TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKCİĞER TUTULUMLU SKLERODERMALI OLGULARDA FONKSİYONEL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Zeynep ÇELEBİ SÖZENER

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gülseren KARABIYIKOĞLU

ANKARA

2008

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

"Akciğer Tutulumlu Sklerodermalı Olgularda Fonksiyonel Parametrelerin Değerlendirilmesi" başlıklı, Dr. Zeynep Çelebi Sözener'e ait bu çalışma aşağıdaki juri tarafından **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunması Tarihi: 10/4/2008

Prof.Dr.Oya Kayacan
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Gülseren Karabıyıkoğlu
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Tez Danışmanı

Prof.Dr.Özlem Özdemir Kumbasar
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye

TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Oya Kayacan'a, asistanlık hayatım boyunca yetişmemde çok büyük emeği olan, tezim süresince de benden desteğini bir an bile esirgemeyen saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Gülseren Karabıyıkoğlu'na, engin bilgisi ve hoşgörüsü ile daima kendime örnek aldığım, sayın hocam Prof. Dr. Özlem Özdemir Kumbasar'a ihtisas sürem boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim sayın hocalarım Prof. Dr. Numan Numanoğlu, Doç. Dr. Akın Kaya ve Doç. Dr. Banu Gülbay'a, eğitimim süresince yetişmemde katkısı olan tüm diğer hocalarıma, tezime hasta temini konusundaki yardımlarından dolayı sayın hocam Prof. Dr. Nurşen Düzgün'e, 5 yıllık asistanlık hayatımı geriye dönük olarak düşündüğümde güzel anılarla hatırlamamın baş rolleri, herzaman yanımda olup benden dostluklarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, tezim süresince bana yardımcı olan SFT teknisyeni Leyla Ayten'e, bugünlere gelmemi sağlayan, iyi bir hekim olabilmem için bana daima destek olan sevgili aileme ve herzaman yanımda olan diğer yarım sevgili eşim Dr. Ulaş Sözener'e en içten teşekkürlerimle...

Dr.Zeynep Çelebi Sözener

İÇİNDEKİLER

Teşekkür	i
İçindekiler	ii
Kısaltmalar Dizini	iii
Şekiller Dizini	v
Tablolar Dizini	vi
Grafikler Dizini	viii
BÖLÜM 1- GİRİŞ VE AMAÇ	1
BÖLÜM 2- GENEL BİLGİLER	3
2.1. SKLERODERMA TANIMI VE SINIFLANDIRMASI	3
2.2. SKLERODERMADA PULMONER TUTULUM	8
2.2.1. Skleroderma Akciğer Tutulumunda Radyolojik Bulgular	14
2.2.2. Skleroderma Akciğer Tutulumunda Solunum Fonksiyon Testleri ve Arteriyel Kan Gazları	16
2.2.3. Skleroderma Akciğer Tutulumunda Altı Dakika Yürüme Testinin Yeri	20
2.2.4. Sklerodermada Pulmoner Hipertansiyon ve Ekokardiyografi	22
2.2.5. Yaşam Kalitesi Anketi, Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	29
BÖLÜM 3- GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. HASTA GRUBU	31
3.2. YÖNTEM	31
3.3. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	33
BÖLÜM 4- BULGULAR	34
BÖLÜM 5- TARTIŞMA	69
BÖLÜM 6- SONUÇLAR	77
ÖZET	79
SUMMARY	80
KAYNAKLAR	81

KISALTMALAR

AKG:	Arter kan gazları
6DYM:	Altı dakika yürüme mesafesi
6DYT:	Altı dakika yürüme testi
BORGö:	Test öncesi Borg
BORGs:	Test sonrası Borg
CO:	Karbonmonoksit
CO_2:	Karbondioksit
DLCO:	Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi
DSÖ(WHO):	Dünya sağlık örgütü
ECM:	Ekstraselüler matriks
EKO:	Ekokardiyografi
ET:	Endotelin
ET_A :	Endotelin-A
ET_B :	Endotelin-B
EUSTAR:	European League Against Rheumatism Skleroderma Trials and Research
GOLD:	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HLA:	İnsan lökosit antijeni
HRCT:	High resolution computed tomography
IL :	İnterlökin
IPF:	İdiyopatik pulmoner fibrozis
KHYH:	Küçük hava yolları hastalığı
KOAH:	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
MCP:	Monosit kemotaktik protein
MRC:	Medical Research Council
NSIP:	Nonspesifik interstisyel pnömoni
NYHA:	New York Heart Assosication (New York Kalp Cemiyeti)
O_2:	Oksijen

PaO2:	Parsiyel arteriyel oksijen basıncı
PA:	Posteroanteriyor
PAB:	Pulmoner arter basıncı
PAH:	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
sPAB:	Pulmoner arter sistolik basıncı
PHT:	Pulmoner hipertansiyon
PVR:	Pulmoner vasküler rezistans
SaO2:	Arteriyel oksijen satürasyonu
SAB:	Sağ atriyal basınç
s Scl :	Sınırlı skleroderma
d Scl :	Diffüz skleroderma
Scl-70:	Anti-topoizomeraz-I
SFT:	Solunum fonksiyon testleri
SF-36:	Short Form-36
SGRQ:	Saint George's Respiratory Questionnaire
SGRQs:	Saint George's Respiratory Questionnaire semptom skoru
SGRQa:	Saint George's Respiratory Questionnaire aktivite skoru
SGRQi:	Saint George's Respiratory Questionnaire etkilenim skoru
SGRQt:	Saint George's Respiratory Questionnaire total skor
6MWT:	Six minute walk test
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences for Windows
SVSB:	Sağ ventrikül sistolik basıncı
TGF:	Tümör büyüme faktörü
TNF-α :	Tümör nekrozitan faktör-α
YRBT:	Yüksek rezolüsyonlu tomografi
ZEV_1:	Zorlu ekspiratuar hacim 1.saniye
ZEA 25-75:	Zorlu ekspiratuar akım 25-75
ZVK:	Zorlu vital kapasite

ŞEKİLER DİZİNİ

ŞEKİL	**SAYFA**
Şekil 1- Sklerodermanın Klinik Spektrumu	3
Şekil 2- Amerikan Romatoloji Derneği Kriterleri	4
Şekil 3- Sklerodermada Organ Tutulum Yüzdeleri	7
Şekil 4- Sklerodermada Akciğer Tutulum Şekilleri	9
Şekil 5- Skleroderma Akciğer Tutulumunda Takipte Kullanılan Testler	13
Şekil 6- Skleroderma Akciğer Tutulumunda YRBT bulguları	14
Şekil 7- Solunum Fonksiyon Testlerinde Normal Değerler	16
Şekil 8- Alveolokapiller Membran	19
Şekil 9- Oksihemoglobin Disosiasyon Eğrisi	20
Şekil 10- Borg Dispne Skalası	22
Şekil 11- Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflandırması 2003 Venedik	23
Şekil 12- NYHA fonksiyonel sınıflandırması	27
Şekil 13- DSÖ (WHO) Fonksiyonel sınıflaması	28

TABLOLAR DİZİNİ

TABLO	**SAYFA**
Tablo 1- Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızda ki semptomlar, oskültasyon bulgusu ve sigara içme yüzdeleri	34
Tablo 2- Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızda MRC ve NYHA'ya göre dağılım	35
Tablo 3- Akciğer tutulumlu skleroderma olguların demografik özellikleri	36
Tablo 4- Akciğer tutulumlu sklerodermalı olguların PaO_2 değerlerine göre yüzde dağılımları	37
Tablo 5- Akciğer tutulumlu sklerodermalı olguların sPAB değerlerine göre yüzde dağılımları	37
Tablo 6- Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızdaki tomografi bulgularının yüzde dağılımları	38
Tablo 7- Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızdaki parametreler arası korelasyonlar	41
Tablo 8- Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızdaki parametreler arası korelasyonlar	42
Tablo 9- Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızdaki parametreler arası korelasyonlar	43

Tablo 10- Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızdaki parametreler arası korelasyonlar 44

Tablo 11- DLCO%<80, DLCO%>80 olan hastaların karşılaştırılması 57

Tablo 12- 6DYT de 380 m altında ve üstünde yürüyenlerin karşılaştırılması 59

Tablo13- sPAB< 35mmHg ve >35 mmHg olgular arasında fonksiyonel parametrelerin karşılaştırılması 61

Tablo 14- ZVK%/DLCO% oranına göre verilerin karşılaştırılması 63

Tablo 15- Diffüz ve sınırlı sklerodermalı hastaların karşılaştırılması 64

Tablo 16- Tomografi bulguları ve fonksiyonel parametrelerin korelasyonu 67

GRAFİKLER DİZİNİ

GRAFİK	SAYFA
Grafik 1- Hastalık süresi ve Raynaud süresi arasındaki ilişki	45
Grafik 2- Hastalık süresi ve DLCO% arasındaki ilişki	45
Grafik 3- DLCO% ve PaO2 ilişkisi	46
Grafik 4- DLCO% ve sPAB arasındaki ilişki	46
Grafik5- DLCO% ile MRC ve NYHA arasındaki korelasyon	47
Grafik 6- DLCO% ve ZVK% arasındaki ilişki	47
Grafik 7- ZVK% ile PaO2 ve SaO2% arasındaki ilişki	48
Grafik 8- ZVK% ile NYHA ve MRC arasındaki korelasyon	48
Grafik 9- SaO2% ile hastalık süresi ve raynaud süresi arasındaki bağlantı	49
Grafik 10- SaO2% ve sPAB arasındaki ilişki	49
Grafik 11- SaO2% ve NYHA, MRC ilişkisi	50
Grafik12- SaO2% ile DLCO% ve 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM) arasındaki ilişki	50
Grafik 13- 6 DYM ile MRC ve NYHA	51
Grafik 14- sPAB ile NYHA ve MRC arasındaki ilişki	51
Grafik 15- sPAB ile SGRQ a skoru ve 6 DYM arasındaki ilişki	52

Grafik 16- SGRQa skoru ile DLCO% ve ZVK% ilişkisi 52

Grafik 17- SGRQa ile 6DYM ve SaO2% arasındaki korelasyon 53

Grafik 18- NYHA ile MRC ilişkisi 54

Grafik 19- NYHA ile yürüme öncesi ve sonrası Borg değerleri arasındaki ilişki 54

Grafik 20- NYHA ve SGRQ skorlarının ilişkisi 55

Grafik 21- Olgularımızı DLCO%'ya göre gruplandırdığımızda ZVK% ve ZEV_1%'de ki farklılıklar 56

Grafik 22- Olgularımızı 6DYT'ne göre gruplandırdığımızda diğer parametrelerle karşılaştırma 58

Grafik 23- Olgularımızı sPAB'a göre gruplandırdığımızda diğer parametrelerle karşılaştırma 60

Grafik 24- Diffüz ve sınırlı sklerodermada sPAB değerindeki farklılık 65

Grafik 25- sScl ve dScl de hastaların sPAB değerinin 35 mmHg altında ya da üzerinde olmasına göre yüzde dağılımı 66

BÖLÜM 1

GİRİŞ VE AMAÇ

Skleroderma deri ve iç organların bağ dokusunda fibrozis, vasküler obliterasyon ve ekstraselüler matriks sentezinde artış ve depolanma ile karakterli sebebi bilinmeyen kronik multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın tipik klinik bulguları arasında en belirleyici olanı deride sertleşme, kalınlaşma ile kendini gösteren cildin fibrozisidir. Akciğer, kalp, gastrointestinal sistem ve böbrekler sıklıkla tutulan diğer organlardır (1).

Sklerodermanın yıllık insidansı 1.2/100.000, prevelansı 10.5/100.000 olup nadir rastlanılan bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklere oranla 4-9 kat daha sık gözlenir. Sıklıkla 4.-6. dekadlarda başlamaktadır (2).

Akciğer tutulumu; deri, periferik damarlar ve özofagustan sonra dördüncü sırada yer almaktadır. Genellikle hastalığın geç dönemlerinde görülmektedir. İlerleyicidir ve mortalite ve morbiditeyi kötü yönde etkilemektedir. İnterstisyel akciğer hastalığı ya da pulmoner vasküler tutulum olmak üzere iki tip tutulum vardır. En sık interstisyel tutulum şeklinde olmaktadır (2,3).

Pulmoner tutulumu olan hastalar en çok dispneden yakınırlar ve fizik muayenelerinde sıklıkla kuru velcro ralleri duyulmaktadır. Radyolojik incelemelerden posteroanterior akciğer grafisi ve özellikle de toraks tomografisi tanıda yardımcıdır. Buzlu camdan bal peteğine kadar pek çok farklı evrede parankimal değişiklik izlenebilir. Tutulum öncelikle alt loblardan başlar ve yukarı doğru ilerleyerek zaman içerisinde akciğerlerin 2/3'ünü kaplar. Apeksler korunur (2). Solunum fonksiyon testlerinde sıklıkla restriktif defekt izlenirken diffüzyon testlerinde düşüklük genellikle en erken ortaya çıkan değişikliktir ve pulmoner hastalığın en duyarlı belirleyicisidir.

Hastalarda hipoksemi ve egzersiz kapasitesinde kısıtlanma gözlenmektedir. Bu hem alveolokapiller membranda meydana gelen kalınlaşmaya bağlı gaz değişiminde bozulmaya, hem de pulmoner vasküler tutuluma sekonder gelişen pulmoner hipertansiyona bağlı gelişmektedir. Sklerodermalı hastalarda izole pulmoner hipertansiyon izlenebileceği gibi, interstisyel tutuluma sekonder de görülebilir (4).

Akciğer tutulumu sklerodermada prognozu ciddi anlamda kötü etkilemektedir ve erken tanısı önemlidir. Bu açıdan tüm sklerodermalı hastalar düzenli olarak solunum fonksiyon testleri, diffüzyon testi ve ekokardiyografi ile izlenmelidir. Egzersiz kapasitelerindeki kısıtlanmayı değerlendirmek açısından altı dakika yürüme testi (6DYT), önemi son yıllarda artarak belirtilen ve takipte değerli bir testtir.

Bizim akciğer tutulumlu sklerodermalı hastalarda prospektif olarak yaptığımız çalışmamızdaki amacımız;

1. Sklerodermada akciğer tutulumunu saptamada çeşitli tanı testlerini değerlendirmek,

2. Solunum fonksiyon testleriyle, diğer parametreleri (Pulmoner arter basıncı, yaşam kalitesi "Saint George's Respiratory Questionnaire", fonksiyonel sınıflama "New York Heart Assosication, World Health Organisation", egzersiz kapasitesi "6 dakika yürüme testi- Borg dispne indeksi", akciğer radyografisi, yüksek rezolüsyonlu toraks tomografisi) karşılaştırmak,

3. Hastalığın seyrinde ilk etkilenen parametreleri saptamak,

4. Sklerodermalı olgularda pulmoner hemodinaminin önemini araştırmak,

5. Olguların takibinde kullanılacak parametreleri belirlemekti.

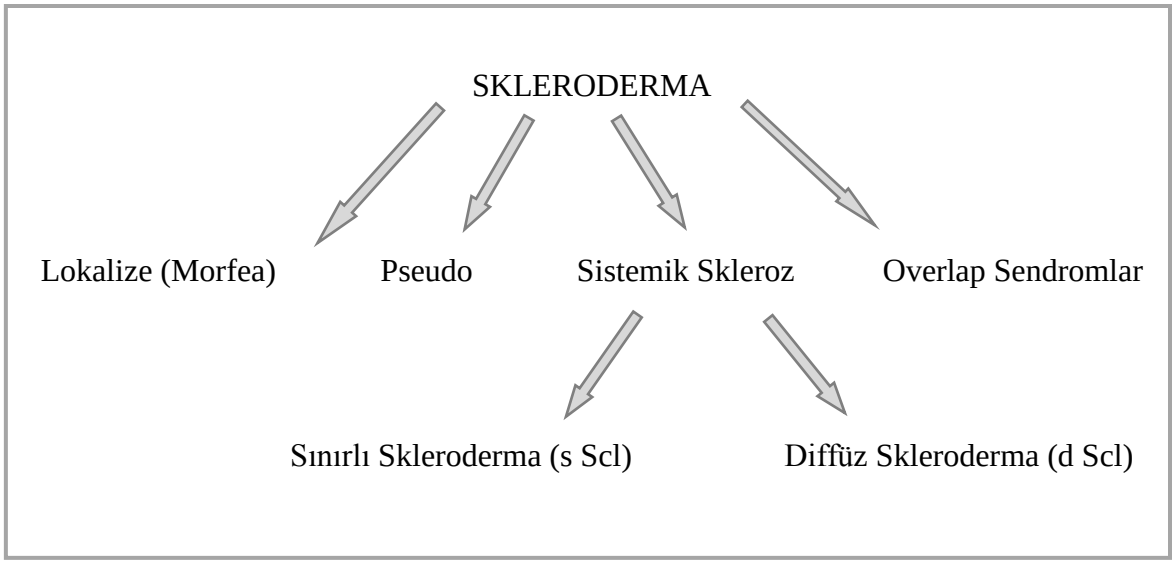
BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 SKLERODERMA TANIMI VE SINIFLANDIRMASI

Sistemik skleroz ya da diğer adıyla skleroderma nadir rastlanılan, etyolojik nedeni tam olarak bilinmeyen, mikrovasküler hasar, deri ve iç organlarda aşırı kollajen depolanmasıyla karakterli bir hastalıktır (1-4). İlk skleroderma benzeri hastalık 1753 yılında Curzio tarafından rapor edilmiştir. Bundan yaklaşık 100 yıl sonra 1847 de Gintrac en belirgin olarak etkilenen organın deri olduğu skleroderma terimini tanımlamıştır. İç organlarda da yaygın tutulum olduğu, 20. yüzyılın ikinci yarısında tanımlanmıştır. Skleromatöz hastalık spektrumu şekil -1 de görülmektedir.

Şekil 1. Sklerodermanın Klinik Spektrumu



Sklerodermanın görülme sıklığı 4. dekaddan sonra doruk yapmakta ve kadınlarda erkeklere göre 4-9 kat daha fazla görülmektedir. Patogenezinde multipl genler ve çevresel etmenlerin etkileşiminin rol oynadığı düşünülmektedir. İnsidansı yıllık milyonda 2-20 yeni olgu olarak verilmektedir. Toplumdaki prevelansı ise milyonda 30-120 olarak hesaplanmaktadır. Skleroderma tanımlamasında Amerikan Romatoloji Derneğinin kriterleri kullanılmaktadır (şekil-2). %97 duyarlı, %98 özgül olan bu kriterlerden, tanı için 1 major ya da 2 minör kriter olması gerekmektedir.

Şekil 2. Amerikan Romatoloji Derneği Kriterleri (4-6)

Major Ölçüt

- Proksimal skleroderma: parmaklarda, metokarpofalangiyal ve metotarsofalangiyal eklem proksimalinde kalan deride diffüz simetrik kalınlaşma, gerginlik ve ülserler olması

Minör Ölçütler

- Sklerodaktili
- Parmak uçlarında iskemik değişikliklere bağlı ülserasyonlar ya da amputasyonlar
- Akciğer tabanlarında fibrozis

Hastalık klinik olarak deri tutulumunun yaygınlığına göre sınırlı ve diffüz skleroderma olarak ikiye ayrılmaktadır. Sınırlı sklerodermada (sScl) diz ve elbileğinin distali ile yüz ve boyun derisi tutulurken, diffüz sklerodermada (dScl) tutulum el bileği ve dizin proksimaline taşmakta ve gövde tutulumu izlenmektedir (6). Sınırlı skleroderma, CREST (kalsinozis, Raynaud fenomeni, özofagus tutulumu, sklerodaktili, telenjektazi) olarak da adlandırılmakta ve diffüz forma göre daha sık görülmektedir. (sınırlı:%60, diffüz:%40)

(2). Sınırlı formda akciğer, karaciğer ve GIS tutulumları izlenmekte ve akciğerlerde özellikle geç dönemde izole pulmoner hipertansiyon meydana gelmektedir. Diffüz skleroderma ise erken dönemde gelişen interstisyel akciğer hastalığı, hipertansif kriz, böbrek yetmezliği, gastrointestinal hastalık ve miyokard tutulumu ile karakterlidir (4). Raynaud fenomeni her iki formda da eşit sıklıkla karşımıza çıkar. Sınırlı formda deri değişikliklerinin başlamasından yıllar önce ortaya çıkmaktadır.

Skleroderma deri ve iç organlarda ilerleyici fibrozise yol açarak organların normal yapı ve işleyişini bozmaktadır. Arteriollerde, mediada fibrozis sklerodermanın en çarpıcı özelliğidir ve pulmoner hipertansiyon, renal kriz, parmak gangrenlerinden sorumlu tutulmaktadır (6). Tüm hastalarda bulunan mikrovasküler, immün/inflamatuar ve fibrotik triyat sklerodermayı diğer otoimmün kollajen hastalıklardan farklı kılmaktadır. İlk olay yaygın proliferatif ve obliteratif vaskülopatiye yol açan vasküler hasar gibi gözükmektedir. Klinik olarak vaskülopati sıklıkla Raynaud fenomeni olarak karşımıza çıkar. Vasküler hastalığın ilerlemesiyle pulmoner hipertansiyon, renal kriz, kutanöz telenjektaziler, tırnak yatağında kapiller değişiklikler ve gastrik vasküler ektaziler meydana gelmektedir (7).

Hastalığın başlangıç aşamasında kanda dolaşan yüksek özgünlükte otoantikorlar oluşmaktadır. Sklerodermaya özgü bu otoantikorların herbirisi farklı klinik paternler ve hastalık prognozu ile ilişkilidir. Örneğin antisentromer antikorlar pulmoner hipertansiyon gelişimi ile ilişkili iken, anti-topoizomeraz I (Scl-70) antikoru ise hastalığın ağırlığı ve aktifliği ile korele bulunmuştur (7). Scl-70 pozitifliğine daha çok diffüz sklerodermada rastlanırken, antisentromer antikor ise sınırlı formda sıklıkla pozitifleşmektedir.

Sklerodermada gelişen cilt fibrozisi, dermal fibroblastların aktivasyonuna sekonder oluşmaktadır. Bunun sonucunda da kollajen ve diğer ekstraselüler matriks moleküllerinin sentezinde artış ve yıkılımında azalma meydana gelmekte ve normal doku yapısı bozulmaktadır (7). Fibroblast aracılıklı aşırı ekstraselüler matriks depolanması pek çok organda oluşur. Gastrointestinal sistem, akciğerler, kalp ve böbrekler en sık etkilenen

organlardır. Fibrozis, etkilenen organlarda disfonksiyon ve yetmezliğe neden olmaktadır. Bu nedenle fibrozis sklerodermada mortalite ve morbiditeyi büyük oranda etkilemektedir. Fibroblastların skleroderma patogenezindeki rolleri açıkken, aktive olmalarını tetikleyen mekanizma tam olarak belli değildir (7). Yapılan çalışmalar genetik bir köken olabileceğini düşündürmektedir, fakat düşük insidans ve prevelansa sahip olması nedeniyle genetik faktörler tam olarak ortaya koyulamamıştır (4). Bazı çalışmalarda, fibroblastların hücre dışı matriks proteini ve kollajen yapımını kodlayan genlerinde, sürekli bir etkinlik olduğu gösterilmiştir (9). Ayrıca fibroblast çoğalması, farklılaşması ve kollajen üretiminden sorumlu sitokinlerde de artış sözkonusudur. Örneğin tümör büyüme faktörü - β (TGF-β), hem sınırlı hem de yaygın sklerodermada yüksek bulunmuştur (10). Yine interlökin-4 (IL-4), IL-13, monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), bağ dokusu büyüme faktörü ve endotelin-1 (ET-1) de sklerodermalı hastalarda yüksek bulunmuştur. İnsan lökosit antijenleri (HLA) ile skleroderma arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, HLA A23, B18 ve DR11 istatistiksel olarak anlamlı düzeyde sklerodermalı hasta popülasyonunda yüksek saptanmış. Skleroderma alt tipleri ve HLA antijenleri arasında bir korelasyon bulunmazken, HLA B18 ve HLA DR11'in sklerodermanın daha ciddi formlarıyla ilişkili olabileceği söylenmektedir (8).

Sklerodermada en sık tutulan organ olan deride değişiklikler üç safhada izlenmektedir. Önce ödemle başlar, daha sonra skleroz meydana gelir, cilt sert ve gergin bir hal alır. Telenjektaziler ve ağrılı ülserler gelişir ve son olarak özellikle akral uçlarda atrofi oluşur. İkinci sıklıkla gastrointestinal sistem etkilenmektedir. Vakaların %85'inde hipomotiliteye bağlı disfaji, reflü, peptik özofajit, Barrett metaplazisi ve fibrotik striktürlerle karakterize özofagus tutulumu görülmektedir. Peristaltik anormallik mide boşalmasını geciktirerek, ince ve kalın barsaklarda motiliteyi etkileyerek pseudoobstrüksiyon ve malabsorbsiyona yol açmaktadır. Karaciğer nadiren etkilenmektedir. Akciğerler tutulum sıralamasında gastrointestinal sistemden sonra yer alırlar. Kalp sıklıkla tutulmakta fakat nadiren semptomatik olmaktadır. Kalp tutulumu miyokardiyal fibrozis, perikardiyal effüzyon ve aritmi şeklinde karşımıza çıkmaktadır. 5 yıllık mortalitesi %70'lere varmaktadır. Renal tutulum oranı otopsilerde klinik olarak saptanan orana göre daha yüksek bulunmaktadır.

Diffüz tutulum olan sklerodermalılarda akut renal kriz riski daha yüksektir. Genellikle ilk 4 yıl içerisinde ortaya çıkmaktadır. Fakat yıllar içerisinde gelişen ve orta dereceli böbrek fonksiyon bozukluğuna yol açan kronik formu da vardır. Kaslarda zayıflık, artrit, periartiküler subkutanöz kalsifikasyonlar gibi kas-iskelet sistemi tutulumları da, sklerodermalılarda sıklıkla görülmektedir. Şekil-3 de sklerodermalı hastalarda organların tutulum yüzdeleri verilmiştir (11).

Şekil 3. Sklerodermada Organ Tutulum Yüzdeleri

Gastrointestinal sistem tutulumu Tüm olgularda > %50 Özofagus tutulumu %85
Pulmoner tutulum sScl %25 dScl >%50
Kardiyak Tutulum sScl %10 dScl >%20
Renal Tutulum sScl %2 dScl >%6-30
Kas-iskelet sistemi tutulumu 1/3-1/2 hastada belirgin %50 hastada kas güçsüzlüğü var.

Sklerodermada prognoz esas olarak cilt tutulumunun yaygınlığına bağlıdır ve bu da büyük oranda internal organ tutulumunun ciddiyeti ile koreledir. Anjiotensin converting enzim inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle renal krize bağlı mortalite oranları azalmıştır. Günümüzde artık sklerodermaya bağlı mortalite esas olarak pulmoner komplikasyonlara bağlı gelişmektedir. Eritrosit sedimentasyon hızı 25 mm/st'den fazla olan ve hemoglobini 11 g/dl altında olan sklerodermalı hastalarda da mortalitenin arttığı söylenmektedir (12).

2.2 SKLERODERMADA PULMONER TUTULUM

Gastrointestinal sistemden sonra en sık tutulan organ akciğerlerdir. Sıklıkla, prekapiller vasküler hastalığa bağlı pulmoner hipertansiyon ve interstisyel akciğer hastalığı olmak üzere iki tip tutulum izlenmektedir (4). Pek çok çalışma sklerodermaya sekonder pulmoner arteriyel hipertansiyon ve interstisyel akciğer hastalığını iki ayrı patolojik olay olarak nitelendirmiştir. Fakat pek çok hastada da bu iki süreç beraber bulunmaktadır. Yakın zamanda European League Against Rheumatism Skleroderma Trials and Research (EUSTAR) grubu tarafından yapılan, 3656 skleroderma hastasının incelendiği analizde; interstisyel akciğer hastalığının dScl'de (%53), sScl (%35) ye göre daha sık görüldüğü saptanmış. Oysa pulmoner hipertansiyon görülme oranı her iki tiptede benzer bulunmuş. (dScl%22, sScl %21). Fibrozis olmadan izole pulmoner hipertansiyon ise dScl de %26, sScl de % 45 oranında bulunmuş (13). Sonuç olarak; sınırlı tip sklerodermada genellikle izole pulmoner hipertansiyona ön planda rastlanırken, diffüz sklerodermada ise pulmoner fibrozis daha sık izlenmektedir.

İnterstisyel akciğer hastalığı sklerodermanın hem diffüz, hem de sınırlı tipinde en sık rastlanılan pulmoner tutulum tipidir. Prevelansı, tanının akciğer grafisi, tomografi ya da solunum fonksiyon testleriyle koyulmasına göre %33-90 arasında değişmektedir (14). Postmortem çalışmalarda %70 oranında akciğer fibrozisine rastlanılmaktadır. En sık rastlanan histopatolojik patern nonspesifik interstisyel pnömonidir (NSIP). Bouros ve ark. 80 sklerodermalı akciğer biyopsisini içeren bir seride %78 oranında NSIP olduğunu göstermişlerdir (5). Sklerodermada organlardaki tutulumla otoantikor salınımı arasında da

güçlü bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Scl-70 pozitifliği fibrozan alveolitin güçlü bir belirteci iken, antisentromer antikorlar ise akciğer fibrozisi için negatif, pulmoner vasküler hastalık ve pulmoner hipertansiyon için pozitif belirteçtir (5). Sklerodermada akciğerde izlenen tutulum şekilleri şekil-4 de görülmektedir.

Şekil 4. Sklerodermada Akciğer Tutulum Şekilleri

Diffüz interstisyel fibrozis	Plevral hastalık
Pulmoner hipertansiyon	Bronşektazi
Organize pnömoni	Pnömotoraks
Aspirasyon pnömonisi	Obstrüktif akciğer hastalığı
Alveoler hemoraji	Akciğer kanseri

Sklerodermada, akciğerlerde fibroblastlar tarafından artmış kollajen yapımı söz konusudur. Hastalığın erken dönemlerinde, akciğer hasarı başlamadan önce alveollerde immun ve inflamatuar hücre birikimi olmaktadır ve bu fibrotik olayın ilk basamağıdır. Sklerodermada alveolit; alveoler makrofaj, lenfosit, nötrofil ve eozinofillerin birikimiyle karakterizedir. İnflamatuar hücreler, proteolitik enzimler ve reaktif oksidanlar salgılayarak akciğer dokusunda hasarlanmaya neden olurlar ve tamir mekanizmaları uyarılır. İyileşme fibrozis ile olmaktadır. Yine ortama salınan sitokinlerin etkisiyle fibroblastlar myofibroblastlara dönüşmektedir. Akciğer fibrozisinin erken aşamaları, intersitisyumda α-aktin pozitif miyofibroblastların indüklenmesi ve düzensiz şekilli alveoler kapillerin artışıyla birlikte mikrovasküler endotelyal hücre sayısında artış ile

karakterlidir. Fibrozis, son dönem akciğer hastalığına doğru ilerledikçe myofibroblastlar ve kapiller endotelyal hücreler azalmaktadır. İnterstisyumda gelişen fibrozise bağlı alveolokapiller gaz değişim mebranı da etkilenmekte ve yeterli derecede gaz diffüzyonu olamamaktadır. Bu da diffüzyon kapasitesinde azalma ve parsiyel oksijen basıncında düşme olarak karşımıza çıkmaktadır.

Sklerodermada görülen pulmoner hipertansiyon (PHT), hipoksiye sekonder gelişen hipoksik pulmoner vasokonstriksiyona bağlı olabileceği gibi, fibrozise sekonder vasküler dolaşımın kompresyonu, vasküler yatak kaybı ve perivasküler fibrozise de bağlı gelişebilir. Sklerodermada endotelde çeşitli tetikleyicilerle hasar oluşmaktadır. Bunun sonucunda vasodilatör ve vasokonstriktörler arasındaki dengenin vasokonstriktörler yönünde bozulması da pulmoner hipertansiyon sebeplerindendir. Vasokonstriktör bir madde olan ET-1 de, alveoler inflamatuar hücrelerden salınan tümör nekrozis faktör-α (TNF-α), TGF-β ve IL-8 gibi sitokinler aracılığıyla artar. ET-1 düz kaslardaki endotelin-B (ET_B) reseptörlerine bağlanarak vasokonstriksiyona, makrofajları yine ET_B reseptörü aracılığı ile uyararak sitokin salınımına ve fibroblastlardaki endotelin-A (ET_A) ve ET_B reseptörleri aracılığıyla fibroblast proliferasyonu, kollajen depolanması ve ekstraselüler matriks (ECM) sentezinde artışa yol açar. Böylece ET-1 sklerodermada vasokonstriksiyon, profibrotik aktivite, organ fibrozisi, inflamasyon, mitogenez, remodeling, ECM artışı ve PHT gelişiminden sorumludur. Otopsi çalışmalarıyla sıklıkla küçük ve orta boy arterlerin etkilendiği gösterilmiştir (15). Vasküler obstrüksiyon değişik derecelerde mediyal musküler hipertrofi, intimal fibroelastik proliferasyon ve adventisyal fibrozise bağlıdır (16). Primer pulmoner hipertansiyon için patognomonik olduğu düşünülen pleksiform lezyonlar da sklerodermaya sekonder pulmoner hipertansiyonda görülmektedir (17). Son dönem PHT olan hastalarda adventisyal fibrozis ve insitu trombozis sıklıkla saptanır.

Solunum fonksiyon testlerinde (SFT) normal bazal değerlere sahip olan hastalarda ciddi akciğer hastalığı gelişme riski düşüktür. Karbonmonoksit diffüzyon kapasitesinde (DLCO) izole düşüklük olan hastalar yüksek riske sahiptirler ve orta-ağır derecede DLCO

düşüklüğü olanlar bir kaç yıl içerisinde pulmoner hipertansiyon tanısı alırlar (18). Chang ve arkadaşları başlangıç ekokardiyografileri (EKO) normal olan 361 sklerodermalı hastada yaptıkları çalışmalarında; %26 hastada hafif-orta, %13 hastada da ağır pulmoner hipertansiyon geliştiğini gözlemişler. Ağır pulmoner hipertansiyon görülen grupta ilk ölçülen DLCO değerinin daha düşük olduğunu saptamışlar. Hafif-orta düzeyde PHT olanlarda da, ağır PHT'a ilerleme olasılığını %17 bulmuşlar. Sklerodermada nadir rastlanan bir durum olan ağır PHT için; sınırlı sklerodermalı hastalar, hafif orta düzeyde PHT olanlar ve tanı anında 47 yaşından büyük olanlar riskli bulunmuş (19).

Hastalık başlangıcında yaşı ileri olanlarda PHT gelişme riski daha fazla olmaktadır. Amerikadan yapılan bir çalışmada PHT gelişenlerin, gelişmeyenlere göre hastalık başladığında yaşlarının 5 yaş daha büyük olduğu gösterilmiş (20). Sklerodermaya sekonder gelişen pulmoner hipertansiyonda mortalite çok yüksektir. 1 yıldaki mortalite oranları devamlı vazodilatör tedaviye rağmen % 50'lere ulaşmaktadır (21).

Başlangıçta eforla daha sonra istirahatle nefes darlığı en sık izlenen pulmoner semptomdur. Dispne pulmoner hipertansiyon, interstisyel akciğer hastalığı, reflü, özofagus dismotilitesine bağlı rekürren aspirasyonlar, bronşektazi, kriptojenik organize pnömoni ya da alveoler hemoraji gelişimine sekonder oluşabilir (22). Genellikle orta derecededir. Sklerodermanın en sık rastlanan ve en ciddi komplikasyonlarından biri olan interstisyel akciğer hastalığında nefes darlığı akciğer kompliyansında azalma ve fibrozis gelişimine bağlı gelişmektedir (2). Radyolojik olarak ciddi derecede fibrozis geliştikten sonra ortaya çıkmaktadır.

Bir diğer en sık rastlanan skleroderma akciğer tutulum şekli olan pulmoner hipertansiyonda ise damar duvarında kalınlaşma ya da vasokonstriksiyona bağlı lümende daralma meydana gelmekte yani pulmoner arteriyel alanda daralma olmaktadır. Bu da pulmoner vasküler rezistans ve pulmoner arter basıncında artmaya yol açar. Sağ ventrikülden akciğerlere pompalanan kan miktarı azalır ve sağ ventrikülün afterloadunda artış olmasıyla sağ ventrikül dilate olur. Vasküler rezistans artışına bağlı septumda

meydana gelen parodoks hareket, sol ventrikülün diyastolde doluşunu bozar ve kardiyak outputun azalmasına neden olur. Kardiyak outputtaki bu düşüklük özellikle egzersizde senkop ile sonuçlanır. Sağ koroner arterlerde egzersiz ile perfüzyon basınç gradiyentinde azalma meydana gelmesi ise iskemi gelişimine yol açar. Hipertrofiye olmuş sağ kalbin iskemisiyle hastalarda göğüs ağrısı gelişmektedir. Kardiyak outputta düşme, pulmoner vasküler yatakta meydana gelen daralma ve sağ ventrikül iskemisi pulmoner hipertansiyonda gelişen egzersiz dispnesinden sorumludurlar. İlerleyici pulmoner vasküler hastalık sağ kalbin dilatasyonuna, yetmezliğine ve triküspit kaçağına neden olur.

Her iki pulmoner tutulum şeklinde de en sık rastlanan semptomlar progresif dispne, egzersiz kapasitesinde azalma ve yorgunluktur. Bu semptomlar sıklıkla akciğer tutulumuna işaret etse de, sklerodermanın diğer bulguları olan artrit ve fibromiyaljiye ya da toplumumuzda yaygın olarak görülen sedanter yaşam tarzına bağlı kondisyonsuz olmaya da bağlı olabilir, yani nonspesifiktirler ve tüm sklerodermalı hastalarda genel olarak bulunabilir ve tanıda yanılmaya yol açabilirler. Kuru öksürük, göğüs ağrısı, senkop ve hemoptizi de akciğer tutulumuna bağlı görülen diğer semptomlar arasındadır (22).

Hastaların fizik muayene bulguları da akciğer tutulumu açısından ipuçları taşır. Triküspit yetmezlik üfürümü, parasternal lift, P_2 de sertleşme pulmoner hipertansiyonu düşündüren bulgular olarak karşımıza çıkarken; bibaziller raller ise interstisyel tutulumun en sık muayene bulgusudur. Kor pulmonale gelişmesi halinde ise hepatomegali, pretibiyal ödem ve boyun venöz dolgunluğu gibi yetmezlik bulguları saptanabilir (21). Fakat unutmamak gerekir ki, fiziksel olarak inaktif hastalarda semptomlar olmayabilir ve bu kardiyopulmoner bir hastalığın varlığını dışlatmaz. Ayrıca fizik muayenin normal olması da, interstisyel tutulum ya da pulmoner hipertansiyon olmadığı anlamına gelmez. Bu nedenle tüm sklerodermalı hastalar, semptom veya pozitif muayene bulgusu olsun ya da olmasın akciğer tutulumu açısından radyolojik, ekokardiyografik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmelidirler (4). Şekil-5 de skleroderma akciğer tutulumu tanı ve takibinde kullanılan testler listelenmiştir.

Şekil 5. Skleroderma Akciğer Tutulumunda Takipte Kullanılan Testler (4)

Yapılması önerilen testler (yıllık)	**Opsiyonel testler**
Solunum fonksiyon testleri	Arter kan gazları
Yüksek rezolusyonlu toraks tomografisi	Bronkoalveoler lavaj
Elektrokardiyografi	Sağ kalp kateterizasyonu
Ekokardiyografi	6-Dakika yürüme testi

Sklerodermada prognoz visseral hastalığın yaygınlığına bağlıdır. Akciğer tutulumu, prognozu ciddi anlamda kötüleştirmektedir. 5 yıllık sağ kalım akciğer tutulumu olanlarda %38-45 arasında değişmektedir. Yapılan çalışmalarda dScl' de prognozun, sScl'ye göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı ile birlikte PHT görülen dScl hastalarda PHT, interstisyel akciğer hastalığından bağımsız olarak sağ kalımı etkileyen ana prognostik faktördür (23). Chang ve arkadaşlarının çalışmasında izole interstisyel akciğer hastalığı ile giden sklerodermalı hastalarda sağ kalım iyi bulunmuştur. Mukerjee ve arkadaşlarının çalışmasında da interstisyel akciğer hastalığının sklerodermada bir mortalite faktörü olmadığı gösterilmiştir (24). İzole pulmoner hipertansiyon ise skleroderma akciğer tutulumunda en kötü prognoza sahiptir.

2.2.1. SKLERODERMA AKCİĞER TUTULUMUNDA RADYOLOJİK BULGULAR

Konnektif doku hastalıkları içerisinde en fazla pulmoner parankim tutulumu olan hastalık sklerodermadır. %25-65 hastada radyolojik olarak parankim tutulumu izlenmektedir, fakat posteroanterior (PA) akciğer grafisi erken hastalığı saptamada duyarlı değildir. Çoğu zaman normal bulunmaktadır. Harrison ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada pulmoner tutulumu olan ve PA akciğer grafisi normal olan hastaların %44'ünde yüksek rezolüsyonlu tomografide (YRBT) patolojik bulgular saptanmıştır (2).

Akciğer grafisinde en sık rastlanan bulgu simetrik, alt zonlarda belirgin retiküler veya retikülonodüler opasitelerdir ve interstisyel tutuluma işaret eder. Zamanla bu opasiteler akciğerin alt 2/3'ünü kaplar fakat apeksler genellikle korunur. Pulmoner vasküler hastalık ise sağ ventrikülde genişleme, pulmoner konusda belirginleşme ile kendini belli eder (2).

YRBT akciğer parankimini görüntülemede oldukça başarılı bir yöntemdir. İnterstisyel tutulumun erken bulgularını %90-100 olasılıkla yakalamaktadır (4). Şekil-6'da skleroderma akciğer tutulumunda YRBT bulguları verilmiştir (2, 4, 25)

Şekil 6. Skleroderma Akciğer Tutulumunda YRBT bulguları

Buzlu cam dansitesi	Parankimal bantlar
Retiküler lineer opasiteler	Balpeteği
Septal kalınlaşmalar	Traksiyonel bronşektaziler
Septal/subplevral çizgilenmeler	Subplevral kistler
Parankimal nodüller	

Buzlu cam görünümü hastalığın erken dönemine, inflamasyon ve alveolite işaret ederken; ilerlemiş hastalıkta traksiyonel bronşektazi ve bal peteği gibi yapısal değişiklikler görülmektedir (22). Dolayısıyla YRBT'de balpeteği saptanan hastalarda buzlu cam bulunanlara göre prognoz daha kötü olmaktadır (26). Desai ve arkadaşlarına göre skleroderma akciğer tutulumunda YRBT bulguları idyopatik pulmoner fibrozise (IPF) göre belirgin şekilde farklıdır. Skleroderma akciğer tutulumu IPF'ye göre daha sınırlıdır ve çok büyük oranda buzlu cam alanları ile karakterlidir. Bu hastalarda YRBT bulguları idyopatik NSIP'li hastaların YRBT bulgularına benzemektedir (27). Launay ve arkadaşları da, sklerodermaya sekonder fibrozan alveolit gelişen hastalarda başlangıçta ve takipte YRBT çekmişler ve başlangıç YRBT'leri normal olan hastalarda uzun dönemde prognozun daha iyi olduğunu göstermişler. Başlangıçta YRBT'leri anormal olan hastalarda ise, takipte buzlu cam alanlarının büyük ölçüde balpeteği ve traksiyon bronşektazileri ile yer değiştirdiğini saptamışlar. Buzlu cam opasitelerinin skleroderma akciğer fibrozisinde ilk basamak olduğunu ve bu aşamada bile tedavinin tartışılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (28).

YRBT'deki bulgular kadar bu bulguların yaygınlığı da değerlendirmede önemlidir. Warrick ve arkadaşları sistemik skleroziste YRBT bulgularının tipine ve yaygınlığına göre bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Buna göre buzlucam: 1 puan, plevral düzensizlik: 2 puan, septal /subplevral çizgilenme: 3 puan, balpeteği: 4 puan, subplevral kistler: 5 puan olarak değerlendirilmiş. Her hasta için hastalığın ciddiyet skoru bu puanlar toplanarak hesaplanmış. Hastalığın yaygınlığı ise tutulan bronkopulmoner segment sayısına göre belirlenmiş. Buna göre 1-3 bronkopulmoner segment tutulumu: 1puan, 4-9 segment: 2 puan, 9'dan fazla segment tutulumuda 3 puan olarak skorlanmış. Hastalığın ciddiyet ve yaygınlık skorlarının toplanmasıyla total YRBT skoru hesaplanmış. 0-30 puan arasında değişmekte olan bu skorda puanın yükselmesi YRBT'deki tutulumun ağırlığıda artışa işaret etmektedir (29, 30). Diot ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da YRBT skoru ile pulmoner fonksiyon testleri arasında anlamlı korelasyon saptanmış. Skleroderma akciğer tutulumunda YRBT skorunun, yalnızca parankimdeki lezyonların yaygınlığını göstermekle kalmayıp, aynı zamanda bu lezyonların solunum fonksiyon testleri üzerine etkisini de yansıttığını göstermişlerdir (25).

2.2.2. SKLERODERMA AKCİĞER TUTULUMUNDA SOLUNUM FONKSİYON TESTLERİ VE ARTERİYEL KAN GAZLARI

Solunum fonksiyon testleri akciğer tutulumunu saptamada en duyarlı testlerdir. Radyolojik olarak normal olgularda bile, pulmoner bozulmayı erken dönemde ortaya koyabilmektedir (31). SFT'deki parametrelerin normal değerleri şekil-7 de görüldüğü gibidir.

Şekil 7. Solunum Fonksiyon Testlerinde Normal Değerler

% ZEV1 ≥ %80	% ZEA25-75 ≥%60
% ZVK ≥ %80	% DLCO ≥80
% ZEV1/ZVK ≥%70	% DLCO/VA ≥%80

Sklerodermada SFT'deki kötüleşme belirgin değişkenlik göstermektedir. Yavaş ilerleyen hastalıkta sabit kalabildiği gibi hızla progresyon gösteren durumlarda zorlu vital kapasite (ZVK) ve DLCO'da belirgin düşüşler olmaktadır (32). Erkek cinsiyet, siyah ırk, Scl-70 pozitifliği, Raynaud fenomeninin şiddetli olması daha fazla pulmoner fonksiyonel azalmaya yol açmaktadır (32). Solunum fonksiyon bozuklukları prognozu da olumsuz etkilemektedir.

En sık restriktif solunum paterni görülmektedir. Total akciğer kapasitesi, vital kapasite ve ZVK azalmaktadır. Statik akciğer kompliyasının ZVK'ya göre daha sık düşme gösterdiği ve restriktif akciğer hastalığını saptamada daha duyarlı olduğu söylenmesine rağmen skleroderma takibinde çok sık kullanılan bir parametre değildir (33). Bazı çalışmalarda bazal ZVK'nın pulmoner fonksiyonel kaybın güçlü bir göstergesi olduğu söylenmektedir. Plastiras ve arkadaşları da 240 sklerodermalı hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarının sonucunda, hastalık başlangıcında ilk üç yıl içerisinde ölçülen ZVK'nın sklerodermada pulmoner

fonksiyonel bozulmanın bağımsız bir belirteci olduğunu göstermişlerdir. Buna göre ilk değerlendirmede SFT'si normal olan hastalar büyük bir pulmoner fonksiyonel bozulma için düşük risk taşırlar (32). ZVK'da ki düşme arttıkça hastalık prognozu kötüleşmektedir (4).

Sklerodermalı hastalarda SFT'de görülen bir diğer bulgu da, DLCO'daki azalmadır. Skleroderma akciğer tutulumunda en erken bozulan solunum fonksiyon testi parametresidir (2, 4, 22, 33). Bir yılın altındaki hastalık süresinde bile azalma göstermektedir. Stupi, Steen ve Medsger yaptıkları çalışmalarda, PHT'u olan sScl'lı hastaların %15-30'unda, PHT tanısından 1-9 yıl önce DLCO'da azalma meydana geldiğini göstermişlerdir (18,23). DLCO, sklerodermalı hastalarda pulmoner hipertansiyon tanısından yıllar önce azalmaya başladığı gibi, interstisyel tutulumun da en erken fonksiyonel belirtecidir. Alveoler septalarda kalınlaşma ve vasküler obliterasyona bağlı olarak düşmektedir. Pulmoner hipertansiyonda hastalığın ağırlığı ile DLCO'daki azalma korele iken, interstisyel akciğer hastalığında ise DLCO'daki düşme YRBT'de hastalığın yaygınlığını yansıtır (22). Pulmoner hipertansiyonun ağırlığını yansıtan DLCO, PHT ile birlikte olan interstisyel akciğer hastalığında, PHT olmayan interstisyel akciğer hastalığına göre belirgin olarak düşük ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (23). DLCO sklerodermada yaşam süresinde önemli bir prognostik belirleyicidir. DLCO beklenenin %40'ının altında ise 5 yıllık survey %9 iken %40'ın üzerinde ise bu oran %75'e kadar yükselebilmektedir.

İnterstisyel hastalık ve buna sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon ve izole pulmoner hipertansiyon ayrımında %ZVK/%DLCO kullanılabilir. Bilindiği üzere interstisyel akciğer hastalığında, ZVK ve DLCO'da orantılı bir azalma olmaktadır. Dolayısıyla saf fibrotik hastalığı olan ve buna sekonder pulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda %ZVK/%DLCO oranı yaklaşık 1 olmakta ve 1.4'ü geçmemektedir. İzole pulmoner hipertansiyon olan hastalarda ise DLCO'daki düşme çok daha belirgin olmaktadır ve %ZVK/%DLCO oranı 1.8'den büyük olmaktadır. Hem fibrosis hem vaskülopati aynı anda bulunuyorsa o zaman oran 1.4 ile 1.8 arasında yer alır (4,34). Trad ve arkadaşları çalışmalarında, %ZVK/%DLCO oranının 2'den büyük olduğu zaman PHT varlığı ile kuvvetli korele olduğunu ve dScl'de mortalite artışına işaret ettiğini göstermişlerdir. Steen ve arkadaşları oranın 1.4'den büyük olmasının izole PHT gelişiminin mükemmel bir belirteci olduğunu söylerken, Seibold ve

arkadaşları ise %ZVK/%DLCO oranının 1.8'den büyük olmasının sklerodermada ölümün güçlü bir belirteci olduğunu belirtmişlerdir.

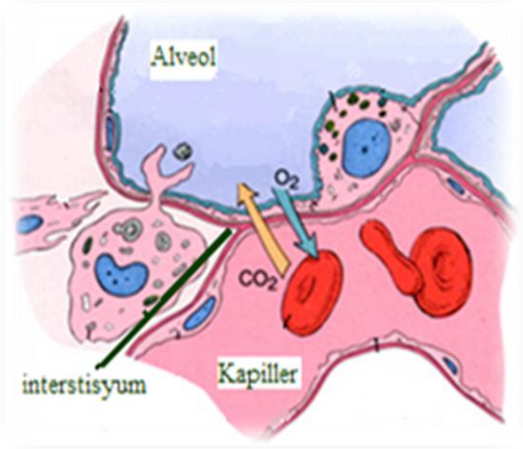
Sklerodermalı hastalarda obstrüktif solunum paterni de olabilmektedir. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)'a göre %ZEV1/ZVK'nın %70'in altında olması durumunda obstrüksiyondan bahsedilir. Peribronşioler inflamasyon ve fibrozise sekonder gelişmektedir. Geç dönemde görülebilen ve sık rastlanmayan bir bulgudur (35). DLCO'da düşme ile birlikte obstrüksiyon olması kötü prognoz göstergesidir. Hava yollarında obstrüksiyon gelişmesi için sigara içimi önemli bir patojenik faktördür. Steen ve arkadaşları sklerodermalı sigara içen hastaların %28'inde, sigara içmeyenlerin ise %12'sinde obstrüktif akciğer hastalığı geliştiğini göstermişlerdir (36).

Sklerodermada küçük hava yolları hastalığı (KHYH) gelişimi ile ilgili literatürde çelişkili bilgiler bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar akciğer tutulumunun küçük hava yollarından başladığını ve bu nedenle KHYH prevelansının yüksek olduğunu iddia etmektedir. Diğer yandan bazı yazarlar ise, sklerodermada KHYH'nın altta yatan hastalıktan tamamen bağımsız olduğunu ve sigara içimi ile ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kostopoulos ve arkadaşları tarafından yapılan sklerodermalı hastalarda KHYH'nı inceleyen çalışma sonucunda da KHYH'nın skleroderma için karakteristik bir bulgu olmadığı ve skleroderma akciğer tutulumunun şiddeti ile korele olmadığı gösterilmiştir (35).

Daha öncede belirtildiği gibi skleroderma iç organların bağ dokularında fibrozis, vasküler obliterasyon ve ekstraselüler matriks sentezinde artış ve depolanması ile karakterlidir. Akciğerlerin interstisyumunda aşırı ekstraselüler matriks ve kollajen birikimine bağlı olarak kalınlaşma ve fonksiyonunda bozulma meydana gelmektedir. İnterstisyum epitel ve endotelyal bazal membranlar arasında kalan alanı kaplamaktadır. Gaz değişiminin yapıldığı bu bölgedeki interstisyumun kalınlaşması ile alveolokapiller membrandan oksijen (O_2) ve karbondioksitin (CO_2) geçişi etkilenir. Alveollerden kana geçen oksijen miktarı azalır ve parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO_2) düşer. Alveoloarteriyel oksijen gradiyenti artar. PaO_2, arteriyel oksijen satürasyonunu (SaO_2)'yi belirleyen ana etmendir (37). PaO_2 de meydana gelen düşme SaO_2 de azalmaya neden olur. İlerleyen dönemde CO_2'nin alveollere

geçişinin azalmasıyla hiperkapni de tabloya eklenebilir. Arter kan gazlarında (AKG) görülen bu bozulma interstisyel değişikliğin dışında, vasküler oklüzyona sekonder de olabilir.

Şekil 8. Alveolokapiller Membran

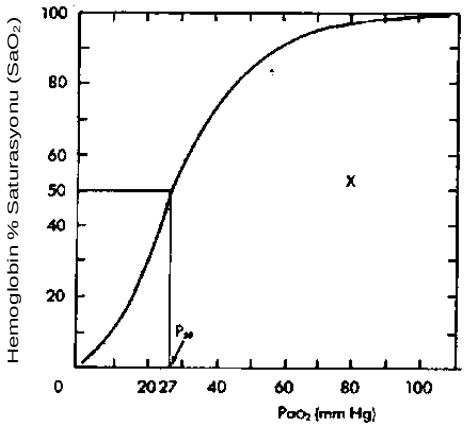


Arteriyel hipoksemi PaO_2'nin 80 mmHg'nın altına düşmesi olarak tanımlanır. Hipoksemik solunum yetmezliği ise PaO_2'nin 60 mmHg altında olmasıdır.

- 60-80 mmHg hafif dereceli
- 40-60 mmHg orta dereceli
- < 40 mmHg ileri dereceli hipoksemi olarak tanımlanır.

Oksihemoglobin disosiasyon eğrisinden de anlaşılacağı üzere SaO_2 %90 altına düştüğünde PaO_2'i solunum yetmezliği olarak tanımlanan 60 mmHg altına inebilmektedir (37). Bu nedenle SaO_2 ile takibi yapılan hastalarda 90 ve altı değerlerde mutlaka AKG çalışılması önerilmektedir. Ayrıca sklerodermalı hastalarda parmak perfüzyonunun düşük olması SaO_2'nin hatalı ölçülmesine yol açabilir bu açıdan dikkatli olunmalıdır.

Şekil 9. Oksihemoglobin Disosiasyon Eğrisi



2.2.3. SKLERODERMA AKCİĞER TUTULUMUNDA ALTI DAKİKA YÜRÜME TESTİNİN YERİ

Altı dakika yürüme testi (6DYT), ATS uzlaşı raporlarına göre belirlenmiş standartlar doğrultusunda yapılan, hastaların fonksiyonel kapasitelerini ve günlük aktivite seviyelerini yansıtan bir submaksimal egzersiz testidir. 30 metre uzunluğundaki düz bir koridorda hastanın oda havasında altı dakika süre ile tempolu bir şekilde yürümesi istenmektedir. Testten önce ve sonra hastaların oksijen satürasyonlarına bakılmakta ve Borg dispne indeksleri değerlendirilmektedir (38).

Altı dakika yürüme testi için optimal referans değerler henüz belirlenmemiştir. Bu konu ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. 6DYT ırk, yaş, cinsiyet, boy, kilo, testin yapıldığı koridorun uzunluğu ve hastanın motivasyonundan etkilenmektedir. Dolayısıyla çalışmaların sonucunda elde edilen normal yürüme mesafesi değerleri de farklı farklı olmaktadır (39). Örneğin Enright ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı popülasyonda kadınlar için ortalama yürüme mesafesi yaklaşık olarak 500 m, erkekler için ise 580 m bulunmuş (40). Troosters ve arkadaşları ise 51 sağlıklı yaşlı vakada yaptıkları çalışmalarında, ortalama

yürüme mesafesini 630 m olarak rapor etmişlerdir (41). 6DYT için referans değer belirlenebilmesi için standart prosedürlerin kullanıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6DYT primer pulmoner hipertansiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinde geçerli bir egzersiz testi olup, sklerodermaya sekonder gelişen pulmoner hipertansiyondaki kullanım alanı da gün geçtikçe artmaktadır (38). Villalba ve arkadaşları altı dakika boyunca 400 m'nin altında yürüyenlerde, egzersiz kapasitesinin düşük olduğunu ve bu hastalarda mortalitenin arttığını göstermiştir (42). Yine aynı çalışmada 6DYT ile PA akciğer grafisindeki fibrozis arasında ilişki saptanırken, PA grafiden daha duyarlı olduğu gösterilmiş olan YRBT bulguları ile yürüme testi arasında herhangi bir bağlantı bulunamamış.

6DYT esnasında %4'den fazla desatürasyon mortalite artışı ile ilişkilendirilmektedir (42, 43, 44). Lama ve arkadaşları Olağan Interstisyel Pnömoni veya NSIP olan hastalardan 6DYT'de desatüre olanlarda, mortalitenin 4 kat arttığını göstermişlerdir (44). Yine başka bir çalışmada egzersiz sırasında gelişen desatürasyonun, sağ kalımla kuvvetli korelasyon gösterdiği raporlanmıştır. Yani 6DYT'de yürünen mesafe kadar satürasyondaki düşme de sağ kalımda önemlidir. 6DYT ile pulmoner arter basıncı (PAB) ve New York Heart Assosication (NYHA) fonksiyonel sınıfı arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiş, fakat bunun aksine Buch ve arkadaşları tarafından sklerodermaya sekonder interstisyel akciğer hastalığı olan olgularda yapılan geniş bir kohort çalışmasında, 6DYT'nin ZVK, DLCO ve Borg dispne indeksi ile korele olmadığı saptanmıştır (38). Bu durum 6DYT'nin interstisyel akciğer hastalığı ile giden sklerodermalı hastalarda uygun bir test olmadığını düşündürmüş. Fakat son yıllarda bu konuda yapılan çalışmalar 6DYT'nin skleroderma akciğer tutulumunda hem PHT hem de interstisyel akciğer hastalığı ile giden tipinde geçerli olduğunu göstermiştir (4).

Borg dispne indeksi hastaların nefes darlığı yakınmasının ağırlığını ölçen subjektif bir testtir. Hastalara yürüme öncesi ve sonrasında 0-10 arasında numaralandırılmış skaladan nefes darlığı durumlarını tanımlamaları istenir. Buna göre hastaların 6DYT öncesi ve sonrası dispne durumları değerlendirilir. Borg dispne skalası aşağıda görüldüğü gibidir (şekil-10).

Şekil 10. Borg Dispne Skalası

0: Hiç nefes darlığı yok	**5:** Şiddetli
0,5: Çok çok hafif	**6:**
1: Çok hafif	**7:** Çok Şiddetli
2: Hafif	**8:**
3: Orta	**9:** Çok çok şiddetli
4: Biraz şiddetli	**10:** Maksimal

2.2.4. SKLERODERMADA PULMONER HİPERTANSİYON VE EKOKARDİYOGRAFİ

Pulmoner hipertansiyon, pulmoner dolaşımın arteriyel kısmında anormal basınç artışı ile karakterlidir. Ortalama PAB'ın istirahatte >25 mmHg, egzersizde >30 mmHg olması şeklinde tanımlanır (45-49). Konnektif doku hastalıklarına sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon en son 2003 yılında gözden geçirilen Evian klasifikasyonuna göre pulmoner arteriyel hipertansiyon ana başlığı altında yer almaktadır (şekil-11).

Şekil 11. Pulmoner Hipertansiyonun Klinik Sınıflandırması 2003 Venedik (50)

1.Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH)

1.1. İdyopatik(IPAH)

1.2. Familyal(FPAH)

1.3. İlişkili

1.3.1. *Konnektif Doku Hastalıkları*

1.3.2. Konjenital sistemik pulmoner şantlar

1.3.3. Portal Hipertansiyon

1.3.4. HIV Enfeksiyonu

1.3.5. İlaçlar ve Toksinler

1.3.6. Diğer (tiroid bozuklukları, glikojen depo hastalığı, Gaucher's hastalığı, herediter hemorajik telenjektazi, hemoglobinopati, myeloproliferatif hastalıklar, splenektomi)

1.4. Venöz ya da kapiller tutulumla ilişkili

1.4.1. Pulmoner veno-oklusif hastalık (PVOH)

1.4.2. Pulmoner kapiller hemanjiomatozis (PKH)

1.5. Yeni doğanın persistan pulmoner hipertansiyonu

2. Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon

3. Solunum sistemi hastalığı ya da hipoksemiye bağlı pulmoner hipertansiyon

4. Kronik trombotik ya da embolik hastalığa sekonder pulmoner hipertansiyon

5. Diğer

Kullanılan metoda ve PAB için alınan eşik değerine bağlı olarak, sklerodermada pulmoner hipertansiyon %5-50 oranında saptanmaktadır (51). Sklerodermada pulmoner hipertansiyon prevelansını inceleyen çalışmaların çoğunluğunda doppler ekokardiyografi kullanılmıştır. Sağ kalp kateterizasyonu ile PAB'ın hesaplandığı çalışmalarda, EKO ile ölçülene göre PHT prevelansı düşük saptanmaktadır (%5-12). Sağ kalp kateterizasyonu PHT'u saptamada daha güvenilir bir yöntem olmasına rağmen, genellikle semptomatik olgulara kateter yapılması nedeniyle bu yolla elde edilen veriler PHT prevelansının daha düşük çıkmasına yol açabilir.

Pulmoner hipertansiyon tanısında altın standart her zaman sağ kalp kataterizayonu olmuştur. Buna göre normal PAB değerleri aşağıdaki gibidir:

- Diyastolik PAB: 6-10 mmHg
- Sistolik PAB: 18-25 mmHg
- Ortalama PAB: 12-16 mmHg

Ekokardiyografi PHT tanısında ve altta yatan kalp hastalığını dışlamada en faydalı noninvaziv testtir. Ekokardiyografi ile pulmoner arter sistolik basıncı (sPAB) hesaplanmaktadır. sPAB pulmoner akımda bir tıkanıklık yoksa eğer sağ ventrikül sistolik basıncına eşittir. Sağ ventrikül sistolik basıncı (SVSB) , sistolik triküspit akım hızı (h) ve tahmini sağ atriyal basıncın (SAB) formüle koyulmasıyla hesaplanmaktadır:

$$SVSB = 4\,h^2 + SAB.$$

Sağ atriyal basınç, vena kavanın özelliklerine göre ya da juguler venöz gerime göre standart ya da tahmini bir değer olabilir (50). Triküspit yetmezlik akımı pulmoner hipertansiyon hastalarının çoğunluğunda saptanmaktadır (%74). sPAB %59-72 hastada bu yol kullanılarak hesaplanır (45). Yapılan çalışmalar, doppler eko ile sağ kalp kataterizasyonunun sPAB'ın tahmininde iyi korele olduğunu göstermiştir (46,47). Duyarlılık %79-100, özgüllük ise %60-98 oranında değişmektedir (52).

Sağlıklı kontrollerde SVSB iyi tanımlanmıştır. Bu konuda en fazla kaynak gösterilen geniş bir çalışma olan McQuillan ve arkadaşlarının çalışmasında yaşları 1-89 arasında değişen 15,579 sağlıklı kadın ve erkekten oluşan bir popülasyonda SVSB 28,3 ± 4,9 mmHg (15-57 mmHg) olarak bulunmuştur. SVSB yaş ve vücut kitle indeksinin artmasıyla artmaktadır. Bu da yaşlı ve obez hastalarda yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir denilmektedir (53). McQuillan ve arkadaşlarının verilerini takiben, European Society of Cardiology'nin en son yayınlanan pulmoner hipertansiyon tanı ve tedavi kılavuzuna göre hafif dereceli pulmoner hipertansiyon, sPAB'ın yaklaşık olarak 36-50 mmHg (normal sağ atrium basıncı 5 mmHg olduğu varsayılarak) ya da istirahat triküspit kaçak akım hızının 2.8-3.4 m/s olması şeklinde tanımlanır (50). Bu tanıma rağmen yine de yanlış pozitif sonuçlar olasıdır. Bu nedenle semptomatik olan yani NYHA II-III olan hastalarda sağ kalp kateterizasyonu ile doğrulama önerilmektedir. Asemptomatik NYHA sınıf I hastalarda ise 6 ayda bir ekokardiyografi kontrolleri yapılmalıdır (50).

Denton ve arkadaşları 33 sklerodermalı hastada yaptıkları çalışmanın sonucunda, ekokardiyografiyi %90 duyarlı, %75 özgül bulmuşlardır (54). sPAB için alınan cut off değer azaldıkça testin duyarlılığı artmakta, yükseltildikçe ise özgüllüğü artmaktadır. Mujerkee ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, sPAB ≥ 35 aldıklarında duyarlılık %75, özgüllük %66 saptanmıştır. Mac Gregor ve arkadaşlarına göre, sklerodermalı hastalarda tek bir ekokardiyografik ölçümde sPAB > 30 mmHg bulunması, 20 ay içerisinde mortalitede %20 artış olacağını göstermektedir (55). sPAB> 30 mmHg olan olgularda aynı zamanda 6DYT'inde yürünen mesafede düşüklük ve desatürasyon yüzdesi ile de kuvvetli korelasyon gösterilmiştir. Pek çok çalışmada sPAB> 40 mmHg PHT kabul edilmekte ve böylece yanlış tanı olasılığı dışlanmaktadır, fakat sPAB< 40mmHg olan pekçok olguda da PHT kateterle tespit edilmektedir.

Hesselstrand ve arkadaşları, sklerodermada interstisyel akciğer hastalığı bulunmasının PHT gelişme olasılığını arttırdığını bulmuşlar. İnterstisyel akciğer hastalığı ile birlikte olan ya da olmayan PHT hastaları arasında ise, PHT gelişme oranı açısından fark bulunmamış (56). İnterstisyel akciğer hastalığı ile birlikte PHT olan hastalarda, izole PHT olan gruba göre, PHT daha erken dönemde görülmektedir (21). İnterstisyel akciğer hastalarında, ya hipoksiye

sekonder PHT gelişmekte ya da fibrozis derecesinin oranından bağımsız olarak vaskülopatiye bağlı PHT gelişmektedir. İlk grupta belirgin ZVK düşüklüğü izlenirken, ikinci grupta ZVK normal sınırlar içerisindedir. Hipoksiye sekonder PHT görülen hastalarda, kronik obstrüktif akciğer hastalığına (KOAH) sekonder PHT da olduğu gibi PAB çok yüksek değildir. Bu da belirgin restriktif paterni olan interstisyel akciğer hastalığı ile seyreden grupta, izole PHT olan gruba göre PAB'ın neden daha düşük olduğunu açıklamaktadır.

Kronik hipoksiye bağlı olarak hastalarda hipoksik pulmoner vazokonstriksiyon gelişmekte ve pulmoner vasküler rezistansda artış olmaktadır. Pulmoner damarlarda hipoksi ile görülen bu vasokonstriksiyonun oksijen tedavisiyle geri döndürülebildiği KOAH'lı hastalarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. Morgan ve arkadaşları da çalışmalarında sklerodermaya sekonder PHT'da pulmoner vasküler rezistans (PVR) artışının yüksek akımlı oksijen tedavisiyle belirgin bir biçimde gerilediğini göstermişlerdir (57).

Plastiras ve arkadaşları da çalışmalarında cilt bulguları gelişmeden en az 3 yıl önce başlayan Raynaud fenomeni olan, yüksek rezolüsyonlu tomografide fibrozis bulunan ve zorlu vital kapasitesi azalmış sklerodermalı hastalarda pulmoner hipertansiyon gelişme riskinin yüksek olduğunu söylemişler ve bu hastaların daha yakın takipte tutulmasını önermişlerdir. Bu hastaların yakın takibi ile PHT'nun erken dönemde yakalanabileceği ifade edilmektedir (51). Launay ve arkadaşlarının çalışmasında ise interstisyel akciğer hastalığı olanlarda düşük PaO2'nin PHT ile ilişkili tek bağımsız faktör olduğu bulunmuştur.

İngiltereden yapılmış olan bir çalışmada ise; geç başlangıçlı sklerodermada, PHT'nun %74 oranında hızlı seyir gösterdiği bulunmuş. İleri yaş ile artmış PHT arasındaki ilişki tam olarak açık olmamakla beraber, yaşın artmasıyla azalan endotelin salınımına, artan oksijen radikallerine bağlı endotelde meydana gelen spontan hasara, ya da immünreaktivitede artma ile otoantikor üretiminde artışa bağlı olabileceği düşünülmektedir (58).

Pulmoner hipertansiyon ekokardiyografi ile ölçüldüğünde:

- s PAB 35-45 mmHg hafif PHT
- s PAB 46-55 mmHg orta PHT
- s PAB ≥ 56 mmHg ciddi PHT olarak da sınıflandırılmaktadır (19).

Pulmoner arter basıncı ve hastalığın ağırlığı tam olarak korele değildir. Hastalığın şiddeti fonksiyonel değerlendirme ile daha doğru bir şekilde ortaya koyulmaktadır. Bu nedenle pulmoner hipertansiyon tanısı koyulduğunda hastalar mutlaka fonksiyonel olarak sınıflandırılmalıdırlar. Hastaların fonksiyonel olarak sınıflandırılmaları hastalığın progresyonunun takibinde ve tedaviye yanıtı değerlendirmede de önem arz etmektedir. New York Heart Association (NYHA) dispne derecelendirmesi, dünya sağlık örgütü (DSÖ-WHO) tarafından semptomların ağırlığına göre pulmoner hipertansiyonu kategorize edebilmek için modifiye edilmiştir (49). Buna göre hastalar fonksiyonel durumlarına göre 4 gruba ayrılırlar (şekil-12,13) (59).

Şekil 12. NYHA fonksiyonel sınıflandırması

SINIF I	Olağan fiziksel aktivitede semptom yoktur
SINIF II	Olağan fiziksel aktivite ile semptomların bulunuşu ve aktivitenin hafif kısıtlanması
SINIF III	Olağandan daha az aktivite ile semptomların bulunuşu ve belirgin aktivite kısıtlanması
SINIF IV	Aktivite olmadan, istirahatte semptomların bulunuşu

Şekil 13. DSÖ (WHO) Fonksiyonel sınıflaması

SINIF I	Fiziksel kısıtlanma yok. Günlük sıradan fiziksel aktiviteler dispne, göğüs ağrısı, baygınlık ya da yorgunluğa yol açmaz
SINIF II	Fiziksel aktivitede minimal kısıtlanma olan hastalardır. İstirahatte rahattırlar. Günlük sıradan fiziksel aktiviteler dispne, göğüs ağrısı, baygınlık ya da yorgunluğa yol açmaktadır
SINIF III	Fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma olan hastalardır. İstirahatte rahattırlar. Günlük sıradan fiziksel aktivitelerden daha azı bile dispne, göğüs ağrısı, baygınlık ya da yorgunluğa yol açmaktadır.
SINIF IV	Semptomsuz hiç bir fiziksel aktivite yapamazlar. Sağ kalp yetmezlik bulguları vardır. İstirahatte bile nefes darlığı ve yorgunluk hissederler.

Sklerodermaya sekonder pulmoner hipertansiyon çoğu hastada asemptomatiktir. %15'den biraz fazla skleroderma hastasında klinik olarak belirgin pulmoner hipertansiyon görülmektedir (7). PHT tanısı aldıktan sonra sklerodermalı hastalarda ortalama sağkalım belirgin ölçüde azalmakta 1.5-2 yıla kadar düşmektedir. Nadiren tanıdan sonra 5 yıl yaşayan hastalar bildirilmiştir (22). Kawut ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada primer pulmoner hipertansiyon (n:33) olarak başlayan pulmoner hipertansiyona göre sklerodermaya sekonder başlayan PHT (n:22) da prognoz çok daha kötü bulunmuştur. Primer pulmoner hipertansiyonda 2 yıllık sağkalım oranı %75 (15 hasta sağ kalmış) iken, sklerodermaya sekonder PHT'da bu oran %20 (sadece 3 hasta sağ kalmış) bulunmuştur (60).

Primer pulmoner hipertansiyon ve sklerodermaya sekonder pulmoner hipertansiyonun karşılaştırıldığı büyük çalışmalardan biri olan Fischer ve arkadaşlarının çalışmasında da sklerodermaya sekoder pulmoner hipertansiyonda prognozun daha kötü olduğu ve ölümün

primer pulmoner hipertansiyon grubuna göre 4 kat daha sık izlendiği gösterilmiştir (61). Primer pulmoner hipertansiyon hastalarına göre daha düşük PAB'a sahip olmalarına rağmen, sklerodermaya sekonder pulmoner hipertansiyon olan hastalarda kardiyak fonksiyon benzer ölçüde azalmış, bu da artan pulmoner vasküler rezistansa adaptasyon kapasitesinin sklerodermaya sekonder pulmoner hipertansiyon vakalarında azaldığını düşündürmüştür. Bu adaptasyon bozukluğunun nedeni tam olarak belli olmamakla birlikte, sklerodermalı hastalarda endomyokardiyal biyopside de gösterilen inflamasyon ve skar oluşumuna bağlı olabileceği düşünülmektedir (62). İlerlemiş PHT da, ortalama PAB kardiyak outputta düşmeye bağlı olarak azalmaktadır. Dolayısıyla primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarla karşılaştırıldığında, sklerodermaya sekonder PHT'u olan hastalardaki ortalama PAB'ın düşük olmasının, ilerlemiş sağ kalp yetmezliğine bağlı olduğu söylenebilir (61).

Sklerodermalı hastalarda saptanan bir diğer ekokardiyografi bulgusu da perikard sıvısıdır. PHT varlığından bağımsız olarak, kötü prognoz göstergesidir. Fischer ve arkadaşlarının çalışmasında az miktarda perikard sıvısı olan hastalarla çok miktarda sıvısı olanlar arasında sağkalımda belirgin farklılık gösterilmiştir (61).

2.2.5. YAŞAM KALİTESİ ANKETİ, SAINT GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE (SGRQ)

SGRQ hastanın kendisinin okuyup cevapladığı standart bir yaşam kalitesi anketidir. Hava yollarındaki hastalığa bağlı yaşam kalitesi ve sağlıktaki bozulmayı anlamayı amaçlamaktadır (63). Semptomlar, aktivite, etkilenim ve total skorun hesaplandığı toplam 76 sorudan oluşmaktadır. Semptom skoru hastaların son 1 ay içerisindeki solunum yolu sıkıntılarını ve şiddetini değerlendirmektedir. Aktivite skoru son günlerdeki günlük fiziksel aktivite performansı göstermektedir. Etkilenim skoru tüm yaşamı boyunca solunum sıkıntısına bağlı rahatsızlığını değerlendirmektedir. Total skor ise tüm bileşenleri tartar ve onların toplamından oluşmaktadır. Skorlar 0 ile 100 arasında değişmektedir. Skor yükseldikçe sağlıkla bağlantılı yaşam kalitesi bozulmaktadır (63). SGRQ, kronik obstrüktif akciğer

hastalığında geçerli bir test olarak yıllardır kullanılmaktadır. Günümüzde interstisyel akciğer hastalığında da yaşam kalitesini değerlendirmede SGRQ kullanılmaktadır. Jacqueline ve arkadaşları tarafından 50 interstisyel akciğer hastasında yapılan çalışmada, SGRQ sklerodermalı hastalarda yaşam kalitesini değerlendirmede duyarlı bulunmuş (64). Diğer yaşam kalitesi anketleri arasında fiziksel bozulma ile en güçlü korelasyon, SGRQ ve Short Form-36 (SF-36) arasında saptanmış (64). Sklerodermalı hastalarda da yine bu anketin geçerliliği yapılan çalışmalarla gösterilmiş. Beretta ve arkadaşları 194 sklerodermalı hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, SGRQ'nin 6DYT, Medical Research Council (MRC) dispne skalası gibi dispne indeksleri ve YRBT skorlarıyla korele olduğunu göstermişlerdir (65). SGRQ ile ZVK arasında kuvvetli bir korelasyon saptanmış, fakat diğer solunum fonksiyon testi parametreleriyle arasında bir ilişki bulunamamış. SGRQ'nin ve özellikle de aktivite skorunun 6DYT ile kuvvetli korele olması, sklerodermalı hastalarda egzersiz kapasitesini değerlendirmede SGRQ'in yeterli ve geçerli bir parametre olduğunu göstermektedir. Beretta ve arkadaşlarının çalışmasında, semptom skoru ile solunum fonksiyon parametreleri arasında ilişki bulunamamış. Bu beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmiş ve semptom skorundaki soruların KOAH'lı hastaların semptomlarına yönelik düzenlenmiş olmasına bağlanmış. Bu test skleroderma için düzenlenmemiş olmakla birlikte sklerodermalı hastalarda da güvenle kullanılabilir (65).

BÖLÜM 3

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 HASTA GRUBU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı veya Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'na Ekim 2005 ve Aralık 2007 tarihleri arasında başvuran Amerikan Romatoloji Derneği kriterlerine göre skleroderma tanısı koyulan ve radyolojik olarak akciğer tutulumu gösterilen olgulara çalışma tanıtıldı. Onamları alınan 33 olgu prospektif olarak çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşları 52.7 ± 9.8 idi. %84.8 (n:28) kadın, %15.2 (n:5) erkekten oluşmaktaydı. Ortalama hastalık süresi 11.24 yıl, ortalama Raynaud fenomeni süreleri ise 13 yıl olarak saptanan hastaların %78.8'i (n:26) diffüz skleroderma, %21.2 (n:7)'si ise sınırlı skleroderma olarak değerlendirildi.

3.2 YÖNTEM

Hastaların sklerodermaya ve sistem tutulumuna ait semptomlarını belirlemek amacıyla ayrıntılı anamezleri alındı ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra dispne dereceleri MRC dispne skalasına göre belirlendi. Direkt grafileri çekilen hastalar pulmoner tutulum bulguları açısından değerlendirildi. Hastaların elektrokardiyografileri çekildi ve sağ yüklenme açısından incelendi.

Tüm hastalar, PA akciğer grafileri normal olsun ya da olmasın, akciğer tutulumunu göstermede daha duyarlı olması ve PA akciğer grafisi negatif vakalarda da tutulumu yakalayabilmesi nedeniyle, tomografik olarak incelendiler. Toraks tomografileri G.E. Light Speed Ultra 8 dedektörlü cihazda 10 mm'lik kesitler halinde YRBT şeklinde çekildi.

Ağır fibrozis nedeniyle ağız açıklığı iyice daralmış olan bir vakada SFT ağızlığı yerleştirilemediği için SFT ve Diffüzyon testi yapılamadı. Diğer tüm hastalara oda havasında dik oturur pozisyonda burun kıskacı kullanılarak Vmax 229 Sensor Mediks marka SFT cihazında solunum fonksiyon testleri yapıldı. Aynı cihazda tek soluk yöntemiyle karbonmonoksit (CO) diffüzyon testi de yapılan hastalardan 1 tanesi testlere koopere olamadı. Hastaların test değerleri ERS nomogramlarıyla karşılaştırılarak hesaplandı.

Hastaların oda havasında sakin bir ortamda dinlenmeleri sağlandıktan sonra arteria radialisden alınan kan örneğinde pH, parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO2), parsiyel arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO2) ve % oksijen satürasyonu (SaO2) COBAS B 121 cihazında değerlendirildi.

MRC ve DSÖ (NYHA) fonksiyonel sınıflandırmasına göre fonksiyonel grupları belirlenen hastalara egzersiz kapasitelerini belirleyebilmek amacıyla 6DYT yapıldı. 4 hastadan 2'si ayaklarındaki derin ülserasyonlar ve yapılmış olan parmak amputasyonları nedeniyle, 2'si de ağır fibrozise bağlı diz ekleminde meydana gelen hareket kısıtlılığı nedeniyle yürüyemedi. 29 hasta uzunluğu bilinen bir koridorda oda havasında 6 dakika boyunca tempolu bir şekilde yürütüldü. Parmaktan test öncesinde ve sonrasında satürasyon probu ile satürasyonlarına bakıldı ve Borg dispne indeksine göre nefes darlığı dereceleri belirlendi. 6DYT; boy, kilo, yaş, cinsiyet gibi pek çok değişkenden etkilenmektedir ve bu nedenle her insan için 6 dakika sürede yürünmesi gereken mesafenin normal değeri farklı olmaktadır. Bugüne kadar yapılan araştırmalarda 6DYT için standart bir eşik değer henüz belirlenememiştir. En iyi referans 6DYT mesafesinin gelecekte yapılacak çalışmalarla belirlenebileceği düşünülmektedir (39, 66). PHT konusunda daha önce yapılmış olan çalışmalarda 380 m altında yürüyen hastalarda mortalitenin daha yüksek olduğu bulunmuş ve 380 m genellikle cut off olarak kullanılmış (67, 68). Bu nedenle bizim çalışmamızda da 380 m cut off değer olarak alındı ve 380m altında yürüyen, desatüre olan hastaların fonksiyonel durumları kötü kabul edildi.

Pulmoner hipertansiyon varlığı, non invaziv bir tarama yöntemi olan ekokardiyografi ile değerlendirildi. Tüm hastaların ekokardiyografik incelemeleri H.P. 5500 Sony Doppler EKO cihazında yapıldı. Ventrikül fonksiyonları ve boyutları değerlendirildi. Triküspit yetmezlik akımı kullanılarak sistolik pulmoner arter basınçları hesaplandı. 35 mmHg üzerindeki basınçlar pulmoner hipertansiyon olarak kabul edildi (50).

Son olarak hastalardan bir yaşam kalitesi anketi olan 76 sorudan oluşan SGRQ cevaplandırmaları istendi. Bu anket formuyla hastaların semptom, aktivite ve hastalıktan etkilenim durumlarının belirlenmesi amaçlandı.

3.3 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

İstatistiksel analiz SPSS 14.0 (Statistical pacage for Social Sciences for Windows) paket programı kullanılarak yapıldı. Tüm parametrelerin ayrı ayrı ortalama, standart sapma ve mediyan değerleri hesaplandı. Kadın erkek oranları, semptom yüzdeleri, sigara içme oranları hesaplandı. Tüm parametrelerin birbirleriyle Spearman's rho korelasyon katsayısı hesaplandı. Hastalar PAB< 35 mmHg ve >35 mmHg, 6DYT< 380 m ve >380 m, DLCO<80 ve DLCO> 80 olmasına göre gruplandırıldılar ve bu iki grup arasında bakılan parametreler Mann Whitney U testiyle karşılaştırıldı. %ZVK/%DLCO oranına göre üç gruba ayrılan hastalar Kruskal Wallis testi ile karşılaştırıldılar. Parametrelerin % değişkenlikleri ise Chi-Square test kullanılarak yapıldı.

BÖLÜM 4

BULGULAR

Çalışmaya alınan 33 sklerodermalı hastanın 28 tanesi kadın, 5 tanesi erkekti. 26 olguda diffüz skleroderma varken 7 tanesi sınırlı tip sklerodermaydı. Hastalarda bulunan semptom, sigara içme ve pozitif muayene bulgusu yüzdeleri tablo 1 de gösterildiği gibidir.

Tablo 1. Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızdaki semptomlar, oskültasyon bulgusu ve sigara içme yüzdeleri

	n		**n**	
	olan	**%**	**olmayan**	**%**
Nefes Darlığı	30	90,9	3	9,1
Öksürük	13	39,4	20	60,6
Parmaklarda morarma (Raynaud)	31	93,9	2	6,1
Disfaji	15	45,5	18	54,5
Parmaklarda ödem	14	42,4	19	57,6
Parmaklarda ülser	13	39,4	20	60,6
Oskültasyonda ral	22	66,1	11	33,9
Sigara	6	18,2	27	81,8

n: hasta sayısı

Hastaların çoğunda nefes darlığı ve parmaklarda morarma şikayeti vardı ve fizik muayenede ral yarıdan fazlasında (%66,1) mevcuttu. Sadece %33,9 hastanın fizik

muayenesi normal bulundu. Sklerodermada çok sık rastlanan bir semptom olan disfaji ise olgularımızın %45,5'inde mevcuttu. Sigara içme oranı düşük (%18,2) olan hastaların MRC dispne skalasına ve WHO fonksiyonel klasifikasyonuna göre sınıflandırılması aşağıdaki gibidir (tablo-2).

Tablo 2. Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızda MRC ve WHO'ya göre dağılım

	DSÖ (WHO)		**MRC**	
	n	**%**	**n**	**%**
I	5	15,2	9	27,3
II	15	45,5	8	24,2
III	10	30,3	11	33,3
IV	3	9,1	5	15,2

Çalışmaya alınan hastaların çoğu DSÖ fonksiyonel klasifikasyonuna göre fonksiyonel sınıf II ve III idiler. MRC'ye göre dispneleri derecelendirildiğinde ise, oranların birbirine daha yakın olduğu fakat çoğunluğun MRC III olduğu görüldü.

Hastaların genel özellikleri ve fonksiyonel parametreleri tablo-3 de verilmiştir. Buna göre hastaların ortalama yaşı 52.73, ortalama hastalık süresi 11.24 yıl ve ortalama Raynaud fenomeni süresi de 10 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların sPAB, ZEV1, ZVK, ZEA 25-75, 6DYT ortalama değerleri normal sınırlardadır. 6DYT öncesinde bakılan satürasyon değerlerinin ortalaması alındığında da değer normal sınırlar içerisinde kalmaktadır fakat efor sonrası satürasyon düşük bulunmuştur. Hastaların Borg dispne indekslerinde, 6DYT sonrasında, öncesine göre artma izlenmiştir. Ortalama PaO_2 de hafif düşüklük varken, ortalama DLCO% orta derecede düşük bulunmuştur. SGRQ ortalama semptom skoru düşük iken, ortalama aktivite skoru belirgin şekilde artmıştır.

Tablo 3. Akciğer tutulumlu skleroderma olguların demografik özellikleri

	n	Ortalama (SD)	Minimum	Maksimum
Yaş (yıl)	33	52,73 (9,80)	26	69
Hastalık süresi (yıl)	33	11,24 (8,06)	2	36
Raynaud süresi (yıl)	33	10,00 (9,227)	2	37
sPAB mmHg	33	30,00 (17,22)	25	100
% ZVK	32	90,50 (23,44)	51	140
ZVKml	32	2,66 (0,83)	1,24	5,38
% ZEV1	32	88,00 (23,80)	41	129
ZEV1ml	32	2,10 (0,75)	0,08	4,41
% ZEV1/ZVK	32	81,94 (7,23)	55	96
% ZEA25-75	32	72,50 (26,45)	11	119
ZEA25-75 ml	32	2,38 (0,97)	0,29	4,21
% DLCO	31	54,26 (17,72)	22	93
% DLCO/VA	31	75,32 (21,84)	25	132
pH	33	7,42 (0,02)	7,37	7,48
PaO2	33	75,40 (11,77)	52,9	101,8
PaCO2	33	35,41 (3,89)	23,2	42,7
6DYT(metre)	29	413,00 (117,29)	108	630
% SaO2ö	33	95,51 (3,00)	83	98
% SaO2s	29	89,52 (8,36)	61	97
BORGö	33	1,33 (1,28)	0	5
BORGs	29	3,10 (1,85)	0	7
SGRQs	33	28,06 (20,60)	,00	90,96
SGRQa	33	61,99 (26,10)	6,29	100,00
SGRQi	33	33,41 (23,90)	,00	85,67
SGRQt	33	41,18 (22,76)	4,88	90,89

Hastaların %39,4'ü normoksemik iken, %51,5'i hafif hipoksemikti ve ağır hipoksemik olgumuz yoktu. Hastalar sPAB basınç değerlerine göre incelendiğinde 23 hastanın sPAB değeri normal sınırlarda bulunmuştur. Bu veriler tablo 4 ve 5 de görülmektedir.

Tablo 4. Akciğer tutulumlu sklerodermalı olguların PaO_2 değerlerine göre yüzde dağılımları

	n	**%**
PaO_2>80mmHg normal	13	39,4
PaO_2 80-60 mmHg hafif	17	51,5
PaO_2 60-40 mmHg orta	3	9,1
PaO_2 < 40 mmHg ağır	0	0

Tablo 5. Akciğer tutulumlu sklerodermalı olguların sPAB değerlerine göre yüzde dağılımları

	n	**%**
sPAB < 35 mmHg	23	69,7
sPAB 36-45 mmHg	5	15,2
sPAB 46-55 mmHg	3	9,1
sPAB > 56 mmHg	2	6,1

Hastaların hepsine toraks YRBT çekildi. Tomografide en fazla görülen bulgu buzlu cam ve interseptal kalınlaşmaydı. Hastaların tomografik bulgularının dağılımı ve yüzdeleri tablo 6 da gösterildiği gibidir.

Tablo 6. Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızdaki tomografi bulgularının yüzde dağılımları

	n		**n**	
	var	**%**	**yok**	**%**
Buzlu cam	19	57,6	14	42,4
Subplevral çizgilenme	6	18,2	27	81,8
Interseptal kalınlaşma	20	60,6	13	39,4
Balpeteği	10	30,3	23	69,7
Fibrozis	13	39,4	20	60,6
Nodül	4	12,1	29	87,9
Bronşektazi	6	18,2	27	81,8

Buna göre 33 hastanın 19'unda buzlucam, 20'sinde interseptal kalınlaşma tespit edildi. İlerlemiş son dönem hastalığa işarat eden bal peteği, fibrozis ve bronşektazi ise sırasıyla 10, 13, 6 hastada tespit edildi. Hastaların az bir kısmında, yaklaşık 1/3'ünde ileri dönemde akciğer tutulumu bulunmaktaydı.

Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızda fonksiyonel parametrelerle diğerleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Hastalık süresi ve Raynaud fenomeni süresi arasında pozitif korelasyon saptanan hastalarda süre uzadıkça %DLCO'nun daha fazla düştüğü izlendi (grafik 1-2).

Sklerodermada akciğer tutulumunda en erken bozulan solunum fonksiyon parametresi olan DLCO, diğer parametrelerle karşılaştırıldı. SFT parametrelerinden %ZEV_1, ZEV_1 ml,

%ZVK, ZVK ml, %ZEA 25-75 ve ZEA 25-75 ml ile arasında doğru orantılı ilişki bulundu. Yine %DLCO ile PaO_2 ve SaO_2 arasında da pozitif korelasyon bulundu (grafik 3). sPAB ile %DLCO arasında negatif korelasyon bulundu ($p<0.05$) (grafik 4). DSÖ fonksiyonel sınıflaması, MRC dispne indeksi, SGRQ skorlarıyla da %DLCO arasında ters korelasyon vardı (grafik 5).

Hastalarımızda %ZVK ile %DLCO arasında kuvetli korelasyon saptanırken ($p<0.005$, $r=535$) (grafik 6), PaO_2 ve SaO_2 ile %ZVK arasında da pozitif korelasyon bulunmaktaydı (grafik 7). Hastaların NYHA, MRC (grafik 8) ve Borg skorları ise %ZVK ile negatif ilişkiliydiler.

Arteriyel oksijen satürasyon değerleri hastalık süresi, Raynaud fenomeni süresi (grafik 9), sPAB (grafik 10), NYHA, MRC (grafik 11), SGRQa, SGRQi, SGRQ t skoru ile ters korele iken; %DLCO ve yürüme mesafesi ile pozitif korele bulundu (grafik 12).

6DYT, %ZEV1, ZEV1 ml, ZVK ml ile doğru orantılı değişirken, diğer SFT parametreleriyle arasında bir ilişki tespit edilmedi. sPAB, NYHA, MRC, Borg ve SGRQ ile ters orantılı olan 6DYT ile, MRC ve SGRQa, SGRQi, SGRQt skoru arasında kuvvetli korelasyon bulundu ($p< 0.0001$) (grafik 13). 6DYT ile SaO_2 arasında da doğru orantılı bir ilişki saptandı.

sPAB; MRC, SGRQ, NYHA fonksiyonel sınıflaması, Borg dispne indeksi ile doğru; %DLCO, 6DYT, SaO_2 ve %ZEA 25-75 ve ZEA25-75 ml ile ters orantılı bulundu (grafik 14-15).

SGRQ semptom, aktivite, etkilenim ve total skorlarıyla; $\%ZEV_1$, ZEV1ml, %ZVK, ZVK ml, 6DYT arasında negatif korelasyon bulunurken; sPAB, NYHA, Borg ve MRC arasında pozitif korelasyon bulundu. SGRQa, SGRQi, SGRQt skorlarıyla SaO_2 ve %DLCO arasında negatif korelasyon saptandı. SGRQa skoru PaO_2, %ZEA 25-75 ve ZEA 25-75 ml ile de ters orantılı bulundu (grafik 16-17).

Hastalarımızda MRC ve NYHA arasında kuvvetli pozitif korelasyon saptandı. Yürüme öncesi ve sonrası Borg değerleri (BORGö ve BORGs) ile NYHA arasında da korelasyon vardı. NYHA ile tüm SGRQ skorları da pozitif ilişkiliydiler (grafik 18-19-20). Bu çalışmada bakılan tüm parametreler arasındaki ilişkiler tablo 7, 8, 9, 10 da görülmektedir.

Tablo 7. Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızdaki parametreler arası korelasyonlar

	Hastalık süre	Raynaud Süresi	%DLCO	%ZEV1	ZEV1 ml	%ZVK	ZVK ml
Hastalık süre	1,000	**,873(**)**	**-,400(*)**	-,114	**-,353(*)**	-,106	-,347
p	.	**,000**	**,026**	,536	**,048**	,563	,052
RaynaudSüre	**,873(**)**	1,000	-,320	-,119	-,265	-,079	-,273
p	**,000**	.	,090	,531	,157	,677	,145
%DLCO	**-,400(*)**	-,320	1,000	**,522(**)**	**,533(**)**	**,535(**)**	**,538(**)**
p	**,026**	,090	.	**,003**	**,002**	**,002**	**,002**
%ZEV1	-,114	-,119	**,466(**)**	1,000	**,631(**)**	**,977(**)**	**,624(**)**
p	,536	,531	**,008**	.	**,000**	**,000**	**,000**
ZEVml	**-,353(*)**	-,265	**,532(**)**	**,631(**)**	1,000	**,589(**)**	**,982(**)**
p	**,048**	,157	**,002**	**,000**	.	**,000**	**,000**
%ZVK	-,106	-,079	**,464(**)**	**,977(**)**	**,589(**)**	1,000	**,605(**)**
p	,563	,677	**,009**	**,000**	**,000**	.	**,000**
ZVKml	-,347	-,273	**,517(**)**	**,624(**)**	**,982(**)**	**,605(**)**	1,000
p	,052	,145	**,003**	,000	**,000**	**,000**	.
sPAB	,175	,188	**-,402(*)**	-,209	-,322	-,168	-,278
p	,329	,311	**,025**	,252	,072	,358	,123
PaO2	-,299	-,250	**,588(**)**	**,378(*)**	**,370(*)**	**,377(*)**	**,350(*)**
p	,091	,176	**,001**	**,033**	**,037**	**,033**	**,050**
NYHA	**,435(*)**	**,385(*)**	**-,399(*)**	**-,474(**)**	**-,504(**)**	**-,445(*)**	**-,467(**)**
p	**,011**	**,032**	**,026**	**,006**	**,003**	**,011**	**,007**
6DYT	-,288	-,174	,365	**,369(*)**	**,541(**)**	,284	**,552(**)**
p	,130	,387	,056	**,049**	**,002**	,136	**,002**
ΔSaO2	-,107	,037	,150	,335	,091	**,387(*)**	,085
p	,582	,854	,447	,075	,638	**,038**	,662
BORGö	,327	,244	-,106	-,291	-,241	-,284	-,232
p	,063	,187	,569	,106	,183	,115	,201
BORGs	,341	,168	-,277	**-,391(*)**	-,286	**-,397(*)**	-,258
p	,070	,403	,154	**,036**	,132	**,033**	,177
ΔBORG	,228	,069	**-,414(*)**	-,288	-,287	-,294	-,247
p	,234	,731	**,028**	,130	,132	,121	,196
MRC	**,441(*)**	,266	**-,408(*)**	**-,543(**)**	**-,560(**)**	**-,521(**)**	**-,541(**)**
p	**,010**	,148	**,023**	**,001**	**,001**	**,002**	**,001**
SGRQs	,237	,107	-,322	**-,479(**)**	**-,393(*)**	**-,475(**)**	**-,376(*)**
p	,184	,568	,077	**,006**	**,026**	**,006**	**,034**
SGRQa	,280	,134	**-,496(**)**	**-,553(**)**	**-,603(**)**	**-,515(**)**	**-,574(**)**
p	,115	,472	**,005**	**,001**	**,000**	**,003**	**,001**
SGRQi	,254	,047	**-,419(*)**	**-,520(**)**	**-,468(**)**	**-,509(**)**	**-,470(**)**
p	,155	,802	**,019**	**,002**	**,007**	**,003**	**,007**
SGRQt	,262	,083	**-,441(*)**	**-,530(**)**	**-,524(**)**	**-,515(**)**	**-,522(**)**
p	,141	,656	**,013**	**,002**	**,002**	**,003**	**,002**

Tablo 8. Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızdaki parametreler arası korelasyonlar

	sPAB	PaO2	NYHA	SGRQs	SGRQa	SGRQi	SGRQt
Hastalık süre	,175	-,299	**,435(*)**	,237	,280	,254	,262
p	,329	,091	**,011**	,184	,115	,155	,141
RaynaudSüre	,188	-,250	**,385(*)**	,107	,134	,047	,083
p	,311	,176	**,032**	,568	,472	,802	,656
%DLCO	**-,402***	**,588(**)**	**-,399(*)**	-,322	**-,496(**)**	**-,419(*)**	**-,441(*)**
p	**,025**	**,001**	**,026**	,077	**,005**	**,019**	**,013**
%ZEV1	-,209	**,378(*)**	**-,474(**)**	**-,479(**)**	**-,553(**)**	**-,520(**)**	**-,530(**)**
p	,252	**,033**	**,006**	**,006**	**,001**	**,002**	**,002**
ZEV1ml	-,322	**,370(*)**	**-,504(**)**	**-,393(*)**	**-,603(**)**	**-,468(**)**	**-,524(**)**
p	,072	**,037**	**,003**	**,026**	**,000**	**,007**	**,002**
%ZVK	-,168	**,377(*)**	**-,445(*)**	**-,475(**)**	**-,515(**)**	**-,509(**)**	**-,515(**)**
p	,358	**,033**	**,011**	**,006**	**,003**	**,003**	**,003**
ZVKml	-,278	**,350(*)**	**-,467(**)**	**-,376(*)**	**-,574(**)**	**-,470(**)**	**-,522(**)**
p	,123	**,050**	**,007**	**,034**	**,001**	**,007**	**,002**
sPAB	1,000	-,249	**,509(**)**	**,429(*)**	**,527(**)**	**,429(*)**	**,479(**)**
p	.	,162	**,002**	**,013**	**,002**	**,013**	**,005**
PaO2	-,249	1,000	-,295	-,221	**-,379(*)**	-,297	-,301
p	,162	.	,095	,216	**,029**	,093	,088
NYHA	**,509(**)**	-,295	1,000	**,672(**)**	**,740(**)**	**,715(**)**	**,736(**)**
p	**,002**	,095	.	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**
6DYT	**-,592(**)**	,291	**-,523(**)**	**-,441(*)**	**-,685(**)**	**-,615(**)**	**-,654(**)**
p	**,001**	,126	**,004**	**,017**	**,000**	**,000**	**,000**
ΔSaO2	-,092	,285	,014	-,188	-,122	-,092	-,102
p	,635	,133	,941	,329	,530	,635	,598
BORGö	**,412(*)**	-,145	**,629(**)**	**,664(**)**	**,540(**)**	**,495(**)**	**,571(**)**
p	**,017**	,420	**,000**	**,000**	**,001**	**,003**	**,001**
BORGs	**,456(*)**	-,145	**,687(**)**	**,602(**)**	**,539(**)**	**,519(**)**	**,573(**)**
p	**,013**	,452	**,000**	**,001**	**,003**	**,004**	**,001**
ΔBORG	,312	-,160	**,426(*)**	,301	**,389(*)**	,317	,359
p	,100	,406	**,021**	,113	**,037**	,094	,056
MRC	**,521(**)**	-,249	**,828(**)**	**,773(**)**	**,850(**)**	**,799(**)**	**,840(**)**
p	**,002**	,163	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**
SGRQs	**,429(*)**	-,221	**,672(**)**	1,000	**,795(**)**	**,809(**)**	**,873(**)**
p	**,013**	,216	**,000**	.	**,000**	**,000**	**,000**
SGRQa	**,527(**)**	**-,379(*)**	**,740(**)**	**,795(**)**	1,000	**,873(**)**	**,952(**)**
p	**,002**	**,029**	**,000**	**,000**	.	**,000**	**,000**
SGRQi	**,429(*)**	-,297	**,715(**)**	**,809(**)**	**,873(**)**	1,000	**,965(**)**
p	**,013**	,093	**,000**	**,000**	**,000**	.	**,000**
SGRQt	**,479(**)**	-,301	**,736(**)**	**,873(**)**	**,952(**)**	**,965(**)**	1,000
p	**,005**	,088	**,000**	**,000**	**,000**	**,000**	.

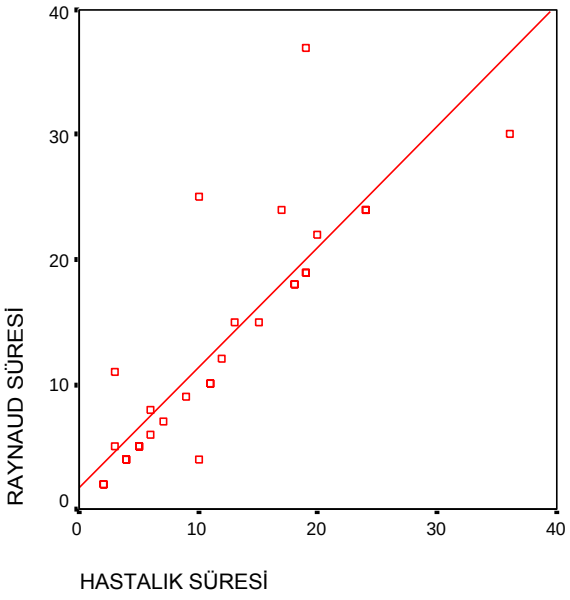
Tablo 9. Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızdaki parametreler arası korelasyonlar

	6DYT	ΔSaO2	BORGö	BORGs	F_BORG	MRC
Hastalık süre	-,288	-,107	,327	,341	,228	**,441(*)**
p	,130	,582	,063	,070	,234	**,010**
Raynaud Süre	-,174	,037	,244	,168	,069	,266
p	,387	,854	,187	,403	,731	,148
%DLCO	,365	,150	-,106	-,277	**-,414(*)**	**-,408(*)**
p	,056	,447	,569	,154	**,028**	**,023**
%ZEV1	**,369(*)**	,335	-,291	**-,391(*)**	-,288	**-,543(**)**
p	**,049**	,075	,106	**,036**	,130	**,001**
ZEV1ml	**,541(**)**	,091	-,241	-,286	-,287	**-,560(**)**
p	**,002**	,638	,183	,132	,132	**,001**
%ZVK	,284	**,387(*)**	-,284	**-,397(*)**	-,294	**-,521(**)**
p	,136	**,038**	,115	**,033**	,121	**,002**
ZVKml	**,552(**)**	,085	-,232	-,258	-,247	**-,541(**)**
p	**,002**	,662	,201	,177	,196	**,001**
sPAB	**-,592(**)**	-,092	**,412(*)**	**,456(*)**	,312	**,521(**)**
p	**,001**	,635	**,017**	**,013**	,100	**,002**
PaO2	,291	,285	-,145	-,145	-,160	-,249
p	,126	,133	,420	,452	,406	,163
NYHA	**-,523(**)**	,014	**,629(**)**	**,687(**)**	**,426(*)**	**,828(**)**
p	**,004**	,941	**,000**	**,000**	**,021**	**,000**
6DYT	1,000	,103	**-,501(**)**	**-,472(**)**	-,239	**-,717(**)**
p	.	,594	**,006**	**,010**	,213	**,000**
ΔSaO2	,103	1,000	-,319	-,332	-,232	-,173
p	,594	.	,092	,078	,227	,369
BORGö	**-,501(**)**	-,319	1,000	**,758(**)**	,167	**,693(**)**
p	**,006**	,092	.	**,000**	,385	**,000**
BORGs	**-,472(**)**	-,332	**,758(**)**	1,000	**,735(**)**	**,716(**)**
p	**,010**	,078	**,000**	.	**,000**	**,000**
ΔBORG	-,239	-,232	,167	**,735(**)**	1,000	**,401(*)**
p	,213	,227	,385	**,000**	.	**,031**
MRC	**-,717(**)**	-,173	**,693(**)**	**,716(**)**	**,401(*)**	1,000
p	**,000**	,369	**,000**	**,000**	**,031**	.
SGRQs	**-,441(*)**	-,188	**,664(**)**	**,602(**)**	,301	**,773(**)**
p	**,017**	,329	**,000**	**,001**	,113	**,000**
SGRQa	**-,685(**)**	-,122	**,540(**)**	**,539(**)**	**,389(*)**	**,850(**)**
p	**,000**	,530	**,001**	**,003**	**,037**	**,000**
SGRQi	**-,615(**)**	-,092	**,495(**)**	**,519(**)**	,317	**,799(**)**
p	**,000**	,635	**,003**	**,004**	,094	**,000**
SGRQt	**-,654(**)**	-,102	**,571(**)**	**,573(**)**	,359	**,840(**)**
p	**,000**	,598	**,001**	**,001**	,056	**,000**

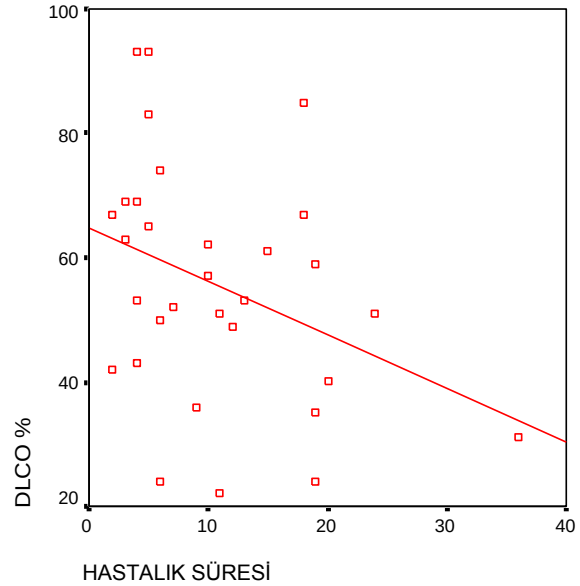
Tablo 10. Akciğer tutulumlu sklerodermalı olgularımızdaki parametreler arası korelasyonlar

	%ZEV1/ZVK	%ZEA25-75	ZEA25-75ml	%DLCO/VA	pH	PaCO2	%SaO2ö	%SaO2s
Hastalık süre	-,047	-,135	-,204	-,329	-,187	,153	**-,529****	-,229
P	,798	,463	,264	,071	,297	,394	**,002**	,232
Raynaudsüre	-,043	-,070	-,109	-,290	-,118	,085	**-,620****	-,146
P	,824	,715	,566	,127	,527	,651	**,000**	,468
%DLCO	,190	**,537****	**,540****	**647****	,199	-,262	**,496****	,259
P	,305	**,002**	**,002**	**,000**	,283	,154	**,005**	,183
%ZEV1	,113	**,528****	**,387***	-,129	,238	-,239	**,455****	**,398***
P	,538	**,002**	**,029**	,488	,190	,188	**,009**	**,033**
ZEV1 ml	,067	**,477****	**,636****	-,007	,260	**-,399***	**,566****	,192
P	,716	**,006**	**,000**	,968	,150	**,024**	**,001**	,318
%ZVK	-,037	**,420***	,269	-,101	,178	-,212	**,412***	**,420***
P	,841	**,017**	,136	,588	,329	,244	**,019**	**,023**
ZVK ml	-,051	**,397***	**,556****	,012	,229	**-,368***	**,559****	,167
P	,783	**,024**	**,001**	,951	,207	**,038**	**,001**	,386
sPAB	-,370	**-,410***	**-,399***	-,247	,105	,179	**-,379***	-,221
P	,037	**,020**	**,024**	,181	,560	,318	**,029**	,249
PaO2	,163	,201	,224	,269	,064	-,131	**,593****	**,416***
P	,372	,269	,218	,144	,724	,469	**,000**	**,025**
NYHA	-,107	-,314	-,267	-,109	,035	,111	**-,526****	-,111
P	,562	,080	,139	,559	,846	,538	**,002**	,568
6DYT	,235	,334	**,452***	,015	,030	-,224	**,519****	,183
P	,219	,077	**,014**	,940	,879	,243	**,004**	,343
ΔSaO2	-,143	,024	-,022	-,044	-,131	,178	-,051	**,936****
P	,460	,901	,910	,824	,499	,357	,794	**,000**
BORGö	-,100	-,189	-,128	-,010	,010	-,015	-,244	-,360
P	,588	,299	,484	,958	,958	,933	,172	,055
BORGs	,100	-,219	-,146	,061	,097	,040	-,338	**-372***
P	,607	,254	,451	,757	,617	,837	,073	**,047**
ΔBORG	-,151	-,321	-,317	-,041	-,012	,128	-,269	-,265
P	,435	,090	,094	,835	,952	,509	,158	,166
MRC	-,127	**-,406***	**-,398***	-,075	-,042	,019	**-,432***	-,251
P	,489	**,021**	**,024**	,690	,818	,917	**,012**	,188
SGRQs	-,053	-,278	-,212	-,173	-,101	-,081	-,262	-,255
P	,773	,123	,245	,351	,577	,654	,141	,182
SGRQa	-,181	**-,453****	**-,470****	-,231	-,123	,054	**-,469****	-,202
P	,323	**,009**	**,007**	,211	,497	,764	**,006**	,294
SGRQi	-,019	-,273	-,225	-240	-,163	,045	**-,380***	-,138
p	,916	,130	,215	,194	,364	,805	**,029**	,475
SGRQt	-,059	-,334	-,310	-,243	-,134	,024	**-,409***	-,160
p	,747	,062	0,84	,188	,458	,896	**,018**	,406
%ZEV1/ZVK	1,000	**,761****	**,693****	,006	,268	**-,357***	,155	-,047
p	.	**,000**	**,000**	974	,138	**,045**	,396	,807
%ZEA 25-75	**,761****	1,000	**,917****	,085	**,376***	**-,439***	,291	,135
p	**,000**	.	**,000**	,649	**,034**	**,012**	,107	,484
ZEA25-75ml	**,693****	**,917****	1,000	,099	**,372***	**-,451****	,315	,082
p	**,000**	**,000**	.	,594	**,036**	**,010**	,079	,673
%DLCO/VA	,006	,085	,099	1,000	,087	,096	,045	,006
p	,974	,649	,594	.	,641	,609	,810	,977
pH	,268	**,376***	**,372***	087	1,000	-,300	,115	-,041
p	,138	**,034**	**,036**	,641	.	,090	,524	,831
PCO2	**-,357***	**-,439***	**-,451****	,096	-,300	1,000	-,179	,164
p	**,045**	**,012**	**,010**	,609	,090	.	,318	,394
%SaO2ö	,155	,291	,315	,045	,115	-,179	1,000	,199
p	,396	,107	,079	,810	,524	,318	.	,302
%SaO2s	-,047	,135	,082	,006	-,041	,164	,199	1,000
p	,807	,484	,673	,977	,831	,394	,302	.

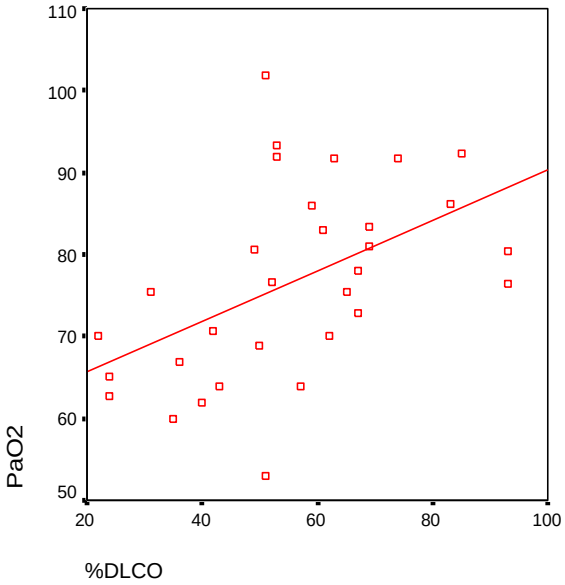
Grafik 1. Hastalık süresi ve Raynaud süresi arasındaki ilişki (p<0.0001, r = 873)



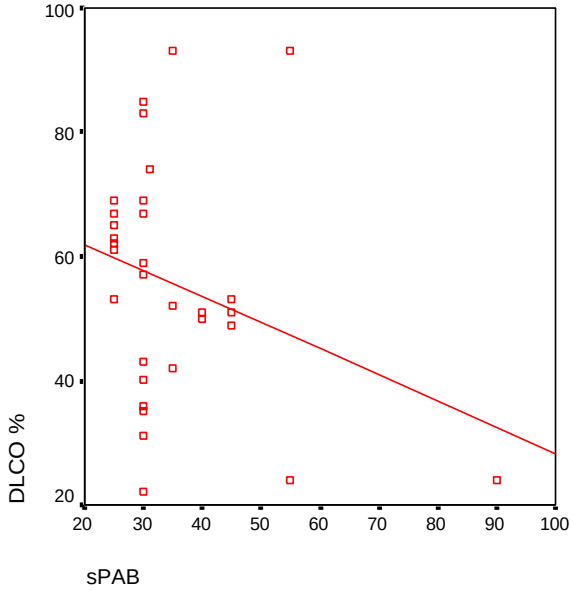
Grafik 2. Hastalık süresi ve %DLCO arasındaki ilişki (p<0.05, r = -400)



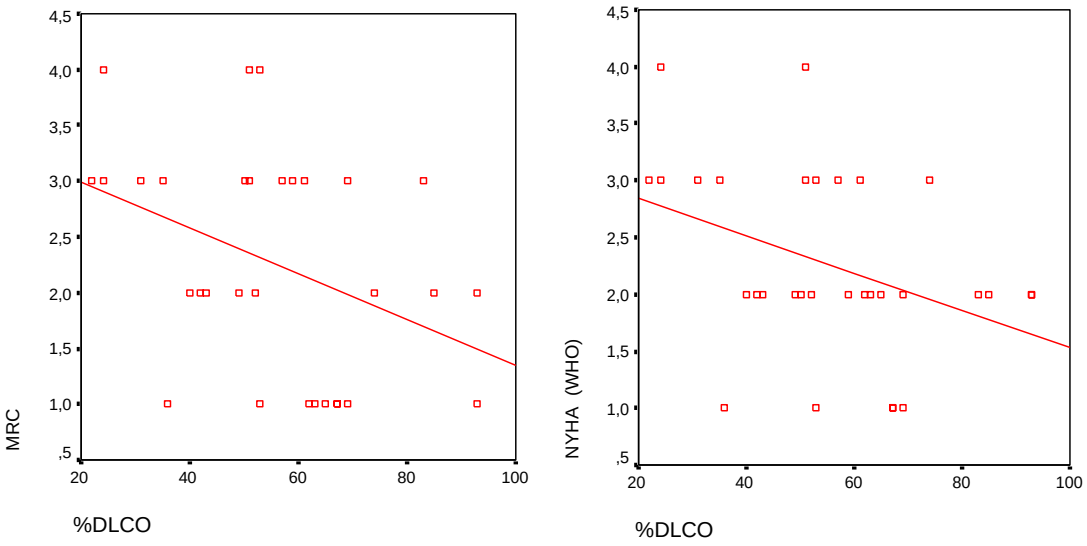
Grafik 3. %DLCO ve PaO_2 ilişkisi (p <0.001, r = 588)



Grafik 4. %DLCO ve sPAB arasındaki ilişki (p< 0.05 r = -400)

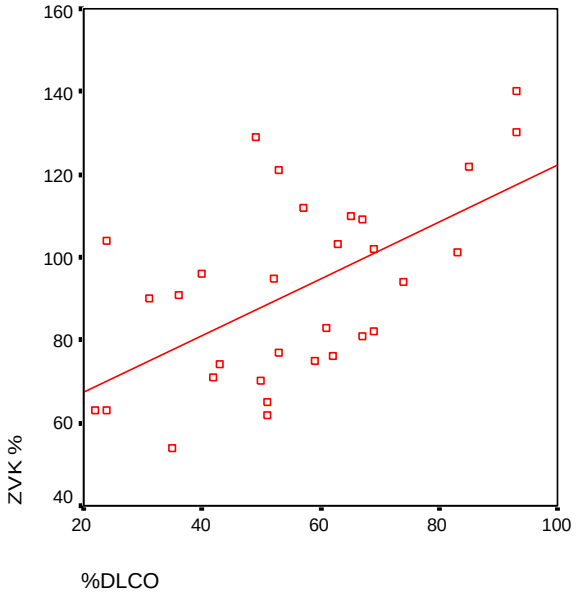


Grafik5. %DLCO ile MRC ve NYHA arasındaki korelasyon

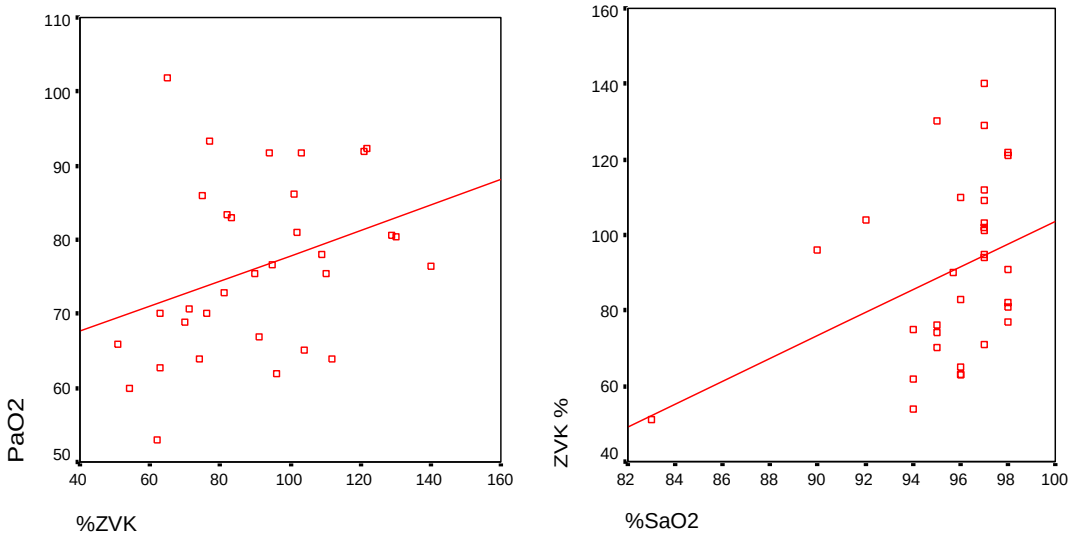


(p< 0.05, r = -408) **(** p< 0.05, r = -399)

Grafik 6. %DLCO ve %ZVK arasındaki ilişki (p < 0.01, r = 464)



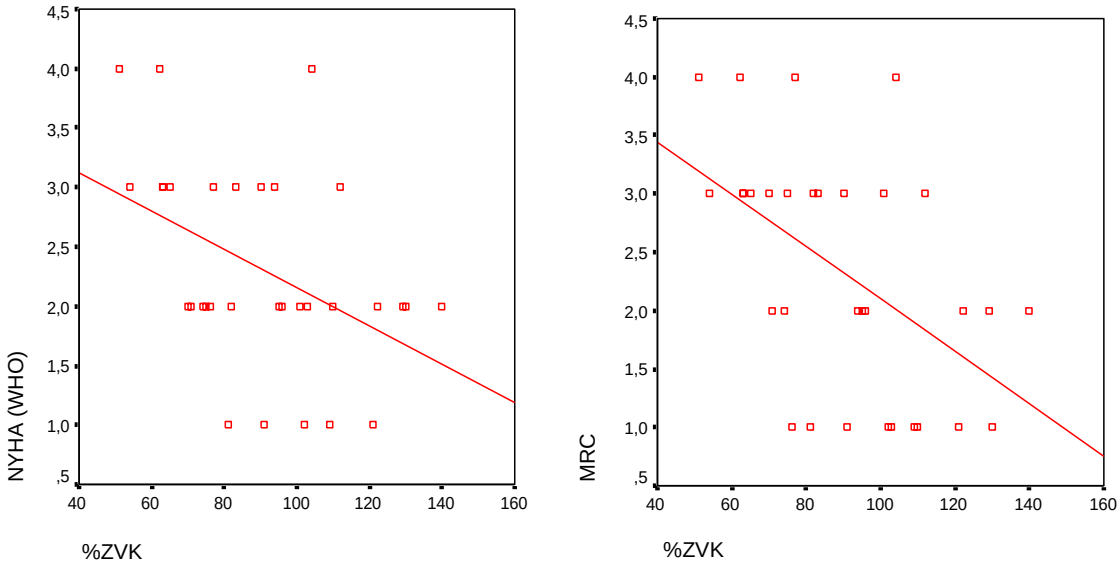
Grafik 7. %ZVK ile PaO_2 ve $\%SaO_2$ arandaki ilişki



(p <0.05, r = 377)

(p <0.05, r = 412)

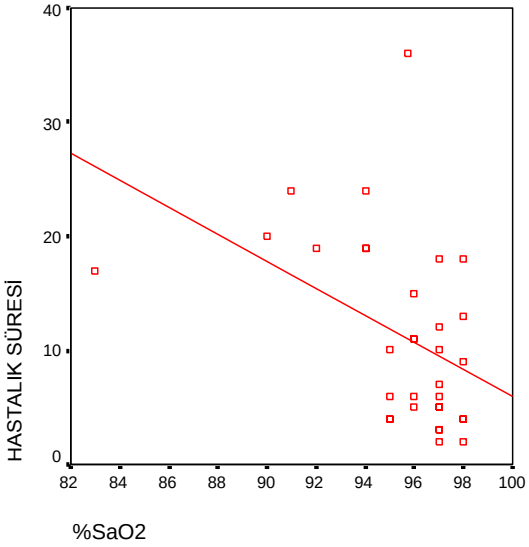
Grafik 8. % ZVK ile NYHA ve MRC arasındaki korelasyonlar



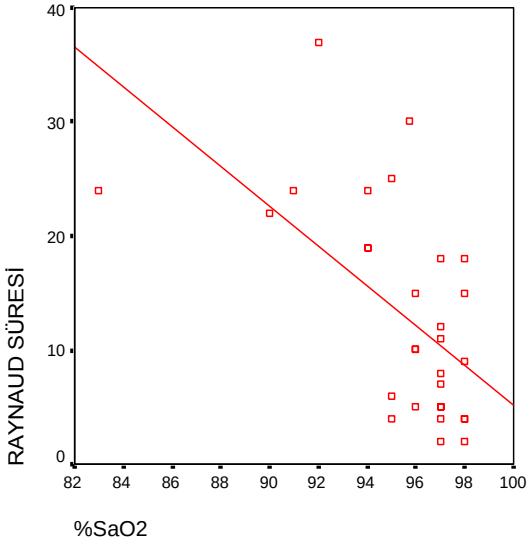
(p = 0.01, r = -445)

(p = 0.002, r = -521)

Grafik 9. % SaO_2 ile hastalık süresi ve Raynaud süresi arasındaki bağlantı

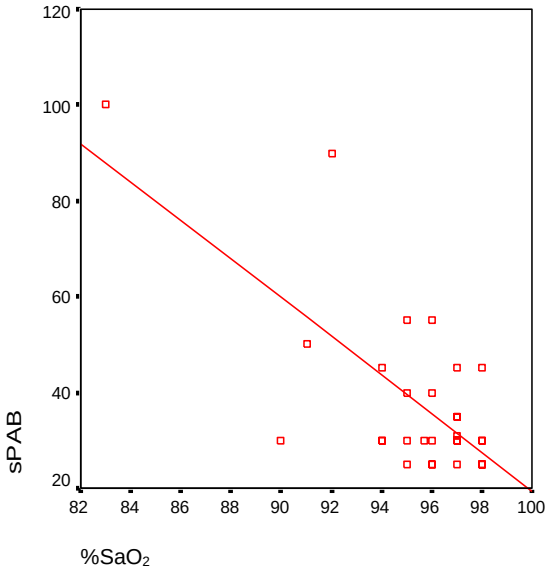


(p = 0.002, r = -529)



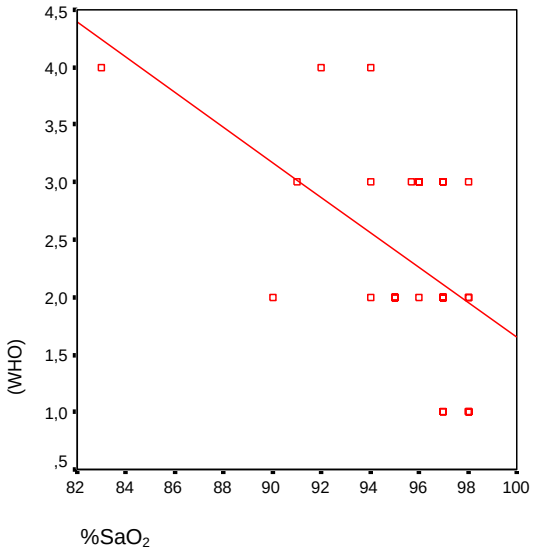
(p< 0.0001, r = -620)

Grafik 10. %SaO_2 ve sPAB arasındaki ilişki

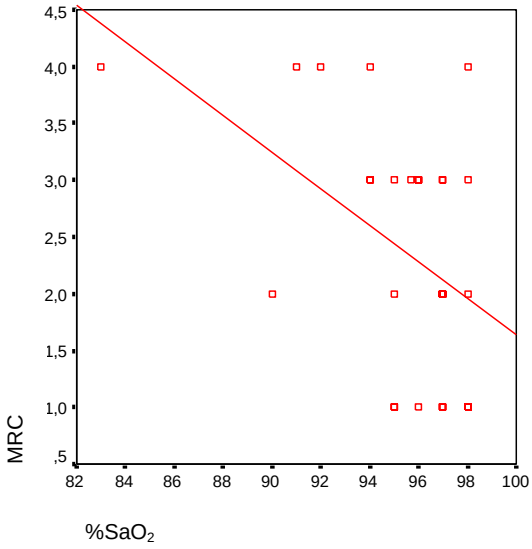


(p = 0.02, r = -379)

Grafik 11. %SaO_2 ve NYHA, MRC ilişkisi

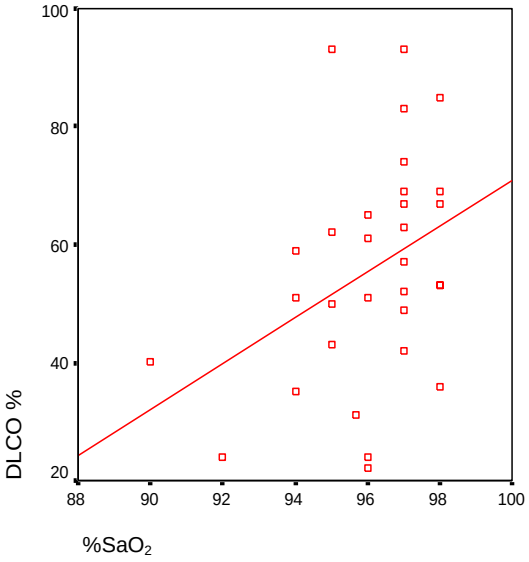


(p = 0.002, r = -526)

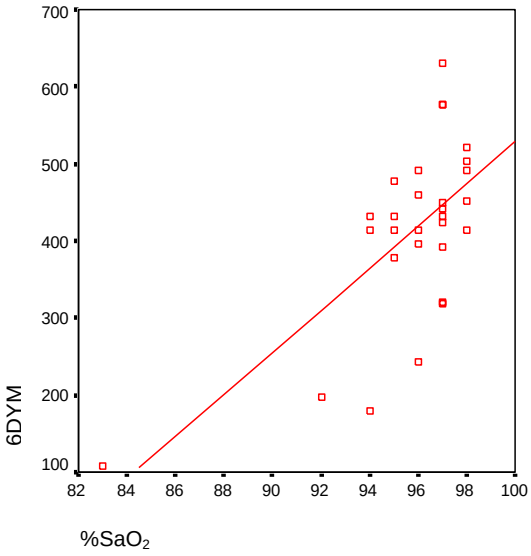


(p <0.05, r = -432)

Grafik12. %SaO_2 ile %DLCO ve 6 dakika yürüme mesafesi (6DYM) arasındaki ilişki

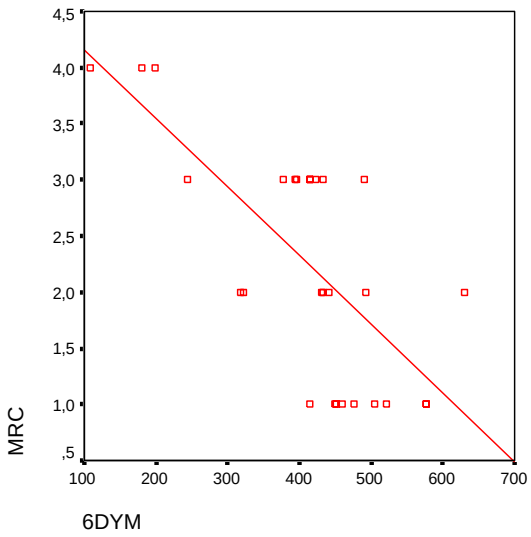


(p = 0.005, r = 496)

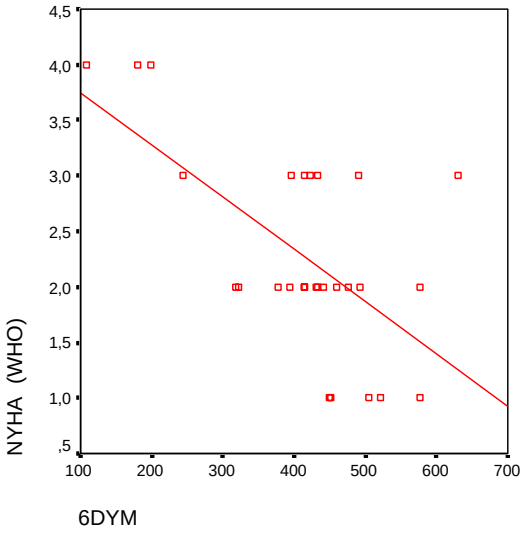


(p < 0.005, r =519)

Grafik 13. 6DYM ile MRC ve NYHA

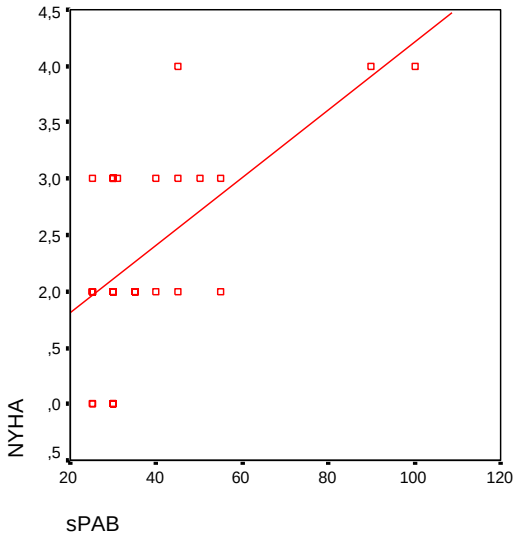


(p < 0.0001, r = -717)

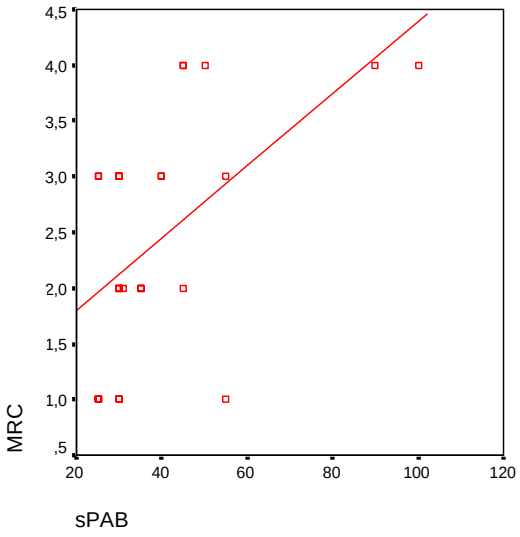


(p < 0.005, r = -523)

Grafik 14. sPAB ile NYHA ve MRC ilişkisi

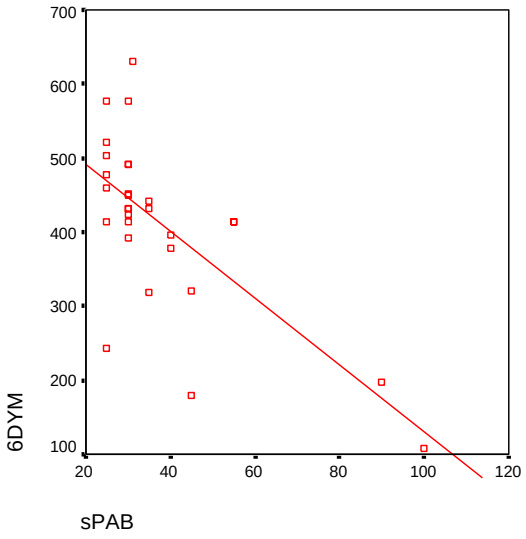


(p = 0.002, r = 509)

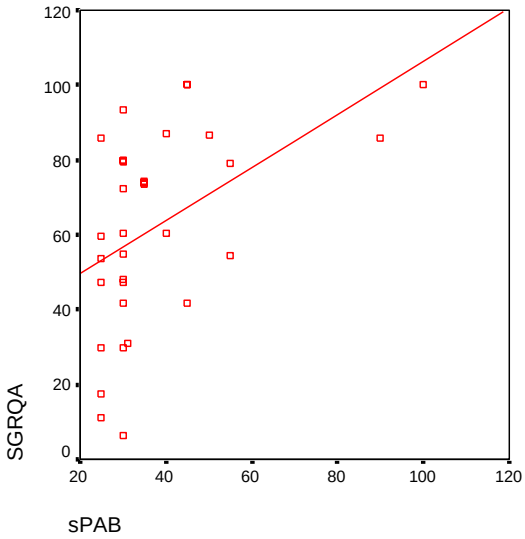


(p = 0.002, r =521)

Grafik 15. sPAB ile SGRQ a skoru ve 6DYM arasındaki ilişki

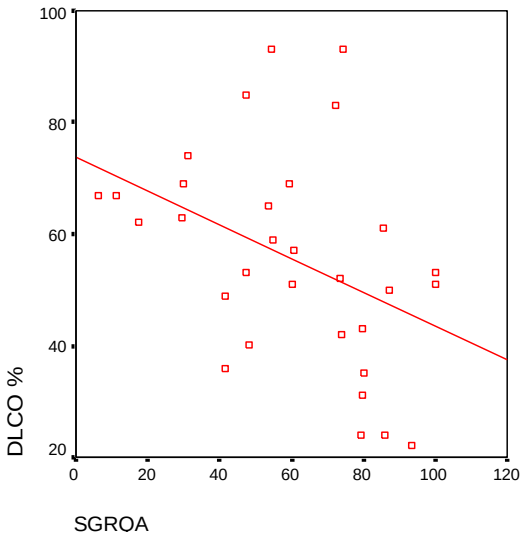


(p = 0.001, r = -592)

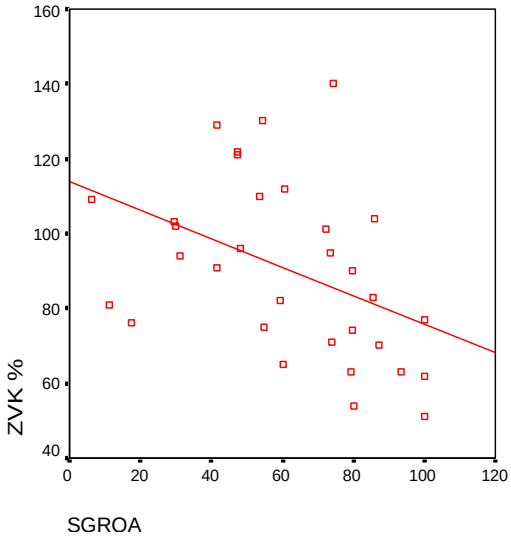


(p = 0.002, r = 527)

Grafik 16. SGRQ a skoru ile %DLCO ve %ZVK ilişkisi

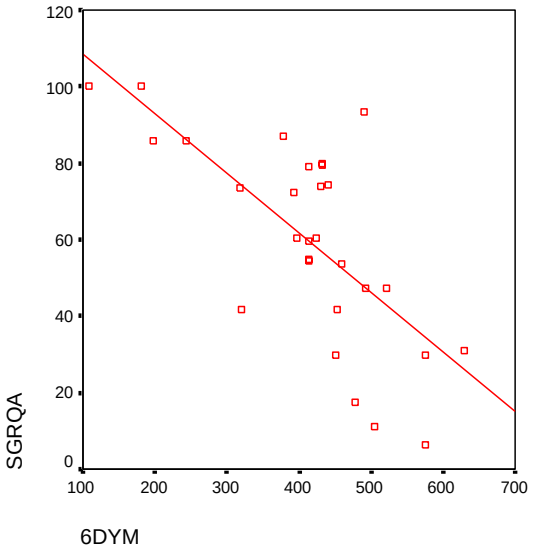


(p = 0.005, r = -496)

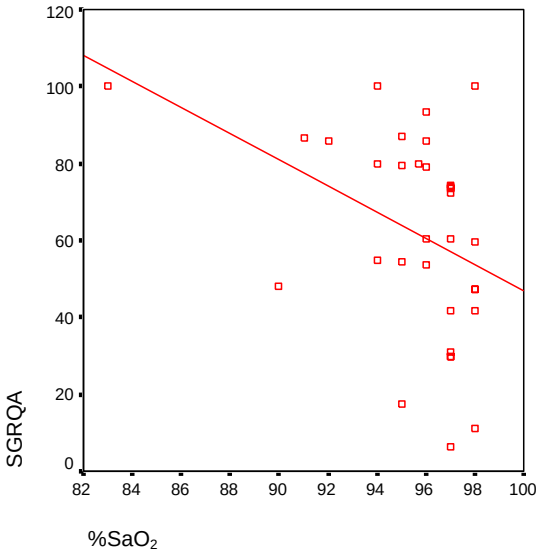


(p = 0.003, r = -515)

Grafik 17. SGRQa ile 6 DYM ve %SaO_2 arasındaki korelasyon

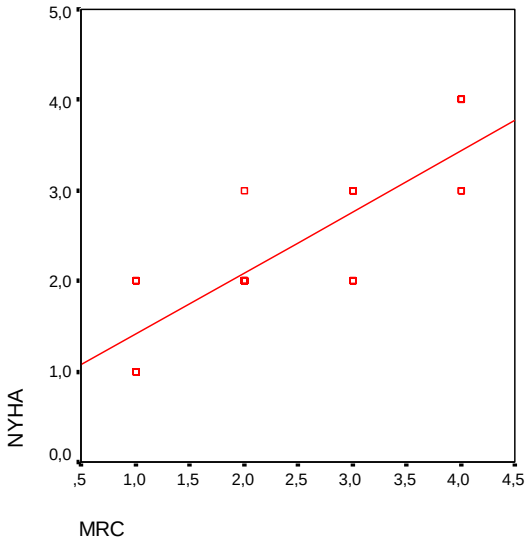


(p < 0.0001, r = -685)



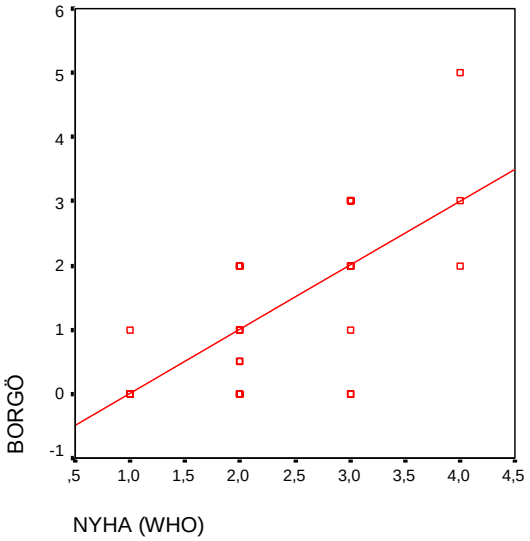
(p = 0.006, r = - 496)

Grafik 18. NYHA ile MRC ilişkisi

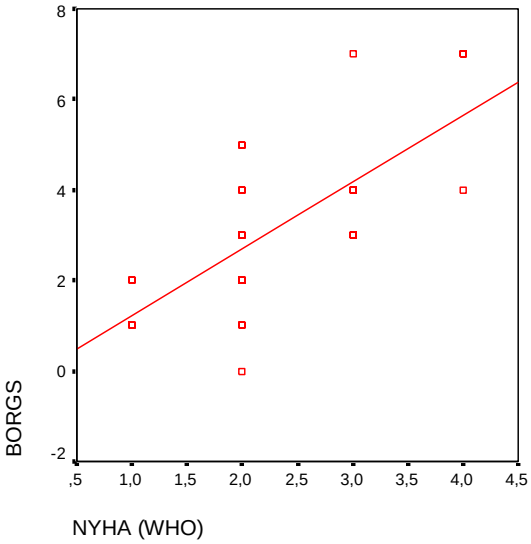


(p < 0.0001, r = 828)

Grafik 19. NYHA ile yürüme öncesi ve sonrası Borg değerleri arasındaki ilişki

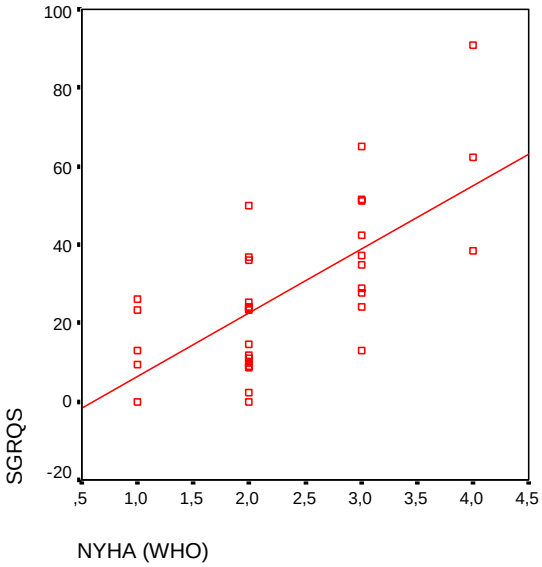


(p < 0.0001, r = 629)

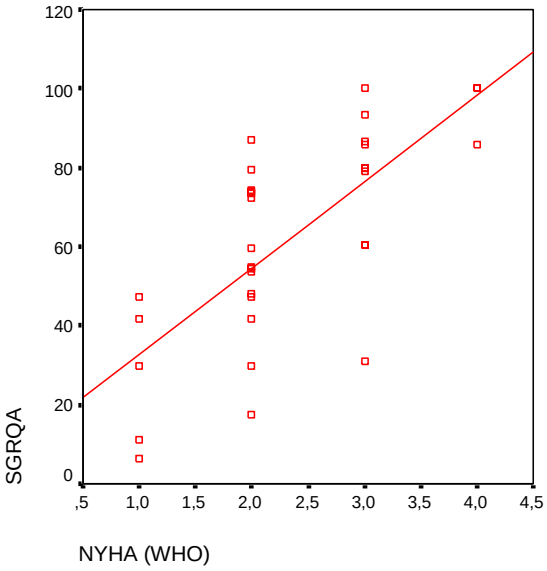


(p < 0.0001, r = 687)

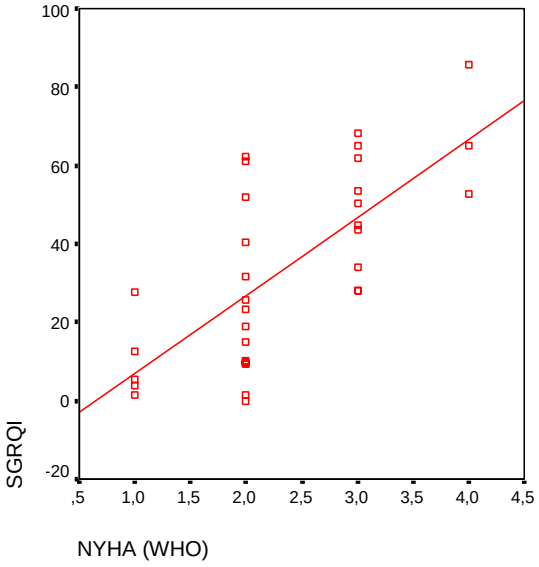
Grafik 20. NYHA ve SGRQ skorlarının ilişkisi



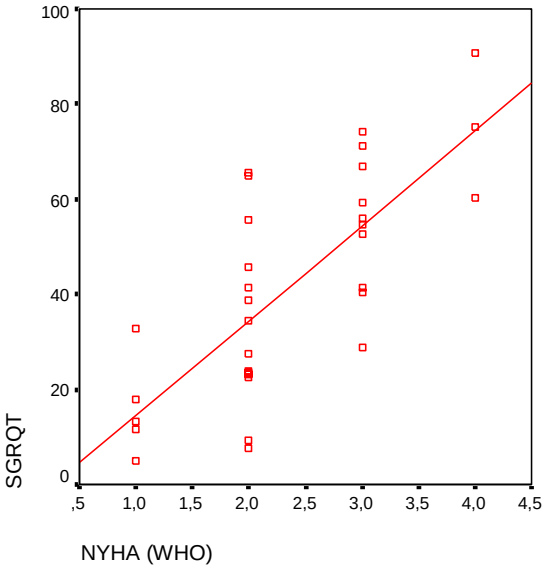
(p < 0.0001, r = 672)



(p < 0.0001, r = 740)



(p < 0.0001, r = 715)

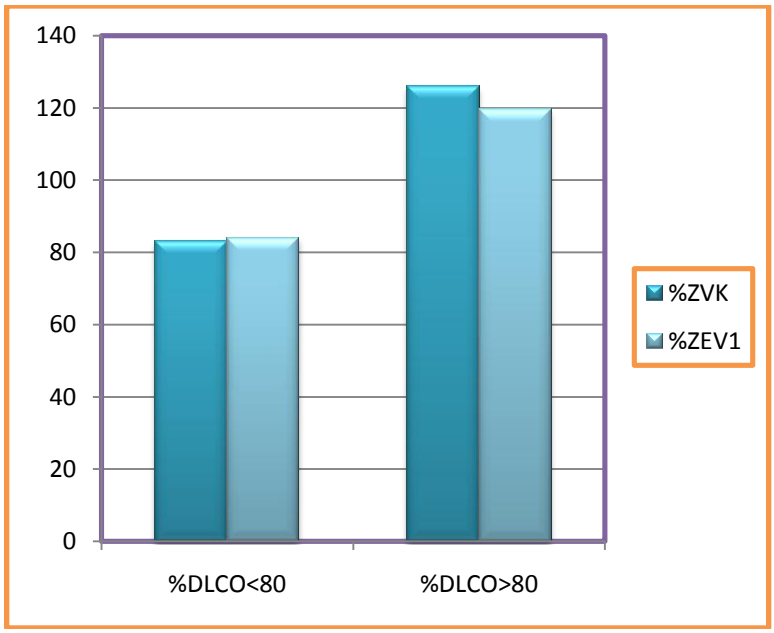


(p < 0.0001, r = 736)

Kadın ve erkek hastalar karşılaştırıldığında ZEV_1 ml ve ZVK ml dışında hiç bir parametre bakımından anlamlı fark saptanmadı ($p<0.05$).

Hastalar %DLCO<80 ve %DLCO>80 olmak üzere iki gruba ayrıldılar ve bu iki grup Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hastalık süresi ve Raynaud süresi %DLCO'si düşük grupta daha uzun bulundu; fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. %ZEA 25-75, ZEA25-75 ml, PaO2; %DLCO<80 olan grupta daha düşüktü, fakat istatistiksel incelemede anlamlı değildi. %DLCO<80 olanlarda %ZVK ve $\%ZEV_1$ istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşük bulundu. (grafik 21, tablo-11).

Grafik 21. Olgularımızı %DLCO'ye göre gruplandırdığımızda %ZVK ve $\%ZEV_1$'deki farklılıklar



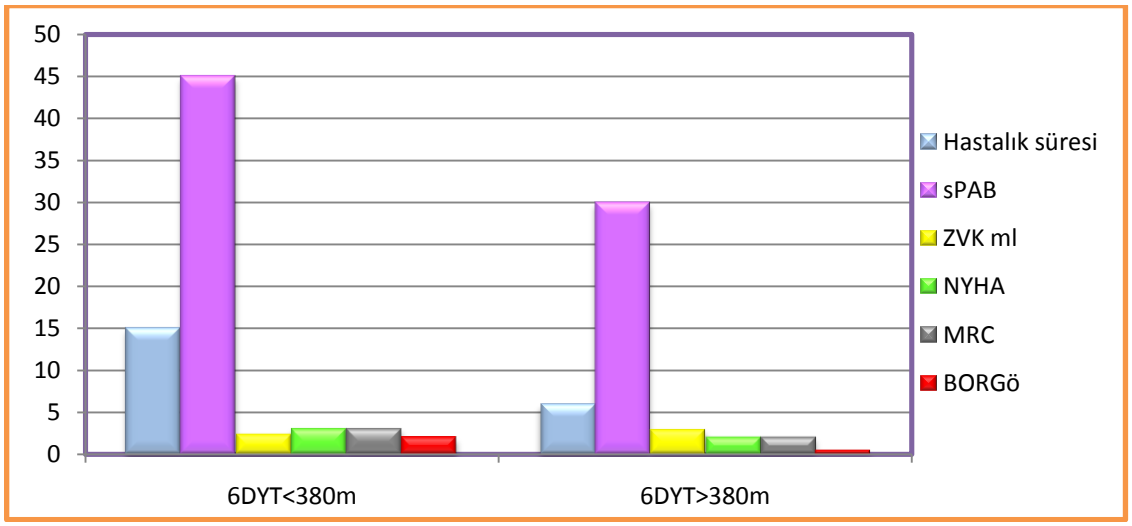
Tablo 11. %DLCO<80, %DLCO>80 olan hastaların karşılaştırılması

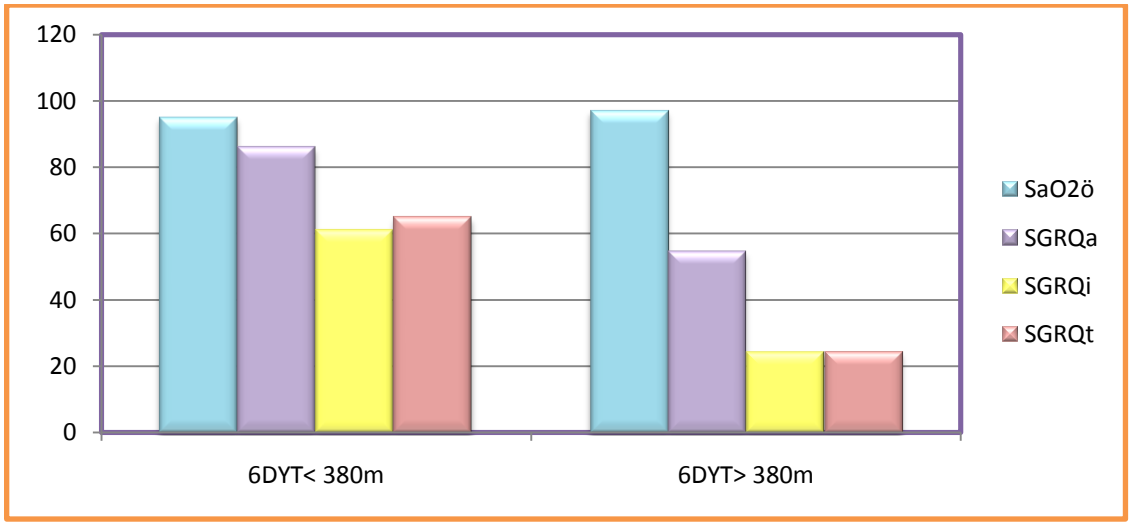
(Ortanca değerler)	**%DLCO≤80 n:27**	**% DLCO>80 n:4**	**p**
Hastalık süresi (yıl)	10,00	5,00	0,44
Raynaud fenomeni süresi (yıl)	10,00	5,00	0,64
sPAB mmHg	30	30,5	0,79
%DLCO/VA	75	88	0,23
6DYT (metre)	427	466,5	0,29
%ZVK	83	126	0,009**
ZVKml	2,41	3,1	0,05
%ZEV1	84	119,5	0,008**
ZEV1 ml	2,02	2,46	0,77
%ZEV1/ZVK	82	82,5	0,79
%ZEA 25-75	72	89	0,10
ZEA 25-75ml	2,3	2.7	0,26
ΔSaO_2	-3,6	-5,6	0,34
%SaO_2ö	96	97	0,13
%SaO_2s	92,5	93	0,59
pH	7,42	7,43	0,23
$PaCO_2$	36	35	0,57
PaO_2	75,4	89	0,053
NYHA	2	2	1,00
MRC	2	2	0,579
BORGö	1	2	0,37
BORG s	3	3,5	0,77
SGRQ s	23,2	26	0,55
SGRQ a	60,35	59,81	0,62
SGRQ i	28,12	25,66	0,75
SGRQ t	40,31	33,87	0,88

Hastalar 6DYT de 380 m altında ve üstünde yürümelerine göre iki gruba ayrıldılar ve bu iki grup Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırıldı. 380 m altında yürüyenlerde hastalık

süresi daha uzun, sPAB, NYHA, MRC, BORGö, ve SGRQa, SGRQi, SGRQt istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha yüksek bulundu. 380 m altında yürüyenlerde yürüme öncesinde istirahat halinde $\%SaO_2$ daha düşük bulundu ($p<0.05$), efor sonrasında ölçülen satürasyonlar arası anlamlı bir fark saptanmadı (grafik 22, tablo-12).

Grafik 22. Olgularımızı 6DYT'ne göre gruplandırdığımızda diğer parametrelerle karşılaştırma



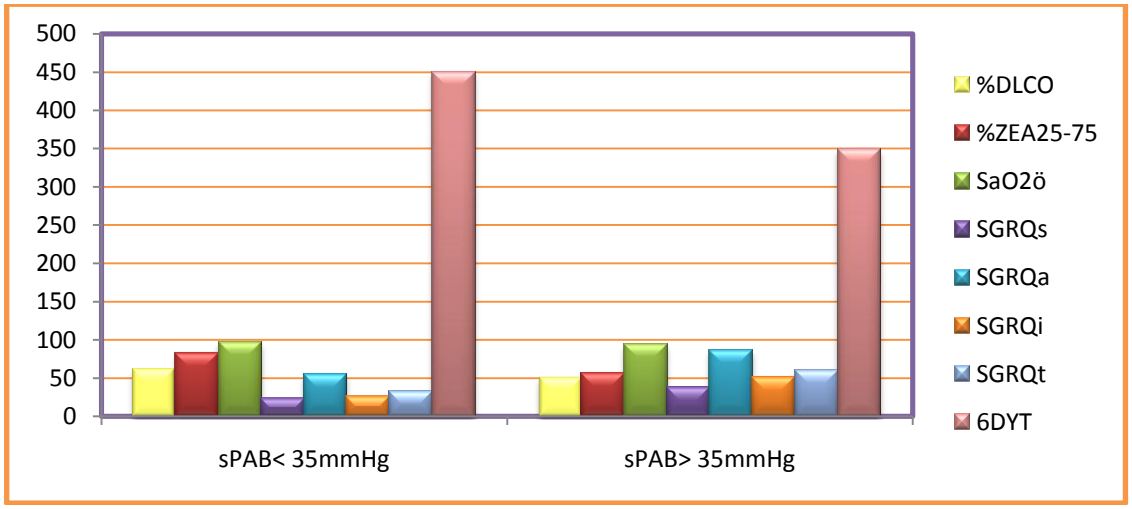


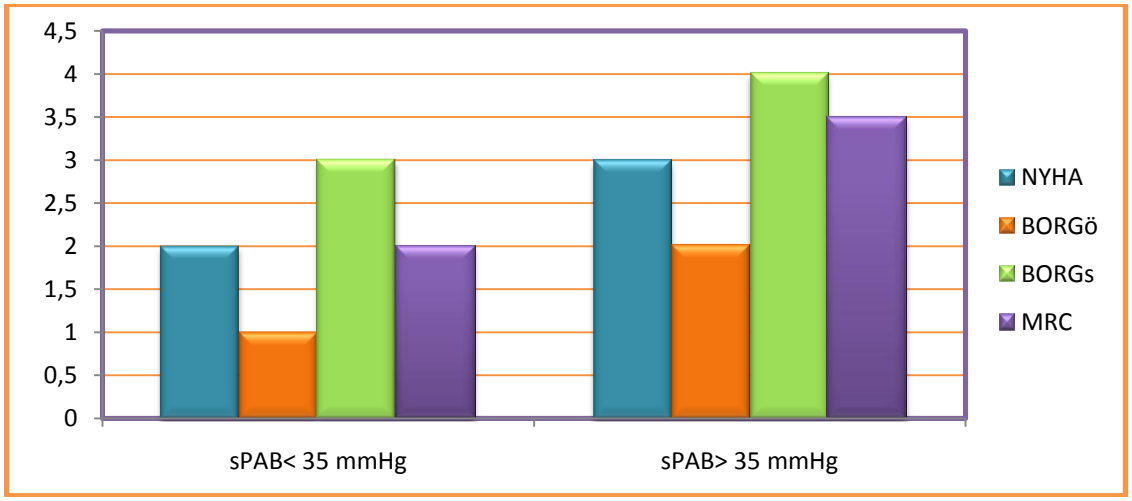
Tablo 12. 6DYT de 380 m altında ve üstünde yürüyenlerin karşılaştırılması

(Ortanca değerler)	**6DYT< 380m n:7**	**6DYT >380 m n:22**	**p**
Hastalık süresi(yıl)	15	6	0,032*
Raynaud fenomeni süresi(yıl)	15	8,5	0,056
sPAB mmHg	45	30	0,013*
%DLCO	50	62,5	0,10
%DLCO/VA	68,5	84,5	0,07
%ZVK	83	92,5	0,44
ZVK ml	2,37	2,87	0,05*
%ZEV_1	83	91,5	0,20
ZEV_1 ml	2,01	2,34	0,063
%ZEV_1/ZVK	76,71	82,95	0,12
%ZEA 25-75	68	79	0,17
ZEA 25-75ml	1,74	2,63	0,10
ΔSaO_2	-3,09	-4,10	0,64
%SaO_2ö	95	97	0,04*
%SaO_2s	91	92,5	0,98
pH	7,40	7,42	0,50
$PaCO_2$	37,1	36	0,50
PaO_2	68,9	77,2	0,18
NYHA	3	2	0,031*
MRC	3	2	0,011*
BORGö	2	0,5	0,049*
BORG s	3	3	0,39
SGRQ s	35,98	23,38	0,16
SGRQ a	85,87	54,64	0,007*
SGRQ i	61,11	24,53	0,006*
SGRQ t	64,83	24,53	0,009*

Olgular, sPAB< 35mmHg ve >35 mmHg olarak iki gruba ayrılarak karşılaştırıldılar. Bu iki gruptan sPAB> 35 mmHg olanlarda %DLCO, %ZEA 25-75, ZEA 25-75 ml ve %SaO_2ö değerleri düşük bulundu. Bu hastaların NYHA fonksiyonel sınıfları, MRC skorları, Borg dispne skalaları ve SGRQ aktivite, semptom, etkilenim ve total skorları yüksek bulundu. sPAB> 35 mmHg olan hastalar, 6DYT'de daha kısa mesafe yürüyebilmişlerdir ve sPAB yüksek olan grupta hastaların satürasyonları daha düşük saptanmıştır. Tüm bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Sonuçların grafik ve tablo olarak dökümü aşağıda verilmiştir (grafik23, tablo13).

Grafik 23. Olgularımızı sPAB'a göre gruplandırdığımızda diğer parametrelerle karşılaştırma





Tablo13. sPAB< 35mmHg ve >35 mmHg olgular arasında fonksiyonel parametrelerin karşılaştırılması

(Ortanca değerler)	**sPAB < 35mmHg n :23**	**sPAB> 35 mmHg N :10**	**p**
Hastalık süresi(yıl)	9	11,5	0,33
Raynaud fenomeni süresi(yıl)	9	18	0,13
6DYT (metre)	450	349	0,001*
%DLCO	61	50,5	0,04*
%DLCO/VA	79	75	0,52
%ZVK	94	70	0,20
ZVKml	2,82	1,85	0,90
%ZEV_1	91	68	0,12
ZEV_1 ml	2,15	1,42	0,056
%ZEV_1/ZVK	83	77	0,12
%ZEA 25-75	82	56	0,032*
ZEA 25-75ml	2,51	1,74	0,02*
ΔSaO_2	-3,12	-4,70	0,57
%SaO_2ö	97	93,5	0,02*
%SaO_2s	93	91	0,15
pH	7,42	7,42	0,89
$PaCO_2$	36	37,1	0,63
PaO_2	76,4	66,9	0,34
NYHA	2	3	0,005*
MRC	2	3,5	0,003*
BORGö	1	2	0,05*
BORG s	3	4	0,04*
SGRQ s	23,22	37,8	0,034*
SGRQ a	54,75	86,19	0,006*
SGRQ i	25,76	51,48	0,028*
SGRQ t	32,92	59,73	0,018*

Hastalar %ZVK/%DLCO oranına göre sınıflandırıldıklarında 10 olgunun %ZVK/%DLCO< 1.4, 10 olgunun 1.4-1.8 arasında ve 11 olgununda 1.8'in üzerinde bulundu. %ZVK/%DLCO> 1.8 olanlarda %DLCO daha düşük bulundu. Bu veri istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu hastalarda ortalama sPAB diğer gruplara göre daha yüksekti; fakat median değerlere bakıldığında, her üç grupta da değerin aynı olduğu görüldü. Diğer iki gruba kıyasla %ZVK/%DLCO> 1.8 olan grupta PaO_2'i düşük, SGRQt skorları ise daha yüksek bulundu; fakat %DLCO ve %DLCO/VA dışında hiçbir parametrede istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bulunan bu farkın ise birinci ve üçüncü grup arasında olduğu görüldü (tablo-14).

Tablo 14. ZVK%/DLCO% oranına göre verilerin Kruskal Wallis testi kullanılarak karşılaştırılması

(Ortanca değerler)	**%ZVK/%DLCO<1.4 n :10**	**%ZVK/%DLCO1.4-1.8 n :10**	**%ZVK/%DLCO>1.8 n :11**	**p**
Hastalık süresi(yıl)	6	4,5	11,5	0,06
Raynaud fenomeni süresi(yıl)	9	5	12	0,25
6DYT(metre)	405	450	414	0,08
%DLCO	61,5	64	40	0,004*
%DLCO/VA	92	78,5	55	0,0001**
%ZVK	78,5	102,5	96	0,08
ZVKml	2,27	2,85	2,82	0,82
%ZEV_1	80,5	98,5	92	0,07
ZEV1 ml	1,96	2,26	2,15	0,90
%ZEV_1/ZVK	82,5	82,5	81	0,83
%ZEA 25-75	76	79,5	72	0,84
ZEA 25-75ml	2,61	2,31	2,10	0,84
ΔSaO_2	-4,08	-7,2	-3,10	0,97
%SaO_2ö	96	97	96	0,58
%SaO_2s	91,5	90	93	0,98
pH	7,43	7,42	7,42	0,78
$PaCO_2$	37	35,3	36,5	0,31
PaO_2	83,2	77,2	70	0,25
NYHA	2	2	2	0,49
MRC	3	2	2,5	0,25
BORGö	2	0,25	1	0,22
BORG s	3,5	2	3	0,39
SGRQ s	26,57	13,79	26,22	0,52
SGRQ a	59,9	63,75	60,5	0,90
SGRQ i	30,9	16,58	40,5	0,37
SGRQ t	37,4	31,05	45,84	0,59
sPAB	30	30	30	0.32

Hastalar diffüz ve sınırlı skleroderma olmak üzere iki gruba ayrıldılar ve bu iki grup Mann-Whitney U test kullanılarak karşılaştırıldı. Sonuçlar tablo 15 de görülmektedir.

Tablo 15. Diffüz ve sınırlı sklerodermalı hastaların karşılaştırılması

(Ortanca değerler)	**dScl n :26**	**sScl n :7**	**p**
Hastalık süresi(yıl)	9,5	10	0,91
Raynaud fenomeni süresi(yıl)	10,5	10	0,87
6DYT(metre)	432	414	0,46
%DLCO	56	53	0,70
%DLCO/VA	78,5	75	0,62
sPAB mmHg	30	45	0,01*
%ZVK	90	104	0,52
ZVKml	2,51	2,86	0,89
%ZEV_1	86	92	0,63
ZEV_1 ml	2,06	2,15	0,82
%ZEV_1/ZVK	82	84	0,96
%ZEA 25-75	76	62	0,68
ZEA 25-75ml	2,46	2	0,48
ΔSaO_2	-3,12	-4,66	0,38
%SaO_2ö	96,5	96	1,00
%SaO_2s	93	91	0,19
pH	7,42	7,43	0,53
$PaCO_2$	36	36	0,84
PaO_2	75,4	78	0,80
NYHA	2	3	0,14
MRC	2	3	0,31
BORGö	1	2	0,49
BORG s	3	4	0,22
SGRQ s	23,92	35,02	0,59
SGRQ a	65,87	60,59	0,69
SGRQ i	27,89	44,6	0,56
SGRQ t	36,65	52,58	0,69

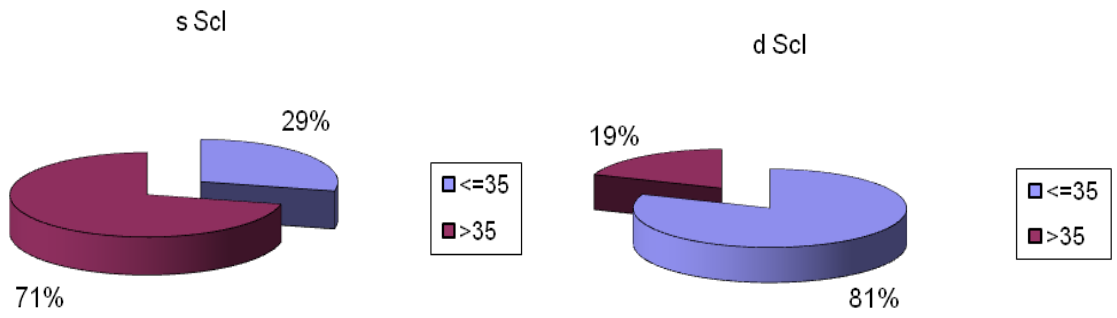
Yukarıdaki verilere göre sınırlı sklerodermalı hastalar 6DYT'de, diffüz sklerodermalı hastalara göre daha kısa mesafe yürüdüler, fakat bu değer istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sınırlı sklerodermalı hastaların %DLCO, %ZEA 25-75 ve ZEA 25-75 ml'leri daha düşük, NYHA, MRC, Borg dispne indeksleri ve ΔSaO2%'leri daha yüksek bulundu. Diffüz sklerodermalılarda da %ZEV_1, ZEV_1 ml, %ZVK, ZVK ml daha düşük bulundu. Bu değerlerin hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sadece sScl'deki sPAB yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu (grafik24)

Grafik 24. Sınırlı ve diffüz sklerodermada sPAB değerindeki farklılık



Sınırlı skleroderma ve diffüz sklerodermalı hastaların sPAB< 35 mmHg ve sPAB> 35 mmHg gruplarındaki yüzde dağılımı da aşağıdaki grafikte gösterilmiştir (grafik25).

Grafik 25. sScl ve dScl de hastaların sPAB değerinin 35 mmHg altında ya da üzerinde olmasına göre yüzde dağılımı



Toraks YRBT'de buzlu cam görünümü olan hastaların hastalık süreleri ve Raynaud fenomeni süreleri daha kısa bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. ($p< 0.09$, $p < 0,06$). Balpeteği olan hastalarda Raynaud fenomeni süresi uzun bulundu ($p<0,15$). Fibrozis saptanan hastalarda hastalık ve Raynaud fenomeni süresi daha uzun, %DLCO, %ZVK ve ZVK ml düşük bulundu. Bu hastaların NYHA fonksiyonel sınıfları ve MRC'leri de daha yüksek idi. Yine toraks YRBT'de fibrozis olan hastaların SGRQ skorları da, olmayanlara göre daha yüksekti. Tüm bu değişkenlerden sadece %DLCO, ZVK ml, NYHA, SGRQa skorunun p değeri 0.05'in altındaydı (tablo16).

Tablo 16. Tomografi bulguları ve fonksiyonel parametrelerin korelasyonu

Min: minimum değer
Max: maximum değer
Ort.: ortanca
S.D: Standart deviasyon

		Buzlucam		***İnterseptal Kalınlaşma***		***Subpevral çizgilenme***		***Balpeteği***		***Fibrozis***	
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
Hastalık Süresi (Yıl)	min	2	2	3	2	5	2	3	2	2	2
	max	24	36	24	36	18	36	36	24	36	19
	Ort./SD	7,0/6,1	15/9,5	9,5/6,8	11/9,8	8,0/5,03	10/8,5	8/11,1	10/6,49	17/10	8/5,3
	p	0,09		0,85		0,76		0,92		0,17	
Raynaud fenomeni süresi (Yıl)	min	2	2	4	2	5	2	4	2	2	2
	max	25	37	37	30	25	37	30	37	37	25
	Ort./SD	8,3/7,1	19/10	9,5/9,1	15/9,7	9/8,03	11/9,6	22/10	9,5/8,5	20,5/12	10/6,2
	p	0,06		0,86		1		0,15		0,29	
%DLCO	min	22	24	24	22	51	22	24	22	24	22
	max	93	93	93	93	93	93	69	93	69	93
	Ort./SD	61/17,2	46/21	57/16,5	53/19	70,5/15	52/18	62/17	53/19	42/15,3	61,5/18
	p	0,23		0,42		**0,02***		0,86		**0,01***	
sPAB	min	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25
	max	55	100	90	100	40	100	100	90	100	55
	Ort./SD	30/8,8	30,5/23	30/14,7	30/20,7	30,5/5,1	30/18,6	30/23,6	30/14	30/24,1	30/8,3
	p	0,15		0,67		0,82		0,35		0,15	
NYHA	min	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	max	4	4	4	4	3	4	4	4	4	3
	Ort./SD	2/0,8	2/0,9	2/0,86	2/0,87	2/0,75	2/0,88	2/0,9	2/0,8	3/0,9	2/0,6
	p	0,64		0,70		0,65		0,58		**0,02***	
MRC	min	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	max	4	4	4	4	3	4	4	4	4	4
	Ort./SD	2/1,03	3/1,08	2,5/1,08	2/1,04	2/0,89	3/1,08	2,5	2/0,98	3/1,09	2/0,98
	p	0,33		0,93		0,35		0,82		0,09	
%ZVK	min	62	51	54	51	65	51	51	54	51	63
	max	140	130	140	130	140	130	110	140	112	140
	Ort./SD	83/23,8	91/23,6	95/23,3	81/23,5	97,5/26	86,5/22	86/20	92,5/24	82/22,3	92,5/23
	p	0,65		0,30		0,49		0,31		0,16	
ZVK ml	min	1,24	1,5	1,2	1,53	1,48	1,24	1,2	1,4	1,24	1,48
	max	3,8	5,3	5,3	3,89	5,38	3,89	3,1	5,3	3,19	5,3
	Ort./SD	2,84/0,6	2,06/1	2,8/0,9	2,3/0,74	2,98/1,3	2,4/0,66	2,5/0,69	2,66/0,8	2,1/0,62	2,8/0,87
	p	0,3		0,89		0,29		0,46		**0,04***	
SGRQs	min	0	8,9	0	0	0	0	2,3	0	8,9	0
	max	65	90,9	62,3	90,9	36,8	90	90,9	65	90,9	65,06
	Ort./SD	23,5/20	26,9/21	24/14,8	28,8/26	24/13,4	25,4/21	18/29,3	25,4/16	37/24,3	23,9/16
	p	0,29		0,31		0,33		0,81		0,09	
SGRQa	min	6,29	31,18	6,2	6,29	6,29	11,21	17,44	6,29	29,8	6,29
	max	100	100	74,3	100	74,3	100	100	100	100	100
	Ort./SD	60,2/29	73,1/20	45,7/29	79,1/30	45,7/29	73,6/24	60/22,9	72,2/25	79,5/20	54,6/27
	p	0,36		0,31		0,08		0,69		**0,03***	
SGRQi	min	0	1,6	1,63	5,6	1,63	0	0	1,63	3,89	0
	max	68,3	85,6	51,8	85,6	51,82	85,6	64,9	68,3	85.6	68
	Ort./SD	23,31	29,8/22	25,6/18	27,8/21	25,6/18	31,5/24	27,8/21	31,5/21	44,6/23	24,5/22
	p	0,57		0,23		0,29		0,26		0,09	
SGRQt	min	4,88	17,81	4,88	4,88	4,88	9,3	7,6	4,88	13,29	4,88
	max	75,11	90,8	55,5	90,8	55,54	90,8	75,11	74,03	90,89	74,03
	Ort./SD	38,8/24	41,4/20	33,8/19	54,6/27	33,8/19	41,5/22	36,6/19	41,3/19	55/21,7	30,9/21
	p	0,34		0,26		0,16		0,48		0,06	

Toraks YRBT bulguları %DLCO, sPAB, 6DYT gruplarında yüzde değişimler açısından Chi-square test kullanılarak karşılaştırıldı. Buna göre; toraks YRBT'de buzlu cam görünümü olan hastaların %89,5'inde DLCO< %80 bulundu. YRBT'de balpeteği veya fibrozis olan hastaların hepsinde DLCO< %80. YRBT'de skleroderma akciğer tutulumuna işaret edecek bulgulardan herhangi biri olan hastaların %70'inden fazlasında 6DYT >380 m bulundu. Sadece %25-30'luk hasta grubunda pozitif tomografi bulgusuna 6DYT'de düşüklük eşlik etmekteydi. Aynı oran sPAB>35 mmHg olan hastalar için de geçerlidir, yani skleroderma akciğer tutulumuna işaret edecek pozitif tomografi bulgusu olanların yalnızca %25'lik kısmında sPAB >35 mmHg bulundu.

Skleroderma tiplerinin; sPAB, 6DYT, DLCO ve %ZVK/%DLCO gruplarındaki yüzde dağılımı Chi-square test kullanılarak hesaplandı. Buna göre; dScl hastaların çoğunluğunda (%37.5) %ZVK/%DLCO<1.4, sScl hastaların çoğunluğunda ise (%42,9) %ZVK/%DLCO>1.8 bulundu. sScl olan hastaların %71,4'ünün sPAB >35mmHg idi ($p<0,01$). 6DYT<380m olan hastaların %85,7'sinde dScl bulunuyordu. dScl hastaların %87.5'inde, sScl hastalarının %85'inde DLCO<%80 idi. AKG'da hipoksemisi olan hastalarında çoğunluğunda dScl bulunduğu görüldü. Orta dereceli hipoksemisi olan 1 olgu ve hafif hipoksemisi olanların ise %79 (n:15)'u dScl'lıydı.

BÖLÜM 5

TARTIŞMA

Skleroderma toplumda nadir rastlanmaktadır ve diğer bağ dokusu hastalıkları arasında en fazla pulmoner tutuluma neden olandır. Özellikle 40 yaşından büyük kadınlarda erkeklere göre sıklığı 4-9 kat fazladır (6). Bizim hasta popülasyonumuzda genel literatürdeki bilgilere uygun olarak yaş ortalaması 52,7±9,8 idi. Hastaların %84.2'si kadındı ve kadın erkek oranı 5,6/1 olarak hesaplandı. Deri tutulumunun yaygınlığına göre diffüz ya da sınırlı skleroderma olarak adlandırılan bu hastalıkta, diffüz formda akciğer parankiminde fibrozis ile karakterli interstisyel akciğer hastalığı ön planda görülürken, sınırlı sklerodermada ise izole pulmoner hipertansiyon ön planda görülmektedir. Bizim hastalarımızın %78'inde diffüz, %21'inde sınırlı skleroderma saptandı. Genel literatür bilgisine bakıldığında sınırlı sklerodermanın toplumda daha yaygın olduğu görülmektedir (2). Buna göre bizim popülasyonumuzdaki oran literatürle uyumsuz bulunmuştur; fakat Manoussakis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmadaki popülasyonda da skleroderma tipleri arasındaki oran bizim çalışmamızdakine benzerdir (31). Türk toplumunda skleroderma tiplerinin yüzde dağılımı ile ilgili literatürde veri bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda olgu sayısının kısıtlı olması nedeniyle saptanan oranların genele yansıtılmasının doğru olmayacağı düşünülmüştür.

Akciğer parankiminde fibrozis hastalığın erken dönemlerinde başlamakta, fakat semptomların çok belirgin olmaması tanıyı geciktirmekte ve çoğu zaman hastalar son dönem akciğer fibrozisi geliştikten sonra yakalanmaktadır. Yine pulmoner vaskülopati de, hastalığın ilk aşamalarında fibrozis gelişiminden de önce başlar, fakat klinik olarak semptomatik olmasına ve pulmoner hipertansiyon tanısı koyulmasına kadar zaman geçmektedir (4). Hastalar genellikle sklerodermanın ileri dönemlerinde PHT tanısı almaktadırlar. Her iki durumda da en sık rastlanan semptom nefes darlığı olmaktadır. Bizim çalışmamızda da hastaların %90,9'da nefes darlığı mevcuttu. Günümüzde artık sklerodermada en önemli mortalite ve morbidite nedeni olarak akciğer tutulumu suçlanmaktadır. Bu hastaların nefes

darlığı semptomu olsun ya da olmasın, mutlaka olası pulmoner tutulum yönünden klinik, radyolojik ve fonksiyonel olarak araştırılmaları gerekmektedir.

Olguların radyolojik incelemelerinde PA akciğer grafisi ile yetinilmemeli, mutlaka tomografik inceleme yapılmalıdır. Çünkü erken dönemdeki hastalık PA grafi ile çoğu zaman atlanmaktadır. Harrison ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, PA akciğer grafisi normal olan skleroderma akciğer tutulumu düşünülen hastaların %44'ünde YRBT'de patolojik bulgular saptanmıştır (2). Bizim çalışmamızda da PA akciğer grafisi normal olan 15 hasta (%45) vardı ve bu hastaların hepsinde de toraks YRBT'de patolojik bulgular saptandı. Hastalarımızın %57,6'sında erken dönemin bir bulgusu olan buzlucam ve sadece %30'unda son dönem hastalığa işaret eden balpeteği bulunuyordu. Diot ve arkadaşları tarafından yapılan ve sklerodermalı hastalarda solunum fonksiyon testleri ve YRBT anormalliklerinin karşılaştırıldığı çalışmada, %DLCO'daki düşmenin akciğerdeki tutulumu yansıtmakta duyarlı bir parametre olduğu bulunmuş, tomografi bulguları skorlanmış ve YRBT skoru ile %DLCO arasında kuvvetli ters korelasyon saptanmış (25). Bizim çalışmamızda da akciğerdeki tutulum ağırlaştıkca, %DLCO'daki düşüşün belirginleştiği izlendi. Buzlucam olan hastaların %89,5'inde, fibrozis veya balpeteği olan hastaların ise % 100'ünde %DLCO düşük bulundu. Bu değerlerden sadece fibrozis ve %DLCO arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.05$). Hastaların BT'leri skorlanmadığı için tutulum yaygınlığı ile ilgili bir bilgi elde edilemedi. %DLCO ve YRBT bulguları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki kurulamaması BT'lerin skorlanmamış olmasına bağlandı.

Hastaların solunum fonksiyon parametrelerine bakıldığında; ortalama $\%ZEV_1$, %ZVK, %ZEA25-75 ve $\%ZEV_1$/ZVK'nın normal sınırlar içerisinde olduğu, fakat %DLCO'larının düşük olduğu görüldü. Tüm hastaların YRBT'lerinde tutuluma ait bulgular varken, solunum fonksiyon testlerinde restriktif defektin sadece 12 (%36,3) hastada saptanması, hastaların büyük bir kısmında akciğer tutulumunun erken safhada olduğunu düşündürdü. Tek soluk karbonmonoksit (CO) diffüzyon testi yapılabilen 31 hastanın %81.1 (n:27)'inde %DLCO'nin düşük bulunması da literatürdeki skleroderma akciğer tutulumunda en erken bozulan fonksiyonel parametrenin DLCO olduğu bilgisini destekledi.

%DLCO'nin diğer fonksiyonel parametreler ile arasındaki ilişkiye bakıldığında; Lewis ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada %DLCO ve %ZVK arasında pozitif korelasyon bulunmuş. Scheja ve arkadaşlarının çalışmasında da aynı ilişki gösterilmiş (33). Bizde %ZVK ve %DLCO arasında pozitif korelasyon saptadık (p=0.009). Stupi ve arkadaşları tarafından yapılan CREST sendromunda pulmoner hipertansiyonu inceleyen çalışmada, pulmoner hipertansiyon saptanan hastalarda %DLCO'nun belirgin olarak düşük olduğu görülmüş (69). Mukerjee ve arkadaşları da sPAB ve %DLCO arasında zayıf bir korelasyon saptamışlar (54). Bizim çalışmamızda da %DLCO, sPAB yüksek olan hastaların hepsinde belirgin azalmıştı, aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.05$). %DLCO ile %ZVK ve sPAB arasındaki bu ilişki, sklerodermalı hastalarda gelişecek olan akciğer tutulumunun ağırlığı ile ilgili olup, tek soluk CO diffüzyon testinin erken dönemde bilgi sağlayabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu aynı zamanda literatürdeki azalmış %DLCO nun sklerodermaya sekonder PHT'da hastalığın ağırlığıyla (70) ve sklerodermaya ikincil interstisyel akciğer hastalığında ise hastalığın yaygınlığıyla (71) korele olduğu bilgisini desteklemiştir. Sonuçta skleroderma tanısı alan ve %DLCO düşüklüğü saptanan hastaların akciğer tutulumu açısından yakın takipte tutulmalarının gerekli olduğu düşünülmüştür.

Sklerodermaya bağlı interstisyel akciğer hastalığında %ZVK ve %DLCO aynı oranda azalmakta oysa sklerodermada gelişen izole pulmoner hipertansiyonda %DLCO 'daki azalma %ZVK'ya göre daha belirgin olmaktadır. Bu nedenle, %ZVK ile %DLCO'nun birlikte değerlendirilmeleri daha anlamlı görünmektedir. Bu amaçla hastaların %ZVK/%DLCO oranları hesaplandı. Literatüre göre oran 1.4 altında olan hastalarda interstisyel hastalık gelişme olasılığı daha fazla iken, oran 1.8 üzerine çıktığı zaman ise izole pulmoner hastalık gelişme riski artmaktadır (4). Launay ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, interstisyel akciğer hastalığı olmadan sadece pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda %ZVK/%DLCO oranı daha yüksek bulunmuştur (72). Stupi ve arkadaşlarının çalışmasında da bu bulgu desteklenmiştir (69). Bizim çalışmamızda %ZVK'si normal olup izole %DLCO düşüklüğü olan 17 hasta vardı; bu hastaların sadece %17,6 (n:3)'inde sPAB yüksek idi. Hasta popülasyonunun geneline bakıldığıda %9 oranında izole pulmoner hipertansiyon saptandı ve bunların hepsinde %ZVK/%DLCO oranı 1.8 üzerinde bulundu. Literatürdeki diğer

çalışmalarla benzer biçimde bizim çalışmamızda da izole pulmoner hipertansiyon olan grupta diğer gruba kıyasla %ZVK/%DLCO oranı belirgin şekilde yüksek izlendi. İzole pulmoner hipertansiyonu olan hastaların hepsinde sınırlı skleroderma olduğu tespit edildi ve bu da literatürle uyumlu idi. Tüm hastalar %ZVK/%DLCO oranına göre gruplandırıldığında oran 1,4 altında ve 1,8 üzerinde olanlar arasında sPAB ortalama değerleri farklı iken, median değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bizim popülasyonumuzda %ZVK/%DLCO oranının izole PHT saptamadaki başarısı yüksekken, genel olarak PHT saptamadaki duyarlılığı %23, özgüllüğü %66 bulundu. Bu oranlar literatürde verilen oranlara göre düşük bulundu. Hasta sayısının az olması ve hasta grubunda izole PHT olanların sayısının çok az olması nedeniyle duyarlılığının düşük çıktığı düşünüldü. %ZVK/%DLCO oranının pulmoner hipertansiyonu noninvaziv olarak saptamadaki başarısı restriktif patolojisi olmayan hasta grubunda yüksek görünmektedir fakat güvenirliği ile ilgili karar verebilmek için geniş vaka gruplarında çalışılması uygun olacaktır.

Büyük hava yollarında obstrüksiyon, sklerodermada geç dönemde gelişebilen nadir rastlanan bir özelliktir. Peribronşiyal inflamasyon ve fibrozise sekonder gelişmektedir. Ayrıca sklerodermalı hastaların otopsilerinde de bronşun müsküler ve elastik katmanlarında atrofi ve fibrozis gösterilmiştir (73). Bizim çalışmamızda sadece 1 hastada büyük hava yollarında obstrüksiyonu yansıtan %ZEV1/ZVK oranı 70'in altında bulundu. Kostopoulos ve arkadaşlarının çalışmasında da 31 hastalık bir popülasyonda 1 tane hastada büyük hava yollarında obstrüksiyon izlenmiş. Mc Carty ve arkadaşlarının çalışmasında ise 34 hastadan 2 tanesinde %ZEV1/ZVK oranı düşük saptanmış (74).

Sklerodermada küçük hava yolu hastalığı (KHYH) gelişimi ile ilgili literatür bilgilerinde bir fikir birliği yoktur. Bazı araştırmacılar akciğer tutulumunun küçük hava yollarından başladığını ve bu nedenle prevelansın yüksek olduğunu savunmaktayken, diğerleri ise altta yatan hastalıktan bağımsız olarak sigara içimi ile ilişkili olduğunu söylemektedirler (35). Küçük hava yollarında daralmayı yansıtan %ZEA25-75'in hastalarımızdaki ortalama değeri 72,5 ± 26,45 olarak hesaplandı. %ZEV1, %ZVK ve %DLCO ile arasında pozitif korelasyon izlendi. Kosptopoulos ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak biz küçük hava yollarını değerlendirmek amacıyla %ZEA25 değil, %ZEA25-75 kullandık. %ZEV1/ZVK, %ZEV1,

%ZVK ve %DLCO ile pozitif korelasyon saptadık. 9 hastada %ZEA25-75'in düşük olduğu görüldü. Sigara içen 6 kişiden 3'ünde (%50), içmeyenlerde ise 26 kişinin 6'sında (%23) KHYH saptandı. Kostopulos ve arkadaşlarının çalışmasına zıt olarak küçük havayollarındaki daralmanın %ZVK ve %DLCO ile korele olması, hastalığın erken aşamalarında değişikliğin başladığını ve restriktif hastalığın ciddiyeti ile ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. Guttadouris ve ark. çalışmasında da KHYH'nın erken dönemde izlendiği söylenmektedir (73). Fakat %ZVK, %DLCO ve %ZEA25-75'in sigara içen hastalarda içmeyenlere göre daha düşük saptanması, altta yatan hastalığın etkisini belirlemede, sigaranın bu parametreler arasında doğru ilişki kurulmasını etkilediği ve bağımsız olarak KHYH'nın bir nedeni olabileceği fikrini akla getirmiştir. Bu nedenle skleroderma akciğer tutulumunda küçük hava yollarındaki değişimi daha iyi anlayabilmek için sigara içmeyen hastalardan oluşan vaka grubu geniş yeni çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Hastalarımızda %DLCO ve %ZVK azaldıkça PaO_2 ve bununla bağlantılı olarak SaO_2'nin azaldığı görüldü ($p<0.05$). sPAB arttıkça da hastaların PaO_2 ve SaO_2 değerlerinin azaldığı izlendi. Karabıyıkoğlu ve ark. çalışmasında sağ kalp mikrokatererizasyonu yöntemi ile ölçülen ortalama PAB ile SaO_2 ve PaO_2 arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon izlenmiş (75). Bizim çalışmamızda SaO_2 değerindeki düşme ile sPAB'daki artış arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0,02$); fakat aynı ilişki PaO_2 ile izlenmedi. Bu sonucun, arteriyel oksijen satürasyonunun kendisini belirleyen en büyük bileşeninin PaO_2 olmasına rağmen, yanısıra başka faktörlerden de etkilenmesine bağlı olduğu düşünüldü (37). Kandaki oksijen miktarını yansıtan SaO_2'nin %ZVK, %DLCO ve sPAB ile korele olması, sklerodermada hem parankim hem de vasküler yatakta meydana gelen değişimlerden kandaki oksijen miktarının etkilendiğini ve hastalık ilerledikçe hipokseminin derinleştiğini göstermiştir. PHT'da sağkalımın en iyi belirteci olan SaO_2 (21), sPAB yüksek olan hastalarda diğerlerine göre daha düşük bulunmuştur. Bu durum sklerodermada pulmoner hipertansiyon gelişimiyle artan mortaliteyi açıklayıcı bir neden olabilir.

Sklerodermada pulmoner hipertansiyon, kullanılan metoda göre %5-50 oranında saptanmaktadır. Biz çalışmamızda doppler ekokardiyografi yöntemi ile pulmoner

hipertansiyonu araştırdık. sPAB> 35 mmHg pulmoner hipertansiyon olarak değerlendirildi. %30,4 (n:10) hastada pulmoner hipertansiyon saptandı ve bu oran literatürle uyumlu bulundu. Pulmoner hipertansiyon saptanan hastalardan 5 tanesinde hafif, 3'ünde orta ve 2'sinde ağır pulmoner hipertansiyon vardı. İzole pulmoner hipertansiyonu olan 3 hastada sPAB, interstisyel akciğer hastalığı ile beraber PHT olan 7 hastaya göre belirgin olarak daha yüksek bulundu. Bu sonuç literatür bilgisiyle uyumlu idi. Pulmoner arter basıncı ile hastaların fonksiyonel durumunu yansıtan WHO (NYHA) fonksiyonel klasifikasyonu arasında kuvvetli pozitif korelasyon bulundu ($p<0,005$). Hastaların sPAB arttıkça fonksiyonel durumlarının bozulması olağan bir sonuç olarak değerlendirildi. sPAB ile MRC ve Borg dispne indekslerinin de korele bulunması, takipte dispne skorları yüksek saptanan hastalarda akciğer tutulumu açısından ileri inceleme yapılması gerekliliğini ortaya koymuştur. %ZVK ile NYHA, Borg ve MRC arasında negatif korelasyon gösterilmesi de bu düşünceyi desteklemiştir. Sklerodermada en erken bozulan parametre olan %DLCO ile NYHA fonksiyonel skoru ve MRC dispne indeksi arasında da kuvvetli korelasyon bulunması skleroderma akciğer tutulumunu göstermede erken tanıda faydalı olabileceklerini düşündürmüştür. NYHA ve MRC yüksek saptanan hastalar akciğer tutulumu yönünden ileri tetkik edilmeli ve takipte tutulmalıdırlar.

Hastaların egzersiz kapasiteleri 6 DYT ile değerlendirildi. 380 m altında yürüyenlerde ve %4'den fazla desatüre olanlarda test anormal olarak değerlendirildi. 6DYT ile %DLCO arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken ($p=0.056$), ZVK ml ile arasında pozitif korelasyon bulundu. ($p<0.005$). %ZVK'nın, 380 m altında yürüyenlerde, 380 m üstünde yürüyenlere göre daha düşük olduğu görüldü, fakat fark istatistiksel anlamlı bulunmadı. Desatürasyon yüzdesi ile %ZVK arasında negatif ilişki bulundu ($p =0.03$). Buch ve arkadaşlarının çalışmasında da %DLCO ve %ZVK ile 6DYT arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış (38). İnterstisyel akciğer hastalığını değerlendirmede altın standart ölçüm olan %ZVK ve 6DYT arasında ilişki bulunmamış olması, skleroderma akciğer tutulumunda interstisyel akciğer hastalığı ile giden grupta 6DYT'nin yeri ile ilgili şüphe doğurmuş; fakat Buch ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak 380 m altında ve üstünde yürüyen grup arasında ZVK ml açısından istatistiksel farklılık olması 6DYT'nin interstisyel akciğer hastalığı ile giden formda da geçerli bir test olduğunu düşündürmüştür. Yine %ZVK ile desatürasyon yüzdesi

arasında istatistiksel anlamlı ilişki olması da bu düşünceyi desteklemiştir. Villalba ve ark. tarafından yapılan çalışmada da yürüme mesafesi kadar desatürasyonun da değerli bir parametre olduğuna değinilmiş ve %ZVK ile arasında p<0.001 düzeyinde bir ilişki olduğu gösterilmiş (42). Van Laar ve arkadaşları tarafından yazılan 2007'de yayınlanan derlemede, sklerodermaya ikincil interstisyel akciğer hastalığında 6DYT'nin geçerliliğinin gösterildiği belirtilmiştir (4). 6DYT'nin pulmoner hipertansiyonda hastaların egzersiz kapasitelerini değerlendirmede kullanımı onaylanmıştır. Bizim çalışmamızda da sPAB ile 6DYT arasında p=0,001 düzeyinde bir ilişki bulundu. Borg (p<0.05), MRC (p<0.0001) ve WHO (NYHA) (p< 0.005) ile de negatif korelasyon saptandı. Dispne skorları ve fonksiyonel sınıflama ile negatif korelasyon saptanması, 6DYT'nin skleroderma akciğer tutulumunda hastalığın ağırlığı ile korele olduğuna işaret etmiştir ve bu hasta popülasyonunda egzersiz kapasitesini değerlendirmede geçerli bir test olduğu düşünülmektedir.

SGRQ yaşam kalitesi anketi, sklerodermalı hastalar için dizayn edilmemiş ama bu hastalarda da kullanımı onaylanmış semptom, aktivite, hastalıktan etkilenim ve total skoru değerlendiren bir ankettir. Biz de çalışmamızda tüm hastalarımıza bu anketi uyguladık ve 4 skoru da %ZEV1, ZEV1ml, %ZVK, ZVKml ile ters orantılı bulduk. Tüm skorlar ile %ZVK arasında p<0.01 düzeyinde bir ilişki saptandı. %DLCO, semptom skoru dışındaki tüm skorlarla istatistiksel olarak ilişkili bulundu (p<0.01). Restriktif akciğer hastalığını göstermede en değerli parametre olan %ZVK ile SGRQ skorlarının korele olması, interstisyel akciğer hastalığı olan sklerodermalılarda testin geçerliliğini ortaya koymuştur. 6DYT ile %DLCO arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki yokken SGRQa ile %DLCO'nun korele olması, erken dönemde akciğer tutulumu olan hastalarda egzersiz kapasitesini değerlendirmede 6DYT yanında SGRQa skorunun da faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Yine tüm skorların sPAB ile doğru orantılı olması, sklerodermada pulmoner hipertansiyon gelişen grupta da SGRQ önemini göstermiştir. 4 skorun hepsi de yürüme mesafesiyle ters korele bulunurken, desatürasyon yüzdesi ile anlamlı bir fark saptanmadı. En kuvvetli ilişki SGRQa skoru ile saptandı (p<0.0001, r = -685). Beretta ve ark çalışmasında da bizim çalışmamıza benzer şekilde yürüme mesafesi ile tüm parametreler arasında özellikle de aktivite skorunda kuvvetli korelasyon bulunmuş ve SGRQ'un aktivite skorunun skleroderma akciğer tutulumu olan hastaların egzersiz kapasitesini değerlendirmede etkili bir test olduğu

ve çeşitli nedenlerle 6DYT yapılamayan hastaların günlük fiziksel aktivite durumlarını değerlendirmekte kullanılabileceğini söylenmiş (65). Bizim çalışmamızdaki sonuç da bu düşünceyi destekler niteliktedir. Chang ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak istirahatte ve egzersiz sonrası bakılan satürasyon arasındaki fark ile SGRQ arasında ilişki yokken (64), SGRQa skoru ile istirahatte bakılan PaO_2 ve SaO_2 arasında negatif korelasyon saptandı. Okubadejo ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da istirahat PaO_2 ile SGRQ arasında ilişki bulunmuş (76). SGRQ'in dört skoru da MRC, Borg dispne indeksi ve NYHA fonksiyonel klasifikasyonu ile doğru orantılı bulundu.

Sonuç olarak; hastaların tanı ve takibinde kullanılan solunum fonksiyon testleri, sPAB ve 6DYT arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Hastaların tomografi bulgularıyla fonksiyonel parametreleri arasında da ilişki görülmüş, fakat tomografi skoru yapılmadığı için istatistiksel anlamlı sonuç elde edilememiştir. Dispne skorları ve NYHA fonksiyonel sınıflaması da hastaların durumunu yansıtmada SFT, EKO ve yürüme testi ile korele bulunmuştur. SGRQ skorları sklerodermada akciğer tutulumunda takipte kullanılan diğer parametrelerle korele bulunmuştur. Bu hastaların takibinde yaşam kalitesini değerlendirmede güvenle kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Sklerodermalı olgularda mortalite ve morbiditenin en önemli sebebi akciğer tutulumudur. Bu nedenle tüm skleroderma tanısı alan hastalar asemptomatik dahi olsalar akciğer tutulumu yönünden mutlaka değerlendirilmeli ve belli aralıklarla takip edilmelidirler.

BÖLÜM 6

SONUÇLAR

- Skleroderma akciğer tutulumu düşünülen hastalarda radyolojik görüntülemede PA akciğer grafisi ile yetinilmemeli mutlaka YRBT çekilmelidir.

- Hastalığın ağırlığını ve hastanın fonksiyonel durumunu daha doğru yansıtması açısından YRBT'lerin skorlanarak değerlendirilmesi daha uygun olacaktır.

- Skleroderma akciğer tutulumunda en erken bozulan SFT parametresi DLCO'dur ve diğer SFT parametreleri ile koreledir.

- %ZVK/%DLCO oranı izole PHT tespit etmede duyarlıdır fakat fibrozise sekonder gelişen pulmoner hipertansiyonlu hastaların da bulunduğu genel çalışma popülasyonunda PHT'u değerlendirmede noninvaziv bir yöntem olarak faydalı bulunmamıştır. Bu hastalarda EKO ile takip daha güvenilir olacaktır.

- Sklerodermalı hastalarda peribronşiyal fibrozis ve inflamasyona sekonder büyük hava yolu obstrüksiyonu nadir de olsa görülebilir.

- Skleroderma akciğer tutulumunda küçük hava yollarındaki değişikliklerin erken dönemde başladığı görülmüştür. Altta yatan primer hastalıkla olan ilişkisini net belirleyebilmek için sigara içmeyen hastalardan oluşan geniş vaka serilerinde araştırılması uygun olacaktır.

- %DLCO ile MRC ve NYHA fonksiyonel klasifikasyonu arasında pozitif korelasyon bulunması, bu parametrelerin hastalığın ilk aşamalarından itibaren etkilendiğini ve skleroderma akciğer tutulumunun erken tanısında faydalı olabileceklerini düşündürmüştür.

- Sklerodermaya sekonder akciğer tutulumu olan hastalarda sPAB ile %DLCO arasında korelasyon saptanması, %DLCO belirgin düşük olan hastalarda PHT gelişme riskinin arttığına işaret etmiştir. Yine tanı anında özellikle izole DLCO düşüklüğü olan hastalar, ileride PHT gelişimi açısından risklidirler ve bu hastalarda takipte mutlaka PAB değerlendirilmelidir.

- 6DYT, skleroderma akciğer tutulumunda hem PHT, hem de interstisyel akciğer hastalığı ile giden olguların takibinde değerli bir parametredir.

- 6DYT skleroderma akciğer tutulumunda hastalığın ağırlığı ile de korele bulunmuştur. Hastalarda restriksiyon ağırlaştıkça yürüme mesafeleri azalmakta ve desatürasyon yüzdeleri artmaktadır. Yine PAB yükseldikçe de yürüme mesafeleri azalmaktadır.

- SGRQ aktivite skoru ile 6DYM arasında kuvvetli korelasyon saptanmıştır. 6DYT çeşitli nedenlerden dolayı yapılamayan hastalarda, SGRQ aktivite skorunun hastaların günlük aktivite durumunu ve egzersiz kapasitelerini belirlemede kullanılabileceği düşüncesi desteklemiştir.

- SGRQ aktivite skoru hastalığın erken dönemlerinde 6DYT'de yürünen mesafede azalma olmadan da artmaktadır ve erken dönem hastalıkta hastaların aktivite durumu ile ilgili bilgi sağlaması açısından önemlidir.

- SGRQ sklerodermalı hastalara özgü hazırlanmamış olmakla beraber skleroderma takibinde kullanılan pek çok fonksiyonel parametre ile korele bulunmuştur ve bu hastaların takibinde faydalı bir test olduğu düşünülmüştür.

ÖZET

Akciğer Tutulumlu Sklerodermalı Olgularda Fonksiyonel Parametrelerin Değerlendirilmesi

Sklerodermada akciğer tutulumu, prognozu ciddi anlamda kötü etkilemektedir. Günümüzde artık anjiotensin converting enzim inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle renal krize bağlı mortalite azalmıştır. Sklerodermadaki mortalitenin esas sebebi olarak akciğer tutulumu suçlanmaya başlamıştır. Erken tanı ve tedavinin önemi büyüktür ve bu nedenle skleroderma tanısı alan hastalar mutlaka akciğer tutulumu açısından da değerlendirilmelidirler. Biz çalışmamızda akciğer tutulumu olan sklerodermalı hastalarda, çeşitli tanı testlerini değerlendirdik ve bu testler arasındaki ilişkiyi inceledik.

Çalışmaya 2005 ve 2007 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı veya Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalında takip edilen toplam 33 akciğer tutulumu olan skleroderma olgusu alındı. Bu hastaların verileri prospektif olarak incelendi. Hastalar radyolojik olarak değerlendirildiğinde PA akciğer grafisi normal olan hastaların hepsinde, toraks YRBT'de patolojik bulgular saptandı. Hastalarda ilk bozulan SFT parametresinin %DLCO olduğu görüldü.

sPAB ile dispne skorları ve fonksiyonel klasifikasyon arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı. NYHA fonksiyonel klasifikasyonu ve MRC dispne skoru ile %DLCO arasında kuvvetli negatif korelasyon bulunması bu skorların hastalığın erken dönemlerinden itibaren yükselmeye başladığını ve erken tanıda kullanılabileceklerini düşündürdü.

6DYT sklerodermada hem pulmoner hipertansiyon ile giden tipte, hem de interstisyel akciğer hastalığı ile giden tipte geçerli bulundu. Dispne skorları ve fonksiyonel sınıflama ile arasında negatif korelasyon saptanması, 6DYT'nin skleroderma akciğer tutulumunda hastalığın ağırlığı ile korele olduğunu ve bu hasta grubunda egzersiz kapasitesini değerlendirmede geçerli bir test olduğunu düşündürdü.

SGRQ'ın, sklerodermalı hastalar için tasarlanmamış olmakla beraber, bu hastaların performans ve hastalıktan etkilenim durumlarını yansıtmakta faydalı bir test olduğu düşünüldü.

Sonuç olarak; sklerodermalı hastalar asemptomatik dahi olsalar mutlaka akciğer tutulumu açısından değerlendirilmeli ve belli aralıklarla takip edilmelidirler. Tanı ve takipte solunum fonksiyon testleri, ekokardiyografi, toraks YRBT, 6DYT mutlaka yapılması gereken değerli testlerdir. Yine hastaların fonksiyonel olarak WHO'ya göre sınıflandırılması, MRC ve Borg dispne skorlarının belirlenmesi gereklidir ve erken tanıda yardımcıdırlar. SGRQ yaşam kalitesi anketi ise son yıllarda gündeme gelen, diğer testlerle korele olan noninvaziv bir parametre olarak skleroderma akciğer tutulumu tanı ve takibinde yer alabilir.

Anahtar Kelimeler: 6DYT, DLCO, PHT, SGRQ, Skleroderma

SUMMARY

The Evaluation Of The Functional Parameters İn Scleroderma Cases With Pulmonary Involvement

Pulmonary involvement of scleroderma really worsens the prognosis of the disease. With the recent development of angiotensin converting enzyme inhibitors, the mortalities due to renal crisis were decreased. This lead to the accusation of pulmonary involvement which is the leading cause for mortality in scleroderma. Since early diagnosis and treatment are priceless, the patients who were diagnosed as scleroderma must be assessed for pulmonary involvement. In this study we evaluated certain tests for scleroderma and we investigated the correlation between those tests.

33 scleroderma patients with pulmonary involvement from immunology and rheumatology departments or from pulmonary diseases departments of Ankara University School of Medicine, who were admitted between 2005 and 2007, were included to the study. Datas of the patients were examined prospectively. When the patients were evaluated radiologically, pathological findings were observed in thorax high resolutation computed tomography (HRCT), even when their chest X-rays were normal. The first disturbed pulmonary function test parameter was found to be DLCO%.

Statistically significant relationship was observed between systolic pulmonary arterial pressure, dyspnea scores, and functional classification. The negative correlation between DLCO% and MRC dyspnea score and NYHA functional clasification shows that the scores can be used in early diagnosis.

Six minute walk test (6MWT) found to be a valid test for both types of scleroderma (interstitial lung disease type and pulmonary hypertension type). The inverse relation between 6MWT and dyspnea scores and functional classification lead to the belief that 6MWT is correlated with the severity of disease and is valid for evaluating the exercise capacity in this patient group.

Although SGRQ was not originally designed for scleroderma patients, it was thought to be a useful tool for reflecting the performance status of the patients and determining the degree of disease.

To conclude, scleroderma patients must be assessed for pulmonary involvement, even if they are asymptomatic, and they must be followed up. Pulmonary function tests, echocardiography, thorax HRCT, 6MWT are valuable and irreplaceable tests for diagnosis and follow up. Also, the patients must be classified functionally according to WHO and MRC and Borg dyspnea scored must be calculated. They are helpful for an early diagnosis. SGRQ quality of life questionnaire is a recent noninvasive parameter in diagnosis and follow up which is correlated with the other tests.

Key Words: DLCO, 6MWT, PHT, Scleroderma, SGRQ

KAYNAKLAR

1. Gilliland BC. Systemic sclerosis (scleroderma). In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. USA : McGraw-Hill Comp. Inc, 2001: 1937-1945

2. Atikcan Ş, Atalay F, Ernam D. Konnektif Doku Hastalıkları. Erdoğan Y, Samurkaşoğlu B, editörler. Diffüz Parankimal Akciğer hastalıkları. Ankara: Mesut Matbaaclık Sanayi Ticaret Limited Şirketi, 2004: 195-224.

3. Oksel F. Skleroderma. Doğanavşargil E, Gümüşdiş G, editörler. Klinik Romatoloji El Kitabı. İzmir: İzmir Güven Kitapevi, 2003: 281-299

4. van Laar JM, Stolk J, Tyndall A. Scleroderma Lung Pathogenesis, Evaluation and Current Therapy. Drugs 2007; 67(7): 985-996

5. du Bois RM. Mechanisms of Scleroderma- induced Lung Disease. Proc Am Thorac Soc. 2007; 4: 434-438

6. Korkmaz C. Kollajen Doku Hastalıklarında Akciğer Sorunları. Metintaş M. Editör, Sistemik Hastalıklarda ve Özel Durumlarda Akciğer. Eskişehir: ASD Toraks Yayınları, 2004: 197-236

7. Ramirez A, Varga J. Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis: Clinical Manifestations, Pathophysiology, Evaluation, and Management. Treat Respir Med 2004; 3(6): 339-352

8. Favalli E, Ingegnoli F, Zeni S, Fare M, Fantini F. HLA Typing in Systemic Sclerosis. Reumatismo 2001; 53(3): 210-214

9. Grutters JC, du Bois RM. Genetics of Fibrosing Lung Diseases. Eur Resp J 2005; 25: 915-927

10. Moreland LW et.al. Transforming Growth Factor-B Within Fibrotic Scleroderma Lungs. Am J Med 1992; 93: 628-636

11. Vlachoyiannopoulos PG. Systemic Sclerosis (Scleroderma). Orphanet encyclopedia, 2001

12. Meyer O. Prognostic Markers for Systemic Sclerosis. Joint Bone Spine 2006 ; 73(5): 490-494. Epub 2006

13. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Bocelli-Tyndall C, Matucci-Cerinic M. Clinical Risk Assessment of Organ Manifestations in Systemic Sclerosis: A Report from the EULAR Scleroderma Trials and Researh (EUSTAR) Group Data Base. Ann Rheum. Dis 2007 Jun; 66(6): 754-63

14. Charabaty S, Steen V. Pulmonary Complications Are the Leading Causes of Scleroderma-Related Death. Managing Lung Involvement Systemic Sclerosis. J Musculoskel Med. 2006; 23: 575-581

15. Norton WL, Nardo JM. Vascular Disease in Progressive Systemic Sclerosis (Scleroderma). Ann Intern Med 1970; 73(2): 317-324

16. Radwan Al-Sabbagh M, Steen VD, Zee BC, Nalesnik M, Trostle DC, Bedetti CD, Medsger T.A. JR. Pulmonary Arterial Histology and Morphometry in Systemic Sclerosis: A Case-Control Autopsy Study. J Rheumatol 1989; 16(8): 1038-42

17. Cool CD, Kennedy D, Voelkel NF, Tuder RM. Pathogenesis and Evalution of Plexiform Lesions in Pulmonary Hypertension Associated with Scleroderma and Human Immunodeficiency Virus Infection. Hum Pathol 1997; 28(4): 434-42

18. Steen V, Medsger TA. Predictors of Isolated Pulmonary Hypertension in Patients with Systemic Sclerosis and Limited Cutaneous Involvement. Arthritis Rheum 2003; 48(2): 516-22

19. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural History of Mild-Moderate Pulmonary Hypertension and the Risk Factors for Severe Pulmonary Hypertension in Scleroderma. J Rheumatol. 2006; 33(2): 204-206

20. Battle RW, Davitt MA, Cooper SM, Buckley LM, Leib ES, Beglin PA, Tischler MD. Prevelance of Pulmonary Hypertension in Limited and Diffuse Scleroderma. Chest 1996; 110: 1515-1519

21. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis: An Analysis of 17 Patients. British Journal of Rheumatology 1996; 35(10): 989-993

22. Racz H, Mehta S. Dyspnea Due to Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Scleroderma: Room for Improvement in Diagnosis and Management. J Rheumatol 2006; 33: 1723

23. Trad S, Amoura Z, Beigelman C, Haroche J, Costedoat N, Huong Du Boutin LT, Cacoub P, Frances C, Wechsle B, Grenier P, Piette CJ. Pulmonary Arterial Hypertension is a Major Mortality Factor in Diffuse Systemic Sclerosis, Independent of Interstitial Lung Disease Arthritis & Rheumatism 2006; 54(1): 184–191

24. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and Outcome in Systemic Sclerosis Associated Pulmonary Arterial Hypertension: Application of a Registry Approach. Ann Rheum Dis 2003; 62: 1088-1093.

25. Diot E, Boissinot E, Asquier E, Guilmot JL, Lemarie E, Valat C, Diot P. Relationship Between Abnormalities on High-Resolution CT and Pulmonary Function in Systemic Sclerosis. Chest 1998; 114: 1623-1629

26. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, Cullinan P, Black CM, Du Bois RM. The Predictive Value of Appearances on Thin Section Computed Tomography in Fibrosing Alveolitis. Am Rev Respir Dis1993; 148: 1076-1082

27. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopolou A, Goh NSL, Nicholson AG, Colby TV, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU. CT Features of Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Idiopatic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia. Radiology 2004; 232: 560-567

28. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, Delannoy V, Queyrel V, Duhame A, Matran R, De Groote P, Hatron PY. High Resolution Computed Tomography in Fibrosing Alveolitis Associated with Systemic Sclerosis. J Rheumatol 2006; 33(9): 1723-1725

29. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High Resolution Computed Tomography in Early Scleroderma Disease. J Rheumatol. 1991; 18: 1520-1528

30. Diot E, Giraudeau B, Diot P, Degenne D, Ritz L Guilmot JM, Lemarié E. Is Anti-Topoisomerase-I a Serum Marker of Pulmonary Involvement in Systemic Sclerosis? Chest1999; 116: 715-720

31. Manoussakis MN, Constantopoulos SH, Gharavi AE, Moutsopoulos HM. Pulmonary Involvement in Systemic Sclerosis. Association with Scl-70 Antibody and Digital Pitting. Chest 1987; 92: 509-513

32. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Scleroderma Lung: Initial Forced Vital Capacity as Predictor of Pulmonary Function Decline. Arthritis & Rheumatism 2006; 55(4): 598-602

33. Scheja A, Akesson A, Wollmer P, Wollheim FA. Early Pulmonary Disease in Systemic Sclerosis: A Comparison Between Carbon Monoxide Transfer Factor and Static Lung Compliance. Annals of the Rheumatic Diseases 1993; 52: 725-729

34. Gupta R. Pulmonary Function Test as Screening Test For Pulmonary Artery Hypertension in Scleroderma Patient. Rheumatology 2004; 43(10): 1315

35. Kostopoulos C, Rassidakis A, Sfikakis PP, Antoniades L, Mavrikakis M. Small Airways Dysfunction in Systemic Sclerosis. A Controlled Study. Chest 1992; 102: 875-881

36. Steen VD, Owens GR, Fino GJ, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary Involvement in Systemic Sclerosis (Scleroderma). Arthritis Rheum 1985; 28: 759-767

37. Martin L. PaO_2, SaO_2 and Oxygen Content. In: Martin L,eds Martin's Book 2nd edition, Lippincott Williams and Wilkins. 1999

38. Buch MH, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells A U, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Emery P, Chadha-Breham H, Charef P, Roux S, Black CM, Seibold JR. Submaximal Exercise Testing in the Assessment of Interstitial Lung Disease Secondary to Systemic Sclerosis: Reproducibility and Correlations of the 6-Min Walk Test. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 169-173

39. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines For The Six Minute Walk Test. Am J Respir Crit Care Med. 2002: 166; 111-117

40. Enright PL, Sherrill DL. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158(5): 1384–1387

41. Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six Minute Walking Distance in Healthy Elderly Subjects. Eur Respir J 1999; 14: 270–274.

42. Villalba WO, Sampaio-Barros PD, Pereira MC, Cerqueira EMFB, Leme CA, Marques-Neto JF,. Paschoal IA. Six Minute Walk Test for Evaluation of Pulmonary Disease Severity in Scleroderma Patients. Chest 2007; 131: 217-222

43. American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International Consensus Statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med 2000; 161(2 Pt 1): 646–664.

44. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Lynch JP, Martinez FJ. Prognostic Value of Desaturation during a 6-MinuteWalk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168(9): 1084-90. Epub 2003

45. Huffman M, McLaughlin VV. Evaluation and Diagnosis of Pulmonary Arterial Hypertension Business Briefing: US Cardiology 2006; 58-60

46. Budev MM, Arroliga AC, Jenning CA. Diagnosis and Evaluation of Pulmonary Hypertension. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2003; 70(S1): S9- 17

47. Homma A, Anzueto A, Peters JI, Susanto I, Sako E, Zabalgoitia M, Bryan CL, Levine SM. Pulmonary Artery Systolic Pressures Estimated by Echocardiogram vs Cardiac Cathetherization in Patients Awaiting Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 2001; 20: 833-839

48. Nauser TD, Stites SW. Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. American Family Physician 2001; 63 (9): 1789-1798

49. Sirithanakul K, Mubarak KK. Pulmonary Arterial Hypertension: Newer Treatments Are Improving Outcomes. J Fam Pract. 2004; 53(12): 959-69

50. Galie N, Torbicki A, Barst R, Dartavelle P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G. ECS Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. European Heart Journal 2004; 25: 2243- 2278

51. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Kampolis C, Moutsopoulos HM, Tzelepis GE. Determinants of Pulmonary Arterial Hypertension in Scleroderma. Semin Arthritis Rheum 2007; 36(6): 392-396. Epub 2007 Jan3.

52. Bossone E, Citro R, Blasi F, Allegra L. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension. Chest 2007; 131: 339-341

53. McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, Weyman AE. Clinical Correlates and Reference Intervals for Pulmonary Artery Systolic Pressure Among Echocardiographically Normal Subjects. Circulation 2001; 104: 2797-2802

54. Mukerjee D, St. George D, Knight C, Davar J, Wells AU, Du Bois RM, Black CM, Coghlan JG. Echocardiography and Pulmonary Function as Screening Tests for Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis. Rheumatology 2004; 43: 461-466

55. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, Black CM Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis: Risk Factors for Progression and Consequences for Survival. Rheumatology 2001; 40: 453-459

56. Hesselstrand R, Ekman R, Eskilsson J, Isaksson A, Scheja A, Öhlin AK, Akesson A. Screening for Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis: The Longitudinal Development of Tricuspid Gradient in 227 Consecutive Patients.1992-2002. Rheumatology 2005; 44(3): 366-371

57. Morgan JM, Griffiths M, du Bois RM, Evans TW. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction in Systemic Sclerosis and Primary Pulmonary Hypertension. Chest 1991; 99: 551-556

58. Schachna L, Wigley FM, Chang B, White B, Wise RA, Gelber AC Age and Risk of Pulmonary Arterial Hypertension in Scleroderma. Chest 2003; 124: 2098-2104

59. Karabıyıkoğlu G. Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon (PAH). Karabıyıkoğlu G, editör. Pulmoner Hipertansiyon. Ankara: Antıp Basımevi, 2007: 112-130

60. Kawut SM, Taichman DB, Archer- Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and Survival in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Related to Systemic Sclerosis. Chest 2003; 123(2): 344-50

61. Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, Girgis RE, Housten-Harris T, Hummers L, Krishnan JA, Wigley F, Hassoun PM. Clinical Differences Between Idiopathic and Scleroderma-Related Pulmonary Hypertension. Arthritis & Rheumatism 2006; 54(9): 3043–3050

62. Fernandes F, Ramires FJ, Arteaga E, Ianni BM, Bonfa ES, Mady C. Cardiac Remodeling in Patients with Systemic Sclerosis with No Signs or Symptoms of Heart Failure: An Endomyocardial Biopsy Study. J Card Fail. 2003; 9(4): 311–7.

63. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A Self Complete Measure of Health Status for Chronic Airflow Limitation. The St Geoerge's Respiratory Questionare. Am Rev Respir Dis 1992; 145(6): 1321-7

64. Chang JA, Curtis JR, Patrick DL, Raghu G. Assessment of Healt-Related Quality of Life in Patients with Interstitial Lung Disease. Chest 1999; 116: 1175-1182

65. Beretta L, Santaniello A, Lemos A, Masciocchi M, Scorza R. Validity of The Saint George's Respiratory Questionnaire in the Evaluation of the Health- Related Quality of

Life in Patients with Interstitial Lung Disease Secondary to Systemic Sclerosis. Rheumatology 2007; 46(2): 296-301

66. Enright PL. The six minute walk test. Respir Care 2003; 48(8): 783-785

67. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H, Winkler J, Welte T, Niedermeyer J. Combination Theraphy with Bosentan and Sildenafil in Idiopatic Pulmoner Arterial Hypertension. ERJ 2004; 24: 1007-1010

68. Tores F, Gupta H, Murali S, Park MH, Soto FJ, McQueen C, Benza RL. Gool-Directed Combination Theraphy in Pulmonary Arterial Hypertension Study : Design of COMPASS-3. Chest 2007; 132 (4): 633

69. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes EL, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary Hypertension in the CREST Syndrome Variant of Systemic Sclerosis. Arthritis Rheum 1986; 29(4): 515-524

70. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA. Isolated Diffusion Capacity Reduction in Systemic Sclerosis. Arthritis Rheum 1992; 35 (7): 765-770

71. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, du Bois RM. Fibrosing Alveolitis in Systemic Sclerosis: Indices of Lung Function in Relation of the Extend of the Disease on Computed Tomography. Arthritis Rheum 1997; 40(7): 1229-1236

72. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, Pagnoux C, De Groote P, Remy-Jardin M, Matran R, Lambert M, Queyrel V, Morell-Dubois S, Guillevin L, Hatron PY. Prevalence and Characteristics of Moderate to Severe Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis with and without Interstitial Lung Disease. J Rheumatology 2007; 34: 1005-1011

73. Guttadauria M, Ellman H, Emmanuel G, Kaplan D, Diamond H. Pulmonary Function in Scleroderma. Arthritis Rheum 1977; 20: 1071-1079

74. McCarty DS, Baragar FD, Dhingra S, Sigurdson M, Sutherland JB, Rigby M, Martin L. The Lungs in Systemic Sclerosis (Scleroderma): A Review and New Information. Semin Arthritis Rheum1988; 17(4): 271-283

75. Karabiyikoglu G, Akkoca Ö, Saryal S, Düzgün N. The Relationship Between Pulmonary Hemodynamics, Arterial Blood Gases and Ventilator Tests in Scleroderma Tuberculosis and Thorax 2002; 50(1): 5-11.

76. Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA. Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Severe Hypoxemia. Thorax 1996; 51: 44-47