

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA EPİKARDİYAL YAĞ VOLÜMÜ İLE
PARANKİM BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. CEMİLE GARİPOĞLU

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2023

T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA EPİKARDİYAL YAĞ VOLÜMÜ İLE
PARANKİM BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. CEMİLE GARİPOĞLU

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN: DR. ÖĞR. ÜYESİ PINAR DİYDEM YILMAZ

KONYA, 2023

TEŞEKKÜR

Tez çalıőmam ve Radyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak her zaman bana yol gösteren değerli tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Pınar Diydem YILMAZ'a içtenlikle teşekkür ederim.

Radyoloji uzmanlık eğitimim boyunca daima bana yol gösteren ve desteklerini benden esirgemeyen ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Osman KOÇ başta olmak üzere ana bilim dalındaki tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalıőmamın hazırlanması sürecinde desteğini esirgemeyen, tecrübe ve bilgisiyle yardımda bulunan Uzm. Dr. Mustafa ağrı ERGÜN'e içtenlikle teşekkür ederim.

Her daim sevgi ve desteğiyle yanımda olan, zor zamanlarımda bana yardımcı olan, her zaman minnet duyduğum kıymetli aileme teşekkür ederim.

Mart 2023

Dr. Cemile GARİPOĞLU

ÖZET

SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA EPİKARDİYAL YAĞ VOLÜMÜ İLE PARANKİM BULGULARININ KARŞILAŞTIRILMASI

DR. CEMİLE GARİPOĞLU

UZMANLIK TEZİ KONYA 2023

Amaç: Bu çalışmada sistemik skleroz (SSc) hastalarında epikardiyal yağ volümlerinin, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) varlığı ve akciğer tutulum bulguları tarafından belirlenen hastalığın şiddeti ve yaygınlığı ile ilişkisi olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu şekilde epikardiyal yağ volümünün akciğer tutulum bulguları tarafından belirlenen hastalık şiddeti açısından potansiyel bir görüntüleme bulgusu olarak kullanılıp kullanılmayacağını da belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine 01.01.2020 ile 30.06.2022 tarihleri arasında başvurmuş olan 45 (40 kadın, 5 erkek, ortalama yaş 53,4) SSc hastası ve yine aynı tarihler arasında polikliniğe başvuru yapmış ve herhangi bir romatolojik hastalık tanısı ve koroner arter hastalığı tanısı konulmayan 30 (25 kadın, 5 erkek, ortalama yaş 51,033) hasta kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hasta dosyalarından ve hastanenin elektronik bilgi sisteminden elde edilen hastalara ait demografik, klinik ve laboratuvar özellikler retrospektif olarak değerlendirildi. Çekilen Toraks BT görüntülerinde saptanan akciğer parankim bulgularına göre hesaplanan, akciğer tutulum skoru olarak Warrick skoru için gerekli veriler kaydedildi ve skor hesaplandı. Çekilen Toraks BT görüntülerinde epikardiyal yağ volümü ölçümü ücretsiz ve halka açık 3D Slicer programı kullanılarak yapıldı. Çekilen Toraks BT’de saptanan ek bulgular kaydedildi.

Bulgular: SSc hastalarının 25’inde (%55) BT’de İAH saptandı. İAH olan hastaların yaş ortalaması 58, İAH olmayan hastaların yaş ortalaması 47,65 olarak bulundu. İAH olan hastaların yaş ortalamasının, İAH olmayan hastalara ve kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu saptandı.

Warrick skoru kullanılarak skorlanan, en sık görülen parankim bulguları septal/subplevral çizgilenmeler (%96) ve plevral kenarlarda düzensizlik (%96) idi. BT’de en sık saptanan İAH formu nonspesifik interstisyel pnömoni (%84) idi.

Çalışmamızdaki hastaların skorlarının ortalaması şiddet skoru için $5,88 \pm 2,53837$, yaygınlık skoru için $6,8 \pm 1,73205$, alveolar indeks için $1,32 \pm 1,81934$, fibrozis indeksi için $11,36 \pm 4,10163$, total Warrick skoru için $12,68 \pm 3,90214$ olarak bulundu.

Epikardiyal yağ volümü ortalaması SSc hastalarında $72,4441 \pm 45,26306 \text{ cm}^3$, İAH olan hastalarda $84,8191 \pm 48,90193 \text{ cm}^3$, İAH olmayan hastalarda $56,9754 \pm 35,64222 \text{ cm}^3$ kontrol grubunda $41,7268 \pm 21,79251 \text{ cm}^3$ olarak saptandı.

SSc hastalarında ölçülen epikardiyal yağ volümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,001$). İAH olan hastalardaki epikardiyal yağ volümlerinin, İAH olmayan hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p < 0,001$). Epikardiyal yağ volümleri ile İAH'nin şiddet skoru, yaygınlık skoru, total Warrick skoru, alveolar indeks ve fibrozis indeksi ile arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$).

İAH olan grupta total Warrick skoru ile hastanın kreatinin değeri ($0,7268 \pm 0,16155 \text{ mg/dL}$) arasında orta derecede pozitif anlamlı korelasyon saptandı ($r = 0,403$, $p = 0,045$).

İAH olan grupta anti-scl 70 antikor pozitifliği (%80), İAH olmayan gruba göre (%30) anlamlı olarak daha fazla bulundu ($\text{chi-square} = 10,90$, $p < 0,001$). İAH olan grupta en geniş özofagus çapı ($28,68 \pm 13,03112 \text{ cm}$), kanda lökosit sayısı ($8,9752 \pm 3,36933 \cdot 10^3/\text{uL}$), kanda nötrofil sayısı ($6,44 \pm 2,8482 \cdot 10^3/\text{uL}$), kanda platelet sayısı ($302,44 \pm 89,03795 \cdot 10^3/\text{uL}$), modifiye Rodnan cilt skoru ($22,2 \pm 13,94931$), ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter basıncı ($38,36 \pm 10,18937 \text{ mmHg}$) ve tanı yaşı ($52,12 \pm 12,02192$), İAH olmayan gruptaki en geniş özofagus çapına ($16,15 \pm 5,67798 \text{ cm}$), kanda lökosit sayısına ($6,6585 \pm 1,74847 \cdot 10^3/\text{uL}$), kanda nötrofil sayısına ($4,3715 \pm 1,59150 \cdot 10^3/\text{uL}$), kanda platelet sayısına ($247,7 \pm 74,70651 \cdot 10^3/\text{uL}$), modifiye Rodnan cilt skoruna ($12,45 \pm 10,40989$), ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter basıncına ($31,4 \pm 6,97665 \text{ mmHg}$) ve tanı yaşına ($43,85 \pm 11,41686$) göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p < 0,05$).

Sonuç: Çalışmamızda artmış epikardiyal yağ volümleri ile SSc varlığı arasında ve sistemik sklerozlu hastalarda görülen İAH varlığı arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur. Ancak akciğer parankim tutulumunun şiddeti ve yaygınlığı ile epikardiyal yağ volümleri arasında bu çalışmada korelasyon saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Sistemik Skleroz, Epikardiyal Yağ Volümü, Epikardiyal Adipoz Doku, İnterstisyel Akciğer Hastalığı, Bilgisayarlı Tomografi

ABSTRACT

COMPARISON OF EPICARDIAL FAT VOLUME WITH PARENCHYMAL FINDINGS IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

DR. CEMİLE GARİPOĞLU

MASTER'S THESIS KONYA 2023

Purpose: The aim of this study was to determine whether epicardial fat volumes, in patients with systemic sclerosis (SSc), are associated with the presence of interstitial lung disease and the severity and extent of the disease defined by the findings of pulmonary involvement. Thus, it was aimed to determine whether epicardial fat volume could be used as a potential imaging marker for the severity of the disease defined by the findings of pulmonary involvement.

Materials and Methods: In this study, 45 (40 females, 5 males, mean age 53,4 years) SSc patients who applied to Necmettin Erbakan University Meram Faculty of Medicine Rheumatology Outpatient Clinic between the dates 01.01.2020-30.06.2022, and 30 (25 females, 5 males, mean age 51,033 years) controls who applied to the polyclinic between the same dates and weren't diagnosed with any rheumatological diseases and coronary artery disease were included. Demographic, clinical and laboratory findings of patients obtained from patient files and electronic medical records of the hospital were evaluated retrospectively. In this study, the necessary data to calculate Warrick score, which was used to assess pulmonary involvement based on lung parenchymal abnormalities detected on thorax CT scans, were recorded and the score was calculated. Epicardial fat volume was measured, using the free and publicly available 3D Slicer program, on thorax CT images. Additional CT findings were recorded.

Results: Interstitial lung disease was detected in 25 (55%) of SSc patients on CT. The mean age of patients with interstitial lung disease was 58, and the mean age of patients without interstitial lung disease was 47,65. The mean age of patients with interstitial lung disease was found to be higher than those without interstitial lung disease and the controls.

The most common parenchymal findings, scored using the Warrick score, were septal/subpleural lines (96%) and irregular pleural margins (96%). The most common form of interstitial lung disease detected on CT was nonspecific interstitial pneumonia (84%).

The mean scores of the patients involved in our study were $5,88 \pm 2,53837$ for the severity score, $6,8 \pm 1,73205$ for the extent score, $1,32 \pm 1,81934$ for the alveolar index, $11,36 \pm 4,10163$ for the fibrosis index, $12,68 \pm 3,90214$ for the total Warrick score.

The mean epicardial fat volume was $72,4441 \pm 45,26306 \text{ cm}^3$ in SSc patients, $84,8191 \pm 48,90193 \text{ cm}^3$ in patients with interstitial lung disease, $56,9754 \pm 35,64222 \text{ cm}^3$ in patients without interstitial lung disease, and $41,7268 \pm 21,79251 \text{ cm}^3$ in controls.

Epicardial fat volumes measured in SSc patients were found to be significantly higher than in the controls ($p < 0,001$). Epicardial fat volumes in patients with interstitial lung disease were found to be significantly higher than in patients without interstitial lung disease and the controls ($p < 0,001$). There was no significant correlation between epicardial fat volumes and the calculated scores (the severity score, the extent score, the total Warrick score, the alveolar index, the fibrosis index) of interstitial lung disease ($p > 0,05$).

A moderately positive significant correlation was found between the total Warrick score and the patient's creatinine value ($0,7268 \pm 0,16155 \text{ mg/dL}$) in the group with interstitial lung disease ($r = 0,403$, $p = 0,045$).

Anti-Scl 70 antibody positivity (80%) was significantly higher in the group with interstitial lung disease than in the group without interstitial lung disease (30%) (chi-square=10,90, $p < 0,001$). The widest esophageal diameter ($28,68 \pm 13,03112 \text{ cm}$), blood leukocyte count ($8,9752 \pm 3,36933 \cdot 10^3/\text{uL}$), blood neutrophil count ($6,44 \pm 2,8482 \cdot 10^3/\text{uL}$), blood platelet count ($302,44 \pm 89,03795 \cdot 10^3/\text{uL}$), modified Rodnan skin score ($22,2 \pm 13,94931$), echocardiographic measurement of pulmonary artery pressure ($38,36 \pm 10,18937 \text{ mmHg}$) and the age at diagnosis ($52,12 \pm 12,02192$) were found to be significantly higher in patients with interstitial lung disease than the widest esophageal diameter ($16,15 \pm 5,67798 \text{ cm}$), blood leukocyte count ($6,6585 \pm 1,74847 \cdot 10^3/\text{uL}$), blood neutrophil count ($4,3715 \pm 1,59150 \cdot 10^3/\text{uL}$), blood platelet count ($247,7 \pm 74,70651 \cdot 10^3/\text{uL}$), modified Rodnan skin score ($12,45 \pm 10,40989$), echocardiographic measurement of pulmonary artery pressure ($31,4 \pm 6,97665 \text{ mmHg}$) and the age at diagnosis ($43,85 \pm 11,41686$) in patients without interstitial lung disease ($p < 0,05$).

Conclusions: In our study, a statistically significant association was found between increased epicardial fat volumes and the presence of SSc, as well as with the presence of interstitial lung disease in patients with SSc. However, no correlation was found between epicardial fat volumes and the severity or extent of interstitial lung disease in this study.

Keywords: Systemic Sclerosis, Epicardial Fat Volume, Epicardial Adipose Tissue, Interstitial Lung Disease, Computed Tomography

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
KISALTMA VE SİMGELER.....	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Sistemik Skleroz.....	3
2.1.1 Etiyoloji.....	4
2.1.1.1 Çevresel Unsurlar.....	4
2.1.1.2 Genetik Unsurlar.....	4
2.1.1.3 Enfeksiyöz Ajanlar.....	4
2.1.1.4 Mikrokimerizm.....	5
2.1.2 Epidemiyoloji.....	5
2.1.3 Patogenez.....	6
2.1.4 Otoantikolar.....	9
2.1.5 Tanı ve Klasifikasyon.....	11
2.1.5.1 Lokalize Skleroderma.....	15
2.1.5.2 Sistemik Skleroz.....	16
2.1.6 Hastalık Şiddeti.....	17
2.1.7 Klinik Bulgular ve Tedavi.....	24
2.1.7.1 Cilt Tutulumu ve Tedavisi.....	24
2.1.7.2 Raynaud Fenomeni ve Dijital Ülser Tedavisi.....	25
2.1.7.3 Gastrointestinal Sistem Tutulumu ve Tedavisi.....	28
2.1.7.4 Böbrek Tutulumu ve Tedavisi.....	29
2.1.7.5 Kardiyak Tutulum ve Tedavisi.....	30
2.1.7.6 Kas-İskelet Sistemi Tutulumu ve Tedavisi.....	31
2.1.7.7 Akciğer Tutulumu ve Tedavisi.....	31
2.1.7.8 Sistemik Sklerozda İlaç Dışı Tedaviler.....	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	39

3.1 Hasta Seçimi.....	39
3.2 Yöntem.....	39
3.2.1 Hasta Grupları.....	40
3.2.2 Akciğer Parankimi.....	40
3.2.3 Epikardiyal Yağ Volümü.....	42
3.2.4 Özofagus ve Ek Bulgular.....	43
3.3 İstatistiksel Analiz.....	44
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA.....	57
6. SONUÇ.....	61
7. KAYNAKLAR.....	62

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1: Otoantikorlar (Kayser ve Fritzler 2015).....	10
Tablo 2.2: 1980 ACR klasifikasyonu için minör ve majör bulgular (Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis 1980).....	12
Tablo 2.3: Tanı kriterleri: LeRoy ve Medsger (LeRoy ve Medsger 2001).....	12
Tablo 2.4: Sistemik Skleroz Klasifikasyonu için 2013 ACR-EULAR Kriterleri (van den Hoogen ve ark 2013).....	13
Tablo 2.5: Sistemik Skleroz Klasifikasyonu için 2013 ACR-EULAR Kriterlerinin Geçerli Olduğu ve Geçerli Olmadığı Hasta Grupları (van den Hoogen ve ark 2013).....	14
Tablo 2.6: Skleroderma Spektrumundaki Hastalıklar (Peterson ve ark 1995, LeRoy 1996).....	15
Tablo 2.7: Düzenlenmiş Preliminer SSc Şiddet Skalası (Medsger ve ark 2003).....	18
Tablo 2.8: Modifiye Rodnan Cilt Skoru (Khanna ve ark 2017).....	20
Tablo 2.9: Karşılaştırmalı skorlama metodu (Wells ve ark 1992).....	22
Tablo 2.10: Semikantitatif skorlama metodu: Warrick ve ark. (Warrick ve ark 1991).....	23
Tablo 2.11: Semikantitatif skorlama metodu: Ooi ve ark. (Ooi ve ark 2003).....	23
Tablo 2.12: Dijital ülser gelişimindeki risk unsurları (Sunderkötter ve ark 2009, Avouac ve ark 2012, Horimoto ve ark 2019).....	26
Tablo 2.13: Dijital lezyonların sınıflandırılması (Amanzi ve ark 2010).....	26
Tablo 2.14: Dijital ülserlerin derinliğine göre evrenmesi (Amanzi ve ark 2010).....	26
Tablo 2.15: Sistemik sklerozda pulmoner tutulum şekilleri (Solomon ve ark 2013).....	32
Tablo 4.1: Parankim bulguları ve görülme oranları.....	46
Tablo 4.2: BT’de tespit edilen skorlar.....	49
Tablo 4.3: Parankimal tutulum paternleri ve görülme oranları.....	50
Tablo 4.4: Gruplara göre epikardiyal yağ volümleri.....	50
Tablo 4.5: Epikardiyal yağ volümleri ile BT’de saptanan skorların korelasyon analizi.....	53
Tablo 4.6: Hastalarda saptanan otoantikorlar ve görülme oranları.....	54
Tablo 4.7: SSc hastalarına ait diğer klinik ve laboratuvar veriler.....	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Sistemik Skleroz Patogenezi (Koca ve ark 2012).....	9
Şekil 2.2: mRCS'ye Göre Her Bir Kutanöz Alanın Skorlanması (Khanna ve ark 2017)....	21
Şekil 2.3: Dijital Ülser Yerleşimleri (Hughes ve Herrick 2017).....	27
Şekil 3.1: Warrick skorlaması için örnekler sunan İAH hastalarının YRBT görüntüleri (Sarac ve ark 2019).....	41
Şekil 3.2: PAH ve SSc olan 67 yaşında hasta (Long ve ark 2017).....	42
Şekil 3.3: Epikardiyal yağ volümü ölçümünün literatürden bir örneği (Nagayama ve ark 2019).....	43
Şekil 3.4: 56 yaşındaki kadın hastada özofagus ölçümünün BT görüntüsü (Schraufnagel ve ark 2008).....	44
Şekil 4.1: Warrick skorlamasında yer alan beş farklı lezyon tipi örnekleri: buzlu cam dansitesi.....	47
Şekil 4.2: Warrick skorlamasında yer alan beş farklı lezyon tipi örnekleri: plevral kenarlarda düzensizlik.....	47
Şekil 4.3: Warrick skorlamasında yer alan beş farklı lezyon tipi örnekleri: septal/subplevral çizgilenmeler.....	48
Şekil 4.4: Warrick skorlamasında yer alan beş farklı lezyon tipi örnekleri: bal peteği görünümü.....	48
Şekil 4.5: Warrick skorlamasında yer alan beş farklı lezyon tipi örnekleri: subplevral kistler.....	49
Şekil 4.6: 50 yaşındaki kadın hastaya ait BT görüntüsünde epikardiyal yağ doku (yeşil alan) ile volüme ait ölçüm değerleri.....	51
Şekil 4.7: 50 yaşında kadın bir başka hastaya ait BT görüntüsünde epikardiyal yağ doku (yeşil alan) ile volüme ait ölçüm değerleri.....	52
Şekil 4.8: 59 yaşındaki kadın hastada özofagus dilatasyonu.....	54

KISALTMA VE SİMGELER

ACA	: Antisentromer Antikor
ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACR	: Amerikan Romatoloji Cemiyeti
ANA	: Antinükleer Antikor
ANOVA	: Varyans Analizi
Anti-PM-Scl	: Anti-Polimiyozit-Sistemik Skleroderma
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-Reaktif Protein
DAH	: Diffüz Alveolar Hasar
DİP	: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DTPA	: Tc-99m-Dietilen Triamin Penta Asetik Asit
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
EKO	: Ekokardiyografi
eNOS	: Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz İzofomu
ESM	: Ekstrasellüler Matriks
ET-1	: Endotelin-1
ETA	: Endotelin A Reseptörü
ETB	: Endotelin B Reseptörü
EULAR	: Avrupa Romatizma ile Mücadele Ligi
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
Hb	: Hemoglobin
HU	: Hounsfield Units
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
iNOS	: Uyarılabilir Nitrik Oksit Sentaz İzofomu
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LİP	: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MMP	: Matriks Metalloproteinaz

mRCS	: Modifiye Rodnan Cilt Skoru
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentaz İzofomu
NO	: Nitrik Oksit
NOS	: Nitrik Oksit Sentaz
NSİP	: Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
NT-proBNP	: N-Terminal Pro-B-Tip Natriüretik Peptid
OİP	: Olağan İnterstisyel Pnömoni
OP	: Organize Pnömoni
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PACS	: Pictures Archiving and Communicating System
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PDGF-A	: Platelet-Derived Growth Factor-A
PDGF-B	: Platelet-Derived Growth Factor-B
RB	: Respiratuar Bronşiolit
RF	: Raynaud Fenomeni
RNA	: Ribonükleik Asit
RNP	: Ribonükleoprotein
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
SRK	: Skleroderma Renal Kriz
SSc	: Sistemik Skleroz
TGF-β1	: Transforming Growth Factor Beta 1
YRBT	: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
TIMP	: Doku Metalloproteinaz İnhibitörü

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sistemik skleroz (SSc), iç organlarda ve ciltte kollajen birikiminin olduğu, küçük arterlerin tutulumuyla karakterize olan bir hastalık çeşididir. Bu hastalığın etiyojisi net olarak bilinmemekle birlikte çevresel ve genetik unsurlar etiyojiden sorumlu tutulmaktadır. SSc patogenezi de etiyojisi gibi tam olarak açıklanamamıştır. İmmun aktivasyon, ekstrasellüler matriksin (ESM) aşırı yapımı, yapısal kollajenin aşırı artması bu hastalığın gelişmesinde oldukça önemlidir. Bu unsurlar SSc hastalarının kliniğinin meydana gelmesinde oldukça önemlidir (Black 1995).

Yıllık SSc insidansının 100.000 yetişkinde 0,6 ile 5,6 arasında olduğu ve prevalansının 100.000 yetişkinde 7,2 ile 44,3 arasında olduğu tahmin edilmektedir. SSc ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (İAH) tanısı, SSc tanısından biraz daha ileri yaşta konulmaktadır ve hastalığın her iki sunumu da kadınları erkeklerden 2-3 kat daha fazla etkilemektedir (Bergamasco ve ark 2019).

SSc hastalarının kliniği, etkilenen organ sistemine göre heterojenite gösterir (Denton ve Khanna 2017). Avrupa Romatizma ile Mücadele Ligi (EULAR) ve Amerikan Romatoloji Cemiyeti (ACR) uzmanları tarafından oluşturulan kriterler SSc açısından şüphelenilmesi ve tanısının konulmasına olanak sağlamaktadır (Sobolewski ve ark 2019).

SSc, romatizmal hastalıklar arasında genel popülasyonla karşılaştırıldığında, en yüksek standartlaştırılmış ölüm oranlarından birine sahiptir (Nikpour ve Baron 2014). SSc'nin ana ölümcül tutulumları renal tutulum, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve İAH'dir (Walker ve ark 2007).

Histopatolojik olarak SSc ile ilişkili İAH, değişen derecelerde fibrozis ve inflamasyon ile karakterizedir. Erken aşamasında İAH çoğunlukla asemptomatiktir. İleri aşamalarda daha fazla olarak yorgunluk, kuru öksürük, nefes darlığı gibi genel semptomlar gelişir ve oskültasyonda raller, solunum fonksiyon testleri (SFT) veya akciğer grafisinde anormallikler mevcut olabilir. İAH tanısı, genel olarak, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografide İAH'nin karakteristik özelliklerinin görülmesine dayanır (Sobolewski ve ark 2019).

Akciğer fibrozisinin akciğerdeki kronik inflamasyonla yakından ilişkili olduğu bilinmektedir. Mevcut veriler, akciğer fibrozisi ile diyete bağlı obezite arasında bir bağlantı olduğunu düşündürmektedir (Guo ve ark 2022). Perikardiyal ve abdominal visseral yağ dokusunun daha büyük miktarlarının, erken akciğer hasarının bilgisayarlı tomografi (BT)

ölçümleri ve daha düşük zorlu vital kapasite (FVC) ile ilişkili olduğu yapılan bir çalışmada bulunmuş, yağ dokusunun İAH için değiştirilebilir bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir (Anderson ve ark 2021). Bir diğer çalışmada artmış epikardiyal yağ volümlerinin SSc'nin varlığı ve PAH varlığı tarafından belirlenen hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (Long ve ark 2017).

Biz de çalışmamızda SSc hastalarının BT görüntülerinde ölçülen epikardiyal yağ volümlerinin İAH tutulumunun varlığı, şiddeti ve yaygınlığı ile ilişkisini araştırmayı ve hastalık şiddeti açısından potansiyel bir belirteç olup olamayacağını saptamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sistemik Skleroz

Sistemik skleroz vaskülopati ve deri fibrozisiyle karakterize, sık görülmeyen, sistemik otoimmün bir hastalık çeşididir. Vaskülopati, immün aktivasyon sonucu hücrelerde artan ekstrasellüler matriks üretimi ve fibroblastik aktivasyona bağlı visseral organlar ve deride, fonksiyonel ve yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu hastalık kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 9 kat daha fazla görülmekle birlikte, belirgin bir başlangıç yaşı olmasa da, 30 ve 50 yaş arasındaki insanlarda daha sık rastlanmaktadır. SSc etiyolojik anlamda net bir şekilde tanımlanamamaktadır ancak çevresel ve genetik unsurların hastalığın görülme sıklığının artmasına neden olduğu düşünülmektedir (Hinchcliff ve Varga 2008).

SSc kas-iskelet sistemi tutulumu, deri tutulumu, gastrointestinal sistem tutulumu, kardiyak tutulum ve pulmoner tutulum dahil olmak üzere çoğu organda tutulumuna sebep olabilen heterojen bir hastalık türüdür (Bassel ve ark 2011). SSc hastalarında semptomlar değişik organların tutulumuna bağlı olarak geniş bir spektruma sahiptir ve ağız kuruluğu, ağrı, bozulmuş el fonksiyonu, uyku güçlüğü, yorgunluk, dispne gibi semptomlar bu semptomlardan bazılarıdır (Cuomo ve ark 2010). Bu semptomların görülmesiyle beraber SSc hastalarının günlük yaşam rutinlerinde, fiziksel etkinlik düzeylerinde ve hayat kalitelerinde bir düşüş yaşanmaktayken depresyon ve anksiyete gibi psikolojik sorunlarında da artış görülebilmektedir. Bu hastalık semptomlarını ve çeşitli organ tutulumlarına bağlı sonuçları giderebilmek amacıyla uygulanan medikal tedavilerle beraber, fizyoterapi uygulamalarının da olduğu egzersiz programlarının uygulanması tedavinin önemli unsurlarını oluşturmaktadır (Liem ve ark 2018).

Yapılan çalışmalarda, hastaların egzersiz programlarına erken dönemde başlamalarının ve uygun programlara devamlı katılımlarının sağlanmasının tedavide önemi ön plana çıkmıştır ancak kaynak ve zaman kısıtlamaları, coğrafik, ekonomik veya fiziksel yetersizlikler ve ulaşım problemleri gibi birçok problem diğer hastalıklarda olduğu gibi SSc hastalarında da hastaların egzersiz programlarına ulaşmasını ve programlara adapte olmasını güçleştirmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 senesinde Covid-19 salgınına global bir pandemi olarak açıklamasının ardından bu virüsün yayılmasını kontrol altında tutabilmek için birçok ülke tarafından zorunlu karantina, ulaşım kısıtlamaları ve sosyal mesafe gibi birçok farklı önlem alınmıştır. Bu önlemler, SSc hastaları da dahil olacak şekilde, kronik

rahatsızlığı olan hastaların egzersiz yapmalarını ve egzersiz programlarına ulaşmalarını daha da zor hale getirmiştir (Boldrini ve ark 2020). Dünya Sağlık Örgütü tarafından, hastaların tedavi programlarını günlük rutin aktiviteleriyle birlikte uygulamalarının daha fazla fayda sağlayabileceği açıklanmıştır (Kuipers ve ark 2009).

2.1.1 Etiyoloji

SSc'nin görülme sebebi net olarak bilinmemektedir. Çevresel unsurların, genetik unsurların, enfeksiyöz ajanların ve mikrokimerizmin bu hastalığın oluşmasında etken oldukları varsayılmaktadır.

2.1.1.1 Çevresel Unsurlar

Çevresel unsurlar arasında ilaçlar, enfeksiyonlar ve kimyasal madde maruziyeti hastalığın ortaya çıkmasıyla ilişkilendirilmektedir (Distler ve ark 2007).

2.1.1.2 Genetik Unsurlar

Ailede SSc hastasının olması SSc gelişme ihtimalini artıran en önemli risk faktörleri arasında sayılmaktadır (Abbot ve ark 2018).

Yapılan çalışmalarda birinci derece yakınlarında SSc olan bireylerde SSc görülme oranının toplumda SSc görülme oranına göre daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu oran birinci derecede yakınında SSc olan bireyler için %1,6 olup toplumda ise %0.026'dır (Arnett ve ark 2001). Ayrıca SSc olan hastaların birinci derece akrabalarının da otoimmün hadiselerle karşılaşma oranlarının daha fazla olduğu saptanmıştır (Frech ve ark 2010).

2.1.1.3 Enfeksiyöz Ajanlar

Çeşitli çevresel tetikleyiciler SSc'nin müteakip gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar Sitomegalovirüs (CMV), Epstein-Barr virüsü ve Parvovirüs B19 gibi enfeksiyöz ajanları içermektedir (Adigun ve ark 2022). CMV enfeksiyonuyla ilgili farelerle yapılmış olan araştırmalar ve çalışmalarda transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1), platelet-derived growth factor-A (PDGF-A) ve platelet-derived growth factor-B (PDGF-B) gibi büyüme faktörlerinin seviyelerinin arttığı ve vasküler intima tabakasında apoptozisin geliştiği saptanmıştır (Hamamdžic ve ark 2001). Yapılan diğer çalışmalarda latent CMV enfeksiyonunun ardından meydana gelen UL94 proteininin SSc'ye özgü olan otoantikorlarla etkileşime girmesiyle fibroblastların ve endotelial apoptozisin aktif hale geldiği görülmüştür (Lunardi ve ark 2000, Lunardi ve ark 2006). SSc hastalarıyla yapılan bir çalışmanın sonucunda 12 hastanın kemik iliğinde Parvovirüs B19'a ait deoksiribonükleik asit (DNA)

saptanmışken aynı çalışmadaki kontrol grubu hastalarının neredeyse hiçbirinde Parvovirüs B19 DNA'sı görülmemiştir (Ferri ve ark 1999). Lokalize skleroderma hastalığı olan bireylerde *Borrelia burgdorferi* enfeksiyonunun sıklığının arttığıyla ilgili literatürde yapılan farklı çalışmalar da mevcuttur (Eisendle ve ark 2007).

2.1.1.4 Mikrokimerizm

Farklı kaynaklardan gelen ve genetik açıdan farklılık gösteren iki hücre kümesinin bir bireyde bulunması hali mikrokimerizm olarak adlandırılmaktadır. Diğer bir deyişle, bir kişinin az miktarda hücresinin veya DNA'sının başka bir bireyde bulunmasını ifade etmektedir (Bianchi ve ark 1996).

Mikrokimerizmin en çok ve en doğal görülme nedeninin hamilelik olduğu saptanmıştır (Sarkar ve Miller 2004). Daha önceden en az bir erkek çocuk doğurmuş 16 sağlıklı kontrol ve 17 skleroderma hastasıyla yapılmış olan bir çalışmada, skleroderma hastalarında ortalama erkek DNA sayısının sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek olduğu bulunmuştur (Nelson ve ark 1998).

2.1.2 Epidemiyoloji

Genel olarak insidans oranlarının senelik milyonda 8 ve 56 yeni vaka arasında farklılık gösterdiği, prevalans oranlarının ise senelik milyonda 38 ve 341 arasında değiştiği belirtilmektedir (Ingegnoli ve ark 2018). SSc'li hastaların çoğunluğu kadındır. Hastalığın prezentasyonunda cinsiyete göre farklılıklar görülmekte ve kadınlar daha sınırlı bir hastalığa sahip olma eğilimi göstermektedir. Hastalığın 30 yaşın altında başlangıç göstermesi durumu artan PAH ve artan periferik hastalık riskiyle doğrudan bağlantılıdır. Erkeklerde hastalığa bağlı visseral organ tutulumlarının gelişmesi durumunda hastalar daha çok artmış kardiyovasküler komplikasyonlar ve interstisyel akciğer hastalığı ile prezente olurlar (Peoples ve ark 2016).

Sık görülmeyen bir hastalık olması sebebiyle, sistemik skleroza ait epidemiyolojik veriler genel olarak azdır. Hastalığın prevalansını ve insidansını inceleyen farklı çalışmalarda bildirilmiş olan veriler, bu çalışmaların yapıldığı zaman aralıkları ve coğrafi bölgelerdeki farklılıklardan dolayı geniş bir aralıkta değişim göstermektedirler. Detroit bölgesinde 1989 ve 1991 seneleri arasında yapılmış olan bir çalışmada, Amerika'nın tahmini SSc insidansının %0.019 yeni vaka olduğu ve prevalansının ise %0,242 vaka olduğu belirtilmiştir. Quebec'te 2003 senesinde yapılmış olan farklı bir çalışmada ise bu hastalığın prevalansının %0,443 vaka olduğu görülmüştür. Avrupa ve Asya'ya oranla Avustralya ve

Amerika'da hastalık daha sık görülmektedir (Mayes ve ark 2003). Dünyada görülen en yüksek SSc prevalansı %0.660 vaka ile Oklahoma'da Choctaw yerli Amerikalılarında yapılmış olan çalışmada bulunmuştur. SSc'nin prevalansında coğrafi bölgelere göre farklılıklar görülmektedir. Yapılan çalışmalarda ayrıca SSc'nin siyahi ırkta gelişme ihtimalinin daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu hastalarda hastalığın görülme yaşının daha düşük olmasıyla birlikte hastalık progresyonunun da daha kötü seyirli olduğu belirtilmektedir (Gabrielli ve ark 2009).

2.1.3 Patogenez

SSc'nin patogenezi net olarak tanımlanmamıştır ancak SSc patogenezi açıklamaya yönelik kurulan farklı hipotezler mevcuttur. Hipotezler daha çok üç farklı sürece ve bu süreçlerin birbiriyle olan ilişkisine odaklanmaktadır. Bu süreçler; vasküler hasar, immün sistemin aktivasyonu ve fibrozistir. Hücre-hücre, hücre-matriks ve hücre-sitokin etkileşimleri öne çıkmaktadır. SSc'li hastaların klinik özelliklerinde meydana gelen heterojenliğin, farklı patogenetik unsurların hastalık patogeneziinde farklı ölçülerde rol oynamasına bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülmektedir (Flavahan ve ark 2000).

Endotelin-1 (ET-1), endotel hücreleri tarafından üretilip salgılanan güçlü bir endojen vazokonstriktör peptiddir. Vazokonstriktif etkisi haricinde farklı etkileri de bulunan ET-1'in diğer etkileri arasında vasküler hücrelerin fibrozisine neden olması ve reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini uyarması yer almaktadır. ET-1'in proinflamatuvar mekanizmaları indüklediği, sitokin salgısını ve süperoksit anyon üretimini arttırdığı düşünülmektedir (Kowalczyk ve ark 2015). Vancheeswaran ve ark. tarafından 1994 yılında yapılan bir çalışmada, pulmoner hastalığı ve renal tutulumu olan SSc hastalarında serumdaki ET-1 seviyeleri araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonucuna göre yaygın fibrozisi olan diffüz kutanöz tutulumlu SSc hastalarında ve hipertansif hastalığı bulunan limitli kutanöz tutulumlu SSc hastalarında, serum ET-1 düzeylerinin önemli ölçüde artmış olması ve serum ET-1 düzeyleri ile fibrozisin ve vasküler hasarın belirteçleri arasında ilişki saptanması, SSc hastalarının hem fibrotik hem de vasküler tutulumlarının patogeneziinde ET-1'in önemli olabileceğini düşündürmektedir (Vancheeswaran ve ark 1994).

ET-1'in etkilerine aracılık eden, endotelin A reseptörü (ET-A) ve endotelin B reseptörü (ET-B) olarak adlandırılan iki tip reseptörü bulunmaktadır. Baskın olarak vasküler düz kas hücre zarında bulunan ET-A reseptörleri düz kas hücre çoğalması, fibrozis ve vazokonstriksiyonda görev almaktadır. Esas olarak endotel hücreleri üzerinde eksprese edilen

ET-B reseptörleri ise nitrik oksit (NO) sentezi aracılığıyla vazodilatasyonda görev almaktadır. SSc hastalarında ET-B reseptörlerinin azalmasıyla bu denge fibrozis ve vazokonstriksiyon lehine bozulmaktadır (Abraham ve ark 1997).

Güçlü vazodilatör etkisi olan, oksidatif stres ve önemli fizyolojik sinyal molekülü serbest radikal NO, L-argininden Nitrik Oksit sentaz (NOS) enzimi tarafından sentezlenmektedir. Genetik olarak bu enzimin üç temel izoformu tespit edilmiştir. Bu izoformlar; az miktarda üretilip sinaptik şekillenme ve nörotransmisyonun düzenlenmesinde görev alan nöronal NOS izoformu (nNOS), yüksek miktarda üretilip inflamasyonda ve hücre aracılı immün cevap başta olmak üzere immün olaylarda rol oynayan uyarılabilir NOS izoformu (iNOS) ve az miktarda üretilip damar tonusunu ayarlayan endotelial NOS izoformudur (eNOS) (Çekmen ve ark 2001, Dooley ve ark 2012).

NO'nun, kan basıncının kontrol edilmesinde ve vasküler tonusun kontrolünde kritik bir görevi vardır. Sitoprotektif ve antitrombotik bir ajan görevi görmektedir. NO'nun adezyon molekülü ekspresyonunu, düz kas hücresi proliferasyonunu, trombosit adezyonunu ve agregasyonunu engellediği ortaya çıkmıştır.

NO ve ET-1 endotel hücreleri tarafından salgılanarak hemostazda görev alırlar ve ET-1'in vazokonstriktif etkisi ile NO'nun vazodilatör etkisi denge halinde bulunmaktadır. Bu iki bileşiğin göreceli miktarında meydana gelen değişikliğin SSc patogenezinde görevi olduğu düşünülmektedir fakat NO'nun görevine dair tam olarak bilinmeyen veriler mevcuttur. Yapılmış olan bir ön çalışmada, SSc'li hastaların plazmasında NO üreten bileşiklerin miktarında azalma saptanmıştır (Kahaleh ve LeRoy 1999, Günel ve ark 2020). SSc'li hastaların plazmasında, normal deneklerde soğukta meydana gelen NO artışı görülmemiş ve ekspirasyon havasında ölçülen NO düzeyleri, interstisyel akciğer hastalığı olan SSc hastalarında artmış pulmoner arter basıncının seviyesiyle ters bir orantı göstermiştir (Malerba ve ark 2007). Yapılmış olan farklı bir çalışmada, inflamatuvar hadiselerde plazma nitrat düzeylerinin iNOS tarafından sentezlenen NO üretimine bağımlı olabileceği öne sürülmüş ve plazma nitrat düzeyleri kontrollerle kıyaslandığında SSc hastalarında plazma nitrat düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Andersen ve ark 2002).

Endotelden salınan süperoksit anyonları, NO'yu nötr hale getirmektedir ve dolaşımda yer alan düşük yoğunluklu lipoproteinleri (LDL) oksitleyerek endotel hasarına yol açabilmektedir. Yapılan çalışmalar, SSc'li hastalarda görülen LDL'lerin oksidasyona, diğer romatizmal hastalığı olan hastalara oranla, daha çok duyarlı olduğunu ortaya

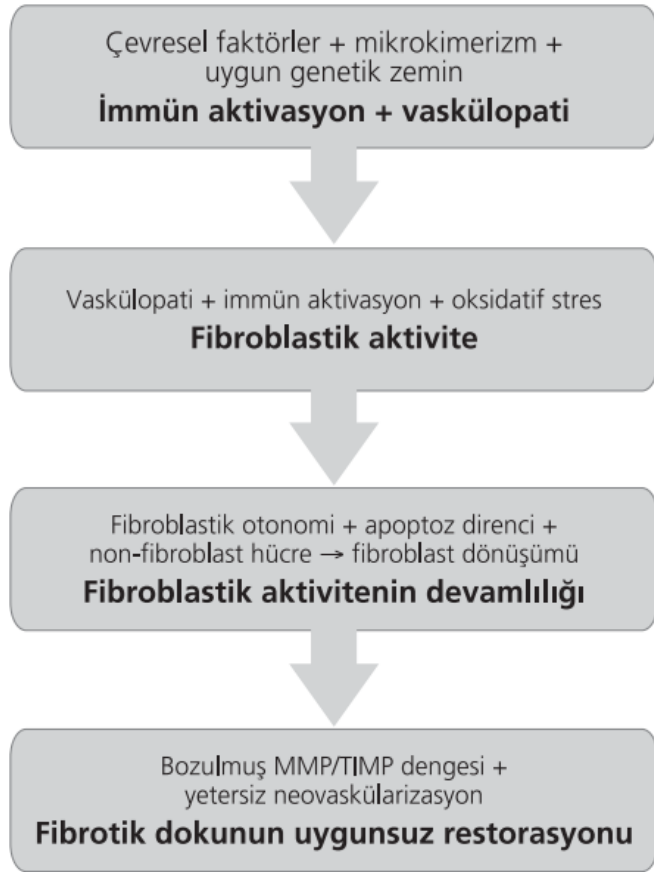
koymaktadır (Bruckdorfer ve ark 1995). Ayrıca yapılan çalışmalarda, sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandığında, SSc'li hastalarda oksidatif serbest radikal hasarı belirteçlerinin serum ve idrar düzeylerinde artış saptanmıştır (Stein ve ark 1996, Ogawa ve ark 2006).

SSc'li hastaların neredeyse %95'inde bir ya da birden fazla sayıda antijene karşı otoantikolar vardır. Bu otoantikolar arasında anti-topoizomeraz I (anti-Scl 70) ve antisentromer antikolar (ACA) klasik olarak SSc ile ilişkilendirilir (Reveille ve ark 2003).

Duyarlılığı az olan anti-topoizomeraz I antikoları SSc için spesifiktir ve daha yüksek olarak İAH riskiyle alakalıdır. Fazla titreler daha yaygın cilt tutulumuyla ilişkilidir. ACA sınırlı kutanöz tutulumla alakalıdır (Yang ve ark 2020).

Fibrotik bozuklukların temelinde, ESM regülasyonundaki bozulmaya bağlı, yapısal matriks proteinlerinin aşırı birikmesi vardır. Bu proteinler esas olarak kollajen tip I, tip II ve tip IV, fibronektin, elastin, fibrindir. Literatürün ulaştığı konsensus aktive olmuş, miyofibroblastlar olarak bilinen, fibroblastlara işaret etmektedir çünkü fibroblastlar ESM'nin aşırı üretiminden ve çeşitli ESM komponentlerinin düzenlenmesinden sorumlu primer etkili hücre tipidir (Feng ve Gerarduzzi 2020). ESM proteinlerinin kontrollü bir şekilde yıkılmasından sorumlu enzim grubu matriks metalloproteinazlar (MMP) olup bunları doku metalloproteinaz inhibitörü (TIMP) inhibe etmektedir. Fibrojenезisi artan dokuda TIMP'de artış mevcuttur. SSc hastalarında MMP-1, 3 ve 13 düzeyleri ile aktivitelerinde azalma görülürken TIMP-1, 2 ve 3 üretiminde ise artma görülmektedir. Bununla beraber MMP/TIMP dengesinde bozukluklar meydana geldiği yapılmış olan çalışmalarda ortaya çıkarılmıştır (Young-Min ve ark 2001, Toubi ve ark 2002).

SSc'nin patogenezi Şekil 2.1'de verilmiştir.



Şekil 2.1: Sistemik Skleroz Patogenezi (Koca ve ark 2012). MMP: Matriks metalloproteinaz; TIMP: Doku metalloproteinaz inhibitörü (Koca ve ark 2012).

2.1.4 Otoantikokorlar

SSc hastalarının yaklaşık %95’inde otoantikokor pozitifliği görülmektedir. Antinükleer antikokor (ANA) negatifliği olan SSc hastalarında, erkek hastaların oranlarının daha yüksek olduğu saptanmış olup bu hastalarda hastalığın daha hafif seyrettiği izlenmiştir. ACA pozitifliği %12-44, anti-topoizomeraz I pozitifliği %20-45 oranında görülmüştür. Anti-Polimiyozi-Sistemik Skleroderma (Anti-PM-Scl), ribonükleik asit (RNA) polimeraz gibi otoantikokorlar da SSc hastalarının serumunda saptanmıştır. Duyarlılığı az ve spesifitesi yüksek olan bir otoantikokor olan anti-Scl 70’in pozitifliğinin İAH gelişimi riskiyle ilişkili olduğu ve bu otoantikokorun yüksek titrelerinin hastalığın aktivitesiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (Hu ve ark 2003).

Tablo 2.1: Otoantikörler (Kayser ve Fritzler 2015).

Otoantikör	Klinik	Hastalık Subtipi	Prognoz	SSc'de Görülme Sıklığı
Anti-Th/To	Renal kriz ve pulmoner fibrozis	Limitli kutanöz tutulumlu SSc	Kötü prognoz	% 1-13
Anti-Ku	Eklem kontraktürü, artrit, miyozit	-	-	% 2-4
Anti-U1-RNP	Miyozit, şiş parmaklar, overlap sendromu, artrit ve Raynaud fenomeni	Limitli kutanöz tutulumlu SSc	İyi prognoz	% 2-14
Anti-U3RNP (fibrilların)	Kardiyak tutulum ve renal kriz	Diffüz kutanöz tutulumlu SSc	Özellikle Afrikan - Amerikanlarda kötü prognoz	% 4-10
Anti-PM-Scl	Sicca semptomları, Raynaud fenomeni, kalsinozis, artrit, akciğer tutulumu, miyozit	Limitli kutanöz tutulumlu SSc, Polimiyozit ile overlap	İyi prognoz	% 4-11
Anti-hUBF (NOR 90)	Hafif organ tutulumu	Limitli kutanöz tutulumlu SSc	İyi prognoz	< % 5
Anti-RNA (Ribonükleik asit) polimeraz III	Eklem kontraktürü, renal kriz, miyozit ve sinovit	Diffüz kutanöz tutulumlu SSc	Artmış mortalite	% 5-31
Anti-Ro52/TRIM21	Pulmoner fibrozis ve geç başlangıç yaşı	Diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili	-	% 15-20
Anti-topoizomeraz I	Kalp tutulumu ve pulmoner fibrozis	Diffüz kutanöz tutulumlu SSc	Kötü prognoz	% 15-42
Antisentromer	Pulmoner arteriyel hipertansiyon	Limitli kutanöz tutulumlu SSc	İyi prognoz	% 20-38

Sklerodermadaki otoantikor yanıtının bu hastalardaki protein fragmentasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. Yapılan çalışmalarda otoantijen fragmanlarının potansiyel olarak otoimmün prosesi başlatabildiklerinin altı çizilmektedir. Sklerodermada metallerin katalize ettiği oksidasyon reaksiyonları tarafından otoantijenlerin fragmente edildiği bulunmuştur. Böylece diffüz sklerodermalı hastalarda otoantijen fragmentasyonunu in vitro olarak engelleyen bir metal şelatörü olan penisilaminin uzun süreli kullanımının tedavi yanıtını olumlu etkilediği görülmektedir (Casciola-Rosen ve ark 1997).

2.1.5 Tanı ve Klasifikasyon

SSc tanısı hastalığın belirli özelliklerinin tanınmasına ve hekimin kararına göre konmaktadır (Johnson 2015). SSc'nin varlığını veya yokluğunu kanıtlayan bir tanı testi olmadığından çeşitli bir takım klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir. Klasifikasyon kriterlerinin amacı, araştırma için klinik olarak benzer özellikleri gösteren hastaları dahil etmektir. Klasifikasyon kriterleri ile tanı kriterleri eş anlamlı değildir ancak klasifikasyon kriterleri tanı için kullanılan kriterleri neredeyse her zaman yansıtmaktadır (van den Hoogen ve ark 2013).

Amerikan Romatoloji Cemiyeti tarafından 1980 yılında yapılan bir çalışmada SSc için klasifikasyon kriterleri belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre bir majör veya en az iki minör bulgunun olması kriterler olarak önerilmiştir (Tablo 2.2). Önerilen kriterler vaka ve kontrol grubu hastalarına uygulandığında, önerilen kriterlerin kesin SSc diyebilmek için %97 sensitiviteye ve %98 spesifiteye sahip oldukları bulunmuştur (Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis 1980).

ACR tarafından 1980 yılında önerilen kriterler yanlış pozitif tanıyı minimuma indirmek için sensitif olmaktan ziyade spesifik olmaya yönelik dizayn edilmişlerdir. Daha sonraları Raynaud Fenomeni'nin (RF) saptanmasındaki gelişmeler, tırnak yatağı mikroskobunun yaygın olarak kullanılmaya başlanması, otoimmün serolojide kaydedilen ilerlemeler sayesinde SSc özelliklerini taşıyan ancak ACR tarafından 1980 yılında önerilen kriterleri karşılamayan çok sayıda kişi tespit edilmiştir. LeRoy ve Medsger tarafından 2001 yılında, SSc'nin erken tanı ve klasifikasyonu için son yirmi yılda olan vasküler ve serolojik ilerlemeleri de yansıtan kriterler önerilmiştir (Tablo 2.3). Deri tutulumuna göre SSc hastaları ayrıldığında belirginleşen limitli kutanöz tutulumun olmasının da, kutanöz tutulumun olmamasının da SSc tanısını engellememesi gerektiği belirtilmiştir (LeRoy ve Medsger 2001).

Tablo 2.2: 1980 ACR klasifikasyonu için minör ve majör bulgular (Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis 1980).

Majör bulgu	<ul style="list-style-type: none"> ● Proksimal skleroderma (metatarsofalangeal ve metakarpofalangeal eklemlerin proksimalini, ekstremitelerin diğer kısımlarını, boyun, yüzü, toraks ve abdomeni etkileyen cilt gerginliği, kalınlaşması ve pitting olmayan endürasyon olmasıdır; genellikle bilateral, simetrik ve neredeyse her zaman sklerodaktili içerir)*
Minör bulgular	<ul style="list-style-type: none"> ● Sklerodaktili (cilt gerginliği, kalınlaşması ve pitting olmayan endürasyonların parmaklarda olması) ● Pulpa atrofisi veya dijital pitting skar (dijital yumuşak dokunun travma veya diğer eksojen sebeplere bağlı olmayan, iskemiye bağlı olan kaybı ya da parmak uçlarında çökmüş alanlar) ● Bilateral akciğer bazallerinde fibrozis (standart göğüs röntgenogramında akciğer bazallerinde daha belirgin olan bilateral lineer veya lineonodüler dansitelerden oluşan retiküler patern; bal peteği akciğeri görünümü olabilir ve primer akciğer hastalığına bağlı olmamalıdır)

*Morfea veya lineer skleroderma gibi sklerodermanın lokalize formları hariç

Tablo 2.3: Tanı kriterleri: LeRoy ve Medsger (LeRoy ve Medsger 2001).

Limitli SSc	<ul style="list-style-type: none"> ● Klinik olarak tanısı konan RF varlığı + biri: SSc tipi tırnak yatağı kapiller paterni veya SSc'ye özgü otoantikor varlığı <p style="text-align: center;">veya</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Hastanın öyküsünde RF varlığı + ikisi: SSc tipi tırnak yatağı kapiller paterni veya SSc'ye özgü otoantikor varlığı
Limitli kutanöz SSc	<ul style="list-style-type: none"> ● Limitli SSc kriterleri + distal kutanöz değişiklikler
Diffüz kutanöz SSc	<ul style="list-style-type: none"> ● Limitli SSc kriterleri + proksimal kutanöz değişiklikler
Eozinofili ile beraber diffüz fasiit	<ul style="list-style-type: none"> ● Limitli SSc veya Limitli kutanöz SSc kriterleri olmayan proksimal kutanöz değişiklikler

ACR tarafından 1980 yılında önerilen kriterlerin sensitivitesinin düşük olması ve SSc hakkında öğrenilen bilgilerin zamanla artmış olması nedeniyle, ACR ve Avrupa Romatizma ile Mücadele Ligi tarafından bir komite oluşturulmuş ve SSc için yeni klasifikasyon kriterleri önerilmiştir (Tablo 2.4). Bu kriterlere göre toplam skoru 9'a eşit veya 9'dan büyük olan hastalar SSc olarak sınıflandırılmaktadırlar.

Tablo 2.4: Sistemik Skleroz Klasifikasyonu için 2013 ACR-EULAR Kriterleri (van den Hoogen ve ark 2013).

Madde	Alt Maddeler	Skor
Her iki elin parmaklarında metakarpofalangeal eklemlerin proksimaline uzanan cilt kalınlaşması (yeterli kriter)		9
Parmaklarda cilt kalınlaşması (sadece en yüksek olan skor sayılır)	Şişkin parmaklar Sklerodaktili (metakarpofalangeal eklemlerin distali fakat proksimal interfalangeal eklemlerin proksimali)	2 4
Parmak ucundaki lezyonlar (sadece en yüksek olan skor sayılır)	Parmak ucu ülserleri Parmak ucunda pitting skarlar	2 3
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
Telenjektazi		2
PAH ve/veya İAH (en yüksek skor 2'dir)	PAH İAH	2
RF		3
SSc ile ilişkili antikorlar (en yüksek skor 3'tür)	Anti-topoizomeraz I Anti-RNA polimeraz III ACA	3

Sistemik Skleroz klasifikasyonu için 2013 yılında ACR-EULAR tarafından belirlenen kriterlerin geçerli olduğu ve geçerli olmadığı hasta grupları Tablo 2.5'te verilmiştir.

Tablo 2.5: Sistemik Skleroz Klasifikasyonu için 2013 ACR-EULAR Kriterlerinin Geçerli Olduğu ve Geçerli Olmadığı Hasta Grupları (van den Hoogen ve ark 2013).

<p><u>Kriterlerin Geçerli Olduğu Hasta Grubu</u></p> <ul style="list-style-type: none">● SSc'yi ilgilendiren bir çalışmaya dahil edilecek her hasta
<p><u>Kriterlerin Geçerli Olmadığı Hasta Grubu</u></p> <ul style="list-style-type: none">● Cilt kalınlaşması olup da parmakların korunduğu hastalar● SSc benzeri ve hastanın kliniğini SSc'ye kıyasla daha iyi açıklayacak bir başka hastalığı olan hastalar (örneğin skleromiksödem, sklerödem diabetikorum, eozinofilik fasiit, jeneralize morfea, nefrojenik sklerozan fibrozis, diyabetik kerioartropati, graft versus host hastalığı, liken skleroz, porfiri, eritromiyalji)

Yeni kriterler geliştirilmesinin hedefleri olarak ACR ve EULAR tarafından 1) hastalığın erken evresinde de geç evresinde de olan SSc hastalarının daha geniş bir spektrumunu kapsamak 2) hastalığın vasküler, immünolojik ve fibrotik belirtilerini kapsamak 3) günlük klinik pratikte kullanımın da mümkün olması ve 4) klinik pratikte SSc tanısı için kullanılan kriterlerle uyumlu olması belirlenmiştir. Yeni kriterlerin daha önceki kriterlerden daha sensitif ve daha spesifik olmasının amaçlandığı belirtilmiştir (van den Hoogen ve ark 2013).

Skleroderma grubundaki hastalıklar klinik bulgularına göre lokalize skleroderma (morfea) ve SSc olmak üzere iki alt gruba ayrılır (Tablo 2.6).

Tablo 2.6: Skleroderma Spektrumundaki Hastalıklar (Peterson ve ark 1995, LeRoy 1996).

SSc (LeRoy 1996)	Lokalize Skleroderma (Peterson ve ark 1995)
Limitli Kutanöz Tutulumlu	Generalize Morfea
Sine Skleroderma	Lineer Morfea Progresif hemifasiyal atrofi Lineer morfea (Lineer skleroderma) En coup de sabre
Pre-skleroderma	Plak Morfea Keloid morfea (nodüler morfea) Guttat morfea Plak morfea Liken skleroz et atrophicus Pasini ve Pierini atrofoderması
Diffüz Kutanöz Tutulumlu	Büllöz Morfea
Overlap Sendromları	Derin Morfea Morfea profunda Subkutan morfea Çocukluk çağının sakat bırakan pansklerotik morfeası Eozinofilik fasiit

2.1.5.1 Lokalize Skleroderma

Lokalize skleroderma çocukluk çağında en sık görülen skleroderma subtipidir. Erişkinlerde ve çocuklarda benzer prevalansa sahiptir. Literatür lokalize sklerodermanın sadece kutanöz bir hastalık olmadığını düşündürmektedir. Özellikle erişkinlerde iç organ tutulumunun olduğu, diğer bağ doku hastalıklarıyla ve SSc için istisnai olan geçiş formlarıyla ilişkisinin olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.

Erişkinlerde lokalize sklerodermanın en fazla görülen şekli plak morfeadır. Plak morfea dermisle sınırlı, yuvarlak veya oval şekilli, sert cilt bölgesiyle karakterizedir. En sık etkilediği bölgeler gövde ve ekstremiteler proksimalleri olmak üzere bir veya birden fazla anatomik bölgeyi etkilemektedir (Caretta ve Romiti 2015). Derin morfea subkutan doku,

fasya, kası tutabilir (Peterson ve ark 1995). Generalize morfea birden fazla plağın olduğu veya ayrı plakların birleşmesiyle karakterize, plak morfeanın daha ciddi olan formudur.

Lineer morfea genellikle baş ve boyun veya ekstremiteler üzerinde görülen bant benzeri lezyonlarla karakterizedir. Çocukluk çağında başlayan morfealar arasında en sık görülen tiptir.

“En coup de sabre” (kılıç darbesi) tipi morfea alında lezyona sebep olup skalpe uzanarak alopesiye neden olur. Daha derin lezyona sahip olan hastalarda baş ağrıları, nöbetler ve daha nadir olarak da progresif hemifasiyal atrofi gibi oküler ve nörolojik semptomlar gelişebilir.

Büllöz ve guttat morfea tipleri gibi bazı morfea tipleri daha nadir görülür (Penmetsa ve Sapra 2022).

2.1.5.2 Sistemik Skleroz

SSc’de cilt tutulumu görülmesine ek olarak visseral organ tutulumları ve vaskülopati de görülür. Hasta en sık yorgunluk-halsizlik, kas-iskelet sistemi ve RF şikayetleriyle başvurur. Kendine özgü ilk bulgusuysa parmak ve el cildinde görülen şişme ve sertliktir. Klinikte en çok rastlanan sistemik formları limitli kutanöz tutulumlu ve diffüz kutanöz tutulumlu olan formlarıdır. Bu formlar kutanöz tutulumun yerine ve büyüklüğüne göre ayrılır.

Diffüz kutanöz tutulumlu SSc: Ciltte skleroz vardır ve tutulum ekstremiteler proksimalleri veya gövdededir. Hastanın cilt tutulumunun başlangıcından önceki RF öyküsü kısadır. Renal kriz ve kardiyak tutulum riski artmıştır. Ciddi akciğer fibrozisinin sıklığı artmıştır. Genellikle anti-topoizomeraz I antikor pozitifliği ve ACA negatifliği görülür.

Limitli kutanöz tutulumlu SSc: Cilt sklerozu distallerde, özellikle dirsek ve diz distallerindedir. Yüz ve boyun tutulumu olabilir. Cilt tutulumunun başlangıcından önce hastanın 5-10 yıl gibi uzun bir süredir devam eden RF öyküsü mevcuttur. Kalsinozis, RF, özofagus dismotilitesi, sklerodaktili ve telenjektazi bulgularıyla karakterize CREST sendromu görülebilir. Diffüz kutanöz tutulumlu SSc’ye kıyasla daha iyi prognoza sahiptir ancak geç evrede sıklıkla komplikasyonlar görülür. PAH ve şiddetli bağırsak hastalığı sık ve ciddidir. PAH, akciğerde fibrozis olmadan da gelişebilir. Genellikle ACA pozitifliği ve anti-topoizomeraz I antikor negatifliği görülür (LeRoy ve ark 1988, Denton ve Khanna 2017).

SSc sine skleroderma: RF görülür. Cilt tutulumu olmaz. Organ tutulumu veya diğer damar ile ilişkili tutulumlar görülür (Denton ve Khanna 2017).

Pre-skleroderma: EULAR erken SSc'yi cilt tutulumu, vasküler tutulum ve otoantikolar olarak üç kısma ayırmıştır (Avouac ve ark 2011). Cilt tutulumu olmaksızın otoantikör pozitifliğinin eşlik ettiği vasküler tutulum bulguları (RF veya anormal tırnak yatağı kapilleroskopisi gibi) olmasının pre-sklerodermanın işaretçisi olabileceği belirtilmiştir (Khanna ve Shrivastava 2011).

Overlap (çakışma) sendromları: SSc'nin diğer alt tiplerinden biriyle birlikte diğer bir otoimmün romatolojik hastalığın klinik ve araştırılan özelliklerinin birlikte bulunmasıdır. En sık limitli kutanöz tutulumlu alt tipinde olan SSc hastalarında bulunur (Denton ve Khanna 2017).

2.1.6 Hastalık Şiddeti

Medsgger ve ark. tarafından 2003 yılında hastalık şiddeti, hasarı ve aktivitesi tariflenmiştir. Onlara göre:

1. Şiddet: Hastalığın organ fonksiyonu üzerindeki toplam etkisidir. Geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz komponentleri vardır.
2. Hasar: Şiddetin geri dönüşümsüz olan komponentidir.
3. Aktivite: Şiddetin geri dönüşümlü olan komponentidir. Aktivite hiç hasara yol açmayabilir, az hasara yol açabilir veya tamamen hasara dönüşebilir.

Organ sistemlerinde ayrı ayrı veya global olarak hastalığın şiddetine karar verecek standardize edilmiş bir metodun olmamasının SSc ile yapılan araştırmaların önemli bir limitasyonu olduğu belirtilmiştir. Çünkü SSc için hastalık şiddet skalası hastalığın herhangi bir andaki durumunu değerlendirmek ve hastalığın gelişimini zamanla takip etmek açısından son derece yararlıdır. Böyle bir skala ayrıca klinik araştırmalarda hastalığın tedavisinin etkinliğini ölçmede yardımcıdır (Medsgger ve ark 2003).

Medsgger ve ark. tarafından 1999 yılında uluslararası bir çalışma grubu oluşturularak dokuz organa özgü şiddet skorları geliştirilmiştir. Bu şiddet skalası 2003 yılında revize edilmiş ve düzenlenmiştir (Medsgger ve ark 1999, Medsgger ve ark 2003) (Tablo 2.7).

Tablo 2.7: Düzenlenmiş Preliminer SSC Şiddet Skalası (Medsger ve ark 2003).

Organ Sistemi	Normal (0)	Hafif (1)	Orta (2)	Ciddi (3)	Son Evre (4)
Genel	Kilo kaybı <%5 Hemoglobin (Hb)>12.3	Kilo kaybı %5- 9.9 Hb 11-12.2	Kilo kaybı %10-14.9 Hb 9.9- 10.9	Kilo kaybı %15-19.9 Hb 8.3-9.6	Kilo kaybı > %20 Hb< 8.3
Kalp	Elektrokardiyogram (EKG) normal Ejeksiyon fraksiyonu (EF)>%50	EKG’de iletim bozukluğu EF %45-49	EKG’si aritmik EF %40-44	Tedavi gereken aritmik EF %30-40	Konjestif kalp yetmezliği EF<%30
Akciğer	Zorlu vital kapasite (FVC)>%80 Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO)>%80 Pulmoner arter basıncı (PAB) <35 mmHg Akciğer grafisinde fibrozis mevcut değil	FVC %70-79 DLCO %70- 79 PAB 35-49 mmHg Bazallerde raller, Akciğer grafisinde fibrozis	FVC %50- 69 DLCO %50-69 PAB 50-64 mmHg	FVC <%50 DLCO <%50 PAB>65mmHg	Oksijen gerekliliği
Deri	Modifiye Rodnan Cilt Skoru (mRCS)=0	mRCS 1 ve 14 arası	mRCS 14 ve 29 arası	mRCS 30 ve 39 arası	mRCS 40 ve üzeri
Kas	Proksimal kas gücü normal	Hafif düzey proksimal güçsüzlük	Orta düzey proksimal güçsüzlük	Ciddi düzey proksimal güçsüzlük	Hareketi destekli
Böbrek	Kreatinin <1.3 mg/dl ve skleroderma renal kriz (SRK) öyküsü olmaması	Kreatinin <1.5 mg/dl ve SRK öyküsü	Kreatinin 1.5-2.4 mg/dl ve SRK öyküsü	Kreatinin 2.4-5 mg/dl ve SRK öyküsü	Kreatinin >5 mg/dl ve SRK öyküsü veya diyaliz gerekliliği
Tendon/Eklem	Avuç içi parmak mesafesi 0-0,09 cm	Avuç içi parmak mesafesi 1-1,9 cm	Avuç içi parmak mesafesi 2- 3,9 cm	Avuç içi parmak mesafesi 4-4,9 cm	Avuç içi parmak mesafesi >5 cm
Periferik Damarlar	Vazodilatatör gerekliliği yok veya Raynaud yok	Vazodilatatör gerekliliği olan Raynaud var	Dijital pitting skar	Dijital ülser	Dijital gangren
Gastrointestinal	İnce bağırsak normal, Özofagogram normal	Anormal ince bağırsak Distal özofagusta hipoperistaltiz m	Bakteriyel aşırı çoğalma için antibiyotik ihtiyacı	Yalancı obstrüksiyon epizodları Malabsorbsiyon sendromları	Aşırı beslenme gereği

Medsgger ve ark. (1999) tarafından geliştirilen skalada skorlar, belgelenmiş tutulum olmayan 0 ile hastalığın son evresine karşılık gelen 4 arasında değişmektedir. Değerlendirmenin yapılabilmesi için gerekli olan veriler tüm hekimlerin elde edebilmesi için nispeten basit ve pratik bir şekilde ulaşılabilir verilerdir. Bu skalada genel sağlık durumu, kalp, akciğer, deri, kas, böbrek, eklem/tendon, periferik damarlar ve gastrointestinal sistem incelenmektedir (Medsgger ve ark 1999). Yüz İsveçli, 14 yıldır takipli SSc hastasındaki organ tutulumları, bu skaladaki öğelerin bazıları kullanılarak değerlendirilmiştir. Buna göre yüksek şiddet skorunun azalmış sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yaygın cilt kalınlaşması, elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri, azalmış akciğer ve böbrek fonksiyonu azalmış sağkalımın primer belirleyicileri olarak saptanmıştır (Geirsson ve ark 2001, Medsgger ve ark 2003).

Medsgger şiddet skalası, 2003 yılında revize edilerek düzenlenmiştir. Bu skaladaki bazı öğeler kullanılmadan yapılmış bir çalışmada, hastaların toplam şiddet skorlarındaki bir yılda görülen değişim takip edilmiş ve buna göre tek bir parametredeki büyük değişikliklere toplam şiddet skorunun sensitif olmadığı saptanmıştır. Tek bir parametresinde büyük bir değişiklik olan hasta, toplam skora göre stabil olarak nitelenmiştir (Hinchcliff ve ark 2015).

Düzenlenmiş Medsgger şiddet skalasında cilt tutulumunun şiddetini değerlendirmede modifiye Rodnan Cilt Skoru (mRCS) kullanılmıştır (Medsgger ve ark 2003). Dr. Gerald Rodnan tarafından, cilt kalınlığının değerlendirilmesi için klinik palpasyonla 0-4 arası puanlama yapılan bir metod geliştirilmiştir. Daha sonra Dr. Rodnan'ın meslektaşları tarafından bu metod, cilt kalınlığının 17 vücut alanında 0-3 arası puanlamayla değerlendirilmesi şeklinde modifiye edilmiştir (Tablo 2.8). Klinik araştırmacılar tarafından, gözlemciler arasında olan yüksek varyasyon nedeniyle fikir birliğine ulaşmanın çok zor olduğu belirtilmiş ve orijinal alanlardan dokuzu (boyun [1], omuzlar [2], memeler [2], sırtın üst kısmı [1], bel [1], ayak parmakları [2]) çıkarılmıştır (Khanna ve ark 2017).

mRCS'nin geliştirildiği dönemde birden çok grup tarafından SSc hastalarında global cilt tutulumunu değerlendirmenin farklı yolları aranmıştır. Ancak mRCS'nin SSc hastalarında cilt kalınlığını ölçmek için altın standart haline geldiği konusunda fikir birliğine ulaşılmıştır (Khanna ve ark 2017).

Tablo 2.8: Modifiye Rodnan Cilt Skoru (Khanna ve ark 2017).

	Sol		Sağ
Yüz		0-1-2-3	
Ön Göğüs		0-1-2-3	
Karın		0-1-2-3	
Eller	0-1-2-3		0-1-2-3
Parmaklar	0-1-2-3		0-1-2-3
Ön Kollar	0-1-2-3		0-1-2-3
Üst Kollar	0-1-2-3		0-1-2-3
Uyluklar	0-1-2-3		0-1-2-3
Bacaklar	0-1-2-3		0-1-2-3
Ayaklar	0-1-2-3		0-1-2-3
0= Ciltte Kalınlaşma Yok 1= Ciltte Hafif Seviyede Kalınlaşma Var 2= Ciltte Orta Seviyede Kalınlaşma Var 3= Ciltte Şiddetli Seviyede Kalınlaşma Var			

Daha yaygın cilt kalınlaşması daha şiddetli iç organ tutulumlarıyla, kötü prognozla ve artmış sakatlıkla birliktelik göstermektedir (Kumánovics ve ark 2017). Hiçbir zaman yüksek bir cilt skoru elde etmeyen hastalarda majör organ-ilişkili komplikasyonların görülme sıklığı daha düşüktür ve yüksek deri skorları olup hastalığının üç yılı boyunca düzelme göstermeyen hastalarda mortalite anlamlı olarak daha yüksektir. Aksine yüksek cilt skorunda azalma, daha iyi sağkalım da dahil olmak üzere, olumlu sonuçlarla ilişkilidir (Khanna ve ark 2017).

mRCS'ye göre her bir kutanöz alanın skorlanması Şekil 2.2'de verilmiştir.



Şekil 2.2: mRCS'ye Göre Her Bir Kutanöz Alanın Skorlanması (Khanna ve ark 2017).

A- mRCS=0 ciltte kalınlaşmanın olmadığı ve ince kırışıklıkların olduğu “normal cilt” olarak açıklanmaktadır.

B- mRCS=1 iki parmak arasında incelemeyi yapan kişi tarafından kolaylıkla cilt katlantısının yapılabildiği kesin fakat “hafif cilt kalınlaşması” olarak açıklanmaktadır. İnce kırışıklıklar kabul edilebilir.

C- mRCS=2 cilt katlantılarının yapılmasında zorluk yaşanan ve kırışıklık görülmeyen “orta cilt kalınlaşması” şeklinde açıklanmaktadır.

D- mRCS=3 iki inceleyen parmak arasında cilt katlantılarının yapılamadığı “şiddetli cilt kalınlaşması” olarak açıklanmaktadır (Khanna ve ark 2017).

SSc hastalarında pulmoner fibrozis önemli bir morbidite sebebi olup mortalitenin başlıca sebebidir. Son 20 yıl içinde SSc ilişkili İAH'yi değerlendirmek için çeşitli skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri hastalığı karakterize etmek, hastalığı ölçmek, klinik parametrelerle korele etmek, hastalık prognozunu tahmin etmek, hastalığın ilerleyişini incelemek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılmıştır.

SSc ile ilişkili İAH'yi değerlendirmede karşılaştırmalı, kantitatif ve semikantitatif olmak üzere 3 çeşit skorlama sistemi kullanılmaktadır (Assayag ve ark 2012).

Karşılaştırmalı skorlama: SSc ile ilişkili İAH'yi değerlendirmek için kullanılan ilk yöntemlerden biri Wells ve ark. (1992) tarafından yayınlanmıştır (Tablo 2.9). Bir yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) anormalliğinin (parankimal hastalık) diğerine (retiküler hastalık) kıyasla miktarını değerlendiren karşılaştırmalı bir derecelendirme sistemi kullanılmıştır. Farklı YRBT anormalliklerinin biyopsiyle saptanan akciğer histolojisi (özellikle inflamatuvar değişiklikler ve fibrozis) ile nasıl korele olduklarının belirlenmesi hedeflenmiştir (Assayag ve ark 2012).

Tablo 2.9: Karşılaştırmalı skorlama metodu (Wells ve ark 1992).

Anormallik	Atanan derece	Skorlanan anatomik bölge
Tek başına parankimal opasifikasyon	1	Her lob birbirinden ayrı olarak skorlanır
Parankimal opasifikasyon > retiküler patern miktarı	2	
Parankimal opasifikasyon = retiküler patern miktarı	3	
Retiküler patern miktarı > parankimal opasifikasyon	4	
Tek başına retiküler patern	5	
Maksimum skor her lob için 5'tir.		

Semikantitatif skorlama: İAH anormalliklerinin miktarı ve tipinin daha doğru değerlendirilmesini sağlamak için semikantitatif skorlama metodları geliştirilmiştir. Çok sayıda çalışmada kullanılmış skorlama sistemlerinden biri Warrick ve ark. (1991) tarafından geliştirilip yayınlanmıştır (Tablo 2.10). Bu skorlama sistemi hastalığın şiddetini ve yaygınlığını birleştirmektedir. Hastalık şiddetini değerlendirirken farklı anormalliklere farklı puanlar karşılık gelmektedir. Hastalık yaygınlığı ise her bir anormalliğin görüldüğü toplam

bronkopulmoner segment sayısına göre belirlenmektedir. Tutulum gösteren segment sayısı arttıkça yaygınlık skoru da artmaktadır. Yaygınlık ve şiddet skorları toplanarak global bir skor elde edilir (Assayag ve ark 2012).

Tablo 2.10: Semikantitatif skora yöntemi: Warrick ve ark. (Warrick ve ark 1991).

Şiddet skoru		Yaygınlık skoru	
Anormallik	Puan	Bronkopulmoner segmentler - her bir anormallik için, etkilenen segment sayısına göre skor	Puan
Buzlu cam dansitesi	1		
Plevral kenarlarda düzensizlik	2	1-3 segmentte tutulum	1
Septal/subplevral çizgilenmeler	3	4-9 segmentte tutulum	2
Bal peteği	4	> 9 segmentte tutulum	3
Subplevral kistler	5		
Maksimum şiddet skoru	15	Maksimum yaygınlık skoru	15

Ooi ve ark. (2003) tarafından YRBT bulguları ve hastalık aktivitesinin klinik belirteçleri arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Onlar tarafından geliştirilen skora yöntemi Tablo 2.11’de verilmiştir.

Tablo 2.11: Semikantitatif skora yöntemi: Ooi ve ark. (Ooi ve ark 2003).

Anormallik	Her bir anormallik için derecelendirme		Skorlanan anatomik bölgeler
	Hastalık yaygınlığının yüzdesi	Skor	
Tek başına buzlu cam dansitesi	0	0	Loblar ayrı ayrı skorlanır Lingula ayrı bir lob olarak sayılır Toplam 6 lob
Mikst buzlu cam ve retiküler hastalık	% 1-25	1	
Tek başına retiküler fibrozis	% 26-50	2	
Bal peteği	% 51-75	3	
	> % 76	4	
Global skor: her bir anormallik için, tüm loblardaki skorların toplamı			

Kantitatif skorlama: Wells ve ark. (1997) tarafından değerlendirilen anatomik bölgenin yüzdesi olarak hastalığın yaygınlığının estimasyonuna dayalı kantitatif bir skorlama metodu önerilmiştir. Bu metod daha önce idiyopatik pulmoner fibrozis olan hastalarda geliştirilmiştir (Assayag ve ark 2012).

2.1.7 Klinik Bulgular ve Tedavi

2.1.7.1 Cilt Tutulumu ve Tedavisi

Deri tutulumu, SSc'nin en belirgin özelliğidir ve SSc'li hemen hemen tüm hastalarda değişen derece ve şiddette mevcuttur.

İlk görülen "şişkin parmak evresi", ellerde iltihaplanma ve ödem ile ilişkilidir. Bu evre birkaç ay sürebilir. Kaşıntı, ağrı ve eritem yaygındır. Deri eklerinin kaybı kuru bir cilde neden olur. Bu ilk aşamada cilt kalınlaşması ve fibrozis gelişmeye başlar, bunu fibrotik aşama takip eder.

İkinci görülen uzamış fibrotik faz sırasında, cilt fibrozisi ve kalınlaşması metakarpofalangeal eklemlerin distalinde başlar (sklerodaktili) ve proksimale doğru ilerler. Kalıcı kontraktürler gelişebilir ve periferik eklemlerin hareket kabiliyetleri azalabilir. Deri altı yağ dokusunda kayıp (lipodistrofi) görülür. Yüz tutulumu küçük oral açıklığa (balık ağzı veya maske yüz) neden olur. Travma alan bölgelerde deri ülserleri gelişebilir.

Nihai cilt yumuşatma aşaması zaman zaman görülebilir ve genellikle ilk prezentasyondan yıllar sonra ortaya çıkar. Bu aşamada altta yatan subkutan doku hala fibrotik olmasına rağmen cilt klinik olarak normale dönebilir.

Telenjektaziler kılcal damarların dilatasyonuna bağlı olarak SSc'de görülebilir.

Subkutan kalsinosis, hem diffüz kutanöz tutulumlu hem de limitli kutanöz tutulumlu SSc'de görülebilir. Limitli kutanöz tutulumlu SSc'de ve ACA pozitifliği olan hastalarda daha sık görülmektedir.

Sklerodaktilide metotreksat, hidrosiklorokin, mikofenolat mofetil ve siklofosfamid dahil olmak üzere çeşitli immünoşüpresif ajanlar kullanılmıştır. Mikofenolat mofetil, sağlam veriler bulunmamakla birlikte, çoğu romatolog tarafından orta ile şiddetli cilt kalınlaşmasında tercih edilen ajandır. Antihistaminikler ve topikal nemlendirici ajanlar kaşıntıya yardımcı olabilir. Telenjektaziler genellikle herhangi bir tedavi

gerektirmemektedir, ancak kozmetik amaçlı lazer tedavisi düşünülebilir. Hiçbir medikal tedavinin kalsinoziste etkili olduğu kanıtlanmamıştır ve cerrahi müdahale şiddetli vakalarda bir miktar rahatlama sağlayabilir (Adigun ve ark 2022).

2.1.7.2 Raynaud Fenomeni ve Dijital Ülser Tedavisi

Raynaud Fenomeni, SSc'li hastalarda oldukça sık olarak görülmektedir ve özellikle de sınırlı SSc'lerde, hastalığın diğer semptomlarından daha önce oluşabilir. Stres ve soğuğa maruz kalmak gibi unsurlar sonucu meydana gelmektedir. RF klasik bir şekilde ayak ve ellerin dijital arterlerinde oluşan geri dönüşümlü vazospazm ile görülmektedir. Atak başlangıcında meydana gelen solukluk siyanozla devam etmekte ve parmakların ısıtılmasıyla beraber eritem ile sonlanmaktadır. SSc hastalarında, zamanla küçük kan damarlarında kalıcı şekilde bozulan akıma bağlı ilerleyici bazı durumlar izlenebilir. Bu hastalarda, RF ataklarında uzamalar meydana gelebilir ve bu uzamalar 30 dakika ya da 30 dakikadan fazla sürede görülebilir. Kalıcı şekilde bozulan kan akımının diğer sonuçları arasında dijital ülserasyon, iskemik ağrı yer almaktadır.

Kemik çıkıntılarının üzerinde veya parmakların distal uçlarında oluşan nekrotik lezyonlar olarak açıklanan dijital ülserler, sistemik sklerozlu hastalarda sıklıkla görülmektedir. Bu lezyonlar ciddi enfeksiyon ve gangren kaynağı olabilmekle birlikte genel olarak hastaların yarısında görülürler (Ferri ve ark 2002). Ülserler hızlı bir şekilde iyileşmezler ve enfeksiyonlar için giriş odağı teşkil ederler. Bununla birlikte sekonder osteomyelit meydana gelebilir, otoamputasyona ve %14-29'u gangrene gidebilir (Bogoch ve Gross 2005). Hastaların 1/3'ünde ülserler rekürrens göstermektedir (Steen ve ark 2009). Raynaud Fenomeni olan hastalarda kalıcı vazospazm doku oksijenasyonunu bozmaktadır (Chung ve Fiorentine 2006). Parmakların distalinde meydana gelen dijital ülserlerin patogenezinde progresif iskemi ve oluşan serbest oksijen radikalleri ile ilişkili olası hasar düşünülmektedir (Hummers ve Wigley 2003). Endotel hücre hasarı ve bununla ilişkili vazodilatör prostasiklin seviyesinin düşmesi, vazokonstriktör ET-1 seviyesinin yükselmesi patogeneze yardımcı olmaktadır. Bunların yanında vazokonstriktör tromboksan artışı ve platelet aktivasyonu ile damar lümenlerinde trombozlar meydana gelebilir (Chung ve Fiorentine 2006).

Sistemik sklerozlu hastalarda dijital ülser gelişimindeki risk unsurları Tablo 2.12'de, dijital lezyonların sınıflandırılması Tablo 2.13'te, dijital ülserlerin derinliğine göre evrenmesi Tablo 2.14'te verilmiştir.

Tablo 2.12: Dijital ülser gelişimindeki risk unsurları (Sunderkötter ve ark 2009, Avouac ve ark 2012, Horimoto ve ark 2019).

Erkek cinsiyet Artmış serum plasental büyüme faktörü seviyesi Dolaşımdaki düşük endotelial progenitör hücre sayısı PAH varlığı Diffüz cilt sklerozu (sadece PAH varlığında) Erken başlangıçlı RF Özofagus tutulumu Artmış Eritrosit Sedimentasyon Hızı Anti-scl 70 antikolları Artmış Sağlık Değerlendirme Anketi-Özürülük İndeksi skoru Kapilleroskopide avasküler alanlar

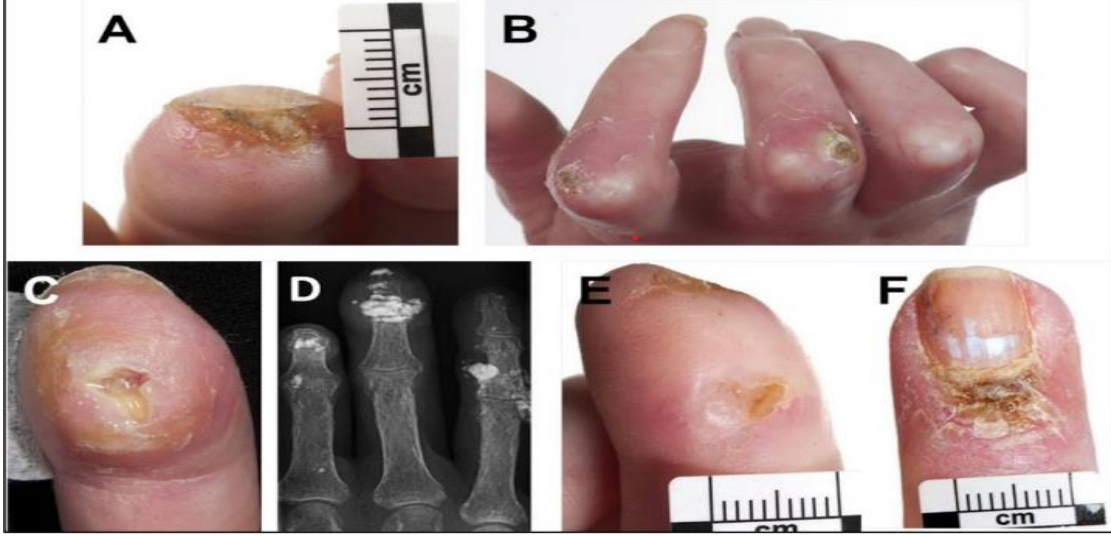
Tablo 2.13: Dijital lezyonların sınıflandırılması (Amanzi ve ark 2010).

1- Gangren: Kan akımının tamamen olmamasından kaynaklanan dokuların ölümü olarak tanımlanır. Etkilenen bölge makroskobik olarak kuru, küçülmüş ve koyu siyah renklidir. Şiddetli ağrı görülür.
2- Kalsinozis: Yumuşak dokularda kalsiyum fosfat depozitleri olarak tanımlanır. Direkt grafide ve/veya çıplak gözle görülebilir. Enfeksiyonlar fazla görülür. Orta şiddetli derecede ağrı görülür.
3- Dijital Pitting Skar: Küçük boyutlu hiperkeratoz olarak tanımlanmıştır. Hafif orta derecede ağrı görülür.
4- Dijital Ülser: Epitelizasyon ve doku kaybı olarak tanımlanır. Farklı derecelerde epidermis, dermis, deri altı doku ve bazen kemiği de içerir. Şiddetli ağrı görülür.

Tablo 2.14: Dijital ülserlerin derinliğine göre evrenmesi (Amanzi ve ark 2010).

1- Derin: Tam kat deri kaybının yanında kemik hasarı, fasya hasarı, tendon hasarı ve kas hasarı da birliktelik gösterebilir.
2- Orta: Derideki kayıp tam kattır. Subkutan dokuda, doku altındaki fasyayı geçmeyen nekroz veya hasar vardır. Derin krater görünümündedir. Çevresindeki dokuda da hasara neden olabilir.
3- Yüzeysel: Epidermisi de kapsayan parsiyel deri kaybı mevcuttur. Yüzeysel ülserlerdir. Küçük krater veya abrazyon görünümündedir.

Sistemik sklerozlu hastalarda dijital ülser yerleşimleri Şekil 2.3'te verilmiştir.



Şekil 2.3: Dijital Ülser Yerleşimleri (Hughes ve Herrick 2017).

A- Parmak ucu B- Ekstansör C- Kalsinozis D- Direkt Grafi E- Lateral F-Tırnak Çevresi

RF tedavisinin amacı dijital iskemi ve ülserleri önlemektir. İskemik ülserlerin önlenmesi, tedavi edilmelerinden çok daha kolaydır. RF için konservatif tedavi hala tedavinin temel taşıdır. Ekstremiteler ve vücut sıcak tutulmalı, sigara içmekten ve stresten kaçınılmalı, mümkün olduğunca semptomimetik ilaçlar kesilmelidir. Beta bloker kullanan hastalarda, beta blokerler RF'yi kötüleştirilebileceğinden, mümkünse başka bir ajana geçiş denenmelidir. Vazodilatör tedavinin RF'de etkili olduğu kanıtlanmıştır. Birinci basamak ajanlar, nifedipin veya amlodipin gibi dihidropiridin kalsiyum kanal blokerleridir. Pentoksifilin, nitrogliserin, fosfodiesteraz inhibitörleri (sildenafil) gibi diğer vazodilatörler de düşünülebilir. Prostaglandin analogları (iloprost) ve endotelin reseptör antagonistleri (bosentan) dijital iskemik ülserli refrakter vakalarda kullanılabilir. Dirençli vakalarda proksimal/distal sempatektomi düşünülebilir. Botulinum toksini enjeksiyonlarının etkili olduğu bazı küçük araştırmalarda gösterilmiş olsa da etkinlik hala sınırlıdır. Dijital ülserli hastaların tedavisinde uygun yara bakımı çok önemlidir (Adigun ve ark 2022).

2.1.7.3 Gastrointestinal Sistem Tutulumu ve Tedavisi

SSc'li hastalarda en çok etkilenen sistemlerden biri olan gastrointestinal sistemin, hastaların yaklaşık %90'ında tutulumu görülmektedir. Bu tutulum hastalarda artış gösteren morbidite ve mortaliteye sebep olurken hayat standartlarını da net bir şekilde azaltmaktadır. Gastrointestinal sistemde en fazla görülen tutulum özofagustadır. Kolon, mide, anorektal bölge ve ince bağırsakta da tutulum görülebilir (Szamosi ve ark 2006).

Orofaringeal tutulum azalmış oral açıklık, perioral bölgedeki ciltte kalınlaşma, gingivitis ve periodontitisi içermektedir. SSc ile ilişkili sekonder Sjögren sendromu ve tükürük bezi fibrozisine bağlı ağız kurulukları oluşabilir. Özofagus fibrozisi mide ekşimesine, disfajiye ve özofagus dismotilitesine sebep olur. SSc'li hastaların neredeyse tamamında görülmektedir. Alt yemek borusunda sfinkteri hipotonik bir duruma gelir ve bu da reflünün semptomlarının daha kötü hale gelmesine neden olur. Özofagus dismotilitesi çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Bunlar yemek borusu darlığı, özofajit, kanama ve Barrett's özofagusudur. Şişkinlik, mide tutulumu, yetersiz beslenme, erken tokluk, bulantı, kilo kaybı ve kusmaya sebep olabilir. Mide telenjiektazileri büyük miktarlarda ya da gizli gastrointestinal kanamaya sebep olabilir. Bağırsak dismotilitesi kabızlığa, bağırsakta aşırı bakteri oluşumuna ve ishale sebep olabilir. Gizli gastrointestinal kanamaya mukozal telenjiektaziler sebep olabilir. Azalmış anal sfinkter tonusu, ayrıca inkontinansa ve rektal prolapsusa sebep olabilir (Weston ve ark 1998).

Azalmış ağız açıklığı olması durumunda egzersizler faydalı olabilir. Sikka semptomlarına bağlı gelişen çürükleri önlemek için iyi diş hijyeni gerekmektedir. Ağız kuruluşuna yardımcı olmak için pilokarpin veya sevimelin kullanılabilir. Mide ekşimesi ve gastroözofageal reflüsü olan hastalarda yatak başının yükseltilmesi, geç ve büyük öğünlerden kaçınılması, baharatlı yiyeceklerden kaçınılması, az sıklıkta yemek yenmesi gibi yaşam tarzı ve diyet değişiklikleri önerilir. nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardan kaçınılmalıdır. H2 blokerler yerine proton pompa inhibitörleri önerilmektedir ve özellikle eroziv özofajitli hastalarda yüksek doz proton pompa inhibitörleri kullanılabilir. Şiddetli vakalarda, proton pompası inhibitörleri ile H2 blokerlerinin bir kombinasyonu düşünülebilir. Gastroparezi olması durumunda, proton pompası inhibitörlerine ek olarak metoklopramid gibi motilite ajanlarından fayda görülebilir. Gastrik antral vasküler ektaziye sekonder kanaması olan hastalarda lazer koagülasyon düşünülmelidir. İnce bağırsakta bakteriyel aşırı büyüme sendromu olan hastalarda rotasyonel antibiyotik kullanımı gerekebilir (Adigun ve ark 2022).

2.1.7.4 Böbrek Tutulumu ve Tedavisi

Yapılan çalışmalarda, diffüz SSc'li hastaların otopsilerinin yaklaşık %60-80'inde SSc'nin böbrek tutulumuna ait bulgular saptanmıştır. Skleroderma renal kriz (SRK), böbrek tutulumunun majör komplikasyonlarından biridir. SRK'nin gelişmediği hastalarda böbrek biyopsisi, vasküler fibrozisi ve interstisyel kollajen birikimini ortaya koyabilmektedir. SSc hastalarında SRK görülme sıklığı yaklaşık %5-20 oranındadır. Ayrıca SRK sınırlı kutanöz tutulumlu SSc hastalarında daha az görülmektedir.

SSc'nin erken görülen bir komplikasyonu olan ve genelde hastalığın başlamasından sonraki beş sene içerisinde görülen SRK, 110 vakanın olduğu bir seride, hastalarda RF dışındaki ilk klinik belirtinin ardından yaklaşık 7,5 aylık bir sürede görülmüştür (Penn ve ark 2007). Skleroderma renal kriz hızlı bir şekilde başlayan malign hipertansiyon, mikroanjiyopatik hemoliz, hiperreninemi ve progresif renal yetmezlik tablosunun genel adı olarak tanımlanmaktadır (Steen ve ark 1984). Genelde idrar sedimentinde patoloji görülmemektedir.

SRK tedavisinde agresif tedavi ve erken teşhis oldukça önemlidir. Tansiyondaki amaç, hipotansiyondan kaçınarak 1 gün içerisinde diastolik kan basıncında 10 mmHg ve sistolik kan basıncında 20 mmHg düşüş yapabilmektir. SRK tedavisinde ilk aşama olarak EULAR tarafından anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri tavsiye edilmektedir. ACE inhibitörlerinin tolere edilebildiği en yüksek dozlarda hastanın tansiyonu kontrol altına alınamazsa diğer ilaçlar tedaviye dahil edilmelidir. ACE inhibitörleri ile olan tedavinin erken teşhisle hemen başlatılması SRK'nin tedavi edilmesinde önemli bir noktadır. SRK'de kötü prognoz göstergeleri serum kreatinin >3 mg/dl, yeterli olmayan kan basıncı kontrolü, erkek cinsiyet, normotansif SRK, tedaviye başlamada yaşanan gecikme, konjestif kalp yetmezliği ve böbrek biyopsisinde kötü prognoz bulgularının varlığıdır (Chrabaszcz ve ark 2020).

Skleroderma renal kriz, yaklaşık 45 gün içerisinde diyaliz ihtiyacı ya da ölüme sona ermekteyken, ACE inhibitörlerinin kullanılması skleroderma renal krizine bağlı ölümleri ve diyaliz ihtiyacını azaltmıştır (Steen ve ark 1990).

Trombotik mikroanjiyopatinin tedavisinde önerilmiş olan plazma değişiminin, anti-ADAMTS13 antikorlarıyla alakalı trombotik mikroanjiyopati geliştirebilecek olan nadir SRK hastaları haricinde, etkinliği net bir şekilde gösterilememiş ve önerilmemiştir. Sistemik kompleman aktivasyonu olan ve konvansiyonel tedaviye direnç gösteren ciddi SRK

hastalarında, C5 blokeri olan Eculizumab bir tedavi seçeneği olarak tavsiye edilmektedir (Devresse ve ark 2016).

2.1.7.5 Kardiyak Tutulum ve Tedavisi

Kötü prognozla ilişkili olan bu tutulumda perikardiyal efüzyon, aritmiler ve perikardit görülebilir. Pulmoner arteriyel hipertansiyona bağlı sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu gelişebilir. Bu, hastaların yarısından fazlasını kapsamakta olup sol ventrikül sistolik disfonksiyonu hastaların yalnızca %5'inde görülmektedir (Kahan ve ark 2009). Perikardiyal efüzyonlar diffüz kutanöz tutulumlu SSc'de daha fazla görülmektedir. Ayrıca ileti bozuklukları, perikardiyal tutulum, miyokardiyal tutulum ve koroner mikrovasküler iskemi de görülebilir (Franck-Larsson ve ark 2009).

Bir kohort çalışmasında 1012 İtalyan hastanın %35'inde kardiyak semptomlar veya aritmi saptanmış olup bu kohortta kardiyopulmoner ölümlerin, tüm ölümlerin yaklaşık %70'inden sorumlu olduğu ve yalnızca kardiyak tutulumun, tüm ölümlerin %36'sından sorumlu olduğu bulunmuştur (Ferri ve ark 2002). Hastalardaki kardiyak tutulumun yerine göre hastaların başvuru şikayetleri arasında çarpıntı, efor dispnesi ve göğüs ağrısı yer alabilir.

Sistemik skleroz hastalarında iskemik inme sıklığının ve akut miyokart enfarktüsünün topluma göre anlamlı bir seviyede yüksek olduğu, 865 hastanın olduğu bir kohort çalışmasında görülmüştür (Man ve ark 2013). Bir otopsi çalışmasında, 58 SSc hastasında distal koroner arterler ve arteriollerde kontrol grubuna göre ateroskleroz oranının fazla olduğu bulunmuşken orta koroner arterlerde ateroskleroz oranının benzerlik gösterdiği saptanmıştır (D'Angelo ve ark 1969).

SSc hastalarında supraventriküler taşiaritmi daha çok görülmektedir. Ventriküler aritmilerin mortaliteyle bağlantısının olduğu görülmüştür (Assassi ve ark 2009).

SSc hastalarında kardiyak komplikasyonların erken teşhis edilmesi ve yönetilmesi hayat şartlarında iyileşmeyi sağlayabilir. SSc'deki aritmi tedavisinde ablasyon, kalp pilleri ve implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör uygulanabilir. Tedavide genelde sıkça kullanılmakta olan beta blokerler, RF'yi kötüleştirebileceği için özenle seçilmelidir. İntranodal ya da atriyal taşikardi tedavisi için verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri kullanılabilir. SSc'li hastalar için spesifik bir tedavi uygulanmamaktadır fakat akut perikarditte böbrek fonksiyonlarının dikkatli bir şekilde izlenmesiyle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılmaktadır. Konstriktif perikardit ya da kardiyak tamponad

geliştiğinde tedavi için cerrahi müdahale ve perikardiyosentez uygulanmaktadır. Kortikosteroidler, SSc miyokarditinin tedavisinde yarar göstermektedir (Nie ve ark 2019).

2.1.7.6 Kas-İskelet Sistemi Tutulumu ve Tedavisi

SSc'de kas-iskelet sistemi ile ilişkili belirtiler oldukça sık görülür. Diffüz kutanöz tutulumlu SSc'de erken dönemde ellerde miyalji, artralji ve ödem görülmektedir. SSc hastaları genelde artralji şikayetiyle doktora başvurmaktadır. Hastalarda ortaya çıkan kontraktürler ve artraljiye, tendonların ve periartiküler dokunun etrafında gelişen fibrozis neden olmaktadır. Kontraktürler sıklıkla parmaklarda gelişmektedir ancak dirsek, el ve ayak bileğinde de ortaya çıkabilmektedir. Eklemlere komşu alanda dokunmakla hissedilebilen ya da duyulabilen tendon sürtünme sesleri, diffüz kutanöz tutulumlu SSc hastalarında daha sık olmakla birlikte, olması durumu iç organ tutulumu ve agresif hastalık açısından risk taşımaktadır. SSc'de görülen artrit genellikle destrüksiyon görülmediğinden hastada eğer destrüksiyon varlığı söz konusu ise bu durum Romatoid Artrit gibi bir overlap sendromunu düşündürmektedir (Steen ve Medsger 1997, Eisenberg ve ark 2008, Morrisroe ve ark 2015).

Hastaların çoğunda kendi başına tedavi gerektirmeyen hafif artraljiler bulunmaktadır veya hastalar nonsteroid antiinflatuar ilaçlara iyi yanıt vermektedirler. Fiziksel ve mesleki terapi kontraktürleri önlemede çok önemlidir (Adigun ve ark 2022). SSc ile ilişkili miyopati için tavsiye edilen bir tedavi bulunmamaktadır. İnflatuar bir tipteki miyopatide glukokortikosteroidler önerilmektedir ancak yüksek doz steroidlerden kaçınılmalıdır (Sobolewski ve ark 2019, Adigun ve ark 2022). İnflatuar bir komponentin olmaması durumunda miyopatinin yönetimi zordur. Bu durumda fizik tedavi ve egzersizler immünsüpresif ajanlardan daha faydalıdır (Adigun ve ark 2022). SSc'de artrit varlığı genellikle hastalığı modifiye edici antiromatizmal ilaç veya glukokortikosteroid kullanımını gerektirmektedir (Sobolewski ve ark 2019).

2.1.7.7 Akciğer Tutulumu ve Tedavisi

SSc hastalarında akciğer tutulumu, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve interstisyel akciğer hastalığı olmak üzere en sık iki şekilde ortaya çıkmaktadır. SSc'ye bağlı ölümlerin %60'ı bu iki tutulum şekli ile ilişkilidir ve her iki tutulum şeklinde de beklenen yaşam süresi azalmakta olup birliktelikleri beklenen yaşam süresini daha da azaltmaktadır.

SSc hastası toraksı ilgilendiren işaret veya semptomlarla başvurduğunda bir dizi potansiyel bozukluk göz önünde bulundurulmalıdır. Bu göz önünde bulundurulması gereken

potansiyel bozukluklar Tablo 2.15'te verilmiştir (Bussone ve Mouthon 2011, Hassoun 2011, Solomon ve ark 2013).

Tablo 2.15: Sistemik sklerozda pulmoner tutulum şekilleri (Solomon ve ark 2013).

Direkt pulmoner tutulum
İAH
PAH ile birlikte İAH
PAH
Hava yolu hastalığı
Plevral tutulum
İndirekt pulmoner komplikasyonlar
Enfeksiyon
Malignite
Gastro-özofageal reflü ve aspirasyon
İlaç toksisitesi
Kardiyak tutulumuna sekonder tutulum
Cilt tutulumuna sekonder restriktif akciğer hastalığı
Solunum kaslarında zayıflık
İndirekt ve direkt pulmoner tutulumun kombinasyonu
SSc ile ilişkisi olmayan diğer akciğer hastalıkları
Kronik obstrüktif akciğer hastalığı/amfizem
Astım
Pulmoner nodüller

İnterstisyel akciğer hastalığı: İnterstisyel akciğer hastalıklarında akciğer interstisyumu olarak tanımlanan pulmoner septalarda, alveol duvarlarında, peribronşial, perivasküler ve perilenfatik bağ dokuda fibrozis ve inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülmektedir (Kaloudi ve ark 2007).

SSc'nin akciğer tutulumunda görülen interstisyel akciğer hastalığı SSc'li hastalarda ölümün en sık sebebi olup 10 senelik mortalitesi %40'tır (Perelas ve ark 2020). İAH tanısı

için kullanılan yöntemlerin İAH'yi tespit etme oranları arasında farklılıklar görülmektedir. Buna göre İAH prevalansı uygulanan yöntemlere göre farklılık göstermektedir. Yapılan çalışmalara göre solunum fonksiyon testleriyle hastaların %40-75'inde, YRBT çekimleri ile hastaların %90'ında, yapılan otopsiler sonucunda ise hastaların %100'ünde İAH bulguları saptanmaktadır (D'Angelo ve ark 1969, Schurawitzki ve ark 1990, Solomon ve ark 2013). Yapılan bir incelemede, 3656 SSc hastasından diffüz tip olan hastalarda hastalığın görülme oranı %53, sınırlı tip olan hastalarda ise bu oran %35 olarak bulunmuştur. ACA pozitif olan SSc hastalarında ciddi interstisyel fibrozis neredeyse hiç görülmemektedir. ACA SSc hastalarında İAH'ye karşı koruyucu olarak tariflenmiş olup anti-Scl 70'in pozitif olması ise yüksek İAH riskiyle ilişkili olarak bulunmuştur (Steen 2003, Walker ve ark 2007, Nihtyanova ve Denton 2010).

SSc'de görülen İAH'nin patogenezi net anlaşılamamış olup mononükleer hücreler olan lenfositlerle monositlerin, fibroblastların, endotelial hücrelerin normal olmayan etkileşimleri nedeniyle fibroblastlardan üretilen ESM'nin akciğer interstisyumunda birikmesinin neticesinde İAH geliştiği düşünülmektedir (Solomon ve ark 2013).

SSc'de görülen İAH'de akciğerdeki hasar ilerledikçe hastalar semptomatik hale gelmektedir, bundan öncesinde hastalar genellikle asemptomatiktir (Pernot ve ark 2012). İAH olan toplam 195 SSc hastasını kapsayan on bir adet çalışma Alton ve Turner-Warwick (1988) tarafından incelenmiş olup hastaların %54'ünde akciğer ile ilişkili semptomların olduğu bulunmuştur (Alton ve Turner-Warwick 1988). Semptomatik olan hastalarda kuru öksürük ve efor dispnesi şikayetleri yaygın olarak görülmektedir. Hastalığın ilerlemesi ve fonksiyonel kapasitenin azalmasıyla istirahat dispnesi görülür. Hastaların fizik muayenelerinde bilateral akciğer bazallerinde inspiryumda velcro ralleri duyulabilir (Perelas ve ark 2020, Bussone ve Mouthon 2011).

SSc'de görülen İAH tanısında altın standart tanı yöntemi akciğer biyopsisidir fakat akciğer biyopsisi invaziv bir yöntem olduğu için tercih edilmemektedir (Bussone ve Mouthon 2011).

SSc'de görülen İAH tanısı için ilk olarak tercih edilen tanı yöntemi akciğer grafisidir. Ancak bu tanı yönteminin İAH'yi saptamadaki sensitivitesi düşüktür ve birçok hastada İAH'ye bağlı anormallikler direkt grafide saptanamamaktadır. Yapılan çalışmalarda İAH olan hastaların direkt grafi ile saptanma oranları %25 ve %61 arasında değişim göstermektedir (Bellia ve ark 2009, Cheema ve Quismorio 2001). Ayrıca direkt grafide

kalıcı fibrozis ve aktif hastalığa ait alveolit ayrımı yapılamamaktadır (Bellia ve ark 2009). En fazla görülen direkt grafi bulgusu interstisyel tutulumu düşündüren bilateral alt zonlarda daha fazla olmak üzere simetrik olarak görülen retiküler veya retikülonodüler opasitelerdir (Cheema ve Quismorio 2001, Kaloudi ve ark 2007).

SSc'de görülen İAH tanısında invaziv olmayan altın standart tanı yöntemi YRBT olup parankimdeki hastalığı saptamadaki duyarlılığı %90-100'dür (Wells ve ark 1997, Bussone ve Mouthon 2011). YRBT, SSc'de görülen İAH'nin erken evresinde de İAH'yi saptamada yüksek spesifite ve sensitiviteye sahiptir (Bussone ve Mouthon 2011). YRBT ile ayrıca aktif alveolit ve fibrozis ayrımı yapılabilmekte ve parankimal tutulumun şiddeti ile yaygınlığı da saptanabilmektedir (Cheema ve Quismorio 2001, Kaloudi ve ark 2007).

Bağ doku ile ilişkili İAH'de görülen akciğer patolojileri idiyopatik interstisyel pnömonilere benzemektedir. Olağan interstisyel pnömoni (OİP), nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), organize pnömoni (OP), diffüz alveolar hasar (DAH), respiratuar bronşiolit (RB), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) görülebilir (Zhou ve ark 2021). Literatürde SSc ile ilişkili İAH olan hastalarda NSİP, OİP, LİP, OP, RB, DAH ve DİP bildirilmiştir (Muir ve ark 1997, Taylor ve Bolster 2003, Swartz ve ark 2010, Yamakawa ve ark 2016, Zhou ve ark 2021). Bu paternlerden YRBT'de en sık görüleni NSİP olmakla birlikte olguların %25-40'ında OİP paterni de görülebilmektedir. YRBT'de NSİP paterni subplevral ve bazal ağırlıklı, periferik dağılımlı buzlu cam dansitelerinin olmasıyla karakterizedir. Daha şiddetli hastalıkta, volüm kaybı ile traksiyon bronşektazileri ve retiküler patern de görülebilir (Schoenfeld ve Castelino 2015). Launay ve ark. (2006) yaptıkları bir çalışmada, YRBT'sinde buzlu cam dansiteleri saptanan hastaların takiplerinde buzlu cam dansitelerinin yerini traksiyon bronşektazileri ile bal peteği kistlerinin aldığını gözlemlemişlerdir. Bu nedenle buzlu cam dansitelerinin SSc'de görülen pulmoner fibroziste muhtemelen ilk basamak olduğunu öne sürerek hastaların bu erken evrede bile tedavilerinin tartışılması gerektiğine dikkat çekmişlerdir (Launay ve ark 2006). OİP paterninde görülen YRBT bulguları retikülonodüler opasiteleri, traksiyon bronşektazilerini ve bal peteği kistlerini içermektedir (Schoenfeld ve Castelino 2015). Bal peteği kistleri olan hastalarda prognozun buzlu cam dansiteleri olan hastalara kıyasla daha kötü olduğu bildirilmiştir (Diot ve ark 1998). Ayrıca yapılan bir çalışmada, ilk başvuruda normal YRBT'ye sahip SSc hastalarının %85'inin 5. yıldaki kontrollerinde hala normal bir YRBT'ye sahip oldukları saptanmıştır (Schoenfeld ve Castelino 2015).

SSc hastalarında YRBT’de ek olarak dilate özofagus, mediastinal lenfadenopati, artmış pulmoner arter çapı, parankimal nodüller, konsolide alanlar görülebilir. Dilate, hava dolu özofagus sıklıkla görülen bir bulgudur. Kısa aksı 10 mm’yi aşan mediastinal lenfadenopatiler sıklıkla görülmekle birlikte genellikle reaktif natürdedirler. Yanındaki asendan aortun çapını aşan artmış pulmoner arter çapı pulmoner hipertansiyonu düşündürmekle birlikte fibrotik akciğer hastalığı olmayan hastalarda dahi görülebilmektedir. Konsolide alanlar enfeksiyona, aspirasyona, organize pnömoniye, hemorajiye veya maligniteye bağlı olabilmektedir. SSc ile ilişkili İAH’de artmış akciğer kanseri riski olması nedeniyle bu hastalarda nodül saptandığında takip altına alınmalıdır. SSc ilişkili İAH’de en sık saptanan primer kanser adenokarsinomdur (Chung ve ark 2020).

Tekrarlayan YRBT çekimleri, pahalı bir tanı yöntemi olması ve hastaların iyonizan radyasyona maruz kalması nedeniyle önerilmemektedir ancak hastanın solunum fonksiyon testlerinde bozulma olması durumunda çekim önerilmektedir (Bussone ve Mouthon 2011, Pernot ve ark 2012)

SSc hastalarında akciğer sintigrafisi kullanılarak alveol hasarı saptanabilir. Bu tanı yönteminin temelini, alveol hasarı olduğunda epitelyal hücrelerde permeabilite artışı olması ve buna bağlı hastanın inhale ettiği Tc-99m-dietilen triamin penta asetik asit (DTPA) klirensinde artış olması oluşturmaktadır (Wells ve ark 1993, Labrune ve ark 1994). Hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu BT ile kıyaslandığında daha düşüktür (Smith ve ark 1992).

Sistemik sklerozun akciğer tutulumunda solunum fonksiyon testleri akciğer kompliyansında azalma, difüzyon kapasitesinde azalma ve restriktif tip bozuklukla uyumlu olarak akciğer volümlerinde azalmayı gösterir. Bu bozukluklardan sadece biri veya birden fazlası görülebilir. SFT’nin SSc’de görülen İAH’deki esas kullanımını İAH’nin varlığını göstererek şiddetini değerlendirmek ve İAH takibinde, tutulumda artış ya da azalışı saptamaktır. SFT ayrıca amfizem, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyon gibi eşlik eden akciğer patolojileri hakkında da bilgi vermektedir (Steen ve ark 1992).

Siklofosfamid ve mikofenolat mofetil, İAH olan SSc hastalarında makul düzeyde fayda sağlamaktadır. Plaseboya kıyasla siklofosfamid tedavisinin akciğer fibrozisinin progresyonunu yavaşlattığı bulunmuştur. Daha yakın zamanda, mikofenolat mofetilin siklofosfamide benzer etkinlik gösterdiği ve daha iyi tolere edilebildiği saptanmıştır. Günümüzde ayrıca monoklonal antikorlar, antifibrotik antijenler, direkt trombin inhibitörü

olan dabigatran, proteozom inhibitörü olan borteomib ve hematopoetik kök hücre nakli araştırılmaktadır (Chung ve ark 2020).

Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH): PAH, sağ kalp kateterizasyonu ile ölçülen ortalama pulmoner arteriyel basıncın 20 mmHg üzerinde olmasıdır. Bu değer 2018 senesi öncesinde 25 mmHg olarak kabul edilmişken, 2018 senesinde yapılmış olan düzenlemeyle 20 mmHg olarak değiştirilmiştir (Thomas ve ark 2020). Damardaki düz kas hücrelerinin kontrakte olması ve proliferasyonu ile pulmoner arter direncinde artış görülür. Progresif özelliktedir ve ilerleyen zamanda sağ kalp yetmezliği ve ölüm gibi sonuçlara sebep olabilmektedir (York ve Farber 2011). Hastalık prevalansı tanı yöntemi olarak transtorasik ekokardiyografi (EKO) kullanıldığında %13-35 arasında, sağ kalp kateterizasyonu kullanıldığında ise %8-12 arasındadır. Bu farklılık EKO'nun pulmoner arteriyel basınç ölçümündeki güvenilirliğinin düşük olmasıyla açıklanabilir.

SSc'nin tanı anında hasta yaşının ileri olması ve erkek cinsiyet PAH gelişimi açısından hastayla ilişkili olan risk faktörleridir. PAH gelişimi için hastalığa özel risk faktörleri ise kalsinozis olması, gastroözofageal reflü hastalığı, dijital ülserler, şiddetli RF, tırnak yatağında kapiller dansitenin azalması, talenjektazi sayılarının artmasıdır. Anti-Th/To, antisentromer, anti-U3 ribonükleoprotein (RNP), anti-U1 RNP olmak üzere dört adet primer SSc antikoru PAH gelişimi riskiyle ilişkili olarak bulunmuştur.

Klinik ve serolojik olarak önerilen risk faktörlerinin yanında klinik pratikte SSc ilişkili PAH'ye yönelik kullanılan iki adet tarama yöntemi mevcuttur. Bunlardan birincisinde karbon monoksit için akciğerin difüzyon kapasitesi (DLCO) ve FVC ölçülür. DLCO'da azalma olması ve FVC/DLCO oranının 1,6'dan fazla olmasının PAH gelişimi için güçlü belirteçler oldukları gösterilmiştir. Bunlardan ikincisi ise N-terminal pro-B-tip natriüretik peptid (NT-proBNP) ölçümüdür. NT-proBNP kardiyak kas hücrelerinden duvar stresine yanıt olarak salgılanmaktadır. Yapılan çalışmalarda plazmadaki NT-proBNP düzeylerinin PAH'si olan hastalarda daha yüksek olduğu, bunun hemodinamik parametreler ile arasında güçlü korelasyon olduğu ve PAH için yüksek pozitif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir.

SSc ilişkili PAH'si olan hastalar nefes darlığı, yorgunluk, egzersiz intoleransı gibi nonspesifik semptomlar ile başvururlar ve bu da klinisyen için tanıyı güçleştirmektedir. Bu semptomlara kardiyak tutulum, kas-iskelet sistemi tutulumu, İAH gibi bu hastalarda görülebilecek diğer etiyolojiler de sebep olabilmektedir. Ayrıca SSc'de PAH kronik

tromboembolik hipertansiyon ve kronik hipoksik akciğer hastalığı gibi SSc ile ilişkili olmayan etiyojilere bağlı da gelişebilir. PAH etiyojisinin aydınlatılması prognoz ve tedaviyi değiştirdiği için önemlidir. Bu nedenle özellikle yüksek riskli olan popülasyonda şüpheli yaklaşılması ve uygun tanı yöntemleriyle diğer sebeplerin ekarte edilmesi önemlidir.

PAH tanısında altın standart olan tanı yöntemi sağ kalp kateterizasyonudur. Ancak sağ kalp kateterizasyonunun komplikasyon gelişebilecek invazif bir test olması ve pahalı olması nedeniyle PAH taraması için sağ kalp kateterizasyonu uygun değildir. Ayrıca eğitimli personel eksikliği ve ekipman eksikliği nedeniyle her hastanede yapılamayabilir. Bunun aksine EKO taramada kullanılabilecek invazif olmayan, birçok yerde mevcut olan ve nispeten düşük maliyetli bir araçtır. Ancak EKO kesin tanı testi değildir. Bunun sebebi yapan kişiyle bağımlı natürde olması ve pulmoner arteriyel basıncın indirekt olarak ölçülüyor olmasıdır.

Günümüzde SSc ilişkili PAH'ye yönelik uygulanan medikal tedavi yöntemleri genel olarak idiyopatik PAH'ye yönelik yapılan çalışmalarından çıkarım yapılarak saptanmıştır. İdiyopatik PAH'den farklı olarak, SSc ilişkili PAH'de kalsiyum kanal blokerleri kullanılmamaktadır ve bunun sebebi de SSc ile ilişkili PAH'de vazoreaktivitenin %1 kadar nadir bir oranda görülmesi, ayrıca tedaviye alınan yanıtın sürekliliğinin sağlanamamasıdır. Ancak bu sebepler, bu ilaçların RF'de kullanmasına engel teşkil etmemektedir.

SSc ile ilişkili PAH'de antikoagülan kullanımı, bu hastalarda akciğer histolojisinde in situ mikrovasküler tromboz saptanması nedeniyle tartışılmıştır. Ancak antikoagülan kullanımının bu hastalarda sağ kalım konusunda yarar sağlamadığı saptandığından ve antikoagülanların SSc hastalarında gastrointestinal kanama açısından yüksek risk oluşturmaları nedeniyle kullanımları tavsiye edilmemektedir.

SSc ile ilişkili PAH tedavi rejimleri prostasiklin analogları, endotelin reseptör antagonistleri, guanilat siklaz stimülatörleri ve fosfodiesteraz-5 inhibitörleri olmak üzere dört ilaç sınıfını içermektedirler (Saygin ve Domsic 2019).

2.1.7.8 Sistemik Sklerozda İlaç Dışı Tedaviler

EULAR tarafından, SSc hastalarında rutin hayatın değişmesine yönelik tavsiyelerde bulunulmuştur. Hastanın günlük rutininde yapılan düzenlemelerin genel sağlık durumuna yardımcı olduğu görülmektedir. SSc'li hastalarda ağrıyı azaltmak, fonksiyon ve hayat kalitesini arttırmak için hastalara özgü egzersiz stratejileri ve fiziksel etkinlik tavsiye

edilmektedir. Ayrıca grup egzersizlerinin yalnız başına yapılan etkinlik ya da egzersizlere nazaran daha fazla yarar sağlayabileceği düşünülmektedir (Gwinnutt ve ark 2023).

SSc'nin genel sağlığa olan etkisinin sonuçlarından biri SSc hastalarının fiziksel etkinlik seviyelerinin genel popülasyona oranla daha düşük olduğudur. Bununla beraber egzersiz kapasitelerinin de sınırlı olduğu görülmektedir fakat bu konularla ilgili yapılmış olan çalışmalar ve araştırmalarda bir yetersizlik mevcuttur (Booth ve ark 2017).

SSc hastalarında engelliliğin ilerlemesini önlemek için fizyoterapi uygulanabilmektedir (Belz ve ark 2020). Fizyoterapi programlarında yer alan egzersizler, fiziksel fonksiyonu daha iyi hale getirme ve ağrıyı hafifletme potansiyeli olduğundan dolayı yapılmaktadır (Liem ve ark 2018). Fizyoterapist tarafından hastaların fiziksel fonksiyonlarındaki düzelme ve ağrı tecrübesi de değerlendirilmektedir. Bu değerlendirme sonuçlarının dikkate alınmasının, hastanın genel hayat kalitesinin artmasında oldukça etkili olacağı vurgulanmıştır (Daien ve ark 2017).

SSc hastalarının yalnızca %30'unun romatologlar tarafından fizik tedaviye yönlendirildiği açıklanmıştır (Belz ve ark 2020).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Seçimi

Retrospektif olarak yapılan bu çalışmada, 01.01.2020 - 30.06.2022 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'na başvuruları olan sistemik skleroz hastalarından 18 yaşından büyük olan, ACR/EULAR 2013 sınıflandırma kriterlerine göre tanı alan ve 'Pictures Archiving and Communicating System'-PACS (Enlil Eroğlu, Konya) sisteminde 1.00 mm kesit kalınlığında çekilmiş kontrastsız Toraks BT görüntüleri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Yaşı 18'den küçük olan hastalar ve ACR/EULAR 2013 sistemik skleroz sınıflandırma kriterlerine göre tanısı olduğu halde PACS sisteminde 1 milimetre kesit kalınlığında çekilmiş Toraks BT görüntüleri olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Aynı tarih aralığında 'Pictures Archiving and Communicating System'-PACS (Enlil Eroğlu, Konya) sisteminde 1 milimetre kesit kalınlığında çekilmiş kontrastsız Toraks BT görüntüleri olan, romatolojik hastalığı olmayan, koroner arter hastalığı olmayan 30 kontrol çalışmaya dahil edildi. Bu çalışma için 16.12.2022 tarih ve 2022/4097 sayılı Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı.

3.2 Yöntem

Çalışmaya dahil edilen hastaların; demografik verileri, sigara içme durumu, komorbiditeler, sistemik skleroz tanı tarihi ve hastalık süresi, otoantikör profili, hemogram değerleri, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) değeri, kreatinin değeri, mRCS, EKO ile ölçülen pulmoner arteriyel basınçları dosyalarından ve hastanenin elektronik bilgi sisteminden elde edilmiştir.

Toraks BT çekimi hasta supin pozisyonunda yatırılarak, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki 256 kesitli Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi (Somatom Drive, Siemens Healthcare, Forchheim, Almanya) cihazı ile yapıldı. Görüntüler yukarıda akciğer apekslerini aşağıda bilateral kostofrenik sinüsleri içerecek şekilde 1 milimetre kesit kalınlığında 100 mA (miliamper) kullanılarak kontrastsız ardışık aksiyel kesitler şeklinde elde edildi. Elde edilen görüntüler 'Pictures Archiving and Communicating System'-PACS'a (Enlil Eroğlu, Konya) aktarıldı.

BT ile elde edilen görüntüler deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirildi. Değerlendirmeyi yapan radyoloğun hastaların klinik bilgilerine kör olması sağlandı.

3.2.1 Hasta Grupları

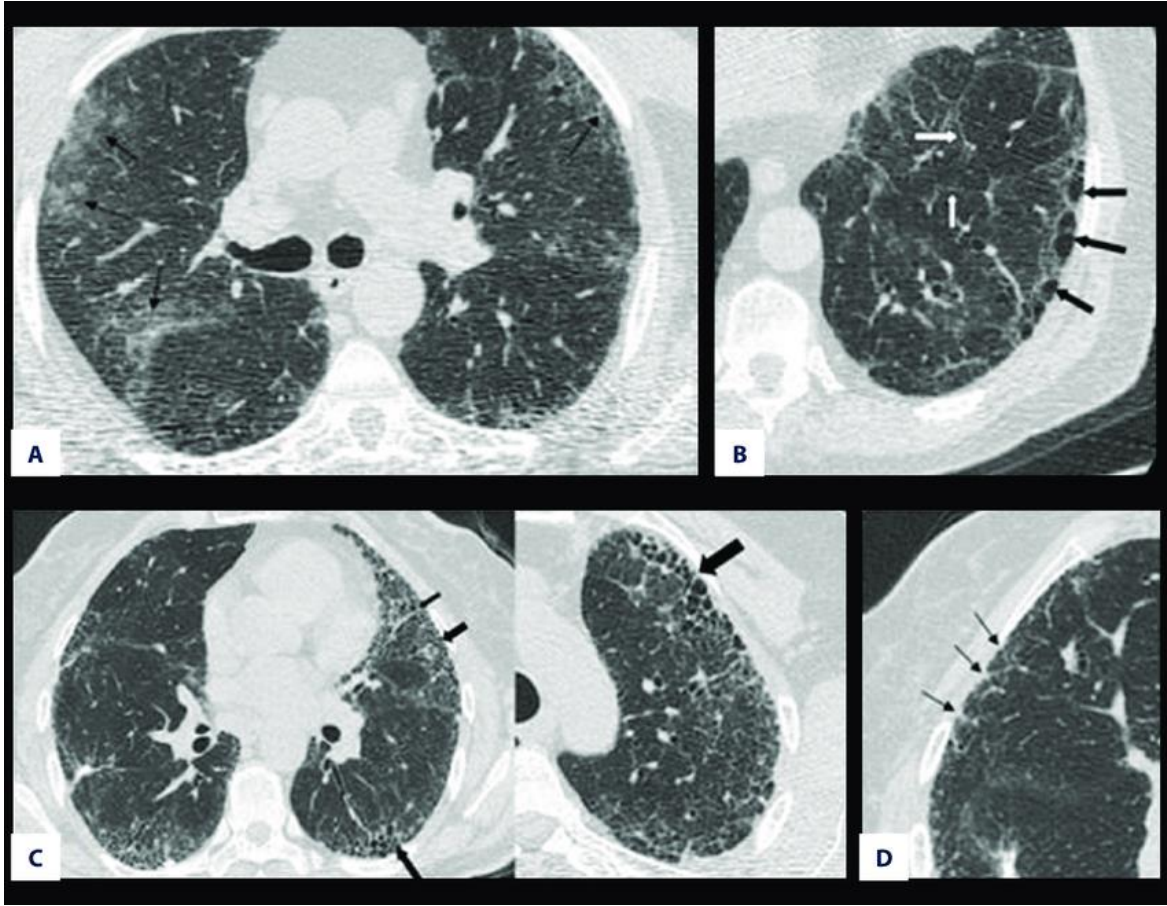
Sistemik skleroz tanısı olan hasta grubu ve kontrol grubu değerlendirmeye alındı. Ayrıca sistemik skleroz tanısı olan hastalar interstisyel akciğer hastalığı olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı.

3.2.2 Akciğer Parankimi

Warrick skorlama sistemi kullanılarak (Warrick ve ark 1991) (Şekil 3.1) her hasta için parankimal tutulumun şiddet skoru, yaygınlık skoru ve total skoru elde edildi. (Warrick Skorlama sistemi: Warrick skorlama sisteminde lezyonların her birinin belirli bir puan değeri bulunmaktadır. Bu puan değeri buzlu cam opasitesi için 1 puan, plevral kenarlarda düzensizlik için 2 puan, septal veya subplevral çizgilenmeler için 3 puan, bal peteği görünümü için 4 puan, subplevral kistler için 5 puandır. Toraks BT görüntülerinde var olan bulguların puanları toplanarak parankimal tutulumun şiddet skoru elde edilmektedir. Şiddet skoru için maksimum puan 15'tir. Parankimal tutulumun yaygınlık skoru hesaplanması için her bir lezyonun bulunduğu akciğer segment sayısı belirlenir. Belirtilen lezyonlar 1-3 segmentte varsa 1 puan, 4-9 segmentte varsa 2 puan, 9'dan fazla segmentte varsa 3 puan verilir ve verilen puanlar toplanarak parankimal tutulumun yaygınlık skoru elde edilir. Yaygınlık skoru için maksimum puan 15'tir. Yaygınlık skoru ve şiddet skoru toplanarak total Warrick skoru elde edilir. Total Warrick skoru için maksimum puan 30'dur.)

Warrick skorlama sistemindeki puanlamalar kullanılarak hesaplanan, Buda'nın tariflediği alveolar indeks ve fibrozis indeksi hesaplandı (Buda ve ark 2016). (Alveolar indeks: Buzlu cam opasitesi için Warrick skorlamasında verilen puanlar toplanır. Alveolar indeks için maksimum puan 4'tür. Fibrozis indeksi: Plevral kenarlarda düzensizlik, septal veya subplevral çizgilenmeler, bal peteği görünümü ve subplevral kistler için Warrick skorlamasında verilen puanlar toplanır. Fibrozis indeksi için maksimum puan 26'dır.)

Daha önceden yapılan sınıflandırmalara göre parankimal tutulum paternleri belirlendi (Sverzellati ve ark 2015, Raghu ve ark 2018).



Şekil 3.1: Warrick skorlaması için örnekler sunan İAH hastalarının YRBT görüntüleri (Sarac ve ark 2019).

A- Her iki akciğer parankiminde (siyah oklar) üst loblarda periferik yerleşimli yamasal buzlu cam dansiteleri.

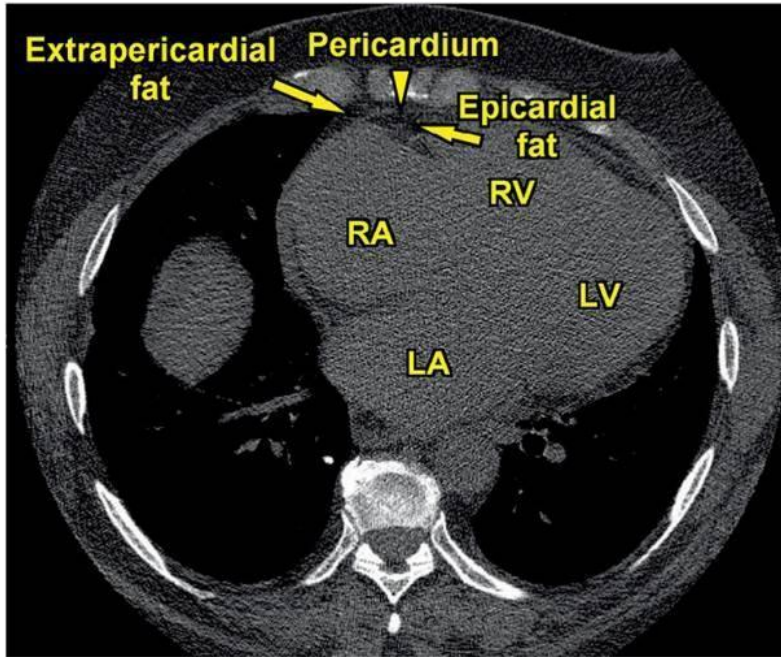
B- Akciğer tabanında parankimde interlobüler septal kalınlaşma (beyaz oklar) ve hipodens, ince duvarlı, tek katlı kistik yapılar subplevral kistler (siyah oklar) ile uyumludur.

C- Soldaki ve sağdaki görüntüler, 2 vakada periferik yerleşimli, kalın duvarlı, çok katmanlı bal peteği görünümünü göstermektedir (siyah oklar).

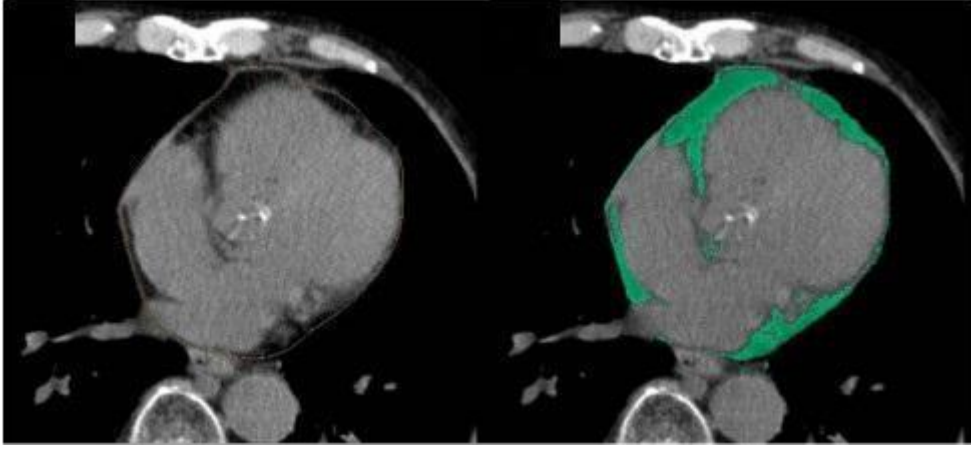
D- Sağ üst akciğerde plevral kenarlarda belirgin düzensizlikler erken fibrotik değişikliklerle uyumludur (siyah oklar) (Sarac ve ark 2019).

3.2.3 Epikardiyal Yağ Volümü

'Pictures Archiving and Communicating System'-PACS (Enlil Eroğlu, Konya) sistemindeki, her bir hastaya ait Toraks BT görüntüler DCM formatında kayıt edilerek, ücretsiz ve halka açık, yarı otomatik bir yazılım olan 3D Slicer yazılımına aktarıldı. Epikardiyal yağ doku, perikard sınırları dahilinde yer alan tüm yağ dokusu olarak tanımlandı (Nagayama ve ark 2019). 3D Slicer yazılımında, görüntülerde perikardın seçilebilmesi için pencere genişliği 350 HU (Hounsfield Units), pencere seviyesi 50 HU olarak uygun şekilde ayarlandı. Epikardiyal yağı diğer dokulardan ayırabilmek için, görüntülere boş bir segment eklenerek bu segmentin eşik aralığı yağın izole edilebileceği -250 HU ve -50 HU değerlerine ayarlandı (Long ve ark 2017). Aksiyel plana ek olarak koronal ve sagittal reformat görüntülerde de, manuel olarak, perikard olan tüm kesitlerde perikard sınırları dahilindeki yağ doku fırça yardımı ile seçildi. Segment istatistiklerinde skaler hacim olarak mevcut Toraks BT görüntüleri tercih edildikten sonra seçime dair istatistikler yazılım tarafından otomatik olarak hesaplandı.



Şekil 3.2: PAH ve SSc olan 67 yaşında hasta (Long ve ark 2017). BT görüntüsü perikardiyumu göstermektedir (ok başı). Perikardiyum intratorasik yağı iki yağ deposuna ayırmaktadır. Perikardın iç kesiminde kalan, kalbi çevreleyen yağ epikardiyal yağdır (epicardial fat), perikardın dışındaki yağ ekstraparikardiyal yağdır (extraperikardiyal yağ). LA- Sol atriyum LV- Sol ventrikül RA- Sağ atriyum RV- Sağ ventrikül (Long ve ark 2017).



Şekil 3.3: Epikardiyal yağ volümü ölçümünün literatürden bir örneği (Nagayama ve ark 2019). Kontrastsız bilgisayarlı tomografi görüntüleri üzerinde yarı otomatik bir yazılım kullanılarak ölçüm yapılmıştır. Perikard manuel olarak her kesitte çizilmiş ve yağı izole edebilmek için belirli eşik aralığı değerleri seçilmiştir. Epikardiyal yağ volümü yazılım tarafından otomatik olarak ölçülmüştür (Nagayama ve ark 2019).

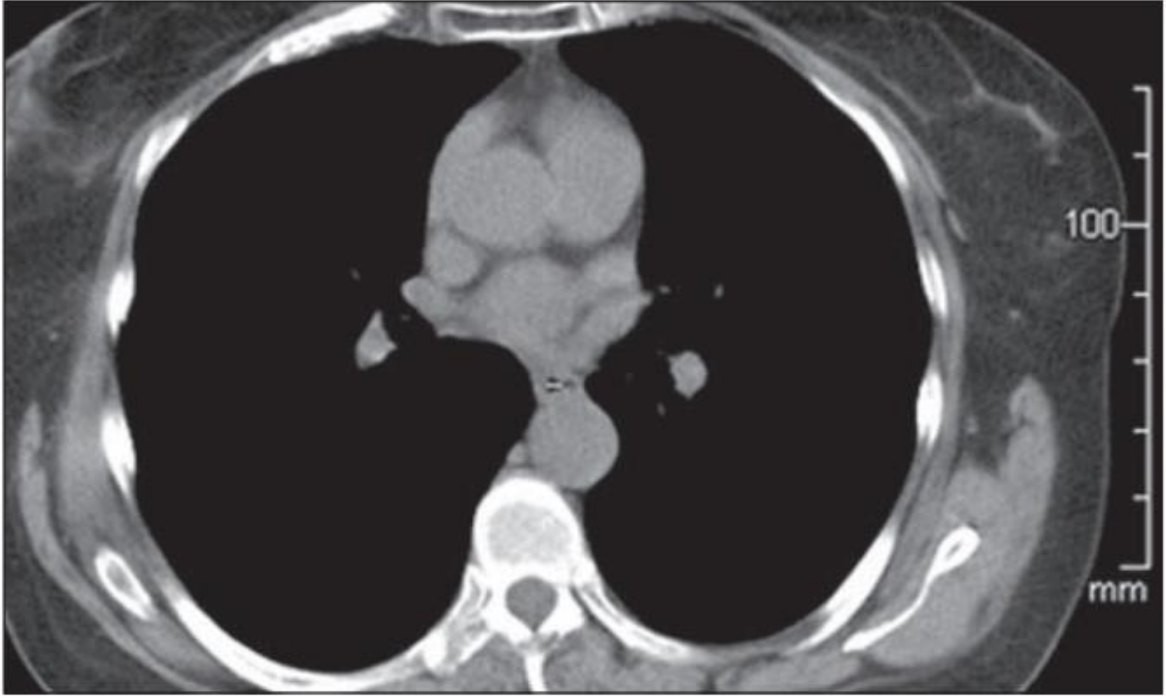
3.2.4 Özofagus ve Ek Bulgular

Özofagus dilatasyonu, Schraufnagel ve ark. (2008) tarafından tariflenen şekilde standart mediasten penceresinde (pencere genişliği 396 HU, pencere seviyesi 44 HU), aksiyel planda, özofageal hava kolonunun en geniş lineer ölçümü yapılarak belirlendi. Özofagustaki havanın kardiyak ventriküller ve alt özofagus sfinkteri arasında 15 mm'yi aşması, diğer alanlarda ise 10 mm'yi aşması özofagus dilatasyonu olarak kabul edildi (Schraufnagel ve ark 2008) (Şekil 3.4).

En geniş özofagus çapı, özofagusun internal mukozal sınırları arasındaki en geniş uzaklık olarak ölçüldü (Richardson ve ark 2016).

Pulmoner arter dilatasyonu, BT'de ölçülen ana pulmoner arter çapının 2,9 cm'nin üzerinde olması ile belirlendi (Munden ve ark 2018).

Ek olarak var ise kısa çapı 15 mm ve üzerinde olan mediastinal lenfadenopati (Munden ve ark 2018), plevral kalınlaşma, plevral efüzyon, akciğer malignitesi not edildi.



Şekil 3.4: 56 yaşındaki kadın hastada özofagus ölçümünün BT görüntüsü (Schraufnagel ve ark 2008).

3.3 İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi SPSS v.22 (Chicago, Illinois, USA) yazılımı kullanılarak değerlendirilmiştir. Olgularda epikardiyal yağ volümleri ile sistemik sklerozun varlığı arasındaki ilişki, epikardiyal yağ volümleri ile interstisyel akciğer hastalığının varlığı arasındaki ilişki, epikardiyal yağ volümleri ile Warrick skorlamasına göre hesaplanan parankimal tutulum skorları arasındaki ilişki, total Warrick skoru ile hastanın laboratuvar değerleri arasındaki ilişki değerlendirildi. İnterstisyel akciğer hastalığı olan ve olmayan sistemik sklerozlu hastalarda laboratuvar verileri, en geniş özofagus çapı, mRCS, pulmoner arteriyel basınç ve tanı yaşı karşılaştırıldı.

Tanımlayıcı istatistiklerde kategorik olan veriler frekans ve yüzde şeklinde, sürekli değişkenler ise ortalama ve standart sapma şeklinde belirtildi. Niceliksel verilerin normal dağılıma uygunluğu Pearson Ki-Kare testi ile değerlendirildi. Normal dağılımlı niceliksel verilerin karşılaştırılmasında T-testi analizi ve varyans analizi (ANOVA) testi kullanıldı. Varyansın homojenliği için Levene testi, farklar için ise Post-Hoc testleri kullanıldı. Normal dağılımlı olmayan, çarpık şekilde dağılımlı olduğu görülen niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney-U analizi kullanıldı. Kategorik veriler Ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Parametrik veriler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza ACR/EULAR 2013 sistemik skleroz sınıflandırma kriterlerine göre tanısı olan 45 sistemik skleroz hastası ve 30 hasta kontrol grubu katıldı.

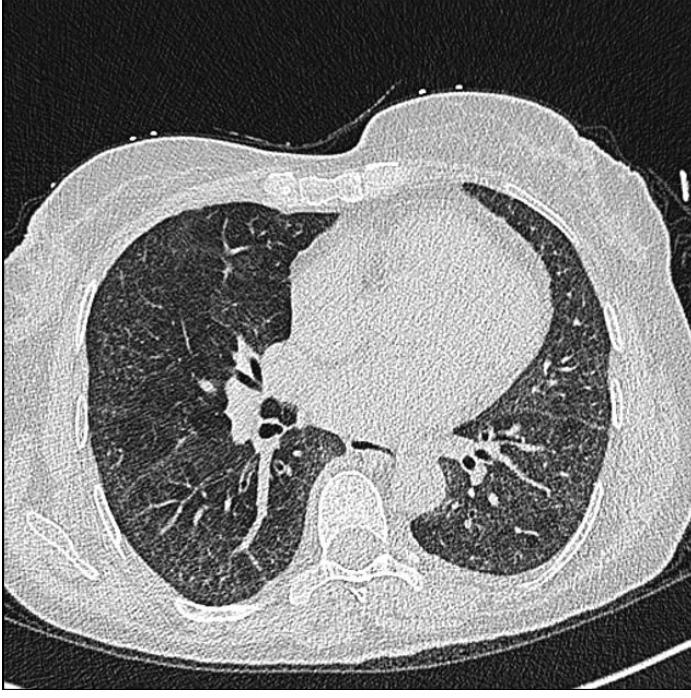
SSc hastalarının yaş ortalaması $53,4 \pm 12,30927$, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $51,033 \pm 9,5321$ idi. İAH olan SSc hastalarının yaş ortalaması $58 \pm 10,38428$ iken İAH olmayan SSc hastalarının yaş ortalaması $47,65 \pm 12,33$ idi. SSc olup İAH olanların, SSc olup İAH olmayan gruba ve kontrol grubuna göre yaş ortalaması daha yüksektir.

SSc hastalarının 40'ı (%88,89) kadın, 5'i (%11,11) erkekti. Kontrol grubu 25 (%83,33) kadın, 5 (%16,67) erkekten oluşmaktaydı. İAH olan SSc hastalarının 22'si (%88) kadın, 3'ü (%12) erkekti. İAH olmayan SSc hastalarının 18'i (%90) kadın, 2'si (%10) erkekti.

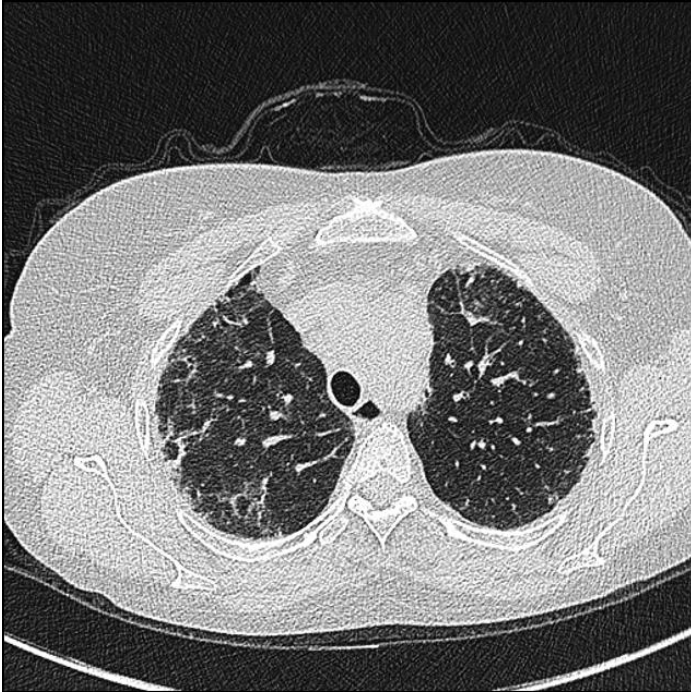
SSc hastalarının 25'inde (%55) BT'de İAH saptandı. Warrick skoru kullanılarak skorlanan, en sık görülen anormallikler plevral kenarlarda düzensizlik ve septal/subplevral çizgilenmelerdi. Daha az sıklıkta görülen anormallikler buzlu cam dansitesi, bal peteği görünümü ve subplevral kistlerdi (Tablo 4.1). Şekil 4.1, Şekil 4.2, Şekil 4.3, Şekil 4.4 ve Şekil 4.5'te BT'de saptanan, Warrick skorlamasında yer alan, beş farklı lezyon tipi gösterilmiştir. BT'de tespit ettiğimiz skorların ortalamaları Tablo 4.2'de verilmiştir.

Tablo 4.1: Parankim bulguları ve görülme oranları

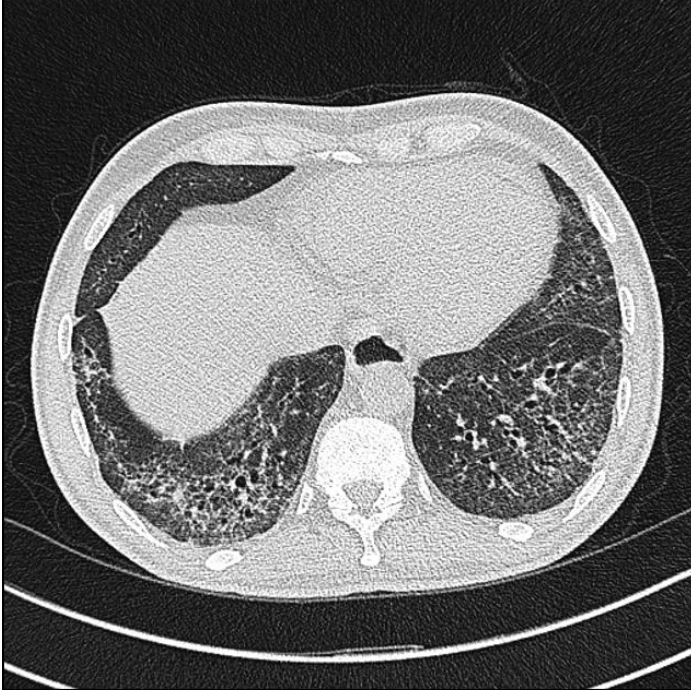
Parankim bulguları (n=25)	
Buzlu cam dansitesi	9 (%36)
Plevral kenarlarda düzensizlik	24 (%96)
Septal/subplevral çizgilenmeler	24 (%96)
Bal peteği	2 (%8)
Subplevral kistler	2 (%8)



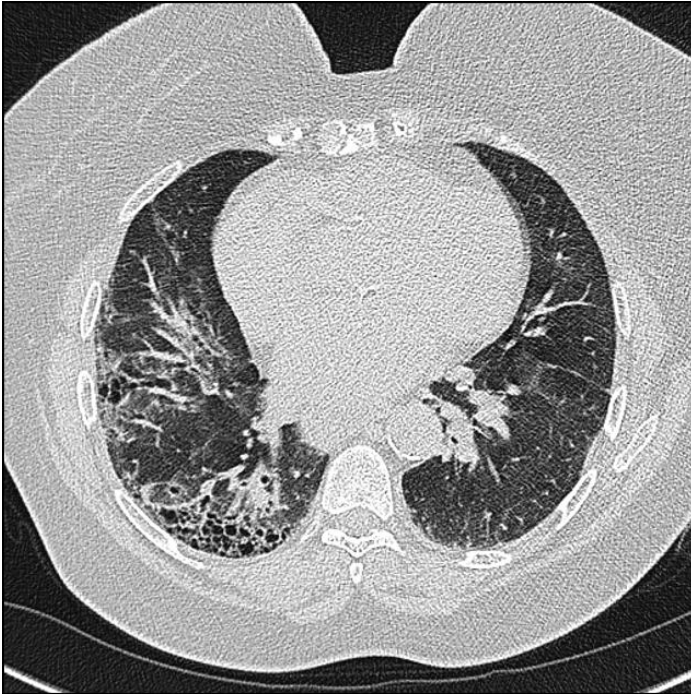
Şekil 4.1: Warrick skorlamasında yer alan beş farklı lezyon tipi örnekleri: buzlu cam dansitesi. 65 yaşındaki kadın hastaya ait BT görüntüsünde bronşiyal ve vasküler yapıların seçilebildiği dansite artışı şeklinde buzlu cam dansiteleri mevcut.



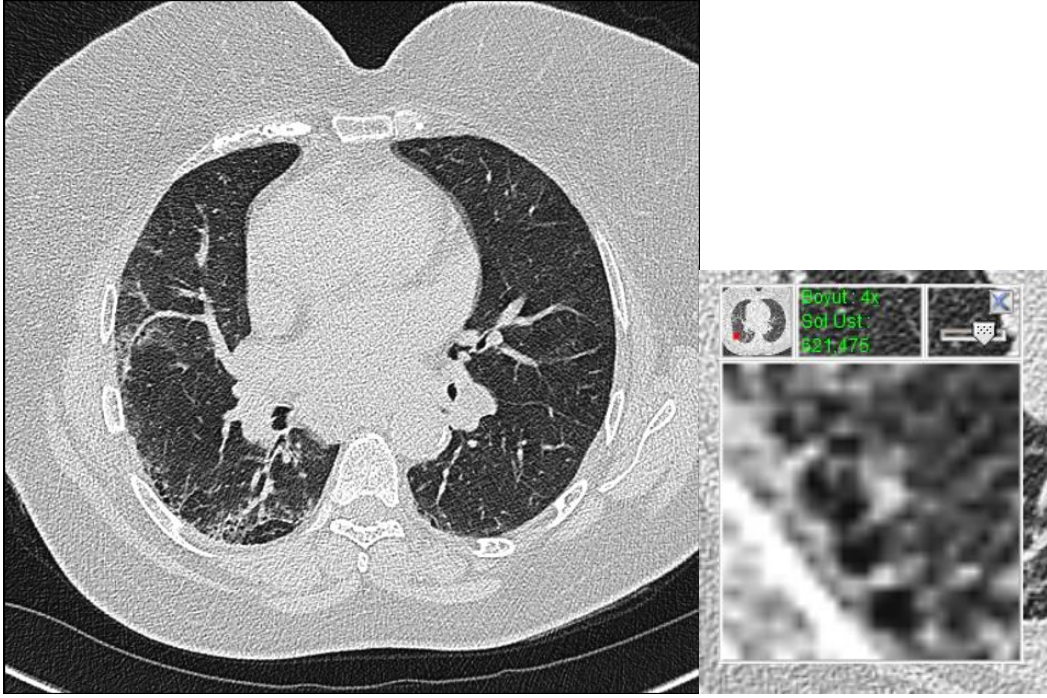
Şekil 4.2: Warrick skorlamasında yer alan beş farklı lezyon tipi örnekleri: plevral kenarlarda düzensizlik. 56 yaşındaki kadın hastaya ait BT görüntüsünde düzensiz görünümde plevral yüzeyler.



Şekil 4.3: Warrick skorlamasında yer alan beş farklı lezyon tipi örnekleri: septal/subplevral çizgilenmeler. 54 yaşındaki erkek hastaya ait BT görüntüsünde retikülasyonlar ve intralobüler septalarda kalınlaşmalar mevcut.



Şekil 4.4: Warrick skorlamasında yer alan beş farklı lezyon tipi örnekleri: bal peteği görünümü. 65 yaşındaki kadın hastaya ait BT görüntüsünde kalın duvarlı, çok katmanlı kistik yapılar mevcut.



Şekil 4.5: Warrick skorlamasında yer alan beş farklı lezyon tipi örnekleri: subplevral kistler. 65 yaşındaki kadın hastaya ait BT görüntüsünde ince duvarlı, tek sıra halinde kistik yapılar mevcut. Sağda magnifiye edilmiş görüntüsü görülmektedir.

Tablo 4.2: BT’de tespit edilen skorlar.

BT skoru	Ortalama \pm SS*
Şiddet skoru	5,88 \pm 2,53837
Yaygınlık skoru	6,8 \pm 1,73205
Alveolar indeks	1,32 \pm 1,81934
Fibrozis indeksi	11,36 \pm 4,10163
Total Warrick skoru	12,68 \pm 3,90214

*SS = Standart sapma

En sık görülen parankimal tutulum paterni NSİP idi. Daha az sıklıkla OİP ve muhtemel OİP tutulum paternleri saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3: Parankimal tutulum paternleri ve görülme oranları.

Parankimal tutulum paternleri (n=25)	
NSİP	21 (%84)
muhtemel OİP	2 (%8)
OİP	2 (%8)

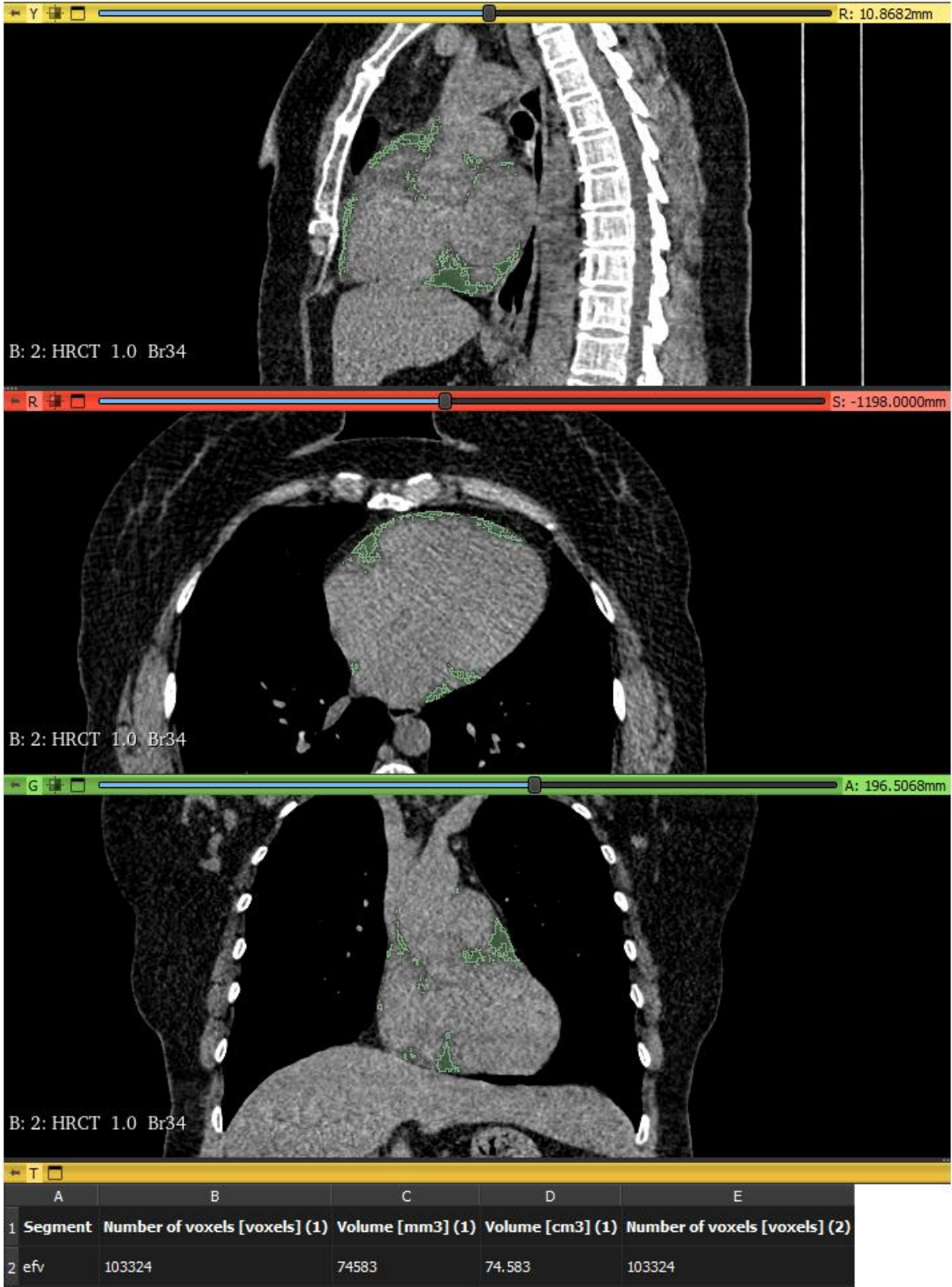
BT’de ölçülen epikardiyal yağ volümleri Tablo 4.4’te, örnek epikardiyal yağ volümü ölçümleri Şekil 4.6 ve Şekil 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.4: Gruplara göre epikardiyal yağ volümleri.

Grup	Ortalama (cm ³) ± SS*
SSc hastaları	72,4441 ± 45,26306
İAH olan	84,8191 ± 48,90193
İAH olmayan	56,9754 ± 35,64222
Kontrol	41,7268 ± 21,79251

Yapılan T-testi analizinde SSc hastalarında ölçülen epikardiyal yağ volümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,001).

Yapılan varyans analizinde (ANOVA) SSc olup İAH olan hastalardaki epikardiyal yağ volümlerinin, SSc olup İAH olmayan hastalara ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı (p<0,001).



Şekil 4.6: 50 yaşındaki kadın hastaya ait BT görüntüsünde epikardiyal yağ doku (yeşil alan) ile volüme ait ölçüm değerleri.



Şekil 4.7: 50 yaşında kadın bir başka hastaya ait BT görüntüsünde epikardiyal yağ doku (yeşil alan) ile volüme ait ölçüm değerleri.

Yapılan Pearson korelasyon analizinde epikardiyal yağ volümleri ile interstisyel akciğer hastalığının şiddet skoru, yaygınlık skoru, total Warrick skoru, alveolar indeks ve fibrozis indeksi ile arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: Epikardiyal yağ volümleri ile BT’de saptanan skorların korelasyon analizi.

Correlations						
		şiddet skoru	yaygınlık skoru	alveolar indeks	fibrozis indeksi	total skor
efv *	Pearson Correlation	,077	-,021	-,235	,143	,041
	Sig. (2-tailed)	,713	,922	,258	,494	,845
	N	25	25	25	25	25

*efv = epikardiyal yağ volümü

Dilate özofagus, 45 SSc hastasının 37’sinde (%82,2) saptandı (Şekil 4.8). İAH olan 25 hastanın 1’inde (%4) 1 adet mediastinal lenfadenopati, 1’inde (%4) plevral efüzyon, 1’inde (%4) histopatolojik sonucu adenokarsinom olan akciğer malignitesi, 1’inde (%4) plevral kalınlaşma saptandı. İAH olan 25 hastanın 7’sinde (%28) pulmoner arterde dilatasyon tespit edildi.



Şekil 4.8: 59 yaşındaki kadın hastada özofagus dilatasyonu.

İAH olan SSc hastalarının 1'ine, İAH olmayan SSc hastalarının 2'sine ait anti-Scl 70 antikor pozitifliği veya negatifliğine ait veri mevcut kayıtlarda saptanmamıştır. Hastaların ANA ve anti-Scl 70 antikor profilleri Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6: Hastalarda saptanan otoantikorlar ve görülme oranları.

Otoantikor	İAH olan SSc hastaları (n=25)	İAH olmayan SSc hastaları (n=20)
ANA		
Pozitif	25 (%100)	17 (%85)
Negatif	0	3 (%15)
Veri yok	0	0
anti-Scl 70		
Pozitif	20 (%80)	6 (%30)
Negatif	4 (%16)	12 (%60)
Veri yok	1 (%4)	2 (%10)

İAH olan ve İAH olmayan SSc hastalarına ait diğer klinik ve laboratuvar veriler Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7: SSc hastalarına ait diğer klinik ve laboratuvar veriler.

Veri	İAH olan SSc hastaları (Ortalama ± SS*)	İAH olmayan SSc hastaları (Ortalama ± SS*)
Hasta sayısı	25	20
En geniş özofagus çapı (cm)	28,68 ± 13,03112	16,15 ± 5,67798
CRP (mg/L)	12,0908 ± 18,65587	6,6535 ± 12,41506
Kreatinin (mg/dL)	0,7268 ± 0,16155	0,6665 ± 0,15094
WBC (10 ³ /uL)	8,9752 ± 3,36933	6,6585 ± 1,74847
Nötrofil (10 ³ /uL)	6,44 ± 2,8482	4,3715 ± 1,59150
Lenfosit (10 ³ /uL)	1,6964 ± 0,74274	1,6875 ± 0,58366
Monosit (10 ³ /uL)	0,6168 ± 0,29758	0,477 ± 0,13322
Hemoglobin (g/dL)	12,36 ± 1,33323	12,995 ± 1,11802
Platelet (10 ³ /uL)	302,44 ± 89,03795	247,7 ± 74,70651
Sedim (mg/h)	29 ± 22,92379	22,05 ± 20,61036
mRCS	22,2 ± 13,94931	12,45 ± 10,40989
PAB (mmHg)	38,36 ± 10,18937	31,4 ± 6,97665
Tanı yaşı	52,12 ± 12,02192	43,85 ± 11,41686
Hastalık süresi	6,22 ± 5,07871	4,25 ± 4,24729

*SS = Standart Sapma

Yapılan Pearson korelasyon analizinde, SSc olup İAH olan grupta total Warrick skoru ile hastanın kreatinin değeri arasında orta derecede pozitif anlamlı korelasyon saptandı (r=0,403, p=0,045).

Yapılan Ki-kare testinde, SSc olup İAH olan grupta anti-scl 70 antikor pozitifliği SSc olup İAH olmayan gruba göre anlamlı olarak daha fazla bulundu (chi-square=10,90, p<0,001).

Yapılan T-testi analizinde, SSc olup İAH olan grupta en geniş özofagus çapı SSc olup İAH olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (p<0,001).

Yapılan T-testi analizinde, SSc olup İAH olan grupta kanda saptanan lökosit sayısı SSc olup İAH olmayan gruba göre daha yüksek bulundu (p=0,008).

Yapılan T-testi analizinde, SSc olup İAH olan grupta kanda saptanan nötrofil sayısı SSc olup İAH olmayan gruba göre daha yüksek bulundu ($p=0,006$).

Yapılan T-testi analizinde, SSc olup İAH olan grupta kanda saptanan platelet sayısı SSc olup İAH olmayan gruba göre daha yüksek bulundu ($p=0,003$).

Yapılan T-testi analizinde, SSc olup İAH olan grupta mRCS SSc olup İAH olmayan gruba göre daha yüksek bulundu ($p=0,001$).

Yapılan T-testi analizinde, SSc olup İAH olan grupta ekokardiyografi ile ölçülen pulmoner arter basıncı (PAB) değeri SSc olup İAH olmayan gruba göre daha yüksek bulundu ($p=0,001$).

Yapılan T-testi analizinde, SSc olup İAH olan grupta tanı yaşı SSc olup İAH olmayan gruba göre daha yüksek bulundu ($p=0,002$).

5. TARTIŞMA

Sistemik skleroz, başta akciğerler olmak üzere insan vücudundaki birçok organı etkileyen bir bağ dokusu hastalığıdır. Küçük damarların vaskülopatisine yol açan kan damarlarının endotel disfonksiyonu ve fibroblastik fonksiyonda bir bozukluk sonucu aşırı kollajen oluşumu, deri ve iç organlarda fibrozis olması ile tanımlanır.

İnterstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyon, SSc hastalarında morbidite ve mortalitenin en yaygın nedenleridir. İAH, SSc'nin sık görülen bir pulmoner bulgusudur. SSc hastalarının kabaca %40'ında İAH'nin herhangi bir derecesi vardır (İbrahim ve ark 2020).

Çalışmamız 40 kadın ve 5 erkek hasta olmak üzere 45 SSc hastasını içermiştir. Ooi ve ark. (2003) tarafından yapılan çalışma da 40 kadın ve 5 erkek hasta olmak üzere 45 SSc hastası dahil edilmiştir. Bu oran çalışmamızdaki oranla örtüşmektedir.

İbrahim ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada 30 SSc hastasının 20'sinde (%66,6) İAH'nin herhangi bir formu saptanmıştır. Bizim çalışmamızda 25 hastada (%55,5) herhangi bir formda İAH mevcut olduğu görülmüş olup bu oran, İbrahim ve ark. (2020) tarafından saptanan orandan daha az olup yakındır.

Çalışmamızda İAH olan 25 hastanın 21'inde (%84) NSİP, 2 (%8) hastada muhtemel OİP ve 2 (%8) hastada OİP paterni olmak üzere İAH'nin farklı formları saptanmıştır. Zompatori ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada İAH olan 16 hastanın 14'ünde (%87,5) NSİP paterni, 2'sinde (%12,5) OİP paterni görülmüştür. Bu oranlar bizim bulduğumuz oranlarla benzerdir ve her iki çalışmada da NSİP en sık olarak görülen parankimal tutulum formudur.

Bellia ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada total Warrick skoru $16 \pm 7,7$ (ortalama \pm standart deviasyon), alveolar indeks $1,9 \pm 1,1$ ve fibrozis indeksi $14,2 \pm 7,4$ olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda total Warrick skoru $12,68 \pm 3,90214$, alveolar indeks $1,32 \pm 1,81934$ ve fibrozis indeksi $11,36 \pm 4,10163$ olarak saptanmıştır. Alveolar indeksler arasındaki fark, bizim hastalarımızda buzlu cam dansitesinin daha az oranda görülmüş olmasına bağlı olabilir. Bellia ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada hastaların %77,4'ünde buzlu cam dansitesi saptanmışken bizim hastalarımızın %36'sında buzlu cam dansitesi saptanmıştır. Çalışmamızda İAH olan hastalarda bal peteği görünümü %8, subplevral kistler %8 oranında görülmüş iken Bellia ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada bal peteği görünümü %54,8, subplevral kistler %54,8 oranında görülmüştür.

Fibrozis indeksleri arasındaki farkın sebebi çalışmamızda bal peteği görünümü ve subplevral kistlerin daha az hastada görülmüş olmasına bağlı olabilir. Çalışmamızda İAH olan hastaların %96'sında septal/subplevral çizgilenmeler saptanmıştır. Bellia ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada hastaların %100'ünde septal/subplevral çizgilenmeler tespit edilmiş olup bu oran çalışmamızda saptadığımız orana benzerdir. Her iki çalışmada da en sık görülen bulgular septal/subplevral çizgilenmeler olup en az görülen bulgular bal peteği görünümü ve subplevral kistlerdir. Çalışmamızda ayrıca İAH olan hastaların %96'sında plevral yüzeylerde değişen derecelerde düzensizlik saptanmıştır. Bu oran Bellia ve ark. (2009) tarafından yapılan çalışmada %74,1'dir. Oranlar arasındaki fark çalışmamızda buzlu cam özellikli hasta oranının düşük olup hastalarımızın çoğunun fibrotik özellikte olmasına bağlı olabilir. Ibrahim ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada en sık görülen bulgu buzlu cam dansitesi (%93,3) olarak saptanmıştır. Bu bulgu bizim çalışmamızla uyumsuz olup bizim hastalarımızın çoğunun fibrotik özellikte olmasına bağlı olabilir.

Tardella ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmada total Warrick skoru 13.57 ± 9.97 olarak bulunmuştur. Burada saptanan ortalama skor bizim çalışmamızda saptadığımız ortalama skora yakındır.

Long ve ark. (2017) tarafından yapılan çalışmada 202 SSc hastasında epikardiyal yağ volümü ortalaması 154 cm^3 , 63 kontrolde ise bu ortalama 59 cm^3 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda 45 SSc hastasında epikardiyal yağ volümü ortalaması $72,4441 \text{ cm}^3$, 30 kontrolde ise bu ortalama $41,7268 \text{ cm}^3$ olarak bulunmuştur. Volüm ortalamaları arasındaki farklar çalışma popülasyonunun bizim çalışmamızda daha az sayıda olmasına veya etnik farklılıklara bağlı olabilir (Adams ve ark 2017).

Baysal ve ark. (2015) tarafından yapılan çalışmada ekokardiyografi kullanılarak sağ ventrikül serbest duvarının anteriorundan yapılan epikardiyal yağ kalınlığı ölçümünün SSc varlığıyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Long ve ark (2017) tarafından yapılan çalışmada epikardiyal yağ volümleri ile PAH varlığı tarafından belirlenen SSc şiddeti arasında ve SSc'nin varlığı arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da SSc hastalarında ölçülen epikardiyal yağ volümlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamız literatürde SSc'deki parankim bulgularının şiddeti ve yaygınlığını epikardiyal yağ volümleriyle karşılaştıran ilk çalışmadır. Çalışmamızda bu bulgular arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ancak SSc olup İAH olan grupta ölçülen epikardiyal yağ

volümlerinin SSc olup İAH olmayan gruba ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Matsuda ve ark. (2019) tarafından yapılan çalışmada daha yüksek olan mRCS'nin SSc ile ilişkili İAH prevalansını önemli ölçüde arttırdığı bulunmuştur. Bizim de çalışmamızda SSc olup İAH olan gruptaki mRCS değerlerinin SSc olup İAH olmayan gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda kandaki platelet sayısı ve İAH varlığı, anti-scl 70 pozitifliği ve İAH varlığı arasında ilişki saptanmış olup bu bulgular Jung ve ark. (2018) tarafından yapılan çalışmanın sonucuyla uyumludur. Aynı çalışmada İAH olan hastalarda kanda saptanan lökosit sayısı, İAH olmayan hastalara göre daha yüksek olarak bulunmuş olup bu bulgu da çalışmamızın sonucuyla uyumludur.

Kowal-Bielecka ve ark. (2010) tarafından yapılan bir yayında SSc ile ilişkili İAH hastalarının bronkoalveolar lavaj sıvılarında artmış nötrofil yüzdelерinin olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda SSc olup İAH olan hastaların kanlarında saptanan nötrofil sayısının SSc olup İAH olmayan hasta grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Akciğer hastalığına ve/veya hipoksiye bağlı olarak pulmoner hipertansiyon gelişebildiği bilinmektedir (Galiè ve ark 2016). Çalışmamızda SSc olup İAH olan grupta ekokardiyografi ile ölçülen PAB değerinin SSc olup İAH olmayan gruba göre daha yüksek olduğu saptandı.

Alba ve ark. (2014) tarafından yapılan çalışmada SSc hastalarında hastanın tanı yaşı ile İAH arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da SSc olup İAH olan grupta tanı yaşının, SSc olup İAH olmayan gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Richardson ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada artmış özofagus çapının daha şiddetli İAH ile ilişkili olduğu görülmüştür. Çalışmamızda SSc olup İAH olan grupta ölçülen en geniş özofagus çapının, SSc olup İAH olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda İAH olan hastaların %28'inde pulmoner arterde dilatasyon saptanmıştır. Bu oran Capobianco ve ark. (2012) tarafından saptanan %33 oranıyla uyumludur. Zompatori ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada bu oran %95 olarak bulunmuş olup bizim çalışmamızda bulunan oran ile uyumsuzdur. Zompatori ve ark. (2013) tarafından yapılan çalışmada bu oran, SSc ile ilişkisiz pulmoner arteriyel anormalliklere bağlı olabilir ya da SSc ile ilişkili İAH'ye sekonder olabilir.

Ibrahim ve ark. (2020) tarafından yapılan çalışmada hastaların %6,6'sında plevral efüzyon saptanmıştır. Bu oran çalışmamızda İAH olan hastaların %4'ünde görülen plevral efüzyon oranı ile uyumludur.

Çalışmamızda İAH olan hastalardan 1'inde (%4) 1 adet mediastinal lenfadenopati bulunmuştur. Bu bulgu SSc dışı sebeplere bağlı olabilir. Tumsatan ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada hastaların %56,7'sinde mediastinal lenfadenopati saptanmıştır. Tumsatan ve ark. (2016) tarafından saptanan oran bizim bulduğumuz oran ile uyumsuzdur. Bunun sebebi mediastinal lenfadenopati varlığı koşulu olarak lenf nodunun kısa çapının değerlendirilmesinde bizim çalışmamızda 15 mm'nin sınır olarak kabul edilmesi, Tumsatan ve ark. (2016) tarafından yapılan çalışmada 10 mm'nin sınır olarak kabul edilmesi olabilir.

Çalışmamızdaki 45 SSc hastasının %82,2'sinde dilate özofagus saptanmıştır. Bu oran Pandey ve ark. (2013) tarafından gözlemlenen %58-%80 civarında değişen dilatasyon oranıyla uyumludur.

SSc hastalarında akciğer kanseri prevalansına yönelik Colaci ve ark. (2013) tarafından retrospektif olarak yapılan bir değerlendirmede, SSc hastalarının %5'inde akciğer kanseri saptanmıştır. Bu oran, çalışmamızda saptanan akciğer kanseri oranıyla (%4) uyumludur. Literatürde, SSc ile ilişkili İAH'de en sık saptanan primer kanser tipinin adenokarsinom olduğu belirtilmektedir (Chung ve ark 2020). Çalışmamızda saptanan 1 akciğer malignitesi olgusunun biyopsi sonucu adenokarsinom ile uyumlu olarak bulunmuştur.

6. SONUÇ

Çalışmamızın sonucu, artmış epikardiyal yağ volümlerinin sistemik sklerozun varlığı ve sistemik sklerozlu hastalarda interstisyel akciğer hastalığının varlığı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ancak akciğer parankim tutulumunun şiddeti ve yaygınlığı ile epikardiyal yağ volümleri arasında bu çalışmada korelasyon saptanmamıştır. Parankim bulguları olan hasta sayısının azlığı çalışmanın limitasyonunu oluşturmuştur. Bir diğer limitasyon hastaların parankim bulgularının daha çok fibrotik özellikte olması ve buzlu cam dansitesi olan hasta sayısının az olmasıdır. Daha geniş hasta gruplarında ve daha çeşitli parankim bulgularına sahip hastalarda yapılacak çalışmalar ile akciğer parankim tutulumunun şiddeti ve yaygınlığı ile epikardiyal yağ volümleri arasında ilişki saptanabilir veya çalışmamızın sonucu desteklenebilir.

7. KAYNAKLAR

- Abbot, S., Bossingham, D., Proudman, S., de Costa, C., & Ho-Huynh, A. (2018). Risk factors for the development of systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Rheumatology advances in practice*, 2(2), rky041. <https://doi.org/10.1093/rap/rky041>
- Abraham, D. J., Vancheeswaran, R., Dashwood, M. R., Rajkumar, V. S., Pantelides, P., Xu, S. W., du Bois, R. M., & Black, C. M. (1997). Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. *The American journal of pathology*, 151(3), 831–841.
- Adams, D. B., Narayan, O., Munnur, R. K., Cameron, J. D., Wong, D. T., Talman, A. H., Harper, R. W., Seneviratne, S. K., Meredith, I. T., & Ko, B. S. (2017). Ethnic differences in coronary plaque and epicardial fat volume quantified using computed tomography. *The international journal of cardiovascular imaging*, 33(2), 241–249. <https://doi.org/10.1007/s10554-016-0982-1>
- Adigun, R., Goyal, A., & Hariz, A. (2022). Systemic Sclerosis. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Alba, M. A., Velasco, C., Simeón, C. P., Fonollosa, V., Trapiella, L., Egurbide, M. V., Sáez, L., Castillo, M. J., Callejas, J. L., Camps, M. T., Tolosa, C., Ríos, J. J., Freire, M., Vargas, J. A., Espinosa, G., & RESCLE Registry (2014). Early- versus late-onset systemic sclerosis: differences in clinical presentation and outcome in 1037 patients. *Medicine*, 93(2), 73–81. <https://doi.org/10.1097/MD.000000000000018>
- Alton, E., & Turner-Warwick, M. (1988). Lung involvement in scleroderma. *Systemic sclerosis: scleroderma*, 181-205.
- Amanzi, L., Braschi, F., Fiori, G., Galluccio, F., Miniati, I., Guiducci, S., Conforti, M. L., Kaloudi, O., Nacci, F., Sacu, O., Candelieri, A., Pignone, A., Rasero, L., Conforti, D., & Matucci-Cerinic, M. (2010). Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology (Oxford, England)*, 49(7), 1374–1382. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq097>
- Andersen, G. N., Mincheva-Nilsson, L., Kazzam, E., Nyberg, G., Klintland, N., Petersson, A. S., Rantapää-Dahlqvist, S., Waldenström, A., & Caidahl, K. (2002). Assessment of vascular function in systemic sclerosis: indications of the development of nitrate tolerance as a result of enhanced endothelial nitric oxide production. *Arthritis and rheumatism*, 46(5), 1324–1332. <https://doi.org/10.1002/art.10191>
- Anderson, M. R., Kim, J. S., Allison, M., Giles, J. T., Hoffman, E. A., Ding, J., Barr, R. G., & Podolanczuk, A. (2021). Adiposity and Interstitial Lung Abnormalities in Community-Dwelling Adults: The MESA Cohort Study. *Chest*, 160(2), 582–594. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.03.058>
- Arnett, F. C., Cho, M., Chatterjee, S., Aguilar, M. B., Reveille, J. D., & Mayes, M. D. (2001). Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis and rheumatism*, 44(6), 1359–1362. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200106\)44:6<1359::AID-ART228>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200106)44:6<1359::AID-ART228>3.0.CO;2-S)
- Assassi, S., Del Junco, D., Sutter, K., McNearney, T. A., Reveille, J. D., Karnavas, A., Gourh, P., Estrada-Y-Martin, R. M., Fischbach, M., Arnett, F. C., & Mayes, M. D.

- (2009). Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*, 61(10), 1403–1411. <https://doi.org/10.1002/art.24734>
- Assayag, D., Kaduri, S., Hudson, M., Hirsch, A.M., & Baron, M. (2012). High Resolution Computed Tomography Scoring Systems for Evaluating Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis Patients. *Rheumatology*, 2012, 1-6.
- Avouac, J., Fransen, J., Walker, U. A., Ricciari, V., Smith, V., Muller, C., Miniati, I., Tarner, I. H., Randone, S. B., Cutolo, M., Allanore, Y., Distler, O., Valentini, G., Czirjak, L., Müller-Ladner, U., Furst, D. E., Tyndall, A., Matucci-Cerinic, M., & EUSTAR Group (2011). Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Annals of the rheumatic diseases*, 70(3), 476–481. <https://doi.org/10.1136/ard.2010.136929>
- Avouac, J., Meune, C., Ruiz, B., Couraud, P. O., Uzan, G., Boileau, C., Kahan, A., Chiochia, G., & Allanore, Y. (2012). Angiogenic biomarkers predict the occurrence of digital ulcers in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 71(3), 394–399. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200143>
- Bassel, M., Hudson, M., Taillefer, S. S., Schieir, O., Baron, M., & Thombs, B. D. (2011). Frequency and impact of symptoms experienced by patients with systemic sclerosis: results from a Canadian National Survey. *Rheumatology (Oxford, England)*, 50(4), 762–767. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keq310>
- Baysal, E., Yilmaz, N., Karadag, O., Yaylak, B. A. R. I. Ş., Altintas, B., Altindag, R., ... & Sevuk, U. (2015). Epicardial adipose tissue thickness and systemic sclerosis. *Acta Medica Mediterranea*, 31, 97-101.
- Bellia, M., Cannizzaro, F., Scichilone, N., Riili, M., Triolo, G., Midiri, M., & Lagalla, R. (2009). HRCT and scleroderma: semiquantitative evaluation of lung damage and functional abnormalities. *La Radiologia medica*, 114(2), 190–203. <https://doi.org/10.1007/s11547-009-0367-9>
- Belz, D., Moinzadeh, P., Riemekasten, G., Henes, J., Müller-Ladner, U., Blank, N., Koetter, I., Siegert, E., Pfeiffer, C., Schmalzing, M., Zeidler, G., Schmeiser, T., Worm, M., Guenther, C., Susok, L., Kreuter, A., Sunderkoetter, C., Juche, A., Aberer, E., Gaebelein-Wissing, N., ... Hunzelmann, N. (2020). Large Variability of Frequency and Type of Physical Therapy in Patients in the German Network for Systemic Sclerosis. *Arthritis care & research*, 72(8), 1041–1048. <https://doi.org/10.1002/acr.23998>
- Bergamasco, A., Hartmann, N., Wallace, L., & Verpillat, P. (2019). Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clinical epidemiology*, 11, 257–273. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S191418>
- Bianchi, D. W., Zickwolf, G. K., Weil, G. J., Sylvester, S., & DeMaria, M. A. (1996). Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 93(2), 705–708. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.2.705>
- Black C. M. (1995). The aetiopathogenesis of systemic sclerosis: thick skin--thin hypotheses. The Parkes Weber Lecture 1994. *Journal of the Royal College of Physicians of London*, 29(2), 119–130.

- Bogoch, E. R., & Gross, D. K. (2005). Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *The Journal of rheumatology*, 32(4), 642–648.
- Boldrini, P., Bernetti, A., Fiore, P., & SIMFER Executive Committee, SIMFER Committee for International Affairs (2020). Impact of COVID-19 outbreak on rehabilitation services and Physical and Rehabilitation Medicine physicians' activities in Italy. An official document of the Italian PRM Society (SIMFER). *European journal of physical and rehabilitation medicine*, 56(3), 316–318. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06256-5>
- Booth, J., Moseley, G. L., Schiltenswolf, M., Cashin, A., Davies, M., & Hübscher, M. (2017). Exercise for chronic musculoskeletal pain: A biopsychosocial approach. *Musculoskeletal care*, 15(4), 413–421. <https://doi.org/10.1002/msc.1191>
- Bruckdorfer, K. R., Hillary, J. B., Bunce, T., Vancheeswaran, R., & Black, C. M. (1995). Increased susceptibility to oxidation of low-density lipoproteins isolated from patients with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*, 38(8), 1060–1067. <https://doi.org/10.1002/art.1780380807>
- Buda, N., Piskunowicz, M., Porzezińska, M., Kosiak, W., & Zdrojewski, Z. (2016). Lung Ultrasonography in the Evaluation of Interstitial Lung Disease in Systemic Connective Tissue Diseases: Criteria and Severity of Pulmonary Fibrosis - Analysis of 52 Patients. Lungensonografie zur Bewertung von interstitiellen Lungenerkrankungen bei systemischen Kollagenosen: Kriterien und Schwere der pulmonalen Fibrose - Analyse von 52 Patienten. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*, 37(4), 379–385. <https://doi.org/10.1055/s-0041-110590>
- Bussone, G., & Mouthon, L. (2011). Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*, 10(5), 248–255. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2010.09.012>
- Capobianco, J., Grimberg, A., Thompson, B. M., Antunes, V. B., Jasinowodolinski, D., & Meirelles, G. S. (2012). Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 32(1), 33–50. <https://doi.org/10.1148/rg.321105058>
- Careta, M. F., & Romiti, R. (2015). Localized scleroderma: clinical spectrum and therapeutic update. *Anais brasileiros de dermatologia*, 90(1), 62–73. <https://doi.org/10.1590/abd1806-4841.20152890>
- Casciola-Rosen, L., Wigley, F., & Rosen, A. (1997). Scleroderma autoantigens are uniquely fragmented by metal-catalyzed oxidation reactions: implications for pathogenesis. *The Journal of experimental medicine*, 185(1), 71–79. <https://doi.org/10.1084/jem.185.1.71>
- Cheema, G. S., & Quismorio, F. P., Jr (2001). Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Current opinion in pulmonary medicine*, 7(5), 283–290. <https://doi.org/10.1097/00063198-200109000-00006>
- Chrabaszcz, M., Małyszko, J., Sikora, M., Alda-Malicka, R., Stochmal, A., Matuszkiewicz-Rowinska, J., & Rudnicka, L. (2020). Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney & blood pressure research*, 45(4), 532–548. <https://doi.org/10.1159/000507886>

- Chung, J. H., Walker, C. M., & Hobbs, S. (2020). Imaging Features of Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Journal of visualized experiments : JoVE*, (160), 10.3791/60300. <https://doi.org/10.3791/60300>
- Chung, L., & Fiorentino, D. (2006). Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*, 5(2), 125–128. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2005.08.004>
- Colaci, M., Giuggioli, D., Sebastiani, M., Manfredi, A., Vacchi, C., Spagnolo, P., Cerri, S., Luppi, F., Richeldi, L., & Ferri, C. (2013). Lung cancer in scleroderma: results from an Italian rheumatologic center and review of the literature. *Autoimmunity reviews*, 12(3), 374–379. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.06.003>
- Cuomo, G., Santoriello, C., Polverino, F., Ruocco, L., Valentini, G., & Polverino, M. (2010). Impaired exercise performance in systemic sclerosis and its clinical correlations. *Scandinavian journal of rheumatology*, 39(4), 330–335. <https://doi.org/10.3109/03009740903555358>
- Çekmen, M. B., Turgut, M., Türköz, Y., Aygün, A. D., & Gözükara, E. (2001). Nitrik Oksit (NO) ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS)'ın Fizyolojik ve Patolojik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics*, 10, 226-236.
- D'Angelo, W. A., Fries, J. F., Masi, A. T., & Shulman, L. E. (1969). Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *The American journal of medicine*, 46(3), 428–440. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(69\)90044-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(69)90044-8)
- Daien, C. I., Hua, C., Combe, B., & Landewe, R. (2017). Non-pharmacological and pharmacological interventions in patients with early arthritis: a systematic literature review informing the 2016 update of EULAR recommendations for the management of early arthritis. *RMD open*, 3(1), e000404. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2016-000404>
- Denton, C. P., & Khanna, D. (2017). Systemic sclerosis. *Lancet (London, England)*, 390(10103), 1685–1699. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30933-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30933-9)
- Devresse, A., Aydin, S., Le Quintrec, M., Demoulin, N., Stordeur, P., Lambert, C., Gastoldi, S., Pirson, Y., Jadoul, M., & Morelle, J. (2016). Complement activation and effect of eculizumab in scleroderma renal crisis. *Medicine*, 95(30), e4459. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004459>
- Diot, E., Boissinot, E., Asquier, E., Guilmot, J. L., Lemarié, E., Valat, C., & Diot, P. (1998). Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis. *Chest*, 114(6), 1623–1629. <https://doi.org/10.1378/chest.114.6.1623>
- Distler, J. H., Jünger, A., Huber, L. C., Schulze-Horsel, U., Zwerina, J., Gay, R. E., Michel, B. A., Hauser, T., Schett, G., Gay, S., & Distler, O. (2007). Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. *Arthritis and rheumatism*, 56(1), 311–322. <https://doi.org/10.1002/art.22314>
- Dooley, A., Bruckdorfer, K. R., & Abraham, D. J. (2012). Modulation of fibrosis in systemic sclerosis by nitric oxide and antioxidants. *Cardiology research and practice*, 2012, 521958. <https://doi.org/10.1155/2012/521958>
- Eisenberg, M. E., Nguyen, B. Y., & Karnath, B. M. (2008). Clinical Features of early systemic sclerosis. *Hospital physician*, 44, 33-38.

- Eisendle, K., Grabner, T., & Zelger, B. (2007). Morphoea: a manifestation of infection with *Borrelia* species?. *The British journal of dermatology*, *157*(6), 1189–1198. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08235.x>
- Feng, D., & Gerarduzzi, C. (2020). Emerging Roles of Matricellular Proteins in Systemic Sclerosis. *International journal of molecular sciences*, *21*(13), 4776. <https://doi.org/10.3390/ijms21134776>
- Ferri, C., Valentini, G., Cozzi, F., Sebastiani, M., Michelassi, C., La Montagna, G., Bullo, A., Cazzato, M., Tirri, E., Storino, F., Giuggioli, D., Cuomo, G., Rosada, M., Bombardieri, S., Todesco, S., Tirri, G., & Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc) (2002). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine*, *81*(2), 139–153. <https://doi.org/10.1097/00005792-200203000-00004>
- Ferri, C., Zakrzewska, K., Longombardo, G., Giuggioli, D., Storino, F. A., Pasero, G., & Azzi, A. (1999). Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients. *Clinical and experimental rheumatology*, *17*(6), 718–720.
- Flavahan, N. A., Flavahan, S., Liu, Q., Wu, S., Tidmore, W., Wiener, C. M., Spence, R. J., & Wigley, F. M. (2000). Increased alpha2-adrenergic constriction of isolated arterioles in diffuse scleroderma. *Arthritis and rheumatism*, *43*(8), 1886–1890. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200008\)43:8<1886::AID-ANR27>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200008)43:8<1886::AID-ANR27>3.0.CO;2-S)
- Franck-Larsson, K., Graf, W., & Rönnblom, A. (2009). Lower gastrointestinal symptoms and quality of life in patients with systemic sclerosis: a population-based study. *European journal of gastroenterology & hepatology*, *21*(2), 176–182. <https://doi.org/10.1097/MEG.0b013e32831dac75>
- Frech, T., Khanna, D., Markewitz, B., Mineau, G., Pimentel, R., & Sawitzke, A. (2010). Heritability of vasculopathy, autoimmune disease, and fibrosis in systemic sclerosis: a population-based study. *Arthritis and rheumatism*, *62*(7), 2109–2116. <https://doi.org/10.1002/art.27469>
- Gabrielli, A., Avvedimento, E. V., & Krieg, T. (2009). Scleroderma. *The New England journal of medicine*, *360*(19), 1989–2003. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0806188>
- Galiè, N., Humbert, M., Vachiery, J. L., Gibbs, S., Lang, I., Torbicki, A., Simonneau, G., Peacock, A., Vonk Noordegraaf, A., Beghetti, M., Ghofrani, A., Gomez Sanchez, M. A., Hansmann, G., Klepetko, W., Lancellotti, P., Matucci, M., McDonagh, T., Pierard, L. A., Trindade, P. T., Zompatori, M., ... ESC Scientific Document Group (2016). 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European heart journal*, *37*(1), 67–119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- Geirsson, A. J., Wollheim, F. A., & Akesson, A. (2001). Disease severity of 100 patients with systemic sclerosis over a period of 14 years: using a modified Medsger scale. *Annals of the rheumatic diseases*, *60*(12), 1117–1122. <https://doi.org/10.1136/ard.60.12.1117>

- Guo, X., Sunil, C., & Qian, G. (2022). Obesity and the Development of Lung Fibrosis. *Frontiers in pharmacology*, 12, 812166. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.812166>
- Günel, T., Göksever Çelik, H., Diz Küçükaya, R., Alkaç, İM, & Aydınli, K. (2020). İnsan Hastalıklarında Endotel Fonksiyon ve Disfonksiyonunun Moleküler Mekanizmaları. *İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Tıp Dergisi*, 12(3), 201-216. <https://doi.org/10.5222/iksstd.2020.61587>
- Gwinnett, J. M., Wiecek, M., Balanescu, A., Bischoff-Ferrari, H. A., Boonen, A., Cavalli, G., de Souza, S., de Thurah, A., Dorner, T. E., Moe, R. H., Putrik, P., Rodríguez-Carrio, J., Silva-Fernández, L., Stamm, T., Walker-Bone, K., Welling, J., Zlatković-Švenda, M. I., Guillemin, F., & Verstappen, S. M. M. (2023). 2021 EULAR recommendations regarding lifestyle behaviours and work participation to prevent progression of rheumatic and musculoskeletal diseases. *Annals of the rheumatic diseases*, 82(1), 48–56. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-222020>
- Hamamdžić, D., Harley, R. A., Hazen-Martin, D., & LeRoy, E. C. (2001). MCMV induces neointima in IFN-gammaR-/- mice: intimal cell apoptosis and persistent proliferation of myofibroblasts. *BMC musculoskeletal disorders*, 2, 3. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-2-3>
- Hassoun P. M. (2011). Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*, 40(1 Pt 2), e3–e17. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.08.006>
- Hinchcliff, M. E., Beaumont, J. L., Carns, M. A., Podlusky, S., Thavarajah, K., Varga, J., Cella, D., & Chang, R. W. (2015). Longitudinal evaluation of PROMIS-29 and FACIT-dyspnea short forms in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, 42(1), 64–72. <https://doi.org/10.3899/jrheum.140143>
- Hinchcliff, M., & Varga, J. (2008). Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. *American family physician*, 78(8), 961–968.
- Horimoto, A. M. C., de Souza, A. S., Rodrigues, S. H., & Kayser, C. (2019). Risk of digital ulcers occurrence in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Advances in rheumatology (London, England)*, 59(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s42358-019-0057-9>
- Hu, P. Q., Fertig, N., Medsger, T. A., Jr, & Wright, T. M. (2003). Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*, 48(5), 1363–1373. <https://doi.org/10.1002/art.10977>
- Hughes, M., & Herrick, A. L. (2017). Digital ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 56(1), 14–25. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew047>
- Hummers, L. K., & Wigley, F. M. (2003). Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemic lesions in scleroderma. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 29(2), 293–313. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(03\)00019-x](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(03)00019-x)
- Ibrahim, I. M. H., Gamal, S. M., Salama, A. M., & Khairy, M. A. (2020). Systemic sclerosis: correlation between lung abnormalities on high-resolution computed tomography (HRCT) and pulmonary function tests (PFTs). *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 51(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/s43055-020-00220-3>

- Ingegnoli, F., Ughi, N., & Mihai, C. (2018). Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best practice & research. Clinical rheumatology*, 32(2), 223–240. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.08.005>
- Johnson S. R. (2015). New ACR EULAR guidelines for systemic sclerosis classification. *Current rheumatology reports*, 17(5), 32. <https://doi.org/10.1007/s11926-015-0506-3>
- Jung, E., Suh, C. H., Kim, H. A., & Jung, J. Y. (2018). Clinical Characteristics of Systemic Sclerosis With Interstitial Lung Disease. *Archives of rheumatology*, 33(3), 322–327. <https://doi.org/10.5606/ArchRheumatol.2018.6630>
- Kahaleh, M. B., & LeRoy, E. C. (1999). Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmunity*, 31(3), 195–214. <https://doi.org/10.3109/08916939908994064>
- Kahan, A., Coghlan, G., & McLaughlin, V. (2009). Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 48 Suppl 3, iii45–iii48. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep110>
- Kaloudi, O., Miniati, I., Alari, S., & Matucci-Cerinic, M. (2007). Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Internal and emergency medicine*, 2(4), 250–255. <https://doi.org/10.1007/s11739-007-0075-1>
- Kayser, C., & Fritzler, M. J. (2015). Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions. *Frontiers in immunology*, 6, 167. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00167>
- Khanna, D., & Shrivastava, A. (2011). Pre-scleroderma: A reversible “phase” in the fibrotic disease. *Indian Journal of Rheumatology*, 6(4), 192–196. [https://doi.org/10.1016/s0973-3698\(11\)60206-9](https://doi.org/10.1016/s0973-3698(11)60206-9)
- Khanna, D., Furst, D. E., Clements, P. J., Allanore, Y., Baron, M., Czirjak, L., Distler, O., Foeldvari, I., Kuwana, M., Matucci-Cerinic, M., Mayes, M., Medsger, T., Jr, Merkel, P. A., Pope, J. E., Seibold, J. R., Steen, V., Stevens, W., & Denton, C. P. (2017). Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *Journal of scleroderma and related disorders*, 2(1), 11–18. <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000231>
- Koca, S. S., Özgen, M., & Işık, A. (2012). Sistemik skleroz etiyopatogenezi. *Journal of Turkish Society for Rheumatology*, 4(2), 39–46. <https://doi.org/10.2399/raed.12.005>
- Kowal-Bielecka, O., Kowal, K., Highland, K. B., & Silver, R. M. (2010). Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 40(1), 73–88. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2008.10.009>
- Kowalczyk, A., Kleniewska, P., Kolodziejczyk, M., Skibska, B., & Goraca, A. (2015). The role of endothelin-1 and endothelin receptor antagonists in inflammatory response and sepsis. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 63(1), 41–52. <https://doi.org/10.1007/s00005-014-0310-1>
- Kuipers, P., Foster, M., Smith, S., & Fleming, J. (2009). Using ICF-Environment factors to enhance the continuum of outpatient ABI rehabilitation: an exploratory study. *Disability and rehabilitation*, 31(2), 144–151. <https://doi.org/10.1080/01674820701817938>

- Kumánovics, G., Péntek, M., Bae, S., Opris, D., Khanna, D., Furst, D. E., & Czirják, L. (2017). Assessment of skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*, *56*(suppl_5), v53–v66. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex202>
- Labrune, S., Chinet, T., Collignon, M. A., Barritault, L., & Huchon, G. J. (1994). Mechanisms of increased epithelial lung clearance of DTPA in diffuse fibrosing alveolitis. *The European respiratory journal*, *7*(4), 651–656. <https://doi.org/10.1183/09031936.94.07040651>
- Launay, D., Remy-Jardin, M., Michon-Pasturel, U., Mastora, I., Hachulla, E., Lambert, M., Delannoy, V., Queyrel, V., Duhamel, A., Matran, R., De Groote, P., & Hatron, P. Y. (2006). High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, *33*(9), 1789–1801.
- LeRoy E. C. (1996). Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheumatic diseases clinics of North America*, *22*(4), 675–694. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(05\)70295-7](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(05)70295-7)
- LeRoy, E. C., & Medsger, T. A., Jr (2001). Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*, *28*(7), 1573–1576.
- LeRoy, E. C., Black, C., Fleischmajer, R., Jablonska, S., Krieg, T., Medsger, T. A., Jr, Rowell, N., & Wollheim, F. (1988). Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *The Journal of rheumatology*, *15*(2), 202–205.
- Liem, S. I. E., Meessen, J. M. T. A., Wolterbeek, R., Ajmone Marsan, N., Ninaber, M. K., Vliet Vlieland, T. P. M., & de Vries-Bouwstra, J. K. (2018). Physical activity in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology international*, *38*(3), 443–453. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3879-y>
- Long, B. D., Stojanovska, J., Brown, R. K. J., Attili, A. K., Jackson, E. A., & Ognenovski, V. (2017). Increased Epicardial Fat Volume Is Independently Associated with the Presence and Severity of Systemic Sclerosis. *Academic radiology*, *24*(12), 1473–1481. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2017.07.003>
- Lunardi, C., Bason, C., Navone, R., Millo, E., Damonte, G., Corrocher, R., & Puccetti, A. (2000). Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nature medicine*, *6*(10), 1183–1186. <https://doi.org/10.1038/80533>
- Lunardi, C., Dolcino, M., Peterlana, D., Bason, C., Navone, R., Tamassia, N., Beri, R., Corrocher, R., & Puccetti, A. (2006). Antibodies against human cytomegalovirus in the pathogenesis of systemic sclerosis: a gene array approach. *PLoS medicine*, *3*(1), e2. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030002>
- Malerba, M., Radaeli, A., Ragnoli, B., Airo', P., Corradi, M., Ponticiello, A., Zambruni, A., & Grassi, V. (2007). Exhaled nitric oxide levels in systemic sclerosis with and without pulmonary involvement. *Chest*, *132*(2), 575–580. <https://doi.org/10.1378/chest.06-2929>
- Man, A., Zhu, Y., Zhang, Y., Dubreuil, M., Rho, Y. H., Peloquin, C., Simms, R. W., & Choi, H. K. (2013). The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Annals of the rheumatic diseases*, *72*(7), 1188–1193. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202007>

- Marchington, J. M., Mattacks, C. A., & Pond, C. M. (1989). Adipose tissue in the mammalian heart and pericardium: structure, foetal development and biochemical properties. *Comparative biochemistry and physiology. B, Comparative biochemistry*, *94*(2), 225–232. [https://doi.org/10.1016/0305-0491\(89\)90337-4](https://doi.org/10.1016/0305-0491(89)90337-4)
- Matsuda, K. M., Yoshizaki, A., Kuzumi, A., Fukasawa, T., Ebata, S., Miura, S., Toyama, T., Yoshizaki, A., Sumida, H., Asano, Y., Oba, K., & Sato, S. (2019). Skin thickness score as a surrogate marker of organ involvements in systemic sclerosis: a retrospective observational study. *Arthritis research & therapy*, *21*(1), 129. <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1919-6>
- Mayes, M. D., Lacey, J. V., Jr, Beebe-Dimmer, J., Gillespie, B. W., Cooper, B., Laing, T. J., & Schottenfeld, D. (2003). Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis and rheumatism*, *48*(8), 2246–2255. <https://doi.org/10.1002/art.11073>
- Medsger, T. A., Jr, Bombardieri, S., Czirjak, L., Scorza, R., Della Rossa, A., & Bencivelli, W. (2003). Assessment of disease severity and prognosis. *Clinical and experimental rheumatology*, *21*(3 Suppl 29), S42–S46.
- Medsger, T. A., Jr, Silman, A. J., Steen, V. D., Black, C. M., Akesson, A., Bacon, P. A., Harris, C. A., Jablonska, S., Jayson, M. I., Jimenez, S. A., Krieg, T., Leroy, E. C., Maddison, P. J., Russell, M. L., Schachter, R. K., Wollheim, F. A., & Zachariae, H. (1999). A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *The Journal of rheumatology*, *26*(10), 2159–2167.
- Meune, C., Vignaux, O., Kahan, A., & Allanore, Y. (2010). Heart involvement in systemic sclerosis: evolving concept and diagnostic methodologies. *Archives of cardiovascular diseases*, *103*(1), 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2009.06.009>
- Morrisroe, K. B., Nikpour, M., & Proudman, S. M. (2015). Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Rheumatic diseases clinics of North America*, *41*(3), 507–518. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2015.04.011>
- Muir, T. E., Tazelaar, H. D., Colby, T. V., & Myers, J. L. (1997). Organizing diffuse alveolar damage associated with progressive systemic sclerosis. *Mayo Clinic proceedings*, *72*(7), 639–642. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)63569-6](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)63569-6)
- Munden, R. F., Carter, B. W., Chiles, C., MacMahon, H., Black, W. C., Ko, J. P., McAdams, H. P., Rossi, S. E., Leung, A. N., Boiselle, P. M., Kent, M. S., Brown, K., Dyer, D. S., Hartman, T. E., Goodman, E. M., Naidich, D. P., Kazerooni, E. A., Berland, L. L., & Pandharipande, P. V. (2018). Managing Incidental Findings on Thoracic CT: Mediastinal and Cardiovascular Findings. A White Paper of the ACR Incidental Findings Committee. *Journal of the American College of Radiology : JACR*, *15*(8), 1087–1096. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2018.04.029>
- Nagayama, Y., Nakamura, N., Itatani, R., Oda, S., Kusunoki, S., Takahashi, H., Nakaura, T., Utsunomiya, D., & Yamashita, Y. (2019). Epicardial fat volume measured on nongated chest CT is a predictor of coronary artery disease. *European radiology*, *29*(7), 3638–3646. <https://doi.org/10.1007/s00330-019-06079-x>
- Nelson, J. L., Furst, D. E., Maloney, S., Gooley, T., Evans, P. C., Smith, A., Bean, M. A., Ober, C., & Bianchi, D. W. (1998). Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet (London, England)*, *351*(9102), 559–562. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)08357-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)08357-8)

- Nie, L. Y., Wang, X. D., Zhang, T., & Xue, J. (2019). Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chinese medical journal*, *132*(23), 2865–2871. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000535>
- Nihtyanova, S. I., & Denton, C. P. (2010). Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nature reviews. Rheumatology*, *6*(2), 112–116. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.238>
- Nikpour, M., & Baron, M. (2014). Mortality in systemic sclerosis: lessons learned from population-based and observational cohort studies. *Current opinion in rheumatology*, *26*(2), 131–137. <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000027>
- Ogawa, F., Shimizu, K., Muroi, E., Hara, T., Hasegawa, M., Takehara, K., & Sato, S. (2006). Serum levels of 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, are elevated in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*, *45*(7), 815–818. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei012>
- Ooi, G. C., Mok, M. Y., Tsang, K. W., Wong, Y., Khong, P. L., Fung, P. C., Chan, S., Tse, H. F., Wong, R. W., Lam, W. K., & Lau, C. S. (2003). Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*, *44*(3), 258–264. <https://doi.org/10.1080/j.1600-0455.2003.00058.x>
- Pandey, A. K., Wilcox, P., O'Brien, J., Ellis, J., Brown, J., & Leipsic, J. (2013). Significance of various pulmonary and extrapulmonary abnormalities on HRCT of the chest in scleroderma lung. *The Indian journal of radiology & imaging*, *23*(4), 304–307. <https://doi.org/10.4103/0971-3026.125570>
- Penmetsa, G. K., & Sapra, A. (2022). Morphea. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Penn, H., Howie, A. J., Kingdon, E. J., Bunn, C. C., Stratton, R. J., Black, C. M., Burns, A., & Denton, C. P. (2007). Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*, *100*(8), 485–494. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm052>
- Peoples, C., Medsger, T. A., Jr, Lucas, M., Rosario, B. L., & Feghali-Bostwick, C. A. (2016). Gender differences in systemic sclerosis: relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *Journal of scleroderma and related disorders*, *1*(2), 177–240. <https://doi.org/10.5301/jsrd.5000209>
- Perelas, A., Silver, R. M., Arrossi, A. V., & Highland, K. B. (2020). Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *The Lancet. Respiratory medicine*, *8*(3), 304–320. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30480-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30480-1)
- Pernot, J., Puzenat, E., Magy-Bertrand, N., Manzoni, P., Gondouin, A., Bourdin, H., Simon-Rigaud, M. L., Regnard, J., & Degano, B. (2012). Detection of interstitial lung disease in systemic sclerosis through partitioning of lung transfer for carbon monoxide. *Respiration; international review of thoracic diseases*, *84*(6), 461–468. <https://doi.org/10.1159/000335473>
- Peterson, L. S., Nelson, A. M., & Su, W. P. (1995). Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clinic proceedings*, *70*(11), 1068–1076. <https://doi.org/10.4065/70.11.1068>
- Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. (1980). *Arthritis and rheumatism*, *23*(5), 581–590. <https://doi.org/10.1002/art.1780230510>

- Raghu, G., Remy-Jardin, M., Myers, J. L., Richeldi, L., Ryerson, C. J., Lederer, D. J., Behr, J., Cottin, V., Danoff, S. K., Morell, F., Flaherty, K. R., Wells, A., Martinez, F. J., Azuma, A., Bice, T. J., Bouros, D., Brown, K. K., Collard, H. R., Duggal, A., Galvin, L., ... American Thoracic Society, European Respiratory Society, Japanese Respiratory Society, and Latin American Thoracic Society (2018). Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 198(5), e44–e68. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1255ST>
- Reveille, J. D., Solomon, D. H., & American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines (2003). Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis and rheumatism*, 49(3), 399–412. <https://doi.org/10.1002/art.11113>
- Richardson, C., Agrawal, R., Lee, J., Almagor, O., Nelson, R., Varga, J., Cuttica, M. J., Dematte, J. D., Chang, R. W., & Hinchcliff, M. E. (2016). Esophageal dilatation and interstitial lung disease in systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 46(1), 109–114. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.02.004>
- Sarac, S., Kavas, M., Sahin, M., Aras, G., Afsar, G. C., & Tezel, Y. B. (2019). Relation of Warrick Score and Polysomnographic Parameters in Patients with Interstitial Lung Disease. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 25, 2087–2095. <https://doi.org/10.12659/MSM.914905>
- Sarkar, K., & Miller, F. W. (2004). Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmunity reviews*, 3(6), 454–463. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.06.004>
- Saygin, D., & Domsic, R. T. (2019). Pulmonary Arterial Hypertension In Systemic Sclerosis: Challenges In Diagnosis, Screening And Treatment. *Open access rheumatology : research and reviews*, 11, 323–333. <https://doi.org/10.2147/OARRR.S228234>
- Schoenfeld, S. R., & Castelino, F. V. (2015). Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheumatic diseases clinics of North America*, 41(2), 237–248. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2014.12.005>
- Schraufnagel, D. E., Michel, J. C., Sheppard, T. J., Saffold, P. C., & Kondos, G. T. (2008). CT of the normal esophagus to define the normal air column and its extent and distribution. *AJR. American journal of roentgenology*, 191(3), 748–752. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3455>
- Schurawitzki, H., Stiglbauer, R., Graninger, W., Herold, C., Pözlleitner, D., Burghuber, O. C., & Tscholakoff, D. (1990). Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology*, 176(3), 755–759. <https://doi.org/10.1148/radiology.176.3.2389033>
- Smith, R. J., Hyde, R. W., Waldman, D. L., Freund, G. G., Weber, D. A., Utell, M. J., & Morrow, P. E. (1992). Effect of pattern of aerosol inhalation on clearance of technetium-99m-labeled diethylenetriamine pentaacetic acid from the lungs of normal humans. *The American review of respiratory disease*, 145(5), 1109–1116. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/145.5.1109>
- Sobolewski, P., Maślińska, M., Wieczorek, M., Łagun, Z., Malewska, A., Roszkiewicz, M., Nitskovich, R., Szymańska, E., & Walecka, I. (2019). Systemic sclerosis -

- multidisciplinary disease: clinical features and treatment. *Reumatologia*, 57(4), 221–233. <https://doi.org/10.5114/reum.2019.87619>
- Solomon, J. J., Olson, A. L., Fischer, A., Bull, T., Brown, K. K., & Raghu, G. (2013). Scleroderma lung disease. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society*, 22(127), 6–19. <https://doi.org/10.1183/09059180.00005512>
- Steen V. (2003). Predictors of end stage lung disease in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*, 62(2), 97–99. <https://doi.org/10.1136/ard.62.2.97>
- Steen, V. D., & Medsger, T. A., Jr (1997). The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*, 40(6), 1146–1151. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199706\)40:6<1146::AID-ART19>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199706)40:6<1146::AID-ART19>3.0.CO;2-9)
- Steen, V. D., Costantino, J. P., Shapiro, A. P., & Medsger, T. A., Jr (1990). Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Annals of internal medicine*, 113(5), 352–357. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-113-5-352>
- Steen, V. D., Graham, G., Conte, C., Owens, G., & Medsger, T. A., Jr (1992). Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism*, 35(7), 765–770. <https://doi.org/10.1002/art.1780350709>
- Steen, V. D., Medsger, T. A., Jr, Osial, T. A., Jr, Ziegler, G. L., Shapiro, A. P., & Rodnan, G. P. (1984). Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *The American journal of medicine*, 76(5), 779–786. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90986-0](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90986-0)
- Steen, V., Denton, C. P., Pope, J. E., & Matucci-Cerinic, M. (2009). Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*, 48 Suppl 3, iii19–iii24. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep105>
- Stein, C. M., Tanner, S. B., Awad, J. A., Roberts, L. J., 2nd, & Morrow, J. D. (1996). Evidence of free radical-mediated injury (isoprostane overproduction) in scleroderma. *Arthritis and rheumatism*, 39(7), 1146–1150. <https://doi.org/10.1002/art.1780390711>
- Sunderkötter, C., Herrgott, I., Brückner, C., Moinzadeh, P., Pfeiffer, C., Gerss, J., Hunzelmann, N., Böhm, M., Krieg, T., Müller-Ladner, U., Genth, E., Schulze-Lohoff, E., Meurer, M., Melchers, I., Riemekasten, G., & DNSS Centers (2009). Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *The British journal of dermatology*, 160(4), 835–843. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2008.09004.x>
- Sverzellati, N., Lynch, D. A., Hansell, D. M., Johkoh, T., King, T. E., Jr, & Travis, W. D. (2015). American Thoracic Society-European Respiratory Society Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias: Advances in Knowledge since 2002. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc*, 35(7), 1849–1871. <https://doi.org/10.1148/rg.2015140334>
- Swartz, J. S., Chatterjee, S., & Parambil, J. G. (2010). Desquamative interstitial pneumonia as the initial manifestation of systemic sclerosis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, 16(6), 284–286. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181eed86d>

- Szamosi, S., Szekanecz, Z., & Szucs, G. (2006). Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma patients. *Rheumatology international*, 26(12), 1120–1124. <https://doi.org/10.1007/s00296-006-0146-z>
- Tardella, M., Di Carlo, M., Carotti, M., Filippucci, E., Grassi, W., & Salaffi, F. (2018). Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: Cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. *Medicine*, 97(18), e0566. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010566>
- Taylor, J. G., & Bolster, M. B. (2003). Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia associated with scleroderma and scleroderma spectrum diseases. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases*, 9(4), 239–245. <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000083860.27509.f1>
- Thomas, C. A., Anderson, R. J., Condon, D. F., & de Jesus Perez, V. A. (2020). Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension in the Modern Era: Insights from the 6th World Symposium. *Pulmonary therapy*, 6(1), 9–22. <https://doi.org/10.1007/s41030-019-00105-5>
- Toubi, E., Kessel, A., Grushko, G., Sabo, E., Rozenbaum, M., & Rosner, I. (2002). The association of serum matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor levels with scleroderma disease severity. *Clinical and experimental rheumatology*, 20(2), 221–224.
- Tumsatan, P., Wongwiwatchai, J., Apinives, C., & Laopaiboon, V. (2016). Mediastinal Lymphadenopathy in Patients with Systemic Sclerosis. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, 99(3), 348–353.
- van den Hoogen, F., Khanna, D., Fransen, J., Johnson, S. R., Baron, M., Tyndall, A., Matucci-Cerinic, M., Naden, R. P., Medsger, T. A., Jr, Carreira, P. E., Riemekasten, G., Clements, P. J., Denton, C. P., Distler, O., Allanore, Y., Furst, D. E., Gabrielli, A., Mayes, M. D., van Laar, J. M., Seibold, J. R., ... Pope, J. E. (2013). 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Annals of the rheumatic diseases*, 72(11), 1747–1755. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>
- Vancheeswaran, R., Magoulas, T., Efrat, G., Wheeler-Jones, C., Olsen, I., Penny, R., & Black, C. M. (1994). Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets—a marker of fibrosis or vascular dysfunction?. *The Journal of rheumatology*, 21(10), 1838–1844.
- Walker, U. A., Tyndall, A., Czirják, L., Denton, C., Farge-Bancel, D., Kowal-Bielecka, O., Müller-Ladner, U., Bocelli-Tyndall, C., & Matucci-Cerinic, M. (2007). Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the rheumatic diseases*, 66(6), 754–763. <https://doi.org/10.1136/ard.2006.062901>
- Warrick, J. H., Bhalla, M., Schabel, S. I., & Silver, R. M. (1991). High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *The Journal of rheumatology*, 18(10), 1520–1528.
- Wells, A. U., Hansell, D. M., Corrin, B., Harrison, N. K., Goldstraw, P., Black, C. M., & du Bois, R. M. (1992). High resolution computed tomography as a predictor of lung

- histology in systemic sclerosis. *Thorax*, 47(9), 738–742. <https://doi.org/10.1136/thx.47.9.738>
- Wells, A. U., Hansell, D. M., Harrison, N. K., Lawrence, R., Black, C. M., & du Bois, R. M. (1993). Clearance of inhaled ^{99m}Tc-DTPA predicts the clinical course of fibrosing alveolitis. *The European respiratory journal*, 6(6), 797–802.
- Wells, A. U., Hansell, D. M., Rubens, M. B., King, A. D., Cramer, D., Black, C. M., & du Bois, R. M. (1997). Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis and rheumatism*, 40(7), 1229–1236. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(199707\)40:7<1229::AID-ART6>3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1529-0131(199707)40:7<1229::AID-ART6>3.0.CO;2-W)
- Weston, S., Thumshirn, M., Wiste, J., & Camilleri, M. (1998). Clinical and upper gastrointestinal motility features in systemic sclerosis and related disorders. *The American journal of gastroenterology*, 93(7), 1085–1089. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00334.x>
- Yamakawa, H., Hagiwara, E., Kitamura, H., Yamanaka, Y., Ikeda, S., Sekine, A., Baba, T., Iso, S., Okudela, K., Iwasawa, T., Takemura, T., Kuwano, K., & Ogura, T. (2016). Clinical Features of Idiopathic Interstitial Pneumonia with Systemic Sclerosis-Related Autoantibody in Comparison with Interstitial Pneumonia with Systemic Sclerosis. *PloS one*, 11(8), e0161908. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161908>
- Yang, C., Tang, S., Zhu, D., Ding, Y., & Qiao, J. (2020). Classical Disease-Specific Autoantibodies in Systemic Sclerosis: Clinical Features, Gene Susceptibility, and Disease Stratification. *Frontiers in medicine*, 7, 587773. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.587773>
- York, M., & Farber, H. W. (2011). Pulmonary hypertension: screening and evaluation in scleroderma. *Current opinion in rheumatology*, 23(6), 536–544. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32834ba6a7>
- Young-Min, S. A., Beeton, C., Laughton, R., Plumpton, T., Bartram, S., Murphy, G., Black, C., & Cawston, T. E. (2001). Serum TIMP-1, TIMP-2, and MMP-1 in patients with systemic sclerosis, primary Raynaud's phenomenon, and in normal controls. *Annals of the rheumatic diseases*, 60(9), 846–851.
- Zhou, Z., Zhang, G., Xu, T., Lin, H., & Zhang, X. (2021). HRCT imaging features of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Journal of Radiology and Oncology*, 5(1), 035–041. <https://doi.org/10.29328/journal.jro.1001036>
- Zompatori, M., Leone, M. B., Giannotta, M., Galiè, N., Palazzini, M., Reggiani, M. L., Bono, L., & Pollini, G. S. (2013). Pulmonary hypertension and systemic sclerosis: the role of high-resolution computed tomography. *La Radiologia medica*, 118(8), 1360–1372. <https://doi.org/10.1007/s11547-013-0934-1>

