

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK SKLEROZ TANILI HASTALARDA
İTERSTİSYEL AKCİĞER TUTULUMUNUN KLİNİK
PARAMETRELERLE
ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SILA KALENDER

İZMİR-2023

T.C
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK SKLEROZ TANILI HASTALARDA
İTERSTİSYEL AKCİĞER TUTULUMUNUN KLİNİK
PARAMETRELERLE
ANALİZİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. SILA KALENDER

Danışman Öğretim Üyesi

PROF. DR. A. MERİH BİRLİK

İÇİNDEKİLER

TABLolar LİSTESİ.....	i
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Tanım.....	2
2.2 Epidemiyoloji	2
2.3 Etiyogenez	3
2.3.1 Genetik faktörler	3
2.3.2 Kimyasallar	3
2.3.3 Enfeksiyon.....	4
2.3.4 Neoplazi	4
2.3.5 Mikrokimerizm	4
2.4 Patogenez.....	5
2.4.1 Vaskülopati	5
2.4.2 Fibrozis.....	6
2.4.3 Otoimmünite	6
2.5 Sistemik Sklerozda Sınıflandırma Kriterleri	7
2.6 Sistemik Skleroz Sınıflaması.....	9
2.7 Klinik bulgular.....	10
2.7.1 Cilt bulguları	10
2.7.2 İntertisyel Akciğer Hastalığı	11
2.7.3 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon	14

2.7.4 Renal tutulum	15
2.7.5 Kardiyak tutulum	16
2.7.6 Gastrointestinal tutulum	16
2.7.7 Kas tutulumu	17
2.7.8 Eklem tutulumu	18
2.8 Tedavi	18
2.9 Malignite	19
2.10 Mortalite ve Sağkalım	20
2.11 Modifiye Rodnan Cilt Skoru (mRSS)	20
3.GEREÇ VE YÖNTEM	22
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	55
6.SONUÇ	60
7.KAYNAKÇA	61

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Sistemik sklerozda otoantikorlar

Tablo 2. 2013 ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri

Tablo 3. Sistemik sklerozda alt gruplar ve özellikleri

Tablo 4. HRCT skörlama sistemi

Tablo 5. Tüm kohorttaki hastaların demografik özellikleri

Tablo 6. Tüm kohorttaki hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Tablo 7. Tüm kohorttaki hastalarda kullanılan tedaviler

Tablo 8. Tüm kohorttaki hastaların ilk ve son SFT değeri ve HRCT skörlarının karşılaştırılması

Tablo 9: Mortalite gözlenen hastaların ilk ve son SFT değeri ve HRCT skörlarının karşılaştırılması

Tablo 10: Mortalite gözlenmeyen hastaların ilk ve son SFT değeri ve HRCT skörlarının karşılaştırılması

Tablo 11: Yıllık HRCT skörlundaki değışimin mortaliteyi öngörme gücünün değeriendirmesi

Tablo 12: Toplam HRCT skörlunda yıllık 0,39 artış olan ve olmayan hastalar için mortalite ve sağ kalım değeriendirmesi

Tablo 13: HRCT skörlundaki yıllık değışim (cut-off 0,39) risk gruplarında genel sağkalım sürelerinin değeriendirilmesi (Kaplan Meier analiz)

Tablo 14: Toplam HRCT skörlunda yıllık en az 1 puan artış olan ve olmayan hastalar için mortalite ve sağ kalım değeriendirmesi

Tablo 15: HRCT skörlundaki yıllık değışim (en az 1 puan) risk gruplarında genel sağkalım sürelerinin değeriendirilmesi (Kaplan Meier analiz)

Tablo 16. Toplam HRCT skörlunda yıllık en az 2 puan artış olan ve olmayan hastalar için mortalite ve sağ kalım değeriendirmesi

Tablo 17: HRCT skorundaki yıllık değişim (en az 2 puan) risk gruplarında genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analiz)

Tablo 18: Yıllık FVC ml değerindeki değişimin mortaliteyi öngörme gücünün değerlendirmesi

Tablo 19: FVC ml yıllık 77,6 ml azalma olan ve olmayan hastalar için mortalite ve sağ kalım değerlendirmesi

Tablo 20: FVC ml değerindeki yıllık değişim (77,6 ml azalma) risk gruplarında genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analiz)

Tablo 21: Progresyon gruplarında mortalite oranlarının değerlendirilmesi

Tablo 22: Progresyon gruplarının genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Sistemik skleroz ile ilişkili organ komplikasyonları ve kardinal komplikasyonun sınıflandırılması.

Şekil 2. Modifiye Rodnan Cilt Skoru (mRSS) 17 farklı alanda değerlendirilmesi, mRSS'yi yakalamak için vaka raporu formu.

Şekil 3. Yıllık HRCT skorundaki değişimin mortalite için öngörü gücünün değerlendirilmesi

Şekil 4. HRCT skorundaki yıllık değişim (cut-off 0,39) risk gruplarında genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analiz)

Şekil 5. Toplam HRCT skorundaki yıllık değişim (en az 1 puan) risk gruplarında genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analiz).

Şekil 6. Toplam HRCT skorundaki yıllık değişim (en az 2 puan) risk gruplarında genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analiz).

Şekil 7. Yıllık FVC ml değerindeki değişimin mortalite için öngörü gücünün değerlendirilmesi

Şekil 8. FVC ml prognoz gruplarında genel sağkalım süresinin değerlendirilmesi (Kaplan-Meier analiz)

Şekil 9. Progresyon gruplarında genel sağkalım değerlendirmesi (Kaplan Meier analiz)

KISALTMALAR

6DYT	Altı dakika yürüme testi
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ACR	American College of Rheumatology
ANA	Anti-nükleer antikor
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C-reaktif protein
CYC	Siklofosfamid
DHP	Dihidropiridin
DLCO	Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
DKSSk	Diffüz kutanöz sistemik skleroz
EBV	Epstein-Barr virüsü
EF	Ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
ESM	Ekstraselüler matriks
EULAR	European League Against Rheumatism
FVC	Zorlu vital kapasite
GA	Güven aralığı
GC	Glukokortikoid
GİS	Gastrointestinal sistem
HRCT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
IL	Interlökin
İAH	İnterstisyel akciğer hastalığı
İS	İmmunsupresif

max maksimum

MI Miyokart infarktüsü

min minimum

MMF Mikofenolat mofetil

mRSS Modifiye Rodnan Deri Skoru

NPV Negatif prediktif değer

NSİP Nonspesifik interstisyel pnömoni

n katılımcı sayısı

ort ortalama

oPAB ortalama Pulmoner arter basıncı

PAH Pulmoner arteriyel hipertansiyon

PDGF Platelet Kökenli Büyüme Faktörü

PKUB Pulmoner kapiller uç basıncı

PPV Pozitif prediktif değer

pro-BNP pro-B tipi natriüretik peptid

PVR Pulmoner vasküler direnç

RA Romatoid Artrit

Scl-70 Anti-topoizomeraz I

SD standart sapma

SFT Solunum fonksiyon testi

SKSSk sınırlı kutanöz sistemik skleroz

SLE Sistemik Lupus Eritematozus

SMR Standardize mortalite oranı

SRK Sistemik sklerozda renal kriz

SSk Sistemik skleroz

SSk-İAH: Sistemik sklerozla ilişkili interstisyel akciğer hastalığı

TGF- β Transforming growth factor beta

TNF- α Tümör Nekroz Faktörü- α

TÜİK Türkiye İstatistik Kurumu

UIP Olağan interstisyel pnömoni

WSPH Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu

WU Wood ünitesi



TEŞEKKÜR

Tez yapım sürecimde değerli vaktini ayıran, her türlü tecrübesini ve bilgilerini sabırla paylaşan tez danışman hocam çok değerli Prof. Dr. Merih Birlik başta olmak üzere, her zaman bana yol gösteren çok sevgili ablam Uzm. Dr. Tuba Demirci Yıldırım'a, tezimin istatistiksel analizine katkıları için Dr. Öğretim Üyesi Bora İrer' e, yaşamım boyunca her zaman yanımda olan, her konuda desteklerini hissettiren sevgili annem, babam ve abime ve sevgili arkadaşım Dr. Deniz Başçılar' a teşekkür ederim.

Dr. Sıla Kalender

İzmir,2023

**SİSTEMİK SKLEROZ TANILI HASTALARDA İNTERSTİSYEL AKCİĞER
TUTULUMUNUN KLİNİK PARAMETRELERLE
ANALİZİ
ÖZET**

Amaç: Çalışmamızda, sistemik sklerozda (SSk) interstisyel akciğer hastalığı (İAH) tutulumunun prognozunu öngördürücü pratik bir skorlama sistemi geliştirmeyi ve skorlama sisteminin sağ kalımı öngörmedeki etkinliğini test etmeyi amaçladık.

Method: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde 2006-2021 yılları arasındaki SSk tanısı ile takip edilen 18 yaş üzeri 323 hastadan dahil edilme kriterlerini karşılayan 100 hasta çalışmaya alındı. Hastaların ilk ve son yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) ve bu HRCT tarihlerinde yapılan solunum fonksiyon testi (SFT) sonuçları değerlendirildi. Deneyimli romatolog ve romatoloji öğretim görevlisi ile HRCT'de sağ ve sol akciğer, anatomik bölgeler ile zonlara ayrıldı. Literatürdeki HRCT skorlama sistemleri referans alınarak puanlama yapıldı, hastaların takip süresi (yıl) kaydedildi. Elde edilen HRCT ve FVC yıllık değişim skorlarının mortalite ve progresyon üzerine öngörme gücü araştırıldı.

Bulgular: Çalışmamızda 100 (91 kadın, 9 erkek) hastanın verileri değerlendirildi. Hastaların ortalama takip süresi 113,5 aydı (min-max: 17,0-196,0). Yıllık HRCT skorundaki değişim hesaplandı ($HRCT \text{ skor yıllık değişim} = \frac{\text{son HRCT toplam skor} - \text{ilk HRCT toplam skor}}{\text{son HRCT tarih} - \text{ilk HRCT tarih}} \text{ yıl}$). ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,699 (%95 GA 0,567-0,867) ($p=0,006$), Youden index değeri kullanılarak mortalite riskinin artışında yıllık HRCT skor değişimi için cut-off değer 0,39 hesaplandı. HRCT skorunda yıllık 0,39'dan fazla artış olan hastalarda mortalite riski, olmayanlara göre 4,4 kat (%95 GA 1,7-11,2) daha fazla saptandı. Hastalar cut-off değer 1 puan ($HR=10,8$ %95 GA 3,5-33,1 $p<0,001$) ve 2 puan ($HR=13,7$ %95 GA 4,1-46,1 $p<0,001$) alınarak değerlendirildiğinde skor arttıkça mortalite riskinin arttığı görüldü. FVC ml değerindeki yıllık değişimin mortalite için öngörü değeri ROC analizi yöntemi ile değerlendirildi. Yıllık FVC ml değerindeki hesaplandı. ($FVC \text{ ml değeri yıllık değişim} = \frac{\text{son SFT-FVC ml değeri} - \text{ilk SFT-FVC ml değeri}}{\text{son HRCT tarih} - \text{ilk HRCT tarih}} \text{ yıl}$). ROC analizinde eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,652 (%95 GA 0,502-0,802) ($p=0,040$), Youden index değeri yıllık FVC ml değişimi için cut-off değer 77,6 ml olarak hesaplandı. FVC ml yıllık azalma miktarı 77,6 ml'den fazla olan hastalarda mortalite oranı, olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti (sırasıyla %44,4 vs %13,4, $p=0,006$). Hastalar yıllık HRCT skor değişimleri ve FVC ml değişimlerine göre dört

gruba ayrıldı. Mortalite oranı en yüksek grup (%71,4) yıllık HRCT skor değişiminde artış ve yıllık FVC ml değerindeki azalış olan hastalardı. ($p<0,001$)

Sonuç: SSk-İAH'li hastalarında geliştirdiğimiz yıllık HRCT toplam skorundaki değişim hastalığın progresyonunun takibinde, mortaliteyi öngörmede ve genel sağ kalım süreleri üzerine etkili bir parametredir. FVC ml ve yıllık HRCT toplam skoru birlikte kullanıldığında progresyon gözlenen SSk-İAH'li hastaların mortalite oranları daha yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz, interstisyel akciğer hastalığı, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, solunum fonksiyon testi, zorlu vital kapasite



CLINICAL PARAMETERS OF INTERSTITIAL LUNG INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS ANALYSIS

ABSTRACT:

Objective: In this study, we aimed to develop a practical scoring system that predicts the prognosis of interstitial lung disease (ILD) involvement in systemic sclerosis (SSc) and to test the effectiveness of the scoring system in predicting survival.

Methods: One hundred patients who met the inclusion criteria among 323 patients over 18 years of age diagnosed with SSc and followed between 2006 and 2021 at the Department of Rheumatology, Dokuz Eylul Un.iversity Faculty of Medicine Hospital, were included in the study. The initial and last high-resolution computed tomography (HRCT) and pulmonary function test (PFT) results obtained on these HRCT dates were evaluated. An Experienced rheumatologist and a professor rheumatologist divided the HRCT into right and left lungs, anatomical regions, and zones. Scoring was performed based on HRCT scoring systems from the literature, and the patients' follow-up duration (in years) was recorded. The predictive power of the obtained HRCT and FVC annual change scores on mortality and progression was investigated.

Results: The data of 100 patients (91 females, 9 males) were evaluated in our study. The median follow-up period for the patients was 113.5 months (min-max: 17.0-196.0). The annual change in HRCT score was calculated as (HRCT total score at last HRCT - HRCT total score at initial HRCT) / (last HRCT date - initial HRCT date) year. The area under the curve (AUC) value in the ROC analysis was 0.699 (95% CI 0.567-0.867) (p=0.006). Using the Youden index, a cut-off value of 0.39 for the annual change in HRCT score was calculated to increase the risk of mortality. The mortality risk was 4.4 times higher (95% CI 1.7-11.2) in patients with an annual HRCT score increase of more than 0.39 compared to those without an increase. When patients were evaluated using a cut-off value of 1 point (HR=10.8, 95% CI 3.5-33.1, p<0.001) and 2 points (HR=13.7, 95% CI 4.1-46.1, p<0.001), it was observed that as the score increased, the risk of mortality also increased. The predictive value of the annual change in FVC ml value for mortality was evaluated using the ROC analysis. The AUC value was 0.652 (95% CI 0.502-0.802) (p=0.040), and the Youden index value for the annual change in FVC ml was calculated as a cut-off value of 77.6 ml. The mortality rate was statistically significantly higher in patients with an annual FVC ml decrease of more than 77.6 ml compared to those without a decrease (44.4% vs. 13.4% respectively, p=0.006). Patients were divided into four groups based on annual HRCT score changes and annual FVC ml changes. The group with the highest mortality rate (71.4%) consisted of patients with an increase in annual HRCT score and a decrease in annual FVC ml (p<0.001).

Conclusion: The annual change in HRCT total score that we developed in SSc-ILD patients is an effective parameter for follow-up disease progression, predicting mortality, and overall

survival. When used together with FVC ml and the annual HRCT total score, it indicates higher mortality rates in SSc-ILD patients with observed progression.

Keywords: Systemic sclerosis, interstitial lung disease, high-resolution computed tomography, pulmonary function test, forced vital capacity.



1.GİRİŞ-AMAC

Sistemik skleroz (SSk), cilt ve iç organlarda fibrozis ve vaskülopati ile karakterize, immün sistem aracılı romatolojik bir hastalıktır¹. Genel popülasyonda SSk insidansı 8-56/1.000.000 iken, prevalansı 38-341/1.000.000 vaka arasında değişmektedir². SSk'li hastaların çoğunu kadınlar oluşturmaktadır. Kadınlarda, erkeklere kıyasla hastalık daha erken yaşlarda başlar. Vakaların çoğunun yaşı 30-50 yaşları arasında olmasına rağmen, tanı 20 yaş öncesi veya 75 yaş sonrasında da konulabilmektedir³.

Sistemik sklerozdan şüphelenildiğinde, kesin tanı konabilmesi için hastalar değerlendirilmelidir. Klinik olarak hastaya tanı konulduktan sonra sınıflandırma kriterlerinin karşılanıp karşılanmadığı değerlendirmek için ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) 2013 sınıflandırma kriterleri kullanılır. Bu kriterler sınıflandırma amacıyla tanımlandığı için sistemik skleroz tanısı konan tüm hastalar bunları karşılamayabilir⁴.

Sistemik skleroz nadir görülmekle birlikte yüksek morbidite ve mortaliteye sahiptir. Tanıdan itibaren kümülatif sağ kalım 5 ve 10 yılda sırasıyla %74.9 ve %62.5 olarak tahmin edilmektedir⁵. Sistemik skleroz hem kadınları hem de erkekleri etkiler, ancak kadınlarda erkeklere göre neredeyse altı kat daha sık görülür. SSk'de kötü prognostik faktörler, erkek cinsiyet, diffüz deri sklerozu, tanı sırasında ileri yaş ve bozulmuş böbrek fonksiyonu olarak tanımlanmıştır⁶. Ölümlerin büyük kısmını hastalık ilişkili nedenler, özellikle pulmoner fibrozis, pulmoner hipertansiyon, aritmi, dekompanse kalp yetmezliği gibi nedenler oluşturmaktadır. SSk ilişkisiz ölümlerin nedenlerini ise çoğunlukla malignite, enfeksiyon ve kardiyovasküler hastalıklar oluşturmaktadır⁷.

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), SSk'de erken mortalite ile ilişkili yaygın bir hastalık komplikasyonudur. İAH gelişimi veya ilerlemesi herhangi bir zamanda ortaya çıkabileceğinden, hastaların özellikle tanıdan sonraki ilk birkaç yıl içinde düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir⁸.

Türkiye'de SSk'li hastalarda interstisyel akciğer tutulumun klinik parametrelerle analizi üzerine kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Biz, bu çalışmada SSk tanılı hasta kohortumuzdaki interstisyel akciğer hastalığı sıklığını ve prognozuna etki eden faktörleri belirleyerek İAH'yi erken saptayabilmek ve tedavinin gecikmesini önleyerek hastalığın seyrini iyileştirebilmek için bazı klinik parametreler ve ilişkili özellikleri değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

Sistemik skleroz, cilt ve viseral fibrozis, vasküler hiper reaktivite ve obliteratif vaskülopati ile karakterize, nadir görülen bir bağ dokusu hastalığıdır.

2.2 Epidemiyoloji

Sistemik skleroz (SSk), vaskülopati, Raynaud fenomeni, immün disfonksiyon ve cilt ve iç organların fibrozu dahil olmak üzere birçok bulgusu olan bir otoimmün hastalıktır⁹. Nadir görülür ve prevalansı 100.000'de 3-24 arasındadır¹⁰. Yıllık SSk insidansının 100.000 yetişkin başına 0.6-5.6 arasında ve prevalansın 100.000 yetişkin başına 7.2-44.3 arasında olduğu tahmin edilmekle birlikte kadınlar erkeklerden 3.8-15 kat daha sık etkilenir. Genellikle tanı 33.5-59.8 yaşları arasındadır¹¹.

Birleşik Krallıkta SSk epidemiyolojisini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada genel insidans 100.000 kişi-yıl başına 2.02 (%95 GA: 1.87-2.17), kadın erkek oranı 5.8:1 olarak bulunmuştur. 100.000 kişi başına yıllık insidans oranı, kadınlarda 3.36 (%95 GA: 3.09–3.64) ve erkeklerde 0.61 (%95 GA: 0.49–0.74) olup SSk'nin yaş ve cinsiyete göre standardize edilmiş insidans oranı, 100.000 kişi-yıl başına 1.72 vaka olarak saptanmıştır. Ortalama tanı yaşı 59.1 yıl (SD 13,3) ve erkekler (59,6 yıl) ve kadınlar (59,1 yıl) arasında benzer olmakla birlikte SSk insidansı, hem erkek (100.000 kişi-yıl başına 1.36 vaka, %95 GA: 1.01-1.81) hem de kadınlar (100.000 kişi-yıl başına 7.06 vaka, %95 GA: 6.25-7.95) için 60-79 yaşlarındaki bireyler arasında en yüksek olarak bulunmuştur¹².

Coğrafi bölgelere göre SSk epidemiyolojisi değerlendirildiğinde; en düşük sıklığın görüldüğü Asya'da prevalans 100.000'de 6.8 (%95 GA: 5.7-8.1) ve insidans 100.000'de 0,9 (%95 GA: 0.7-1.3) iken, en yüksek hastalık prevalansının görüldüğü Kuzey Amerika'da prevalans 100.000'de 25.9 (%95 GA: 21.5-31.2) ve insidans 100.000'de 2.0 (%95 GA:1.1-3.7) olarak bulunmuştur¹³.

Türkiye'de yapılan çalışmalara bakıldığında ülkenin kuzeybatısında bulunan 18.771 nüfuslu Havsa ilçesinde yapılan bir çalışmada ACR 1980 kriterlerine göre SSk tanısı alan hastaların prevalansı kadınlarda %0.022 (%95 GA: 0.019-0.025), her iki cinsiyette ise %0.011 (95% CI: 0.009- 0.012) olarak saptanmıştır¹⁴.

SSk, bağ dokusu hastalıklarının içinde en yüksek ölüm oranlarına sahip hastalıklardan biridir¹⁵. Bununla birlikte, viseral tutulumunun erken tespiti ve hastalığın yönetimindeki gelişmeler ile yaşam sürelerinde iyileşme söz konusudur. 5 yıllık sağ kalım, diffüz kutanöz sistemik sklerozda (DKSSk) %84 ve sınırlı kutanöz sistemik sklerozda (SKSSk) %93-96 saptanmış ve sağ kalım oranlarındaki iyileşme ortaya konmuştur¹⁶. Hastalığa bağlı ölümlerin en önemli nedenleri interstisyel akciğer hastalığı, pulmoner arter hipertansiyonu (PAH), renal ve kardiyak tutulumudur. Kötü prognostik faktörler; ileri yaş, erkek cinsiyet, DKSSk alt tipi, kardiyak, renal, pulmoner, vasküler organ belirtilerinin varlığı, dijital ülserler ve eklem tutulumunu içerir¹⁷.

2.3 Etiyogenez

Sistemik skleroza yatkınlığın altında yatan olaylar muhtemelen hem genetik hem de çevresel faktörleri (kimyasallar, enfeksiyon, neoplazi, mikrokimerizm gibi) içerir. Erken sistemik sklerozun ana özellikleri mikrovasküler disfonksiyon ve otoimmün sebepler olduğu ve etkilenen doku mimarisinin fibrozis nedeniyle bozulması, fibroblastların aşırı sentezlenmesi ve kolajen tip I dahil olmak üzere hücre dışı matris (ECM) proteinlerinin birikmesiyle yönetildiği düşünülmektedir¹⁸.

2.3.1 Genetik faktörler

Aile öyküsü olan hastalarda SSk insidansı genel popülasyona göre daha yüksektir ve pozitif bir aile öyküsü, riski kardeşlerde 15-19 kat ve birinci derece akrabalarda 13-15 kat artırır¹⁹. 2010 yılında yapılan bir çalışmada hastaların birinci derece akrabalarında SSk geliştirme riskinin 3.07 (%95 güven aralığı [GA], 1.25-7.57) ve üçüncü derece akrabalarda 2.14 (%95 GA, 1.25-7.57) kat fazla olduğu bulundu. Ayrıca, birinci derece akrabaların; bağırsak, akciğer hastalığı, Raynaud fenomeni ve diğer otoimmün hastalıklara da yatkın olduğu saptandı²⁰.

2.3.2 Kimyasallar

SSk başlangıcı ile kristal silika ve diğer organik çözücülere (beyaz ispirto, aromatik çözücüler, klorlu çözücüler, trikloroetilen ve ketonlar) mesleki maruziyet arasında belirgin bir ilişki bulunmuştur. Ayrıca silika ve organik çözücülere yüksek kümülatif maruziyetin SSk riskini güçlü bir şekilde arttığı görülmektedir²¹.

2.3.3 Enfeksiyon

Enfeksiyonlar, SSk patogeneğinde rol oynamakla suçlanmıştır. Endotelial hücre hasarı, moleküler taklit ve kendi kendine reaktif antikorlar dahil olmak üzere çeşitli enfeksiyon mekanizmaları öne sürülmüştür.

Parvovirüsün B19'un SSk'ya neden olan bir ajan olduğu tahmin edilmektedir; serum parvovirus B19 viremiği sağlıklı deneklere kıyasla SSk hastalarında daha sık tespit edilmiştir (%4'e karşı %0,6)²². SSk hastalarının %57' sinin kemik iliği biyopsi örneklerinde parvovirüs varlığı tespit edilmiştir. Bu durum da kemik iliğinin parvovirüs B19 virüsünün SSk dokularına yayıldığı bir rezervuarı temsil edebileceğini düşündürmektedir²³.

Sitomegalovirüs (CMV) endotelial ve monosit/makrofaj hücrelerini enfekte etme yeteneği ve fibrojenik sitokinlerin upregülasyonu ve immün düzensizliğin indüklenmesi yoluyla SSk başlangıcında bir rol oynayabilir. SSk'nin akut bir viral enfeksiyon atağından kısa bir süre sonra başlaması, CMV'nin SSk için olası bir tetikleyici olduğunu düşündürmektedir²⁴.

Sağlıklı deneklere kıyasla SSk hastalarında H. pylori prevalansının arttığı bildirilmiştir²⁵. Yapılan bir çalışmada 42 SSk hastasında, H. pylori enfeksiyonunun, özellikle daha yüksek Rodnan skoru değerleri ve SSk aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur²⁶.

2.3.4 Neoplazi

Malignitenin sistemik skleroz tanısı konan hastaların %3.6-10.7'sinde sistemik skleroz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Sistemik skleroz tanısı, malignite tanısından önce, eş zamanlı veya sonra ortaya çıkabilir. Akciğer kanseri, sistemik sklerozlu hastalarda en sık görülen kanser türüdür ve bunu meme kanseri izlemektedir. Sistemik sklerozlu hastalarda malignite gelişimi için risk faktörleri kadın cinsiyet, ileri yaş ve diffüz sistemik sklerozdur²⁷.

2.3.5 Mikrokimerizm

Fetomaternal mikrokimerizm, semi-allojenik fetal hücrelerin anneye transplasental geçişi veya tam tersi olarak semi-allojenik maternal hücrelerin fetüse geçişiyle SSk'deki otoimmüniteyi tetikleyebildiği düşünülmektedir²⁸.

2.4 Patogenez

Hastalık patogenezi, endotelial hücre disfonksiyonu ile erken mikrovasküler değişiklikleri ve ardından bunların miyofibroblastlara geçişlerini destekleyen mekanizmaların aktivasyonunu içerir. Spesifik/fonksiyonel otoantikor üretimi ile doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığı içeren karmaşık bir otoimmün yanıt, hastalığı karakterize eder. Progresif fibrozis ve iskemi, geri dönüşü olmayan hasar ile sonuçlanan deri ve iç organ tutulumlarını içerir. Dolaşımdaki progenitör hücreler (monositler, fibrositler), büyüme faktörleri ve sitokinler birlikte hastalık yayılmasında rol oynar.

SSk-İAH'nin patogenezi tam olarak anlaşılamamış olup endotel disfonksiyonu, erken inflammatuar özellikler ve aktive edilmiş miyofibroblastlar tarafından üretilen ekstraselüler matriks (ESM) bileşenlerinin aşırı birikmesi gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir²⁹. ESM birikintileri, pulmoner hacim ve kapasitede azalma ile akciğer dokusunun sertliğinde artışa neden olur. Bu patojenik olaylar, gaz değişiminde bozulmanın yanı sıra spirometri ile tespit edilen kısıtlayıcı bir ventilasyon kusuruna yol açabilir; bazı hastalar yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) hastalık kanıtına rağmen asemptomatik kalabilirken, şiddetli ve ilerleyen hastalığın sonucunda nefes darlığı ve ölüm görülebilir³⁰.

Tetikleyici faktörler, miyofibroblast aktivasyonunu uyaran profibrotik ve proinflammatuar mediatörler üretebilen anormal doğal ve adaptif bağışıklık tarafından desteklenebilen epitelyal ve endotelial hasara yol açar. IL-13 ve IL-4 üretimi yoluyla, Th2 lenfositleri fibroblastlar üzerinde doğrudan bir etkiye sahiptir ve özellikle yüksek seviyelerde transforming growth factor β (TGF- β), platelet kökenli büyüme faktörü (PDGF) üreten profibrotik makrofajların uyarılmasına neden olur³¹. Akut faz reaktanları ve özellikle de B hücreleri, proinflammatuar makrofajlar ve miyofibroblastlar tarafından üretilen IL-6'nın SSk-İAH'nin patogenezinde önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir³².

2.4.1 Vaskülopati

Erken vasküler yaralanma, öncelikle küçük ve orta büyüklükteki arterleri ve arteriyolları etkiler. İlk vasküler endotel hasarına virüsler veya diğer enfeksiyöz ajanlar, oksijen radikalleri, dolaşımdaki sitotoksik faktörler, kompleman aktivasyonu veya otoantikorlar neden olabilir. Endotel hücre hasarı ve apoptoz, endotel kaynaklı vazodilatör (nitrik oksit ve prostasiklin) ve vazokonstriktör (endotelin-1) moleküllerinin dengesinin değişmesine, vasküler geçirgenliğe ve transendotelial lökosit adezyon moleküllerinin artması ile sonuçlanır. Trombositlerin artan

reaktivitesi, intravasküler pıhtılaşmanın aktivasyonu, kusurlu fibrinoliz ve ortaya çıkan tromboz, vasküler fonksiyonu daha da kötüleştirir. Küçük kan damarları, bazal membranın kalınlaşması ve ikilenmesi ile intimal hiperplazi gösterir. Vasküler ortamda myointimal hücreler çoğalırken adventisyal tabakalarda fibrozis gelişir; net sonuç kılcal damarların, arteriyollerin ve hatta büyük damarların obliterasyonu, bozulmuş kan akışı ve yaygın doku iskemisidir. Tekrarlayan iskemi-reperfüzyon, endotelyuma daha fazla zarar veren reaktif oksijen türlerinin oluşumu ile ilişkilidir³³.

2.4.2 Fibrozis

Derinin ve çoklu iç organların fibrozu, sistemik sklerozu diğer romatizmal hastalıklardan ayırır. Fibrozis, yerleşik fibroblastlar ve miyofibroblastlar tarafından hazırlanan kolajen açısından zengin ve sert bir hücre dışı matrisin birikmesi ve normal doku mimarisinin değiştirilmesi ile karakterize edilir. Sistemik sklerozda, aktive miyofibroblastlar; hareketsiz yerleşik fibroblastların in situ aktivasyonu, hasarlı epitelyal hücrelerden, endotelyal hücre perisitlerinden transdiferansiasyon yoluyla veya migrasyon yoluyla hasarlı dokuda birikir³³.

2.4.3 Otoimmünite

Erken hastalıkta, aktive edilmiş T hücreleri, B hücreleri, dendritik hücreler ve monosit-makrofajlar dokularda birikir. Dokulardan sızan CD4+T hücreleri, bilinmeyen antijenlere yanıt olarak T hücre reseptör sayısını artırır. T hücreleri interlökin (IL) salgılanmasında rol oynar. T hücrelerinden salınan IL-4, IL-13 ve IL-21 ve interferon (IFN)- γ TH2'ye farklılaşmayı sağlar. TH2 sitokinleri, TGF- β 'yı indükler. TGF- β Kolajen ve diğer hücre dışı matris moleküllerinin sentezler³⁴.

B hücreleri, sistemik sklerozun hem otoimmün hem de fibrotik patogenezinde rol oynar. Antikor üretimine ek olarak, B hücreleri ayrıca antijen sunar, IL-6 ve diğer profibrotik sitokinleri üretir, T hücrelerinin ve dendritik hücrelerin işlevini düzenler. SSk'li hemen hemen tüm hastalarda saptanan antinükleer antikorlara ek olarak, sistemik sklerozda hastalığa özgü otoantikorlar mevcuttur ve sistemik sklerozda tanısal ve prognostik sürece katkıda bulunurlar³³. (Tablo 1)

Anti-scl 70 antikorları olarak da bilinen anti-topoizomeraz I otoantikorları, SSk hastalarının yaklaşık %20'sinde bulunur ve çoğunlukla diffüz skleroderma ile ilişkilidir. SSk-İAH en çok anti-topoizomeraz I otoantikoru pozitif hastalarda görülür ve %85'in üzerinde pulmoner fibrozis

geliştiği bildirilmiřtir³⁵. Anti-topoizomeraz I titreleri, hem SSk hem de SSk-İAH'da hastalık şiddeti ve aktivitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Buna karşılık, SSk'li hastaların %20-30'unda bulunan anti-sentromer antikorları, dūřuk SSk-İAH prevalansı ile ilişkilidir. Anti-sentromer antikorları pozitifliği lokalize skleroderma ve artmış pulmoner arteriyel hipertansiyon riski ile iliřkilidir³⁶.

Tablo 1: SSk'de otoantikoklar

OTOANTİKOR(SSk'DEKİ SIKLIK)	SSk ALT TİP	KLİNİK
Topoizomeraz-I (%10-40)	Diffüz kutanöz (daha az yaygın olarak sınırlı)	İAH, kalp tutulumu, SSk böbrek krizi; izole PAH nadir
Sentromer (%15-40)	Sınırlı kutanöz	Dijital iskemi, kalsinozis kutis, izole PAH, PBC; şiddetli İAH ve SSk böbrek krizi seyrek
RNA polimeraz III (%4-25)	Diffüz kutanöz	Geniş cilt tutulumu; SSk böbrek krizi, artan kanser riski
U3-RNP/fibrilların (%1-5)	Diffüz kutanöz	PAH, İAH, miyozit
Th/To (1-7%)	Sınırlı kutanöz	İAH, izole PAH
PM/Scl (%0-6)	Sınırlı kutanöz	Kalsinozis, miyozit, artrit
U1-RNP (%5-35)	MCTD	şiddetli PAH, miyozit

İAH = interstisyel akciğer hastalığı; MCTD = karışık bağ dokusu hastalığı; PAH = pulmoner arteriyel hipertansiyon; PBC = birincil biliyer siroz; SSk = sistemik skleroz

2.5. Sistemik Sklerozda Sınıflandırma Kriterleri

SSk tanısı klinik bulgulara, otoantikok profillerine ve ek spesifik araştırmalara dayanarak konulur. SSk'nin yokluğunu veya varlığını kanıtlayan bir teşhis testinin yokluğunda, birkaç sınıflandırma kriteri geliştirilmiştir. Sınıflandırma kriterlerinin amacı, araştırma çalışmalarına, tek tip bir tanım kullanılarak belirlenen hastalığa gerçekten sahip olan hastaları dahil etmek olup bu kriterler teşhis kriterleri ile eş anlamlı deđildir³⁷.

SSk için 1980 ACR sınıflandırma kriterleri, erken SSk ve sınırlı kutanöz SSk için duyarlılıktan yoksun olması nedeniyle ACR ve EULAR ortak komitesi tarafından yürütülen mevcut çalışma, SSk için yeni sınıflandırma kriterleri geliştirmek amacıyla yapılmıştır. Bu sınıflandırmanın amacı hastalığı geç evrede olduğu kadar erken evrede de sınıflandırabilmesi, vasküler, immünolojik ve fibrotik belirtileri içermesi, günlük klinik pratikte de kullanılabilmesidir³⁸. 1980 kriterlerinin geliştirilmesinden bu yana, SSk ile ilişkili otoantikorlara ilişkin bilgiler gelişmiştir. Ek olarak, karakteristik tırnak kıvrımı kılcal değişikliklerinin SSk ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve tırnak kıvrımı kapilleroskopisi yaygın olarak bir tanı aracı olarak kabul edilmektedir³⁹. Bu ilave edilen özellikler sayesinde, 2013 ACR/EULAR kriterlerinin sensitivitesi %91'e ve spesifitesi %92'ye ulaşmıştır³⁸. SSk için tanı kriterleri, EULAR ve ACR tarafından 2013 yılında, bir dizi olası belirti, semptom ve otoantikora dayalı bir puanlama sistemi ile ortaklaşa yayınlanmıştır.

Tablo 2. 2013 ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri

SİSTEMİK SKLEROZ SINIFLANDIRMASI İÇİN ACR/EULAR KRİTERLERİ		
Kriter	Alt kriter	Ağırlık/puan
MCP eklemlerin proksimaline uzanan iki elin parmaklarında deri kalınlaşması (yeterli kriter)	-	9
Parmaklarda deri kalınlaşması	Kabarık parmaklar	2
	Sklerodaktili	4
Parmak ucu lezyonu	Dijital uç ülserleri	2
	Çukur izleri	3
Telenjektaziler	-	2
Anormal tırnak kıvrımlı kılcal damarlar	-	2
Pulmoner arteriyel hipertansiyon	-	2
İnterstisyel akciğer hastalığı	-	2
Raynaud fenomeni	-	3
SSk ile ilgili otoantikorlar	Anti-sentromer, Anti-topoizomeraz I, Anti-RNA polimeraz III	3

* Sistemik skleroz klasifikasyonu için toplam puan 9 ve üzeri olmalıdır.

2.6 Sistemik Skleroz Sınıflaması

Sistemik skleroz vakaları genellikle cilt tutulumunun boyutuna göre iki ana hastalık alt kümesinden biri olarak sınıflandırılabilir. Proksimal tutulumu olanlar diffüz kutanöz sistemik skleroz olarak sınıflandırılırken sınırlı tutulumu olanlar ise (yüz ve boyun tutulumu olan veya olmayan), dirsek veya dizlerin distalindeki uzuvlar, sınırlı kutanöz sistemik skleroz olarak sınıflandırılır. Hastaların az bir kısmında (<%5) klinik özellikler (en yaygın olarak Raynaud fenomeni, dijital ülserler ve pulmoner arteriyel hipertansiyon) ve sistemik skleroza özgü otoantikorlar bulunur ama deri tutulumu yoktur. Bu grup sistemik skleroz ise, sine skleroderma olarak adlandırılır⁴⁰. Sistemik skleroz overlap sendromu, en yaygın olarak sınırlı kutanöz sistemik sklerozu olan hastalarda bulunmasına rağmen, üç alt gruptan herhangi birinde mevcut olabilir⁴¹. SSk sınıflandırması ve alt gruplara ait özellikler tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3: SSk alt grupları ve özellikleri

Klinik alt küme	Klinik bulgular	Otoantikorların birincil hedefleri	Hastalık seyri
Sınırlı kutanöz sistemik skleroz	• Distal cilt fibrozu, sklerodaktili, telenjektazi ve kalsinozis kutis belirgin olabilir • Şiddetli interstisyel akciğer hastalığı ve SSk böbrek krizi çok nadirdir	Sentromer proteinleri	• Raynaud fenomeni diğer belirtilerden önce gelebilir • PAH'ın geç gelişmesiyle birlikte yavaş ilerleme
Diffüz kutanöz sistemik skleroz	• Gövde dahil dirseklere ve dizlere kadar proksimal cilt fibrozu • Tendon hasarı mevcut olabilir.	Topoizomerase I ve RNA polimeraz III	• Hızla ilerleyen cilt fibrozu • Renal, kardiyak ve pulmoner komplikasyonların erken ortaya çıkması
Sistemik skleroz sine skleroderma	Tespit edilebilir cilt tutulumu yok	Nükleer ve sentromer proteinleri	Raynaud fenomeni, tırnak kıvrımı, kılcal damar anormallikleri ve PAH

Overlap sendromu	Sistemik skleroz ortamında başka bir bağ dokusu hastalığının özellikleri	U1 RNP, PMScl, Ro ve La	• Belirgin kas-iskelet tutulumu • Akciğer fibrozu ve SSk böbrek krizi nadirdir
------------------	--	-------------------------	---

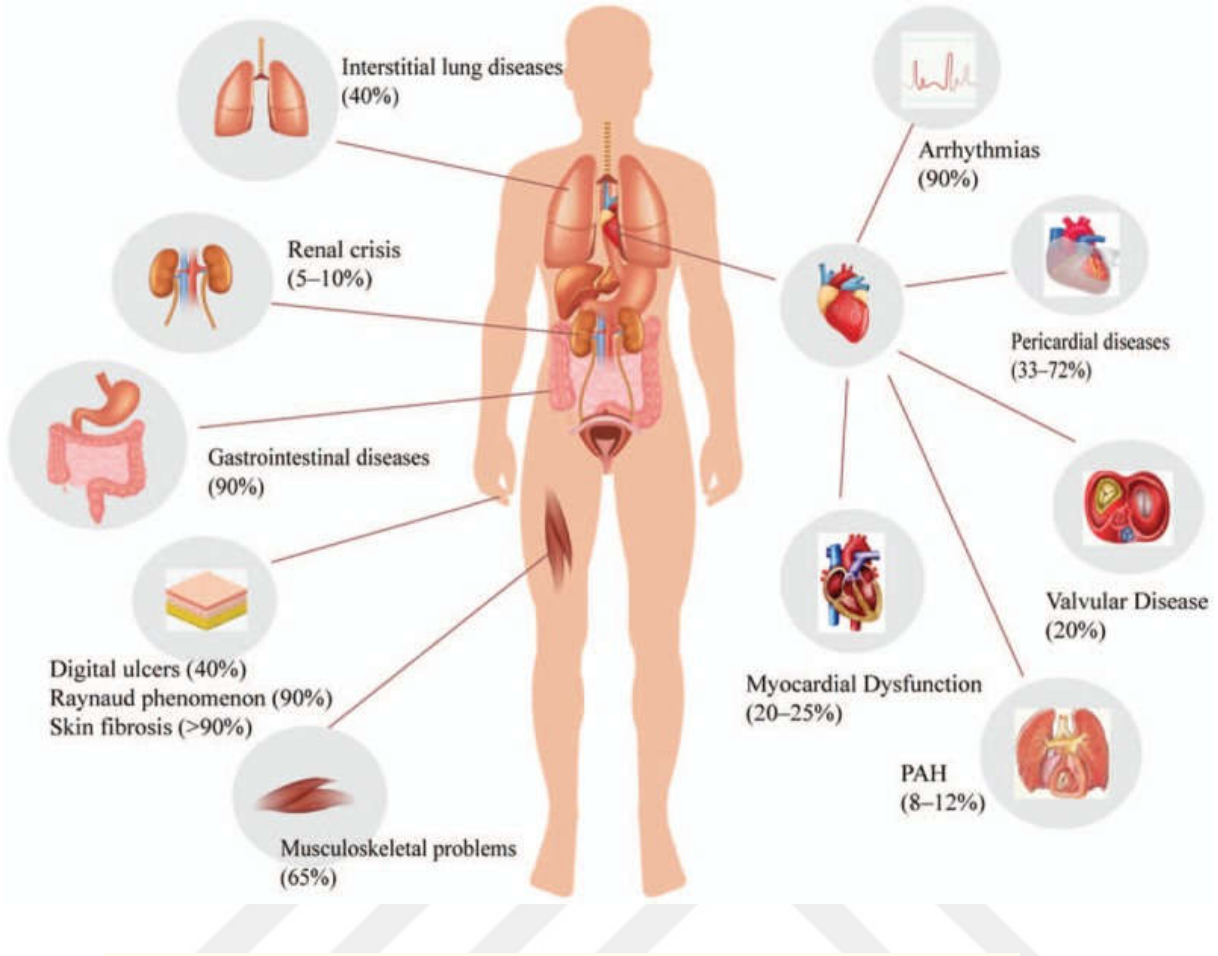
2.7 Klinik Bulgular

SSk iç organların çoğunu tutabilen sistemik bir hastalık olduğu için tam bir öykü ve fizik muayene yapılması tanı koymak için gereklidir.

2.7.1 Cilt bulguları

Deri, sine skleroderması olan hastalar dışında, sistemik sklerozda hemen hemen her zaman tutulur¹. SSk histolojisinin tipik cilt özellikleri arasında artmış kalınlık, kalınlaşmış ve sklerotik dermal kollajen demetleri, yağ ve saç foliküllerinin kaybı, pilosebace birimlerin sıkışması ve plazma hücrelerinin ve lenfositlerin yetersiz infiltrasyonu yer almaktadır⁴². Lokalize ve sistemik skleroderma arasındaki histopatolojik farklılıklar tanımlanmıştır. Örneğin, lokalize skleroderma papiller dermisi içerirken, SSk daha derin dermisi içerir.⁴²

Yapılan bir çalışmada diffüz SSk'li bireylerden alınan biyopsilerde, papiller dermiste sklerozun sıklıkla mevcut olduğu lokalize SSk'ye kıyasla kollajen demetlerinin alt retiküler dermiste yerleşmiş ve papiller dermiste bulunmadığı saptanmıştır. Ek olarak, lokal sklerodermalı hastaların deri biyopsilerinde enflamatuvar infiltrat, diffüz SSk'ye kıyasla daha belirgin bulunmuştur⁴³.



Şekil 1. Sistemik skleroz ile ilişkili organ komplikasyonlarının sınıflandırılması⁴².

2.7.2 İnterisyel Akciğer Hastalığı

Sistemik sklerozla ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (SSk-İAH) yaygındır, kötü prognozla ilişkilidir ve SSk'li kişilerde önde gelen ölüm nedenidir⁴⁴. Sistemik sklerozlu hastaların %80'inde akciğer fibrozu veya interstisyel akciğer hastalığı olduğu saptanmıştır, ancak yalnızca %25-30'unda ilerleyici interstisyel akciğer hastalığı gelişmektedir⁴⁵. SSk-İAH'nin en yaygın başlangıç semptomları efor dispnesi ve kuru öksürüktür, ancak erken SSk-İAH nispeten asemptomatik olabilir⁴⁶. İnterstisyel akciğer hastalığı erken bir komplikasyondur ve çoğu hastada semptomların başlamasından sonraki ilk 5 yıl içinde ciddi restriktif akciğer hastalığı gelişir¹.

SSk-İAH'nın patogenezi, vasküler hasar, inflamasyon ve fibrozisin karmaşık bir etkileşimi sonucu oluşur⁴⁷. SSk-İAH'nın patogenezinin en yaygın başlatıcısı, alveolar epitelyal ve vasküler endotelyal hücrelerin yaralanmasıdır; burada inflamatuvar yollar, akciğer fibroblastlarının miyofibroblast fenotipine farklılaşmasını indükleyen profibrotik uyarılara yol açar. SSk-İAH'li hastaların çoğunda bronkoalveolar lavaj (BAL) sıvısı ve serumda IL-8, IL-6, tümör

nekroz faktörü- α (TNF- α) ve makrofaj inflamatuvar protein-1 α gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerinin arttığı görülmüştür. Bu sitokinlerin, büyüme faktörlerinin ve biyoaktif proteinlerin artan salınımı, fibrotik sürecin kendi kendini devam ettiren bir uyarım döngüsüne katkıda bulunduğu düşünülmektedir⁴⁸.

SSk-İAH hastalarının çoğunda (yaklaşık %78'i) akciğer biyopsilerinde en sık görülen patolojik bulgu spesifik olmayan interstisyel pnömonidir(NSİP). Usual interstisyel pnömoni(UIP), idiyopatik pulmoner fibrozisin (IPF) patolojik bulguları ve diğer paternler SSk-İAH'li hastaların yaklaşık %10-15'inde görülmektedir⁴⁹

Yapılan bir çalışmada cinsiyet ve etnik kökenin İAH gelişiminde önemli rolü olduğu saptanmıştır. SSk' de bildirilen güçlü kadın baskınlığına rağmen (kadın:erkek oranı 4.7:1), SSk'li erkeklerde SSk'li kadınlara göre İAH gelişme olasılığı daha yüksektir (göreceli risk 1.24; %95 GA 1.01–1.52)⁵⁰. Evrensel bir sağlık sistemi ortamında yürütülen çok ırklı geniş bir gözlemsel çalışma, Avrupa kökenli beyaz hastalara kıyasla SSk'li Afro-Karayip kökenli hastaların daha sık İAH' ne sahip olduğunu bulmuştur (%31'e karşı % 53; p=0,007)⁵¹. SSk-İAH gelişimi için risk faktörleri ayrıca anti-topoizomeraz I pozitifliğini, başlangıçta ölçülen düşük FVC ve akciğer karbon monoksit difüzyon kapasitesini (DLCO) içerir⁵². Çok değişkenli analizler, İAH geliştirme riskinin, diffüz ve lokalize hastalık olmasından ziyade anti-topoizomeraz I pozitifliği ile daha yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir⁵³.

SSk-İAH için genellikle açık akciğer biyopsisi yapılmaz ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT), İAH' nin tanı ve sınıflandırmasında altın standart haline gelmiş bir görüntüleme yöntemidir⁵⁴. Spirometri kullanımı, erken interstisyel akciğer hastalığını belirlemek için yeterince duyarlı veya spesifik değildir ve tanıyı doğrulamak için altın standart HRCT'dir⁵⁵. SSk hastalarında görülen fibrozisin en sık radyolojik bulgusunu HRCT'de genel olarak traksiyon bronşektazisinin olduğu ince retikülasyon alanları ile birlikte buzlu cam opasitesi alanlarının varlığı şeklinde görülen NSİP paterni oluşturmaktadır⁵⁶. SSk'de interstisyel akciğer hastalığı, HRCT'de %55-65 oranında belirgindir ve anormal solunum fonksiyon testleri olan hastaların da %96 kadarında mevcuttur⁵⁷. Hastaların çoğunda (%70-80), SSk-İAH, klasik olarak akciğerlerin bilateral bazal ve posterior bölgelerinde yer alan parankimal değişiklikleri içeren ve retiküler anormalliklerin varlığı ile tanımlanan spesifik olmayan interstisyel pnömoni paterni (peribronkovasküler genişlemesi subplevral koruma ile bal peteği yokluğu ve buzlu cam alanları) ile karakterize edilir. Erken SSk'deki buzlu cam alanları, intralobüler septa ve alveoller çevreleyen interstisyum seviyesinde HRCT tekniğinin

çözünürlüğünün altında olan inflamasyonu veya fibrozisi gösterebilir. HRCT kullanan erken radyolojik-patolojik korelasyon çalışmaları, buzlu cam alanlarındaki bronşektazi veya bronşiolektazinin güçlü fibrozis göstergeleri olduğunu, bronşektazi içermeyen buzlu camın ise güçlü inflamasyon kanıtı olduğunu göstermiştir^{58,59}. SSk-İAH hastalarının yaklaşık %10'u, periferik traksiyon bronşektazisi veya bronşiolektazi olsun ya da olmasın, bal peteği görünümü dahil olmak üzere subplevral ve bazal baskın lezyonlarla tanımlanan olağan interstisyel pnömoninin (UIP) HRCT bulgularını içerir³⁰.

SSk-İAH'nin zorlu vital kapasite (FVC), toplam akciğer kapasitesi (TLC) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) üzerindeki etkisi, hastalık şiddetinin bir belirteçidir. Tarama ve teşhis açısından, SSk-İAH'nin başlangıçta SFT parametreleri üzerinde çok az etkisi olabilir veya hiç etkisi olmayabilir; FVC, TLC ve DLCO' nun normal değerleri erken hastalığı dışlamaz⁶⁰. SSk-İAH'li hastalardaki SFT'ler genellikle azalmış FVC ve/veya toplam akciğer kapasitesi, 1. saniyedeki korunmuş zorlu ekspiratuar hacim (FEV 1) ve ayrıca normal veya artmış FEV 1 /FVC oranı ile restriktif bir ventilasyon defekti gösterir⁶¹. Erken SSk-İAH'i olan hastaların, HRCT'de yapısal akciğer hastalığına dair açık kanıtlara ve DLCO'daki düşüslere rağmen akciğer hacimlerini korumuş olabilir. Yapılan bazı çalışmalarda, HRCT kullanılarak teşhis edilen SSk-İAH hastalarının >%60'ının normal spirometriye sahip olduğu bulmuştur⁶². Bu nedenle, SFT'ler SSk-İAH için tanısının önemli bir parçası olsalar da, erken dönemde İAH'ni güvenilir bir şekilde saptayacak kadar duyarlı değildirler. SSk tanısını takip eden ilk 5 yıl içinde düzenli olarak (yılda en az bir kez) SFT yapmak, İAH'ye işaret eden akciğer fonksiyonundaki değişiklikleri saptamak için yararlı olabilir⁶³. Kutanöz veya otoantikör alt tipinden bağımsız olarak, erken SSk'li tüm hastalarda başlangıç İAH taraması için HRCT ve SFT yapılmasını önerilmektedir⁶⁴. HRCT'ye dayalı olarak yeni bir SSk-İAH tanısı konan her hastada başlangıçta SFT'yi temel referans ve gaz değişimi ve egzersiz kapasitesi üzerindeki etkiyi değerlendirmek için, 6 dakikalık yürüme testini klinik uygulamada başlangıç mesafesini ve oksijen doygunluğunu göstermek için kullanılması önerilir⁶⁴.

SSk'li hastalar arasında ilerleyici İAH ile ilişkili risk faktörleri arasında diffüz kutanöz SSk, erkek cinsiyet, Afro-Amerikan ırkı, HRCT'de hastalığın derecesi, azalmış DLCO ve FVC yer alır. Benzer şekilde, mortalite için risk faktörleri arasında ileri yaş, erkek cinsiyet, HRCT'de hastalığın yaygınlığı, düşük FVC ve DLCO bulunur.⁶⁵

SFT'lerin erken veya hafif hastalıkta duyarlılığı ve özgüllüğü olmaması nedeniyle SFT, taramadan çok hastalık izleme için daha çok kullanılır. Başlangıçtaki FVC anormalliklerinin,

hastalık başlangıcından itibaren 10 yıl sonraki mortaliteyi tahmin ettiği gösterilmiştir. Hastalığın başlangıcından sonraki 5 yıl içinde tahmin edilen değerin %50-70'i kadar bir FVC'ye ulaşan hastalar, son dönem İAH ve artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir⁶⁶. Yapılan çalışmalarda daha yüksek başlangıç cilt skoru, daha ileri yaş ve 2 yıl boyunca FVC ve DLCO'daki düşüş, bağımsız olarak artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir. 2 yıl boyunca FVC ve DLCO'daki düşüş, başlangıç FVC ve DLCO'dan daha iyi bir mortalite göstergesi olarak bulunmuştur⁶⁷. Pulmoner fonksiyon testi değişikliklerinin prognostik önemini göstermek için yapılan bir çalışmada, SSK-İAH'li hastalarda gelecekteki mortalitenin en güçlü 1 yıllık öngörücüsü, FVC'de başlangıca göre $\geq$ %10'luk bir düşüş veya DLCO'da $\geq$ %15 azalma ile takipte FVC'de %5 ila %9 düşüş olarak saptanmıştır⁶⁸. Sonuç olarak, SFT'lerin hastalığın ilk 3-5 yılında her 3-6 ayda bir rutin olarak yapılması önerilmektedir. SFT sonucuna göre başlangıca göre FVC düzeyinde %10'dan fazla düşüş olması veya FVC'de %5 -10 düşüş olması ve DLCO'da %15'ten fazla düşüş olması durumunda tekrar HRCT ile değerlendirme yapılması önerilmektedir⁶⁴.

2.7.3 Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), bağ dokusu hastalıklarının önemli bir komplikasyonu olup özellikle sistemik skleroz, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve mikst bağ dokusu hastalığında (MBDH) görülür. Sistemik sklerozda PAH izole olarak saptanabilir veya interstisyel akciğer hastalığı ile birlikte görülebilir; SSK için önemli bir ölüm nedenidir. Sınırlı deri tutulumu, geç başlangıç, Raynaud fenomeni, dijital ülserler, telenjiyektaziler, azalmış tırnak kıvrımı kılcal damarları, anti-U3RNP ve antisentromer antikorları, sistemik sklerozda PAH gelişimi için risk faktörleri olarak bilinmektedir. Ekokardiyografi ile yıllık tarama önerilmiştir. Kesin tanı için sağ kalp kateterizasyonu gerekir⁶⁹. Farklı PAH formları için hemodinamik kriterler son yıllarda değişmiştir. En son 2022'de Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu'na (WSPH), prekapiller PH'i mPAP >20 mmHg, PAWP ≤ 15 mmHg ve PVR ≥ 2 WU olarak tanımlamıştır⁷⁰.

SSk popülasyonunda PAH prevalansına ilişkin tahminler %6,4-9 arasında değişmektedir⁷¹. Lokalize ve diffüz skleroderma hastalarında SSK-PAH insidansı sırasıyla 100 hastada yıllık 1.25 ve 0.4 vakadır⁷². SSK-PAH, 3 yıllık sağkalımın %30 olması nedeniyle kötü prognozla ilişkilendirilmiştir⁷³. PAH'a özgü tedavilerin olmasına rağmen mortalite yüksek olmaya devam etmekte olup bir meta-analizde 1 ve 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %81 ve %52 olarak bulunmuştur⁷⁴. SSK ilişkili PAH'ı olan hastalardan; ileri yaşlı erkek, düşük bazal sistolik kan

basıncı, 6 dakika yürüme testinde (6DYT) yürüme mesafesi azlığı, yüksek ortalama sağ atriyum basıncı ve yüksek PVR özelliklerine sahip olanlarda mortalite riski artmıştır⁷⁵.

2.7.4 Renal tutulum ve renal kriz

SSk'de vazospazm ve arteriyel hasarın en önemli akut sonuçlarından biri renal tutulum olup yavaş ilerleyen vaskülopati ile karakterize pulmoner arteriyel hipertansiyonun tersine, renal sklerodermadaki vasküler değişiklikler, pulmoner sistemik kan basıncının daha yüksek seyretmesi nedeniyle genellikle hızlı gelişir⁷⁶. SSk'de renal tutulum geç evrelere kadar subklinik kalabilir. Otopsi çalışmalarında SSk hastalarının %60-80'inde gizli böbrek patolojisi olduğu görülmüştür⁷⁷. Yapılan çalışmalarda asemptomatik hastaların %50'ye varan oranda proteinüri, artmış kreatinin konsantrasyonu veya hipertansiyon gibi böbrek fonksiyon bozukluğunu gösteren klinik belirteçlere sahip olduğu bulunmuştur⁷⁸.

SSk'de böbrek tutulumunun en spesifik şekli, akut başlangıçlı böbrek yetmezliği ve şiddetli hipertansiyon ile karakterize sklerodermal renal krizdir (SRK). Başvuru sırasında, SRK'li hastaların %90'ında 150/90 mm Hg'yi aşan kan basıncı seviyeleri ve azalmış böbrek fonksiyonu (tahmini GFR'de [eGFR] $\geq$ %30 azalma) saptanır. SRK, diffüz sklerodermalı hastaların %10-15'inde ve lokalize sklerodermalı hastaların sadece %1-2'sinde görülür^{79,80}.

Patogeneizde renal intralobüler ve arkuat arterlerin intimal kalınlaşması ve proliferasyonu ile sonuçlanan endotel hücrelerinin yaralanmasının rolü olduğu düşünülmektedir. SRC gelişimi ile belirli MHC sınıfları arasında, özellikle HLA (insan lökosit antijeni)-DRB1*0407 ve HLA-DRB1*1304 arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır⁸¹.

SRK'li hastalar baş ağrısı, hipertansif retinopati, ensefalopati, nöbetler, ateş ve genel halsizlik ile başvurabilir. Aşırı yüklenme ve oligüri nedeniyle su ve tuz tutulmasından kaynaklanan pulmoner ödem de yaygın bulgular olarak görülür⁸². Serum kreatinin konsantrasyonunda ve/veya mikroanjiyopatik hemolitik anemide hızlı bir artış, ciddi glomerüler hasar ve intravasküler hemoliz ile ilişkilidir⁸³. Ek olarak, renin konsantrasyonu da önemli ölçüde artar, tam idrar tahlili genellikle hafif proteinüri ve hematüri ile birlikte mikroskopi üzerinde görülebilen granüler silindirler gösterir⁸⁴.

Hızlı ilerleyen cilt kalınlaşması, SRK için ana risk faktörü olup çoğu diffüz skleroderma hastasında, hastalığın başlamasından sonraki 7.5 ay ila 4 yıl içinde SRK gelişmektedir⁸⁰. Proteinüri ve/veya hipertansiyon gelişimi ve ayrıca pozitif anti-RNA polimeraz III antikorları SRK için güçlü risk faktörlerindendir⁸⁵. SRK'de kötü prognozu gösteren risk faktörleri arasında:

başvuru sırasında >3 mg/dL serum kreatinin konsantrasyonu, erkek cinsiyet, antihipertansif tedaviye başlamada gecikme, yetersiz kan basıncı kontrolü, konjestif kalp yetmezliği, normotansif SRK ve böbrek biyopsisi bulguları(arteriyolar fibrinoid nekroz, şiddetli glomerüler iskemik kollaps veya şiddetli tübüler atrofi) ve interstisyel fibrozis yer alır.⁸⁶

2.7.5 Kardiyak Tutulum

Sistemik sklerozun kardiyak tutulumu, SSk ile ilişkili mortalitenin önemli bir kısmını oluşturur. Asemptomatik perfüzyon anormalliklerinden diyastolik disfonksiyona veya akut miyokardit ve konjestif kalp yetmezliğine kadar uzanan geniş bir klinik sunumu mevcuttur⁸⁷. Dispne yaygın bir semptomdur. Sıklıkla eforla ortaya çıkar, ancak miyokardiyal tutulum ilerlediğinde paroksizmal nokturnal dispneye veya ortopneye ilerleyebilir. Pulmoner hipertansiyon, konjestif hepatomegali, sağ kalp yetmezliği semptomlarıyla ortaya çıkabilir⁸⁸.

Tayland'da yapılan bir çalışmada tahmini klinik prevalans %15-35 olarak bulunmuş ve SSk hastalarında ölümlerin %27.2'si kalp hastalığından kaynaklandığı saptanmıştır⁸⁹. SSk'lı hastalar üstünde yapılan bir çalışmada diffüz skleroderma hastalarının %24'ünde ve CREST sendromlu hastaların yalnızca %3'ünde kardiyomegali bulunduğunu belirtmişlerdir⁹⁰. SSk hastalarında, miyokart infarktüsü (MI) veya kardiyovasküler hastalık görülme riski 2,36 kat artmaktadır⁹¹. Ciltteki sertleşmenin hızlı olması 1. yıldaki kardiyak tutulum riskini artırmaktadır⁹².

2.7.6 Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumu, sistemik sklerozun en sık görülen iç organ komplikasyonudur. Hastaların %90'ından fazlasını etkiler. Özofagustan rektuma kadar olan bölgeler etkilenebileceğinden, SSk'deki gastrointestinal klinik belirtiler değişkendir⁹³. Malabsorbsiyon, gastroözofageal reflü, mide bulantısı, kusma, ishal ve kabızlık meydana gelen GİS komplikasyonlarından bazılarıdır. SSk hastalarında özofagus, hastaların %90'ında ortaya çıkan ve mide ekşimesi, regürjitasyon ve disfaji semptomlarına neden olan GİS'in en sık etkilenen organıdır. Bununla birlikte, SSk hastalarının %30'a kadarında asemptomatik özofagus tutulumu olabilir; bu nedenle, bir SSk hastasında (özellikle hastalığın erken döneminde) GİS tutulumu tanısı koymak hekim için bir zorluk teşkil edebilir⁹⁴.

GİS tutulumunun patofizyolojisininde SSk'deki diğer organ tutulumları, arterlerin ve arteriyollerin fibroproliferatif vasküler lezyonları, çeşitli profibrotik büyüme faktörlerinin artmış üretimi, doğal,hüморal ve hücrel bağışıklıktaki değişikliklerin etkili olduğu düşünülmektedir⁹⁵.

Gastrointestinal tutulum deri hastalığı olmaksızın da ortaya çıkabilir. Sistemik skleroz hastalarının %8 kadarında ciddi gastrointestinal sistem semptomları gelişir. GİS tutulumu olan grupta 9 yılda %15'lik sağkalım ile artmış mortalite olduğu görülmüştür⁹⁶.

Çeşitli ülkelerde yapılan birçok çalışma SSk'de özofagus tutulumu ile interstisyel akciğer hastalığı arasında ilişki olduğunu göstermiştir. SSk'li hastaların HRCT'lerini, fibrozis, özofagus çapı ve hiatal herni varlığı açısından değerlendiren bir çalışmada özofagus çapındaki her 1 cm'lik artış için %1,8 daha yüksek fibrozis skoru ve %5,5 daha düşük FVC tespit edildi⁹⁷.

SSk tanılı hastalarda erkek cinsiyet, yüksek modifiye Rodnan deri skoru (MRSs), diffüz kutanöz hastalık tipi, kas tutulumu şiddetli GİS tutulumu ile ilişkilendirilmektedir⁹³. Diffüz kutanöz SSk tanılı hastaların erken dönemlerindeki (ilk iki yıl içinde) GİS tutulum şiddeti, iki yıllık ve beş yıllık mortaliteyi belirleyen bağımsız bir risk faktörüdür⁹⁸.

2.7.7 Kas tutulumu

İskelet kası tutulumu, sistemik sklerozda yaygın bir özelliktir; sistematik olarak değerlendirildiğinde SSk hastalarının %90'ına varan oranlarda kas zayıflığı bulunur. SSk ile ilişkili miyopati, diffüz sklerodermada daha yaygındır ve kardiyomiyopati ile ilişkilidir⁹⁹. Yapılan bir çalışmada yaygın ve sınırlı kutanöz formlarda iskelet kası tutulumunun yaygınlığı sırasıyla %51'e %12'idi¹⁰⁰. Miyopati ile ilişkili SSk'de kalp tutulumunun daha yüksek prevalansını ve miyopatisi olmayan SSk hastalarına kıyasla bu grupta daha yüksek pulmoner fibroz, yaygın deri pigmentasyonu ve falanks kontraktürlerinin olduğunu ve anti-PM/Scl ve anti-ribonükleik protein (RNP) otoantikorları varlığında daha yüksek miyozit görülme oranının olduğunu bulan çalışmalar mevcuttur¹⁰¹. Kas semptomları SSk hastalarında sıklıkla ağır şekilde görülmez. Yorgunluk, SSk'li hastalarda öne çıkan şikayetlerden biridir¹⁰².

Muhtemelen SSk ile ilişkili tüm otoantikorlar arasında, anti-PM/Scl spesifik olarak miyozit ile ilişkilendirilmiştir. Miyozit ve SSk'li hastalarda anti-PM/Scl antikorlarına çok farklı sıklıklarla (%10-83) rastlanmakta olup pozitif anti-PM/Scl antikorları olan SSk hastalarında %43-58 oranında miyozit görülmüştür¹⁰³. Kas histolojik bulguları SSk ile ilişkili miyopatide heterojendir ve çeşitli oranlarda SSk'ye özgü özelliklerle birlikte inflamatuvar miyopatinin tipik özelliklerini içerir. SSk'daki kas dokusu yaralanmaları temel olarak endomisyal mikroanjyopati, interstisyel fibrozis ve inflamasyonu içerir. Spesifik histopatolojik özellikler esas olarak vakaların %0.44-57'sinde görülebilen mikroanjyopatiden oluşur¹⁰⁴.

SSk kas tutulumu kötü prognozla seyretmektedir. Özellikle RNP otoantikor, anti-topoizomeras I pozitifliği ve İAH'ı olan erken dönemdeki diffüz kutanöz SSk'li erkek hastalarda sağkalım daha kötüdür¹⁰⁵. SSk'li hastalarda kardiyak, pulmoner ve özofagus tutulumu gibi organ tutulumları miyopati varlığında daha sık görülmekte olup bu hastalarda sağkalımı kötüleştirmektedir¹⁰⁶.

2.7.8 Eklem Tutulumu

SSk hastalarında prevalansı %46-97 arasında değişen eklem yakınmaları mevcuttur. Eklem tutulumu, günlük iş aktivitelerini yürütme yeteneğini etkiler ve yaşam kalitesinin bozulmasına yol açar. SSk hastalarında eklem tutulumu, yaygın artralji, katılık, artrit, tenosinovit , tendon sürtünmesi ve fleksiyon kontraktürlerini içeren geniş bir kliniğe sahiptir¹⁰⁷. Radyolojik bulgular arasında jukstaartiküler osteoporoz, yumuşak doku atrofisi, kalsinozis ve eklem aralığında daralma yer alır. Özellikle metakarpophalangeal (MCP), proksimal interfalangeal (PIP) ve distal interfalangeal eklemlerde (DIP) görülür¹⁰⁸.

Eklem tutulumu, reynoud fenomeninden önce veya eşzamanlı olarak ortaya çıkabilir. Bu yüzden SSk'nin erken bir göstergesi olarak kabul edilebilir¹⁰⁹. Sinoviti olan hastalarda ciddi vasküler ve muskuler tutulum sıklığı artmıştır¹¹⁰. Eklem sinoviti erken dönem SSk hastalarında hastalık progresyonu, modifiye rodnan skoru artışı, düşük EF ve yeni dijital ülser oluşumu için prediktif faktör olarak saptanmıştır¹¹¹.

SSk'nin diğer belirtileri arasında Reynaud fenomeni, kalsinozis, kas-iskelet ve diğer kronik ağrı sendromları, cinsel işlev bozukluğu, duygusal ve psikolojik semptomlar yer alır¹¹². Dijital ülserler, sistemik skleroz vakalarının yaklaşık yarısında görülür ve yaklaşık beş hastadan biri herhangi bir zamanda bu komplikasyona sahip olabilir¹¹³.

2.8 Tedavi

Ciltle ilişkili komplikasyonların yönetimi, immün modüle edici tedavilerden oluşur. Klinik araştırmalar metotreksat (15-25 mg/hafta) veya mikofenolat mofetilin (günde 3 g'a kadar) klinik yararlarını göstermiştir ^{114,115}.

Geleneksel SSk-İAH tedavileri, hastalık şiddetini azaltmayı veya hastalığın ilerlemesini geciktirmeyi amaçlayan sitotoksik ilaçları içerir¹¹⁶. İnterstisyel akciğer hastalığının tedavisi için günlük oral veya aylık pulse siklofosfamid ve günlük oral mikofenolat mofetil kullanımını destekleyen çalışmalar mevcuttur^{117,118}.

Hemopoetik otolog kök hücre nakli ile yoğun immünosupresif tedavinin sistemik sklerozlu bazı hastalarda, özellikle kötü prognozlu ve akciğer fibrozisi olanlarda önemli bir fayda sağladığı bildirilmiştir¹¹⁹.

Gastrointestinal hastalık genellikle immün sistem kaynaklı olarak kabul edilmese de, immünomodülatör tedavilerin bazı durumlarda faydalı olabileceğini düşündürmektedir¹. Kilo kaybı ve yetersiz beslenme, fonksiyon ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilecek ve önemli komorbiditeye yol açabilecek önemli belirtilerdir. Gereklik halinde enteral veya parenteral beslenme takviyesi faydalı olabilir¹²⁰.

SRK'ı tedavi etmek için ACE inhibitörlerinin kullanılması, 6 ayda yaklaşık %85 olan ölüm oranlarını %25-35'e kadar önemli ölçüde iyileştirmiştir¹²¹. Kalsiyum kanal blokerleri gibi alternatif antihipertansif tedavi seçenekleri, özellikle erken evre diffüz sklerodermalı hastalarda esansiyel hipertansiyonu tedavi etmek için ACE inhibitörlerine tercih edilebilir gibi görünmektedir¹²². SRK ile ilişkili son dönem böbrek yetmezliği olan hastalarda renal replasman tedavisi (hemodiyaliz veya periton diyalizi dahil) ve böbrek nakli potansiyel terapötik seçeneklerdir.

2.9 Malignite

SSk ve kanser ilişkisi, on yıldan fazla zamandan beri iyi bilinmektedir ve bu durum her iki hastalığın gelişiminde yer alan ortak genetik ve çevresel risk faktörlerini düşündürmektedir. SSk'de yaygın olarak kullanılan immünosupresif ilaçlar, kanser oluşum riskini artırabilir ve farklı SSk klinik ve serolojik özellikleri, malignite geliştirme açısından risk taşır. Bu bağlamda serolojik özellikler arasında anti-RNA polimeraz III ve anti-topoizomeraz I otoantikorlarının varlığı SSk hastalarında (özellikle akciğer ve meme kanserleri) kanser sıklığını artırmaktadır¹²³. Çalışmalar ve meta-analizler erkeklerde kadınlardan daha yüksek bir insidans görüldüğünü ve SSk hastalarında en sık görülen malignitenin akciğer kanseri olduğunu bildirmiştir¹²⁴. Kafkaslarda yapılan bir çalışmada SSk hasta grubunda, aynı coğrafi bölgedeki genel popülasyonla karşılaştırıldığında, akciğer kanseri insidansında önemli bir artış olduğu saptanmıştır ve adenokarsinom, tespit edilen en yaygın akciğer kanseriydi. SSk'li erkek hastaların %16,1'i (genel popülasyonda %6,2'ye karşı) ve SSk'li kadın hastaların %3,8'inde (vs %0,7) akciğer kanseri görüldü. Çalışma, hastalık süresi daha uzun olan ve SSk tanısı yaşı daha düşük olan hastalarda akciğer kanserinin daha sık görüldüğünü bildirdi. Anti-topoizomeraz I antikör varlığı ve akciğer tutulumunun kanser oluşumu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir¹²⁵.

Yapılan bir çalışmada anti-RNA Polimeraz III antikorları ile yakın bir kanser oluşumu (SSk başlangıcı içinde 36 ay içinde) arasında anlamlı bir ilişki olduğu bulundu. Kanser insidansı, anti-RNA Polimeraz III hastalarında, anti-topoizomeraz I veya antisentromer antikorları pozitif olanlara göre daha yüksekti (sırasıyla %14,2'ye karşı %6,3 ve %6,8'e karşı). Bu çalışmada, anti-RNA Polimeraz III antikorları olan hastalarda meme kanserinin daha sık görüldüğü ve bu antikorların kanser riskini önemli ölçüde artıran tek antikorlar olduğu bildirildi¹²⁶.

2.10 Mortalite ve Sağkalım

Sistemik sklerozu olan hastalar arasındaki ölüm oranının 1960'lardan beri sürekli olarak 1.05-7.2 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur¹²⁷. SSk hastalarındaki ölümlerin %47.6 -68'i hastalık ilişkili sebeplerdir ve genellikle kardiyak, pulmoner, renal ve daha nadiren gastrointestinal gibi visseral organ tutulumu ile ilişkilidir⁶.

SSk-İAH erken mortalite ile ilişkilidir. SSk'li 1508 hastada ölüm nedenleri üzerine yapılan bir çalışmada, pulmoner fibrozisin neden olduğu ölümler 1972-1976'da %6'lık bir orandan 1997-2001 yılları arasında %33'e çıkarak İAH'nin SSk ile ilişkili ölümün en sık nedeni olduğunu göstermiştir¹²⁸. Benzer şekilde, EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR) veritabanındaki 5850 hastanın bir analizinde, 2004'ten 2008'e kadar SSk ile ilişkili ölümlerin %35'inden pulmoner fibrozisin sorumlu olduğu bulunmuştur¹²⁹.

2.11 Modifiye Rodnan Cilt Skoru (mRSS)

Modifiye Rodnan cilt skoru (mRSS), deri kalınlığının bir ölçüsüdür ve SSk klinik deneylerinde birincil veya ikincil sonuç ölçüsü olarak kullanılır.

Deri kalınlığı ölçümü, diffüz sklerodermalı hastalarda hastalık aktivitesi, şiddeti ve mortalite için bir öngörü belirteci olarak kullanılır. Erken diffüz sklerodermada cilt kalınlaşmasındaki artış genellikle yeni veya kötüleşen iç organ tutulumu ve artmış mortalite ile ilişkilidir¹²⁷. Kötüleşen mRSS, daha yüksek mortalite, kötü renal ve kardiyak sonuçlarla ilişkilidir¹³⁰. İç organ tutulumu veya kötüleşmesi, özellikle deri kalınlaşmasının önceki yörüngesi ile ilişkilidir ve daha yüksek deri kalınlığı ilerleme oranları, iç organ tutulumu ve mortalitenin göstergesidir¹³¹. Ek olarak, hiçbir zaman yüksek bir cilt skoru elde etmeyen hastalarda majör organ temelli komplikasyonların görülme sıklığı daha düşüktür ve yüksek deri skorları olan ve hastalığın 3. yılına kadar düzelmeyen hastalarda mortalite anlamlı olarak daha yüksektir¹³².

Dr. Gerald Rodnan, SSk seyrinde cilt değişikliklerine yönelik incelemeler yapmış ve teoriler geliştirmiştir. Derinin, özellikle dermisin başlangıçta kalınlaştığını ve birkaç yıl sonra genellikle incelidiğini fark etmiştir. Birkaç yıl sonra, Dr. Rodnan'ın arkadaşları, 17 vücut bölgesinde, 0-3 puanlama ölçeğini kullanarak cilt kalınlığını değerlendirerek onun teorik yöntemini geliştirmiştir. Süreç içerisinde bu geliştirilen mRSS'nin, SSk'de cilt kalınlığını değerlendirmek için altın standart olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır.

şekil 2: Modifiye Rodnan cilt skoru (mRSS) 17 farklı alanda değerlendirilmesi, vaka raporu formu.

Modified Rodnan Skin Score (MRSS) Document

Subject ID: _____

Date of Examination: _____

	Right				Left			
Fingers	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Hands	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Forearms	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Upper Arms	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Face					0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Anterior Chest					0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Abdomen					0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Thighs	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Legs	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Feet	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐	0 ☐	1 ☐	2 ☐	3 ☐
Column Totals								
Total:								
Key:	0 – No Thickening 1 – Mild Thickening 2 – Moderate Thickening 3 – Severe Thickening							
Notes:								

Examiner: _____

Printed Name: _____

Signature: _____ Date: _____

21

3.GEREC VE YÖNTEM

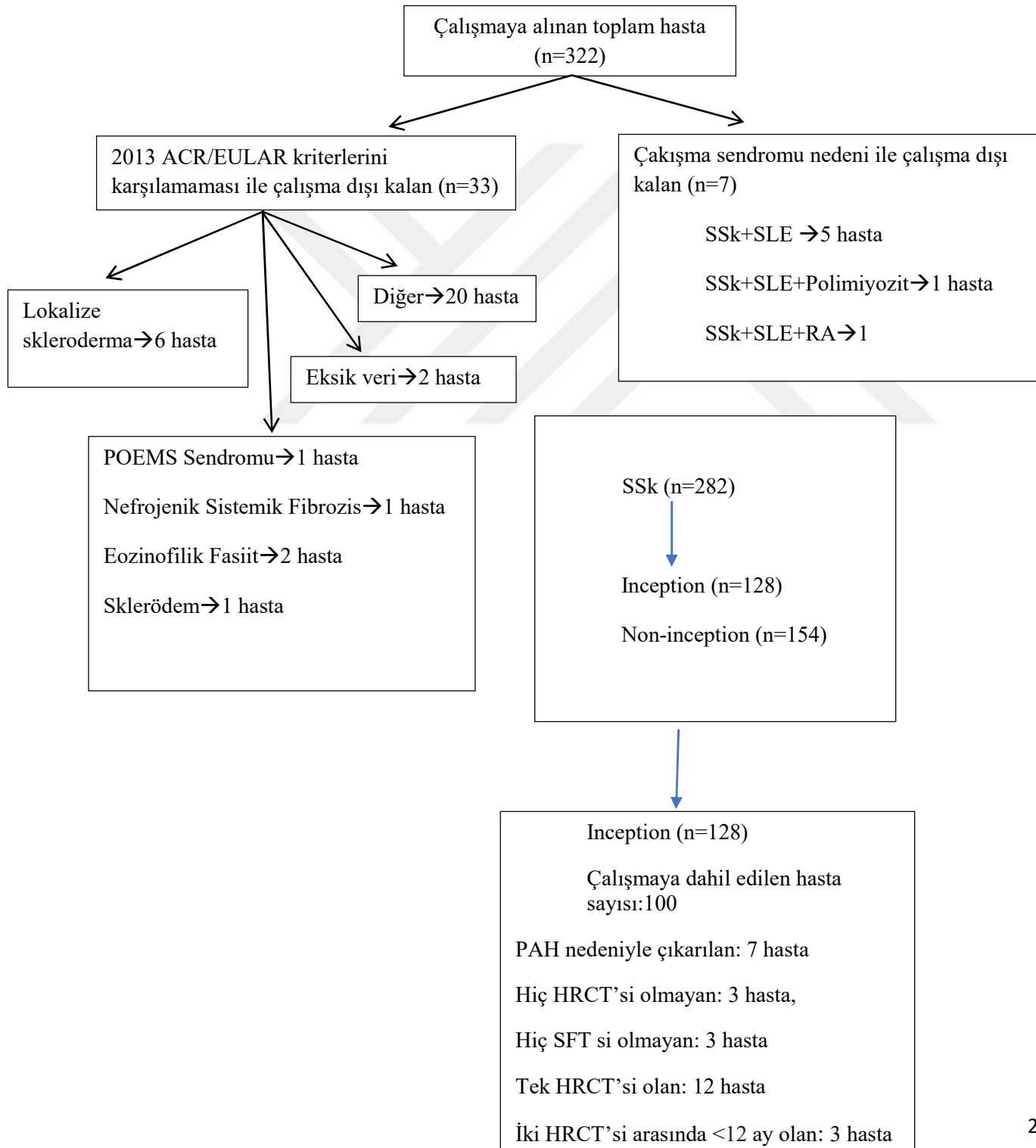
Çalışmamız, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji kliniğinde rutin takip edilen SSk hastalarında, interstisyel akciğer tutulumunun tanı ve takibinde kullanılan HRCT ve solunum fonksiyon testleri ile hastalık seyri ve progresyonundaki değişimleri, bu tetkiklere ait parametrelerin mortaliteyi öngörme ve genel sağ kalım süreleri üzerine etkisini araştırmak amacıyla yapılmıştır. Çalışma, aynı üniversitenin Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2021/37-20 dosya numarası ile onay aldıktan sonra başlatılmıştır.

Çalışmamıza, 15.04.2006-15.04.2021 tarihleri arasında romatoloji polikliniğine başvurup SSk tanısı almış ya da dış merkezlerden SSk tanısıyla yönlendirilip tanıları doğrulanmış, sonrasında SSk tanısı ile izlenmiş 18 yaş üzeri tüm hastalar dahil edilmiştir. Yukarıda belirtilen tarih aralığında romatoloji kliniğinde takip edilen 322 hastanın olduğu saptandı. Bunlar arasından, 2013 ACR/EULAR SSk Klasifikasyon Kriterleri'ni (Tablo 2) karşılamayan 33 hasta çalışma dışında bırakıldı. Bu 33 hastanın çalışma dışı bırakılmalarının sebebi; a) ikisinde yetersiz veri b) altısında lokalize skleroderma c) birinde POEMS sendromu, d) ikisinde eozinofilik fasiit, e) birinde nefrojenik sistemik fibrozis, f) birinde sklerödem teşhisleriyle izleniyor olmalarıydı. Bunun haricinde SSk dışında Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), dermatomiyozit, polimiyozit veya romatoid artrit birlikteliği olan hastalar (çakışma sendromu) da çalışma dışında bırakıldı. Bu hastaların a) beşinde SSk-SLE, b) birinde SSk-SLE-Romatoid Artrit (RA), c) birinde SSk-SLE-polimiyozit birlikteliği vardı. Diğer olarak belirttiğimiz 20 hasta ise dışladığımız ve özelliğini belirttiğimiz gruplara uymayan, 2013 ACR/EULAR SSk Klasifikasyon Kriterleri'ni (Tablo 2) karşılamayan hastalardı. Geri kalan 282 SSk hastasının klinikte rutin takip programında olduğu görüldü. Bu 282 hastayı inception ve non-inception olarak 2 gruba ayırdık. İnception hasta grubu kliniğimizde tanı almış veya dış merkezde son 12 ay içinde tanı konularak takibimize yönlendirilmiş hastalar olarak belirlendi. 282 kişilik hasta grubumuzdan inception hasta sayımız 128 olarak belirlendi. Geri kalan hastalar non-inception hasta grubumuzu oluşturmaktaydı ve çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmamızda interstisyel akciğer hastalığı olan veya takip sürecinde İAH gelişen 128 hastanın HRCT ve SFT değerleri değerlendirildi. Bu 128 hastadan 7 hasta PAH saptanması nedeniyle çalışma dışında bırakıldı. Hastaların kayıtlardaki ilk HRCT ve bu HRCT tarihini takip eden 6 aylık süreçte yapılmış SFT'leri ile son HRCT ve bu HRCT tarihini takip eden 6 aylık süreçte yapılmış SFT'leri çalışmaya dahil edildi. Hastaların HRCT'leri değerlendirilirken izlemde oluşan enfeksiyon, kalp yetmezliği gibi İAH dışı sebeplere bağlı yapılmış olan tetkikler çalışmaya

alınmazken bu tarihlere en yakın zamanda yapılmış HRCT'ler incelendi. Ayrıca bu 2 HRCT tarihi arasında en az 12 ay süre olması istendi. Arada 11 ay olan 2 hasta da çalışmaya alındı. PAH olan hastalar dışlandıktan sonra kalan 121 hastadan 3 tanesinin hiç HRCT'si yoktu, 12 hastanın sadece tek HRCT'si vardı, 3 hastanın iki HRCT tarihi arasındaki süre 12 aydan çok azdı, 3 hastanın tek SFT'si vardı. Bu toplam 21 hasta da çalışmadan çıkarıldıktan sonra kalan 100 hastanın verilerinin analizi yapıldı.

Çalışma Akış Şeması:



Hastalık başlangıç yaşı: Sklerodaktili, şiş parmaklar, artralji, artrit, efor dispnesi, deride koyulaşma, kilo kaybı vb. gibi SSk ile uyumlu ilk raynaud-dışı semptomun tespit edildiği yaş olarak alındı.

Hastalık süresi: İlk Raynaud-dışı semptomun başlangıcından itibaren ölüme ya da çalışmanın bitimine kadar geçen süre kabul edildi.

Takip süresi: Hastanın polikliniğe ilk başvurup tanı aldığı süreçten itibaren ölüme ya da çalışmanın bitimine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

Hastalar prospektif kohort olarak izlendiklerinden, çalışmamız için gerekli veriler kayıt kütüğünden alındı. Sistem tutulumlarına yönelik detaylı anamnez, fizik muayene, rutin laboratuvar tetkikleri (hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, kreatin kinaz, tam idrar tahlili), 12 derivasyonlu EKG (elektrokardiyografi), EKO (ekokardiyografi), SFT, karbonmonoksit difüzyon testi (DLCO), HRCT tetkikleri, otoantikörler (ANA, ve genişletilmiş ENA paneli), Modifiye Rodnan Cilt Skorlaması(mRSS) verileri kayıt kütüğünden çıkartılarak ayrı bir veri tabanı oluşturuldu.

EKO’da PAH (oPAB>25 mmHg) ve/veya klinik olarak pulmoner hipertansiyondan şüphelenilen durumlarda her hastaya sağ kalp kateterizasyonu yapılmıştı. Takip süresince PAH’si olan veya PAH gelişen 7 hasta çalışma dışı bırakıldı.

Vücudun 17 bölümünde cilt kalınlığını 0-3 arasında skorlayan “Modifiye Rodnan Cilt Skorlaması (mRSS)” (Şekil 3) tüm hastalara uygulanmıştı.

Ayrıca HRCT, SFT ve DLCO testi sonuçlarından merkezimize ilk başvuru sırasında yapılanlar çalışmada kullanıldı. Tüm hastalar, Le Roy tarafından önerilen kriterlere göre diffüz ve sınırlı kutanöz SSk olarak iki alt tipe ayrıldı.

Her hastada hastanemizde kullandığımız program olan “bilgi yönetim sistemi” taramasıyla hastaların güncel sağ kalım durumları ya da ölüm tarihleri kesinleştirildi. Dokuz Eylül Üniversite Hastanesinde ölen hastaların epikrizleri üzerinden ölüm nedeni görülebilmekteydi. Romatoloji kliniğindeki kayıt kütüğünde ana ölüm nedeni not edilmişti. Bu hastaların ölüm sebebi ile SSk arasındaki ilişki tekrar değerlendirildi. İAH nedeniyle ölen hastalar belirlendi.

Solunum fonksiyon testleri: Spirometri yardımıyla deneyimli personeller tarafından kliniğimizde yapıldı. FVC, derin inspiriyumu takiben hızlı ve güçlü ekshalasyonla çıkan hava hacmi olarak tanımlandı. DLCO, karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi, alveolar

hava ile pulmoner kapiller kanı arasındaki basınç farklılığı nedeniyle alveolo-kapiller membrandan difüze olan karbon monoksit miktarı olarak tanımlandı. FVC değerinde % 5'ten fazla azalanlar kötüleşen grup, %5'ten fazla artanlar iyileşen grup, bu iki grup arasındaki FVC değişim değerlerine sahip olan hastalar ise stabil grup olarak tanımlandı. Verilerin analizi yapılırken ise hastalar iyileşen/stabil grup ve kötüleşen/progressive grup olarak ikiye ayrıldı.

İntertisyel akciğer hastalığı: Hastaların bazal HRCT'lerinde başka bir akciğer hastalığına bağlı olmayan buzlu cam alanları, bibaziler fibrozis ve/veya bal peteği alanları olarak tanımlandı.

Deneyimli romatolog ve romatoloji öğretim görevlisi ile her iki akciğer, sağ ve sol akciğer olarak ayrılarak aşağıda belirtilen anatomik bölgeler ile zonlara ayrıldı.

Zon 1: Apeks ile karina arası

Zon 2: Karina ile inferior pulmoner ven arası

Zon 3: İnferior pulmoner ven ile diyafragma arası

Morelli ve ark.¹³³ ve Assayag D.¹³⁴ ve ark. yapmış olduğu HRCT skorum sistemi referans alınarak puanlama yapıldı. Skorum sistemi Tablo 4'te açıklandı.

Tablo 4: HRCT skorum sistemi

Puan	HRCT bulguları
0	Normal, apikal fibroelastozis
1	Bal peteği dışındaki değişiklikler, plevral kalınlaşma, subplevral nodüller, buzlu cam alanları
2	Kistik görünüm (4mm ve üzeri kist sayısı tüm zonda %25'inden az)
3	Kistik görünüm(4mm ve üzeri kist sayısı tüm zonda %25'inden fazla)

* NOT: 4 mm ve üzerinde olan kist sayısı, tüm kistlerin %25'inden az ise 2 puan, değilse 3 puan olarak tanımlandı¹³⁴.

İlk on hastanın ikişer HRCT'si uzman romatoloji hekimi ve ilgili romatoloji öğretim üyesi ile beraber incelendi. Diğer hastalar uzman romatoloji hekimi ve araştırmacı tarafından ayrı olarak bağımsız olarak değerlendirildi. Tüm skorlar ilgili romatoloji öğretim üyesi, uzman romatoloji hekimi ve araştırmacı arasında yeniden değerlendirilerek fikir birliğine varıldı. Uzlaşılmış skorlar istatistiğe dahil edildi.

Bu hastaların ulaşabildiğimiz tanı anındaki ilk HRCT ve onunla uyumlu tarihteki ilk FVC skoru ile son HRCT ve onunla uyumlu tarihteki son FVC skoru değerlendirildi. Hastaların son HRCT skorları ile ilk HRCT skorları arasındaki fark alınıp hastaların takip sürelerine (yıl) bölündü ve yıllık HRCT değişim skorları hesaplandı. Aynı şekilde son FVC değeri ve ilk FVC değeri arasındaki fark izlem süresine (yıl) bölünerek hastaların yıllık FVC değişim skorları hesaplandı. Bu HRCT ve FVC yıllık değişim skorlarının mortalite ve progresyon üzerine öngörme gücü araştırıldı. Ayrıca bu FVC ve HRCT değerleri anında immunsupresif tedavi ve kortikosteroid tedavisi alıp almadığı var/yok şeklinde belirtildi.

Yıllık FVC ve HRCT değişim skorlarına göre hastalar, iyileşen/stabil kalan grup ve progrese/kötüleşen grup olarak belirlendi. Bu grupların sağ kalım süreleri değerlendirildi.

Ayrıca hastalar hem FVC hem HRCT progrese/kötüleşen grup, hem FVC hem HRCT iyileşen/stabil grup, FVC iyileşen/stabil-HRCT progrese grup, FVC progrese-HRCT iyileşen/stabil grup olarak 4 grupta toplandı. Bu gruplar arasında sağ kalım süreleri ve mortalite oranları değerlendirildi.

İstatistik analiz:

Veriler SPSS 22.0 programı kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenlerin normal dağılımı Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov normallik testleri ile yapıldı. Ölen ve yaşayan gruplar arasında normal dağılan parametrelerin karşılaştırılmasında Student-T testi, normal dağılmayan parametrelerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Chi-square ve Fisher's Exact test kullanıldı. Sonuçlar mean±sd, median (min-max) ve n (%) olarak verildi.

SFT parametreleri, HRCT toplam skorları ve mRSS'nin ilk ve son değerlerinin karşılaştırılmasında Paired sample T test kullanıldı ve sonuçlar mean±sd olarak verildi.

FVC ml ve HRCT toplam skorlarının mortaliteyi öngörme gücünün değerlendirilmesi ROC analizi ile yapıldı. Eğri altında kalan alan değerleri (AUC) istatistiksel olarak anlamlı olan

parametreler için Youden index kullanarak cut-off değerler saptandı. Bu cut-off değerlerin sensitivite-spesifisite, PPD ve NPD'leri % olarak hesaplandı. Cut-off değerlere göre hastalar stabil/iyileşen hastalık ve progresyon gözlenen hastalık olarak gruplandı.

Progresyon gruplarında sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi için Kaplan-Meier (log rank test) ve Cox Regresyon survival analizleri yapıldı. Sonuçlar %95 güven aralıkları ile beraber sunuldu.

Tüm testlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

1.Demografik veriler ve klinik özellikler:

1.1.Tüm hasta kohortunun demografik özellikleri

Çalışmamızda 91'i (%91,0) kadın ve 9'u (%9,0) erkek toplam 100 hastanın verileri değerlendirildi (Tablo 5). Ortalama ilk Raynaud fenomeni görülme yaşı $45,6 \pm 13,9$ iken, non-Raynaud ilk semptomdan itibaren ortalama hastalık başlangıç yaşı $50,5 \pm 11,5$ di. Non-Raynaud ilk semptomdan itibaren ortalama hastalık süresi 9,0 (min-max 2,0-16,0) yıl ve ortalama takip süresi 113,5 (min-max:17,0-196) ay olarak bulundu.

Tablo 5: Tüm kohorttaki hastaların demografik özellikleri

Özellikler	Tüm hastalar n=100	Ölen n=19	Yaşayan n=81	P değeri
İlk raynoud fenomeni görülme yaşı (yıl) mean $\pm$ sd	45,6 $\pm$ 13,9	46,7 $\pm$ 18,0	45,3 $\pm$ 13,0	0,777
Hastalık Başlangıç yaşı (yıl) mean $\pm$ sd	50,5 $\pm$ 11,5	54,7 $\pm$ 12,3	49,5 $\pm$ 11,2	0,072
Cinsiyet n (%)				0,011
Kadın	91 (91,0)	14 (73,7)	77 (95,1)	
Erkek	9 (9,0)	5 (26,3)	4 (4,9)	
Hastalık süresi yıl median (min-max)	9,0 (2,0-16,0)	7,0 (2,0-15,0)	10,0 (2,0-16,0)	0,171
Takip süresi ay median (min-max)	113,5 (17,0-196,0)	80,0 (17,0-180,0)	124,0 (24,0-196,0)	0,122

* n:Katılımcı sayısı, min:Minumum, max:Maksimum

1.2.Mortalite gruplarının demografik özellikleri

Yaşayan hastaların ortalama takip süresi 124,0 (min-max: 24,0-196) ay, ölen hastaların ortalama takip süresi 80,0 (min-max:17,0-180,0) ay bulundu. Yaşayan ve ölen hastaların ortalama hastalık süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla 10,0 (min-max 2,0-16,0) ve 7,0 (min-max 2,0-15,0), $p=0,171$).

Yaşayan hastalarda ilk raynoud fenomeni görülme yaşı $45,3\pm13,0$ iken ölen hastalarda $46,7\pm18,0$ olarak bulundu ($p=0,777$). Ölen hastalarda hastalık başlangıç yaşı yaşayan hastalara göre daha ileri yaş olsa da bu fark istatistiksel anlamlılık taşııymıyordu (sırasıyla $54,7\pm11,5$ ve $49,5\pm11,2$, $p=0,072$).

Tüm hastalarda mortalite oranı %19,0 olarak hesaplandı. Erkek hastalarda mortalite oranı kadın hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu (sırasıyla %55,6 vs %15,4 ve $p=0,011$).

Tablo 6: Tüm kohorttaki hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Özellikler	Tüm hastalar n=100	Ölen n=19	Yaşayan n=81	P değeri
SSk tipi n(%)				0,117
Sınırlı	63 (63,0)	9 (47,4)	54 (66,7)	
Diffüz	37 (37,0)	10 (52,6)	27 (33,3)	
Malignite n(%)	12 (12,0)	10 (52,6)	2 (2,6)	<0,001
Raynoud fenomenin n(%)	96 (96,0)	17 (89,5)	79 (97,5)	0,107
ANA pozitifliği	95 (95,0)	18 (94,7)	77 (96,3)	0,580
Anti scl-70	39 (39,9)	9 (47,4)	30 (37,5)	0,429
Anti sentromer	41 (41,0)	5 (26,3)	36 (45)	0,137
Anti U1RNP	6 (6,0)	1 (5,6)	5 (5,5)	1,000
İlk HRCT toplam skor	2 (0,0-12,0)	6,0 (0,0-12,0)	2,0 (0,0-10,0)	0,001
Son HRCT toplam skor	4 (0,0-17,0)	8,0 (0,0-17,0)	3,0 (0,0-12,0)	<0,001

HRCT değişim	0,0 (-4,0-10,0)	4,0 (-4,0-10,0)	0,0 (-4,0-8,0)	0,005
İlk ve son HRCT arası süre (yıl)	6,7±4,1 (0,9-14,7)	4,5±3,3 (0,9-11,4)	7,3±4,1 (0,9-14,7)	0,004
İlk HRCT anında İmmüsupresif kullanımı n(%)	18 (18,0)	7 (36,8)	11 (13,6)	0,040
İlk HRCT anında steroid kullanımı n(%)	33 (33,0)	10 (52,6)	23 (28,4)	0,043
Son HRCT anında İmmüsupresif kullanımı n(%)	53 (53,0)	13 (68,4)	40 (50,0)	0,148
Son HRCT anında steroid kullanımı n(%)	51 (51,0)	13 (68,4)	38 (47,5)	0,101
Son HRCT ye göre İAH var olanlar n(%)	83 (83,0)	19 (100,0)	64 (79,0)	0,037
İlk FVC ml	2500±700 (1100-5100)	2400 (1400-5100)	2500 (1100-5000)	0,761
İlk FVC %	87,0±18,2 (41,0-137,0)	81,1±17,8 (52,0-128,0)	88,0±18,1 (41,0-137,0)	0,129
İlk FEV1/FVC%	87,1±11,9 (68,0-132,0)	84,5 (75,0-132,0)	84,0 (68,0-127)	0,393
İlk DLCO ml	15800±7700 (3200-36300)	16100 (3200-32500)	16400 (3200-36300)	0,842
İlk DLCO%	75,2±21,0 (34,0-182,0)	69,5 (34,0-96,0)	75,0 (39,0-182,0)	0,052
Son FVC ml	2400±700 (900-5100)	2200 (1400-5100)	2400 (900-4500)	0,303
Son FVC %	86,9±20,9 (39,0-146,0)	76,8±15,8 (50,0-104,0)	89,1±21,3 (39,0-146,0)	0,024

Son FEV1/FVC%	91,3±13,1 (70,0-120,0)	82,0 (70,0-115,0)	90,0 (70,0-120)	0,021
Son DLCO ml	10400±7300 (2000-44100)	10700 (2400-30900)	7300 (2000-44100)	0,345
Son DLCO%	68,9±27,3 (25,0-263,0)	59,0 (25,0-92,0)	69,0 (30,0-263,0)	0,005
Modifiye rodnan cilt skoru 1	5,0 (0,0-36,0)	9,0 (0,0-36,0)	4,0 (0,0-32,0)	0,002
Modifiye rodnan cilt skoru 2	4,0 (0,0-33,0)	8,5 (0,0-33,0)	2,0 (0,0-26,0)	0,007
İlk ve son FVC değişimi				0,350
-5 altı	36 (36,0)	5 (27,8)	31 (38,3)	
-5 ile 5 dahil arası	30 (30,0)	8 (44,4)	22 (27,2)	
5 üstü	33 (33,0)	5 (27,8)	28 (34,6)	
Yıllık HRCT skorunda en az 1 puan artış				0,006
Var	8 (8,0)	5 (26,3)	3 (3,7)	
Yok	92 (92,0)	14 (73,7)	78 (96,3)	
Yıllık HRCT skorunda en az 2 puan artış				0,004
Var	5 (5,0)	4 (21,1)	1 (1,2)	
Yok	95 (95,0)	15 (78,9)	80 (98,8)	

*DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi, FVC :Zorlu vital kapasite , HRCT :Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, n: Katılımcı sayısı , FEV 1: 1. saniyedeki korunmuş zorlu ekspiratuar hacim, ml:Mililitre

1.3.Tüm hasta kohortunun klinik ve laboratuvar özellikleri

Çalışmaya alınan SSk hastalarının %63'ünde sınırlı hastalık ve %37'sinde diffüz tip hastalık bulunmaktaydı. Reynoud fenomeni gözlenme oranı %96,0 olarak hesaplandı. Tüm hastalarda malignite görülme oranı %12,0'dı. Hastaların %95'inde ANA pozitifliği, %39'unda Anti scl-70 ve %41'inde Anti sentromer antikor pozitifliği vardı.

Çalışmaya alınan hastaların son yapılan HRCT değerlendirmesine göre İAH geliştiği ortaya kondu. İlk ve son HRCT skor değerlendirmesi arasındaki süre ortalama $6,7 \pm 4,1$ yıl olarak hesaplandı.

Hastalara ait ilk ve son HRCT skorları, zaman içinde bu skorlardaki değişimin ve yıllık değişim değerlerinin ortanca değerleri tablo 6'da özetlenmiştir. HRCT skorunda yıllık en az 1 puan artış olan hasta oranı %8,0 iken HRCT skorunda yıllık en az 2 puan artış olan hasta oranı %5,0 olarak bulundu.

İlk ve son HRCT ile eş zamanlı yapılan solunum fonksiyon testlerine ait FVC, DLCO ve FEV1/FVC% değerlerinin ortalama değerleri tablo 6'da sunulmuştur.

İlk ve son değerlendirmeye ait ortanca modifiye rodnan cilt skoru değerleri sırasıyla 5,0 (0,0-36,0) ve 4,0 (0,0-33,0) olarak saptandı.

1.4.Mortalite gruplarının klinik ve laboratuvar özellikleri

Ölen ve yaşayan hasta grupları arasında SSk hastalık tipi değerlendirildiğinde diffüz hastalık ve sınırlı hastalık dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,117$). Malignite görülme sıklığı ölen hasta grubunda daha fazlaydı (%56,2 vs %2,6 $p<0,001$). Mortalite gruplarında raynoud fenomeni görülme sıklığı, ANA pozitifliği, Anti scl-70 ve Anti sentromer antikor pozitifliği oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (Tablo 6).

Mortalite grupları arasında ilk ve son HRCT skorları değerlendirildiğinde ölen hastalarda hem ilk hem de son ortanca HRCT skorları yaşayan hastalara göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,001$ ve $p<0,001$). Ayrıca izlem süresi boyunca HRCT skorlarındaki ortanca artış değeri ölen hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulundu ($p=0,005$). HRCT skorunda yıllık en az 1 puan artış ve yıllık en az 2 puan artış olan hasta oranları, ölen hasta grubunda yaşayan hasta grubuna göre daha yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0,006$ ve $p=0,004$).

Ölen ve yaşayan hasta gruplarında ilk HRCT değerlendirmesi anında ölen hastalarda hem steroid tedavisi hem de immünsüpresif tedavi alan hasta oranı yaşayan hasta grubuna göre daha yüksekti (sırasıyla $p=0,040$ ve $0,043$). Son HRCT değerlendirmesi anında kullanılan steroid ve immünsüpresif tedavi dağılımlarında gruplar arasında fark yoktu (Tablo 6).

Mortalite saptanan hastaların hepsinde (19 hasta) son HRCT değerlendirmesinde İAH vardı. Yaşayan ve takibinde İAH sebat eden hasta grubunda İAH oranı %79,0 olarak saptandı. Bu iki grup arasında İAH görülme oranları istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklıydı ($p=0,037$).

İlk HRCT değerlendirmesiyle eş zamanlı yapılan SFT'ye ait FVC ve DLCO'nun ml ve % değerlerinin ölen ve yaşayan hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı farka sahip olmadığı gözlemlendi (Tablo 2). Son HRCT ile eş zamanlı yapılan SFT parametrelerinde ise FVC %, FEV1/FVC % ve DLCO % değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlandı (Tablo 2). FVC % değişim dağılımlarının oranlarında ölen ve yaşayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0,350$).

mRSS'nin ilk ve son ortanca değeri ölen hastalarda yaşayan hastalara göre daha yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,002$ ve $p=0,007$).

Tablo 7: Tüm kohorttaki hastalarda kullanılan tedaviler

	Tüm hastalar n=100	Ölen n=19	Yaşayan n=81	P değeri
İmmünsüpresif kullanımı n(%)	54 (54,0)	14 (73,7)	40 (50,6)	0,056
Glukokortikoid kullanımı n(%)	62 (62,0)	17 (89,5)	45 (55,6)	0,006
Metotreksat kullanımı n(%)	24 (24,0)	4 (21,1)	20 (24,7)	0,738
Azatiyoprin n(%)	34 (34,0)	10 (52,6)	24 (29,6)	0,057
Mikofenalat mofetil kullanımı n(%)	6 (6,0)	1 (5,3)	5 (6,2)	1,000
Siklofosfamid kullanımı n(%)	16 (16,0)	7 (36,8)	9 (11,1)	0,012

Rituksimab kullanımı n(%)	3 (3,0)	1 (5,3)	2 (2,5)	0,472
Siklosporin kullanımı n(%)	0 (0,0)	-	-	-

*n:katılımcı sayısı

1.5.Tüm kohorttaki hastalarda tedavi dağılımı:

Tüm hastalarda kullanılan tedavilerin yüzde dağılımları tablo 7’de özetlenmiştir. Glukokortikoid kullanımı ve siklofosfamid kullanımı ölen hasta grubunda yaşayan hastalara göre daha yüksek oranda saptanmıştır (sırasıyla %89,5 vs %55,6 p=0,006 ve %36,8 vs %11,1 p=0,012).

Tablo 8: Tüm kohorttaki hastaların ilk ve son SFT değerleri ve HRCT skorlarının karşılaştırılması

	İlk değer (mean±sd)	Son değer (mean±sd)	Değişim (mean±sd)	P değeri
FVC ml	2500±700	2400±700	-100±500	0,095
FVC %	87,0±18,2	86,8±20,1	-0,2±18,2	0,930
FEV1/FVC%	87,1±11,9	91,3±13,1	4,2±14,2	0,005
DLCO ml	15800±7700	10400±7300	-5400±7300	<0,001
DLCO %	75,2±21,0	67,3±18,8	-8,0±20,5	<0,001
mRSS	6,4±7,1	5,9±6,5	-0,5±5,3	0,344
HRCT skor	3,1±3,2	4,4±4,1	1,3±2,6	<0,001

*DLCO : Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi , FVC : Zorlu vital kapasite, HRCT Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, mRSS: Modifiye Rodnan Deri Skoru, n: Katılımcı sayısı, FEV1:1. saniyedeki korunmuş zorlu ekspiratuar hacim, ml:Mililitre

1.6.Tüm kohorttaki hastaların ilk ve son HRCT skorlarının ve eş zamanlı SFT parametrelerinin karşılaştırılması:

Çalışmaya alınan hastaların ilk HRCT skoru ortalama $3,1 \pm 3,2$ iken son HRCT skoru ortalama $1,3 \pm 2,6$ artış ile ortalama $4,4 \pm 4,1$ olmuştur ve bu değişimin istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya konmuştur ($p < 0,001$). SFT parametrelerinden DLCO'nun % ve ml değerlerindeki azalış yönünde olan değişimler de istatistiksel olarak anlamlıdır (sırasıyla $\%8,0 \pm 20,5$ $p < 0,001$ ve $5,4 \pm 7,3$ l $p < 0,001$). FVC'nin % ve ml olarak ilk ve son değerleri arasındaki değişim istatistiksel olarak anlamlı değilken FEV1/FVC % değerinin ilk ve son ölçümleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($4,2 \pm 14,2$ ve $p = 0,005$) (Tablo 8).

Modifiye rodnan cilt skorunun ilk ve son ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 9: Mortalite gözlenen hastaların ilk ve son SFT değerleri ve HRCT skorlarının karşılaştırılması

	İlk değer (mean $\pm$ sd)	Son değer (mean $\pm$ sd)	Değişim (mean $\pm$ sd)	P değeri
FVC ml	2600 $\pm$ 800	2300 $\pm$ 900	-200 $\pm$ 400	0,030
FVC %	81,1 $\pm$ 17,8	76,8 $\pm$ 15,8	-4,3 $\pm$ 16,2	0,278
FEV1/FVC%	85,6 $\pm$ 12,7	84,7 $\pm$ 10,7	1,0 $\pm$ 17,4	0,831
DLCO ml	16700 $\pm$ 7500	11500 $\pm$ 6700	-5200 $\pm$ 7000	0,006
DLCO %	65,9 $\pm$ 17,7	54,8 $\pm$ 18,2	-11,2 $\pm$ 16,5	0,010
mRSS	11,2 $\pm$ 9,2	9,9 $\pm$ 8,4	-1,3 $\pm$ 8,0	0,487
HRCT skor	5,5 $\pm$ 4,0	8,4 $\pm$ 5,0	2,9 $\pm$ 3,2	0,001

*DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi , FVC : Zorlu vital kapasite , HRCT Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, mRSS: Modifiye Rodnan Deri Skoru, FEV 1:1. saniyedeki korunmuş zorlu ekspiratuar hacim, ml:Mililitre

Tablo 10: Mortalite gözlenmeyen hastaların ilk ve son SFT değerleri ve HRCT skorlarının karşılaştırılması

	İlk değer (mean±sd)	Son değer (mean±sd)	Değişim (mean±sd)	P değeri
FVC ml	2500±600	2500±700	-100±600	0,334
FVC %	88,3±18,1	89,1±21,3	0,7±18,6	0,717
FEV1/FVC%	87,4±11,8	92,7±13,2	5,2±13,3	0,001
DLCO ml	15600±7800	10200±7400	-5400±7400	<0,001
DLCO %	77,3±21,2	70,1±17,9	-7,2±21,3	0,003
mRSS	5,3±6,0	5,0±5,6	-0,3±4,5	0,528
HRCT skor	2,5±2,7	3,4±3,2	0,9±2,3	0,001

*DLCO: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi , FVC: Zorlu vital kapasite, HRCT Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, mRSS: Modifiye Rodnan Deri Skoru, n: katılımcı sayısı, FEV 1:1. saniyedeki korunmuş zorlu ekspiratuar hacim, ml:Mililitre

1.7.Mortalite gruplarında ilk ve son HRCT skorlarının ve eş zamanlı SFT parametrelerinin karşılaştırılması:

Ölen hastaların ilk HRCT skoru ortalama 5,5±4,0 iken son HRCT skoru ortalama 2,9±3,2 artış ile ortalama 8,4±5,0 olmuştur (p=0,001). Ölen hasta grubunda ilk ve son SFT parametreleri karşılaştırıldığında, FVC ml değeri arasındaki fark (200±400 ml) istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,030). İlk ve son FVC % değerindeki değişim ve FEV1/FVC % değerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 6). İlk ve son DLCO % ve ml ölçümlerindeki değişimler değerlendirildiğinde sırasıyla %11,2±16,5 ve 5200±700 ml azalma gözlemlendi ve bu farklar istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,006 ve p=0,010) (Tablo 8).

Ölen hasta grubunda mRSS ilk ve son ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 9).

Yaşayan hastaların ilk ve son HRCT değerleri karşılaştırıldığında ortalama $0,9 \pm 2,3$ puanlık artış gözlemlendi ve bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$). SFT parametrelerinin ilk ve son ölçüm sonuçları değerlendirildiğinde FEV1/FVC %, DLCO ml ve % değerlerinde istatistiksel olarak farka rastlanırken (Tablo 10), FVC ml ve % ilk ve son değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 10).

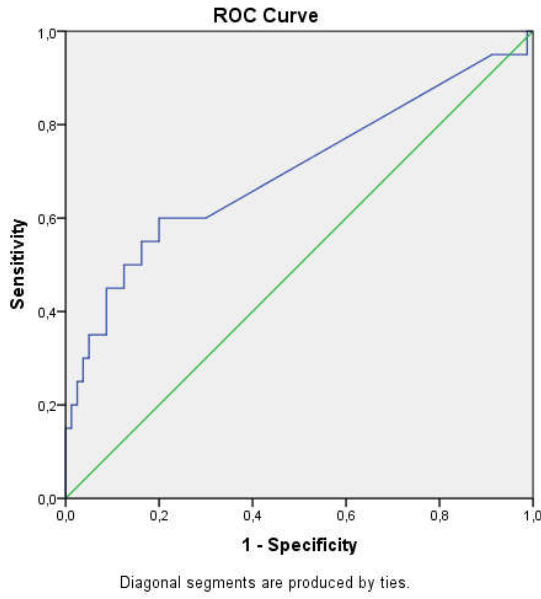
Yaşayan hasta grubunda mRSS ilk ve son ölçümleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı (Tablo 10).

2.Toplam HRCT skorunun ve SFT-FVC değerinin mortalite ve genel sağ kalım üzerine etkileri:

2.1.Toplam HRCT Skorunun mortalite ve genel sağkalım ile ilişkisi:

HRCT skorundaki yıllık değişimin mortalite için öngörü değeri ROC analizi yöntemi ile değerlendirildi. Yıllık HRCT skorundaki değişimi hesaplamak için, son HRCT toplam skorundan ilk HRCT toplam skoru çıkarıldı. Çıkan sonuç, ilk ve son HRCT arasındaki süreye bölündü ve hastalar için yıllık HRCT skor değişimi hesaplandı (*HRCT skor yıllık değişim = (son HRCT toplam skor-ilk HRCT toplam skor)/(son HRCT tarih-ilk HRCT tarih) yıl*). Bu HRCT skorundaki yıllık değişimin mortaliteyi ön görme gücünü gösteren ROC eğrisi şekil 3 olarak sunulmuştur. ROC analizi sonuçlarına göre eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,699 (%95 GA 0,567-0,867) ($p=0,006$) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlılık olduğu için Youden index değeri kullanılarak yıllık HRCT skor değişimi için cut-off değer 0,39 olarak hesaplandı (Tablo 11).

Şekil 3: Yıllık HRCT skorundaki değişimin mortalite için öngörü gücünün değerlendirilmesi



Tablo 11: Yıllık HRCT skorundaki değişimin mortaliteyi öngörme gücünün değerlendirmesi

	AUC %95 GA	P değeri	Cut-off	Sensitivite %	Spesifisite %	OR %95GA
HRCT skorunda yıllık değişim	0,699 (0,567-0,867)	0,006	0,39	63,2	80,2	4,4 (1,7-11,2)

AUC: Area under curve, GA: Güven Aralığı, ROC: Receiver operating characteristic

HRCT skorunun yıllık değişim 0,39 cut-off değerinde %63,2 sensitivite ve %80,2 spesifisite ile mortaliteyi ön görme değerine sahip olduğu gösterildi ($p=0,006$) (Tablo 11). Bu cut-off değer için negatif prediktif değer (NPV) %90,3 ve pozitif prediktif değer (PPV) %42,9 olarak hesaplandı. HRCT skorunda yıllık 0,39'dan fazla artış olan hastalarda mortalite riski, yıllık artış 0,39'dan az olan hastalara göre 4,4 kat (OR=4,4 %95 GA 1,7-11,2) daha fazla saptandı (Tablo 11).

HRCT skorunda yıllık 0,39'dan fazla artış olan hastalarda mortalite oranı %42,9 iken HRCT skorunda yıllık artış 0,39'dan az olan hastaların ise % 9,7 olarak bulundu ($p<0,001$) (Tablo 12).

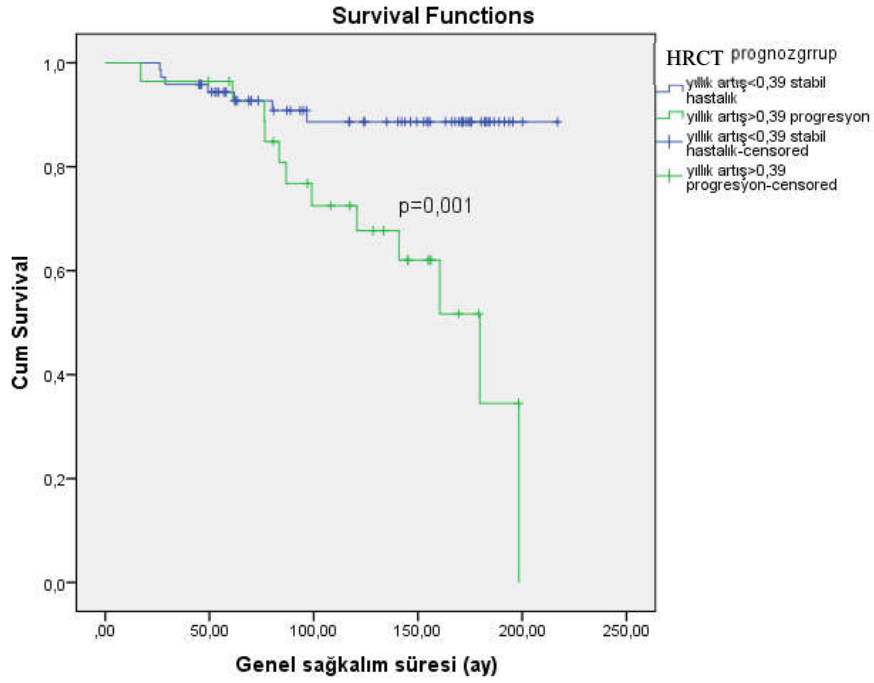
Tablo 12: Toplam HRCT skorunda yıllık 0,39 artış olan ve olmayan hastalar için mortalite ve sağ kalım değerlendirmesi

	HRCT skorunda yıllık artış $>0,39$ olan (HRCT progresyonu olan hastalar) n=28 hasta	HRCT skorunda yıllık artış $<0,39$ olan (HRCT stabil hastalar) n=72 hasta	P değeri
Mortalite oranı n (%)	12 (42,9)	7 (9,7)	$<0,001$

*n:Katılımcı sayısı

HRCT skorunda yıllık değişimi $>0,39$ olan hastalar mortalite için yüksek riskli (progresyon olan hastalar), HRCT skorunda yıllık değişimi $<0,39$ olan hastalar mortalite için düşük riskli (stabil hastalar) kabul edildi. Bu iki gruptaki hastaların genel sağ kalım süreleri Kaplan Meier analizi ile değerlendirildi (Şekil 4).

Şekil 4: HRCT skorundaki yıllık değişim (cut-off 0,39) risk gruplarında genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analiz)



No at risk:

Stabil hastalık:	4	3	0	0	0
Progresyon:	1	6	2	3	

Tablo 13: HRCT skorundaki yıllık değişim (cut-off 0,39) risk gruplarında genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi

(Kaplan Meier analiz)

	Mean		Median			
Yıllık HRCT skorunda 0,39 artışa göre	Genel sağkalım (OS) (ay)	%95 GA	Genel sağkalım (OS) (ay)	%95 GA	P değeri	HR (%95 GA)
Stabil hastalık	198,8	186,1-211,5	200,0	----	0,001	4,4 (1,7-11,2)
Progresyon	149,7	126,9-172,5	179,7	134,4-225,0		
Yıllık artış>0,39						
Overall	181,3	167,2-195,5	198,4	-----		

OS: Overall survival, GA: Güven Aralığı, HR: Hazard ratio

Yıllık HRCT skoru artışına göre progresyon kabul edilen hastaların median sağ kalım süresi 179,7 ay, stabil kabul edilen hastaların median sağ kalım süresi 200,0 ay olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001). HRCT cut-off 0,39 değerine göre progrese kabul edilen hastaların mortalite riski stabil kabul edilen hastalara göre 4,4 kat (HR=4,4 %95 GA 1,7-11,2 p=0,002) daha fazla saptandı (Tablo 13).

Ayrıca hastalar toplam HRCT skorundaki yıllık artış değeri en az 1 puan artan/artmayan ve en az 2 puan artan/artmayan olarak risk gruplarına ayrılıp genel sağ kalım süreleri değerlendirildi.

Toplam HRCT skorundaki yıllık değişim 1 puan ve üstü olan hastalar progresif hastalık kabul edildi ve mortalite oranı %62,5 olarak saptandı. Toplam HRCT skorundaki yıllık değişim 1 puanın altında olan hastalar stabil hastalık olarak kabul edildi ve mortalite oranı 15,2 olarak bulundu. Bu iki grup arasında mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001) (Tablo 14).

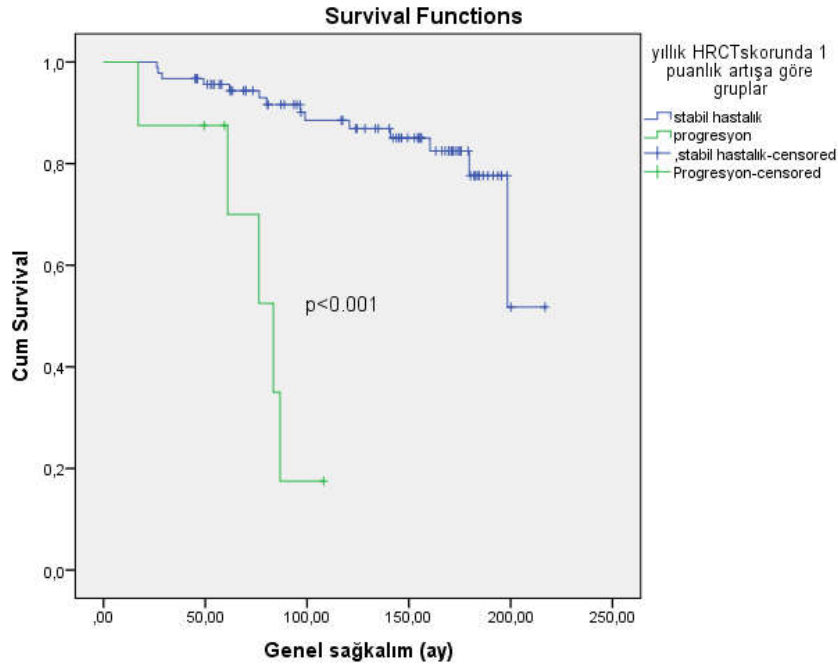
Tablo 14: Toplam HRCT skorunda yıllık en az 1 puan artış olan ve olmayan hastalar için mortalite ve sağ kalım değerlendirmesi

	HRCT skorunda yıllık en az 1 puan artış olan (HRCT progresyonu olan hastalar) n=8 hasta	HRCT skorunda yıllık en az 1 puan artış olmayan (HRCT progresyonu olmayan stabil hastalar) n=92 hasta	P değeri
Mortalite oranı n(%)	5 (62,5)	14 (15,2)	0,001

*n:Katılımcı sayısı

Toplam HRCT skorundaki yıllık değişim olarak cut-off 1 puan alındığında mortalite için sensitivite değeri %62,5, spesifisite değeri %84,8, PPV değeri %26,3 ve NPV %96,3 olarak hesaplandı.

Şekil 5: Toplam HRCT skorundaki yıllık değişim (en az 1 puan) risk gruplarında genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analiz).



No at risk:

Stabil hastalık:	4	5	2	3	0
Progresyon:	1	4	0		

Yıllık HRCT skoru 1 puan artışına göre progresyon kabul edilen hastaların ortalama sağ kalım süresi 74,9 ay, stabil kabul edilen hastaların ortalama sağ kalım süresi 188,4 ay olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$) (Şekil 5). Progrese kabul edilen hastaların mortalite riski stabil kabul edilen hastalara göre 10,8 kat ($HR = 10,8$ %95 GA 3,5-33,1 $p < 0,001$) daha fazla saptandı (Tablo 15).

Tablo 15: HRCT skorundaki yıllık değişim (en az 1 puan) risk gruplarında genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analiz)

	Mean		Median			
Yıllık HRCT skorunda 1 puanlık artışa göre	Genel sağkalım (OS) (ay)	%95 GA	Genel sağkalım (OS) (ay)	%95 GA	P değeri	HR (%95 GA)
Stabil hastalık	188,4	174,8-202,0	200,0	----	<0,001	10,8 (3,5-33,1)
Progresyon	74,9	55,7-94,1	79,1	58,6-108,2		
Overall	181,3	167,2-195,5	195,5	-----		

OS: Overall survival, GA: Güven Aralığı, HR: Hazard ratio

Toplam HRCT skorundaki yıllık değişim 2 puan ve üstü olan hastalar progresif hastalık kabul edildi ve mortalite oranı %80,0 olarak saptandı. Toplam HRCT skorundaki yıllık değişim 2 puanın altında olan hastalar stabil hastalık olarak kabul edildi ve mortalite oranı 15,8 olarak bulundu. Bu iki grup arasında mortalite oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,004) (Tablo 16).

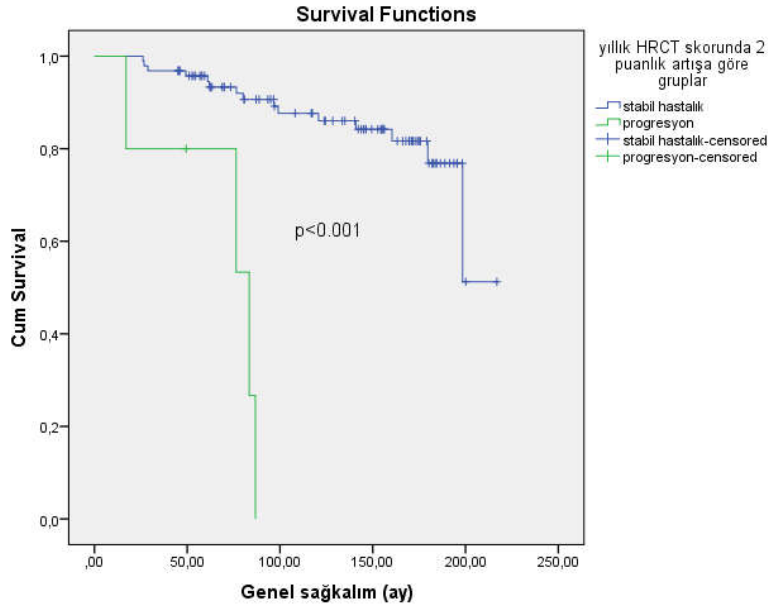
Tablo 16. Toplam HRCT skorunda yıllık en az 2 puan artış olan ve olmayan hastalar için mortalite ve sağ kalım değerlendirmesi

	HRCT skorunda yıllık en az 2 puan artış olan (HRCT progresyonu olan hastalar) n=5 hasta	HRCT skorunda yıllık en az 2 puan artış olmayan (HRCT progresyonu olmayan stabil hastalar) n=95 hasta	P değeri
Mortalite oranı n (%)	4 (80,0)	15 (15,8)	0,004

*n:Katılımcı sayısı

Toplam HRCT skorundaki yıllık değişim en az 2 puan alındığında mortalite için sensitivite değeri %80,0, spesifisite değeri %84,2, PPV değeri %21,1 ve NPV %98,8 olarak hesaplandı.

Şekil 6: Toplam HRCT skorundaki yıllık değişim (en az 2 puan) risk gruplarında genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analiz).



No at risk:

Stabil hastalık: 4 6 2 3 0

Progresyon: 1 3

Tablo 17: HRCT skorundaki yıllık değişim (en az 2 puan) risk gruplarında genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analiz)

	Mean		Median			
Yıllık HRCT skorunda 2 puanlık artışa göre	Genel sağkalım (OS) (ay)	%95 GA	Genel sağkalım (OS) (ay)	%95 GA	P değeri	HR (%95 GA)
Stabil hastalık	187,1	173,5-200,8	200,0	----	<0,001	13,7 (4,1-46,1)
Progresyon	69,1	42,4-95,9	67,9	28,3-138,5		
Overall	181,3	167,2-195,5	195,5	-----		

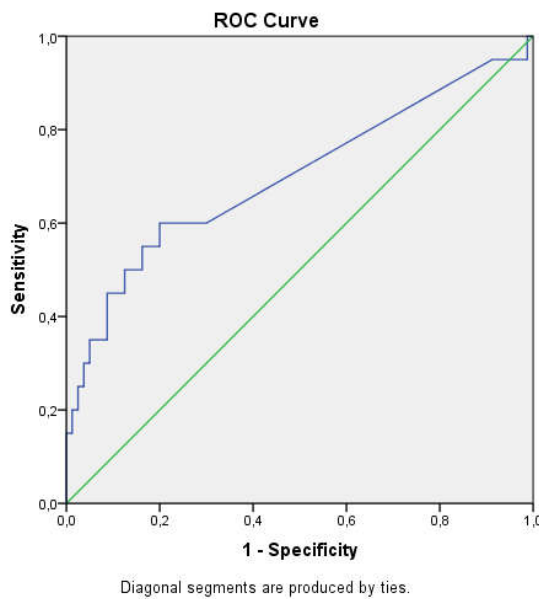
OS: Overall survival, GA: Güven Aralığı, HR: Hazard ratio

Yıllık HRCT skoru 2 puan artışına göre progresyon kabul edilen hastaların ortalama sağ kalım süresi 69,1 ay, stabil kabul edilen hastaların ortalama sağ kalım süresi 187,1 ay olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Şekil 6). Progrese kabul edilen hastaların mortalite riski stabil kabul edilen hastalara göre 13,7 kat ($HR=13,7$ %95 GA 4,1-46,1 $p<0,001$) daha fazla saptandı (Tablo 17).

2.2. SFT -FVC değerinin mortalite ve genel sağkalım ile ilişkisi:

FVC ml değerindeki yıllık değişimin mortalite için ön görü değeri ROC analizi yöntemi ile değerlendirildi. Yıllık FVC ml değerindeki değişim son HRCT ile eş zamanlı yapılan SFT'deki FVC ml değerinden ilk HRCT ile eş zamanlı yapılan SFT'deki FVC ml değeri çıkarıldı. Çıkan sonuç ilk ve son HRCT arasındaki süreye bölündü ve hastalar için yıllık FVC ml değişimi hesaplandı. $(FVC\ ml\ değeri\ yıllık\ değişim = (son\ SFT-FVC\ ml\ değeri - ilk\ SFT-FVC\ ml\ değeri) / (son\ HRCT\ tarih - ilk\ HRCT\ tarih)\ yıl)$. FVC ml değerindeki yıllık değişimin mortaliteyi ön görme gücünü gösteren ROC eğrisi Şekil 7 olarak sunulmuştur. ROC analizi sonuçlarına göre eğri altında kalan alan (AUC) değeri 0,652 (%95 GA 0,502-0,802) ($p=0,040$) olarak hesaplandı ve istatistiksel olarak anlamlılık olduğu için Youden index değeri kullanılarak yıllık FVC ml değerindeki değişimi için cut-off değeri 77,6 ml olarak hesaplandı (Tablo 18).

Şekil 7: Yıllık FVC ml değerindeki değişimin mortalite için öngörü gücünün değerlendirilmesi



Tablo 18: Yıllık FVC ml değerindeki değişimin mortaliteyi ön görme gücünün değerlendirilmesi

	AUC %95 GA	P değeri	Cut-off	Sensitivite %	Spesifisite %	OR %95GA
FVC ml değerindeki yıllık değişim	0,652 (0,502-0,802)	0,040	77,6 ml azalma	42,1	87,7	5,2 (1,7-15,9)

AUC: Area under curve, GA: Güven Aralığı, ROC: Receiver operating characteristic

FVC ml değerindeki yıllık değişim 77,6 ml cut-off değerinde %42,1 sensitivite ve %87,7 spesifisite ile mortaliteyi ön görme değerine sahip olduğu gösterildi ($p=0,040$) (Tablo 18). Bu cut-off değer için NPV %86,6 ve PPV %44,4 olarak hesaplandı. FVC ml değerindeki yıllık azalma miktarı 77,6 ml'den fazla olan hastalarda mortalite riski FVC ml değerindeki yıllık azalma miktarı 77,6 ml'den az olan hastalara göre 5,2 kat (OR=5,2 %95 GA 1,7-15,9) daha fazla saptandı (Tablo 18).

FVC ml değerindeki yıllık azalma miktarı 77,6 ml'den fazla olan hastalarda mortalite oranı, FVC ml değerindeki yıllık azalma miktarı 77,6 ml'den az olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti (sırasıyla %44,4 vs %13,4, $p=0,006$) (Tablo 19).

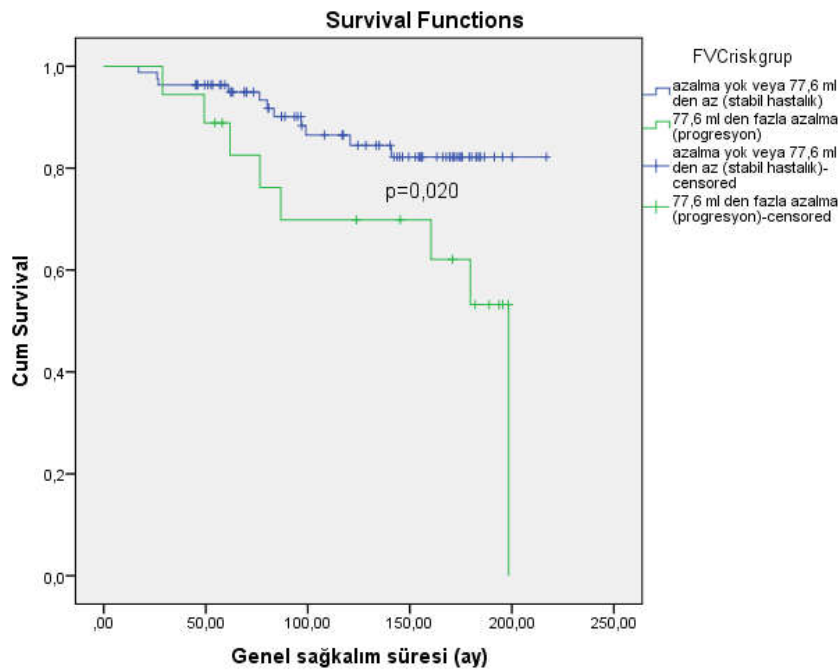
Tablo 19: FVC ml yıllık 77,6 ml azalma olan ve olmayan hastalar için mortalite ve sağ kalım değerlendirilmesi

	FVC ml değerinde yıllık azalma 77,6'dan fazla olan hastalar (FVC progresyonu) n=18 hasta	FVC ml değerindeki azalma 77,6'dan az olan ya da FVC değerinde azalma olmayan hastalar (stabil hastalar) n=82 hasta	P değeri
Mortalite oranı n (%)	8 (44,4)	11 (13,4)	0,006

* FVC: Zorlu vital kapasite, n: katılımcı sayısı

FVC ml değerindeki yıllık azalma miktarı 77,6 ml'den fazla olan hastalar mortalite için yüksek riskli (progresyon olan hastalar), FVC ml değerindeki yıllık azalma miktarı 77,6 ml'den az olan hastalar mortalite için düşük riskli (stabil hastalar) kabul edildi. Bu iki gruptaki hastaların genel sağ kalım süreleri Kaplan Meier analizi ile değerlendirildi (Şekil 8).

Şekil 8: FVC ml prognoz gruplarında genel sağkalım süresinin değerlendirilmesi (Kaplan-meier analiz)



No at risk:

Stabil hastalık:	3	6	2	0	0
Progresyon:	2	3	0	3	

Yıllık FVC ml değerindeki azalışa göre progresyon kabul edilen hastaların median sağ kalım süresi 198,0 ay, stabil kabul edilen hastaların ortalama sağ kalım süresi 200,0 ay olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,020$). FVC ml değerindeki yıllık azalma miktarı 77,6 ml'ye göre progrese kabul edilen hastaların mortalite riski stabil hastalık kabul edilen hastalara göre 5,2 kat ($HR=5,2$ %95 GA 1,7-15,9) daha fazla saptandı (Tablo 20).

Tablo 20: FVC ml değerindeki yıllık değişim (77,6 ml azalma) risk gruplarında genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi (Kaplan Meier analiz)

	Mean		Median			
Yıllık FVC ml değerinde 77,6 azalışa göre	Genel sağkalım (OS) (ay)	%95 GA	Genel sağkalım (OS) (ay)	%95 GA	P değeri	HR (%95 GA)
Stabil hastalık	193,0	180,0-206,0	200,0	----	0,020	5,2 (1,7-15,9)
Yıllık azalma <77,6 ml						
Progresyon	152,6	120,8-184,4	198,0	-----	0,020	5,2 (1,7-15,9)
Yıllık azalma >77,6 ml						
Overall	181,3	167,2-195,5	198,4	-----		

* FVC: Zorlu vital kapasite, OS: Overall survival, GA: Güven Aralığı, HR: Hazard ratio, ml:Mililitre

2.3.Yıllık HRCT skor ve FVC ml değişimlerine göre oluşturulan progresyon gruplarında mortalite ve genel sağkalım değerlendirilmesi

Hastalar yıllık HRCT skor değişimleri ve FVC ml değişimlerine göre; hem HRCT hem de FVC ml değerine göre stabil hastalık= Grup 1, HRCT'ye göre progresse= Grup 2, FVC ml'ye göre progresse= Grup 3 ve hem HRCT hem de FVC ml'ye göre progresse= Grup 4 olarak sınıflandırıldı.

Bu gruplar arasında mortalite oranı en yüksek hastalar %71,4 ile grup 4'te yer alan hem yıllık HRCT skor değişimindeki artış hem de yıllık FVC ml değerindeki azalış olan hastalardı ($p<0,001$) (Tablo 21).

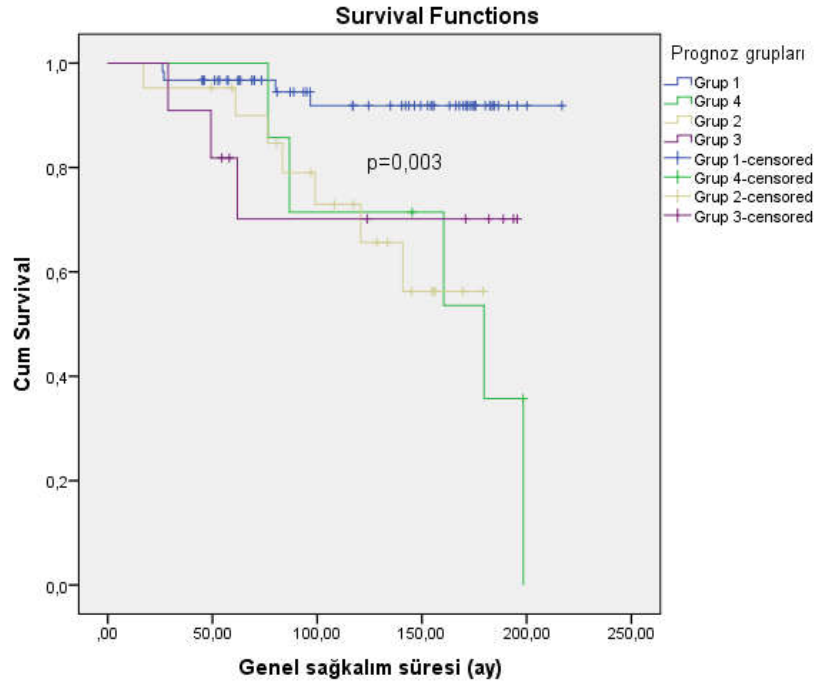
Tablo 21: Progresyon gruplarında mortalite oranlarının değerlendirilmesi

	Grup 1 N=61	Grup 2 N=21	Grup 3 N=11	Grup 4 N=7	P değeri
Mortalite oranı n (%)	4 (6,6)	7 (33,3)	3 (27,3)	5 (71,4)	<0,001

*n:katılımcı sayısı

Bu progresyon gruplarının genel sağkalım süresi üzerine etkisi değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,003$) (Şekil 9). Prognoz grupları içinde en kısa sağkalım süresi 142,6 ay ile Grup 2'de saptandı (Tablo 22). Grup 1'e göre hem Grup 2, hem Grup 3 hem de Grup 4 istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha kısa sağ kalım sürelerine sahipti (sırasıyla $p=0,004$, $p=0,032$ ve $p=0,001$). Grup 2, Grup 3 ve Grup 4 arasında genel sağ kalım süreleri için istatistiksel olarak anlamlı farka rastlanmadı (Tablo 22).

Şekil 9: Progresyon gruplarında genel sağkalım değerlendirmesi (Kaplan meier analiz).



No at risk:

Grup 1:	2	2	0	0	0
Grup 2:	1	4	2	0	
Grup 3:	2	1	0	0	
Grup 4:	0	2	0	3	

Tablo 22: Progresyon gruplarının genel sağkalım sürelerinin değerlendirilmesi

Prognoz grupları	Genel sağkalım süresi (ay) (Ortalama)	%95 GA	P değeri
Grup 1	204,4	192,5-216,2	P=0,003 *P=0,004, **P=0,032, ***P=0,001 ****P=0,861, *****P=0,780 *****P=0,548
Grup 2	142,6	118,7-164,5	
Grup 3	151,4	109,1-193,7	
Grup 4	154,9	114,5-195,3	

Grup1 vs Grup 2, **Grup 1 vs Grup 3, *** Grup 1 vs Grup 4,****Grup 2 vs Grup 3, *****Grup 2 vs Grup 4, *****Grup 3 vs Grup 4

5.TARTIŞMA

SSk'de HRCT'ye göre interstisyel akciğer anormallikleri hastaların %80'inde saptanırken hastaların %30-40'ında klinik olarak anlamlı İAH ortaya çıkmaktadır^{135,136}. İAH genellikle Raynaud fenomeni dışı ilk semptomdan sonraki 5 yıl içinde başlar. İAH prevalansı, hastalığın seyri boyunca yıllar geçtikçe artar ancak neredeyse hiçbir zaman İAH başlangıcı, SSk tanısından sonraki 15 yılı geçmez. SSk-İAH'nin erken gelişimi agresif klinik seyirle ilişkilendirilebilir. İAH, SSk'nin bilinen bir komplikasyonudur ve %40'a varan 10 yıllık mortalite oranı ile hastalığın önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir^{135,136}. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde son HRCT'de İAH saptanan hasta oranı %83 olarak bulundu. Mortalite oranımız ise median 80 aylık takip süresinde %19 olarak tespit edildi.

SSk'de İAH'ye ait klinik semptomların geç ortaya çıkması ve non-spesifik olması nedeniyle SSk-İAH'nin erken tanı ve tedavisi için hassas tanı testlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Günümüzde solunum fonksiyon testi SSk-İAH'nin erken tanısında en sık kullanılan tarama testidir¹³⁷. DLCO ve FVC seviyeleri, geleneksel olarak hastalık şiddetinin ölçütleri olarak kullanılmış ve her iki parametredeki azalmalar, sistemik sklerozun interstisyel akciğer hastalığında artan mortalite ile ilişkilendirilmiştir¹³⁸. Bu çalışmada da SSk'li hastalarda son SFT değerlendirmesinde hem FVC hem de DLCO değerlerinde, ilk SFT parametrelerine oranla azalma saptanmıştır. Tüm hasta grubunda bu parametrelerdeki azalmalardan sadece DLCO değerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. SSk'li hastalardan mortalite gözlenen gruptaki hastalarda, son yapılan SFT değerlendirmesinde hem DLCO hem de FVC değerlerinde gözlenen azalmaların istatistiksel olarak anlamlı olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca mortalite gözlenen gruptaki hastalar ile mortalite gözlenmeyen gruptaki hastaların ilk yapılan SFT'lerindeki FVC% ve DLCO% değerleri arasında istatistiksel fark yok iken son yapılan SFT'lerindeki FVC% ve DLCO% değerleri mortalite grubunda, mortalite gözlenmeyen gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur . Young ve ark. ve Jung ve ark. yaptıkları çalışmalarda İAH progresyonu gözlenen hastalarda FVC ve DLCO değerlerini daha düşük saptamışlardır^{135,136}

SFT değerlerinin geniş referans aralıkta normal kabul edilmesi, normal değerlerin hastanın yaşı, boyu ve cinsiyetine göre değişmesi, hasta uyumu ve SFT'yi yapan teknisyenin deneyimi FVC'deki azalmanın SSk-İAH'de tanısız değerini tartışmalı kılmaktadır¹³⁷. Suliman ve ark.⁶² çalışmasında İAH tanısının FVC % değerleri için yüksek yanlış negatiflik (HRCT'de fibrozis mevcut iken FVC % normal olması) oranına (%62,5) sahip olduğunu göstermiştir. Bu sebeple

literatürde tek başına FVC% ve FVC değerinin hastalık prognozunu ve mortalitesini öngörmesi üzerine yapılan çalışma sayısı daha az ve genelde yapılan çalışmalar diğer SFT parametreleri ve HRCT ile kombine değerlendirmeler şeklindedir^{61,62,136}.

Bu çalışmada FVC % değeri yerine FVC ml değerinin SSK'li hastalarda mortalite riski için bir kesme değerinin olup olmadığı araştırıldı ve SSK'li hastalarda FVC'de yıllık 77,6 ml azalmanın mortaliteyi %42,1 duyarlılık ve %87,7 özgüllük ile öngördüğü bulundu. Bu kesme değerine göre oluşturulan mortalite risk gruplarında, FVC değerinde yıllık azalma 77,6 ml'den fazla olan hastaların genel sağ kalım sürelerinin, FVC'deki yıllık azalmanın 77,6 ml'den az olan ya da FVC'de azalma olmayan hastaların genel sağkalım sürelerine göre daha kısa olduğu ortaya kondu. Literatürde de Goh ve ark. ve Ahmed ve ark.'nın çalışmalarında FVC %70 kesme değeri olarak belirlenmiş ve mortalite için yüksek ve düşük riskli hasta grupları oluşturulmuş ve bu iki grup arasında genel sağ kalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır^{137,138}. Bu çalışmalarda FVC ve DLCO'nun SSK-İAH'de sağ kalım için güçlü belirleyiciler oldukları sonucuna varmışlardır. Ek olarak SFT parametrelerindeki değişikliklerin prognostik önemini göstermek için yapılan bir çalışmada, SSK-İAH'li hastalarda FVC'de başlangıca göre $\geq$ %10'luk bir düşüş veya DLCO'da $\geq$ %15 azalma ile birlikte FVC'de %5-9 düşüş olmasının mortaliteyi ön görmede önemli belirteçler oldukları gösterilmiştir⁶⁸.

Öte yandan literatürde özellikle FVC için yüksek oranda yanlış negatiflik oranının olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır⁶². Bu sebeple SSK-İAH'de prognozu ve mortaliteyi öngörmek için tek başına SFT parametrelerinin yeterli olmadığı konusunda fikir birliği mevcuttur. Tek başına ya da SFT parametreleri ile birlikte takipte kullanılabilecek yeni test ve parametrelere ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır.

Literatürde HRCT bulgularının SSK-İAH'de prognoz ve mortalite için öngörüsünü değerlendiren birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda toplam akciğer tutulumun %20'nin altında tutulum olması sınırlı hastalık ve %20'nin üstünde tutulum olması yaygın hastalık olarak tanımlanmıştır. Hastalar %20 kesme değerine göre gruplandırıldığında hem mortalite oranları hem de sağkalım süreleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmıştır^{137,139,140}.

Çalışmamızın literatürden farklı olan yenilikçi yönü, SSK-İAH tutulumunda mortalite ve sağ kalımın, geliştirilen HRCT skorlama sistemi ile belirlenen yıllık HRCT toplam skorundaki değişimi tek başına analiz ederek, hem de bu skor değişimini FVC skorlarındaki değişim ile kombine ederek oluşturulan prognoz gruplarıyla değerlendirmesidir.

Öncelikle ilk HRCT toplam skorları ve son HRCT toplam skorları ve değişim değerleri belirlendi. Tüm hastalarda mortalite ile sonuçlansın veya sonuçlanmasın son HRCT toplam skorlarının ilk HRCT toplam skorlarına göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu saptandı. Bu değişimden yola çıkarak hastalarda yıllık olarak hesaplanan HRCT toplam skorlarındaki değişimin mortalite için tanı değeri olup olamayacağı değerlendirildi. Yıllık HRCT toplam skorunda oluşabilecek 0,39'luk bir artışın istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde %63,2 sensitivite ve %80,2 spesifisite ile mortaliteyi öngördüğü tespit edildi. Bu cut-off değere göre 0,39'luk artışın üstünde artış görülen hastalar progresyon gösteren ve 0,39'luk artıştan az ya da artış olmayan hastalar stabil hastalık olarak değerlendirildi. Progresyon gözlenen hastaların stabil hastalığı olan hastalara göre mortalite riskinin 4,4 kat daha yüksek olduğu ortaya kondu. Cut-off 0,39'luk artış değerine göre progresyon gözlenen hastalarda mortalite oranı %42,9 stabil hastalıkta mortalite oranı ise %9,7 olarak saptandı. Bu iki grubun median genel sağ kalım süreleri değerlendirildiğinde progresyon gösteren hastaların stabil hastalara göre daha kısa median sağ kalım süreleri olduğu saptandı. Toplam HRCT skorunda yıllık Cut-off 0,39'luk bir artış değerinin klinik pratikte ayırt edilmesinin ve kullanımının zor olması ihtimali düşünülerek yıllık HRCT toplam skor değişimleri 1 puan ve 2 puan kabul edilerek ayrı ayrı mortalite ve sağ kalım analizleri yapıldı. Bu değerlere ait mortalite ön görüşü için 0,39 cut-off değerine göre daha yüksek sensitivite ve spesifisite oranları saptandı. Yıllık HRCT skorunda 1 puanlık artışa göre progresyon gözlene hastaların mortalite oranı %62,5 ve stabil hastaların mortalite oranı 15,2 iken, 2 puanlık artışa göre progresyon gözlenen hastalarda mortalite oranı %80,0 ve stabil hastalıkta mortalite oranı %15,8 olarak bulundu. Hem 1 puanlık yıllık artış, hem de 2 puanlık yıllık artışa göre progresyon gösteren hastaların median genel sağkalım süreleri stabil hastalığa göre daha düşük olarak bulundu. En düşük median genel sağkalım süresi 2 puanlık yıllık artışa göre progresyon gösteren SSk-İAH hastalarında olduğu ortaya kondu. Bu sonuca göre yıllık HRCT toplam skorundaki artış oranı arttıkça hastalığın progresyon şiddeti ve mortalite oranını daha yüksek olacağı ve hastalık izleminde HRCT toplam skorundaki yıllık değişim değerinin SSk-İAH'nin takibinde aktif olarak kullanılabilecek bir parametre olacağı gösterilmiştir. Literatürde bu çalışmanın sonuçlarını destekleyen 2 çalışma ön plana çıkmaktadır. Goh ve ark. çalışmalarında SSk-İAH'li hastaları başlangıç HRCT tutulum oranlarına göre sınıflamış, %20 eşik değere göre sınıflandırılan sınırlı ve yaygın hastalık arasında genel sağkalım süreleri için sınırlı hastalık lehine fark bulmuşlardır¹³⁷. Diğer çalışmada da Moore ve ark. başlangıç HRCT'de tutulum eşik değeri %20'ye göre hastaları sınıflandırmışlar ve bu sınıflandırmaya göre yaygın akciğer tutulumu olan hastaların sağkalım sürelerini daha kısa bulmuşlardır¹⁴¹. Bu iki çalışma aynı zamanda SSk-İAH'li hastalarda

HRCT’de akciğer tutulum yüzdesinin yanında FVC% değerlerinin de progresyon ve mortalite öngörüsü için kullanılmasını önermektedirler.

Bu çalışmanın bahsedilen çalışmalardan temel farkı HRCT değerlendirmesinde % tutulum değeri değil skorlama yönteminin kullanılması ve takip süresi içinde bu skordaki yıllık değişim oranının mortalite öngörüsü ve genel sağ kalım süresi üzerine etkisinin araştırılmasıdır. Sonuçlarımızda da görüldüğü gibi HRCT toplam skorundaki yıllık değişim mortalite için güçlü bir öngörü gücüne sahiptir ve genel sağkalım süreleri üzerine etkisi olduğu ortaya konmuştur.

Hem FVC ml hem de yıllık HRCT toplam skoru değerinin birlikte mortalite üzerine etkisini değerlendirmek için çalışmaya alınan hastalar FVC ml ve yıllık HRCT toplam skoru cut-off değerlerine göre 4 grupta değerlendirildi. En yüksek mortalite oranlarına %71,4 ile hem yıllık HRCT toplam skoruna göre hem de FVC ml değerine göre progresyon gözlenen hastalardan oluşan grupta gözlendi. En düşük mortalite oranı %6,6 ile her iki parametreye göre stabil hastalık kabul edilen hastaların oluşturduğu grupta saptandı. Genel sağkalım süresi değerlendirmesinde progresyon gruplarında gözlenen genel sağ kalım süreleri stabil hastalık grubuna göre daha kısa bulundu. Bu sonuçlarımız FVC % ve HRCT % değerleri ile oluşturulan, progresyon ve mortalite oranlarının değerlendirildiği Goh ve ark. ve Moore ve ark.’ının çalışmalarında da benzer olup İAH progresyon ve mortalite gözlenen hastalarda FVC ve DLCO değerleri daha düşük saptanmıştır ^{137,141}.

Kliniğimiz SSk alanında deneyimli üçüncü basamak bir merkez olmasına karşın, hastaların sevksiz olarak ve romatolojik hastalık tanısı olmadan da merkezimize yaptıkları başvuruları kabul edilebildiği için hafif klinik vakalar ve yeni tanı alan hastalar da çalışmamıza dahil edilebilmiştir. Bunun yanında dış merkezden sevk edilen SSk tanılı hastalar da merkezimize kabul edilmektedir. Bu nedenlerden dolayı, çalışmamızdaki SSk hastaları, kliniği hafiften şiddetliye kadar hastalığın tüm spektrumlarını içermekte olup hasta seçimindeki yanlılıktan uzak durulmuştur. Çalışmamız SSk ile ilgilenen klinisyenler için hastalığın mortaliteyi öngören pratik bir skorlama sistemi önermesi bakımından yenilikçi bir çalışmadır. Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları da mevcuttur. Özellikle hastaların SFT’lerinin aynı teknisyenler tarafından yapılmaması, HRCT tarihlerinden 6 ay önce ve sonrasına ait tek FVC değerlerinin çalışmaya dahil edilmesidir. Birden fazla SFT ‘nin çalışmaya dahil edilmemesi ve hastaların yapılan ilk SFT ‘de uyumsuz olmaları nitelikli sonuçları engellemiş olabilir.

SSk-İAH’li hastalarda hem HRCT toplam skoru hem FVC hastalığın progresyonunun takibinde kullanılabilecek parametrelerdir. FVC hastalığın seyrinde daha pratik ve kullanılabilir olmakla

beraber teknisyen bilgisi, hasta uyumu ve öğrenim gerektirmesi ve bu sebeple yüksek yüzdelere ulaşan yanlış negatiflik oranları FVC'nin dezavantajları olarak ortaya çıkmaktadır. HRCT için yine değerlendirmede öğrenim gerektirmesi ve radyasyon maruziyeti HRCT çekim sıklığını tartışmalı kılmaktadır. HRCT'nin radyasyon maruziyeti göz önüne alındığında fayda-zarar dengesi gözetilerek hastalık takibinde hangi sıklıkla kullanılacağına yönelik daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu anlaşılmaktadır. SSk-İAH yönetimine dair mevcut kılavuzlarda İAH taraması ve hastalıkta progresyon düşünülen durumlarda kullanılması önerilmiş olup takipte progresyona dair skorlama sistemlerinin kullanımına yönelik fikir birliği bulunmamaktadır. Çalışmamızda klinisyenlere SSk takibinde günlük pratikte yardımcı olacak bir skorlama sistemi oluşturmayı hedefledik ve mortaliteyi öngörme gücünün yüksek olduğu sonucuna ulaştık ancak bu skorlama sistemlerinin prediktivitesinin geliştirilmesi ve SSk'nin rutin takibinde, SFT ve HRCT parametrelerinin kombine edilmesi ile geliştirilen skorlama sistemlerinin yer alması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6.SONUC

Biz, bu çalışmada SSk tanılı hasta kohortumuzdaki interstisyel akciğer hastalığı sıklığını ve prognozuna etki eden faktörleri belirleyerek İAH'yi erken saptayabilmek ve tedavinin gecikmesini önleyerek hastalığın seyrini iyileştirebilmek için bazı klinik parametreler ve ilişkili özellikleri değerlendirdik. SSk-İAH'lı hastalarda yıllık HRCT toplam skorundaki değişim mortaliteyi öngörmede ve hastalığın progresyonunun takibinde genel sağ kalım süreleri üzerine etkisi olan bir parametredir. FVC ml ve yıllık HRCT toplam skoru birlikte kullanıldığında bu iki parametreye göre aynı anda progresyon gözlenen SSk-İAH'li hastaların mortalite oranları daha yüksektir. Bu iki parametreye göre aynı anda stabil hastalığı olan SSk-İAH'li hastalar daha uzun genel sağkalım sürelerine sahiptir. Çalışmamız SSk ile ilgilenen klinisyenler için hastalığın mortalite öngördürücüsü olabilecek pratik bir skorlama sistemi önermektedir, fakat bu skorlama sisteminin prediktivitesinin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla SSk'nin rutin takibinde, SFT ve HRCT parametrelerinin kombine edilmesiyle geliştirilen skorlama sistemlerinin kullanılabilmesi için daha fazla çalışma gereklidir.

KAYNAKÇA

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9
2. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32(2):223-240. doi:10.1016/j.berh.2018.08.005
3. Wielosz E. [Late-age onset systemic sclerosis]. *Wiad Lek*. 2019;72(9 cz 1):1683-1686.
4. Jordan S, Maurer B, Toniolo M, Michel B, Distler O. Performance of the new ACR/EULAR classification criteria for systemic sclerosis in clinical practice. *Rheumatology*. 2015;54(8):1454-1458. doi:10.1093/rheumatology/keu530
5. Thoreau B, Chaigne B, Renaud A, Mouthon L. Treatment of systemic sclerosis. *Presse Med*. 2021;50(1):104088. doi:10.1016/j.lpm.2021.104088
6. Altman RD, Medsger TA, Bloch DA, Michel BA. Predictors of survival in systemic sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum*. 1991;34(4):403-413. doi:10.1002/art.1780340405
7. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809-1815. doi:10.1136/ard.2009.114264
8. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res*. 2019;20(1):13. doi:10.1186/s12931-019-0980-7
9. Denton CP, Hughes M, Gak N, et al. BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(10):1906-1910. doi:10.1093/rheumatology/kew224
10. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Lubell MW, Vazquez-Mateo C, Wax S. Ongoing clinical trials and treatment options for patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(4):567-579. doi:10.1093/rheumatology/key151
11. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. <p>Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease</p>. *Clin Epidemiol*. 2019;Volume 11:257-273. doi:10.2147/CLEP.S191418
12. García Rodríguez LA, González-Pérez A, Michel A, Sáez ME. Contemporary epidemiology of systemic sclerosis: A population-based cohort study in the United Kingdom. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):105-111. doi:10.1016/j.semarthrit.2018.11.002
13. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema E V, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2021;60(7):3121-3133. doi:10.1093/rheumatology/keab190
14. Çakır N, Pamuk ÖN, Derviş E, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):895-908. doi:10.1007/s00296-010-1699-4

15. Elhai M, Meune C, Avouac J, Kahan A, Allanore Y. Trends in mortality in patients with systemic sclerosis over 40 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2012;51(6):1017-1026. doi:10.1093/rheumatology/ker269
16. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, Wells AU, Black CM, Denton CP. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM*. 2010;103(2):109-115. doi:10.1093/qjmed/hcp174
17. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, Corbella X, Fonollosa V. Mortality and survival in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):208-219. doi:10.1016/j.semarthrit.2014.05.010
18. Denton CP, Black CM, Abraham DJ. Mechanisms and consequences of fibrosis in systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2006;2(3):134-144. doi:10.1038/ncprheum0115
19. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1359-1362. doi:10.1002/1529-0131(200106)44:6<1359::AID-ART228>3.0.CO;2-S
20. Frech T, Khanna D, Markewitz B, Mineau G, Pimentel R, Sawitzke A. Heritability of vasculopathy, autoimmune disease, and fibrosis: A population-based study of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. Published online March 26, 2010:n/a-n/a. doi:10.1002/art.27469
21. Marie I, Gehanno JF. Environmental risk factors of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol*. 2015;37(5):463-473. doi:10.1007/s00281-015-0507-3
22. Marie I, Antonietti M, Houivet E, et al. Gastrointestinal mucosal abnormalities using videocapsule endoscopy in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):189-199. doi:10.1111/apt.12818
23. Magro CM, Nuovo G, Ferri C, Crowson AN, Giuggioli D, Sebastiani M. Parvoviral infection of endothelial cells and stromal fibroblasts: a possible pathogenetic role in scleroderma. *J Cutan Pathol*. 2004;31(1):43-50. doi:10.1046/j.0303-6987.2003.0143.x
24. Vaughan JH, Shaw PX, Nguyen MD, et al. Evidence of activation of 2 herpesviruses, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus, in systemic sclerosis and normal skins. *J Rheumatol*. 2000;27(3):821-823.
25. Kalabay L, Fekete B, Czirjak L, et al. Helicobacter pylori Infection in Connective Tissue Disorders is Associated with High Levels of Antibodies to Mycobacterial hsp65 but not to Human hsp60. *Helicobacter*. 2002;7(4):250-256. doi:10.1046/j.1523-5378.2002.00092.x
26. Macchia G, Massone A, Burrone D, Covacci A, Censini S, Rappuoli R. The Hsp60 protein of Helicobacter pylori: structure and immune response in patients with gastroduodenal diseases. *Mol Microbiol*. 1993;9(3):645-652. doi:10.1111/j.1365-2958.1993.tb01724.x
27. Wooten M. Systemic Sclerosis and Malignancy: A Review of the Literature. *South Med J*. 2008;101(1):59-62. doi:10.1097/SMJ.0b013e31815838ce

28. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *The Lancet*. 1998;351(9102):559-562. doi:10.1016/S0140-6736(97)08357-8
29. Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Renzoni EA, Desai SR, Varga J. Etiology, Risk Factors, and Biomarkers in Systemic Sclerosis with Interstitial Lung Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(6):650-660. doi:10.1164/rccm.201903-0563CI
30. Khanna D, Lescoat A, Roofeh D, et al. Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease: How to Incorporate Two Food and Drug Administration–Approved Therapies in Clinical Practice. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(1):13-27. doi:10.1002/art.41933
31. Lescoat A, Ballerie A, Augagneur Y, et al. Distinct Properties of Human M-CSF and GM-CSF Monocyte-Derived Macrophages to Simulate Pathological Lung Conditions In Vitro: Application to Systemic and Inflammatory Disorders with Pulmonary Involvement. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):894. doi:10.3390/ijms19030894
32. Denton CP, Ong VH, Xu S, et al. Therapeutic interleukin-6 blockade reverses transforming growth factor-beta pathway activation in dermal fibroblasts: insights from the faSScinate clinical trial in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(9):1362-1371. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213031
33. John Varga Goldman-Cecil Tip , 251, 1734-1742.e2.
34. Brown M, O'Reilly S. The immunopathogenesis of fibrosis in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol*. 2019;195(3):310-321. doi:10.1111/cei.13238
35. Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI, Myers A, duBois RM, Black CM. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *The Lancet*. 1991;338(8768):661-662. doi:10.1016/0140-6736(91)91235-M
36. Reveille JD, Solomon DH. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum*. 2003;49(3):399-412. doi:10.1002/art.11113
37. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*. 2006;55(3):348-352. doi:10.1002/art.22003
38. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(11):1747-1755. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204424
39. Hachulla E, Launay D. Diagnosis and Classification of Systemic Sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011;40(2):78-83. doi:10.1007/s12016-010-8198-y
40. Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, et al. Systemic Sclerosis Sine Scleroderma: A Multicenter Study of 1417 Subjects. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2179-2185. doi:10.3899/jrheum.140236

41. Foocharoen C, Netwijitpan S, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Nanagara R. Clinical characteristics of scleroderma overlap syndromes: comparisons with pure scleroderma. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(9):913-923. doi:10.1111/1756-185X.12884
42. Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allanore Y, Kuwana M, eds. *Scleroderma*. Springer International Publishing; 2017. doi:10.1007/978-3-319-31407-5
43. Torres, Jorge E. M.D.; Sánchez, Jorge L. M.D.. Histopathologic Differentiation Between Localized and Systemic Scleroderma. *The American Journal of Dermatopathology*: June 1998 - Volume 20 - Issue 3 - p 242-245 .
44. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(7):940-944. doi:10.1136/ard.2006.066068
45. Khanna D, Nagaraja V, Tseng C hong, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):372. doi:10.1186/s13075-015-0872-2
46. Volkmann ER, Tashkin DP. Treatment of Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Review of Existing and Emerging Therapies. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(11):2045-2056. doi:10.1513/AnnalsATS.201606-426FR
47. Murray LA, Rubinowitz A, Herzog EL. Interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(6):656-662. doi:10.1097/BOR.0b013e3283588de4
48. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *European Respiratory Review*. 2013;22(127):6-19. doi:10.1183/09059180.00005512
49. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic Subsets of Fibrosing Alveolitis in Patients with Systemic Sclerosis and Their Relationship to Outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(12):1581-1586. doi:10.1164/rccm.2106012
50. Johnson SR, Khanna D, Allanore Y, Matucci-Cerinic M, Furst DE. Systemic sclerosis trial design moving forward. *J Scleroderma Relat Disord*. 2016;1(2):177-180. doi:10.5301/jsrd.5000198
51. Al-Sheikh H, Ahmad Z, Johnson SR. Ethnic Variations in Systemic Sclerosis Disease Manifestations, Internal Organ Involvement, and Mortality. *J Rheumatol*. 2019;46(9):1103-1108. doi:10.3899/jrheum.180042
52. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term Survival in Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(6):1625-1635. doi:10.1002/art.38390
53. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of Pulmonary Complications and Long-Term Survival in Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2014;66(6):1625-1635. doi:10.1002/art.38390
54. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax*. 1992;47(9):738-742. doi:10.1136/thx.47.9.738

55. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: Analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3078-3085. doi:10.1002/art.30467
56. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, et al. CT Features of Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Radiology*. 2004;232(2):560-567. doi:10.1148/radiol.2322031223
57. David Launay, Martine Remy-Jardin, Ulrique Michon-Pasturel, Ioana Mastora, Eric Hachulla, Marc Lambert, Valerie Delannoy, Viviane Queyrel, Alain Duhamel, Regis Matran, Pascal De Groote and Pierre-Yves Hatron The Journal of Rheumatology September 2006, 33 (9) 1789-1801;
58. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. doi:10.1164/rccm.2009-040GL
59. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *European Respiratory Journal*. 2015;46(4):976-987. doi:10.1183/13993003.00150-2015
60. Bernstein EJ, Jaafar S, Assassi S, et al. Performance Characteristics of Pulmonary Function Tests for the Detection of Interstitial Lung Disease in Adults With Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2020;72(11):1892-1896. doi:10.1002/art.41415
61. Distler O, Assassi S, Cottin V, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *European Respiratory Journal*. 2020;55(5):1902026. doi:10.1183/13993003.02026-2019
62. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, et al. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis & Rheumatology*. 2015;67(12):3256-3261. doi:10.1002/art.39405
63. Molberg Ø, Hoffmann-Vold AM. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: progress in screening and early diagnosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2016;28(6):613-618. doi:10.1097/BOR.0000000000000323
64. Roofeh D, Jaafar S, Vummidi D, Khanna D. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(3):241-249. doi:10.1097/BOR.0000000000000592
65. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, et al. Predictors of Mortality and Progression in Scleroderma-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest*. 2014;146(2):422-436. doi:10.1378/chest.13-2626
66. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994;37(9):1283-1289. doi:10.1002/art.1780370903

67. Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):122-130. doi:10.1136/annrheumdis-2018-213708
68. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-Term Pulmonary Function Trends Are Predictive of Mortality in Interstitial Lung Disease Associated With Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(8):1670-1678. doi:10.1002/art.40130
69. Pehlivan O, Inanc M. Pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi/The Anatolian Journal of Cardiology*. 2010;10(Suppl 1):57-62. doi:10.5152/akd.2010.120
70. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
71. AVOUAC J, AIRÒ P, MEUNE C, et al. Prevalence of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis in European Caucasians and Metaanalysis of 5 Studies. *J Rheumatol*. 2010;37(11):2290-2298. doi:10.3899/jrheum.100245
72. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum*. 2009;60(6):1831-1839. doi:10.1002/art.24525
73. Koh E. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Rheumatology*. 1996;35(10):989-993. doi:10.1093/rheumatology/35.10.989
74. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. Survival and Prognostic Factors in Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheum*. 2013;65(9):2412-2423. doi:10.1002/art.38029
75. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2019;156(2):323-337. doi:10.1016/j.chest.2019.02.004
76. Shanavas N, Das A. Profile of systemic sclerosis and associated renal involvement. *Archives of Medicine and Health Sciences*. 2015;3(2):209. doi:10.4103/2321-4848.171908
77. Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD, Al-Sabbagh MR, Zee B, Medsger TA. Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. a case-control autopsy study. *Arthritis Rheum*. 1988;31(3):393-400. doi:10.1002/art.1780310311
78. CANNON PJ, HASSAR M, CASE DB, CASARELLA WJ, SOMMERS SC, LeROY EC. THE RELATIONSHIP OF HYPERTENSION AND RENAL FAILURE IN SCLERODERMA (PROGRESSIVE SYSTEMIC SCLEROSIS) TO STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ABNORMALITIES OF THE RENAL CORTICAL CIRCULATION. *Medicine*. 1974;53(1):1-46. doi:10.1097/00005792-197401000-00001
79. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):110-116. doi:10.1136/ard.2006.066985

80. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007;100(8):485-494. doi:10.1093/qjmed/hcm052
81. Agarwal SK. The genetics of systemic sclerosis. *Discov Med*. 2010;10(51):134-143.
82. Steen VD. Long-Term Outcomes of Scleroderma Renal Crisis. *Ann Intern Med*. 2000;133(8):600. doi:10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00010
83. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2003;29(2):315-333. doi:10.1016/S0889-857X(03)00016-4
84. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology*. 2006;48(suppl_3):iii32-iii35. doi:10.1093/rheumatology/ken483
85. Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E, et al. Scleroderma Renal Crisis: Risk Factors for an Increasingly Rare Organ Complication. *J Rheumatol*. 2020;47(2):241-248. doi:10.3899/jrheum.180582
86. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014;43(10):e305-e314. doi:10.1016/j.lpm.2014.02.031
87. Bruni C, Ross L. Cardiac involvement in systemic sclerosis: Getting to the heart of the matter. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2021;35(3):101668. doi:10.1016/j.berh.2021.101668
88. Deswal A, Follansbee WP. CARDIAC INVOLVEMENT IN SCLERODERMA. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1996;22(4):841-860. doi:10.1016/S0889-857X(05)70304-5
89. Wangkaew S, Prasertwitayakij N, Phrommintikul A, Puntana S, Euathrongchit J. Causes of death, survival and risk factors of mortality in Thai patients with early systemic sclerosis: inception cohort study. *Rheumatol Int*. 2017;37(12):2087-2094. doi:10.1007/s00296-017-3846-7
90. Zimmermann AF, Pizzichini MMM. Update on the etiopathogenesis of systemic sclerosis. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*. 2013;53(6):516-524. doi:10.1016/j.rbre.2013.01.001
91. Cen X, Feng S, Wei S, Yan L, Sun L. Systemic sclerosis and risk of cardiovascular disease. *Medicine*. 2020;99(47):e23009. doi:10.1097/MD.00000000000023009
92. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):104-109. doi:10.1136/ard.2009.127621
93. McMahan ZH. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2019;31(6):561-568. doi:10.1097/BOR.0000000000000645
94. Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W. Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):165-168. doi:10.1007/s00296-010-1595-y
95. Jimenez SA, Derk CT. Following the molecular pathways toward an understanding of the pathogenesis of systemic sclerosis. *Ann Intern Med*. 2004;140(1):37-50.

96. Kumar S, Singh J, Rattan S, DiMarino AJ, Cohen S, Jimenez SA. Review article: pathogenesis and clinical manifestations of gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):883-898. doi:10.1111/apt.13963
97. Winstone TA, Hague CJ, Soon J, et al. Oesophageal diameter is associated with severity but not progression of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respirology.* 2018;23(10):921-926. doi:10.1111/resp.13309
98. Domsic RT, Nihtyanova SI, Wisniewski SR, et al. Derivation and External Validation of a Prediction Rule for Five-Year Mortality in Patients With Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology.* 2016;68(4):993-1003. doi:10.1002/art.39490
99. RANQUE B, AUTHIER FJ, BEREZNE A, GUILLEVIN L, MOUTHON L. Systemic Sclerosis-Associated Myopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108(1):268-282. doi:10.1196/annals.1422.029
100. Tager RE, Tikly M. Clinical and laboratory manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in Black South Africans. *Rheumatology.* 1999;38(5):397-400. doi:10.1093/rheumatology/38.5.397
101. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Clinical and laboratory features of scleroderma patients developing skeletal myopathy. *Clin Rheumatol.* 2005;24(2):99-102. doi:10.1007/s10067-004-0975-7
102. Pope JE. Musculoskeletal involvement in scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America.* 2003;29(2):391-408. doi:10.1016/S0889-857X(03)00017-6
103. Steen VD. Autoantibodies in Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005;35(1):35-42. doi:10.1016/j.semarthrit.2005.03.005
104. Ringel RA, Brick JE, Brick JF, Gutmann L, Riggs JE. Muscle involvement in the scleroderma syndromes. *Arch Intern Med.* 1990;150(12):2550-2552.
105. Jung M, Bonner A, Hudson M, Baron M, Pope J, on behalf of the Canadian Scleroder. Myopathy is a poor prognostic feature in systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) cohort. *Scand J Rheumatol.* 2014;43(3):217-220. doi:10.3109/03009742.2013.868512
106. Zhou M, Jiang L, Nie L, et al. Myopathy is a Risk Factor for Poor Prognosis of Patients with Systemic Sclerosis. *Medicine.* 2020;99(33):e21734. doi:10.1097/MD.00000000000021734
107. Thietart S, Louati K, Gatfosse M, et al. Overview of osteo-articular involvement in systemic sclerosis: Specific risk factors, clinico-sonographic evaluation, and comparison with healthy women from the French OFELY cohort. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(4):591-604. doi:10.1016/j.berh.2019.01.008
108. BOYD JA. ROENTGEN CHANGES OBSERVED IN GENERALIZED SCLERODERMA. *AMA Arch Intern Med.* 1954;94(2):248. doi:10.1001/archinte.1954.00250020082005
109. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, Furst DE, Allanore Y. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2012;51(8):1347-1356. doi:10.1093/rheumatology/kes041

110. AVOUAC J, WALKER U, TYNDALL A, KAHAN A, MATUCCI-CERINIC M, ALLANORE Y. Characteristics of Joint Involvement and Relationships with Systemic Inflammation in Systemic Sclerosis: Results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) Database. *J Rheumatol*. 2010;37(7):1488-1501. doi:10.3899/jrheum.091165
111. Avouac J, Walker UA, Hachulla E, et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):103-109. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205295
112. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet*. 2017;390(10103):1685-1699. doi:10.1016/S0140-6736(17)30933-9
113. Mihai C, Landewé R, van der Heijde D, et al. Digital ulcers predict a worse disease course in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(4):681-686. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205897
114. Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(6):1104-1107. doi:10.1136/ard.2010.142000
115. VAN DEN HOOGEN FHJ, BOERBOOMS AMT, SWAAK AJG, RASKER JJ, VAN LIER HJJ, VAN DE PUTTE LBA. COMPARISON OF METHOTREXATE WITH PLACEBO IN THE TREATMENT OF SYSTEMIC SCLEROSIS: A 24 WEEK RANDOMIZED DOUBLE-BLIND TRIAL, FOLLOWED BY A 24 WEEK OBSERVATIONAL TRIAL. *Rheumatology*. 1996;35(4):364-372. doi:10.1093/rheumatology/35.4.364
116. Wells AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014;43(10):e329-e343. doi:10.1016/j.lpm.2014.08.002
117. Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, Giavri I, Kostopoulos C, Sfikakis PP. Mycophenolate Versus Cyclophosphamide for Progressive Interstitial Lung Disease Associated with Systemic Sclerosis: A 2-Year Case Control Study. *Lung*. 2013;191(5):483-489. doi:10.1007/s00408-013-9499-8
118. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):708-719. doi:10.1016/S2213-2600(16)30152-7
119. Del Papa N, Onida F, Zaccara E, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has better outcomes than conventional therapies in patients with rapidly progressive systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(1):53-58. doi:10.1038/bmt.2016.211
120. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel T, et al. Gastrointestinal Manifestations, Malnutrition, and Role of Enteral and Parenteral Nutrition in Patients With Scleroderma. *J Clin Gastroenterol*. 2015;49(7):559-564. doi:10.1097/MCG.0000000000000334

121. Steen VD. Outcome of Renal Crisis in Systemic Sclerosis: Relation to Availability of Angiotensin Converting Enzyme (ACE) Inhibitors. *Ann Intern Med.* 1990;113(5):352. doi:10.7326/0003-4819-113-5-352
122. Walker KM, Pope J. Treatment of Systemic Sclerosis Complications: What to Use When First-Line Treatment Fails—A Consensus of Systemic Sclerosis Experts. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;42(1):42-55. doi:10.1016/j.semarthrit.2012.01.003
123. Lepri G, Catalano M, Bellando-Randone S, et al. Systemic Sclerosis Association with Malignancy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022;63(3):398-416. doi:10.1007/s12016-022-08930-4
124. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyrén O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer.* 1995;76(5):910-914. doi:10.1002/1097-0142(19950901)76:5<910::aid-cnrcr2820760528>3.0.co;2-t
125. Colaci M, Giuggioli D, Sebastiani M, et al. Lung cancer in scleroderma: Results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2013;12(3):374-379. doi:10.1016/j.autrev.2012.06.003
126. Lazzaroni MG, Cavazzana I, Colombo E, et al. Malignancies in Patients with Anti-RNA Polymerase III Antibodies and Systemic Sclerosis: Analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research Cohort and Possible Recommendations for Screening. *J Rheumatol.* 2017;44(5):639-647. doi:10.3899/jrheum.160817
127. Ioannidis JPA, Vlachoyiannopoulos PG, Haidich AB, et al. Mortality in systemic sclerosis: An international meta-analysis of individual patient data. *Am J Med.* 2005;118(1):2-10. doi:10.1016/j.amjmed.2004.04.031
128. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(7):940-944. doi:10.1136/ard.2006.066068
129. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(10):1809-1815. doi:10.1136/ard.2009.114264
130. STEEN VD. <scp>D</scp> -Penicillamine Therapy in Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Ann Intern Med.* 1982;97(5):652. doi:10.7326/0003-4819-97-5-652
131. Steen VD, Medsger TA. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum.* 2001;44(12):2828-2835. doi:10.1002/1529-0131(200112)44:12<2828::aid-art470>3.0.co;2-u
132. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol.* 1993;20(11):1892-1896.
133. Morelli S, Ferri C, Poletti E, et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med.* 1995;99(3):255-260. doi:10.1016/S0002-9343(99)80157-0

134. Assayag D, Kaduri S, Hudson M. High Resolution Computed Tomography Scoring Systems for Evaluating Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis Patients. *Rheumatology : Current Research*. 2012;01(S1). doi:10.4172/2161-1149.S1-003
135. Young A, Vummidi D, Visovatti S, et al. Prevalence, Treatment, and Outcomes of Coexistent Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(8):1339-1349. doi:10.1002/art.40862
136. Jung E. Clinical Characteristics of Systemic Sclerosis With Interstitial Lung Disease. *Arch Rheumatol*. 2018;33(3):322-327. doi:10.5606/ArchRheumatol.2018.6630
137. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(11):1248-1254. doi:10.1164/rccm.200706-877OC
138. Ahmed SS, Johnson SR, Meaney C, Chau C, Marras TK. Lung Function and Survival in Systemic Sclerosis Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol*. 2014;41(11):2326-2328. doi:10.3899/jrheum.140156
139. Wells AU. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014;43(10):e329-e343. doi:10.1016/j.lpm.2014.08.002
140. Morgan C, Knight C, Lunt M, Black CM, Silman AJ. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):146-150. doi:10.1136/ard.62.2.146
141. Moore OA, Goh N, Corte T, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology*. 2013;52(1):155-160. doi:10.1093/rheumatology/kes289