

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



**Sistemik Skleroz Hastalarında İnterstisyel Akciğer Hastalığında Klinik Özellikler,
İlerleyici Seyirli Pulmoner Fibrozis Sıklığı ve İlişkili Risk Faktörlerinin Araştırılması**

Arş. Gör. Dr. Burak Gültekin

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Yasemin Yalçınkaya Şahinkaya

İSTANBUL

2024

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



**Sistemik Skleroz Hastalarında İnterstisyel Akciğer Hastalığında Klinik Özellikler,
İlerleyici Seyirli Pulmoner Fibrozis Sıklığı ve İlişkili Risk Faktörlerinin Araştırılması**

Arş. Gör. Dr. Burak Gültekin

(İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi)

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Yasemin Yalçınkaya Şahinkaya

İSTANBUL

2024

ÖNSÖZ

2013 yılında eşiğinden hekim olmak isteyen bir genç olarak girdiğim İstanbul Tıp Fakültesi'nden 11 yıllık bir eğitim sürecimin sonunda İç Hastalıkları uzmanı olarak ayrılmanın gururu ve sevincini yaşıyorum.

İstanbul Tıp Fakültesi sadece okulum, çalıştığım hastanem değil aslında içinde yaşadığım yuvam oldu. Burada iyi insan, iyi hekim olmayı öğrendik. Bazen kendimizi ihmal etmek pahasına sorumluluklarımızı yerine getirmeye çalıştık. Bizlere bu erdemleri kazandıran, mesleki anlamda her yönüyle kendime rol model olarak belirlediğim tez danışmanım kıymetli hocam Doç. Dr. Yasemin Yalçinkaya Şahinkaya başta olmak üzere tüm hocalarıma,

Bu zorlu ama bir o kadar da kıymetli süreçte bizlere her daim destek olan değerli hocam İstanbul Tıp Fakültesi Dekanı Prof. Dr. Tufan Tükek'e, bizleri her zaman evlatları gibi görüp her sorunumuzda yanımızda olan değerli hocalarım İstanbul Tıp Fakültesi eski Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Meliha Nalçacı ve şimdiki Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet Akif Karan'a,

Asistanlık sürecim boyunca her sorunumda koşulsuz ve samimi desteklerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Murat Köse, Doç. Dr. Naci Şenkal, Doç. Dr. Mustafa Altunkaynak'a,

Bildiğini paylaşmaktan her daim keyif duyan, her an bilgisine başvurabildiğim Uzm. Dr. Nurane Garayeva, Uzm. Dr. Ayşe Merve Ok Kurt'a ve kıdemli olmanın gereklilik ve sorumluluklarını bana öğreten kıdemlim Uzm. Dr. Cansu Erel başta olmak üzere üstümde çok emeği olan ablalarım ve abilerime,

Tez yazım sürecimde kıymetli fikirleri ve yönlendirmeleriyle süreci en iyi şekilde tamamlamamı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Murat İnanç'a, tez yazım sürecimin her aşamasında benle birlikte çalışan kıymetli abim Uzm. Dr. Shirkhan Amikishiyev'e, veri toplama süreci başta olmak üzere her aşamada yardımlarını ve desteklerini hissettiğim kardeşlerim Dr. Ceyda Ezer ve Dr. Edanur Şahin'e,

Beraber asistanlık yapmaktan şeref duyduğum çalışma arkadaşlarım, dert ortaklarım, beni asla yalnız ve desteksiz bırakmayan can dostlarım, eşkıdemlerim Uzm. Dr. Fatmatüzzehra Seyrek ve Uzm. Dr. Hilal Şenkal başta olmak üzere birlikte çalışma şansına eriştiğim tüm asistan arkadaşlarıma, birlikte çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum hemşire ve personel çalışma arkadaşlarıma,

İstanbul Tıp Fakültesi ailesinin kıymetli fertlerinden olan, eğitim süreçlerine dahil olma şansına eriştiğim; bugünlerde bazıları alt kıdemim olan, bazıları farklı kurumlarda İstanbul Tıp Fakültesi ailesini temsil eden, bazıları ise halihazırda İstanbul Tıp Fakültesi öğrencisi olan; akademisyen olma ve tıp fakültesi öğrencilerinin eğitimine katkıda bulunma isteğimi canlı ve diri tutan öğrenci kardeşlerime,

Başta ilkokul öğretmenim ve en büyük şanslarımdan biri olan Yeşim Çaylı olmak üzere yetişmemde payı olan tüm öğretmenlerime,

Hayatıma girdiği ilk günden beridir her günümü güzelleştiren, renklendiren, yalnızca bu zorlu süreçte değil, her zaman tüm ilgisi ve şefkatiyle yanımda olan hayat arkadaşım sevgili eşim Betül Gültekin'e ve hangi fedakarlıkları kim için yaptığımı bana her zaman hatırlatan en büyük şükür sebebim canım kızım Eda Gültekin'e,

Sahip olduğum her şeyi borçlu olduğum insanlar; ilk öğretmenim, her zaman bana en çok güvenen insan olan annem Ayla Gültekin'e; eğitimim için her türlü fedakarlığı tereddütsüz yapan babam Halidun Gültekin'e ve dualarıyla her zaman yanımda olan geniş aileme sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Burak Gültekin

2024

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER.....	III
TABLO DİZİNİ.....	V
ŞEKİL DİZİNİ.....	VI
KISALTMALAR.....	VII
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1.GİRİŞ VE AMAÇ	5
2.GENEL BİLGİLER.....	7
2.1 Tanım	7
2.2 Tarihçe.....	7
2.3 Epidemiyoloji	8
2.4 Etyoloji	9
2.5 Patogenez.....	11
2.5.1 Vaskülopati	11
2.5.2 Fibrozis	11
2.5.3 Hücrel immunité	13
2.5.4 Humoral immunité	13
2.6 Tanı ve sınıflandırma	15
2.7 Klinik sınıflama	18
2.8 Klinik bulgular	19
2.8.1 Cilt Tutulumu.....	19
2.8.2 Raynaud Fenomeni ve Vasküler Tutulum.....	20

2.8.3 İnterstisyel Akciğer Hastalığı	23
2.8.4 Pulmoner Hipertansiyon	26
2.8.5 Gastrointestinal Tutulum	27
2.8.6 Renal Tutulum	29
2.8.7 Kardiyak Tutulum	30
2.8.8 Kas-İskelet Sistem Tutulumu	30
2.8.9 Diğer Tutulumlar	30
2.9 Laboratuvar	31
2.10 TEDAVİ.....	32
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1 Hasta Seçimi	38
3.2 Yöntem	39
3.3 İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
4.1 Hastaların demografik, klinik, serolojik özellikleri	40
4.2 Sağkalım analizleri	44
4.3 Progresif seyir değerlendirmeleri	47
4.4 Tedavi özellikleri	53
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKÇA	62
8. EKLER.....	71

TABLO DİZİNİ

Tablo-1: Ssk Seyrinde Antikor-Cilt tutulumu-Klinik İlişkisi	14
Tablo-2: 1980 ACR Sınıflandırma Kriterleri	16
Tablo-3: LeRoy Kriterleri	16
Tablo-4 :2013 ACR/EULAR Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri.....	17
Tablo-5: Skleroderma Klinik Sınıflaması.....	18
Tablo-6 Primer ve Sekonder RF farkları	21
Tablo-7: EUSTAR Aktivite İndeksi.....	31
Tablo 8: Skleroderma ilişkili İAH olan hastaların özellikleri	40
Tablo-9: Interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda seroloji dağılımı	41
Tablo-10: Interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda klinik özellikler	41
Tablo-11: Interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda Raynaud dışı bulgular	43
Tablo-13: Solunum fonksiyon testlerinin başlangıç ve takip seyri.....	44
Tablo-14: Erken-geç dönem ve takip süresi boyunca progresyon gösteren hasta sayıları	47
Tablo-15: Progresif seyir gösteren (P+) ve göstermeyen (P-) hastaların özellikleri.....	48
Tablo-16: Progresif seyir gösteren (P+) ve göstermeyen (P-) hastaların özellikleri.....	51
Tablo 17: Progresif seyir gösteren ve göstermeyen hastalarda FVC (%) ve DLCO (%) seyri.....	53
Tablo 18: İlk yıl ve 1-2.yılda progresif seyir gösteren ve göstermeyen hastaların tedavi özellikleri	54
Tablo-19: Progresif seyre göre immunsupresif tedavi özellikleri.....	55

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil-1 Hasta çalışmaya dahil edilme süreci.....	38
Şekil 2: Interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda genel sağkalım eğrisi	44
Şekil 3: Erkek ve kadın hastalarda sağkalım eğrisi	45
Şekil 4: Sağlıklı ve ölen hastalarda FVC ve DLCO yüzdelerinin takip seyri.....	45
Şekil 5: PH olan ve olmayan hastalarda Kaplan-Meier eğrisi	46
Şekil-6: Hep progresif seyreden ve hiç progresyon göstermeyen grupların FVC (%) ve DLCO seyri	48
Şekil-7: Bazal SFT sonucu $\geq$ %80 ve $<$ %80 olan hastaların DLCO ve FVC seyri	50
Şekil 8: Progresif seyir gösteren ve göstermeyen hastaların sağkalım eğrisi	52

KISALTMALAR

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ACR: Amerikan Romatoloji Cemiyeti

AFS: Antifosfolipid sendromu

ANA: Antinükleer antikor

ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri

ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

ASA: Anti sentromer

ATA: Anti-topoizomeraz I antikor

ATS: Amerikan Toraks Derneği

AZA: Azatiyoprin

BAL: Bronkoalveolar Lavaj

BMP-4: Kemik morfogenez protein 4

BNP: B tipi natriüretik peptit

CK: Kreatin kinaz

CMV: Sitomegalovirüs

CRP: C reaktif protein

DLCO: Karbonmonoksit difüzyon testi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

EBV: Epstein Barr virüs

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

ERA: Endotelin reseptör antagonisti

ET-1: Endotelin-1

EULAR: European League Against Rheumatism

EUSTAR: Avrupa Skleroderma Denemeleri ve Araştırma Grubu

FGFR: Fibroblast büyüme faktörü reseptörü

FVC: Zorlu vital kapasite

GAVE: Gastrik antral vasküler ektazi

GİS: Gastrointestinal sistem

GÖRH: Gastroözofageal reflü hastalığı

HRCT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi

HSCT: Hematopoietik kök hücre nakli

ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü-1

ICD: İmplant edilebilir kardiyak defibrilatör

IPF: İdiopatik pulmoner fibrozis

İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı

KKB: Kalsiyum kanal blokeri

KTEPH: Kronik tromboemboliye bağlı pulmoner hipertansiyon

MKF: Metakarpofalangeal

MMF: Mikofenolat mofetil

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

mRSS: Modifiye Rodnan deri skoru

MTX: Metotreksat

NO: Nitrik oksit

NSAİD: Non steroid antiinflamatuvar ilaç

NSIP: Non spesifik interstisyel pnömoni

NYHA: New York Kalp Cemiyeti

oPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı

PBK: Primer biliyer kolanjit

PCWP: Pulmoner kapiller uç basınç

PDE5 i: Fosfodiesteraz 5 inhibitörü

PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü

PDGFR: Platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü

PH: Pulmoner hipertansiyon

PI3K: Fosfatidilinositol 3-kinaz

PPF: Progresif pulmoner fibröz

PPI: Proton pompa inhibitörü

PSK: Primer sklerozan kolanjit

PVR: Pulmoner vasküler rezistans

ROS: Serbest oksijen radikalleri

RTX: Rituksimab

SAA: Serum amiloid A

sdSsk: Sınırlı deri tutulumlu sistemik skleroz

SF: Siklofosamid

SFT: Solunum fonksiyon testi

SSRI: Serotonin geri alım inhibitörü

Ssk: Sistemik skleroz

UIP: Olağan interstisyel pnömoni

USG: Ultrasonografi

TAPSE: Triküspit Annüler Plan Sistolik Hareketi

TCZ: Tosilizumab

VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekülü

VEGFR: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü

ydSsk: Yaygın deri tutulumlu sistemik skleroz

ÖZET

Sistemik Skleroz Hastalarında İnterstisyel Akciğer Hastalığında Klinik Özellikler, İlerleyici Seyirli Pulmoner Fibrozis Sıklığı ve İlişkili Risk Faktörlerinin Araştırılması

Giriş ve Amaç: Sistemik skleroz (Ssk), genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan, cilt ve iç organlarda fibrozis ve vaskülopatiye yol açan kronik bir otoimmün hastalıktır. İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) sık görülen, morbidite ve mortaliteyi belirleyen en önemli organ tutulumlarından biridir ve değişken bir seyir gösterebilir. Klinik olarak anlamlı İAH sıklığı ise %34-60 aralığında görülmüştür. Yaygın deri tutulumu (YdSsk), dijital ülser varlığı, Afrikalı-Amerikalı ırk, anti SCL70 (+)'liği İAH gelişimi açısından risk faktörlerindendir. Erkek cinsiyet, ileri tanı yaşı, aktif sigara içiciliği, yüksek cilt skoru, reflü-disfaji varlığı, dijital ülser varlığı gibi faktörler İAH tutulumunda progresif seyirle ilişkilendirilmiştir. Bu çalışmada, İstanbul Tıp Fakültesi'nde takip edilen Ssk hastalarında İAH ile ilişkili klinik, laboratuvar ve sağkalım özellikleri ile solunum fonksiyon testi (SFT) özelliklerine göre progresif seyire etki eden faktörler retrospektif olarak incelenmiştir.

Hasta seçimi ve yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı'nda 1996-2023 yılları arasında poliklinik takibi olan, ACR (1980) ve/veya ACR/EULAR (2013) sistemik skleroz sınıflandırma kriterlerini karşılayan 172 hastanın değerlendirilmesi yapıldı. İAH olan hastalarda demografik veriler, başlangıç semptomları, kümülatif organ tutulumları, antikor profilleri ve çeşitli klinik özellikler değerlendirildi. Bazal ve takipte 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl ve 5.yıl solunum fonksiyon testleri (SFT) sonuçları incelendi ve hastalarda FVC ve karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO) düşüşleri temel alınarak progresyon durumları belirlendi. Progresif ve progresif olmayan gruplar arasında klinik, serolojik ve tedavi farkları analiz edildi. SFT verileri erken (ilk 3 yıl) ve geç (3-5 yıl) progresyon dönemleri açısından ele alınarak hastaların sağkalım özellikleri değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların 157'si (%91.3) kadın hastaydı. Hastaların ortalama yaşları 55.87 ± 1.01 'di. En sık saptanan antikorlar ANA (%93.4) ve anti SCL 70 (%68.2) olarak görüldü. Hastalarda en sık saptanan tutulumlar periferik vaskülopati ve GİS tutulumuydu. İlk başvuruda 100 hastada İAH mevcuttu ve ilk başvuruda 152 (%88.4) hasta asemptomatik ya da hafif semptomatikti. Erkek hastaların kadınlara göre sağkalım süresi daha kısaydı (142.1 ± 32.7 ay ve 229.34 ± 13.3 ay $p=0.04$). Pulmoner hipertansiyon (PH) hastalarında da sağkalımın daha kısa olduğu görüldü (169.3 ± 14.5 ay vs 249.2 ± 14.6 ay, $p=0.04$).

Beş yıllık takipte FVC sağlıklı grupta korunurken ölen grupta düşmekteydi. DLCO ise her iki grupta da düşmekteydi. PH varlığı, bazal FVC ve bazal DLCO çoklu varyasyon analizinde mortaliteyi etkilerken tekli varyasyon ve regresyon analizlerinde mortaliteyi sadece PH varlığı mortaliteyi 1.7 (CI %95, 1.2-2.5, $p=0.03$) kat arttırmaktaydı. SFT takiplerinde hastaların büyük kısmının progresyon ve stabil dönemler içeren seyirleri görüldü. Progresyon analizlerinde erken dönemde devamlı progresyonun mortaliteyi 2 kat (%95 CI 5.0 1.3-18.7) arttırdığı görüldü ($p=0.02$). Uzun dönem seyir incelendiğinde progresyon öyküsü olan ve hiç progresyon göstermeyen hastaların mortalitelerinde anlamlı fark saptanmadı. Başlangıç SFT'si (FVC ya da DLCO) <80 olan grubun sağkalımının yaklaşık 40 ay daha kısa olduğu saptandı (249 ± 14 ay vs 206 ± 12 ay, $p=0.03$). P (+) ve P (-) grupların SFT seyirleri incelendiğinde iki grubun da başlangıç FVC ve DLCO değerleri benzerdi. Takip sürecinde P (+) grupta hem FVC (%) hem de DLCO'da P (-) gruba göre daha fazla düşmekteydi ($p=0.01$)

Sonuçlar: İAH'lı hastaların çoğu asemptomatikken başlangıç FVC-DLCO düşüklüğü ve PH mortalite riskini artırdı. Erkek cinsiyet ve PH sağkalımı etkileyen faktörler olarak görüldü. Erken dönemde sürekli progresif seyrin mortalite açısından uyarıcı olduğu saptandı. PH ve kardiyak tutulumun progresif grupta daha sık olduğu görüldü. Hastaların genelde seyrinin dalgalı olması progresyon açısından yakın takip gerekmektedir. Başvuru anında hastaların büyük kısmının asemptomatik ya da hafif semptomatik olması nedeniyle bazal toraks yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile değerlendirme ve PH gelişimi için ekokardiyografi (EKO) takibinin sağkalımı iyileştirebileceği öngörülmektedir. Sonraki süreçte semptom ve fizik muayene takibi ile kontrol SFT, HRCT ve EKO takip sıklığı belirlenebilir. Progresyonla ilişkili farklı risk faktörlerinin tanımlandığı farklı çalışmalar mevcuttur. Hastalığın nadirliği ve heterojenliği de göz önüne alındığında hem takip hem tedavi protokollerini belirlemek, risk faktörlerini tespit etmek için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

ABSTRACT

Investigation of Clinical Characteristics, Frequency of Progressive Pulmonary Fibrosis, and Associated Risk Factors in Patients with Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis

Introduction: Systemic sclerosis (SSc) is a chronic autoimmune disease driven by genetic predisposition and environmental factors, characterized by fibrosis of the skin, internal organs, and vasculopathy. Interstitial lung disease (ILD) is a common manifestation of SSc and significantly contributes to morbidity and mortality, with a highly variable clinical course. The prevalence of clinically significant ILD varies between 34% and 60%. Risk factors for ILD development include diffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc), the presence of digital ulcerations, African American race, and anti-Scl-70 antibody positivity. Additional factors, such as male sex, advanced age at diagnosis, active smoking, elevated skin scores, gastroesophageal reflux and dysphagia, and the presence of digital ulcers, are associated with a progressive ILD course. In this study, we retrospectively evaluated the factors associated with ILD progression in SSc patients by analyzing clinical, laboratory, survival characteristics, and pulmonary function test (PFT) data in patients followed at Istanbul Faculty of Medicine.

Patients and Methods: This retrospective analysis included 172 patients followed at Istanbul Faculty of Medicine's Rheumatology outpatient clinic from 1996 to 2023, all meeting the ACR (1980) and/or ACR/EULAR (2013) classification criteria for SSc. Collected data included demographic characteristics, initial symptoms, cumulative organ involvement, antibody profiles, and various clinical features of patients with ILD. Baseline and follow-up PFT results at 1, 2, 3, and 5 years were reviewed to assess disease progression, defined by declines in forced vital capacity (FVC) and diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO). Clinical, serological, and treatment-related differences between progressive and non-progressive groups were analyzed. PFT data were further categorized into early (first 3 years) and late (3-5 years) progression periods.

Results: Of the 172 patients, 157 (91.3%) were female, with an average age of 55.87 ± 1.01 (mean $\pm$ SD) years. The most frequently detected antibodies were ANA (93.4%) and anti-Scl-70 (68.2%). The most common organ involvements were peripheral vasculopathy and gastrointestinal involvement. ILD was present in 100 patients at initial admission, with 152 (88.4%) of patients asymptomatic or only mildly symptomatic at this time.

Male patients had a shorter survival time than female patients (142.1 ± 32.7 months vs. 229.34 ± 13.3 months; $p=0.04$). Additionally, patients with pulmonary hypertension (PH) had reduced survival time compared to those without PH (169.3 ± 14.5 months vs. 249.2 ± 14.6 months; $p=0.04$). At the 5-year follow-up, FVC was preserved in surviving patients but declined in those who had died, while DLCO showed a decreasing trend in both groups.

Multivariate analysis identified PH, baseline FVC, and baseline DLCO as significant predictors of mortality. In univariate and regression analyses, the presence of PH alone increased mortality by 1.7 times (95% CI: 1.2-2.5; $p=0.03$). During PFT follow-ups, most patients experienced alternating periods of progression and stability. In progression analysis, continuous progression in the early phase doubled mortality risk (95% CI: 1.3-18.7; $p=0.02$). Over the long term, however, no significant mortality difference was observed between patients with progressive disease and those without. Patients with initial PFT values (FVC or DLCO) $<80\%$ had a survival time approximately 40 months shorter than those with values $\geq 80\%$ (249 ± 14 months vs. 206 ± 12 months; $p=0.03$). Comparing the PH (+) and PH (–) groups, initial FVC and DLCO values were similar; however, during follow-up, both FVC and DLCO declined significantly more in the PH (+) group than in the PH (–) group ($p=0.01$).

Conclusions: Although most patients with ILD were asymptomatic, low baseline FVC and DLCO values, along with the presence of PH, significantly increased mortality risk. Male sex and PH were identified as key factors impacting survival. Continuous progression in the early disease period was identified as an early marker of increased mortality risk. PH and cardiac involvement were more frequently observed in the progressive group. Given the fluctuating course of disease progression, close monitoring is essential. As most patients are asymptomatic or only mildly symptomatic at the time of admission, baseline high-resolution computed tomography (HRCT) of the thorax and echocardiography (ECHO) to screen for PH may improve survival outcomes. Subsequent PFT, HRCT, and ECHO follow-up frequency can be adjusted based on symptom presentation and physical examination. While several studies have reported various risk factors associated with progression, the rarity and heterogeneity of SSc highlight the need for further clinical research to establish standardized follow-up and treatment protocols and identify specific risk factors for disease progression.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik skleroz (Ssk) genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle immun sistemin aktivasyonu sonucu gelişen yavaş ilerleyen, kronik seyirli otoimmun bir hastalıktır. Cilt ve iç organların fibrozisi ile vaskülopati hastalığın karakteristik özellikleridir. En sık görülen bulgu deride kalınlaşma olduğundan skleroderma olarak da adlandırılmıştır. Cilt dışında; kalp, akciğer, böbrek, gastrointestinal sistem (GİS) ve kas-iskelet sistemini de etkileyebilir. Nadir bir hastalık olmasına karşın mortalitesi ve morbiditesinin yüksekliği tüm romatizmal hastalıklar içinde dikkat çekici bir seviyededir [1] [2] [3] .

Ssk insidans ve prevalansı coğrafi bölgelere ve toplumlara göre oldukça değişkenlik göstermektedir. Genel popülasyonda Ssk prevalansı 38-341/1.000.000 vaka arasında değişmekte iken Ssk insidansı 8-56/1.000.000 vakadır. Hastalık kadınlarda daha sık görülmesine rağmen erkeklerde prognoz daha kötüdür [4] .

Ssk cilt tutulumuna göre yaygın deri tutulumlu (ydSsk) ve sınırlı deri tutulumlu (sdSsk) olmak üzere iki grupta incelenir. Cilt tutulum paterni prognoz bakımından son derece önemlidir. Yine antikör tipleri de prognozu belirgin olarak etkileyen bir diğer faktördür. Anti Topoizomeraz-1 (ATA) (+) grupta pulmoner fibrozis ve iç organ tutulumları daha sık görülürken, anti sentromer (ASA) (+) grupta pulmoner hipertansiyon (PH) daha sık görülür. ATA (+) grup daha kötü prognozlu, ASA (+) grup daha ılımlı seyir göstermektedir [5].

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) sık görülen mortalite ve morbidite ile ilişkili en önemli organ tutulumlarından biridir. Çoğunlukla hastalığın ilk 5 yılında gelişir. ATA (+) olan, yaygın deri tutulumlu ve Afrika – Amerikalı ırka mensup hastalarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Çoğunlukla dispne ve öksürükle prezente olmaktadır [6]. Bilgisayarlı Tomografi (BT) 'de en sık non spesifik interstisyel pnömoni (NSIP) bulgusu görülürken daha az sıklıkta olağan interstisyel pnömoni (UIP) bulgusu görülebilir [7]. NSIP paterninde BT'de bilateral buzlu cam görünümü ile traksiyon bronşiektazileri ve düzensiz retiküler opasiteler görülürken UIP paterninde temporal-zamansal heterojenite olarak da adlandırılan subplevral-paraseptal fibrozis ile tamamen normal ya da erken evre tutulumun görüldüğü komşu akciğer parenkim alanları görülür. Fibrozis tablosu ilerleyerek sonunda kistik alanlar ile seyreden bal peteği görünümü ile sonuçlanır.

Progresif pulmoner fibrozis (PPF) son 1 yıl içinde solunum semptomları, solunum fonksiyon testleri (SFT) ve radyolojik bulgulardan en az 2 tanesinde progresyon görülmesi durumunda etyolojiden bağımsız olarak kullanılan bir tanımlamadır. SFT progresyonu kriteri olarak mutlak Zorlu Vital Kapasite (FVC)'de %5 ve üzeri düşüş ya da Karbonmonoksit Difüzyon Testi (DLCO)'da %10 ve üzeri düşüş kabul edilir. BT'de progresyon için 6 kriter tanımlanmıştır. Bunlar; traksiyon bronşiektazisi/bronşiolektazi yaygınlığı ve şiddetinde artış, traksiyon bronşiektazisi ile birlikte yeni buzlu cam opasiteleri, yeni ince retikülasyon, retiküler değişikliklerin yaygınlık ve büyüklüğünde artış, yeni veya artmış bal peteği görüntüsü ve artmış lobar volüm kaybıdır [8].

Ssk ilişkili İAH heterojen ve değişken bir seyir gösterir. Klinik pratikte İAH gelişeceğinin ve progresif seyrin öngörülebilmesi etkin tedavi ile progresyonu önleyebileceğinden son derece önemlidir.

Bu çalışmada İstanbul Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı tarafından takip edilen Ssk hastalarında İAH ile ilişkili klinik, laboratuvar ve sağkalım özelliklerinin değerlendirilmesi; bununla beraber SFT parametreleri ile değerlendirilen hastalarda progresif seyir sıklığı, progresif seyreden ve progresif seyretmeyen hastaların klinik, laboratuvar, sağkalım özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Sistemik skleroz (Ssk) nadir görülen, kronik, otoimmün, inflamatuvar ve progresif seyirli bir bağ dokusu hastalığıdır [2]. Hastalık genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin tetiklemesiyle immun sistemin aktivasyonu sonucu gelişir. Özellikle küçük damarlardaki vaskülopati ve anormal kollajen birikiminin sonucu olarak cilt ve iç organlarda fibrozis hastalığın karakteristik özellikleridir. En sık görülen bulgu deride kalınlaşma olduğundan skleroderma olarak da adlandırılmıştır. Cilt dışında; kalp, akciğer, böbrek, gastrointestinal sistem (GİS) ve kas-iskelet sistemi tutulan diğer sistemlerdir [9].

2.2 Tarihçe

Sistemik skleroz konusundaki en eski bilgiler MÖ 400'lü yıllarda Hipokrat'ın notlarında görülmektedir. Bu notlarda bazı hastalarda özel bir deri kalınlaşmasına dair ifadeler bulunmaktadır [10]. Ssk benzeri hastalığın ilk detaylı tanımı 1753 yılında İtalyan Doktor Carlo Curzio tarafından Napoli'de yayınlanmıştır. Bu yazıda 17 yaşında bir kadın hastada gördüğü “ cildinin tüm vücudunda aşırı gerginlik ve sertlik, ekstremitelerini hareket ettirmekte zorluk, ciltte kuruluk ve deride dokunulmayacak kadar ciddi odun gibi sertlik ve ağız açıklığında belirgin azalma ile boyun derisinde sertlik ” bulgularını tariflemiştir [11]. 1836 yılında İtalyan Doktor Giovambattista Fantonetti ilk kez “Scleroderma Generale” şeklinde ifade ettiği hastasıyla Skleroderma kelimesini tıbbi terminolojiye tanıtmıştır. Skleroderma terimi Yunancadaki sert anlamına gelen “Sclero” ve deri anlamına gelen “Derma” kelimelerinin birleşiminden meydana gelir. 1862 yılında Raynaud fenomeninin de tanımlayıcısı olan Maurice Raynaud tarafından yayınlanan “Lokal Asfiksi ve Ekstremitelerde Simetrik Gangren” adlı doktora tezinde pulmoner ve renal tutulumları olan sistemik skleroz hastalarını tanımlamıştır [12]. 1892 yılında William Osler Tıpta İlkeler ve Uygulamalar adlı kitabında skleroderma hastalığının özellikleri, mortalitesi ve pulmoner ile renal tutulumdan bahsetmiştir. 1945 yılında Robert H. Goetz ilk defa Ssk'ı sistemik bir hastalık olarak tarif etmiş ve “progresif sistemik skleroz” terimini kullanmıştır. 1964 yılında ise Richard H. Winterbauer CRST (kalsinozis, Raynaud fenomeni, sklerodaktili, telanjiektazi) sendromundan bahsetmiştir [13].

2.3 Epidemiyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar sayı olarak çok az olmakla beraber aynı zamanda insidans ve prevalans verilerinde ciddi bir değişkenlik mevcuttur. Hastalığın nadirliği, sınıflandırma kriterlerinin zaman içinde değişmesi ve bölgesel farklılıkların görülmesi bu değişkenliğin temel nedenleri olarak değerlendirilmektedir [14].

2019 yılında yayınlanan bir çalışmada Doğu Avrupa'da insidans 100.000'de 1.09-1.5, saptanmıştır. Avrupa içinde yapılan değerlendirmede en düşük insidans Hollanda'da 100.000'de 0.77 ve en yüksek insidans ise İtalya'da 100.000'de 4.3 olarak saptanmıştır [14, 15].

Prevalans Avrupa'da 100.000'de 10-35 olarak saptanırken Doğu Asya'da 100.000'de 3.8-5.6 ve Güney Amerika'da 100.000'de 29.6 olarak saptanmıştır. En yüksek prevalans 100.000'de 47 ile Kanada'da saptanırken ortalama prevalans 100.000'de 23 olarak görülmüştür [15]. Fransa'da Alsace bölgesinde prevalansın (100.000'de 22.8) en yüksek olması çevresel faktörlerin hastalık prevalansı üzerine etkisine işaret etmektedir [16]. Ülkemizde 2012 yılında Havsa bölgesinde yapılan çalışmada prevalans 100.000'de 22.2 olarak saptanmıştır. [17]

Hastalığın başlangıç yaş genellikle 30-50 yaş arasındadır. Kadın/erkek oranı farklı çalışmalarda yaklaşık 3/1-8/1 aralığında saptanmıştır [18]. Ancak Tokyo'da Tamaki ve arkadaşlarının yaptığı 629 hastalık çalışmada bu oran 14.5/1 şeklinde ciddi yüksek saptanmıştır ki bu da kadın-erkek oranında bölgesel farkı gözler önüne sermektedir [19].

Seneler içinde Ssk tedavisi ve organ tutulumu tanısındaki gelişmelere rağmen hala Ssk hastalarında normal topluma göre belirgin mortalite artışı mevcuttur. 2014 yılında yapılan bir çalışmada normal topluma göre mortalite artış oranı 2.7 kat olarak bulunmuştur [20].

2017 yılında yayınlanan bir çalışmada tanı alışının ilk 4 yılı içindeki hastalar incelendiğinde 1,3,5 ve 8.yıl'daki sağ kalımları %99, %94.8, %88.9 ve %81.3 olarak görülmüştür. Aynı çalışmada sadece tanısının ilk yılı içindeki hastaların 1,3,5 ve 8.yıl mortalite incelendiğinde belirgin olarak daha düşük sağkalım (%95.2, %85.2, %78 ve %70.8) gözlenmiştir. Bu durum da özellikle hastalığın erken dönemdeki mortalitesinin yüksekliğine dikkat çekmektedir [21].

Geçmişte en önemli mortalite sebebi renal kriz iken özellikle ACE inhibitörlerinin tedavideki kullanımı sonrası mortalitesi belirgin azalmıştır ve en önemli mortalite sebebi güncel çalışmalarda kardiyopulmoner komplikasyonlar olarak görülmektedir [22]. Bu grupta İAH, PH ve perikardiyal-miyokardiyal hastalıklar yer almaktadır. Özellikle immunsupresif ajanların ve biyolojik ajanların daha sık ve yoğun kullanılmaya başlanması sonrası son dönemde enfeksiyonlar ve kanserler de Ssk hastalarında kardiyopulmoner komplikasyonların hemen ardından gelen önemli mortalite sebeplerini oluşturmaktadır [23].

Eski çalışmalardan çok iyi bilinen ydSsk, erkek cinsiyet, ileri yaş, anti SCL 70 varlığı gibi risk faktörlerinin yanı sıra düşük BKİ, düşük serum hemoglobin düzeyi, düşük serum protein düzeyi, yüksek lökosit sayısı, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, dijital ülser varlığı, ilk yılda FVC’de belirgin düşüş, malnütrisyon gibi pek çok faktörün de mortaliteye katkıda bulunduğu güncel çalışmalarda gösterilmiştir [24].

2.4 Etyoloji

Ssk etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlığı olan bireylerde bir tetikleyici faktör varlığının başlatıcı olduğu düşünülmektedir. Bu tetikleyicilerden en önemlileri çevresel faktörler, enfeksiyonlar, endokrin faktörler ve malignitelerdir [2].

Ssk hastalarında yapılan incelemede ailenin birinci derece üyelerinde Ssk gelişme riski normal topluma göre 13 kat, kardeşinde ise 15 kat artmış olarak görülmesi hastalıktaki genetik faktörün önemini açıkça ortaya koymaktadır [25]. Ancak sistemik sklerozun heterojen seyri ve yapısı düşünüldüğünde çok sayıda genin hastalık oluşumu ve seyrine katkıda bulunması beklenebilir. Genom çapı ilişkilendirme çalışmaları (GWAS) araştırmalarında özellikle saptanan bazı HLA sınıf II alellerinden; Kafkasyalılarda ve Hispaniklerde DRB11104, DQA10501 ve DQB10301 alelleri ile, Afrika kökenli Amerikalılarda ise DRB10804, DQA10501 ve DQB10301 alelleri ile ilişki görüldü. DPB11301 ATA ve DQB10501 ve ASA ile ilişkilendirildi [4]. HLA grubu genler dışında Ssk ile ilişkili çok sayıda Non HLA gen mutasyonları da tanımlanmıştır. E-NOS, ACE, ETR, CTGF, Fibrillin-1, STAT4, SPARC, BANK1 proteinlerini kodlayan genlerin dışında 40’ı aşkın non HLA mutasyon tanımlanmıştır [4, 26].

Çevresel faktörlerden silika ve solvent grubu patogeneizde en çok ilişkilendirilen iki gruptur. Silika maruziyeti neredeyse her zaman mesleki iken (maden işçiliği vs) solvent denen organik çözücüler (vinil klorid, ketonlar, beyaz ispirto, aromatik çözücüler, ketonlar) günlük hayatta son derece yaygın kullanılmaktadır. Kümülatif maruziyetin Ssk gelişimi riskinin esas belirleyici olduğu düşünüldüğünde çok daha ciddi risk teşkil etmektedir. Bunların dışında kaynak dumanı ve ağır metal maruziyeti (antimonyum, kadmiyum, cıva, kurşun, molibden, palladyum vs) de Ssk gelişim riskini belirgin arttırmaktadır. Bazı çalışmalarda Ssk gelişimi ile ilişki kurulan silikon meme implantları için yapılan geniş çalışmalarda artmış risk lehine bulgu saptanmamıştır [27]. Sigara kullanımı Ssk gelişim riskiyle ilişkilendirilememiştir ancak Ssk hastalarında sigara kullanımı durumu semptomlarda kötüleşme ve artmış mortalite ile sonuçlanmaktadır [28].

Ssk gelişimi ile ilişkili olabileceği düşünülen enfeksiyöz ajanlar sitomegalovirus (CMV), retrovirüsler, parvovirus B19 ve epstein-barr virüs (EBV) gibi virüsler ve H.pylori gibi bakteriyel ajanlardır. Burada üzerinde durulan teorilerden biri enfeksiyöz ajanla vasküler antijenler arasındaki benzerlik nedeniyle otoantikor gelişimidir. Bunun dışında enfeksiyon etkeninin doğrudan endotel hücrelerini hasarlaması, süperantijen gelişimi ve mikrokimerik hücrelerin rolü de diğer olası açıklamalardır [29, 30].

Endokrin faktörlerden özellikle östradiolün profibrotik etkileri göze çarpmaktadır. Postmenopozal kadınlarda daha az cilt bulgusu gelişmesi ve 2019 yılında yapılan bir çalışmada ydSsk'lu erkeklerle sağlıklı erkekler karşılaştırıldığında belirgin yüksek östradiol düzeylerinin saptanması bu duruma kanıt olarak gösterilebilir [31]. Östrojenin vazodilatör etkileri de bilinmektedir. Postmenopozal kadınlarda PH'dan korumak için hormonoterapi uygulanması fikri için şu an yeterli kanıt bulunmamaktadır [32].

Sistemik skleroz seyrinde başta akciğer kanseri olmak üzere hematolojik maligniteler, karaciğer kanseri, mesane kanseri, meme kanseri sıklığı artmıştır. Bazı malignitelerin Ssk gelişimi için tetikleyici olabileceği ve paraneoplastik sendrom olarak Ssk geliştiği görülmüştür [33]. Özellikle anti RNA polimeraz 3 varlığı malignite gelişim riski ile ilişkilidir. Ssk tanılı ve malignite saptanan hastalarda tümör hücrelerinin incelenmesi sonucunda RNA polimeraz III polipeptit A eksprese edildiği görülmüştür [34]. Bu nedenle özellikle anti RNA polimeraz 3 taşıyan Ssk hastalarında yaşa ve cinsiyete uygun malignite taramalarının yapılması önerilmektedir [35].

2.5 Patogenezi

Ssk patogenezi son derece kompleks olup hala aydınlatılamamış noktalar mevcuttur. Hastalık seyrinde erken dönemde ortaya çıkan vaskülopatinin tüm patolojinin esas başlatıcısı olduğu düşünülmektedir. Vaskülopatiyeye ek olarak patogeneze katkıda bulunan faktörler fibrosisle hücresele-humoral immünitedir [5] .

2.5.1 Vaskülopati

Ssk'da endotel hücrelerinin aktivasyonu, apoptozu ve endotel hücrelerinde hasarlanma vaskülopatinin temel mekanizmalarını oluşturur. Endotelin-1 (ET-1) ve Nitrik oksit (NO) vasküler disfonksiyonda temel rol oynayan sitokinlerdir. Ssk hastalarında yapılan incelemelerde; ciltte, akciğerlerde, damarlarda ve böbreklerde ET-1 düzeylerinde artış ve NO düzeylerinde azalma saptanmıştır. Ssk hastalarında kanda saptanan anti endotel hücre antikorları varlığı endotel hücrelerinde apoptozu indüklerken aktive olan kompleman sistemi de endotel hücrelerinde hasar oluşturur. Endotelial hasara sekonder olarak gelişen intimal hiperplazi ve perivasküler inflamasyon da vazospazm tablosuyla birlikte lümenal obliterasyona yol açmaktadır. Normalde bu persistan hipoksik tabloya verilmesi beklenen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) cevabı Ssk hastalarında endotel hücreleri, fibroblastlar ve inflamatuvar hücrelerde mevcut olan ve anti anjiyogenik etkisi olan VEGF 165b izoformu nedeniyle gerçekleştirilememektedir. Endotelial hasar sonrası sentezlenen kollajen nedeniyle trombositler de aktive olmakta bu sayede mikrotrombüslerle vaskülopatiyeye ve kronik doku hipoksisine katkıda bulunmaktadır [36].

Raynaud fenomeninin bu mekanizmalarla oluştuğu, hastalığın en erken döneminde henüz cilt ve iç organ fibrozis süreci gelişmeden başladığı düşünüldüğünde vaskülopatinin sürecin başlatıcısı olması net olarak anlaşılabilir. Raynaud fenomeni dışında kapillaroskopide tırnak yatağı anormallikleri, dijital ülserler, PH, renal kriz de vaskülopatiyeye bağlı olarak gelişen klinik tablolardır.

2.5.2 Fibrozis

Fibrozis Ssk'nın temel özelliklerindendir. Fibrozisi indükleyen çok sayıda neden varken esas mekanizma henüz net olarak bilinmemektedir. Fibrozis konusundaki esas hücreler fibroblastlardır.

Fibrozisi uyaran en önemli sitokinler platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)- β ve TGF- β iken ET-1 de vaskülopatinin yanı sıra fibrozis patofizyolojisinde de rol almaktadır. Bu mekanizmalardan biri perisitler denen perivasküler hücrelerin vaskülopati nedeniyle TGF- β ve PDGF- β ile uyarılması sonucu fibroblastlara farklılaşması ve bu hücrelerin de önce miyofibroblastlara dönmesi ve ardından kollajen sentezlemeye başlamasıdır [37].

FLI-1(Friend Leukemia Factor) cilt fibrozisinin negatif düzenleyicisi olduğu düşünülen bir transkripsiyon faktörüdür. Ssk hastalarında dolaşımdaki miyeloid hücrelerde FLI-1 düzeyi azalması profibrotik etkilere neden olmaktadır. Bu azalmanın temel sebeplerinin DNA metilasyonu, histon asetilasyonu gibi epigenetik mekanizmalarla olduğu düşünülmektedir [38].

FLI-1'in yanı sıra, vezikül oluşumu ve membran içe kıvrılması için kritik bir membran proteini olan kaveolin-1'in, Ssk'da önemli bir rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Kaveolin-1 bağımlı içe kıvrılmalar, TGF- β 1 reseptörünün internalizasyonu sonucunda TGF- β 1 sinyal yolunu önemli ölçüde azaltmaktadır. Yapılan çalışmalarda Ssk hastalarında deri ve akciğer biyopsi örnekleri incelendiğinde kaveolin-1 düzeyinin azaldığı görülmüştür [39].

Cilt altı adiposit kaybının da Ssk patogeneğinde fibrozise katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Yaralanmalara cevaben özellikle adiponektin (+) adipositlerde miyofibroblast benzeri hücrelere dönüşüm ve kollajen sentezi olduğu görülmüştür [40].

Kemik iliğinden türemiş fibrositlerin de fibrozis gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Özellikle İAH gelişen Ssk hastalarında dolaşımdaki fibrosit sayısının arttığı çalışmalarla gösterilmiştir [41].

Bir diğer mekanizma ise endotelial hücrelerin mezenkimal hücrelere dönüşmesidir. Bu süreçte hücreler endotel hücre belirteçlerini yitirirken mezenkimal hücre belirteçlerini kazanırlar. Bu dönüşümde en temel sitokin TGF- β iken; β -katenin, NF-kB, NOTCH, kemik morfogenetik protein 4 (BMP-4) ve fosfoinozitol 3-kinaz (PI3K) dahil olmak üzere çeşitli sinyal molekülleri de süreçte rol oynar [42].

2.5.3 Hücresel immünite

Ssk patogeneğinde hücresel immünitede en önemli pay sahibi hücreler T lenfositler, monositler ve makrofajlardır. Hastaların deri ve akciğerleri histopatolojik olarak incelendiğinde en çok CD4 (+) T hücelere rastlanmıştır [43]. Özellikle Th17 hücre grubu salgıladığı IL-17 aracılığıyla profibrotik özellik göstermektedir. IL-17 aynı zamanda endotelial hücelerinden interselüler hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin üretimini artırır ve bu sayede dokuya inflamatuvar hücre infiltrasyonuna katkıda bulunur [44].

MAIT hüceleri (Mukoza ilişkili değişmez T hüceleri), çoğunlukla mukozal dokularda ve karaciğerde bulunan, sitotoksik aktiviteye sahip ve proinflamatuvar sitokinler üreten lenfositlerdir. Periferik kan MAIT hüceleri Ssk hastalarında sağlıklı popülasyona göre daha düşük bulunmuştur [45]. Bu hücelerin göç edebilme yeteneği de olduğundan bu durum periferik kandaki MAIT hücelerinin inflamasyon olan doku-organa yönlendiğini düşündürmektedir.

Ssk patogeneğinde regülatör T hücelerin hem cilt lezyonlarında hem de kanda düzeyleri azalmış olarak görülmüştür. Aynı zamanda bu hücelerin fonksiyonları da bozulmuştur. Yine B lenfositlerinde de efektör B hücre oranı artarken regülatör B hücre oranı azalmaktadır [46].

Buna ek olarak proinflamatuvar ve profibrotik özellikleri ile bilinen M2 makrofajların da belirgin rolü mevcuttur. Salgıladığı IL-6 ve IL-13 gibi sitokinler aracılığıyla profibrotik özellikler sergilemektedir. Son dönemde bu karmaşık patofizyolojiyi anlamak için yapılan çalışmalarda plazmasitoid dendritik hüceler, mast hüceleri, nötrofiller ve NK (doğal öldürücü) hücelerin de immunopatogeneşte yeri olabileceğini düşündüren bulgular da görülmüştür [36].

2.5.4 Humoral immünite

Otoantikorlar sistemik skleroz patogeneğinde son derece önemlidir. Tüm hastaların yaklaşık %95'inde otoantikor varlığı tespit edilir. Vaskülopati zemininde gelişen iskemi reperfüzyon hasarının self toleransı kırarak otoantikor gelişimine neden olduğu düşünülmektedir. Ssk spesifik olmamakla beraber Antinükleer antikor (ANA) tüm Ssk hastalarının %95'inde (+)'dir.

ATA, ASA, Anti RNA polimeraz III gibi Ssk'ya spesifik antikorların hastalık seyrine etkisi artık çok iyi bilindiğinden prognoz, beklenen komplikasyonlar, hastalık sınıflandırması ve hatta tanısall amaçlı kullanılmaktadırlar (Tablo1).

Tablo-1: Ssk Seyrinde Antikor-Cilt tutulumu-Klinik İlişkisi

Antikor	Cilt Tutulumu	Klinik
ASA	Sınırlı deri tutulumlu Ssk	PH
Anti SCL 70	Yaygın deri tutulumlu Ssk	İAH ve kardiyak tutulum
Anti U1 RNP	Sınırlı deri tutulumlu Ssk	Miks Bağ Doku Hastalığı
Anti U3 RNP	Yaygın deri tutulumlu Ssk	PH ve miyozit
Anti RNA polimeraz III	Yaygın deri tutulumlu Ssk	Renal kriz ve malignite
Anti Pm-Scl	Sınırlı deri tutulumlu Ssk	Miyozit
Anti Th/To	Sınırlı deri tutulumlu Ssk	İAH ve PH

Ancak bu antikorlar dışında da hastalık seyrine etkisi olan antikorlar mevcuttur. Anti PDGF vasküler hasarla; Anti PDGFR (platelet kaynaklı büyüme faktörü reseptörü) reaktif oksijen radikali (ROS) üretimi ve miyofibroblast diferansiyasyonu; anti endotel antikorları endotel apoptozunun yanı sıra dijital infarkt ve PH gelişimiyle yakından ilişkilendirilmiştir. Bunlara ek olarak Ssk hastalarında sağlıklı popülasyona kıyasla artmış anti fibroblast antikoru, anti anjiyotensin reseptörü antikoru gibi antikorlar da artmış olarak saptanmıştır [36, 47].

2.6 Tanı ve sınıflandırma

Ssk için ilk sınıflandırma kriterleri 1980 yılında Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) tarafından oluşturulmuştur (Tablo 2) [48]. Deride kalınlaşma, sklerodaktili, akciğerde fibrozis bulgularına dayanan bu sınıflandırma sadece ileri evre hastaları kapsayıp erken evre hastaları sınıflama dışı bırakmıştır. 1988 yılında Leroy hastalığının sınırlı sistemik skleroz ve diffüz sistemik skleroz olmak üzere iki alt tipini tanımlamıştır (Tablo 3) [49]. 1996 yılında Raynaud fenomeni varlığında kapillaroskopide tırnak yatağı anormallikleri (dev kapillerler, avasküler alanlar, mikrohemorajiler ve düzensiz damar ağ yapısı) saptanması ya da Ssk spesifik antikor saptanması durumunda kullanılacak ‘pre skleroderma’ kavramı literatüre eklenmiştir. 2011 yılında EUSTAR grubu tarafından Ssk’ye daha erken tanı koymak amacıyla VEDOSS kriterleri belirlenmiştir. Şiş (puffy) parmaklar ve ANA (+)’liğinin varlığı beraberinde Raynaud fenomeni de olmak kaydıyla ‘çok erken Ssk’ olarak tanımlanan dönemin tanısı için kırmızı bayraklar olarak belirlenmiştir [50].

Pre-skleroderma kavramının klinik açıdan önemine bakıldığında yapılan bir çalışmada Raynaud fenomeni hastalarda kapillaroskopik bulgular ve Ssk spesifik antikoru (+) olan pre-skleroderma tanısıyla takip edilen hastalarda Ssk gelişme oranı 5 yıl içinde %65.9 ve 10 yıl içinde %72.7 olarak saptanmıştır. Sadece Raynaud fenomeni olup normal kapillaroskopik bulguları olan ve Ssk spesifik antikoru bulunmayan hastalarda Ssk gelişme oranı 5 yılda yalnızca %1.3 olarak gözlenmiştir [1].

2013 yılında ACR/EULAR tarafından erken evre hastalara da tanı koyabilmeyi amaçlayarak yeni Ssk sınıflandırma kriterleri gelişmiştir. Puanlama sonunda ≥ 9 puan alan hastalar Ssk olarak sınıflandırılmıştır (Tablo 4) [51] .

Tablo-2: 1980 ACR Sınıflandırma Kriterleri

MAJOR KRİTER
Metakarpofalangeal ya da metatarsofalangeal eklemlerin proksimalinde ya da yüz, boyun veya gövdede kalınlaşma, sertleşme ve indurasyon bulunması
MİNÖR KRİTERLER
Sklerodaktili
Dijital pitting skar ya da parmak distal uçta yumuşak doku kaybı
Bibaziller pulmoner fibrozis

Tablo-3: LeRoy Kriterleri

ISsc	-Dökümente Raynaud fenomeni varlığında kapiilaroskopide skleroderma paterni veya Ssk spesifik antikor varlığı -Dökümente olmayan Raynaud fenomeni varlığında kapillaroskopide skleroderma paterni ve Ssk spesifik antikor varlığı
lcSSc	ISSc kriterlerine ek olarak distal deri değişiklikleri
dcSSc	ISSc kriterlerine ek olarak proksimal deri değişiklikleri

ISSc: Limitli Sistemik Skleroz , lcSSc: Limitli Kutanöz Sistemik Skleroz, dcSSc: Diffüz Kutanöz Sistemik Skleroz

Tablo-4 :2013 ACR/EULAR Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri

Her iki elde parmak ve MKF proksimalinde deri kalınlaşması <i>(yeterli kriter)</i>		9
Parmaklarda deri kalınlaşması <i>(yalnızca yüksek olan)</i>	Şiş(puffy) parmaklar	2
	Sklerodaktili	4
Parmak ucu lezyonları <i>(yalnızca yüksek olan)</i>	Parmakucu ülserleri	2
	Pitting skar	3
Telanjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapillaroskopisi		2
PH ve/veya İAH <i>(maksimum skor 2)</i>	PH	2
	İAH	2
Raynaud fenomeni		3
Ssk ilişkili otoantikörler <i>(maksimum skor 3)</i>	ASA	3
	Anti SCL 70	3
	Anti RNA polimeraz III	3

2.7 Klinik sınıflama

Skleroderma cilde sınırlı skleroderma ve sistemik skleroz olmak üzere iki grupta incelenebilir. Cilde sınırlı skleroderma grubunda iç organ tutulumu beklenmez (Tablo 5).

Tablo-5: Skleroderma Klinik Sınıflaması

Lokelize Skleroderma (Morfea)	Sistemik Skleroz
Limitli form	Sınırlı deri tutulumlu Ssk
Generalize form	Yaygın deri tutulumlu Ssk
Lineer form	Sine Skleroderma
Mix form	Overlap sendromları

SdSsk olgularda cilt tutulumu diz ve dirseklerin distali ile yüzde sınırlıdır. Yaygın deri tutulumlu olgularda ise diz veya dirsek proksimalinde ya da gövde veya sırtta cilt tutulumu mevcuttur. Sine skleroderma grubu tüm hastaların <%5’lik kısmını oluşturur ve cilt tutulumu olmayan hastaları tanımlamaktadır. Overlap sendromu ise hastaların yaklaşık %20’sinde görülür ve Ssk ile bir bağ doku hastalığının birlikteliğini tanımlamaktadır. Overlap sendrom grubunun cilt tutulum paterni genellikle sınırlı sdSsk’dır [3].

Cilt tutulum paterni hastalığın seyri konusunda fikir verebilir ve öngördürücü olabilir. Örneğin sdSsk olgularında Raynaud fenomeni gelişmesi ile ilk non Raynaud semptom arası süre ortalama 5-10 yıl arasıyken bu süre ydSsk olgularında ortalama 1-2 yıl olarak saptanmıştır [52]. Bunun dışında ydSsk hastalarında İAH gelişmesi, kardiyovasküler komplikasyon, renal kriz daha sık görülürken PH gelişimi sdSsk olgularında daha sık görülmektedir. Yine mortalite ve morbidite açısından da incelendiğinde ydSsk hastalarında seyir daha progresif ve mortalite-morbidite daha yüksek olmaktadır. Ayrıca erkeklerde ydSsk daha sık görülürken kadınlarda sdSsk daha sık görülmektedir [53].

2.8 Klinik bulgular

2.8.1 Cilt Tutulumu

Ssk'nın en sık görülen ve en karakteristik tutulumu cilt tutulumudur. Sine skleroderma denen <%5'lik grup dışında tüm Ssk hastalarında cilt tutulumu mevcuttur. Cilt tutulumunun bir önemli özelliği de yaygınlığının hastalık sınıflamasında ve kullanılmasıdır. Özellikle diffüz cilt tutulumu olan olgularda cilt bulguları daha hızlı progrese olmaktadır. Cilt bulgularında hızlı progresyon görülen hastalar iç organ tutulumu ve erken mortalite konusunda daha yüksek risklidir [54]. Dolayısıyla cilt tutulumunun seyir ve prognoz tahmin ettirici özelliği de mevcuttur.

Deri bulguları 3 fazda incelenmektedir. İlk olarak ödemli faz denen ve ortalama 6-12 ay süren faz görülür. Bu dönemde ciltte kaşıntı beklenen bir bulgudur. Fibrotik sinir sıkışması ve inflamatuvar irritasyon başlıca mekanizmalarıdır. Bunu 1-4 yıl sürmesi beklenen fibrotik faz izler ve özellikle bu dönemde eklem kontraktürleri tendon sürtünme sesi gelişir. Ardından da son dönem bulgusu olan atrofik faz görülür.

Yüz hastalarda erken tutulan bölgelerden biridir. Deri ile birlikte yumuşak dokular da etkilenir. Sonuçta yüz derisinde sertleşme, burunda sivrilme, dudaklarda incelme ve ağız açıklığına dik derin deri kırışıklıkları görülür. Beraberinde ağız açıklığında azalmanın da eşlik ettiği bu görünüme "fare yüzü" adı verilir. Aynı zamanda mimik kıvrımlarında kaybolma da olması nedeniyle "maske yüz" gelişiminden de söz edilir. Yüzde deri dışında ekzokrin glandların da tutulumu son derece önemlidir. 2 temel tutulum sebebi mevcuttur. Bunlar ekzokrin glandların fibrozisi ve sekonder Sjögren sendromudur. Her iki durumda da hastalarda gözyaşı ile tükürük salgıları azalmıştır ve sicca semptomları görülmektedir. Mikrostomiye ek olarak tükürük salgısının da azalması sonucunda hastalarda konuşmada zorlanma, oral hijyende azalma, ağız-diş eti yaralarında artış, çiğneme-yutmada zorlanma ve malnütrisyon gelişmektedir.

Sklerodaktili parmaklarda görülen deri kalınlaşması durumudur. Genelde distalden başlayıp proksimale doğru ilerler ve çocuklukla simetrik olma eğilimindedir. Sklerodaktili öncesindeki ödemli döneme skleroödem adı verilir. Ek olarak parmaklarda ekstansör yüzeydeki deri kalınlığı artışı eklemlerde ekstansiyon hareketini kısıtlar bu nedenle eller yarı fleksiyon pozisyonunda kalır. Bu görüntüye "pençe eli görünümü" adı verilir.

Histopatolojik olarak cilt biyopsileri incelendiğinde dermişte kollajen liflerde kalınlaşma ve yoğunlaşma, inflamatuvar hücrelerde (makrofajlar, plazma hücreleri, eozinofiller) perivasküler birikim saptanır. Epidermis kalın, atrofik ya da normal görünebilir. Subkutan doku yerini kollajen lif demetlerine bırakmıştır. Deri eklerinde atrofi ve ekzokrin glandlarda azalmalar beklenir. Küçük damarlarda da lümeninde daralmaya eşlik eden intimal kalınlaşma mevcuttur.

Cilt tutulumunun yaygınlığı ve şiddeti mRSS (Modifiye Rodnan Deri Skoru) ile belirlenir. 17 deri bölgesi cilt tutulumunun şiddetine göre 0-3 arası puan alır ve toplam 51 puan üzerinden puanlama yapılır. Bu skora her ne kadar çalışmalarda yaygın olarak kullanılsa da muayene eden kişiler arasında uyumsuzluk çok yüksektir. Bu nedenle deri kalınlığının objektif ölçümünü sağlayabilecek yöntemlere ihtiyaç vardır. Bu amaçla yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (USG) başta olmak üzere yöntemler araştırılmaktadır [55].

Güneşe maruz kalan ve derinin kalınlaştığı bölgelerde hiperpigmentasyon gelişen ve komşu alanlarda görece vitiligo benzeri hipopigmente alanları olan Ssk hastalarındaki cilt görünümüne “tuz biber görünümü” adı verilir.

Cilt görünümleri Ssk ile benzeyen çok sayıda hastalık vardır. Psödoskleroderma olarak adlandırılan bu grup hastalıklar; eozinofilik fasiit, graft versus host hastalığı, sklerödem, nefrojenik sistemik fibrozis, diyabetik keiroartropati, porfiria kutanea tarda, miksödem, POEMS (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal gammopati, cilt bulguları) sendromu dışında Werner sendromu, Huriez sendromu, sert deri sendromu, mukopolisakkaridozlar, lizozomal depo hastalıkları, Winchester sendromu, Parada Hard Skin sendromu gibi genetik bozukluklardır [56].

2.8.2 Raynaud Fenomeni ve Vasküler Tutulum

Raynaud fenomeni; 1962 yılında Maurice Raynaud tarafından tanımlanan, her iki ekstremitede aynı anda gelişen, vasküler oklüzyonla açıklanamayacak vazospastik ataklardır. [57] Vazospazm sonucu önce beyazlaşma görülürken ardından oluşan distalde kalan kanın deoksijene olması nedeniyle morarma ve son olarak da vazospazmın açılması ile dilate olmuş kapiller ağa kanın hücum etmesi sonucu gelişen hiperemi döneminde kızarma şeklinde birbirini takip eden renk değişiklikleri görülür. Primer ve sekonder Raynaud fenomeni olmak üzere iki grupta incelenir.

Primer Raynaud fenomeni; Raynaud hastalığı olarak da bilinen ve damarlarda yapısal bir bozukluğun olmadığı yalnızca fonksiyonel bir bozukluğun olduğunun kabul edildiği durumdur. Sekonder Raynaud fenomeninde ise endotel hasarı, vazokonstriksiyon-vazodilatasyon mekanizmalarında dengesizlik, platelet aktivasyonunda artış, damar duvarında yapısal patolojik değişiklikler gibi birçok yapısal bozukluk mevcuttur. Özellikle otoantikorların bu yapısal bozuklukların temel nedeni olduğu düşünülmektedir. Raynaud fenomeni en sık el ve ayak parmaklarında görülür, bunların dışında daha az sıklıkla kulaklarda, dudaklarda ve meme ucunda saptanabilir. Sekonder Raynaud fenomeni; bağ doku hastalıkları dışında vaskülitlerde, kriyoglobulinemide, paraproteinemilerde, AFS (antifosfolipid sendromu), tromboembolik hastalıklarda ve bazı ilaçların alımında (sisplatin, bleomisin, beta blokerler, östrojen, ergotamin türevleri vs.) da görülebilir.

Tablo-6 Primer ve Sekonder Raynaud fenomeni farkları

Primer Raynaud fenomeni	Sekonder Raynaud fenomeni
Genç (<30) yaş başlangıç	Daha ileri yaş (>30) başlangıç
Soğuk ile tetiklenir	Normal oda ısısında da görülebilir
Altta yatan hastalık yok	Altta yatan hastalık var
İskemi bulgusu (ülser, gangren vs) yok	İskemi bulgusu var
Tırnak yatağı kapillaroskopisi normal	Tırnak yatağı kapillaroskopisi anormal
Serolojik testler negatif	Serolojik testler pozitif
Eritrosit sedimentasyon hızı normal	Eritrosit sedimentasyon hızı yüksek

Sekonder Raynaud fenomeni tüm Ssk hastalarının yaklaşık %95'inde görülür. Genellikle hastalarda ilk semptom olarak ortaya çıkar ve renk değişikliği anamnezine uyuşma, karıncalanma, ağrı şikayetleri eşlik eder [5]. Bu nedenlerle Raynaud fenomeni saptanan tüm hastalara mutlaka kapiilaroskopi yapılmalı ve başta ANA olmak üzere serolojik açıdan incelenmelidir. ANA (+) saptanması halinde de Ssk spesifik antikorlar açısından ileri inceleme

yapılmalıdır. Kapillaroskopide saptanabilecek anormal bulgular kapillerlerde genişleme ve dev kapillerler, bazı alanlarda kapillerlerin kaybolması sonucu oluşan avasküler alanlar, damar dışına taşmış eritrosit kümelerinin görüldüğü mikrohemorajiler ve son olarak da bozulmuş kapiller mimari ve buna cevaben yeni gelişen damarlardan oluşan düzensiz damar ağı yapısı saptanabilir. Bu bulguları kategorize etmek gerekirse erken dönem kapillaroskopi bulgusu olarak az sayıda dev kapillerler ve mikrohemorajiler, aktif dönemde daha fazla dev kapiller ve hemorajilerle birlikte avasküler alanlar, geç dönemde ise düzensiz damar ağı yapısı saptanır.

Dijital ülser (DÜ) Ssk seyrinde görülen bir başka vaskülopati sonucudur. En sık sebebi iskemi nedeniyle kanlanmanın nispeten daha kötü olduğu distal kısımlarda görülen ‘‘dijital ülserler’’ olmasına rağmen bunun dışında sertleşmiş deride tekrarlayan travmalarla ilişkili olarak görülen ‘‘ekstansör yüz ülserleri’’ ve patogeneğinde iskemi, travma, inflamasyon, genetik gibi çok sayıda faktörün etkili olduğunun düşünüldüğü ‘‘kalsinozis ilişkili ülserler’’ olmak üzere iki tipi daha vardır [5].

Dijital ülser lezyonları tüm Ssk hastalarının %35-60’ında bulunur [58]. Dijital ülserler genellikle tekrarlayıcı vasıfta olan, oluştuğunda geç iyileşen, enfeksiyonlar başta olmak üzere komplikasyonlara son derece açık ve iskemi nedeniyle kemik ve civar dokuların da erimesi nedeniyle oto amputasyona varabilecek lezyonlardır. Ülserin iyileşme sürecini belirleyen en önemli faktörler nekrozun kuru-ıslak olması, fibrin varlığı, kabuklanma olması, gangren varlığı, başta kemik olmak üzere çevre dokuların da etkilenmesi gibidir. Aynı yerde tekrarlayan ülserlere ‘‘rekürren ülser’’, farklı bölgede gelişen ülserlere ‘‘yeni ülser’’ ve 6 aydan daha uzun sürede iyileşmeyen ülserlere ‘‘persistan ülser’’ adı verilir. Dijital ülser lezyonları hastalarda ağrı, fonksiyon kaybı ve dolayısıyla morbiditeye sebep olmasının yanında enfeksiyonlara da yatkınlık oluşturarak mortalite riskine de katkıda bulunmaktadır. Özellikle Staphylococcus Aureus ilişkili enfeksiyonlarda osteomiyelit gelişebilir ve tablo amputasyona kadar uzanabilir [59].

Ssk hastalarında derideki kapiller damarlarda genişlemeler olur. Bu kapillerler görünür hale geldiğinde ‘‘telanjiektazi’’ olarak isimlendirilir. En sık yüzde görülen bu lezyonlar boyun, ellerin dorsal yüzleri, avuç içi, karın, göğüs, omuz gibi vücudun çeşitli bölgelerinde saptanabilir. Tüm Ssk hastalarının yaklaşık yarısında saptanır. Özellikle bol miktarda ve dev telanjiektazilerin varlığı dijital ülser gelişimi, tırnak yatağı kapillaroskopisinde geç dönem bulguları ve PH ile ilişkilendirilmektedir [60].

Kalsinozis kutis; deri altı dokularda kalsiyum birikimi ile karakterize bir deri lezyonudur. En sık Ssk'de görülmekle birlikte başta inflamatuvar miyozitler olmak üzere diğer bağ doku hastalıklarında da görülebilir. Etyolojisi hakkında mutlak bilgi olmamakla beraber kronik iskemi, tekrarlayan travmalar, mekanik stres ve kronik inflamasyonla ilişkilendirilmektedir. Bir kalsiyum birikimi olmasına rağmen serum kalsiyum-fosfor düzeylerinden bağımsızdır. Sert ve ağrılı subkutan nodüler karakterde olan bu lezyonlar ülser ya da fistülize olması halinde içinden beyaz renkli bir akıntı görülebilir. Direkt grafide kalsiyum birikimi şeklinde saptanabilir. Kalsinozisin en sık görüldüğü Ssk grubu ASA(+), sdSsk , cerrahi debridman öykülü ve hastalık süresi uzun olan hastalardır [61].

2.8.3 İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Ssk hastalığı seyrinde İAH prevalansı toraks BT ile %80, otopsi serilerinde %90'lara varabilmektedir. Klinik olarak anlamlı İAH prevalansı çalışmalarda %34-60 aralığında saptanmıştır. Hastalık alt tiplerine göre de ydSsk hastalarında %40-71 ve sdSsk hastalarında %21-53 olarak görülmüştür. Ssk hastalarında en sık ölüm sebebi İAH'tır. 10 yıllık mortalitesi %40'lara varmaktadır. EUSTAR kohortunda Ssk hastalarında tüm ölüm sebeplerinin %20'sini ve hastalık spesifik mortalite sebeplerinin %35'ini oluşturur. İAH gelişen hastalarda ortalama sürvi 2018 yılında yapılan bir çalışmada 11.2 yıl olarak görülmüştür. Ssk ilişkili İAH tüm bağ doku hastalığına bağlı İAH'ların %47'sini oluşturur. Hastalık seyrinde ilk Raynaud dışı semptomdan itibaren 5 yılda görülmesi beklenir ve 15.yıldan sonra ortaya çıkması çok nadirdir. İlk 3 yıl içinde ortaya çıkması da agresif hastalıklı seyir öngördürür [7, 62-64].

Alveolar epitel ve vasküler yapıların hasarlanması sonucu anormal immun sistem aktivasyonu ortaya çıkar. Sonuçta fibroblastlar aktive olur ve miyofibroblastlara dönüşür. Artmış ekstraselüler matriks üretimi ile hem vasküler yapılar hem de akciğer parenkiminde fibrozis gelişir. TGF-beta, IL-4, IL-13 gibi sitokinler fibroziste önemli role sahiptirler [65].

Başlangıçta hastaların çoğu asemptomatiktir [8, 66]. Semptomatik hastalarda önde gelen semptomlar önce eforla ardından istirahatte nefes darlığı, non prodüktif öksürük, yorgunluk gibidir. Fizik muayenede selofan raller (velcro ralleri) duyulabilir. SFT'de retriktif akciğer hastalığı paterni görülebilir ancak erken evre olgularda SFT normal de saptanabilir. Bu nedenle hastalık başlangıcında tanıda altın standart olarak değerlendirilen toraks HRCT ile tarama son derece önemlidir. Yapılan bazı çalışmalarda ilk toraks HRCT'de İAH lehine tutulum saptanmaması takipte %88 gibi bir hastaliksız sağkalıma işaret etmektedir [7].

Tanıda genellikle kullanılmamakla beraber hastalara bronkoalveolar lavaj (BAL) yapılması halinde hiperselüler bir BAL sıvısı saptanır. Özellikle alveolar makrofajlar, nötrofiller ve eozinofillerde artış görülmesi beklenir. Akciğer biyopsisi ise ancak tanıda şüphe varlığında çok nadiren gerekebilir [67].

Hastalarda en sık görülen BT paterni (%83) NSIP paternidir. Bu paternde hastalığın aktif döneminde periferik buzlu cam dansitesi alanları ve subplevral infiltratlar saptanırken ileri dönemde traksiyon bronşektazileri görülür. Daha az görülen (%17) UIP paterninde buzlu cam alanları bulunmazken bal peteği alanları saptanır [62, 68].

Ssk seyrinde İAH gelişim riski özellikle erkek, ydSsk cilt tutulumlu, dijital ülseri olan, Afrikalı Amerikalı ırka mensup olan hastalarda daha yüksektir. ATA (+)'liği ve ASA (-)'liği dışında Ssk seyrinde İAH gelişimi ile çok sayıda antikorun ilişkisi saptanmıştır. Anti kardiyolipin, anti nötrofil sitoplazmik antikor, anti U11/U12, anti Th/To, anti Pm-SCL, anti Ro52, anti NOR90 gibi antikorlar net ilişkili olan antikorlardır. Bunlar dışında çok sayıda İAH gelişimi ile ilişkili biomarker mevcuttur. C reaktif protein (CRP), IL-6, Krebs Von Den Lungen 6, CCL 18, CXCL4, serum amiloid A (SAA) ve daha birçok biomarker hastalık gelişim riski ile doğrudan ilişkilendirilmiştir [7, 62, 65].

Hastalığın takibinde özellikle ilk 5 yıllık süreçte semptom ve fizik muayene bulgularına ek olarak 3-6 ayda bir SFT ve progresyon şüphesi durumunda toraks HRCT önerilmektedir [69, 70]. Bu noktada özellikle SFT ve fizik muayene yöntemleri yetersiz kalabilmektedir. Kanada Skleroderma Araştırma grubunun yaptığı bir çalışmada fizik muayene ile yalnızca %26 hastada selofan raller duyulabilirken HRCT ile tarama yapıldığında %64 hastada İAH bulgusu saptanmıştır [71]. Ayrıca SENSICIS çalışmasında toraks HRCT'de fibrozis oranı $\geq$ %10 olan hastaların %20'sinde öksürük ve %30'unda dispne olmadığı görülmüştür [72]. Bu da asemptomatik hastaların da HRCT ile taranmasının gerekliliğini ortaya koymuştur. Yine SFT de Ssk hastalarında görülen mikrostomi, cilt tutulumunun artışı, miyopati gibi faktörlerden de etkilenebilmektedir. Ne sıklıkla toraks HRCT takibi yapılacağı konusunda net bir uzlaşma olmamakla beraber Amerikan Toraks Derneği (ATS) 12-24 ayda bir toraks HRCT ile hem hastalık progresyonu araştırılması hem de artmış risk düşünülerek akciğer kanseri taranmasını önermektedir [73].

Radyasyon maruziyeti nedeniyle sık toraks HRCT çekilmesini önlemek amacıyla akciğer ultrasonu ve akciğer MRG (manyetik rezonans görüntüleme) gibi yöntemler araştırılmakta ve optimize edilmeye çalışılmaktadır. Ek olarak üzerinde çalışılan çok sayıda yeni biomarker da mevcuttur. Fraksiyone NO ve IL-10 düzeylerinde azalma ile CRP ve monosit kemoatraktan faktör 1 artışı progresif seyirle ilişkilidir. Serum Krebs Von Den Lungen 6, sürfaktan protein D, CCL18 gibi biomarkerlar da umut vadetmektedir [74-76].

İdiopatik pulmoner fibrozis (IPF) dışında etyolojiden bağımsız olarak pulmoner fibrozis varlığında progresyonu tanımlamak için bir kavram arayışı oluşmuştur. Bu arayış sonucunda ortaya çıkan PPF kavramında; 1 yıl içerisinde solunum semptomları, SFT bulguları ve radyolojik bulguların en az 2 tanesinde progresyon görülmesi durumudur. SFT’de FVC’nin mutlak değerinde $\geq 5\%$ ’lik ya da hemoglobine göre düzeltilmiş DLCO’nun mutlak değerinde $\geq 10\%$ ’luk bir düşüş olması progresyon olarak kabul edilirken BT’de progresyon için 6 kriter tanımlanmıştır. Bunlar; traksiyon bronşiektazisi/bronşiolektazi yaygınlığı ve şiddetinde artış, traksiyon bronşiektazisi ile yeni buzlu cam opasiteleri, yeni ince retikülasyonlar, retiküler değişikliklerin yaygınlık ve büyüklüğünde artış, yeni veya artmış bal peteği görüntüsü ve artmış lobar volüm kaybıdır [8]. Bu paternlerden özellikle traksiyon bronşiektazisi ve bal peteği manzaraları daha kötü prognozla ilişkilendirilmektedir [77]. Burada dikkat edilmesi gereken en önemli nokta hastalık progresyonu dışında olası kötüleştirici faktörlerin (pnömoni, pulmoner emboli vs.) dışlanmasıdır. Böyle bir durumda hastanın akut sorunu çözüldükten sonra tekrar değerlendirilmesi gerekmektedir.

PPF seyrine bakıldığında hastalarda sürekli progresif seyir nadir görülmektedir. Genellikle ortaya çıkan tablo progresif seyrin ardından stabil dönemlerin gelmesi şeklinde görülmüştür. EUSTAR kohortunda 5 yıllık takipte her yıl ortalama hastaların %23-27’si progrese olurken tüm hastaların yalnızca %8’i devamlı progresyon göstermiştir [8].

SSk ilişkili İAH olan olgularda seyri öngörmek ve kimlerde hastalığın progresyon ihtimalinin daha yüksek olduğunu anlamak için yapılan çalışmalar hastalığın heterojen seyrini ortaya koymuştur. Öyle ki SENSICIS çalışmasının plasebo kolundaki hastaların yaklaşık üçte biri stabil seyrederken yaklaşık %15’inde FVC değerinde iyileşme görülmüştür [78]. Erkek cinsiyet, tanı yaşının ileri olması, aktif sigara içiciliği, yüksek mRSS, reflü-disfaji varlığı, BT’de UIP paterni varlığı, artrit, dijital ülser varlığı, PH eşlik etmesi, renal kriz gelişmesi gibi faktörler farklı çalışmalarda progresif seyirle ilişkilendirilmiştir [7, 79, 80].

Toraks BT’de yaygın hastalık varlığı da progresif seyir ve mortalite açısından son derece değerli bir bulgudur. HRCT’de %20 ve üzerinde tutulum olması yaygın hastalık varlığı olarak tanımlanır ve mortalite ile ilişkilidir. Tomografik fibrozis skoru >%5 saptanan İAH hastalarında fibrozis skoru düşük olan gruba kıyasla mortalitenin 4.7 kat arttığı tespit edilmiştir [81]. SFT’de hızlı bozulma olarak değerlendirilen FVC’de %10 ve üzeri düşüş ya da FVC’de %5-9 düşüş ek olarak DLCO’da %15 ve üzeri düşüş varlığı durumunda da progresif İAH riski ve mortalite artmış olarak bulunmuştur. Bazal FVC ve DLCO düşüklüğü birçok çalışmada hastalığın progresif seyri ve mortalite için risk faktörü olarak görülmekle beraber SLS çalışmasında ilk 2 yılda hızlı FVC-DLCO düşüşünün mortalite ile daha ciddi korelasyon gösterdiği görülmektedir [82]. Ancak 2021 yılında yayınlanan EUSTAR kohortunda bazal FVC rezervinin yüksek olması progresif seyir için risk faktörü olarak saptanmıştır [8].

2.8.4 Pulmoner Hipertansiyon

PH erişkin popülasyondaki prevalansı yaklaşık %1 kadar olan ve yaşla beraber sıklığı artan yaygın bir patolojidir [83]. DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından 5 alt gruba ayrılmıştır. Grup 1 pulmoner hipertansiyon prekapiller PH olarak da bilinir. Grup 2 PH sol kalp hastalıklarına (kalp yetmezliği, kalp kapak hastalığı vs.) bağlıken, grup 3 PH akciğer hastalıkları (obstrüktif akciğer hastalıkları, restriktif akciğer hastalıkları vs.) ve hipoksiye bağlı, grup 4 PH pulmoner arteriyel obstrüksiyona bağlı (kronik tromboemboli vs.) ve grup 5 PH ise nedeni net olmayan ya da multifaköryel olan hastalıklara (kronik miyeloproliferatif hastalıklar, POEMS sendromu, sarkoidoz, birikim hastalıkları vs.) şeklinde sınıflanır. Ssk’da birçok mekanizmayla PH görülebilir. ET-1 seviyelerinde artış ve NO seviyelerinde azalma, endotel hasarı, mikrotrombüsler, intimal fibrozis, medial hipertrofi gibi mekanizmalar sonucunda görülen pulmoner arterdeki vaskülopatik değişikliklere bağlı olarak gelişir [84]. Ssk hastalarında artan miyokardiyal fibrozis ve hızlanmış ateroskleroz zeminlerinde gelişebilecek olan sistolik ya da diyastolik kardiyak disfonksiyona bağlı grup 2 PH, İAH ile ilişkili olarak görülebilecek grup 3 PH ve artmış tromboembolizm riski sonucu görülebilecek olan kronik tromboemboliye bağlı PH (KTEPH) ile de grup 4 PH neden olabilir.

PH’un kesin tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile konur. Ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) ≥ 20 mmHg olarak görüldüğünde PH söz edilir. Prekapiller PH’dan söz edebilmek için pulmoner vasküler rezistans (PVR) ≥ 3 Wood ünite ve pulmoner kapiller kama basıncı (PCWP) ≤ 15 mmHg olmalıdır.

Tüm Ssk hastalarında PH yaklaşık %8-12 arasında görülmektedir. Ssk tüm bağ doku hastalıklarında görülen PH'ların tek başına 3/4'ünü oluşturmaktadır. Çoğunlukla kadınlarda görülmekle beraber erkek hastalar, tanı yaşının genç olması, perikardiyal efüzyon varlığı, hiponatremi ve NYHA (New York Kalp Yetmezliği Cemiyeti) sınıfının yüksek olması kötü prognostiktir. Bunun dışında ASA (+)'liği, telanjiektazi varlığı, sdSsk varlığı da PH görülme riskini arttırır [85].

Klinik bulgulardan ilk görüleni efor dispnesidir. Bunun dışında anjina, senkop, yorgunluk ve ileri evre olgularda ödem gibi sağ kalp yetmezliği bulgularıyla karşımıza çıkabilir. Hastalardaki azalmış egzersiz kapasitesini göstermek amacıyla 6 dk yürüme testi yapılabilir.

Özellikle Ssk ilişkili PH diğer tip 1 PH'lardan daha kötü prognozladır [84]. Yaygınlığına ek olarak Ssk'da önde gelen ölüm nedenlerinden biri de PH'tır. Bu nedenle erken ve doğru saptanması son derece önemlidir. Bu amaçla tüm hastalara PH riski açısından senelik değerlendirme önerilir. EKO, SFT ve serum NT pro B tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyleriyle değerlendirme yapılır. EKO'da sağ kalp boşluklarında genişleme, triküspit regürjitasyon jet akımı ≥ 2.8 m/s, TAPSE > 1.7 cm ölçülmesi, SFT'de FVC/DLCO oranının > 1.6 olması ve yüksek NT proBNP düzeyleri PH açısından uyarıcıdır [86]. Ek olarak toraks BT'de pulmoner arter bifurkasyon noktasından alınan kesitte pulmoner arter çapının aort çapından daha geniş ve > 29 mm ölçülmesi de PH belirtisi olarak kabul edilir. Sağ kalp kateterizasyonu invaziv bir işlem olduğundan PH riskli hastaların saptanması amacıyla DETECT algoritması geliştirilmiştir. Algoritmada FVC (Zorlu vital kapasite) / DLCO (Karbon Monoksit Difüzyon Kapasitesi) oranı, telanjiektazi varlığı, ASA (+)'liği, serum NT pro BNP düzeyi, serum ürik asit düzeyi, elektrokardiyografi (EKG)'de sağ aks deviasyonu varlığı, EKO'da sağ atriyum alanı ve triküspit jet akım hızı değerleri bulunur. Bu algoritma sonucunda yüksek riskli hastalar tespit edilir ve sağ kalp kateterizasyonu ile tanı kesinleştirilir [85].

2.8.5 Gastrointestinal Tutulum

GİS en sık tutulan iç organdır. Hastaların %90'ından fazlasında tutulum mevcuttur. Tutulum paterni hastalar arasında heterojendir ve hastalık seyrinin herhangi bir döneminde gelişebilmektedir [87]. Gastroözofageal reflü hastalığı (GÖRH) en sık tutulumların başında gelmektedir. Çoğunlukla alt özofagus sfinkterinde azalmış tonus nedeniyle görülmektedir. Tedavi edilmemiş reflü sonucunda Barrett özofagusu ve özofagus adenokanseri riski artışı ortaya çıkabilir.

Yine özofagusta görülen bir başka sık problem özofagus motilite bozukluklarıdır. Klinikte disfaji, odinofaji ve regürjitasyon bulgularıyla karşımıza gelebilir. Özofagusta gıdaların geçiş zamanında uzama olur ve bazen İAH araştırmak amacıyla çekilen toraks BT'lerde tesadüfen özofagus dilatasyonu saptanabilir. Kesin tanısı manometrik incelemelerle konur. Manometrik incelemelerde en sık bulgu özofagusta etkisiz kontraksiyonlar ya da kontraksiyonların yokluğudur [88] .

Midede gastroparezi yine olası GİS tutulumlarından. Erken doyma, şişkinlik, batında distansiyon gibi semptomları ve klinik bulguları olan tabloya özofagus motilite bozuklukları da eşlik edebilir. Kesin tanı motilite testleri ya da mide boşalma sintigrafisiyle konabilir. Yine midede gastrik antral vasküler ektazi (GAVE) denen hayatı tehdit edici şiddette hızlı kanamalara dahi yol açabilecek bir bulgu olabilir. Sızıntı şeklinde kanama yapması halinde demir eksikliği anemisi etyolojisi tetkiki sırasında da saptanabilir. Yapılan çalışmalarda GAVE varlığı anti RNA polimeraz III antikoru varlığı ile ilişkilendirilmiştir [88].

İnce bağırsaklar hastaların yaklaşık yarısında etkilenmiştir. Motilite yetersizliklerine ikincil olarak gelişen bakteriyel aşırı gelişim tablosu ve ortaya çıkan malabsorbsiyon en önemli sonuçlardır. Bakteriyel aşırı gelişimi %30-62.5 hastada görülür ve en temel sebepleri ; uzamış pasaj geçiş zamanı, ileoçekal valv tonusunun azalmasına bağlı olarak kalın bağırsak florasının ince bağırsağa geçişi ve bağırsak ph değerlerinin yükselmesidir [89].

Kalın bağırsakta motilitenin azalması nedeniyle kabızlık ve buna bağlı rektal prolapsus, fekal tıkaç gibi tablolar görülebileceği gibi; anal sfinkter tonusunun azalması nedeniyle fekal inkontinans da görülebilir. Volvulus, divertiküller, megakolon vs. de görülebilecek farklı GİS patolojileridir.

GİS tutulumunda malnütrisyon önemli bir sorundur. Hastalarda enteral nütrisyon ya da total parenteral nütrisyon seçenekleri gündeme gelebilir. Öncelikli tercih enteral nütrisyon olmakla beraber artmış aspirasyon riski konusunda dikkatli olunmalıdır. Motilite bozukluğunun ciddi seviyelere ulaştığı olgularda total parenteral nütrisyon gündeme gelmelidir [90] .

Karaciğerde Ssk'ye en sık eşlik eden patoloji primer biliyer kolanjittir (PBK). Özellikle ASA(+)'liği ile ilişkilidir ve prognozu izole PBK'den daha iyidir. Nadiren siroza ilerler. Bunun dışında otoimmün hepatit, primer sklerozan kolanjit (PSK), non sirotik portal hipertansiyon da bildirilen diğer patolojilerdir [91].

2.8.6 Renal Tutulum

Renal kriz Ssk hastalarında nadir görülen ancak son derece ciddi bir sorundur. Sıklığı %1-14 arasındadır ve coğrafi bölgeye göre değişkenlik gösterir. En yüksek oranlar Amerika Birleşik Devletleri, Birleşik Krallık ve Avustralya'dan bildirilmiştir. Renal kriz genelde hastalığın ilk 4 yılı içinde görülmektedir [1].

Akselere hipertansiyon tablosuna eşlik eden böbrek fonksiyonlarında ilerleyici bozulma ile karakterizedir. Hastaların yaklaşık yarısında tabloya mikroanjiyopatik hemolitik anemi bulguları da eşlik etmektedir. Tansiyonun normotansif hastada $>140/90$ olması ya da hipertansif hastada sistolik >30 mmHg ve diyastolik >20 mmHg artışı ile birlikte oligürik bir böbrek yetmezliği tablosu şeklinde ortaya çıkar. Hastalığın tanısında veya müdahalede gecikme olması halinde son dönem böbrek hastalığı gelişmesi ya da mortalite ile sonuçlanması olasıdır [92].

Patogeneizde endotel hasarı, trombosit aktivasyonu ve tromboz görülür. Histopatolojik incelemede arkuat ve interlobuler arterlerde intimal kalınlaşma ve fibrotik değişiklikler saptanır. “Soğan zarı” lezyonu adı verilen proliferatif obliteratif vaskülopati tablosu görülür. Glomerüllerde azalmış kan akımı nedeniyle renin-anjiyotensin-aldosteron sistemi aktive olur ve şiddetli bir renovasküler hipertansiyon tablosu gelişir.

Renal kriz genelde hipertansif seyretme eğilimindedir. Ancak bir grup hastanın normotansif de olabildiği bilinmektedir ve normotansif olgularda prognoz daha kötüdür. Bunun sebebi net olarak belli olmamakla beraber kardiyak rezervin daha kötü olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir [92].

Anti RNA polimeraz III (+)'liği, ydSsk varlığı, >15 mg/gün kortikosteroid kullanımı, perikardiyal efüzyon varlığı, fizik muayenede tendon sürtünme sesi varlığı, Afrikalı-Amerikalı ırkı grubu hastalar renal kriz açısından daha yüksek riskli hastalardır [93].

Renal kriz gelişimini önlemek için profilaktik olarak ACE inhibitörü kullanımını destekleyen yeterli kanıt yoktur. >15 mg/gün kortikosteroid kullanımının risk faktörü olduğu bilinmesi nedeniyle orta-yüksek doz kortikosteroid kullanımından kaçınılması korunmada faydalı olmaktadır. Ek olarak özellikle yüksek risk özelliği taşıyan hastalarda haftada 3 gün tansiyon takibi yapılması da öneriler arasındadır [2].

2.8.7 Kardiyak Tutulum

Ssk hastalarında kardiyak tutulum olduğundan çok daha az saptanmaktadır. Bunun en önemli sebebinin subklinik seyri olduğu bilinmektedir [94]. Ortalama %20 civarında semptomatik kardiyak tutulum olmasına rağmen kardiyak MRG ile tarama yapılan hastaların %75'inde kardiyak tutulum saptanmıştır [95]. En önemli tutulum paternleri; koroner arter hastalığı, miyokardit, ileti bozuklukları, aritmiler, konjestif kalp yetersizliği, akut perikardit, perikardiyal efüzyon, konstrüktif perikardit, kalp kapak hastalıkları ve diyastolik kalp yetmezliği gibidir. Kardiyak tutulum özellikle malign aritmiler ve ciddi kalp yetmezlikleri nedeniyle önde gelen mortalite nedenlerindendir [94]. Hastaların EKG ve EKO ile mutlaka değerlendirilmesi gerekir. Aritmiden kuşku edilen hastalarda mutlaka Holter EKG incelemesi yapılmalıdır. Subklinik kardiyak tutulum şüphesi halinde kardiyak MRG ile değerlendirme yapılmalıdır [96].

2.8.8 Kas-İskelet Sistem Tutulumu

Ssk'de çok sık tutulan sistemlerden biridir ancak genellikle gözden kaçmaktadır. En sık klinik bulgu artraljidir. Bunun dışında kas güçsüzlükleri de tabloya eşlik edebilir. Bu hastalarda mutlaka kreatin kinaz (CK) düzeylerine bakılmalı ve yüksek saptanması halinde olası inflamatuvar miyozit overlap sendromu açısından dikkatli olunmalıdır. Bunun dışında %15 kadar hastada tenosinovit görülebilir. Tenosinovit tablosuna eşlik eden fibrotik değişiklikler olması durumunda fizik muayenede tendon sürtünme sesi saptanabilir. Tendon sürtünme sesi genellikle ydSsk grubu hastalarda görülür. Özellikle sinovit ve tendon sürtünme sesi varlığı kötü prognostik faktörlerdir [97]. Deride kalınlık ve gerginlik artışı ile eklem hareketlerinde kısıtlanma sonucunda da eklemlerde kontraktürler gelişebilir. EUSTAR kohortunda Ssk hastalarının %10'unda tendon sürtünme sesi, %32'sinde kontraktür ve %25'inde kas güçsüzlüğü saptanmıştır [58].

2.8.9 Diğer Tutulumlar

Ssk hastalarında kronik yorgunluk, fibromiyalji sendromu gibi kas iskelet sistemi bulguları görülebilir. Bunun dışında özellikle erkek hastalarda vasküler yetersizlik ve fibrozis nedeniyle erektil disfonksiyon beklenebilir [98]. Yine hastalarda hem eşlik edebilecek sekonder Sjögren sendromu olması ya da glandüler fibrozis nedeniyle sikka kompleksi bulguları eşlik edebilir [99].

2.9 Laboratuvar

Ssk hastalarında en sık görülmesi beklenen anemi çeşidi kronik hastalık anemisidir. Telenjektaziler ve GAVE'den kanama kaynaklı demir eksikliği anemisi, bakteriyel aşırı gelişim nedenli malabsorbsiyon ve malnütrisyon kaynaklı B12 ve folik asit eksikliği gibi tablolar da gelişebilir. Renal kriz durumunda LDH, indirekt bilirubin ve retikülosit düzeylerinde artışa ek olarak trombositopeni ve haptogloblin düzeylerinde azalmanın eşlik ettiği bir hemolitik anemi görülebilir. Tedavide kullanılan immunsupresif ilaçlar da anemiye neden olabilir.

CRP düzeylerinde artış Ssk seyrinde hem hastalık aktivitesi hem de seyir ve prognoz açısından yol gösterici olabilir. CRP yüksek hastalarda progresif fibrozis, PH ve mortalite daha yüksek saptanmıştır [1]. CRP artışına sebep olan serum IL(interlökin)-6 artışının da İAH seyrinde kötü prognostik faktör olduğu gösterilmiştir [100]. CRP seviyelerinin yüksekliği EUSTAR (Avrupa Skleroderma Dernekleri Birliği Deneme ve Araştırma Grubu) hastalık başlangıç aktivite indeksinde de yer almaktadır (Tablo-7).

Tablo-7: EUSTAR Aktivite İndeksi

Modifiye Rodnan Deri Skoru >18	1.5 puan
Deri bulgularında son 1 ay içinde kötüleşme	1.5 puan
Dijital ülser varlığı	1.5 puan
Tendon sürtünme sesi varlığı	2.25 puan
CRP>1 mg/dl	2.25 puan
DLCO<%70	1 puan

Ssk tanı, seyir ve prognoz takibinde otoantikorlar kullanılır. ANA tüm hastaların %95'inde pozitifdir. Az sayıda görülen ANA negatif hastaların karakteristiğini anlamak için yapılan bir çalışmada telenjektazi, dijital ülser ve PH gibi vaskülopati ilişkili bulgular diğer Ssk hastalarından daha az görülmekteyken ydSsk tutulumu, renal kriz, malabsorbsiyon ve ciddi hastalık seyri daha sık görülmüştür [101]. Ssk spesifik antikorlar olarak bilinen ATA, ASA ve

Anti RNA polimeraz III de hastalığın seyri ve tutulumları açısından fikir verir. ATA (+)'liği ydSsk, PPF, dijital ülser gelişimi ile ilişkiliyken ASA (+)'liği sdSsk, PH ile ilişkilidir. Anti RNA polimeraz III (+)'liğinin de ydSsk, renal kriz, malignite gelişimi ve GAVE gelişimi ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

Bunlar dışındaki antikorlardan Anti U1RNP sdSsk ve miks bağ doku hastalığı gelişimi ile, Anti Pm-Scl sdSsk ve dermatomiyozitle- Anti Ku ise kas-iskelet tutulumu ve polimiyozitle overlap sendromu varlığıyla, Anti Th/To sdSsk ve İAH-PH gelişimleriyle, Anti U3RNP ydSsk ve PH, İAH, renal kriz ve kardiyak tutulum gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Özellikle Anti U3 RNP (anti fibrilların) kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Bir grup hastada ANA (+) ancak Ssk spesifik antikorların tümü negatif saptanabilir. Bu hastalarda da hızlı progresyon ve mortalite açısından artmış risk saptanmıştır [102].

NT Pro BNP düzeyleri de özellikle erken evre PH gelişimi açısından uyarıcı olabilecek bir biomarker olarak göze çarpmaktadır [103]. Serumda bakılan Krebs von den Lungen Glikoprotein -6 düzeyleri ve Kemokin Ligand 18 düzeyleri de İAH seyrinde progresyon ve kötü prognozla ilişkili bulunmuştur [104].

2.10 TEDAVİ

Raynaud fenomeni tedavisinde öncelikle soğuktan ve travmadan korunma ve sigaranın bırakılması gibi yaşam tarzı modifikasyonları elzemdir. Raynaud fenomeni tedavisinde etkinliği kanıtlanmış olan ajanlardan ilk basamak bir dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokeri (KKB) olan nifedipindir. Nifedipin altında Raynaud fenomeni atakları devam eden hastalarda fosfodiesteraz 5 inhibitörleri (PDE5i) ajanlar (sildenafil, tadalafil vs) kullanılabilir. Ciddi Raynaud fenomeni ataklarında ve eşlik eden dijital ülser varlığında da IV prostanoid türevi ilioprost kullanılabilir. Bunun dışında PDE5i ajanlar hem aktif ülser iyileşmesini sağlarken hem de yeni ülser gelişimini önler. Yine endotelin reseptör antagonistlerinden (ERA) bosentan da yeni dijital ülser gelişimi sayısını azaltır [105, 106]. Anti platelet ajanlar, SSRI'lar, ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB), antikoagülanlar, alfa blokerler ve statinlerin kullanımı ile ilgili küçük çalışmalar mevcut olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [107-113]. Kalsinozis tedavisinde ise kanıtlanmış etkin bir farmakolojik ajan bulunmamakla beraber intralezyoner ya da topikal sodyum tiyosülfat etkili olabilir [114]. Bunun dışında çok az sayıda hasta ile yapılan bazı çalışmalarda ritüksimab, minosiklin, kolşisinin de kalsinozis üzerine etkili olabileceği düşünülmüştür [105].

Cilt tutulumu tedavisinde ilk seçilecek ajan oral ya da subkutan metotreksattır (MTX) [115]. MTX ile ilgili en önemli handikaplardan biri mRSS skorunu düşürerek cilt bulgularını geriletmesine rağmen başta İAH olmak üzere iç organ tutulumlarına etkisiz olmasıdır. Bu noktada cilt tutulumu ile birlikte İAH olan hastalarda ilk tercih edilecek ilaç MMF'tir [116]. Siklofosfamid (SF) hem oral hem IV kullanımlarında cilt bulgularına etkilidir ancak oral uygulaması üreme fonksiyonları ve kemik iliği üzerine toksisitesi nedeniyle geri plana atılmıştır. Azatiyoprin (AZA) deri tutulumu etkisi üzerine bir çalışma yoktur. Ancak IV pulse SF uygulanması sonrası idamede AZA tedavide etkili bulunmuştur [117]. Ritüksimabın da yapılan çalışmalarda cilt bulguları üzerine etkili olduğu görülmüştür [118]. İmmünesupresif tedavilere dirençli ve hızlı seyirli olgularda otolog kemik iliği nakli seçeneği de gündeme gelebilir [119]. Bunlar dışında abatacept, tofasitinib, fresolimumab, romilkimab gibi ajanların da tedavi üzerine etkinliğini araştıran çalışmalar devam etmektedir. [105]

Ssk ilişkili İAH tedavisi için net bir kılavuz yoktur. Aynı zamanda hastalığın heterojen seyri de göz önüne alındığında tedavi kararı bireysel farklılıklar göstermektedir. Hastalığın HRCT'de yaygınlığı, şiddeti ve progresyonunun yanı sıra hastada reflü varlığı, malaborsiyon varlığı, eşlik eden PH varlığı vs. gibi faktörler de tedavi seçimini etkilemektedir. Güncel literatürlerde Ssk ilişkili İAH tedavisinde önerilen ajanlar SF, MMF, ritüksimab(RTX), tosilizumab(TCZ), antifibrotik ajanlar (nintedanib, pirfenidon), otolog hematopoetik kök hücre nakli (HSCT) ve akciğer naklidir. [120]

SF'in Ssk ilişkili İAH'ta etkinliğini araştırmak amacıyla plaseboyla karşılaştırıldığı SLS-1 çalışmasında SF kolunda 12 ay sonunda FVC düzeylerinde plasebo koluna göre %2.5'luk bir istatistiksel anlamlı fark oluşmuştur [121]. Ardından SLS-2 çalışmasında MMF ve SF karşılaştırılmış her iki ilaç da plaseboya göre etkin ve benzer etkinlikte sonuçlanmıştır. FVC ve DLCO düzeyleri, radyolojik iyileşme gibi birçok konunun yanı sıra semptomlarda azalmada ve yaşam kalitesini arttırmada da benzer etkiyi göstermiştir. Her iki ilaç da sağkalıma fayda sağlamamıştır. Özellikle MMF kolunda SF'e göre daha az yan etki ve ilaç kesilmesi olmuştur [122]. Oral SF ile uzun süreli tedavilerde infertilite, hemorajik sistit, mesane kanseri, kemik iliği süpresyonuna bağlı sitopeniler gibi yan etkiler görüldüğünden daha çok aralıklı IV tedaviler daha çok tercih edilmektedir. MMF ise daha çok bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal gibi GİS yan etkilerinin dışında daha nadiren enfeksiyon, sitopeni ve karaciğer enzim yüksekliklerine yol açabilmektedir. Her iki ilaç da Ssk ilişkili İAH tedavisinde birinci basamak tedaviler olarak önerilmektedir [123].

Ssk patogeneğinde B lenfositler ve antikorlar geniş yer bulmaktadır. Buradan yola çıkarak B hücre depleksyonu yapan anti CD20 ajan RTX'in tedavide etkili olabileceğı öngörölmüştür. RTX ve SF'in karşılaştırıldığı RECITAL çalışmasında iki ilacın da FVC düşüşünü benzer şekilde yavaşlattığı görölmese üzerine bir tedavi seçeneğı olabileceğı düşünölmüştür. Ancak bu çalışmada tüm İAH'ların sadece %40'ı Ssk ilişkilidir [124]. Ardından 2019 yılında EULAR veri tabanıyla yapılan çalışmada RTX alan grupta plaseboya kıyasla FVC ve DLCO düşüşü görölmezken cilt skorunda belirgin düzelme görölmüştür [125]. EVER-ILD çalışmasında MMF ile beraber RTX alan hastalarda da sadece RTX alan gruba göre anlamlı şekilde daha az FVC düşüşü olmuştur [126]. Bu nedenle özellikle kombinasyon tedavisi için bir seçenek olarak düşünölmüştür.

IL-6 Ssk için hem cilt hem de akciğer fibrozisinde progresyonu gösteren bir marker olarak değeriendirilmektedir. Bu nedenle TCZ umut vaat eden ajan olarak faSScinate faz II çalışması ve focuSSed faz III çalışmaları sonucunda FDA onayı almıştır [127, 128]. FocuSSed çalışmasında 48.haftada mevcut olan FVC azalışındaki fark 96.haftada istatistiksel açıdan anlamsız seviyeye inmektedir. Ancak özellikle FVC'de $\geq$ %10 azalma yaşayan hasta sayısı TCZ kolunda 3 kat daha az saptanmıştır. Güncel tedavi planında erken evre, hızlı progresyon riski yüksek ve akut faz reaktanlarında artışla giden hastalarda özellikle önerilmektedir [129].

Nintedanib oral intraselüler tirozin kinaz inhibitörüdür. Bu yolla PDGFR, fibroblast büyüme faktörü reseptörü (FGFR), vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü (VEGFR) gibi birçok profibrotik molekülü inhibe ederek fibrozisi önler. SENSICIS çalışmasında hastalık süresi 7 yıldan az olan, HRCT'de $\geq$ %10 fibrozis yaygınlığı olan ve FVC düzeyi $\geq$ %40 olan hastalar dahil edilerek nintedanib ile plasebo kıyaslanmış ve 52 hafta sonunda FVC düşüşünü %44 azalttığı görölmüştür. Ardından INBUILD çalışmasında özellikle standart tedavi altında son 2 yılda progrese olan hastalara nintedanib verilmiş ve FVC düşüşünde plaseboya kıyasla %57 azalma saptanmıştır. Yine SENSICIS çalışmasının alt grup analizlerinde MMF ve nintedanib alan hastaların tek başına nintedanibe göre daha üstün olduğu da görölmüştür. Özellikle FVC'de %5 ve üzeri düşüş yaşayan hasta oranı tek başına MMF ya da tek başına nintedanib alan kola göre üçte bir daha azdır. Hem SENSICIS hem de INBUILD çalışmalarında tüm nedenlere bağılı ölüm üzerine etki olmamıştır. Ancak FVC'de %10 ya da FVC'de %5 ve DLCO'da %15 üzeri progresyonla ölen hastaları doğrudan hastalık progresyonu ilişkili ölüm olarak düşünöldüğünde bu şekilde ölen hastaların oranı nintedanib kolunda istatistiksel olarak anlamlı olarak daha azdır. Buradan yola çıkarak nintedanibin primer hastalık progresyonu

ilişkili ölümleri azalttığı yorumu dolaylı olarak yapılmıştır. Hastalar arasında cilt skorları ve yaşam kalitesi açısından anlamlı değişim olmamıştır. Nintedanibin en önemli yan etkileri bulantı, kusma, diyare, karaciğer enzimlerinde artış gibidir. Bu yan etkiler genelde doz azaltımı ile kontrol altına alınabilmektedir. Az sayıda olguda ilaç kesilmesi gerekebilmektedir [78, 130, 131]. Bir diğer antifibrotik ilaç olan pirfenidonla yapılan çalışmalarda henüz kanıt niteliğinde bir sonuç saptanamamıştır ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Otolog HSCT de özellikle immunsupresif tedavilere yanıtız ve hızlı progrese olgularda değerli bir alternatif tedavi seçeneğidir. İlk olarak ASSIST çalışmasında IV SF ile otolog HSCT karşılaştırılmasında FVC'nin beklenen değerine göre %22 daha yüksek kalması ve HRCT'de hastalık yaygınlığında azalma saptanması üzerine daha geniş hasta katılımlı ASTIS çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada da yine IV SF'le otolog HSCT kıyaslanmış ve 2 yıllık takibin sonunda FVC istatistiksel olarak anlamlı (+%9.1; p=0.004) görülmüştür. Başta EBV olmak üzere viral enfeksiyon, lenfoma, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, akut respiratuar distress sendromu (ARDS) gibi komplikasyonlar otolog HSCT grubunda daha sık görülmüş ve ilk 1 yıllık süreçte tedavi ilişkili mortalitelere sebep olabilmektedir. Bu nedenle doğru hasta seçimi son derece önem arz etmektedir [132, 133].

Refrakter vakalarda akciğer nakli seçeneği gündeme gelebilir. Ssk ilişkili İAH nedeniyle akciğer nakilleri tüm nakillerin %1.1'ini oluşturur [134]. Ssk ilişkili İAH hastalarında yapılan akciğer nakilleri diğerlerinden daha kötü prognozludur. Bu duruma neden olan en önemli faktörler arasında GÖRH varlığı bulunmaktadır. GÖRH'ün kronik rejeksiyonun önemli bir risk faktörü olduğu çalışmalarla görülmüştür [135]. Motilite kusurları, malabsorbsiyon gibi durumlar ilaç biyoyararlanımını etkileyerek takrolimus gibi ilaç düzeyi belirli aralıklarda tutulması gereken immunsupresif ilaçların yönetimini zorlaştırır ve rejeksiyonlara neden olabilir. İmmunsupresif ilaç kullanımının getireceği enfeksiyon riski de önemli bir mortalite nedenidir. Malnütrisyon da nakil sonrası rehabilitasyonu güçleştirmektedir [7].

PH tedavisinin temel amacı hastalık progresyonunu kontrol altına almaktır. Bu nedenle klinik çalışmalar da egzersiz kapasitesinde düzelme, yaşam kalitesinde iyileşme ve mortalitede azalma ile ortalama ömür beklentisinde artışa odaklanmıştır. Tüm hastalara ihtiyaç halinde Spo₂ > %90 olacak şekilde oksijen desteği ve hipervolemi bulguları varsa diüretik tedavi önerilmelidir. Bunun dışında KKB ancak vazoreaktivite testi (+) olan PH hastalarına olumlu etki yapabilir. Ki bunlar da hastaların yaklaşık %1'ini oluşturur [84].

Temelde PH patofizyolojisinde etkili olduğu düşünölen durumlar ET-1 düzeylerinde artış ile NO ve prostaglandin düzeylerinde azalmadır. Bu nedenle tedavi hedefleri de buralara odaklanmıştır. Bu amaçla kullanılan tedavi ajanları ERA (bosentan, masitentan, ambrisentan), PDE5i (sildenafil, tadalafil), guanilat siklaz agonisti riociguat ve oral selektif prostasiklin IP reseptör agonisti selexipag gibidir [120]. Grup 3 PH tedavisinde etkinliğı gösterilen tek ajan inhale treprostinil'dir [136].

Özellikle AMBITION çalışması ile başlangıçta kombinasyon tedavisi başlamanın hem mortalite ve ortalama ömür beklentisine hem hemodinamik faktörlerin düzelmesine hem de egzersiz kapasitesine pozitif etkileri görölmüştür. Bu nedenle kombinasyon tedavileri önerilmektedir [137]. Yalnızca riociguat ve PDE5i grubu ajanlar aynı yolak üzerinden etkili olduğundan kombine edilmemelidir. Bunun dışında yeni bir tedavi seçeneğı olarak sotatercept ile ilgili klinik çalışmalar mevcuttur. Bir füzyon proteini olan sotatercept dolaşımdaki aktivinleri hedefleyen bir ligand tuzağı olarak işlev görür. Bu aktivinler normalde TGF beta süper ailesine ait reseptörleri etkileyerek apoptozisi inhibe eder ve hücre proliferasyonunu artırır. Sotatercept bu etkileri inhibe ederek PH tedavisinde etkili olmayı amaçlamaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda 6 dk yürüme testinde belirgin iyileşme sağladığı görölmüştür [138, 139]. Ancak bu etki özellikle bağ doku hastalığı ilişkili PH hastalarında örneklemin küçüklüğü nedeniyle gösterilememiştir. Bu nedenle daha fazla ileri çalışmaya ihtiyaç vardır. Özellikle ciddi olgularda IV epoprostinil de tercih edilebilir. Çalışmalarda hemodinamik faktörleri ve egzersiz kapasitesini iyileştirdiğı gösterilmiştir ancak sağkalım üzerine etkisi olmamıştır. Hızlı progrese olan, IV epoprostinil'e yanıtız NYHA evre III ya da IV olgularda akciğer transplantasyonu seçeneğı de gündeme getirilmelidir [140].

GİS tutulumu immunsupresif tedavilere iyi yanıt vermemektedir. GÖRH şikayetleri olan hastalarda proton pompa inhibitörleri (PPI) ve H2 blokerleri, motilite kusuru olan hastalarda metoklopramid ya da domperidon gibi prokinetikler önerilir. Özefageal striktür gelişen hastalarda endoskopik dilatasyon yapılır. Bakteriyel aşırı gelişim tablosu durumunda amoksisilin, metronidazol, siprofloksasin gibi antibiyotikler kullanılabilir. Malabsorbsiyonu olan hastalarda enteral ya da total parenteral nütrisyön ihtiyacı olabilir. GAVE varlığı durumunda ise argon plazma fotokoagölasyon veya radyofrekans ablasyon ile müdahale edilmelidir [87, 89, 105].

Renal krizde en önemli faktör erken tanı ve hızlı tedavi başlanmasıdır. Renal kriz tedavisinde ilk basamak ajanlar ACE inhibitörleridir. Tedavide tansiyonu kontrol altına almak elzemdir. ACE inhibitörlerinin yetersiz kalması durumunda kalsiyum kanal blokerleri, alfa blokerler gibi diğer antihipertansif ajanlar tedaviye eklenebilir. Beta blokerler renal vazospazm yaparak ‘‘Renal Raynaud’’a yol açacağından önerilmez. Gereken hastalarda hemodiyaliz de uygulanabilmektedir. Ancak hemodiyaliz altında da ACE inhibitörleri devam edilmelidir. Çünkü ACE inhibitörlerinin devamı hastanın hemodiyaliz bağımlı kalma ihtimalini azaltmaktadır. Çalışmalar ACE inhibitörlerinin renal kriz gelişimini önlemek amacıyla profilaktik kullanımını desteklememektedir [93, 105]. Plazma değişimini etkinliği gösterilememiştir. Sistemik kompleman aktivasyonu olan renal kriz hastalarında literatürde ACE inhibitörü tedavisine yanıt vermeyen hastalarda C5 blokeri ekulizumabla başarıyla tedavi edilen olgular da bildirilmiştir [141].

Kardiyak tutulumu olan hastalarda spesifik bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Kalp yetmezliği varlığında klasik kalp yetmezliği tedavisi uygulanabilir. Yalnızca beta blokerler Raynaud fenomenini kötüleştirebileceğinden dikkatli seçilmelidir. Aritmi gelişen hastalarda ablasyon, implante edilebilir kardiyak defibrilatör (ICD) ve kalp pili seçenekleri gündeme gelebilir. İleri evre kalp yetmezliği olan hastalarda kardiyak transplantasyon gündeme gelebilir [94].

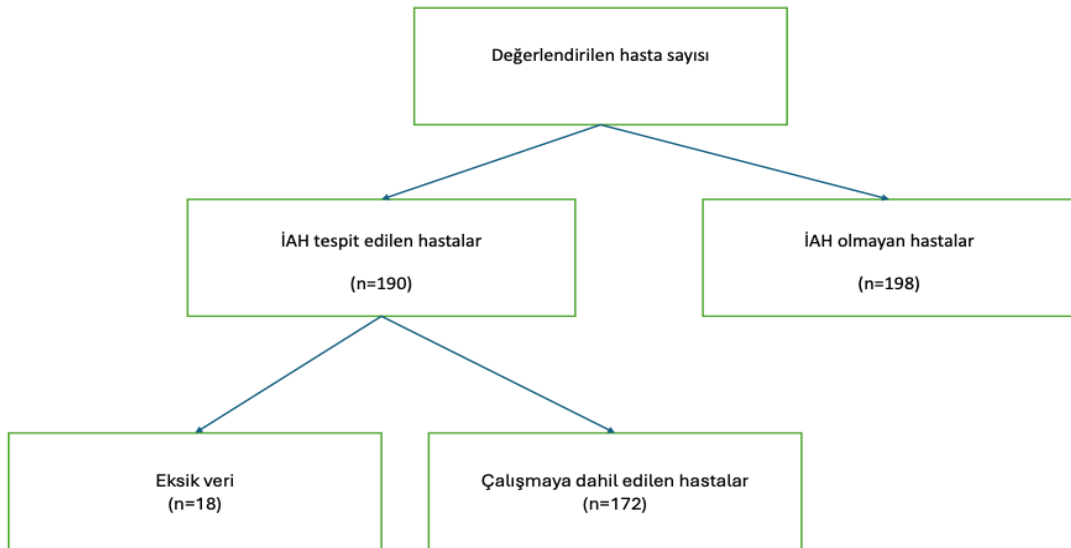
Tendinit, bursit gibi problemlerde renal fonksiyonlara dikkat edilerek non steroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİD)’ler ve intraartiküler- düşük doz oral kortikosteroidler tercih edilebilir. Bunlar dışında poliartriti olan hastalarda MTX, leflunomid, hidroksiklorokin, AZA, MMF, RTX ve anti TNF ajanlar kullanılabilir [142]. Tofasitinib’in de kas iskelet sistemi tutulumlu hastalarda etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur [143].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma 28.02.2023 tarih ve 1658097 sayılı İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi etik kurul kararı onayı alınarak yapılmıştır.

3.1 Hasta Seçimi

Çalışmamızda, İstanbul Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı'nda 1996-2023 yılları arasında poliklinik takibi olan, ACR (1980) ve/veya ACR/EULAR (2013) sistemik skleroz sınıflandırma kriterlerini karşılayan 388 hastanın dosyaları ve dijital ortamdaki verileri incelendi. HRCT'de İAH bulgusu olması akciğer tutulumu olarak kabul edildi. Tarama sonucunda 190 (%48.9) hastada İAH saptandı. Verisine ulaşamayan 18 hasta değerlendirmeden çıkarıldı ve 172 hastanın değerlendirilmesi yapıldı.



Şekil-1 Hasta çalışmaya dahil edilme süreci

3.2 Yöntem

İAH olan hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, sigara kullanımı, ortalama takip süresi ve hastalık süresi, tanı yaşı), başlangıçta var olan ve sonradan gelişen semptomlar/kümülatif organ tutulumu; Raynaud fenomeni, cilt tutulumu tipi, sklerodaktili, şiş (puffy) parmaklar, parmak ucunda ülser (pitting skar), telanjiektazi, kalsinozis, fleksiyon kontraktürleri, tendon sürtünme sesi, sinovit, eklem tutulumu, PH, GİS semptomları, dispne derecesi, kilo kaybı, antikor profili (ANA, anti-Scl-70, ASA, anti-RNA polimeraz III), ekokardiyografi, sağ kalp kateterizasyonu sonuçları değerlendirildi.

Bazal ve takipte 1, 2, 3 ve 5.yıldaki solunum fonksiyon testleri (FVC (mL), FVC (%) ve DLCO (%) değerlendirildi. Beraberinde takip süresinde sağlıklı ve ölen hastalarda klinik, serolojik ve SFT parametreleri incelendi. Aynı zamanda SFT'lere göre progresyon değerlendirilmesi PPF tanımı (yıllık FVC'de $\geq$ %5 veya DLCO 'da $\geq$ %10 kayıp) baz alınarak yapıldı. Seksen hastada başlangıç, 1.yıl ve 2.yıl SFT'lerine ulaşıldı ve progresif olan (P+) ve progresif olmayan (P-) grup arasında demografik özellikler, serolojik özellikler, klinik özellikler ve almış oldukları tedaviler karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların takipteki bazal, 1-2-3.yıl ve 5.yıl SFT verileri progresyon özelliğine uygun iki dönemde analiz edildi. Tanı anı ve ilk 3.yıl sürecinde progresyon erken dönem, 3-5.yıl sürecinde progresyon geç dönem progresyon olarak değerlendirildi. P (+) ve P (-) gruplar demografik özellikler, serolojik özellikler, klinik özellikler açısından karşılaştırıldı. Tanı anında FVC veya DLCO değerleri %80 altı (hasarlı) ve üstü (hasarsız) olan grupların SFT seyirleri ve sağkalım özellikleri incelendi.

Parametrelerden PH sağ kalp kateterizasyonunda ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) $\geq$ 20 mmHg ve pulmoner kapiller uç basınç (PCWP) <15 mmHg olarak kabul edildi. Sağ kalp kateterizasyonu yapılamamış hastalarda ekokardiyografide sebat eden pulmoner arter sistolik basıncı > 40 mmHg olası PH varlığı olarak kabul edildi.

3.3 İstatistiksel Analiz

Sürekli sayısal değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kesintili değişkenler % olarak belirtildi. Solunum fonksiyonları parametrelerinin 1.yıl, 2.yıl, 3.yıl ve 5.yıldaki değişimleri kategorik değişkenlere göre analizi Mann Whitney U testi ile hesaplandı. Kategorik değişkenlerin solunum fonksiyonları parametrelerindeki <%5, %5-10 veya >%10 değişimleri

ile ilişkisi lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi. Sağkalım değerlendirmesi için Kaplan Meier analizi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p \leq 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların demografik, klinik, serolojik özellikleri

Bu süreçte takip edilen İAH tanılı hastanın 157'si (%91.3) kadın hastaydı. Hastaların ortalama yaşları 55.87 ± 1.01 'di. Ssk takip süresi 109.30 ± 5.86 ay, İAH tanısı sonrası takip süresi 87.51 ± 4.69 aydı. Ortalama Ssk tanı yaşı 45.27 ± 1.00 olup Ssk ve İAH tanıları arasında geçen süre 2.76 ± 0.40 yıldır. Raynaud fenomeni süresi 15.40 ± 0.81 yıldır (Tablo 8). Sigara öyküsü %25 hastada mevcuttu.

Tablo 8: Skleroderma ilişkili İAH olan hastaların özellikleri

Kadın, n (%)	157 (91.3)
Erkek (n%)	15 (8.7)
Yaş (yıl), (ort $\pm$ SS)	55.87 ± 1.01
Ssk tanı yaşı, (ort $\pm$ SS)	45.27 ± 1.00
Takip süresi (ay), (ort $\pm$ SS)	109.3 ± 5.86
İAH tanısı sonrası takip süresi (ay), (ort $\pm$ SS)	87.51 ± 4.69
Ssk tanısı ve İAH tanısı arası süre (yıl), (ort $\pm$ SS)	2.76 ± 0.40
Raynaud fenomeni süresi (yıl), (ort $\pm$ SS)	15.40 ± 0.81
Kilo, (ort $\pm$ SS)	66.88 ± 1.10
Boy, (ort $\pm$ SS)	157.82 ± 0.77
Mesleki maruziyet, n (%)	8 (4.7)
Kimyasal maruziyet, n (%)	5 (2.9)

ANA pozitifliği 157 (%93.4) hastada mevcuttu ve 76 (%56.3) hastada homojen, 30 (%22.2) hastada nükleolar, 21 (%15.6) hastada benekli paternde boyanmaktaydı. Anti-Scl-70 pozitifliği 116 (%68.2) hasta da olup 8 (%4.7) hasta ASA ve 5 (%2.9) hasta anti-RNA polimeraz III pozitifliği. Anti Ro/La pozitifliği 28 (%16.6) hastada görüldü (Tablo 9).

Tablo-9: Interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda seroloji dağılımı

Otoantikor	n (%)
ANA (+)	157 (93.4)
Anti SCL 70 (+)	116 (68.2)
ASA (+)	8 (4.7)
Anti RNA polimeraz III (+)	5 (2.9)

Raynaud fenomeni 169 (%98.2) hastada mevcuttu. Sklerodaktili 160 (%93) hastada olup dijital ülser 90 (%52.3) hastada görüldü. İAH tanılı bu hasta grubunda 23 (%50) hastaya sağ kalp kateterizasyonu ile PH tanısı kondu (Tablo 10). Bu hastalar dışında EKO’da ortalama PAB >40 olarak sebat eden 23 hasta mevcuttu.

Tablo-10: Interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda klinik özellikler

	Başlangıç	Takipte Gelişen	Total n (%)
MKF proksimal tutulum	111(64.5)	10 (5.8)	121 (70.3)
Şiş parmaklar	58 (33.7)	32 (18.6)	90 (52.3)
Sklerodaktili	135 (78.5)	25 (14.5)	160 (93)
Dijital ülser	36 (20.9)	54 (31.4)	90 (52.3)
Dijital gangren	4 (2.3)	14 (8.1)	18 (10.4)

Otoamputasyon	3 (1.7)	10 (5.8)	13 (7.5)
Medikal amputasyon	1 (0.6)	4 (2.3)	5 (2.9)
Kalsinozis	1 (0.6)	16 (9.3)	17 (9.9)
Kaşıntı	6 (3.5)	15 (8.7)	21 (12.2)
Sinovit	14 (8.1)	17 (9.9)	31 (18)
Skar izi	33 (19.2)	60 (34.9)	93 (54.1)
Telanjiyektazi	48 (27.9)	41 (23.8)	89 (51.7)
PH	0 (0)	46 (26.7)	46 (26.7)
İAH	100 (58.1)	72 (41.9)	172 (100)
Raynaud fenomeni	167 (97.1)	2 (1.2)	169 (98.2)
Fleksiyon kontraktürü	21 (12.2)	28 (16.3)	49 (28.5)
Tendon sürtünme sesi	3 (1.7)	8 (4.7)	11 (5.4)
Disfaji	43 (25)	65 (37.8)	108 (62.8)
GÖRH	51 (29.7)	78 (45.3)	129 (75)
Kusma	1 (0.6)	21 (12.2)	22 (12.8)
Şişkinlik	9 (5.2)	33 (19.2)	42 (24.4)
Kabızlık	7 (4.1)	31 (18)	38 (22.1)
İshal	10 (5.8)	39 (22.7)	49 (28.5)
Renal kriz	0 (0)	6 (3.5)	6 (3.5)
Sikka semptomları	28 (16.3)	23 (13.4)	51 (29.7)
Kilo kaybı	17 (9.9)	43 (25)	60 (34.9)

Yaygın deri tutulumu 98 (%57) hastada görüldü. İlk Raynaud dışı bulgular değerlendirildiğinde 50 (%29) hastada ciltte sertleşme, 27 (%15.6) hastada sklerodaktili mevcuttu. İlk Raynaud dışı semptom olarak dispne 34 (%19.8) hastada kaydedildi. Raynaud dışı semptom süresi 25.82 ± 11.78 yıldır (Tablo 11).

Tablo-11: Interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda Raynaud dışı bulgular

İlk Raynaud dışı bulgu	n (%)
Ciltte sertleşme	50 (29)
Sklerodaktili	27 (15.6)
Şiş parmaklar	12 (6.9)
Dijital ülser	14 (8.1)
Dispne	34 (19.8)
Disfaji	12 (6.9)
Sıkka semptomları	5 (2.9)
Artrit	11 (6.4)
Konstitusyonel bulgular	6 (3.4)

İlk başvuruda 100 hastada İAH saptanmakla beraber 67 (%39) hasta NYHA sınıflamasına göre asemptomatikti (evre 1). Diğer hastalardan 85 (%49.4) hasta evre 2, 18 (%10.5) hasta evre 3 ve sadece 1 (%0.6) evre 4 hasta olarak sınıflandırıldı.

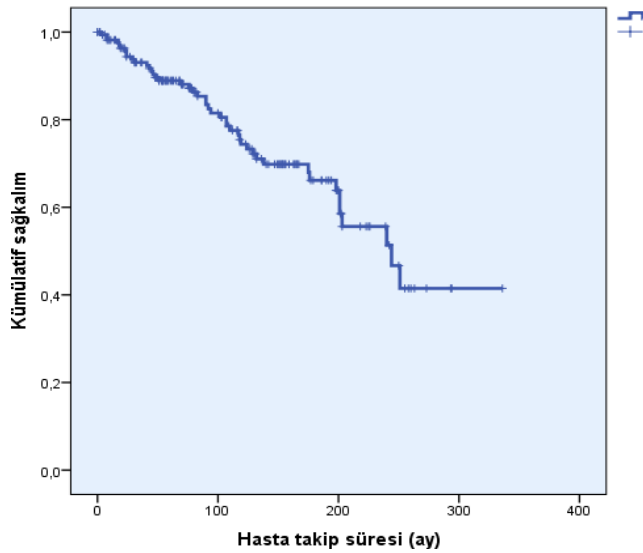
Hastaların FVC (ml), FVC (%) ve DLCO (%) değerlerinin başlangıç, 1.yıl, 2.yıl ve 5.yıldaki seyirleri değerlendirildi (Tablo 13). Başlangıçta FVC (%) 75 ± 1.3 olup takibin 5.yılında 73.7 ± 2.3 , DLCO (%) 64.5 ± 1.8 olup 5.yılda 61.2 ± 2.4 olarak görüldü.

Tablo-13: Solunum fonksiyon testlerinin başlangıç ve takip seyri

	Başlangıç	1.yıl	2.yıl	3.yıl	5.yıl
	n=142	n=113	n=113	n=99	n=78
FVC (mL)	2309 ± 55	2312 ± 65	2244 ± 75	2169 ± 71	2162 ± 84
FVC (%)	75 ± 1.3	75.7 ± 1.5	75 ± 1.8	72.6 ± 1.9	73.7 ± 2.3
DLCO (%)	64.5 ± 1.8	64.7 ± 2	62.1 ± 1.9	60.4 ± 2	61.2 ± 2.4

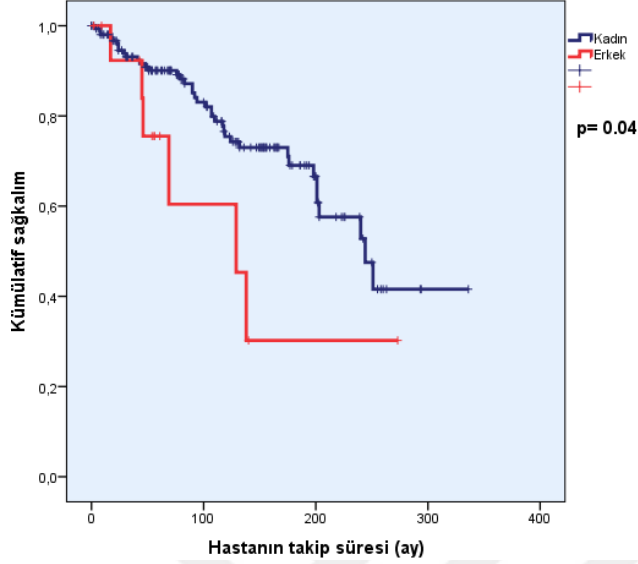
4.2 Sağkalım analizleri

Takip süresinde 172 hastadan toplam 45 (%26.1) hasta (39 kadın ve 6 erkek) kaybedildi. Ortalama sağkalım süresi 225 ± 12.7 aydı. İAH tanısı sonrası sağkalım süresi 185.7 ± 11.8 aydı. Genel sağkalım 1.yılda %98.2, 2.yılda %94.7, 3.yılda %93.6, 5.yılda %90.1, 7.yılda %87.7 ve 10.yılda %81.3'tü (Şekil 2).



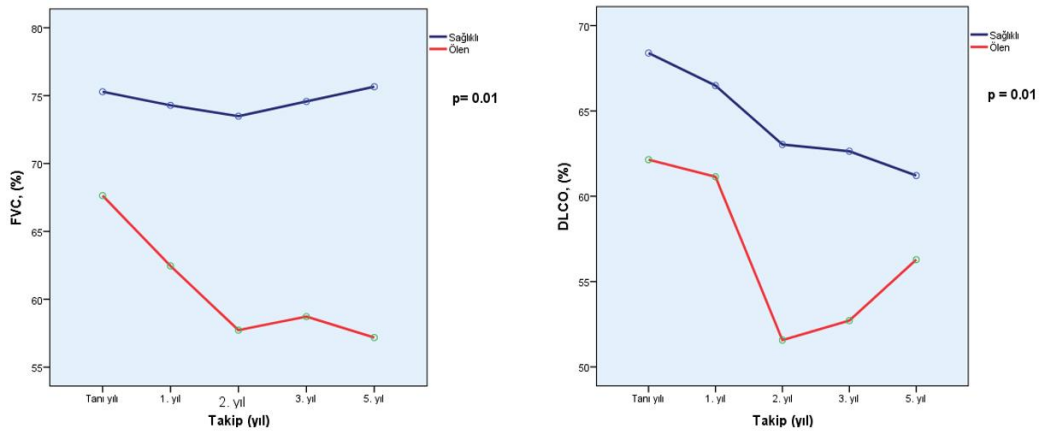
Şekil 2: Interstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda genel sağkalım eğrisi

Sağlıklı ve ölen hastalar yaş dağılımına göre değerlendirildiklerinde sağlıklı hastalar daha gençti (54.14 ± 12.98 ve 60.71 ± 13.12 , $p=0.04$). Erkek hastaların kadınlara göre sağkalım süresi daha kısaydı (142.1 ± 32.7 ve 229.34 ± 13.3 $p=0.04$) (Şekil 3).



Şekil 3: Erkek ve kadın hastalarda sağkalım eğrisi

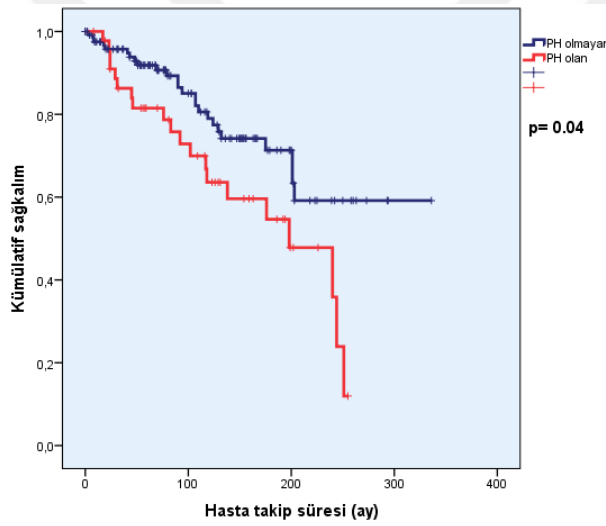
Sağlıklı ve ölen hastalarda FVC (%) ve DLCO (%) değerlerinin bazal ve takip seyri farklılaşmaktaydı.



Şekil 4: Sağlıklı ve ölen hastalarda FVC ve DLCO yüzdelerinin takip seyri

Sağlıklı hastalarda bazal FVC (%) 75.2 ± 14.5 olup takip boyunca korunmaktaydı (5.yılda 75.6 ± 20.6). FVC (%) ölen hastalarda başlangıçta 67.6 ± 14.4 olup takipte 5.yılda 57.1 ± 20.2 düzeylerine düşmekteydi. DLCO (%) başlangıç değerleri sağlıklı hastalarda 68.3 ± 23.5 ve ölen hastalarda 62.1 ± 19.5 düzeylerinde olup takibinde 5.yılında her iki hasta grubunda düşmekteydi (61.2 ± 21.6 ve 56.2 ± 25.8).

Cinsiyet, yaş ve SFT değerleri dışında diğer klinik ve serolojik özellikler sağlıklı ve ölen hastalarda değerlendirildiğinde sadece PH gelişimi gruplar arasında istatistiksel olarak farklılaşmaktaydı ($p=0.001$). PH geliştiren ve geliştirmeyen hastaların sağkalımları incelendiğinde PH hastalarında sağkalımın daha kısa olduğu görüldü (169.3 ± 14.5 vs 249.2 ± 14.6 ay, $p=0.04$, şekil 5)



Şekil 5: PH olan ve olmayan hastalarda Kaplan-Meier eğrisi

Çoklu varyasyon analizinde yaş, cinsiyet, sklerodaktili, deri tutulum tipi, dijital ülser ve PH varlığı, anti-Scl-70 ve ASA pozitifliği, bazal FVC (%) ve bazal DLCO (%) değerlerinin mortaliteye katkıları değerlendirildi ve analiz sonucunda PH varlığı, bazal DLCO (%) ve bazal FVC (%) mortaliteyi etkileyen parametreler olarak görüldü ($p=0.013$, $p=0.018$, $p=0.014$).

Tekli varyasyon ve regresyon analizlerinde ise mortaliteyi sadece PH varlığı etkilemekteydi. Regresyon analizinde PH varlığının mortaliteyi 1.7 (CI %95, 1.2-2.5, $p=0.03$) kat arttırmaktaydı.

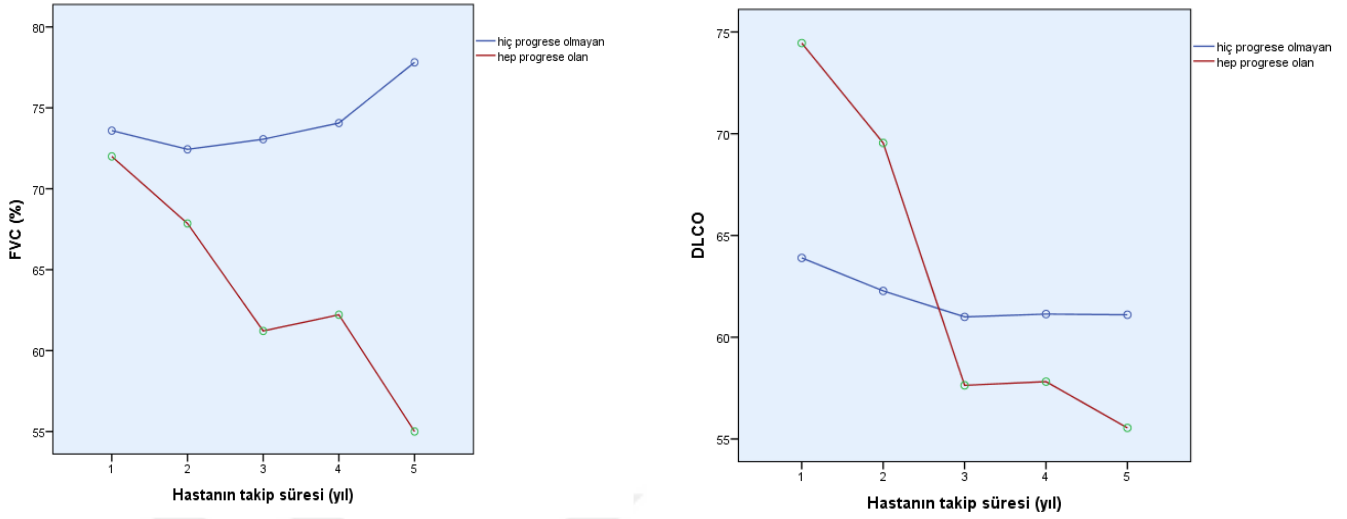
4.3 Progresif seyir değerlendirmeleri

Tüm hastaların takipteki bazal, 1-2-3.yıl ve 5.yıl SFT verileri progresyon özelliğine uygun iki dönemde analiz edildi. Tanı anı ve ilk 3.yıl sürecinde progresyon erken dönem, 3-5.yıl sürecinde progresyon geç dönem progresyon olarak değerlendirildi. Verisi analiz edilen 107 hastadan 74 (%69.2) hasta erken dönem progresif, 63 hastadan 26 (%41.3) hasta geç dönemde progresif seyir göstermişti. Beş yıllık süreçte progresyon değerlendirmesi yapılabilen 92 hastadan 81 (%88) hastada progresif seyir görüldü.

Tablo-14: Erken-geç dönem ve takip süresi boyunca progresyon gösteren hasta sayıları

	Erken dönem n=107	Geç dönem n=63	Total takip süresi n=92
P (-)	33 (30.8)	37 (58.7)	11 (12)
P (+)	74 (69.2)	26 (41.3)	81 (88)

Beş yıllık takipte hem erken hem geç dönemde progresyon gösteren hastalar hiç progresyon göstermeyen hastalarla kıyaslandı. Toplam incelenen 63 hastadan 11’de (% 17.5) hiç progresyon görölmezken, 19 (%30.2) hastada hem erken hem geç dönemde progresyon görüldü. Hastalar hem erken dönemde hem de geç dönemde progresyon gösteren 19 (%30.2) hasta devamlı progresyon göstermeyen 44 (%69.8) hasta olarak 2 gruba ayrıldı. Bu 2 grupta cinsiyet, tanı konma yaşı, İAH süresi, tanı ile İAH tanısı arası süre, sigara maruziyeti, PH varlığı, telanjiektazi varlığı, dijital ülser varlığı, antikor profili değerlendirildi. İki grup arasında tanı konma yaşı hep progresif seyreden grupta daha erkendi (39.6 ± 9.9 vs. 45.6 ± 11.3 , $p=0.04$). Buna ek olarak devamlı progresyon göstermeyen grupta telanjiektazi varlığı daha fazlaydı (%61.3 vs % 16.8 $p=0.03$). Diğer parametrelerde ve sağkalım sürelerinde gruplar arasında farklılık görölmedi. İki grubun FVC ve DLCO seyirleri şekil-6’da görölmektedir.



Şekil-6: Hep progresif seyreden ve hiç progresyon göstermeyen grupların FVC (%) ve DLCO seyri

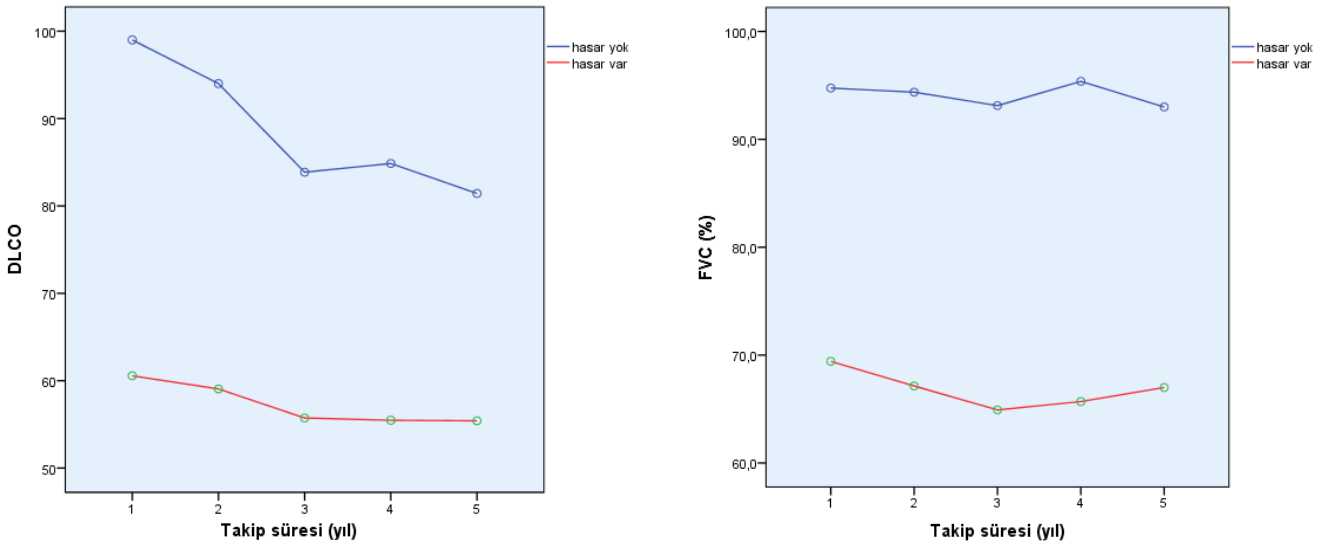
5 yıllık takipte 92 hastadan 11 (%12) hastada hiç progresyon görülmezken 81 (%88) hasta progresyon görüldü. Progresif seyreden 81 hastadan 74 (%91.3)'ü kadın ve 7 (%8.7)'si erkek iken progresif olmayan 11 hastanın 10 (%90.9) 'si kadın ve 1 tanesi (%9.1) erkekti. Hastaların Ssk tanı yaşları progresif grupta 43.8 ± 12 iken progresif olmayan grupta 49.6 ± 10.6 yıl olarak saptandı. Ssk tanısı ve İAH tanıları arası süre ise progrese grupta 2.2 ± 4.3 yıl ve progrese olmayan grupta 1.7 ± 3.6 yıl olarak görüldü. Hastalarda İAH süresi progresif grupta 98.7 ± 54.4 ay ve 90.2 ± 34.4 ay olarak görüldü ($p= 0.01$). PAH progresif grupta 26 (%32) ve progresif olmayan grupta 2 (%18) hastada görüldü ancak progresif grupta daha sık görülen PAH istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. Kardiyak tutulum varlığı progrese grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla görüldü ($p=0.04$).

Tablo-15: Progresif seyir gösteren (P+) ve göstermeyen (P-) hastaların özellikleri

	P (-)	P (+)	P- değeri	OR (%95 CI)
	n=11	n=81		
Kadın, n (%)	10 (90.1)	74 (91.3)		
Erkek, n (%)	1(9.9)	7 (8.7)	AD	0.9 (0.1-8.5)

Yaş (yıl), (ort ± SS)	59 ± 10.1	54 ± 12.6	AD	0.9 (0.9-1.0)
Takip süresi (ay), (ort ± SS)	106.6 ± 46.9	114.7 ± 68.5	AD	1 (0.9-1.0)
Ssk tanı yaşı, (ort ± SS)	49.6 ± 10.6	43.8 ± 12	AD	1 (0.9-1.0)
İAH tanısı sonrası takip süresi (ay), (ort ± SS)	90.2 ± 34.4	98.7 ± 54.4	p=0.01	1 (0.9-1.0)
Raynaud semptom süresi (yıl), (ort ± SS)	15.4 ± 7.3	14.5 ± 8.6	AD	0.9 (0.8-1)
PH varlığı, n (%)	2 (18.1)	26 (32)	AD	1.3 (0.5-3.1)
Sigara, n (%)	3 (27.2)	21 (28)	AD	1 (0.2-4.2)
Anti SCL 70 (+)'liği	8 (72.7)	57 (70.3)	AD	1 (0.1-6.1)
YdSsk tutulumu	6 (54.5)	41 (50.6)	AD	0.6 (0.1-2.8)
Periferik vaskülopati tutulumu	5 (45.4)	45 (55.5)	AD	0.4 (0.1-2.1)
Kas iskelet sistemi tutulumu	7 (63.6)	33 (40.7)	AD	2.7 (0.6-11.9)
Renal tutulum	1 (9.1)	3 (3.7)	AD	1.6 (0.1-27.1)
GİS tutulumu	11 (100)	72 (88.8)	AD	
Kardiyak tutulum	1 (9.1)	32 (39.5)	p=0.04	6.1 (0.6-55.5)
Bazal FVC (%)	75 ± 15	76 ± 12	AD	1 (0.9-1.0)
Bazal DLCO (%)	65 ± 21	67 ± 22	AD	1 (0.9-1.0)
Ölen hasta	1 (9.1)	20 (25)	AD	3.3 (0.4-27.6)

Tanı anında FVC veya DLCO değerleri ≥ 80 altı (hasarlı) ve üstü (hasarsız) olan grupların değerlendirmesinde SFT değerlendirmesi mevcut olan 141 hastadan 117 (%83) hastada hasar bulgusu mevcuttu. SFT ≥ 80 olan grupta başlangıç, 1, 2, 3 ve 5.yıl DLCO (%) ortalamaları; 99 ± 12 , 94 ± 4 , 83 ± 7 , 84 ± 16 ve 81 ± 18 iken < 80 olan grupta sırasıyla 60 ± 18 , 59 ± 18 , 55 ± 20 , 55 ± 18 ve 55 ± 20 olarak görüldü. Hastaların FVC (%) seyirleri incelendiğinde SFT ≥ 80 olan grupta başlangıç, 1, 2, 3 ve 5.yıl ortalamaları 94 ± 10 , 94 ± 8 , 93 ± 10 , 95 ± 10 ve 93 ± 18 iken SFT < 80 olan grupta sırasıyla 69 ± 11 , 66 ± 12 , 65 ± 16 , 65 ± 17 ve 66 ± 19 olarak görüldü. İki grubun mortalite oranlarına bakıldığında SFT < 80 olan 116 hastadan 29 (%25) 'i ve SFT ≥ 80 olan 24 hastadan 2 (%8.3) 'ü öldü ($p=0.057$). Sağkalım süreleri hasarlı grupta 206 ± 12 ay iken hasarsız grupta 249 ± 14 ay olarak saptandı ($p=0.03$). Hasarlı ve hasarsız grupların SFT seyirleri şekil 7'de görülmektedir



Şekil-7: Bazal SFT sonucu ≥ 80 ve < 80 olan hastaların DLCO ve FVC seyri

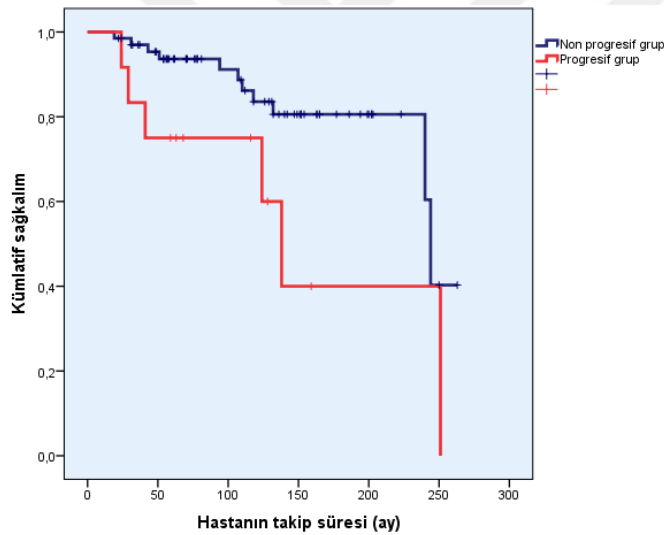
Devamında SFT sonuçları değerlendirilen 80 hastada başlangıç, 1.yıl ve 2.yıl SFT'leri tam olarak mevcuttu. Otuz bir hasta (% 38) 1.yılda progresif seyretmişti. Bu dönemde 1 hasta ölmüştü. İkinci yılda 34 hasta (%43) progresif seyretmişti. Hem birinci hem de ikinci yılda progresif seyir gösteren toplam 12 hasta vardı. Bu hastaların özellikleri Tablo 16 da verilmiştir.

Tablo-16: Progresif seyir gösteren (P+) ve göstermeyen (P-) hastaların özellikleri

	P (-) n=68	P (+) n=12	P- değeri	OR (%95 CI)
Kadın, n (%)	63 (92.6)	11 (91.6)	AD	0.9 (0.9-1.0)
Erkek, n (%)	5 (7.4)	1 (8.4)		
Yaş (yıl), (ort ± SS)	54 ± 1.4	53 ± 4.2	AD	1.1 (0.1-10.7)
Takip süresi (ay), (ort ± SS)	115.1 ± 64.9	100 ± 65.8	AD	0.9 (0.9-1.0)
Ssk tanı yaşı, (ort ± SS)	43.7 ± 14.2	43 ± 11.9	AD	1.0 (0.9-1.0)
İAH tanısı sonrası takip süresi (ay), (ort ± SS)	94.7 ± 53.4	87.9 ± 46.3	AD	0.9 (0.9-1.0)
Raynaud semptom süresi (yıl), (ort ± SS)	14.3 ± 8.1	10.7 ± 7.7	AD	0.9 (0.8-1.0)
PH varlığı, n (%)	11 (16.1)	6 (50)	P= 0.02	2.0 (1.0-3.8)
Sigara, n (%)	47 (73.4)	9 (75)	AD	0.9 (0.2-3.8)
Anti SCL 70 (+)'liği	47 (69.1)	8 (66.6)	AD	0.8 (0.2-3.2)
YdSsk tutulumu	31 (45.5)	6 (50)	AD	1.1 (0.5-2.6)
Periferik vaskülopati tutulumu	36 (52.9)	9 (75)	AD	2.6 (0.6-10.7)
Kas iskelet sistemi tutulumu	20 (29.4)	3 (25)	AD	0.8 (0.1-3.2)
Renal tutulum	3 (4.4)	1 (8.3)	AD	1.9 (0.1-20.6)
GİS tutulumu	57 (83.8)	10 (83.3)	AD	0.7 (0.3-1.6)
Kardiyak tutulum	26 (38.2)	3 (25)	AD	0.5 (0.1-2.1)

Bazal FVC (%)	75 ± 15	76 ± 12	AD	1 (0.9-1.0)
Bazal DLCO	65 ± 21	67 ± 22	AD	1 (0.9-1.0)
Ölen hasta	11 (16.4)	6 (50)	P=0.009	5.0 (1.3-18.7)

Bu özellikler değerlendirildiğinde sadece PH varlığı gruplar arasında farklılaşmaktaydı ($p=0.02$). Takip süresi boyunca P (-) grupta 11 (%16.1) hasta ve P (+) grupta 6 (%50) hasta ölmüştü ($p=0.01$). Lojistik regresyon analizinde PH varlığı mortaliteyi 2 kat (CI %95, 1.1-3.8, $p=0.02$) arttırmaktaydı. Progresif seyreden grupta sağkalım daha kısaydı (154.4 ± 32.9 ay ve 220.5 ± 10.6 ay $p=0.03$) (Şekil 6). Mortalite açısından 2 grup incelendiğinde progresyon olmasının mortaliteyi 5 kat (CI %95, 1.3-18.7) arttırdığı görüldü ($p=0.009$).



Şekil 8: Progresif seyir gösteren ve göstermeyen hastaların sağkalım eğrisi

Takipteki sağkalım oranları incelendiğinde P (-) grupta 1-2-3-5 ve 10 yıllık sağkalımlar sırası ile %100, %98.6, %97.2, %94.4 ve %88.8 iken P (+) grupta 1-2-3-5-10 yıllık sağkalımlar sırası ile %100, %91.6, %83.3, %75 ve %75'ti.

P (+) ve P (-) grupların SFT seyirleri incelendiğinde iki grubun da başlangıç FVC ve DLCO değerlerini benzerdi. Takip sürecinde P (+) grupta hem FVC (%) hem de DLCO'da P (-) gruba göre daha fazla düşmekteydi (Tablo 15).

Tablo 17: Progresif seyir gösteren ve göstermeyen hastalarda FVC (%) ve DLCO (%) seyri

	FVC (%)		DLCO (%)		P-değeri
	P (-)	P (+)	P (-)	P (+)	
Tanı yılı	75.2 ± 15.4	76.6 ± 12.0	66.1 ± 20.9	63.2 ± 16.0	<0.001
1.yıl	76.0 ± 16.8	66.9 ± 12.9	66.9 ± 20.9	60.5 ± 15.1	
2.yıl	74.9 ± 18.2	60.2 ± 17.2	65.1 ± 20.0	46.4 ± 15.5	

4.4 Tedavi özellikleri

Beş yıllık tedavi özellikleri incelendiğinde 40 (%26.6) hastada SF, 60 (%40) hastada azotiyoprin (AZA), 78 (%52) hastada MMF, 10 (%6.6) hastada rituksimab ve 1 (%0.6) hastada TCZ tercih edilmişti. Sekiz (%5.3) hastada nintedanib kullanılmıştı. Nintedanib alan hastalardan 7 tanesi nintedanib + MMF kombinasyonu ve 1 hasta ise nintedanib + AZA kullanmaktaydı. İAH tanısı olan 31 (%20) hastada immunsupresif tedavi başlanmamıştı. Başlangıç (0)-1 ve 1-2.yıllarda progresif seyir gösteren ve göstermeyen hastaların immunsupresif tedavileri değerlendirildi (Tablo 18).

Tablo 18: İlk yıl ve 1-2.yılda progresif seyir gösteren ve göstermeyen hastaların tedavi özellikleri

	0-1.yılda P (+) (n=31)	0-1.yılda P (-) (n=48)	1-2.yılda P (+) (n=34)	1-2.yılda P (-) (n=44)
Siklofosfamid	10	9	6	5
Mikofenolat mofetil	2*	13*	8	15
Azatiyoprin	7	13	9	12
Metotreksat	6	8	5	6
Rituksimab	-	-	2	1

İlk immunsupresif olarak MMF tercih edilen hasta grubunda 0-1.yılda progresif seyir daha azdı (p=0.02). Başlangıçta MMF tercih edilen 15 (%22.4) hastanın hepsi hayattayken hem başlangıç hem takipte MMF kullanılmayan 63 hastadan 17'si (%27) kaybedilmişti (p=0.02). İlk immunsupresif olarak siklofosfamid alan 19 hastanın 7'si (%36.8), siklofosfamid almayan 60 hastanın 10'u (%16.7) kaybedilmişti (p=0.05).

Tablo-19: Progresif seyre göre immunsupresif tedavi özellikleri

	P(-) n=68	P (+) n=12	P- değeri
Siklofosfamid	14 (20.9)	5 (41.7)	AD
Mikofenolat mofetil	15 (22.4)*	0 (0)*	p=0.06
Azatiyoprin	17 (25.4)	3 (25)	AD
Metotreksat	11 (16.4)	3 (25)	AD

MMF alan ve almayan hastaların başlangıç FVC ve DLCO değerleri benzer gözlenirken (77.6 ± 19.3 vs 74.7 ± 13.6 , 58.2 ± 20.7 vs 67.2 ± 21.4) SF alan grupta SF almayan gruba göre FVC benzer olmakla beraber (70.5 ± 13.9 vs 76.8 ± 14.8) DLCO anlamlı olarak daha düşük (55.5 ± 14.7 vs 69 ± 22.4) görüldü ($p=0.005$) (tablo-19).

5. TARTIŞMA

Ssk cilt, kalp, akciğer, böbrek, GİS ve kas-iskelet sistemini de etkileyen nadir görülen bir sistemik hastalıktır. Ssk mortalitesi ve morbiditesinin yüksekliği ile tüm romatizmal hastalıklar içinde dikkati çekmektedir. İAH varlığı bu durumun önde gelen nedenlerindendir [1] [2] [3].

Çalışmamızda uzun süredir poliklinikte izlenen hastaların %48.9’unda İAH tespit edildi. Literatüre bakıldığında 2019 yılında yapılan bir meta analizde İAH sıklığı önceki çalışmalarda da %35-52 aralığında saptanmıştır [14] . EULAR tarafından 2013 yılında yayınlanan sistemik skleroz veri tabanında da hastaların %49’unda İAH saptandığı belirtilmiştir [51]. Ancak bazı çalışmalarda HRCT’de %80 ve otopsi serilerinde %90’a varan oranlarda İAH bulgusu saptandığı bildirilmiştir [7].

Çalışmaya dahil olan hastaların kadın/erkek oranı 10.4/1 şeklinde kadın sayısı üstün olarak görüldü. Genel Ssk literatüründe kadın/erkek oranı 3/1-8/1 aralığında saptanmıştır. [18] Ancak Tokyo’da yapılan bir çalışmada 14.5/1 oranı görülmüştür. 2024 yılında yayınlanan Ssk ilişkili PPF’nin değerlendirildiği bir kohortta çalışmaya katılan hastaların %92.1’i kadındır [144, 145]. Bizim çalışmamızda kadın hastalar tüm hastaların %91.3’ünü oluşturmaktadır.

Hastaların ortalama Ssk tanısı alma yaşı 45.27 ± 1.00 olarak görüldü. Buna ek olarak Ssk tanısı ile İAH tanısı arası süre ortalama Ssk ve İAH tanıları arası süre 2.76 ± 0.40 yıl olarak görüldü. İAH tanısının hastalığın ilk 5 yılı içinde görülmesi beklenmektedir ve 15 yıldan sonra görülmesi nerede ise hiç beklenmemektedir [7]. Buna ek olarak Ssk ve İAH tanısı arası süreyi yaptıkları çalışmalarda 2013 yılında P. Bauer ve ark. 24 ay ve 2015 yılında Z.Aydi ve ark. ise 48 ay olarak belirlemişlerdir [146, 147].

Serolojik özellikler incelendiğinde diğer çalışmalarla uyumlu olarak en sık ANA (+)’liği 157 (%93.4) hastada görüldü [148] [149]. ANA (-) hasta oranı %6.6 olarak saptandı. Literatürde ANA (-) hastaların oranı farklı ve güncel çalışmalarda %3.2-6.4 şeklinde görülmüştür [101, 150] Yine Ssk ilişkili İAH hastalarında beklendiği üzere anti SCL 70 (+)’liği hastaların 116’sında (%68.2) ve ASA (+)’liği 8’inde (%4.7) görüldü. Literatüre bakıldığında Ssk ilişkili İAH açısından anti SCL 70 (+)’liği risk faktörü olarak görülürken ASA (+)’liğinin İAH gelişiminden koruyucu olduğu düşünülmektedir [7, 151] . Literatürle uyumlu olarak hastalarımızda en sık saptanan antikör ANA’dan sonra Anti SCL 70’di [150, 152].

Raynaud fenomeni 169 (%98.2) hastada görüldü ve beklendiği üzere hastalarda en sık görülen semptomdu. EULAR veri tabanında da %96 hastada Raynaud fenomeni görülmesi bulgumuzu desteklemekteydi [51] Raynaud dışı semptomlara bakıldığında en sık görülen tutulumların literatürle benzer şekilde periferik vaskülopati ve GİS tutulumu olduğu saptandı [153] . 46 (%26.7) hastada PH saptandı, bunların 23 tanesinde PH tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulanmıştı. Literatüre bakıldığında İAH hastalarında PH tespit edilme oranlarının %21-%24 civarında olduğu görülmüştür [154] [155, 156]. Doksan sekiz (%57) hasta ydSsk tutulumlu iken 74 (%43) hastada sdSsk cilt tutulumu saptandı. Literatürle uyumlu şekilde İAH hastalarında ydSsk cilt tutulumunun daha sık olduğu görüldü [155, 157].

Hastaların başvuruındaki dispne derecelerine NYHA sınıflamasına göre bakıldığında 67 hasta (%39) evre 1, 85 hasta (%49.4) evre 2 olarak görüldü. Toplamda 152 (%88.4) hastanın asemptomatik ya da hafif semptomatik bulundu. Daha önce yayınlanan bir çalışmada da başlangıç NYHA değerlerine bakıldığında hastaların %80'inin evre 1-2 olarak saptandığı görülmüştür ve çalışmamızın sonucu ile uyumludur [158]. EUSTAR kohortunda da hastaların %82'si başlangıçta NYHA evre 1-2 olarak değerlendirilmiştir [8].

Sağ ve ölen hastaların yaşlarına bakıldığında ölen grubun yaş ortalaması daha ileri saptandı ($p=0.04$). Bu konuda yapılan çok sayıda çalışmada da benzer şekilde hasta yaşının mortalitede belirleyici olduğu saptanmıştır [82, 159, 160]. Yapılan çoklu varyasyon analizinde bazal FVC (%) ve bazal DLCO'nun mortaliteyi etkilediği görüldü ($p=0.014$, $p=0.018$). Bu konuda yapılan literatür incelemesinde de benzer şekilde bazal FVC ve DLCO düşüklüğü mortalite ile ilişkili bulunmuştur [82] [161]. Buna ek olarak yapılan bir başka çalışmada FVC ve DLCO'nun erken dönemde düşüş göstermesinin bazal FVC ve DLCO 'dan daha önemli mortalite belirleyicisi olduğu değerlendirildi yapılmıştır [162]. Sağlıklı ve ölen gruplar incelendiğinde bazal FVC ve DLCO farklılaşmasının yanı sıra takipte sağ kalan grupta FVC korunurken DLCO'nun her iki grupta da düştüğü görüldü. Literatürdeki benzer bir çalışmada da FVC değerlerinin korunduğu ancak DLCO'nun düştüğü ve burada da etkileyici faktörün daha çok vaskülopati ve PH gelişimi olduğu düşünüldü [158] .

Çoklu varyasyon analizinde hastalarda PH bulunmasının güncel literatürle uyumlu olarak mortalite artışı ile ilişkili olduğu görüldü ($p=0.013$) [64, 67, 159, 161, 163] .Tekli varyasyon ve regresyon analizinde incelendiğinde mortaliteyi sadece PH varlığının arttırdığı gözlemlendi. PH varlığında mortalite 1.7 kat (CI %95, 1.2-2.5, $p= 0.03$) artmaktaydı.

Hastalarımızın ortalama sağkalım sürelerine bakıldığında Ssk tanısından itibaren 225 ± 12.7 ay ve İAH tanısından itibaren 185.7 ± 11.8 ay olarak görüldü. Sağkalım değerleri 1.yılda %98.2, 2.yılda %94.7, 3.yılda %93.6, 5.yılda %90.1, 7.yılda %87.7 ve 10.yılda %81.3 olarak saptandı. Bu konudaki çalışmalarda 10 yıllık sağkalım değerlerinin %60'lar civarında olduğu görülmekle birlikte 2023 yılında Kore'de yayınlanan bir çalışmada çalışmamıza benzer şekilde 10 yıllık sağkalımın %80'in üstünde olduğu görülmüştür [7] [164] . Bunlara ek olarak 5 yıllık sağkalımın %44 ve 10 yıllık sağkalımın %22 seviyesinde olduğu 257 hastalık bir çalışma da mevcut olup bizim çalışmamızla ortaya çıkan sağkalımdaki temel farkın ortalama hasta yaşının 58 olması nedeniyle olabileceği düşünülmüştür [165]. Fransız kohortu da incelendiğinde 1, 3, 5 ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %98,0, %92,5, %85,9 ve %71,7 olarak saptanmıştır [166].

Kadın ve erkek hastalar kendi içlerinde incelendiklerinde mortalite açısından anlamlı fark olmamakla birlikte erkek hastalarda sağkalımın daha kısa olduğu görüldü (ortalama sağkalım: 142.1 ± 32.7 vs 229.34 ± 13.3 p=0.04). Farklı çalışmalarda erkek cinsiyetin mortalite açısından risk faktörü olarak değerlendirildiği görülmüştür ancak ileri analizlerde çalışmamıza benzer şekilde cinsiyetin mortalite üzerine etkisinin olmadığı ya da çok düşük risk artışının olduğu çalışmalar da mevcuttur. [80, 144, 164, 167, 168]. Literatüre kıyasla kadın hasta/erkek hasta oranımızın daha yüksek olmasının yine literatüre kıyasla sağkalım oranlarımızın daha yüksek olmasına neden olmuş olabileceği düşünülmüştür. Bu değerlendirmemizi destekleyecek bir çalışmada 5 ve 10 yıllık sağkalımlar kadın hastalarda %90.6 ve %79.4 , erkek hastalarda %84.6 ve %68.7 olarak görülmüştür [144] .

PH varlığının hastaların sağkalımına olumsuz etkisi saptandı (p=0.01). Birçok çalışmada da PH varlığının mortaliteye katkısı konusunda benzer sonuçlar görülmüştür [64, 164, 169] . Dikkat çekici olarak 2022 yılında yayınlanan bir çalışmada Ssk ilişkili İAH bulunan hastalarda PH olan ve olmayan hastaların 5 yıllık sağkalımlar %41.1 ve %93.9 şeklinde saptanmıştır [170].

Çalışmamızda değerlendirilen hastaların başlangıç-3.yıl ve 3-5.yıl sürelerindeki erken ve geç progresyon verileri değerlendirildiğinde erken dönemde 107 hastadan 74 (%69.2) hastada progresyon gözlenirken geç dönemde 63 hastadan 26 (%41.3)'ünde progresyon görüldü. 5 yıllık takip sürecinde 92 hastanın progresyon verisi takip edilebildi ve bu hastalardan 81 (%88)'i en az 1 dönemde progresyon gösterdi. 11 (%12) hasta hiç progresyon göstermedi.

EUSTAR kohortunda da hiç progresyon göstermeyen grup 535 hastadan 62 (%12) olarak görülmüştür [8].

Beş yıllık takip sonucunda hastaların %12'sinde hiç progresyon gözlenmedi, 0-1-2.yıl takiplerinde bile hastaların yalnızca %15'i de devamlı progresyon göstermekteydi. Buradan da anlaşılacağı üzere takipte hastaların çok büyük bir kısmı progresif dönemlerin ardından gelen stabil dönemler ya da stabil dönemlerin ardından gelen progresif dönemler göstermekteydi. Nitekim hastalarımızın %88'i en az 1 dönem progresyon göstermişti. EUSTAR kohortunda da hastaların çok büyük kısmı çalışmamıza benzer şekilde seyir göstermiştir [8] .

Beş yıllık takip süresinde progresif giden ve gitmeyen hastalar arasında yapılan değerlendirmelerde genel takip süresi iki grupta da benzerken İAH tanısı sonrası takip süresi P (+) grupta daha uzun olarak görüldü. Bu durum progresif grubun daha erken semptom göstermesi ve daha erken tanınması ile ilişkili olarak değerlendirildi. Ek olarak kardiyak tutulum da yine progresif grupta daha sık görüldü. Literatürde kardiyak tutulum sıklığı %15-35 olarak gözlenirken çalışmamızda progresif grupta %39.5 ve progresif olmayan grupta %9.9 olarak saptandı [94, 166].

Hastaların 5 yıllık tedavi özellikleri incelendiğinde en sık kullanılan ajanların sırasıyla MMF, SF ve AZA olduğu görüldü (%52, %40, %26.6). Otuz bir (%20) hasta ise immunsupresif tedavisiz izlendi. Literatüre bakıldığında IS tedavi ihtiyacı olmayan grubun oransal olarak benzer olduğu çalışmalar görülmektedir [171]. İlk IS olarak MMF tercih edilen grupta progresyon takibin 1.yılında anlamlı olarak daha az görüldü. Buna ek olarak mortalite oranlarına bakıldığında başlangıç tedavi olarak MMF alan 15 hastanın tamamı yaşıyorken MMF kullanılmayan 63 hastadan 17 (%27)'si kaybedildi (p=0.02). İlk IS olarak SF kullanan hastalar değerlendirildiğinde ise progresif seyire etki görülmemekle beraber ilk IS olarak SF kullanan hastalarda ölümün daha fazla oranda olduğu görüldü (%36.8 vs. %16.7).

SLS I çalışmasında SF ile plasebo karşılaştırmasında her iki kolda da FVC ve DLCO düşüşü devam etmiş ancak SF kolunda anlamlı şekilde daha az FVC düşüşü görülmüştür. SLS II çalışmasında ise SF ve MMF kıyaslanmış sonuçları benzer olarak değerlendirilmiştir [121, 122]. SLS I ve SLS II çalışmalarının sonuçlarının değerlendirildiği bir çalışmada hem MMF hem SF'in plaseboya göre daha etkili olduğu ancak mortaliteyi azaltmakta etkili olmadığı yönünde değerlendirme yapılmıştır [82]. SLS II çalışması başta olmak üzere Ssk ilişkili İAH 'da MMF kullanımının olumlu sonuçları birçok çalışmada görülmüştür. ATS 2024 yılında

yayınlağığı Ssk ilişkili İAH tedavi kılavuzunda MMF’i birinci seçenek olarak önermektedir [172]. EUSTAR kohortunda ise IS tedavilerin progresyona etkisi görülmemiştir [8] .

SLS II alışması başta olmak üzere birçok çalışmada benzer etkinlik gösteren MMF ve SF ‘in çalışmamızda neden farklılaştığı incelenildiğinde MMF kullanan ve kullanmayan hastaların başlangıç FVC ve DLCO oranları benzer iken SF kullanan hastalarda SF kullanmayanlara göre başlangıç DLCO değerlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu görüldü. Başlangıç DLCO düşüklüğünün mortaliteye anlamlı katkısı dşnldğnde bu sonucun ön planda başlangıçta SF verilen hastaların mortalite riski daha yüksek hastalar olmasından kaynaklandığı değerlendirmesi yapıldı. MMF kullanan ve kullanmayan hastaların başlangıç SFT’lerinin benzer olması da MMF’in progresyonu nleme ve mortaliteyi azaltmada etkin olabileceğini düşündürdü [116, 122, 126].

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Çalışmaya dahil edilen hastaların tüm verileri retrospektif olarak mevcut kayıtlarından elde edildiğinden yetersiz kayıt nedeniyle hastaların geçmişe ait bazı solunum fonksiyon testlerine ulaşılamamış olabilir. Bu nedenle hastalara ait tüm tıbbi kayıtlar vizit dosyaları ve dijital kayıtlar incelenerek veri kaybı en aza indirilmeye çalışılmıştır. Bu süreçte COVID 19 pandemisi başta olmak üzere hastaların takip süreci etkilenmiş ve her hastada her yıl SFT değerlendirilememiştir. Testin yapıldığı ortam, yapan kişi, kullanılan cihazların ve uygulanan protokollerin farklılığı, hastanın solunum eforu, araya giren enfeksiyon vb. ktleştiriciler, ağız açıklığının azalması gibi birçok faktörden etkilenebileceği de bilinmektedir. Hastaların HRCT seyirleri ve fibrozis yoğunluğu ölçümü verileri ve bunların SFT seyirleriyle ilişkisi değerlendirilmemiştir. Hastaların PH değerlendirmelerinde genel durumu sağ kalp kateterizasyonu için uygun olmayan ancak EKO ’da PAB> 40 olarak sebat eden, klinik olarak PH dşnlen hastalar da PH olarak kaydedilmiştir.

6. SONUÇ

Bu çalışmamızda İstanbul Tıp Fakültesi'nde takip edilen Ssk tanılı hastalarda İAH sıklığı, İAH gelişen hastaların klinik özellikleri, İAH hastalarının SFT seyri, hastalarda mortalite ile sağkalıma etki eden faktörler ve progresif seyre etki eden faktörlerin belirlenmesi amaçlandı. Kohortumuzdaki hastaların büyük çoğunluğunun kadın olduğu görüldü. Hastalarda en sık saptanan serolojik belirteçler sırasıyla ANA ve Anti Scl 70 (+)'liği idi. Akciğer dışı tutulumlar incelendiğinde en sık görülen sistem tutulumlarının periferik vaskülopati ilişkili bulgular ve GİS patolojileri olduğu görüldü. Hastaların büyük çoğunluğu İAH tanısı esnasında asemptomatik ya da hafif semptomatiktir. Başlangıç FVC-DLCO düşüklüğü PH varlığı, başlangıçta hasar bulgusu varlığı ve erken dönemde sürekli progresyonun mortalite için risk faktörü olabileceği saptandı. Ortalama sağkalımda erkek cinsiyet, PH varlığı, başlangıçta hasar bulgusu varlığı ve progresif seyir sağkalımı azaltan faktörler olarak değerlendirildi. Güncel tıbbi literatürde Ssk ilişkili İAH gelişimi ve progresyonu konusunda çok farklı risk faktörlerinin tanımlandığı ve çok farklı sonuçlanan çalışmalar olduğu görülmektedir. Bu durum ön planda hastalığın nadirliği ve heterojen klinik seyriyle açıklanabilir. Literatürde Ssk konusunda henüz tarama ve tedavi konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. Tanıda hastaların çoğunun asemptomatik olması nedeniyle tanı anında bazal toraks HRCT ile değerlendirme sonrasında semptom, fizik muayene ve SFT takiplerine göre toraks HRCT ile takip ve erken tanı konulması amaçlanmalıdır. PH gelişiminin mortaliteye katkısı nedeniyle EKO ile PAB takibi de yapılmalıdır. Farklı çalışmalarda farklı mortalite ve progresyon belirleyici faktörlerin saptanması bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu ortaya koymaktadır.

7. KAYNAKÇA

1. Volkmann, E.R., K. Andréasson, and V. Smith, *Systemic sclerosis*. The Lancet, 2023. **401**(10373): p. 304-318.
2. Denton, C.P. and D. Khanna, *Systemic sclerosis*. The Lancet, 2017. **390**(10103): p. 1685-1699.
3. Efrimescu, C., S. Donnelly, and D. Buggy, *Systemic sclerosis. Part I: epidemiology, diagnosis and therapy*. BJA education, 2023. **23**(2): p. 66-75.
4. Ingegnoli, F., N. Ughi, and C. Mihai, *Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2018. **32**(2): p. 223-240.
5. Jerjen, R., et al., *Systemic sclerosis in adults. Part I: Clinical features and pathogenesis*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2022. **87**(5): p. 937-954.
6. Cottin, V. and K.K. Brown, *Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD)*. Respiratory research, 2019. **20**: p. 1-10.
7. Perelas, A., et al., *Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*. The Lancet respiratory medicine, 2020. **8**(3): p. 304-320.
8. Hoffmann-Vold, A.-M., et al., *Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database*. Annals of the rheumatic diseases, 2021. **80**(2): p. 219-227.
9. Domsic, R., et al., *Derivation and validation of a prediction rule for two-year mortality in early diffuse cutaneous systemic sclerosis*. Arthritis Rheumatol. 2014; 66 (6): 1616–24. doi: 10.1002/art. 38381. A clinically-driven risk score was derived in a US cohort and validated in a UK cohort, with skin thickness progression rate, gastrointestinal severity, anemia, and age at first visit contributing to a two-year mortality risk score.
10. Laborde, A. and P. Young, *History of systemic sclerosis*. Gaceta medica de Mexico, 2012. **148**(2): p. 201-208.
11. Watson, R. and A. Nollet, *An Account of an Extraordinary Disease of the Skin, and Its Cure. Extracted from the Italian of Carlo Crusio; Accompanied with a Letter of the Abbé Nollet, FRS to Mr. William Watson, FRS by Robert Watson, MDRS*. Philosophical Transactions (1683-1775), 1753: p. 579-587.
12. RODNAN, G.P. and T.G. BENEDEK, *An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma)*. Annals of internal medicine, 1962. **57**(2_Part_1): p. 305-319.
13. RH, W., *Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia*. Johns Hopkins Hosp Bull, 1964. **114**: p. 361-363.
14. Bergamasco, A., et al., *Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*. Clinical epidemiology, 2019: p. 257-273.
15. Zhong, L., et al., *Prevalence and incidence of systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis*. International journal of rheumatic diseases, 2019. **22**(12): p. 2096-2107.
16. Meyer, A., et al., *Brief report: spatial heterogeneity of systemic sclerosis in France: high prevalence in the Northeast Region*. Arthritis & rheumatology, 2016. **68**(7): p. 1731-1737.
17. Çakır, N., et al., *The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study*. Rheumatology international, 2012. **32**: p. 895-908.
18. Valentini, G. and C. Black, *Systemic sclerosis*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2002. **16**(5): p. 807-816.

19. Tamaki, T., S. Mori, and K. Takehara, *Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo*. Archives of dermatological research, 1991. **283**: p. 366-371.
20. Rubio-Rivas, M., et al. *Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014. Elsevier.
21. Hao, Y., et al., *Early mortality in a multinational systemic sclerosis inception cohort*. Arthritis & rheumatology, 2017. **69**(5): p. 1067-1077.
22. Steen, V.D. and T.A. Medsger, *Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002*. Annals of the rheumatic diseases, 2007. **66**(7): p. 940-944.
23. Elhai, M., et al., *Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis*. Annals of the rheumatic diseases, 2017. **76**(11): p. 1897-1905.
24. Poudel, D.R. and C.T. Derk, *Mortality and survival in systemic sclerosis: a review of recent literature*. Current opinion in rheumatology, 2018. **30**(6): p. 588-593.
25. Korman, B.D. and L.A. Criswell, *Recent advances in the genetics of systemic sclerosis: toward biological and clinical significance*. Current rheumatology reports, 2015. **17**: p. 1-11.
26. Patnaik, E., et al., *Endothelial Dysfunction in Systemic Sclerosis*. International Journal of Molecular Sciences, 2023. **24**(18): p. 14385.
27. Janowsky, E.C., L.L. Kupper, and B.S. Hulka, *Meta-analyses of the relation between silicone breast implants and the risk of connective-tissue diseases*. New England Journal of Medicine, 2000. **342**(11): p. 781-790.
28. Chaudhary, P., et al., *Cigarette smoking is not a risk factor for systemic sclerosis*. Arthritis & Rheumatism, 2011. **63**(10): p. 3098-3102.
29. Bilgin, H., H. Kocabaş, and R. Keşli, *The prevalence of infectious agents in patients with systemic sclerosis*. Turkish journal of medical sciences, 2015. **45**(6): p. 1192-1197.
30. Randone, S.B., S. Guiducci, and M.M. Cerinic, *Systemic sclerosis and infections*. Autoimmunity reviews, 2008. **8**(1): p. 36-40.
31. Baker Frost, D., et al., *Estradiol levels are elevated in older men with diffuse cutaneous SSc and are associated with decreased survival*. Arthritis research & therapy, 2019. **21**(1): p. 1-9.
32. Beretta, L., et al., *Hormone replacement therapy may prevent the development of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement*. Scandinavian journal of rheumatology, 2006. **35**(6): p. 468-471.
33. Zeineddine, N., L. El Khoury, and J. Mosak, *Systemic sclerosis and malignancy: a review of current data*. Journal of clinical medicine research, 2016. **8**(9): p. 625.
34. Shah, A.A., et al., *Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies*. Arthritis & Rheumatism, 2010. **62**(9): p. 2787-2795.
35. Lazzaroni, M.-G., 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*. The Journal of rheumatology, 2017. **44**(5): p. 639-647.
36. Ko, J., et al., *The Pathogenesis of Systemic Sclerosis: The Origin of Fibrosis and Interlink with Vasculopathy and Autoimmunity*. International Journal of Molecular Sciences, 2023. **24**(18): p. 14287.
37. Leask, A., *Signaling in fibrosis: targeting the TGF beta, endothelin-1 and CCN2 axis in scleroderma*. Front Biosci (Elite Ed), 2009. **1**(1): p. 115-122.
38. Asano, Y., *Epigenetic suppression of Fli1, a potential predisposing factor in the pathogenesis of systemic sclerosis*. The international journal of biochemistry & cell biology, 2015. **67**: p. 86-91.

39. Galdo, F.D., et al., *Decreased expression of caveolin 1 in patients with systemic sclerosis: crucial role in the pathogenesis of tissue fibrosis*. Arthritis & Rheumatism, 2008. **58**(9): p. 2854-2865.
40. Marangoni, R.G., et al., *Myofibroblasts in murine cutaneous fibrosis originate from adiponectin-positive intradermal progenitors*. Arthritis & rheumatology, 2015. **67**(4): p. 1062-1073.
41. Borie, R., et al., *Detection of alveolar fibrocytes in idiopathic pulmonary fibrosis and systemic sclerosis*. PloS one, 2013. **8**(1): p. e53736.
42. Cipriani, P., 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*. The Journal of rheumatology, 2015. **42**(10): p. 1808-1816.
43. Roumm, A.D., et al., *Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1984. **27**(6): p. 645-653.
44. Bălănescu, P., E. Bălănescu, and A. Bălănescu, *IL-17 and Th17 cells in systemic sclerosis: a comprehensive review*. Romanian Journal of Internal Medicine, 2017. **55**(4): p. 198-204.
45. Mekinian, A., et al., *Mucosal-associated Invariant Cells are Deficient in Systemic Sclerosis*. Scandinavian journal of immunology, 2017. **86**(4): p. 216-220.
46. Klein, S., et al., *Reduction of regulatory T cells in skin lesions but not in peripheral blood of patients with systemic scleroderma*. Annals of the rheumatic diseases, 2010: p. annrheumdis116525.
47. Stifano, G. and R. De Palma, *Etiopathogenesis of Systemic Sclerosis: An Update*. Etiopathogenesis of Systemic Sclerosis: An Update, 2021: p. 4.
48. Masi, A.T., S.F.S.C.o.t.A.R.A. Diagnostic, and T.C. Committee, *Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma)*. Arthritis & Rheumatism, 1980. **23**(5): p. 581-590.
49. LeROY, E.C. and T.A. Medsger, *Criteria for the classification of early systemic sclerosis*. The Journal of rheumatology, 2001. **28**(7): p. 1573-1576.
50. Avouac, J., et al., *Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group*. Annals of the rheumatic diseases, 2011. **70**(3): p. 476-481.
51. Van Den Hoogen, F., et al., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative*. Arthritis & Rheumatism, 2013. **65**(11): p. 2737-2747.
52. Ostojić, P., et al., *Peripheral vasculopathy in patients with systemic sclerosis: difference in limited and diffuse subset of disease*. Clinical hemorheology and microcirculation, 2004. **31**(4): p. 281-285.
53. Calderon, L.M. and J.E. Pope, *Scleroderma epidemiology update*. Current Opinion in Rheumatology, 2021. **33**(2): p. 122-127.
54. Allanore, Y., et al., *Systemic sclerosis*. Nature reviews Disease primers, 2015. **1**(1): p. 1-21.
55. Czirjak, L., I. Foeldvari, and U. Müller-Ladner, *Skin involvement in systemic sclerosis*. Rheumatology, 2008. **47**(suppl_5): p. v44-v45.
56. Varjú, C., et al., *Scleroderma-like syndromes: great imitators*. Clinics in Dermatology, 2020. **38**(2): p. 235-249.
57. Raynaud, M., *De l'asphyxie locale et de la gangrène symétrique des extrémités*. 1862: Rignoux.

58. Meier, F.M., et al., *Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database*. Annals of the rheumatic diseases, 2012: p. annrheumdis-2011-200742.
59. Giuggioli, D., et al., *Osteomyelitis complicating scleroderma digital ulcers*. Clinical rheumatology, 2013. **32**: p. 623-627.
60. Hurabielle, C., et al., *Skin telangiectasia and the identification of a subset of systemic sclerosis patients with severe vascular disease*. Arthritis Care & Research, 2016. **68**(7): p. 1021-1027.
61. Mahmood, M., et al., *History of surgical debridement, anticentromere antibody, and disease duration are associated with calcinosis in patients with systemic sclerosis*. Scandinavian journal of rheumatology, 2016. **45**(2): p. 114-117.
62. Panagopoulos, P., et al., *Natural history and screening of interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic disorders*. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease, 2021. **13**: p. 1759720X211037519.
63. Joy, G.M., et al., *Prevalence, imaging patterns and risk factors of interstitial lung disease in connective tissue disease: a systematic review and meta-analysis*. European Respiratory Review, 2023. **32**(167).
64. Tyndall, A.J., et al., *Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database*. Annals of the rheumatic diseases, 2010: p. annrheumdis114264.
65. Khanna, D., et al., *Etiology, risk factors, and biomarkers in systemic sclerosis with interstitial lung disease*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2020. **201**(6): p. 650-660.
66. Chowaniec, M., et al., *Interstitial lung disease in systemic sclerosis: challenges in early diagnosis and management*. Reumatologia/Rheumatology, 2018. **56**(4): p. 249-254.
67. De Santis, M., et al., *Bronchoalveolar lavage fluid and progression of scleroderma interstitial lung disease*. The clinical respiratory journal, 2012. **6**(1): p. 9-17.
68. Mango, R.L., et al., *Assessing mortality models in systemic sclerosis-related interstitial lung disease*. Lung, 2018. **196**: p. 409-416.
69. Bruni, C., et al., *High-resolution computed tomography of the chest for the screening, re-screening and follow-up of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a EUSTAR-SCTC survey*. Clin Exp Rheumatol, 2022. **40**(10): p. 1951-5.
70. Grohs, M., et al., *Wertigkeit der CT und des transthorakalen Lungenultraschalls bei PatientInnen mit systemischer Sklerose*. Zeitschrift für Rheumatologie, 2022. **81**(7): p. 610-618.
71. Steele, R., et al., *Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis*. Arthritis care & research, 2012. **64**(4): p. 519-524.
72. Jaeger, V.K., et al., *Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: a longitudinal EUSTAR study*. PloS one, 2016. **11**(10): p. e0163894.
73. Raghu, G., et al., *Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2022. **205**(9): p. e18-e47.
74. Gutierrez, M., et al., *Ultrasound in the assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis: a systematic literature review by the OMERACT Ultrasound Group*. The Journal of Rheumatology, 2020. **47**(7): p. 991-1000.
75. Chassagnon, G., et al., *Use of elastic registration in pulmonary MRI for the assessment of pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis*. Radiology, 2019. **291**(2): p. 487-492.

76. Elhai, M., et al., *Performance of candidate serum biomarkers for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*. Arthritis & rheumatology, 2019. **71**(6): p. 972-982.
77. Kolb, M. and M. Vašáková, *The natural history of progressive fibrosing interstitial lung diseases*. Respiratory research, 2019. **20**(1): p. 1-8.
78. Maher, T.M., et al., *Effect of Nintedanib on Lung Function in Patients With Systemic Sclerosis– Associated Interstitial Lung Disease: Further Analyses of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial*. Arthritis & Rheumatology, 2021. **73**(4): p. 671-676.
79. Moinzadeh, P., et al., *Older age onset of systemic sclerosis–accelerated disease progression in all disease subsets*. Rheumatology, 2020. **59**(11): p. 3380-3389.
80. Volkmann, E.R., et al., *Sex differences in clinical outcomes and biological profiles in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a post-hoc analysis of two randomised controlled trials*. The Lancet Rheumatology, 2022. **4**(10): p. e668-e678.
81. Ozmen, M., et al., *Tomographic Fibrosis Score in the Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease*. European Journal of Rheumatology, 2023. **10**(3): p. 107.
82. Volkmann, E.R., et al., *Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts*. Annals of the rheumatic diseases, 2019. **78**(1): p. 122-130.
83. Virsinskaite, R., et al., *Pulmonary hypertension–the latest updates for physicians*. Clinical Medicine, 2023. **23**(5): p. 449.
84. Tuhy, T. and P.M. Hassoun, *Clinical features of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis*. Frontiers in Medicine, 2023. **10**.
85. Coghlan, J.G., et al., *Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study*. Annals of the rheumatic diseases, 2013: p. annrheumdis-2013-203301.
86. Grimaldi, M.C., et al., *The prognostic role of the echocardiographic tricuspid annular plane systolic excursion/systolic pulmonary arterial pressure (TAPSE/sPAP) ratio and its relationship with NT-proANP plasma level in systemic sclerosis*. Frontiers in Cardiovascular Medicine, 2023. **9**: p. 1021048.
87. McMahan, Z.H. and L.K. Hummers, *Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: diagnosis and management*. Current opinion in rheumatology, 2018. **30**(6): p. 533-540.
88. Shreiner, A.B., et al., *Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis*. Journal of scleroderma and related disorders, 2016. **1**(3): p. 247-256.
89. Volkmann, E.R. and Z. McMahan, *Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: pathogenesis, assessment and treatment*. Current opinion in rheumatology, 2022. **34**(6): p. 328-336.
90. Bharadwaj, S., et al., *Gastrointestinal manifestations, malnutrition, and role of enteral and parenteral nutrition in patients with scleroderma*. Journal of clinical gastroenterology, 2015. **49**(7): p. 559-564.
91. De Santis, M., C. Crotti, and C. Selmi, *Liver abnormalities in connective tissue diseases*. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, 2013. **27**(4): p. 543-551.
92. Penn, H., et al., *Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes*. QJM: An International Journal of Medicine, 2007. **100**(8): p. 485-494.
93. Hudson, M., C. Ghossein, and V. Steen, *Scleroderma renal crisis*. La Presse Médicale, 2021. **50**(1): p. 104063.
94. Bruni, C. and L. Ross, *Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter*. Best Practice & Research Clinical Rheumatology, 2021. **35**(3): p. 101668.

95. Hachulla, A.-L., et al., *Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients*. Annals of the rheumatic diseases, 2008.
96. Karabay, C.Y., T. Karaahmet, and K. Tigen, *Cardiovascular involvement in patients with systemic sclerosis: insights from electromechanical characteristics of the heart*. Anatolian Journal of Cardiology/Anadolu Kardiyoloji Dergisi, 2011. **11**(7).
97. Avouac, J., et al., *Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study*. Annals of the rheumatic diseases, 2014: p. annrheumdis-2014-205295.
98. Chrzanowska, M. and E.J. Kucharz. *Erectile dysfunctions in patients with systemic sclerosis*. in *Rheumatology Forum*. 2019.
99. Zimmermann, F., et al., *Sicca syndrome in systemic sclerosis: a narrative review on a neglected issue*. Rheumatology, 2023. **62**(SI): p. SI1-SI11.
100. De Lauretis, A., et al., *Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis*. The Journal of rheumatology, 2013. **40**(4): p. 435-446.
101. Salazar, G.A., et al. *Antinuclear antibody-negative systemic sclerosis*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015. Elsevier.
102. Nihtyanova, S.I., et al., *Using autoantibodies and cutaneous subset to develop outcome-based disease classification in systemic sclerosis*. Arthritis & Rheumatology, 2020. **72**(3): p. 465-476.
103. Zhang, Y., et al., *Diagnostic value of cardiac natriuretic peptide on pulmonary hypertension in systemic sclerosis: A systematic review and meta-analysis*. Joint Bone Spine, 2022. **89**(2): p. 105287.
104. Volkmann, E.R., et al., *Progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis: the importance of pneumoproteins Krebs von den Lungen 6 and CCL18*. Arthritis & rheumatology, 2019. **71**(12): p. 2059-2067.
105. Jerjen, R., et al., *Systemic sclerosis in adults. Part II: management and therapeutics*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2022. **87**(5): p. 957-978.
106. García de la Peña Lefebvre, P., et al., *Efficacy of Raynaud's phenomenon and digital ulcer pharmacological treatment in systemic sclerosis patients: a systematic literature review*. Rheumatology international, 2015. **35**: p. 1447-1459.
107. Beckett, V.L., et al., *Trial of platelet-inhibiting drug in scleroderma double-blind study with dipyridamole and aspirin*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1984. **27**(10): p. 1137-1143.
108. Coleiro, B., et al., *Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine*. Rheumatology, 2001. **40**(9): p. 1038-1043.
109. Dziadzio, M., et al., *Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1999. **42**(12): p. 2646-2655.
110. Denton, C., et al., *Long-term low molecular weight heparin therapy for severe Raynaud's phenomenon: a pilot study*. Clinical and experimental rheumatology, 2000. **18**(4): p. 499-502.
111. Harding, S.E., et al., *Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 1996. **2010**(1).
112. Ladak, K. and J.E. Pope. *A review of the effects of statins in systemic sclerosis*. in *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016. Elsevier.
113. Tosi, S., et al., *Treatment of Raynaud's phenomenon with captopril*. Drugs under experimental and clinical research, 1987. **13**(1): p. 37-42.

114. Davuluri, S., C. Lood, and L. Chung, *Calcinosis in systemic sclerosis*. Current Opinion in Rheumatology, 2022. **34**(6): p. 319-327.
115. Sultan, N., J.E. Pope, and P. Clements, *The health assessment questionnaire (HAQ) is strongly predictive of good outcome in early diffuse scleroderma: results from an analysis of two randomized controlled trials in early diffuse scleroderma*. Rheumatology, 2004. **43**(4): p. 472-478.
116. Naidu, G., et al., *Effect of mycophenolate mofetil (MMF) on systemic sclerosis-related interstitial lung disease with mildly impaired lung function: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial*. Rheumatology International, 2020. **40**(2): p. 207-216.
117. Hoyles, R.K., et al., *A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2006. **54**(12): p. 3962-3970.
118. Daoussis, D., et al., *Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study*. Rheumatology, 2010. **49**(2): p. 271-280.
119. Panopoulos, S.T., et al., *Outcomes of conventionally-treated systemic sclerosis patients eligible for autologous haematopoietic stem cell transplantation*. Clin. Exp. Rheumatol, 2021. **39**: p. S29-S33.
120. Kowal-Bielecka, O., et al., *Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis*. Annals of the rheumatic diseases, 2017. **76**(8): p. 1327-1339.
121. Tashkin, D.P., et al., *Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease*. New England Journal of Medicine, 2006. **354**(25): p. 2655-2666.
122. Tashkin, D.P., et al., *Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial*. The lancet Respiratory medicine, 2016. **4**(9): p. 708-719.
123. Raghu, G., et al., *Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2023(ja).
124. Saunders, P., et al., *Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial*. Trials, 2017. **18**: p. 1-11.
125. Elhai, M., et al., *Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study*. Annals of the rheumatic diseases, 2019. **78**(7): p. 979-987.
126. Mankikian, J., et al., *Rituximab and mycophenolate mofetil combination in patients with interstitial lung disease (EVER-ILD): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial*. European Respiratory Journal, 2023. **61**(6).
127. Khanna, D., et al., *Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial*. The lancet, 2016. **387**(10038): p. 2630-2640.
128. Khanna, D., et al., *Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. The Lancet Respiratory Medicine, 2020. **8**(10): p. 963-974.
129. Martín-López, M. and P.E. Carreira, *The Impact of Progressive Pulmonary Fibrosis in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease*. Journal of Clinical Medicine, 2023. **12**(20): p. 6680.
130. Distler, O., et al., *Nintedanib for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*. New England Journal of Medicine, 2019. **380**(26): p. 2518-2528.

131. Flaherty, K.R., et al., *Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases*. New England Journal of Medicine, 2019. **381**(18): p. 1718-1727.
132. Burt, R.K., et al., *Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial*. The Lancet, 2011. **378**(9790): p. 498-506.
133. Van Laar, J.M., et al., *Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial*. Jama, 2014. **311**(24): p. 2490-2498.
134. Yusef, R.D., et al., *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-third adult lung and heart–lung transplant report—2016; focus theme: primary diagnostic indications for transplant*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2016. **35**(10): p. 1170-1184.
135. Hadjiliadis, D., et al., *Gastroesophageal reflux disease in lung transplant recipients*. Clinical transplantation, 2003. **17**(4): p. 363-368.
136. Waxman, A., et al., *Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease*. New England Journal of Medicine, 2021. **384**(4): p. 325-334.
137. Galiè, N., et al., *Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension*. New England Journal of Medicine, 2015. **373**(9): p. 834-844.
138. Hoeper, M.M., et al., *Phase 3 trial of sotatercept for treatment of pulmonary arterial hypertension*. New England Journal of Medicine, 2023. **388**(16): p. 1478-1490.
139. Humbert, M., et al., *Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension: PULSAR open-label extension*. European Respiratory Journal, 2023. **61**(1).
140. Leard, L.E., et al., *Consensus document for the selection of lung transplant candidates: an update from the International Society for Heart and Lung Transplantation*. The Journal of Heart and Lung Transplantation, 2021. **40**(11): p. 1349-1379.
141. Uriarte, M.H., C. Larrarte, and L.B. Rey, *Scleroderma renal crisis debut with thrombotic microangiopathy: a successful case treated with eculizumab*. Case Reports in Nephrology, 2018. **2018**.
142. Clements, P., *Management of musculoskeletal involvement in systemic sclerosis*. Current treatment options in rheumatology, 2016. **2**: p. 61-68.
143. Karalilova, R.V., et al., *Tofacitinib in the treatment of skin and musculoskeletal involvement in patients with systemic sclerosis, evaluated by ultrasound*. Rheumatology International, 2021. **41**(10): p. 1743-1753.
144. Hussein, H., et al., *The effect of male sex on survival in systemic sclerosis*. The Journal of rheumatology, 2014. **41**(11): p. 2193-2200.
145. Hui, M., et al., *Prediction of progressive fibrosing interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: insight from the CRDC cohort study*. RMD open, 2024. **10**(1): p. e003715.
146. Bauer, P.R., et al., *Influence of interstitial lung disease on outcome in systemic sclerosis: a population-based historical cohort study*. Chest, 2013. **144**(2): p. 571-577.
147. Aydi, Z., et al., *Epidemiological, clinical and evolutionary peculiarities of interstitial lung disease in systemic sclerosis*. Revue de Pneumologie Clinique, 2015. **72**(2): p. 122-128.
148. Wielosz, E., M. Dryglewska, and M. Majdan, *Serological profile of patients with systemic sclerosis*. Advances in Hygiene and Experimental Medicine, 2014. **68**: p. 987-991.
149. Ho, K.T. and J.D. Reveille, *The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma*. Arthritis Res Ther, 2003. **5**: p. 1-14.

150. Ghuman, A., et al., *Prognostic and predictive markers of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in a clinical trial and long-term observational cohort*. Rheumatology, 2024. **63**(2): p. 472-481.
151. Arandia, N.I., et al., *Influence of antibody profile in clinical features and prognosis in a cohort of Spanish patients with systemic sclerosis*. Clin Exp Rheumatol, 2017. **35**(Suppl 106): p. 98-105.
152. Guillen-Del Castillo, A., et al. *Good outcome of interstitial lung disease in patients with scleroderma associated to anti-PM/Scl antibody*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2014. Elsevier.
153. Rubio-Rivas, M., et al., *First clinical symptom as a prognostic factor in systemic sclerosis: results of a retrospective nationwide cohort study*. Clinical rheumatology, 2018. **37**: p. 999-1009.
154. Fairley, J.L., et al., *Clinical characteristics and survival of pulmonary arterial hypertension with or without interstitial lung disease in systemic sclerosis*. Arthritis Research & Therapy, 2023. **25**(1): p. 77.
155. Wangkaew, S., et al., *Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study*. Modern rheumatology, 2016. **26**(4): p. 588-593.
156. Demir, N., et al., *Pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis relation: a single centre experience*. Heart, Lung and Circulation, 2014. **23**(7): p. 667-673.
157. Mayes, M.D., et al., *Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population*. Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 2003. **48**(8): p. 2246-2255.
158. Le Gouellec, N., et al., *Predictors of lung function test severity and outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*. PLoS One, 2017. **12**(8): p. e0181692.
159. Goh, N.S., et al., *Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis*. Arthritis & rheumatology, 2017. **69**(8): p. 1670-1678.
160. Takei, R., et al., *Radiographic fibrosis score predicts survival in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*. Respiriology, 2018. **23**(4): p. 385-391.
161. Goh, N.S., et al., *Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2008. **177**(11): p. 1248-1254.
162. Distler, O., et al., *Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease*. European Respiratory Journal, 2020. **55**(5).
163. Volkmann, E.R. and A. Fischer, *Update on morbidity and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease*. Journal of scleroderma and related disorders, 2021. **6**(1): p. 11-20.
164. Jang, H.J., et al., *Characteristics and risk factors of mortality in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*. Annals of Medicine, 2023. **55**(1): p. 663-671.
165. Pope, J.E., et al., *Systemic sclerosis and associated interstitial lung disease in Ontario, Canada: an examination of prevalence and survival over 10 years*. The Journal of Rheumatology, 2021. **48**(9): p. 1427-1434.
166. Pokeerbux, M., et al., *Survival and prognosis factors in systemic sclerosis: data of a French multicenter cohort, systematic review, and meta-analysis of the literature*. Arthritis research & therapy, 2019. **21**: p. 1-12.
167. Su, R., et al., *An analysis of connective tissue disease-associated interstitial lung disease at a US Tertiary Care Center: better survival in patients with systemic sclerosis*. The Journal of rheumatology, 2011. **38**(4): p. 693-701.

168. Campochiaro, C., et al., *Sex influence on outcomes of patients with systemic sclerosis–associated interstitial lung disease: a EUSTAR database analysis*. Rheumatology, 2023. **62**(7): p. 2483-2491.
169. Launay, D., et al., *Clinical characteristics and survival in systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease*. Chest, 2011. **140**(4): p. 1016-1024.
170. Guillén-Del-Castillo, A., et al., *Impact of interstitial lung disease on the survival of systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension*. Scientific reports, 2022. **12**(1): p. 5289.
171. Okamoto, M., et al., *A retrospective cohort study of outcome in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease*. Respiratory investigation, 2016. **54**(6): p. 445-453.
172. Raghu, G., et al., *Treatment of systemic sclerosis–associated interstitial lung disease: evidence-based recommendations. An official American Thoracic Society clinical practice guideline*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2024. **209**(2): p. 137-152.

