis izlenmiştir(10). Başka bir çalışmada ise buzlu cam opasitesi olanlarda KL-6 daha yüksek izlenmiş, bal peteği görünümü ile KL-6 arasında korelasyon saptanmış; ancak total buzlu cam opasitesi ile ilişkili bulunmamıştır(267). Bonella ve arkadaşlarının çalışmasında ise KL-6, HRCT fibrozis skoru ile pozitif korele saptanmıştır(305). Çalışmamızda SSc-İAH grubunda HRCT’de buzlu cam yüksek oranda izlenmekle beraber; hastalık yaygınlığı ve fibrozis ile KL-6 arasında anlamlı ilişkisi saptanmamıştır. HRCT’de İAH değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılmaktadır(142, 188-190). Bizim çalışmamızda hasta sayılarının az olması ve HRCT değerlendirilmesinde kullanılan yöntem nedeniyle gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış olabilir.

PRDX-4 değerlendirilmesi

PRDX-4, peroksiredoksin ailesinden hem intraselüler hem ekstraselüler bulunabilen bir antioksidan proteindir. Tiorredoksin ve glutatyon bağımlı peroksidaz aktivitesi in vitro olarak gösterilmiştir. PRDX-4, potansiyel salgı sinyalinde rol oynadığı düşünülen bir N-terminal dizisine sahiptir(7, 310, 311). Çeşitli hastalıklarda ve inflamasyonda arttığı gösterilmiştir(326). Hayvan modellerinde yüksek doz streptozosin ile indüklenen diyabete karşı koruyucu olduğu gösterilmiş(314), insülin salgılayan hücrelerdeki fazla PRDX-4 ekspresyonun, insülin sentez ve salgısını artırdığı saptanmıştır(315). Hem sağlıklı hem hasta bireylerde serumda saptanmış, sepsiste ise mortalite ile ilişkilendirilmiştir(318-322).

Osteoartritte PRDX-4'ün koruyucu olduğu öne sürülmüş, IL-1 ile indüklenen reaktif oksijen radikaller üretimini azalttığı gösterilmiştir(327). Romatoid artrit hastalarının sinoviyal dokusunda, osteoartrit ve ankilozan spondilit hastalarına göre PRDX-4'ün artışı gösterilmiştir, erken dönem RA hastalarının serumunda PRDX, sağlıklı kontrollere göre artmış bulunmuştur(318). PRDX-4 mRNA'sının, İAH olan hastaların akciğer dokusunda arttığı gösterilmiştir(8).

İnterstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda PRDX-4'ün değerlendirildiği tek çalışma; Hanaka ve arkadaşlarının akut alevlenme izlenen IPF, stabil IPF hastalarında ve kontrollerde yaptığı çalışmadır. IPF hastalarında yaptığı çalışmadır. IPF'de daha önce KL-6 ve SP-D, SSc hastalarının da olduğu bağ doku hastalığı ilişkili İAH'nda değerlendirilmiş. Yapılan çalışmalarda IPF, bağ doku hastalığı ilişkili İAH ve diğer İAH alt tiplerini ayırmada kullanılamayacağı belirtilmiştir(259, 358, 359). Ishii ve arkadaşları, KL-6'nın İAH'nda sağlıklı bireylere göre yükseldiğini, ancak İAH alt tiplerinde ayırında kullanılamayacağını öne sürmüşlerdir(253). PRDX-4 daha önce SSc'de çalışılmamıştır ve IPF'de akut alevlenmede anlamlı bulunması, SSc-İAH'nda da akciğer tutulumunda bir marker olabileceğini düşündürmüştür.

PRDX-4 ve İAH değerlendirilmesi

Akciğer tutulumu olan SSc, akciğer tutulumu olmayan SSc ve kontrol grubunun PRDX-4 değerleri karşılaştırıldı. SSc-İAH grubunun medyanı 14,27ng/ml(ç.a.a.=26,14), akciğer tutulumu olmayan SSc grubunun medyanı

10,17 ng/ml (ç.a.a.=3,28), kontrol grubunun medyanı ise 9,68 ng/ml (ç.a.a.=2,06) olarak saptandı. Gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı($p=0,001$). Çalışmamızda PRDX-4 SSc-İAH grubunda, akciğer tutulumu olmayan SSc hastaları ve kontrollere göre yüksek izlenmiştir. PRDX-4'ün antikorlarla ve MRSS ile ilişkisi çalışmamızda bulunmamıştır, bu konuda yapılacak daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

IPF hastalarında yapılan çalışmada akut alevlenme olan hastalarda, stabil hastalara göre yüksek izlenmesi, PRDX-4'ün akciğerde aktif inflamasyonda arttığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda da akciğerde progresyon olan gruptaki medyanı 41,1605ng/ml(ç.a.a.=32,493), progresyon olmayan gruptaki medyanı 10,625ng/ml(ç.a.a.=6,436) olarak saptanmış ve arada anlamlı fark izlenmiştir. Çalışmamızda progresyon olan grupta anlamlı PRDX-4 yüksekliği, SSc-İAH'nda akciğerde progresyonda varlığında anlamlı bir marker olduğunu düşündürmektedir.

PRDX-4 SFT değerlendirilmesi

PRDX-4 ile FVC ve DLCO arasında korelasyon saptanmamıştır, ancak DLCO'da anlamlı düşüşün olduğu grupta SP-D; DLCO'su stabil gruba göre anlamlı yüksek izlenmiştir($p<0,05$). Hem FVC hem DLCO'nun birlikte düşüşünün olduğu grupta da, FVC ve DLCO'su stabil gruba göre PRDX-4 anlamlı yüksektir($p<0,05$). SSc-İAH grubunda DLCO değerlerindeki düşüş ile SP-D arasında da negatif korelasyon saptanmıştır($p<0,05$). Ancak çalışmamızda seri PRDX-4 ölçümü yapılmamıştır.

PRDX-4 HRCT değeriendirilmesi

PRDX-4 ile total fibrozis skoru açısından anlamlı ilişki saptanmazken, total yayılım yüzdesi açısından pozitif korelasyon saptanmıştır. Hem SFT’de düşüş olan grupta PRDX-4 yüksekliği hem de akciğerde hastalık yayılımı ile korelasyonu; PRDX-4’n SSc-İAH’nda hastalık aktivitesini değeriendirmede yararlı bir molekül olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda SP-D, KL-6 ve PRDX-4 arasında yüksek derecede korelasyon saptanmıştır. Roc analizi sonucu SP-D; 141,15 ng/ml sınır değeriinde %74 sensitivite, %59 spesifite ile İAH varlığını öngörmede anlamlı bulunurken; 276,2 ng/ml sınır değeriinde %86 sensitivite, %90 spesifite ile İAH progresyonunu öngörmede anlamlı saptanmıştır. KL-6; 109,05 U/ml sınır değeriinde %65 sensitivite, %70 spesifite ile İAH varlığını öngörmede anlamlı bulunurken; 153,7U/ml sınır değeriinde %86 sensitivite, %85 spesifite ile İAH progresyonunu öngördüğü saptanmıştır. PRDX-4 için 11,295 ng/ml sınır değeriinde %68 sensitivite, %74 spesifite ile İAH varlığını öngörmede anlamlı bulunurken; 17,965 ng/ml sınır değeriinde %86 sensitivite, %85 spesifite ile İAH progresyonunu öngördüğü saptanmıştır.

Literatürde SP-D ve KL-6’nın değeriendirildiği çalışmalarda KL-6, SP-D’ye göre SSc-İAH’nda daha iyi bir marker olarak değeriendirilmiştir(259, 268, 304). Yanaba ve arkadaşlarının SSc’de pulmoner fibrozis aktivitesinin değeriendirildiği çalışmalarında; KL-6 daha spesifik bir marker olarak

saptanmıştır. Asano ve arkadaşları da SP-D ve KL-6 arasında korelasyon olduğunu göstermişlerdir(11).

Hanaka ve arkadaşlarının çalışmasında 51 stabil IPF, 38 akut alevlenmesi olan IPF hastasında ve 15 gönüllüde SP-D, KL-6 ve PRDX-4'ün beraber değerlendirilmiş; SP-D ve KL-6 açısından gruplar arasında fark saptanmazken, PRDX-4 akut alevlemede, stabil olan IPF ve gönüllülere göre anlamlı yüksek izlenmiştir. Çalışmada ROC analizi ile PRDX-4'ün sensitivites ve spesifitesi; SP-D ve KL-6' ya göre yüksek saptanmıştır(331). Çalışmamızda da benzer olarak SSc-İAH olan grupta, akciğer tutulumu olmayan gruba ve kontrollere göre PRDX-4 yüksek saptanmış, KL-6 da SSc-İAH'nda akciğer tutulumu olmayan SSc grubuna ve kontrollere göre anlamlı yüksek saptanırken; SP-D ile sadece SSc-İAH ve kontroller arasında ilişki saptanmıştır. İAH progresyonunun değerlendirilmesinde ise SP-D, KL-6, PRDX-4 progresyon olan grupta anlamlı yüksek izlenmiştir.

Çalışmamız PRDX-4'ün sistemik sklerozda değerlendirildiği ve KL-6, SP-D ile ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Çalışmamızda SSc-İAH'nda KL-6 ve PRDX-4 tanısal olarak önemli saptanırken; SP-D, KL-6 ve PRDX-4'ün progresyonu göstermede de daha anlamlı olduğu saptandı. PRDX-4, SP-D ve KL-6'ya göre daha sensitif ve spesifik olarak değerlendirildi.

İAH'nda akciğer dokusunda PRDX-4'ün mRNA'sının arttığı gösterilmiştir(8). Reaktif oksijen türleri(ROS), serbest radikaller ve kararlı oksitleyiciler içeren küçük moleküllerden oluşan bir gruptur. Hücrelerde ROS

üretimine karşılık, peroksiredoksinler, katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz gibi çeşitli endojen antioksidan savunmaları ile denge sağlanmaktadır. Peroksiredoksin ailesi 6 enzimden oluşmaktadır ve sadece PRDX4 endoplazmik retikulumda bulunur. Hidrofobik sinyal sekansı olması nedeniyle de ekstraselüler matrikse salgılanabilir ve ER' de redoks dengesini ve oksidatif katlanmayı düzenlemede hayati bir işlev görmektedir(7, 306, 310, 311). ER oksidatif stresinin apoptoz sürecini tetikleyen sebeplerden biri olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda da PRDX-4, SSc-İAH değerlendirilmesinde yüksek sensitivite ve spesifitesi olan bir molekül olarak bulunmuştur.

PRDX-4, birçok kanser türünde onkogenezen sorumlu tutulmaktadır, fibroblastların kontrolsüz çoğalmasıyla ilişkili fibrozis sürecinde de yer alıyor olabilir. Diğer moleküllere göre patofizyolojik sürecin daha erken evrelerinde ortaya çıkabilmesi ve diğer moleküllere oranla daha düşük molekül ağırlığı ve hidrofobik sinyal peptidi olması da, sistemik dolaşıma daha hızlı geçerek immun yanıtta rol oynadığını düşündürmektedir. Bu nedenle de akciğer tutulumunu daha iyi yansıtan(GOH skoru) ve SSc-İAH'nda kullanılabilecek daha sensitif ve spesifik bir molekül olabilir. Peroxiredoxin 4 ile ilgili çalışmalar sınırlıdır ve SSc-İAH ile PRDX ailesi ile ilgili daha önce yapılmış çalışma yoktur. Çalışmamız literatürdeki SSc-İAH'nda PRDX-4'ün değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu nedenle patogenezi aydınlatmak için geniş hasta popülasyonunda daha fazla çalışma yapılmalıdır.

6. SONUÇ-ÖNERİLER

İAH, SSc'de görülen en sık akciğer tutulumudur ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Erken dönemde tedavi ile geri dönüşlü olduğu düşünülürken, progresyon ile fibrozise ilerleyerek pulmoner fonksiyonlarında restriksiyona, artmış morbiditeye neden olmaktadır. İAH tanısında çeşitli laboratuvar tetkikleri ve radyolojik görüntüleme yöntemlerinin kullanılmaktadır. Klinik bulgular non-spesifiktir ve tanıda kullanılacak spesifik laboratuvar testlerinin bulunmamaktadır. Tanı ve takipe kullanılan solunum fonksiyon testleri, hasta kooperasyonu ve tecrübe gerektirdiğinden; HRCT ise radyasyon nedeni ve yapılan subjektif değerlendirme nedeniyle tanı ve takipte zorluğa ve gecikmeye neden olmaktadır. Çalışmamızda,

1. SSc-İAH'nda tanı ve prognozda kullanılan biyomarker hastalığa erken tanı konması, progresyonunun belirlenmesinde ve erken tedavi ile geri döndürülebilir fibrozis açısından önem teşkil etmektedir. SP-D, KL-6 ve PRDX-4, SSc-İAH grubunda sağlıklı kontrollere göre yüksek saptanmıştır.
2. KL-6 ve PRDX-4, SSc-İAH grubunda İAH olmayan SSc grubuna göre yüksek saptanmıştır. KL-6 ve PRDX-4; SSc-İAH tanısında biyomarker olarak kullanılabilir.
3. SP-D, KL-6 ve PRDX-4, SSc-İAH progresyon gösteren hastalarda, İAH progrese olmayan SSc hastalarına göre yüksek saptanmıştır. SP-D, KL-6 ve PRDX-4; SSc-İAH progresyonunda biyomarker olarak kullanılabilir.

4. SP-D, KL-6 ve PRDX-4 pozitif yönlü ve mükemmel korelasyon göstermektedir.
5. PRDX-4; akciğerde tutulum yaygınlığı ile ilişkili saptanmıştır.
6. SP-D, KL-6 ve PRDX-4 değerleri, SFT’de anlamlı DLCO ve FVC düşüşü olan hastalarda, olmayan hastalara göre anlamlı yüksek saptanmıştır.
7. KL-6 molekül düzeyi 109,05 U/ml olarak belirlendiğinde SSc-İAH’ nı %65 sensitivite ve %70,4 spesitivite ile saptayabildiği görüldü. PRDX-4 molekül düzeyi 11,29 ng/ml olarak belirlendiğinde SSc-İAH’ nı %67 sensitivite ve %74,1 spesitivite ile saptayabildiği görüldü.
8. PRDX-4 molekülünün istatistiksel olarak İAH’nı saptamada KL-6’ ya göre daha yüksek öngördürücülüğe sahip olduğu görüldü.
9. SP-D molekül düzeyi 276,2 ng/ml olarak belirlendiğinde progresif pulmoner fibrozisi %85,7 sensitivite ve %90 spesitivite ile saptayabildiği görüldü. KL-6 molekül düzeyi 153,7 U/ml olarak belirlendiğinde progresif pulmoner fibrozisi %85,7 sensitivite ve %85 spesitivite ile saptayabildiği görüldü. PRDX-4 molekül düzeyi 17,96 ng/ml olarak belirlendiğinde progresif pulmoner fibrozisi %85,7 sensitivite ve %85 spesitivite ile saptayabildiği görüldü(AUC:0,936, %95:0,859-1, p<0,001).
10. Her 3 molekülün de progresif pulmoner fibrozisi saptama gücü yüksek olarak bulunmakla birlikte; PRDX-4 molekülünün istatistiksel olarak en yüksek öngördürücülüğe sahip olduğu görüldü.
11. SP-D, KL-6 ve PRDX-4 molekülleri ile DLCO değişimi arasında negatif korelasyon saptandı.

Çalışmamız sonuçlarına göre; PRDX-4 ise KL-6 ve SP-D'ye göre SSc-İAH tanı ve progresyonunda daha sensitif ve spesifiktir ve sistemik skleroz ilişkili interstisyel akciğer hastalığında gelecek vadede, potansiyel yeni bir biyomarkerdir.



7. KAYNAKLAR

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10103):1685-99.
2. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J. Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1979;22(2):130-40.
3. 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):1809-15.
4. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(6):754-63.
5. Persson A, Rust K, Chang D, Moxley M, Longmore W, Crouch E. CP4: a pneumocyte-derived collagenous surfactant-associated protein. Evidence for heterogeneity of collagenous surfactant proteins. *Biochemistry*. 1988;27(23):8576-84.
6. Kohno N, Kyoizumi S, Awaya Y, Fukuhara H, Yamakido M, Akiyama M. New serum indicator of interstitial pneumonitis activity. Sialylated carbohydrate antigen KL-6. *Chest*. 1989;96(1):68-73.
7. Yamada S, Ding Y, Sasaguri Y. Peroxiredoxin 4: critical roles in inflammatory diseases. *J uoeh*. 2012;34(1):27-39.
8. Elko EA, Cunniff B, Seward DJ, Chia SB, Aboushousha R, van de Wetering C, et al. Peroxiredoxins and beyond; redox systems regulating lung physiology and disease. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2019;31(14):1070-91.
9. Takahashi H, Fujishima T, Koba H, Murakami S, Kurokawa K, Shibuya Y, et al. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(3 Pt 1):1109-14.
10. Kumánovics G, Minier T, Radics J, Pálkás L, Berki T, Czirják L. Comprehensive investigation of novel serum markers of pulmonary fibrosis associated with systemic sclerosis and dermato/polymyositis. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(3):414-20.
11. Asano Y, Ihn H, Yamane K, Yazawa N, Kubo M, Fujimoto M, et al. Clinical significance of surfactant protein D as a serum marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1363-9.

12. Grosicka A, Manasar A, Kucharz EJ, Kotyla PJ. Serum concentration of surfactant protein D in patients with systemic sclerosis: The potential marker of the interstitial lung disease severity. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(4):541-9.
13. Yamane K, Ihn H, Kubo M, Yazawa N, Kikuchi K, Soma Y, et al. Serum levels of KL-6 as a useful marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27(4):930-4.
14. Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol*. 2004;31(6):1112-20.
15. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest*. 2007;117(3):557-67.
16. Alba MA, Velasco C, Simeón CP, Fonollosa V, Trapiella L, Egurbide MV, et al. Early- versus late-onset systemic sclerosis: differences in clinical presentation and outcome in 1037 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(2):73-81.
17. Mayes MD, Lacey JV, Jr., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003;48(8):2246-55.
18. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths ID. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology (Oxford)*. 2004;43(5):596-602.
19. Bernatsky S, Joseph L, Pineau CA, Belisle P, Hudson M, Clarke AE. Scleroderma prevalence: demographic variations in a population-based sample. *Arthritis Rheum*. 2009;61(3):400-4.
20. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):223-40.
21. Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, Abhishek A, Pearce FA. The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(8):2103-11.
22. Calderon LM, Pope JE. Scleroderma epidemiology update. *Curr Opin Rheumatol*. 2021;33(2):122-7.
23. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 2019;11:257-73.
24. Peoples C, Medsger Jr TA, Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *Journal of scleroderma and related disorders*. 2016;1(2):204-12.

25. Morgan ND, Shah AA, Mayes MD, Domsic RT, Medsger TA, Jr., Steen VD, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a multicenter African American cohort: Analysis of the genome research in African American scleroderma patients clinical database. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(51):e8980.
26. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1359-62.
27. Arora-Singh RK, Assassi S, del Junco DJ, Arnett FC, Perry M, Irfan U, et al. Autoimmune diseases and autoantibodies in the first degree relatives of patients with systemic sclerosis. *J Autoimmun*. 2010;35(1):52-7.
28. Feghali-Bostwick C, Medsger TA, Jr., Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):1956-63.
29. Arnett FC, Gourh P, Shete S, Ahn CW, Honey RE, Agarwal SK, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(5):822-7.
30. Stock CJW, Renzoni EA. Genetic predictors of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a review of recent literature. *Eur J Hum Genet*. 2018;26(6):765-77.
31. Zhao W, Yue X, Liu K, Zheng J, Huang R, Zou J, et al. The status of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis is associated with IRF5, STAT4, IRAK1, and CTGF polymorphisms. *Rheumatol Int*. 2017;37(8):1303-10.
32. Dieudé P, Guedj M, Wipff J, Avouac J, Fajardy I, Diot E, et al. Association between the IRF5 rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: a new perspective for pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(1):225-33.
33. Dieudé P, Guedj M, Wipff J, Avouac J, Hachulla E, Diot E, et al. The PTPN22 620W allele confers susceptibility to systemic sclerosis: findings of a large case-control study of European Caucasians and a meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(7):2183-8.
34. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev*. 2008;8(1):36-40.
35. Arnson Y, Amital H, Guiducci S, Matucci-Cerinic M, Valentini G, Barzilai O, et al. The role of infections in the immunopathogenesis of systemic sclerosis-evidence from serological studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1173(1):627-32.
36. Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015;37(5):463-73.

37. Walecka I, Roszkiewicz M, Malewska A. Potential occupational and environmental factors in SSc onset. *Ann Agric Environ Med*. 2018;25(4):596-601.
38. Nelson JL. Maternal-fetal immunology and autoimmune disease: is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? *Arthritis Rheum*. 1996;39(2):191-4.
39. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;338(17):1186-91.
40. Denton CP. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. *Clinical Medicine*. 2016;16(1):55.
41. Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2009;48(suppl_3):iii3-iii7.
42. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Frontiers in immunology*. 2015;6:272.
43. Block JA, Sequeira W. Raynaud's phenomenon. *The Lancet*. 2001;357(9273):2042-8.
44. Wigley FM. Raynaud's phenomenon. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(13):1001-8.
45. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115(10):1285-95.
46. Bruni C, Frech T, Manetti M, Rossi FW, Furst DE, De Paulis A, et al. Vascular Leaking, a Pivotal and Early Pathogenetic Event in Systemic Sclerosis: Should the Door Be Closed? *Front Immunol*. 2018;9:2045.
47. Abraham D, Distler O. How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy*. 2007;9(2):S2.
48. Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(8):453-60.
49. Kuryliszyn-Moskal A, Klimiuk PA, Sierakowski S. Soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sE-selectin), vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 in patients with systemic sclerosis: relationship to organ systemic involvement. *Clin Rheumatol*. 2005;24(2):111-6.
50. Choi JJ, Min DJ, Cho ML, Min SY, Kim SJ, Lee SS, et al. Elevated vascular endothelial growth factor in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1529-33.
51. Distler O, del Rosso A, Giacomelli R, Cipriani P, Conforti ML, Guiducci S, et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and

are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Research & Therapy*. 2002;4(6):R11.

52. Manetti M, Guiducci S, Romano E, Bellando-Randone S, Lepri G, Bruni C, et al. Increased plasma levels of the VEGF165b splice variant are associated with the severity of nailfold capillary loss in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(8):1425-7.
53. Manetti M, Guiducci S, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Impaired Angiogenesis in Systemic Sclerosis: The Emerging Role of the Antiangiogenic VEGF165b Splice Variant. *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2011;21(7):204-10.
54. Piera-Velazquez S, Jimenez SA. Endothelial to Mesenchymal Transition: Role in Physiology and in the Pathogenesis of Human Diseases. *Physiol Rev*. 2019;99(2):1281-324.
55. Di Benedetto P, Ruscitti P, Berardicurti O, Vomero M, Navarini L, Dolo V, et al. Endothelial-to-mesenchymal transition in systemic sclerosis. *Clinical and Experimental Immunology*. 2021;205(1):12-27.
56. Wu M, Assassi S. The role of type 1 interferon in systemic sclerosis. *Frontiers in immunology*. 2013;4:266.
57. Sakkas LI, Xu B, Artlett CM, Lu S, Jimenez SA, Platsoucas CD. Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Immunol*. 2002;168(7):3649-59.
58. Wells AU, Lorimer S, Majumdar S, Harrison NK, Corrin B, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: increase in memory T-cells in lung interstitium. *Eur Respir J*. 1995;8(2):266-71.
59. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38(2):132-60.
60. Stummvoll GH, Aringer M, Grisar J, Steiner CW, Smolen JS, Knobler R, et al. Increased transendothelial migration of scleroderma lymphocytes. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(5):569-74.
61. Frantz C, Auffray C, Avouac J, Allanore Y. Regulatory T cells in systemic sclerosis. *Frontiers in immunology*. 2018;9:2356.
62. Antiga E, Quaglino P, Bellandi S, Volpi W, Del Bianco E, Comessatti A, et al. Regulatory T cells in the skin lesions and blood of patients with systemic sclerosis and morphoea. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(5):1056-63.
63. Mo C, Zeng Z, Deng Q, Ding Y, Xiao R. Imbalance between T helper 17 and regulatory T cell subsets plays a significant role in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:177-83.

64. Fineschi S, Goffin L, Rezzonico R, Cozzi F, Dayer JM, Meroni PL, et al. Antifibroblast antibodies in systemic sclerosis induce fibroblasts to produce profibrotic chemokines, with partial exploitation of toll-like receptor 4. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008;58(12):3913-23.
65. Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Takehara K, Sato S. Serum chemokine and cytokine levels as indicators of disease activity in patients with systemic sclerosis. *Clinical Rheumatology*. 2011;30(2):231-7.
66. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, et al. Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study. *Mod Rheumatol*. 2013;23(6):1076-84.
67. Schupp J, Becker M, Günther J, Müller-Quernheim J, Riemekasten G, Prasse A. Serum CCL18 is predictive for lung disease progression and mortality in systemic sclerosis. *European Respiratory Journal*. 2014;43(5):1530-2.
68. Chizzolini C, Brembilla NC, Montanari E, Truchetet M-E. Fibrosis and immune dysregulation in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2011;10(5):276-81.
69. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*. 2004;25(12):677-86.
70. Christmann RB, Lafyatis R. The cytokine language of monocytes and macrophages in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy*. 2010;12(5):146.
71. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naïve B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2004;50(6):1918-27.
72. Chizzolini C. T cells, B cells, and polarized immune response in the pathogenesis of fibrosis and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(6):707-12.
73. Tomasek JJ, Gabbiani G, Hinz B, Chaponnier C, Brown RA. Myofibroblasts and mechano-regulation of connective tissue remodelling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2002;3(5):349-63.
74. Gilbane AJ, Denton CP, Holmes AM. Scleroderma pathogenesis: a pivotal role for fibroblasts as effector cells. *Arthritis Res Ther*. 2013;15(3):215.
75. Shi-wen X, Kennedy L, Renzoni EA, Bou-Gharios G, du Bois RM, Black CM, et al. Endothelin is a downstream mediator of profibrotic responses to transforming growth factor beta in human lung fibroblasts. *Arthritis Rheum*. 2007;56(12):4189-94.
76. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8(1):42-54.

77. Cipriani P, Di Benedetto P, Ruscitti P, Capece D, Zazzeroni F, Liakouli V, et al. The Endothelial-mesenchymal Transition in Systemic Sclerosis Is Induced by Endothelin-1 and Transforming Growth Factor- β and May Be Blocked by Macitentan, a Dual Endothelin-1 Receptor Antagonist. *J Rheumatol*. 2015;42(10):1808-16.
78. Clozel M, Salloukh H. Role of endothelin in fibrosis and anti-fibrotic potential of bosentan. *Annals of medicine*. 2005;37(1):2-12.
79. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020;58(1):40-51.
80. Yang C, Tang S, Zhu D, Ding Y, Qiao J. Classical Disease-Specific Autoantibodies in Systemic Sclerosis: Clinical Features, Gene Susceptibility, and Disease Stratification. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:587773.
81. Salazar GA, Assassi S, Wigley F, Hummers L, Varga J, Hinchcliff M, et al. Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2015;44(6):680-6.
82. Chepy A, Bourel L, Koether V, Launay D, Dubucquoi S, Sobanski V. Can Antinuclear Antibodies Have a Pathogenic Role in Systemic Sclerosis? *Front Immunol*. 2022;13:930970.
83. Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2003;5(2):80.
84. Liaskos C, Marou E, Simopoulou T, Barmakoudi M, Efthymiou G, Scheper T, et al. Disease-related autoantibody profile in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity*. 2017;50(7):414-21.
85. Pokeerbux MR, Giovannelli J, Dauchet L, Mouthon L, Agard C, Lega JC, et al. Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):86.
86. van Leeuwen NM, Boonstra M, Bakker JA, Grummels A, Jordan S, Liem S, et al. Anticentromere Antibody Levels and Isotypes and the Development of Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(12):2338-47.
87. Mehra S, Walker J, Patterson K, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2013;12(3):340-54.
88. Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, et al. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol*. 2017;44(5):639-47.
89. Pope JE. Scleroderma overlap syndromes. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14(6):704-10.

90. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1980;23(5):581-90.
91. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger Jr T, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of rheumatology.* 1988;15(2):202-5.
92. LeROY EC, Medsger Jr TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *Journal of Rheumatology.* 2001;28(7):1573-6.
93. 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):2737-47.
94. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* 2017;53(3):306-36.
95. Morgan ND, Hummers LK. Scleroderma Mimickers. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2016;2(1):69-84.
96. Cabane J. [Classification criteria of scleroderma]. *Presse Med.* 2006;35(12 Pt 2):1916-22.
97. Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. *J Rheumatol.* 1997;24(1):73-80.
98. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobse HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol.* 2009;145(5):545-50.
99. Marzano AV, Menni S, Parodi A, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P, et al. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol.* 2003;13(2):171-6.
100. Wirz EG, Jaeger VK, Allanore Y, Riemekasten G, Hachulla E, Distler O, et al. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(7):1285-92.
101. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous Manifestations of Scleroderma and Scleroderma-Like Disorders: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017;53(3):306-36.
102. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15002.

103. Toya SP, Tzelepis GE. The many faces of scleroderma sine scleroderma: a literature review focusing on cardiopulmonary complications. *Rheumatology International*. 2009;29(8):861-8.
104. Simeón-Aznar CP, Tolosa-Vilella C, Gabarró-Juliá L, Campillo-Grau M, Guillén Del Castillo A, Fonollosa-Plá V, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma and limited cutaneous systemic sclerosis: similarities and differences. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6 Suppl 86):S-33-40.
105. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2006;48(suppl_3):iii14-iii8.
106. Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore Y, Kuwana M. *Scleroderma: from pathogenesis to comprehensive management*: Springer; 2016.
107. Rongioletti F, Ferreli C, Atzori L, Bottoni U, Soda G. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia: Organo Ufficiale, Società Italiana di Dermatologia e Sifilografia*. 2018;153(2):208-15.
108. Valenzuela A, Song P, Chung L. Calcinosis in scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology*. 2018;30(6):554-61.
109. Isenberg DA, Black C. ABC of rheumatology: Raynaud's phenomenon, scleroderma, and overlap syndromes. *BMJ*. 1995;310(6982):795-8.
110. Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(6):580-7.
111. Kallenberg CG. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am*. 1990;16(1):11-30.
112. Pauling JD, Domsic RT, Saketkoo LA, Almeida C, Withey J, Jay H, et al. Multinational qualitative research study exploring the patient experience of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis care & research*. 2018;70(9):1373-84.
113. Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(4):208-21.
114. Hughes M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2016;30(1):112-32.
115. Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E, Mueller-Ladner U, Riemekasten G, Günther C, et al. Older age onset of systemic sclerosis - accelerated disease progression in all disease subsets. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(11):3380-9.
116. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):32-8.

117. Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol*. 2007;34(12):2423-30.
118. Denton CP, Krieg T, Guillemin L, Schwierin B, Rosenberg D, Silkey M, et al. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(5):718-21.
119. Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol*. 1989;28(4):281-6.
120. Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;45(7):883-98.
121. Ahmed F, Maclean RH, Nihtyanova SI, Ong VH, Murray CD, Denton CP. Autoantibody predictors of gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022;61(2):781-6.
122. Voulgaris TA, Karamanolis GP. Esophageal manifestation in patients with scleroderma. *World J Clin Cases*. 2021;9(20):5408-19.
123. Marie I, Dominique S, Levesque H, Ducrotté P, Denis P, Hellot MF, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;45(4):346-54.
124. Deswal A, Follansbee WP. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996;22(4):841-60.
125. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Houston-Harris T, Hummers L, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):3043-50.
126. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):181-90; viii.
127. Meune C, Vignaux O, Kahan A, Allanore Y. Heart involvement in systemic sclerosis: Evolving concept and diagnostic methodologies. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2010;103(1):46-52.
128. Shanmugam VK, Steen VD. Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy. *Int J Rheumatol*. 2010;2010.
129. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29(2):315-33.
130. Steen VD, Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*. 1998;41(9):1613-9.

131. Woodworth TG, Suliman YA, Li W, Furst DE, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(11):678-91.
132. Lóránd V, Czirják L, Minier T. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *La Presse Médicale.* 2014;43(10, Part 2):e315-e28.
133. Mimori T. Scleroderma-polymyositis overlap syndrome. Clinical and serologic aspects. *Int J Dermatol.* 1987;26(7):419-25.
134. Jung M, Bonner A, Hudson M, Baron M, Pope JE. Myopathy is a poor prognostic feature in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) cohort. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(3):217-20.
135. Thoreau B, Chaigne B, Renaud A, Mouthon L. Treatment of systemic sclerosis. *Presse Med.* 2021;50(1):104088.
136. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol.* 1996;35(4):364-72.
137. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001;44(6):1351-8.
138. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1327-39.
139. Frech TM, Shanmugam VK, Shah AA, Assassi S, Gordon JK, Hant FN, et al. Treatment of early diffuse systemic sclerosis skin disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(2 Suppl 76):166-71.
140. Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S, Xiong W. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(12):1595-9.
141. Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(6):1104-7.
142. 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(25):2655-66.
143. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon—an update on diagnosis, classification and management. *Clinical Rheumatology.* 2019;38(12):3317-30.
144. Becetti K, Kwakkenbos L, Carrier ME, Gordon JK, Nguyen JT, Mancuso CA, et al. Physical or Occupational Therapy Use in Systemic Sclerosis: A Scleroderma

Patient-centered Intervention Network Cohort Study. *J Rheumatol*. 2019;46(12):1605-13.

145. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(8):1841-7.
146. Hughes M, Ong VH, Anderson ME, Hall F, Moinzadeh P, Griffiths B, et al. Consensus best practice pathway of the UK Scleroderma Study Group: digital vasculopathy in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(11):2015-24.
147. Thoua NM, Bunce C, Brough G, Forbes A, Emmanuel AV, Denton CP. Assessment of gastrointestinal symptoms in patients with systemic sclerosis in a UK tertiary referral centre. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(9):1770-5.
148. Denton CP. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. *Clin Med (Lond)*. 2016;16(1):55-60.
149. Chrabaszcz M, Małyszko J, Sikora M, Alda-Malicka R, Stochmal A, Matuszkiewicz-Rowinska J, et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res*. 2020;45(4):532-48.
150. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014;43(10 Pt 2):e305-14.
151. Steen VD, Medsger Jr TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1998;41(9):1613-9.
152. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA, Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*. 1990;113(5):352-7.
153. Zanatta E, Polito P, Favaro M, Larosa M, Marson P, Cozzi F, et al. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art. *Autoimmunity Reviews*. 2018;17(9):882-9.
154. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940-4.
155. Yaqub A, Chung L. Epidemiology and risk factors for pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2013;15(1):302.
156. Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, Saito T, Kurokawa K, Chiba H, et al. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):258-63.

157. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):519-24.
158. Trad S, Amoura Z, Beigelman C, Haroche J, Costedoat N, Boutin le TH, et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*. 2006;54(1):184-91.
159. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory Research*. 2019;20(1):13.
160. Benan M, Hande I, Gul O. The natural course of progressive systemic sclerosis patients with interstitial lung involvement. *Clin Rheumatol*. 2007;26(3):349-54.
161. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(6):650-60.
162. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(6):1625-35.
163. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: Inception cohort study. *Mod Rheumatol*. 2016;26(4):588-93.
164. McNearney TA, Reveille JD, Fischbach M, Friedman AW, Lisse JR, Goel N, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic, and behavioral factors. *Arthritis Rheum*. 2007;57(2):318-26.
165. Greidinger EL, Flaherty KT, White B, Rosen A, Wigley FM, Wise RA. African-American race and antibodies to topoisomerase I are associated with increased severity of scleroderma lung disease. *Chest*. 1998;114(3):801-7.
166. Akter T, Silver RM, Bogatkevich GS. Recent advances in understanding the pathogenesis of scleroderma-interstitial lung disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(4):411.
167. Harrison NK, Myers AR, Corrin B, Soosay G, Dewar A, Black CM, et al. Structural features of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(3 Pt 1):706-13.
168. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, Steen V, Furst DE, Clements PJ, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3078-85.
169. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TD, Maurer B, Jordan S, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in

the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(12):3256-61.

170. Martinović Kaliterna D, Petrić M. Biomarkers of skin and lung fibrosis in systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2019;15(11):1215-23.
171. Le Gouvellec N, Duhamel A, Perez T, Hachulla AL, Sobanski V, Faivre JB, et al. Predictors of lung function test severity and outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *PLoS One.* 2017;12(8):e0181692.
172. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne JV, Hague CJ, Leipsic J, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest.* 2014;146(2):422-36.
173. Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, Li N, Goldmuntz E, Keyes-Elstein L, et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(1):122-30.
174. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, Proudman SM, Dalbeth N, Matteson EL, et al. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) - Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *J Rheumatol.* 2015;42(11):2168-71.
175. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;205(9):e18-e47.
176. Cappelli S, Bellando Randone S, Camiciottoli G, De Paulis A, Guiducci S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: where do we stand? *Eur Respir Rev.* 2015;24(137):411-9.
177. Orlandi M, Barsotti S, Lepri G, Codullo V, Di Battista M, Guiducci S, et al. One year in review 2018: systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36 Suppl 113(4):3-23.
178. van Laar JM, Stolk J, Tyndall A. Scleroderma lung: pathogenesis, evaluation and current therapy. *Drugs.* 2007;67(7):985-96.
179. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, Goh NS, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology.* 2004;232(2):560-7.
180. Racz H, Mehta S. Dyspnea due to pulmonary hypertension and interstitial lung disease in scleroderma: room for improvement in diagnosis and management. *J Rheumatol.* 2006;33(9):1723-5.

181. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33(9):1789-801.
182. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Black CM, du Bois RM. The predictive value of appearances on thin-section computed tomography in fibrosing alveolitis. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(4 Pt 1):1076-82.
183. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest.* 2008;134(2):358-67.
184. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby 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(12):1581-6.
185. Mueller-Mang C, Grosse C, Schmid K, Stiebellehner L, Bankier AA. What every radiologist should know about idiopathic interstitial pneumonias. *Radiographics.* 2007;27(3):595-615.
186. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(6):788-824.
187. Palmucci S, Galioto F, Fazio G, Ferlito A, Cancemi G, Di Mari A, et al. Clinical and radiological features of lung disorders related to connective-tissue diseases: a pictorial essay. *Insights Imaging.* 2022;13(1):108.
188. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol.* 1991;18(10):1520-8.
189. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, Jamadar DA, Gross BH, Spizarny DL, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR Am J Roentgenol.* 1997;169(4):977-83.
190. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2008;177(11):1248-54.
191. Manoussakis MN, Constantopoulos SH, Gharavi AE, Moutsopoulos HM. Pulmonary involvement in systemic sclerosis. Association with anti-Scl 70 antibody and digital pitting. *Chest.* 1987;92(3):509-13.
192. Plastiras SC, Karadimitrakakis SP, Ziakas PD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Scleroderma lung: initial forced vital capacity as predictor of pulmonary function decline. *Arthritis Rheum.* 2006;55(4):598-602.

193. Scheja A, Akesson A, Wollmer P, Wollheim FA. Early pulmonary disease in systemic sclerosis: a comparison between carbon monoxide transfer factor and static lung compliance. *Ann Rheum Dis.* 1993;52(10):725-9.
194. Au K, Khanna D, Clements PJ, Furst DE, Tashkin DP. Current concepts in disease-modifying therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: lessons from clinical trials. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11(2):111-9.
195. Chighizola C, Ong VH, Denton CP. Cyclophosphamide as disease-modifying therapy for scleroderma: pros and cons. *International Journal of Clinical Rheumatology.* 2011;6(2):219.
196. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3962-70.
197. Omair MA, Alahmadi A, Johnson SR. Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124205.
198. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):708-19.
199. Volkmann ER, Chung A, Tashkin DP. Managing systemic sclerosis-related interstitial lung disease in the modern treatment era. *Journal of Scleroderma and Related Disorders.* 2017;2(2):72-83.
200. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2006;25(2):205-12.
201. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(2):271-80.
202. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):304-20.
203. Skaug B, Assassi S. Biomarkers in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019;31(6):595-602.
204. Madsen J, Kliem A, Tornøe I, Skjødt K, Koch C, Holmskov U. Localization of lung surfactant protein D on mucosal surfaces in human tissues. *The Journal of Immunology.* 2000;164(11):5866-70.
205. Kasper M, Sims G, Koslowski R, Kuss H, Thuemmler M, Fehrenbach H, et al. Increased surfactant protein D in rat airway goblet and Clara cells during

- ovalbumin-induced allergic airway inflammation. *Clinical & Experimental Allergy*. 2002;32(8):1251-8.
206. Sorensen GL. Surfactant Protein D in Respiratory and Non-Respiratory Diseases. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:18.
 207. Lin Z, Floros J. Heterogeneous allele expression of pulmonary SP-D gene in rat large intestine and other tissues. *Physiol Genomics*. 2002;11(3):235-43.
 208. Hoegh SV, Lindegaard HM, Sorensen GL, Høj A, Bendixen C, Junker P, et al. Circulating surfactant protein D is decreased in early rheumatoid arthritis: a 1-year prospective study. *Scand J Immunol*. 2008;67(1):71-6.
 209. Hoegh SV, Voss A, Sorensen GL, Høj A, Bendixen C, Junker P, et al. Circulating surfactant protein D is decreased in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2009;36(11):2449-53.
 210. Pueyo N, Ortega FJ, Mercader JM, Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Bonàs S, et al. Common genetic variants of surfactant protein-D (SP-D) are associated with type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8(4):e60468.
 211. Wang JY, Yeh TF, Lin YC, Miyamura K, Holmskov U, Reid KB. Measurement of pulmonary status and surfactant protein levels during dexamethasone treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Thorax*. 1996;51(9):907-13.
 212. Mariencheck W, Crouch E. Modulation of surfactant protein D expression by glucocorticoids in fetal rat lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1994;10(4):419-29.
 213. Kay S, Metkari SM, Madan T. Ovarian Hormones Regulate SP-D Expression in the Mouse Uterus During Estrous Cycle and Early Pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2015;74(1):77-88.
 214. Hartshorn KL, Crouch EC, White MR, Eggleton P, Tauber AI, Chang D, et al. Evidence for a protective role of pulmonary surfactant protein D (SP-D) against influenza A viruses. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(1):311-9.
 215. Schelenz S, Malhotra R, Sim R, Holmskov U, Bancroft G. Binding of host collectins to the pathogenic yeast *Cryptococcus neoformans*: human surfactant protein D acts as an agglutinin for acapsular yeast cells. *Infection and Immunity*. 1995;63(9):3360-6.
 216. Madan T, Eggleton P, Kishore U, Strong P, Aggrawal SS, Sarma PU, et al. Binding of pulmonary surfactant proteins A and D to *Aspergillus fumigatus* conidia enhances phagocytosis and killing by human neutrophils and alveolar macrophages. *Infection and Immunity*. 1997;65(8):3171-9.
 217. Restrepo CI, Dong Q, Savov J, Mariencheck WI, Wright JR. Surfactant protein D stimulates phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa* by alveolar macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;21(5):576-85.

218. Ferguson JS, Voelker DR, McCormack FX, Schlesinger LS. Surfactant protein D binds to *Mycobacterium tuberculosis* bacilli and lipoarabinomannan via carbohydrate-lectin interactions resulting in reduced phagocytosis of the bacteria by macrophages. *J Immunol.* 1999;163(1):312-21.
219. Crouch E, Wright JR. Surfactant proteins a and d and pulmonary host defense. *Annu Rev Physiol.* 2001;63:521-54.
220. Holmskov U, Lawson P, Teisner B, Tornøe I, Willis AC, Morgan C, et al. Isolation and characterization of a new member of the scavenger receptor superfamily, glycoprotein-340 (gp-340), as a lung surfactant protein-D binding molecule. *J Biol Chem.* 1997;272(21):13743-9.
221. Botas C, Poulain F, Akiyama J, Brown C, Allen L, Goerke J, et al. Altered surfactant homeostasis and alveolar type II cell morphology in mice lacking surfactant protein D. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(20):11869-74.
222. Wert SE, Yoshida M, LeVine AM, Ikegami M, Jones T, Ross GF, et al. Increased metalloproteinase activity, oxidant production, and emphysema in surfactant protein D gene-inactivated mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(11):5972-7.
223. Honda Y, Kuroki Y, Matsuura E, Nagae H, Takahashi H, Akino T, et al. Pulmonary surfactant protein D in sera and bronchoalveolar lavage fluids. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6 Pt 1):1860-6.
224. Leth-Larsen R, Nordenbaek C, Tornøe I, Moeller V, Schlosser A, Koch C, et al. Surfactant protein D (SP-D) serum levels in patients with community-acquired pneumonia. *Clinical immunology.* 2003;108(1):29-37.
225. Sørensen GL, Hjelmberg J, Kyvik KO, Fenger M, Høj A, Bendixen C, et al. Genetic and environmental influences of surfactant protein D serum levels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006;290(5):L1010-7.
226. Hartl D, Griesse M. Surfactant protein D in human lung diseases. *European journal of clinical investigation.* 2006;36(6):423-35.
227. Husby S, Herskind AM, Jensenius JC, Holmskov U. Heritability estimates for the constitutional levels of the collectins mannan-binding lectin and lung surfactant protein D. A study of unselected like-sexed mono-and dizygotic twins at the age of 6–9 years. *Immunology.* 2002;106(3):389-94.
228. Zhao X, Wu Y, Wei R, Cai H, Tornøe I, Han J, et al. Plasma surfactant protein D levels and the relation to body mass index in a chinese population. *Scandinavian journal of immunology.* 2007;66(1):71-6.
229. Betsuyaku T, Kuroki Y, Nagai K, Nasuhara Y, Nishimura M. Effects of ageing and smoking on SP-A and SP-D levels in bronchoalveolar lavage fluid. *Eur Respir J.* 2004;24(6):964-70.

230. Ou CY, Chen CZ, Hsiue TR, Lin SH, Wang JY. Genetic variants of pulmonary SP-D predict disease outcome of COPD in a Chinese population. *Respirology*. 2015;20(2):296-303.
231. Johansson SL, Tan Q, Holst R, Christiansen L, Hansen NC, Hojland AT, et al. Surfactant protein D is a candidate biomarker for subclinical tobacco smoke-induced lung damage. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2014;306(9):L887-95.
232. Hastings RH, Grady M, Sakuma T, Matthay MA. Clearance of different-sized proteins from the alveolar space in humans and rabbits. *Journal of Applied Physiology*. 1992;73(4):1310-6.
233. Gaunsbaek MQ, Rasmussen KJ, Beers MF, Atochina-Vasserman EN, Hansen S. Lung surfactant protein D (SP-D) response and regulation during acute and chronic lung injury. *Lung*. 2013;191(3):295-303.
234. Benfante A, Battaglia S, Principe S, Di Mitri C, Paternò A, Spatafora M, et al. Asthmatics with high levels of serum surfactant protein D have more severe disease. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1864-7.
235. Ilumets H, Mazur W, Toljamo T, Louhelainen N, Nieminen P, Kobayashi H, et al. Ageing and smoking contribute to plasma surfactant proteins and protease imbalance with correlations to airway obstruction. *BMC Pulm Med*. 2011;11:19.
236. Postle AD, Mander A, Reid KB, Wang JY, Wright SM, Moustaki M, et al. Deficient hydrophilic lung surfactant proteins A and D with normal surfactant phospholipid molecular species in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1999;20(1):90-8.
237. Noah TL, Murphy PC, Alink JJ, Leigh MW, Hull WM, Stahlman MT, et al. Bronchoalveolar lavage fluid surfactant protein-A and surfactant protein-D are inversely related to inflammation in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(6):685-91.
238. Krane M, Griesse M. Surfactant protein D in serum from patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. 2003;22(4):592-5.
239. Winkler C, Atochina-Vasserman EN, Holz O, Beers MF, Erpenbeck VJ, Krug N, et al. Comprehensive characterisation of pulmonary and serum surfactant protein D in COPD. *Respir Res*. 2011;12(1):29.
240. Sims MW, Tal-Singer RM, Kierstein S, Musani AI, Beers MF, Panettieri RA, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and inhaled steroids alter surfactant protein D (SP-D) levels: a cross-sectional study. *Respir Res*. 2008;9(1):13.
241. Zien Alaabden A, Mohammad Y, Fahoum S. The role of serum surfactant protein D as a biomarker of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Qatar Med J*. 2015;2015(2):18.

242. Akiki Z, Fakih D, Jounblat R, Chamat S, Waked M, Holmskov U, et al. Surfactant protein D, a clinical biomarker for chronic obstructive pulmonary disease with excellent discriminant values. *Exp Ther Med*. 2016;11(3):723-30.
243. Ju CR, Liu W, Chen RC. Serum surfactant protein D: biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Dis Markers*. 2012;32(5):281-7.
244. Koopmans J, Van Der Zee J, Krop E, Lopuhaä C, Jansen H, Batenburg J. Serum surfactant protein D is elevated in allergic patients. *Clinical & Experimental Allergy*. 2004;34(12):1827-33.
245. Tanaka M, Arimura Y, Goto A, Hosokawa M, Nagaishi K, Yamashita K, et al. Genetic variants in surfactant, pulmonary-associated protein D (SFTPD) and Japanese susceptibility to ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(6):918-25.
246. Mo Y-K, Kankavi O, Masci PP, Mellick GD, Whitehouse MW, Boyle GM, et al. Surfactant protein expression in human skin: evidence and implications. *Journal of investigative dermatology*. 2007;127(2):381-6.
247. Hohwy T, Otkjaer K, Madsen J, Sørensen G, Nielsen O, Vestergaard C, et al. Surfactant protein D in atopic dermatitis and psoriasis. *Experimental dermatology*. 2006;15(3):168-74.
248. Sorensen GL, Madsen J, Kejling K, Tornøe I, Nielsen O, Townsend P, et al. Surfactant protein D is proatherogenic in mice. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006;290(6):H2286-H94.
249. Hirano Y, Choi A, Tsuruta M, Jaw JE, Oh Y, Ngan D, et al. Surfactant protein-D deficiency suppresses systemic inflammation and reduces atherosclerosis in ApoE knockout mice. *Cardiovasc Res*. 2017;113(10):1208-18.
250. Ortega FJ, Pueyo N, Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Rodriguez-Hermosa JJ, Ricart W, et al. The lung innate immune gene surfactant protein-D is expressed in adipose tissue and linked to obesity status. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(12):1532-8.
251. Greene KE, Wright JR, Steinberg KP, Ruzinski JT, Caldwell E, Wong WB, et al. Serial changes in surfactant-associated proteins in lung and serum before and after onset of ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(6):1843-50.
252. Eisner M, Parsons P, Matthay M, Ware L, Greene K. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax*. 2003;58(11):983-8.
253. Ishii H, Mukae H, Kadota J, Kaida H, Nagata T, Abe K, et al. High serum concentrations of surfactant protein A in usual interstitial pneumonia compared with non-specific interstitial pneumonia. *Thorax*. 2003;58(1):52-7.
254. Chiba H, Otsuka M, Takahashi H. Significance of molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: A mini review. *Respiratory Investigation*. 2018;56(5):384-91.

255. Maher TM, Oballa E, Simpson JK, Porte J, Habgood A, Fahy WA, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(12):946-55.
256. Barlo NP, van Moorsel CH, Ruven HJ, Zanen P, van den Bosch JM, Grutters JC. Surfactant protein-D predicts survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2009;26(2):155-61.
257. Ikeda K, Chiba H, Nishikiori H, Azuma A, Kondoh Y, Ogura T, et al. Serum surfactant protein D as a predictive biomarker for the efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a post-hoc analysis of the phase 3 trial in Japan. *Respir Res*. 2020;21(1):316.
258. White ES, Xia M, Murray S, Dyal R, Flaherty CM, Flaherty KR, et al. Plasma Surfactant Protein-D, Matrix Metalloproteinase-7, and Osteopontin Index Distinguishes Idiopathic Pulmonary Fibrosis from Other Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(10):1242-51.
259. Ohnishi H, Yokoyama A, Kondo K, Hamada H, Abe M, Nishimura K, et al. Comparative study of KL-6, surfactant protein-A, surfactant protein-D, and monocyte chemoattractant protein-1 as serum markers for interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(3):378-81.
260. Yoshitama T, Yamaguchi A, Izumihara T, Matsuda T, Nagai S, Niimura T, et al. Comparative evaluation of KL-6 and surfactant protein D as serum markers for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *Mod Rheumatol*. 2001;11(2):121-6.
261. Zhong D, Wu C, Bai J, Hu C, Xu D, Wang Q, et al. Comparative diagnostic efficacy of serum Krebs von den Lungen-6 and surfactant D for connective tissue disease-associated interstitial lung diseases: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(16):e19695.
262. Sileem AE, Said AM, Alsowey AM, Soliman SA. Clinical significance of serum surfactant protein D in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung diseases. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2016;65(2):479-84.
263. Arai S, Kurasawa K, Maezawa R, Owada T, Okada H, Fukuda T. Marked increase in serum KL-6 and surfactant protein D levels during the first 4 weeks after treatment predicts poor prognosis in patients with active interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Mod Rheumatol*. 2013;23(5):872-83.
264. Hanaoka M, Katsumata Y, Kawasumi H, Kawaguchi Y, Yamanaka H. KL-6 is a long-term disease-activity biomarker for interstitial lung disease associated with polymyositis/dermatomyositis, but is not a short-term disease-activity biomarker. *Mod Rheumatol*. 2019;29(4):625-32.
265. Ihn H, Asano Y, Kubo M, Yamane K, Jinnin M, Yazawa N, et al. Clinical significance of serum surfactant protein D (SP-D) in patients with

polymyositis/dermatomyositis: correlation with interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(11):1268-72.

266. Maeda M, Ichiki Y, Aoyama Y, Kitajima Y. Surfactant protein D (SP-D) and systemic sclerosis (SSc). *J Dermatol*. 2001;28(9):467-74.
267. Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, Li N, Elashoff R, Tashkin DP, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol*. 2009;36(4):773-80.
268. Elhai M, Hoffmann-Vold AM, Avouac J, Pezet S, Cauvet A, Leblond A, et al. Performance of Candidate Serum Biomarkers for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):972-82.
269. Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, Asano Y, Oba K, Sato S. Rapid decrease of serum surfactant protein-D levels predicts the reactivity of rituximab therapy in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Dermatol*. 2020;47(7):796-800.
270. Sato S, Nagaoka T, Hasegawa M, Nishijima C, Takehara K. Elevated serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the severity of pulmonary fibrosis. *Dermatology*. 2000;200(3):196-201.
271. Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N. Utility of KL-6/MUC1 in the clinical management of interstitial lung diseases. *Respir Investig*. 2012;50(1):3-13.
272. Ohtsuki Y, Fujita J, Hachisuka Y, Uomoto M, Okada Y, Yoshinouchi T, et al. Immunohistochemical and immunoelectron microscopic studies of the localization of KL-6 and epithelial membrane antigen (EMA) in presumably normal pulmonary tissue and in interstitial pneumonia. *Medical Molecular Morphology*. 2007;40(4):198-202.
273. Sun AP, Ohtsuki Y, Fujita J, Ishida T, Yoshinouchi T, Kohno N. KL-6, a human MUC1 mucin, is expressed early in premature lung. *Respiratory Medicine*. 2003;97(8):964-9.
274. Sakurai J, Hattori N, Nakajima M, Moriya T, Suzuki T, Yokoyama A, et al. Differential expression of the glycosylated forms of MUC1 during lung development. *European Journal of Histochemistry*. 2007;51(2):95-102.
275. Kohno N, Awaya Y, Oyama T, Yamakido M, Akiyama M, Inoue Y, et al. KL-6, a mucin-like glycoprotein, in bronchoalveolar lavage fluid from patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(3):637-42.
276. Kobayashi J, Kitamura S. KL-6: a serum marker for interstitial pneumonia. *Chest*. 1995;108(2):311-5.
277. Ohshimo S, Yokoyama A, Hattori N, Ishikawa N, Hirasawa Y, Kohno N. KL-6, a human MUC1 mucin, promotes proliferation and survival of lung fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005;338(4):1845-52.

278. Arai Y, Obinata K, Sato Y, Hisata K, Tadokoro R, Tawa T, et al. Clinical significance of the serum surfactant protein D and KL-6 levels in patients with measles complicated by interstitial pneumonia. *Eur J Pediatr*. 2001;160(7):425-9.
279. Hamada H, Kohno N, Akiyama M, Hiwada K. Monitoring of serum KL-6 antigen in a patient with radiation pneumonia. *Chest*. 1992;101(3):858-60.
280. Hamada H, Kohno N, Hiwada K. A new serum tumor marker, CAM 123-6, highly specific to pulmonary adenocarcinoma. *Jpn J Cancer Res*. 1994;85(2):211-9.
281. Kobayashi J, Kitamura S. Serum KL-6 for the evaluation of active pneumonitis in pulmonary sarcoidosis. *Chest*. 1996;109(5):1276-82.
282. Yokoyama A, Kohno N, Hamada H, Sakatani M, Ueda E, Kondo K, et al. Circulating KL-6 predicts the outcome of rapidly progressive idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(5 Pt 1):1680-4.
283. Ohnishi H, Yokoyama A, Yasuhara Y, Watanabe A, Naka T, Hamada H, et al. Circulating KL-6 levels in patients with drug induced pneumonitis. *Thorax*. 2003;58(10):872-5.
284. Kondo T, Hattori N, Ishikawa N, Murai H, Haruta Y, Hirohashi N, et al. KL-6 concentration in pulmonary epithelial lining fluid is a useful prognostic indicator in patients with acute respiratory distress syndrome. *Respiratory Research*. 2011;12(1):1-7.
285. Hamai K, Iwamoto H, Ishikawa N, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, et al. Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Disease Markers*. 2016;2016:4759040.
286. YOKOYAMA A, KONDO K, NAKAJIMA M, MATSUSHIMA T, TAKAHASHI T, NISHIMURA M, et al. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2006;11(2):164-8.
287. Satoh H, Kurishima K, Ishikawa H, Ohtsuka M. Increased levels of KL-6 and subsequent mortality in patients with interstitial lung diseases. *J Intern Med*. 2006;260(5):429-34.
288. Sokai A, Tanizawa K, Handa T, Kanatani K, Kubo T, Ikezoe K, et al. Importance of serial changes in biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2017;3(3).
289. Wakamatsu K, Nagata N, Kumazoe H, Oda K, Ishimoto H, Yoshimi M, et al. Prognostic value of serial serum KL-6 measurements in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiratory Investigation*. 2017;55(1):16-23.
290. Ohshimo S, Ishikawa N, Horimasu Y, Hattori N, Hirohashi N, Tanigawa K, et al. Baseline KL-6 predicts increased risk for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med*. 2014;108(7):1031-9.

291. YOKOYAMA A, KOHNO N, KONDO K, UEDA S, HIRASAWA Y, WATANABE K, et al. Comparative evaluation of sialylated carbohydrate antigens, KL-6, CA19-9 and SLX as serum markers for interstitial pneumonia. *Respirology*. 1998;3(3):199-202.
292. Nakajima H, Harigai M, Hara M, Hakoda M, Tokuda H, Sakai F, et al. KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *J Rheumatol*. 2000;27(5):1164-70.
293. Doishita S, Inokuma S, Asashima H, Nakachi S, Matsuo Y, Rokutanda R, et al. Serum KL-6 level as an indicator of active or inactive interstitial pneumonitis associated with connective tissue diseases. *Intern Med*. 2011;50(23):2889-92.
294. Lee JS, Lee EY, Ha YJ, Kang EH, Lee YJ, Song YW. Serum KL-6 levels reflect the severity of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):58.
295. Ma H, Lu J, Song Y, Wang H, Yin S. The value of serum Krebs von den lungen-6 as a diagnostic marker in connective tissue disease associated with interstitial lung disease. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):6.
296. Okada M, Suzuki K, Matsumoto M, Nakashima M, Nakanishi T, Takada K, et al. Intermittent intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of active interstitial lung disease associated with collagen vascular diseases. *Mod Rheumatol*. 2007;17(2):131-6.
297. Oyama T, Kohno N, Yokoyama A, Hirasawa Y, Hiwada K, Oyama H, et al. Detection of Interstitial Pneumonitis in Patients with Rheumatoid Arthritis by Measuring Circulating Levels of KL-6, a Human MUC1 Mucin. *Lung*. 1997;175(6):379-85.
298. Kinoshita F, Hamano H, Harada H, Kinoshita T, Igishi T, Hagino H, et al. Role of KL-6 in evaluating the disease severity of rheumatoid lung disease: comparison with HRCT. *Respir Med*. 2004;98(11):1131-7.
299. Bandoh S, Fujita J, Ohtsuki Y, Ueda Y, Hojo S, Tokuda M, et al. Sequential changes of KL-6 in sera of patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2000;59(4):257-62.
300. Kubo M, Ihn H, Yamane K, Kikuchi K, Yazawa N, Soma Y, et al. Serum KL-6 in adult patients with polymyositis and dermatomyositis. *Rheumatology*. 2000;39(6):632-6.
301. Hu C, Wu C, Yang E, Huang H, Xu D, Hou Y, et al. Serum KL-6 is associated with the severity of interstitial lung disease in Chinese patients with polymyositis and dermatomyositis. *Clinical Rheumatology*. 2019;38(8):2181-7.
302. Kennedy B, Branagan P, Moloney F, Haroon M, O'Connell OJ, O'Connor TM, et al. Biomarkers to identify ILD and predict lung function decline in scleroderma

lung disease or idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis, Vasculitis, and Diffuse Lung Diseases: Official Journal of WASOG*. 2015;32(3):228-36.

303. Yanaba K, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the activity of pulmonary fibrosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4):429-36.
304. Hasegawa M, Fujimoto M, Hamaguchi Y, Matsushita T, Inoue K, Sato S, et al. Use of serum clara cell 16-kDa (CC16) levels as a potential indicator of active pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*. 2011;38(5):877-84.
305. Bonella F, Volpe A, Caramaschi P, Nava C, Ferrari P, Schenk K, et al. Surfactant protein D and KL-6 serum levels in systemic sclerosis: correlation with lung and systemic involvement. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2011;28(1):27-33.
306. Karplus PA. A primer on peroxiredoxin biochemistry. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015;80:183-90.
307. Chae HZ, Chung SJ, Rhee SG. Thioredoxin-dependent peroxide reductase from yeast. *Journal of Biological Chemistry*. 1994;269(44):27670-8.
308. Chae HZ, Robison K, Poole LB, Church G, Storz G, Rhee SG. Cloning and sequencing of thiol-specific antioxidant from mammalian brain: alkyl hydroperoxide reductase and thiol-specific antioxidant define a large family of antioxidant enzymes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(15):7017-21.
309. Chae HZ, Kim IH, Kim K, Rhee SG. Cloning, sequencing, and mutation of thiol-specific antioxidant gene of *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Biological Chemistry*. 1993;268(22):16815-21.
310. Matsumoto A, Okado A, Fujii T, Fujii J, Egashira M, Niikawa N, et al. Cloning of the peroxiredoxin gene family in rats and characterization of the fourth member. *FEBS letters*. 1999;443(3):246-50.
311. Okado-Matsumoto A, Matsumoto A, Fujii J, Taniguchi N. Peroxiredoxin IV is a secretable protein with heparin-binding properties under reduced conditions. *The Journal of Biochemistry*. 2000;127(3):493-501.
312. Zito E, Melo EP, Yang Y, Wahlander Å, Neubert TA, Ron D. Oxidative Protein Folding by an Endoplasmic Reticulum-Localized Peroxiredoxin. *Molecular Cell*. 2010;40(5):787-97.
313. Fujii J, Ikeda Y, Kurahashi T, Homma T. Physiological and pathological views of peroxiredoxin 4. *Free Radic Biol Med*. 2015;83:373-9.
314. Ding Y, Yamada S, Wang KY, Shimajiri S, Guo X, Tanimoto A, et al. Overexpression of peroxiredoxin 4 protects against high-dose streptozotocin-induced diabetes by suppressing oxidative stress and cytokines in transgenic mice. *Antioxid Redox Signal*. 2010;13(10):1477-90.

315. Mehmeti I, Lortz S, Elsner M, Lenzen S. Peroxiredoxin 4 Improves Insulin Biosynthesis and Glucose-induced Insulin Secretion in Insulin-secreting INS-1E Cells*. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(39):26904-13.
316. Guo X, Yamada S, Tanimoto A, Ding Y, Wang KY, Shimajiri S, et al. Overexpression of peroxiredoxin 4 attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. *Antioxid Redox Signal*. 2012;17(10):1362-75.
317. Yamada S, Guo X. Peroxiredoxin 4 (PRDX4): Its critical in vivo roles in animal models of metabolic syndrome ranging from atherosclerosis to nonalcoholic fatty liver disease. *Pathol Int*. 2018;68(2):91-101.
318. Chang X, Cui Y, Zong M, Zhao Y, Yan X, Chen Y, et al. Identification of proteins with increased expression in rheumatoid arthritis synovial tissues. *The Journal of rheumatology*. 2009;36(5):872-80.
319. Schulte J, Struck J, Bergmann A, Köhrle J. Immunoluminometric assay for quantification of peroxiredoxin 4 in human serum. *Clinica Chimica Acta*. 2010;411(17):1258-63.
320. Nickel CH, Ruedinger J, Misch F, Blume K, Maile S, Schulte J, et al. Copeptin and peroxiredoxin-4 independently predict mortality in patients with nonspecific complaints presenting to the emergency department. *Academic emergency medicine*. 2011;18(8):851-9.
321. Schulte J, Struck J, Köhrle J, Müller B. Circulating levels of peroxiredoxin 4 as a novel biomarker of oxidative stress in patients with sepsis. *Shock*. 2011;35(5):460-5.
322. Schulte J. Peroxiredoxin 4: a multifunctional biomarker worthy of further exploration. *BMC Med*. 2011;9:137.
323. Abbasi A, Corpeleijn E, Gansevoort RT, Gans ROB, Struck J, Schulte J, et al. Circulating peroxiredoxin 4 and type 2 diabetes risk: the Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease (PREVEND) study. *Diabetologia*. 2014;57(9):1842-9.
324. Gerrits EG, Alkhalaf A, Landman GW, van Hateren KJ, Groenier KH, Struck J, et al. Serum peroxiredoxin 4: a marker of oxidative stress associated with mortality in type 2 diabetes (ZODIAC-28). *PLoS One*. 2014;9(2):e89719.
325. Abbasi A, Corpeleijn E, Postmus D, Gansevoort RT, de Jong PE, Gans RO, et al. Peroxiredoxin 4, a novel circulating biomarker for oxidative stress and the risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(5):e002956.
326. Thapa P, Ding N, Hao Y, Alshahrani A, Jiang H, Wei Q. Essential Roles of Peroxiredoxin IV in Inflammation and Cancer. *Molecules*. 2022;27(19).
327. Rao Z, Wang S, Wang J. Peroxiredoxin 4 inhibits IL-1 β -induced chondrocyte apoptosis via PI3K/AKT signaling. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;90:414-20.

328. Aihaiti Y, Tuerhong X, Zheng H, Cai Y, Yang M, Xu P. Peroxiredoxin 4 regulates tumor-cell-like characteristics of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis through PI3k/Akt signaling pathway. *Clin Immunol.* 2022;237:108964.
329. Yamaguchi R, Guo X, Zheng J, Zhang J, Han J, Shioya A, et al. PRDX4 Improved Aging-Related Delayed Wound Healing in Mice. *J Invest Dermatol.* 2021;141(11):2720-9.
330. Han K, Du SS, Wang H, Qiao JJ, Zhang X, Wang P, et al. [Differential expression of PRDX4 in alveolar macrophages of patients with silicosis]. *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi.* 2021;39(1):17-9.
331. Hanaka T, Kido T, Noguchi S, Yamada S, Noguchi H, Guo X, et al. The overexpression of peroxiredoxin-4 affects the progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):265.
332. 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 & Rheumatism.* 2013;65(11):2737-47.
333. Yamanaka Y, Baba T, Hagiwara E, Yanagawa N, Takemura T, Nagaoka S, et al. Radiological images of interstitial pneumonia in mixed connective tissue disease compared with scleroderma and polymyositis/dermatomyositis. *Eur J Radiol.* 2018;107:26-32.
334. Austin JH, Müller NL, Friedman PJ, Hansell DM, Naidich DP, Remy-Jardin M, et al. Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology.* 1996;200(2):327-31.
335. Hochberg MC, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, Gravallese EM, van der Heijde D. *Rheumatology: Elsevier Health Sciences;* 2022.
336. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths ID. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology.* 2004;43(5):596-602.
337. Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, Highland KB. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *The Lancet respiratory medicine.* 2020;8(3):304-20.
338. Wells AU, Denton CP. Interstitial lung disease in connective tissue disease—mechanisms and management. *Nature reviews rheumatology.* 2014;10(12):728-39.
339. Iudici M, Moroncini G, Cipriani P, Giacomelli R, Gabrielli A, Valentini G. Where are we going in the management of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis? *Autoimmun Rev.* 2015;14(7):575-8.
340. Chatterjee S, Perelas A, Yadav R, Kirby DF, Singh A. Viewpoint: a multidisciplinary approach to the assessment of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical Rheumatology.* 2022.

341. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, Seip M, Bitter H, Wallenius M, et al. Tracking Impact of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis in a Complete Nationwide Cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(10):1258-66.
342. Cottin V, Valenzuela C. Diagnostic approach of fibrosing interstitial lung diseases of unknown origin. *Presse Med*. 2020;49(2):104021.
343. Distler O, Assassi S, Cottin V, Cutolo M, Danoff SK, Denton CP, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2020;55(5).
344. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, Hansell DM, Renzoni EA, Maher TM, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(8):1670-8.
345. Wu W, Jordan S, Graf N, de Oliveira Pena J, Curram J, Allanore Y, et al. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(5):648-56.
346. Yamakawa H, Hagiwara E, Kitamura H, Yamanaka Y, Ikeda S, Sekine A, et al. Serum KL-6 and surfactant protein-D as monitoring and predictive markers of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *J Thorac Dis*. 2017;9(2):362-71.
347. Akella A, Deshpande SB. Pulmonary surfactants and their role in pathophysiology of lung disorders. *Indian J Exp Biol*. 2013;51(1):5-22.
348. Elhaj M, Charles J, Pedroza C, Liu X, Zhou X, Estrada YMRM, et al. Can serum surfactant protein D or CC-chemokine ligand 18 predict outcome of interstitial lung disease in patients with early systemic sclerosis? *J Rheumatol*. 2013;40(7):1114-20.
349. Chetta A, Marangio E, Olivieri D. Pulmonary function testing in interstitial lung diseases. *Respiration*. 2004;71(3):209-13.
350. Judge EP, Fabre A, Adamali HI, Egan JJ. Acute exacerbations and pulmonary hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;40(1):93-100.
351. Lee JS, Song JW, Wolters PJ, Elicker BM, King TE, Jr., Kim DS, et al. Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2012;39(2):352-8.
352. Qiu M, Chen Y, Ye Q. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2018;12(3):1084-92.

353. Ishikawa N, Mazur W, Toljamo T, Vuopala K, Rönty M, Horimasu Y, et al. Ageing and long-term smoking affects KL-6 levels in the lung, induced sputum and plasma. *BMC Pulm Med.* 2011;11:22.
354. Benyamine A, Heim X, Resseguier N, Bertin D, Gomez C, Ebbo M, et al. Elevated serum Krebs von den Lungen-6 in systemic sclerosis: a marker of lung fibrosis and severity of the disease. *Rheumatology international.* 2018;38(5):813-9.
355. Salazar GA, Kuwana M, Wu M, Estrada YMRM, Ying J, Charles J, et al. KL-6 But Not CCL-18 Is a Predictor of Early Progression in Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol.* 2018;45(8):1153-8.
356. Stainer A, Faverio P, Busnelli S, Catalano M, Della Zoppa M, Marruchella A, et al. Molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: State of the art and future directions. *International Journal of Molecular Sciences.* 2021;22(12):6255.
357. Kohno N, Inoue Y, Hamada H, Fujioka S, Fujino S, Yokoyama A, et al. Difference in sero-diagnostic values among KL-6-associated mucins classified as cluster 9. *Int J Cancer Suppl.* 1994;8:81-3.
358. Hu Y, Wang LS, Jin YP, Du SS, Du YK, He X, et al. Serum Krebs von den Lungen-6 level as a diagnostic biomarker for interstitial lung disease in Chinese patients. *Clin Respir J.* 2017;11(3):337-45.
359. Zheng P, Liu X, Huang H, Guo Z, Wu G, Hu H, et al. Diagnostic value of KL-6 in idiopathic interstitial pneumonia. *J Thorac Dis.* 2018;10(8):4724-32.

8. ÖZET

İTERSTİSYEL AKCİĞER TUTULUMU OLAN VE OLMAYAN SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA PEROKSİREDOKSİN-4, KL-6, SÜRFAKTAN PROTEİN D SEVİYELERİ VE BU BELİRTEÇLERİN AKCİĞER TUTULUMU İLE ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sistemik skleroz(SSc) hastalarında akciğerde fibrozis görülmekte ve progresif interstisyel akciğer hastalığı(İAH) gelişmektedir. Sürfaktan-D(SP-D); akciğerde alveolar tip2 epitel hücreleri tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. Krebs Von den Lungen 6(KL-6); tip 2 alveolar epitel hücrelerinden eksprese edilen müsin benzeri bir glikoproteindir. Peroksiredoksin-4(PRDX-4), peroksiredoksin ailesinden bir antioksidan proteindir. PRDX-4 mRNA'sının, İAH olan hastaların akciğer dokusunda arttığı gösterilmiştir. Biz çalışmamızda; akciğer tutulumu olan SSc hastalarında SP-D, KL-6 ve PRDX-4'nin akciğer tutulumu ve progresyonu ile ilişkisi değerlendirildi.

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Romatoloji bölümüne başvuran, sistemik skleroz tanılı hastalar ile akciğer hastalığı olmayan sağlıklı kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan bireylerde SP-D, KL-6 ve PRDX-4 ölçümleri ELISA yöntemi ile çalışılıp kaydedildi.

Sistemik skleroz ilişkili İAH(SSc-İAH) grubunun PRDX-4 düzeyleri medyanı(14.27 ng/ml), İAH olmayan SSc grubu(10.17 ng/ml) ve kontrol grubu medyanı(9.68 ng/ml) arasında anlamlı farklılık saptandı($p=0.001$). KL-6 düzeyleri açısından SSc-İAH grubu(134.25 U/ml), İAH olmayan SSc grubu(103.90 U/ml)

ve kontrol grubu(92.84 U/ml) arasında anlamlı farklılık saptandı($p=0.002$). İAH olan hastalar progresif pulmoner fibrozis açısından değerlendirildiğinde, progresif pulmoner fibrozis olan grupta PRDX-4, KL-6 ve SP-D düzeyleri İAH stabil olan gruba göre anlamlı yüksek izlendi($p<0.001$). PRDX-4, KL-6 ve SP-D arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönde çok kuvvetli bir ilişki olduğu belirlendi ($p<0.01$).

Çalışmamız sonuçlarına göre PRDX-4, SSc-İAH tanı ve progresyonunda gelecek vadede potansiyel yeni bir biyomarkerdir.

Anahtar kelimeler: Sistemik Skleroz, İnterstisyel Akciğer Hastalığı, Peroksiredoksin 4

9. ABSTRACT

EVALUATION OF PEROXIREDOXIN-4, KL-6, SURFACTANT PROTEIN D LEVELS AND THE RELATIONSHIP BETWEEN THESE MARKERS AND LUNG INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH AND WITHOUT INTERSTITIAL LUNG INVOLVEMENT

Patients with systemic sclerosis (SSc) have lung fibrosis and develop progressive interstitial lung disease (ILD). Surfactant-D(SP-D); is a glycoprotein synthesized by lung alveolar type 2 epithelial cells. Krebs Von den Lungen 6(KL-6); is a mucin-like glycoprotein expressed from type 2 alveolar epithelial cells. Peroxiredoxin-4(PRDX-4) is an antioxidant protein from peroxiredoxin family. PRDX-4 mRNA has shown to be increased in lung tissue of patients with ILD. In our study; the association of SP-D, KL-6 and PRDX-4 with lung involvement and progression was evaluated in SSc patients.

Patients with systemic sclerosis applied to Gazi University Faculty of Medicine Rheumatology Department and healthy control group were included in the study, SP-D, KL-6 and PRDX-4 levels were measured with ELISA.

A significant difference was found between the PRDX-4 levels of the systemic sclerosis-associated ILD (SSc-ILD) group (14.27 ng/ml), SSc group without ILD (10.17 ng/ml) and the control group (9.68 ng/ml)($p=0.001$). A significant difference was found between the KL-6 levels of SSc-ILD group (134.25 U/ml), the SSc group without ILD (103.90 U/ml) and the control group

(92.84 U/ml) ($p=0.002$). PRDX-4, KL-6 and SP-D levels were higher in the group with progressive pulmonary fibrosis compared to the group with stable ILD ($p<0.001$). There was a positive correlation between PRDX-4, KL-6 and SP-D ($p<0.01$).

According to our study, PRDX-4 is a promising new biomarker in the diagnosis and progression of SSc-ILD.

Keywords: Systemic Sclerosis, Interstitial Lung Disease, Peroxiredoxin-4

10. ÖZGEÇMİŞ

A. KİŞİSEL BİLGİLER

A.1.	Adı soyadı: Gizem Tuğçe Alp
------	-----------------------------

A.2.	Doğum tarihi ve yeri:
------	-----------------------

A.3.	Yabancı dil bilgisi: İngilizce
------	--------------------------------

A.4.	Görev yeri: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları A.B.D.
------	---

A.5.	İletişim bilgileri
------	--------------------

B. EĞİTİM BİLGİLERİ

B.1.	Mezun olduğu üniversite / fakülteyi lütfen belirtiniz: Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi
------	---

B.2.	Mezuniyet tarihini lütfen belirtiniz (yıl olarak): 2015
------	---

B.3.	Varsa, akademik ünvanları lütfen belirtiniz: Araştırma Görevlisi
------	--

C. İŞ TECRÜBESİNE AİT BİLGİLER

C.1.	Bugüne kadar çalıştığı kurum / kuruluşları lütfen belirtiniz: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Konya Numune Hastanesi
------	--

D. KLİNİK ARAŞTIRMALARLA İLGİLİ GENEL BİLGİLER

D.1.	İyi Klinik Uygulamalar (İKU) konusunda eğitim alınmışsa lütfen tarihi ve alınan kurum / kuruluşun adı ile belirtiniz: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (2009-2015)
-------------	---

D.2.	Varsa, araştırmacı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
-------------	--

D.3.	Varsa, izleyici (monitör) olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
-------------	---

D.4.	Varsa, saha görevlisi olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
-------------	---

D.5.	Varsa, araştırma eczacısı olarak katılınan klinik araştırmaları lütfen belirtiniz:
-------------	---