T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

RADYOLOJİ ANABİLİM DALI

ROMATOİD ARTRİT İLE İLİŞKİLİ İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI TUTULUMUNUN BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE KANTİTATİF ANALİZİ

Dr. Mehmet Cihan KARACAOĞLU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Betül KIZILDAĞ

KAHRAMANMARAŞ-2023

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşarak katkıda bulunan bölümümüzün değerli hocalarına, bu süreçte hem arkadaş hem meslektaş olarak destek sağlayan birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve radyoloji anabilim dalı çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında gerek eğitimci duruşu gerek şefkati, sabrı ve yoğun özverisiyle, mesleğime olan sevgimin oluşmasında en önemli pay sahibi, meslek hayatımda faydalanabileceğim kişisel bilgi ve deneyimlerime sağladığı katkıları için değerli danışman hocam Doç. Dr. Betül KIZILDAĞ'a saygı ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilimsel, akademik ve sosyal konularda sahip olduğu bilgi ve engin tecrübelerini benimle paylaşan, ayrıca bu çalışmanın hazırlanmasında katkı sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Nursel YURTTUTAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Kamil DOĞAN'a teşekkür ederim. Uzmanlık eğitim sürecime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Mürvet YÜKSEL'e, Doç. Dr. Adil DOĞAN'a, Dr. Öğr. Üyesi Seda Nida KARAKÜÇÜK'e teşekkür ederim.

Bu çalışmanın hazırlanmasında sağladığı katkıları için Uzm. Dr. Burak OKYAR'a ve Doç. Dr. Adem DOĞANER'e teşekkür ederim.

Bugünlere ulaşmamda maddi ve manevi tüm emekleri için aile bireylerime ve hayatımın her aşamasında sevgisini, desteğini hissettiğim kıymetli eşim Hande Nur KARACAOĞLU'na teşekkür ederim.

ROMATOİD ARTRİT İLE İLİŞKİLİ
İNTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI TUTULUMUNUN
BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ İLE KANTİTATİF ANALİZİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet Cihan KARACAOĞLU

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

Mart-2023

ÖZET

Giriş ve Amaç

Kollajen doku hastalıkları ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ciddi morbidite ve erken mortalite ile ilişkilidir. Romatoid artrit (RA) ile ilişkili İAH'nin yarıkantitatif ve kantitatif ölçüm değerlendirmesi ile ilgili literatürde sınırlı sayıda araştırma makalesi bulunmaktadır. Bu çalışmada RA hastalarında, İAH'nin ciddiyetini değerlendirmek amacıyla kantitatif akciğer değerlendirme (KAD) yöntemleri kullanarak, yöntemin RA hastalarındaki başarısını araştırma, klinik bulgular ile, solunum fonksiyon testi (SFT) ile ve yarıkantitatif değerlendirme ile ilişkisini araştırma amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Tek merkezde takipli RA hastalarının, YÇBT görüntüleri, SFT'leri retrospektif olarak incelendi. Yarıkantitatif skorlama sistemi ile hastalar sınırlı ve yaygın İAH olarak iki gruba ayrıldı. Kantitatif görüntü analizi farklı eşik *Hounsfield unit* (HU) değerlerinin seçildiği iki ayrı yöntem (Yöntem 1, Yöntem 2) ile yapıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman korelasyon testi kullanıldı. Sınırlı İAH'yi yaygın

İAH'den ayırt etme yeteneği için kantitatif yöntemlerin tanısal performansı, ROC analizi kullanılarak hesaplandı.

Bulgular

Çalışmaya 44 hasta dahil edildi. Yarıkantitatif yöntemlerden "İAH skoru"na göre 33 hastada sınırlı, 11 hastada yaygın hastalık mevcuttu; "RHMK skoru"na göre 31 hastada sınırlı, 13 hastada yaygın hastalık mevcuttu. Yarıkantitatif yöntemler arasında önemli derecede uyum mevcuttu (kappa katsayısı 0.771 ve $p<0.01$). Kantitatif yöntemlerden "Yöntem 1" ve "Yöntem 2", sınırlı ve yaygın İAH grupları arasında önemli fark gösterdi ve bu yöntemler, SFT'lerden DLCO ve total akciğer kapasitesi (TLC) ile anlamlı korelasyon gösterdi ($p<0.001$). Tanı testlerinin performansı açısından "Yöntem 1" ve "Yöntem 2"nin yarıkantitatif skorlara göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme gücü kuvvetli bulundu. En kuvvetli test "Yöntem 1" olarak bulundu. ("İAH skoru"na göre Yöntem 1 AUC=0.945, Yöntem 2 AUC=0.785; "RHMK skoru"na göre Yöntem 1 AUC=0.911, Yöntem 2 AUC=0.700)

Sonuç

Kantitatif yöntemler, RA hastalarında İAH şiddetinin değerlendirmesinde uygulanabilir ve RA hastalarında kötü prognozdan sorumlu yaygın İAH'den, sınırlı İAH'yi ayırt etme yeteneğine sahip gözükmektedir. Kantitatif yöntemler okuyucunun uzmanlığından bağımsızdır. Kantitatif yöntemler, RA ile ilgili İAH'nin objektif değerlendirmesinde yarıkantitatif yöntemlere umut verici bir alternatiftir.

Anahtar Kelimeler, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, interstisyel akciğer hastalığı, solunum fonksiyon testleri, kantitatif değerlendirme, romatoid artrit

QUANTITATIVE ANALYSIS OF
INTERSTITIAL LUNG DISEASE RELATED TO RHEUMATOID ARTHRITIS
BY COMPUTED TOMOGRAPHY
(Specialization Thesis)

MD Mehmet Cihan KARACAOĞLU
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
March-2023

ABSTRACT

Introduction and Aim

Interstitial lung disease (ILD) associated with collagen tissue diseases is associated with severe morbidity and early mortality. There are limited number of research articles in the literature on the semi-quantitative and quantitative measurement evaluation of ILD associated with rheumatoid arthritis (RA). In this study, it was aimed to investigate the success of the method in RA patients by using quantitative lung assessment (QLA) methods to evaluate the severity of ILD in RA patients, to investigate its correlation with clinical findings, pulmonary function test (PFT) and semi-quantitative assessment.

Materials and Methods

HRCT images, PFTs of RA patients followed up in a single center were retrospectively analyzed. Patients were divided into two groups as limited and extensive ILD, using the semi-quantitative scoring system. Quantitative image analysis was performed with two different methods (Method 1, Method 2), in which different threshold Hounsfield unit (HU) values were selected. Spearman correlation test was used to evaluate the relationship between variables. The diagnostic performance of quantitative methods for the ability to distinguish limited ILD from extensive ILD was calculated using ROC analysis.

Findings

Forty-four patients were included in the study. According to the “ILD score”, which is one of the semi-quantitative methods, 33 patients had limited disease and 11 patients had extensive disease; according to the “MCRD score”, 31 patients had limited disease and 13 patients had extensive disease. There was significant agreement between the semi-quantitative methods (kappa coefficient 0.771 and $p<0.01$). Of the quantitative methods, “Method 1” and “Method 2” showed a significant difference between the limited and extensive ILD groups, and these methods significantly correlated with DLCO and total lung capacity (TLC) from SFTs ($p < 0.001$). In terms of the performance of diagnostic tests, the power of “Method 1” and “Method 2” to distinguish limited and extensive disease was found to be strong according to semi-quantitative scores. The strongest test was found as “Method 1”. (Method 1 AUC=0.945, Method 2 AUC=0.785 based on ILD score; Method 1 AUC=0.911, Method 2 AUC=0.700 based on MCRD score)

Conclusion

Quantitative methods are applicable to the assessment of ILD severity in RA patients and seem capable of distinguishing limited ILD from extensive ILD, which is responsible for the poor prognosis in RA patients. Quantitative methods are independent of the reader's experience. Quantitative methods are a promising alternative to semi-quantitative methods in the objective evaluation of ILD related to RA.

Keywords, high-resolution computed tomography, interstitial lung diseases, pulmonary function tests, quantitative assessment, rheumatoid arthritis

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ i
ÖZET ii
Giriş ve Amaç ii
Gereç ve Yöntem ii
Bulgular iii
Sonuç iii
ABSTRACT iv
Introduction and Aim iv
Materials and Methods iv
Findings v
Conclusion v
İÇİNDEKİLER vi
SİMGELER VE KISALTMALAR vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
3. GEREÇ VE YÖNTEM 8
3.1. Çalışma Popülasyonu 8
3.2. Solunum Fonksiyon Testleri 9
3.3. YÇBT İncelemeleri 9
3.4. Yarıkantitatif Görüntü Analizi 10
3.5. Kantitatif Görüntü Analizi 11
3.6. İstatistiksel Analiz 14
4. BULGULAR 15
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR 27
6. KAYNAKLAR 32
7. ŞEKİLLER DİZİNİ 39
8. TABLOLAR DİZİNİ 40

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACPA : Anti sitruline protein antikoru
ACR : American College of Rheumatology
ALT : Alanin transaminaz
AST : Aspartat transaminaz
AUC : Area under curve
BT : Bilgisayarlı tomografi
CRP : C reaktif protein
CTDI : CT dose index
DAS 28 : Disease activity score 28
DICOM : Digital Imaging and Communications in Medicine
DİP : Deskuamatif interstisyel pnömoni
DLCO : Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi
DLP : Dose length product
DMARD : Disease modifying anti rheumatic drugs
ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR : European Alliance of Associations for Rheumatology
FEV1 : 1 saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim
FVC : Zorlu vital kapasite
HAQ : Health assesment questionnare
HRCT : High-resolution computed tomography
HU : Hounsfield unit
ILD : Interstitial lung disease
İAH : İnterstisyel akciğer hastalığı
KAD : Kantitatif akciğer değerlendirmesi
LİP : Lenfositik interstisyel pnömoni
MCRD : Modified Coarseness of Reticular Disease
MKF : Metakarpofalengeal
MTX : Methotrexate
NSİP : Nonspesifik interstisyel pnömoni
OİP : Olağan interstisyel pnömoni
OP : Organize pnömoni
PF : Pitch factor
PIF : Proksimal interfalengeal
PFT : Pulmonary function test
QLA : Quantitative lung assessment
RA : Romatoid artrit
RF : Romatoid faktör
RHMK : Retiküler hastalığın modifiye kabalığı
ROC : Receiver operating characteristic
SFT : Solunum fonksiyon testi
SS : Sistemik skleroz
TAH : Toplam akciğer hacmi
TLC : Total akciğer kapasitesi
VAS : Vizüel analog skala
YÇBT : Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
YKAD : Yarıkantitatif akciğer değerlendirmesi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Romatoid artrit (RA) toplumun %1-2'sini etkileyen kronik destrüktif bir hastalık olup kadınlarda 3 kat daha sıktır. En sık 25-50 yaşlar arasında görülür. RA'lı hastaların yarısından fazlasında ekstraartiküler tutulum vardır. Akciğer tutulumu enfeksiyondan sonra en sık ikinci (%18) ölüm nedenidir (1). Hastaların büyük çoğunluğunda RA semptomları akciğer tutulumundan önce başlar. Küçük bir grupta ise tam tersi bir başlangıç söz konusudur. Aktif RA olgularında akciğer tutulumu daha sıktır. En yaygın plevral tutulum ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) görülür. İAH sıklıkla tanı sonrası ilk 5 yılda ortaya çıkar ve erkeklerde daha fazla görülür. Pulmoner fibrozis gelişen RA olguları idiyopatik olağan interstisyel pnömoni (OİP) olgularından daha gençtir ve sigara kullanımı bağımsız risk faktörüdür. Pulmoner tutulum, RA'da ortalama mortalitenin %10-20'sinden sorumludur (2).

Kollajen doku hastalığı olan hastalar genellikle hastalıkla ilişkili İAH'den etkilenir. İAH, akciğer dokusunun çeşitli yaygın parankimal anormallikleri için ortak bir isimdir ve akciğer parankiminin inflamasyonu ve/veya progressif skar ve fibrozu ile karakterize edilir (3). İAH, ciddi morbidite ve erken mortalite ile ilişkilidir (4). İAH'nin ciddiyetinin erken teşhisi ve düzeyinin belirlenmesi, tedavinin başlatılması, izlenmesi ve prognozu için önemlidir.

Klinik değerlendirme ve fizyolojik ölçümlerin yanında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT), İAH için, hastalığın ciddiyetini, hastalığın ilerlemesini ve tedavinin etkinliğini değerlendirmede önemli bir rol oynar. YÇBT'de görülebilen interstisyel anormallikler arasında retikülasyon, konsolidasyon, traksiyon bronşektazisi, buzlu cam opasitesi, mimari bozulma, hacim kaybı ve bal peteği görünümü bulunur (5). Bugüne kadar, YÇBT'de interstisyel akciğer tutulumunun değerlendirilmesi, okuyucu temelli görsel değerlendirme ve/veya subjektif yarıkantitatif puanlama yöntemleriyle gerçekleştirilmiştir (6). Bununla birlikte, bu değerlendirmeler özneldir ve zaman alıcıdır ve bir araştırma ortamında bile, İAH'de hastalık yönetimini etkileyebilecek önemli gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlik bildirilmiştir (7). YÇBT görüntülemede İAH'yi ölçmek için standartlaştırılmış bilgisayar destekli tanı sistemleri geliştirmede çeşitli girişimlerde bulunulmuştur.

İAH, sistemik skleroz (SS) hastalarında da sıklıkla görülür ve bu hastalardaki ölümlerin %33'ünden İAH sorumludur. YÇBT en yaygın kullanılan görüntüleme yön-

temlerinden biridir ve SS hastalarında İAH'nin değerlendirilmesi için zorunludur. Ayrıca, İAH'deki YÇBT bulgularının (özellikle İAH'nin şiddeti), İAH'ler için prognostik değeri olan solunum fonksiyon testleri (SFT) ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bildirilmiştir. SS hastalarında olduğu gibi benzer şekilde RA hastalarında da İAH sıklıkla görülür ve ölümlerin önemli bir kısmından İAH sorumludur (8, 9). Bununla birlikte, YÇBT görüntülerinin doğru yorumlanması ve İAH'nin yarıkantitatif değerlendirmesi, deneyimsiz radyologlar, romatologlar ve pulmonologlar için bir sorundur çünkü toraks radyolojisi konusunda deneyimli radyologlar arası bile geniş gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlik vardır (10, 11). Bu gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenlik yarıkantitatif akciğer değerlendirmesinde (YKAD) en kritik sorundur (7, 12, 13). Ek olarak, geniş gözlemciler arası değişkenlik, İAH çeşitliliğinin bir sonucu olabilir. İAH olan hastalarda hastalığın progresyonu veya gerilemesi tanısı prognostik öneme sahiptir ve tedaviye devam edilip edilmeyeceğini veya değiştirilip değiştirilmeyeceğini belirler (9, 14). YÇBT ayrıca İAH paterninin (nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP), OİP, lenfositik interstisyel pnömoni (LİP), deskuamatif interstisyel pnömoni (DİP), organize pnömoni (OP), akut interstisyel pnömoni gibi) saptanmasını sağlar. İAH'nin doğru bir şekilde değerlendirilmesine izin veren nicel (objektif), invaziv olmayan, tekrarlanabilir ve güvenilir bir yöntem oldukça arzu edilir.

Literatürde RA ile ilişkili İAH tutulumunun kantitatif analizine dayalı çok fazla çalışma yoktur. Rosas ve ark. nın 2011 yılında yayımlanan tam metin makalesinde sadece RA hastalarını içeren RA ile ilişkili İAH'nın kantitatif değerlendirildiği, patern veya doku tanıma yöntemi kullanılarak araştırma yapılmış ve YÇBT taramalarının otomatik bilgisayar skorlamasının, İAH'yi objektif olarak tanımlayabildiği ve pulmoner fibrozis riski altındaki popülasyonlarda akciğer hastalığının radyografik şiddetini potansiyel olarak ölçebildiği sonucuna varılmıştır (15).

Bu çalışmanın amacı, YÇBT'de, RA hastalarında İAH tutulum düzeyini kantitatif olarak ölçen histogram tabanlı KAD yöntemlerinin başarısını, SFT, YKAD ile korelasyonunu araştırmaktı.

2. GENEL BİLGİLER

RA tipik olarak elin küçük eklemlerini simetrik olarak tutan, eklemde kıkırdak ve kemik erozyonuna neden olabilen, tedavi edilmediği taktirde fiziksel işlev kaybına ve günlük işleri yerine getirememe gibi zorluklara neden olabilen; periferik, simetrik, inflamatuar bir poliartrittir (16). RA hastalığının başlangıç aşamasında klinik bulgular heterojen bir özellik göstermekle birlikte tipik bazı özellikleri vardır. Hastalık sinsi bir başlangıca sahip olup kademeli poliartiküler tutulum gösterir (17). Tipik klasik RA'da sinsi başlangıç vardır. Baskın semptomlar 1 saatin üzerinde süren sabah tutukluğu ve eklem ağrısıdır (18).

Tanı: RA tanısı için aşağıdaki klinik özelliklerin tamamını gözden geçirmek gereklidir.

- Üç veya daha fazla eklemi içeren artrit,
- Pozitif romatoid faktör (RF) ve anti sitruline protein antikoru (ACPA) testi,
- Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) değerleri,
- Benzer klinik özelliklere sahip hastalıkların dışlanmış olması (sistemik lupus eritematozus, gut, akut viral poliartrit, kalsiyum psödogut, psöriatik artrit vb.),
- Semptomların altı haftadan uzun olması aranmalıdır.

Bu kriterler 2010 *American College of Rheumatology (ACR)/European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)* RA sınıflandırma kriterleri ile uyumludur.

2010 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri: 1987 ACR kriterlerinin erken RA sınıflandırmasında zayıf kalması nedeniyle 2010 yılında geliştirilmiş kriterlerdir.

- Eklem tutulumu
  - ✓ 1 büyük eklem (omuzlar, dirsekler, kalçalar, dizler ve ayak bilekleri) tutulumu= 0 puan
  - ✓ 2-10 büyük eklem tutulumu= 1 puan
  - ✓ 1-3 küçük eklem (metakarpofalengeal (MKF) eklemler, proksimal interfalangeal (PIF) eklemler, başparmak interfalangeal eklemler ve el bilek eklemleri) tutulumu= 2 puan
  - ✓ 4-10 küçük eklem= 3 puan

- ✓ 10’dan fazla eklem (en az 1 küçük eklem)= 5 puan

- Seroloji: En az bir test sonucu gereklidir.
  - ✓ Negatif RF ve ACPA= 0 puan
  - ✓ Düşük pozitif titre RF ve/veya ACPA (Normalin üç katından az yüksek-lik)= 2 puan
  - ✓ Yüksek pozitif titre RF ve/veya ACPA (Normalin üç katından yüksek)= 3 puan
- Akut faz reaktanları: En az bir test sonucu gereklidir.
  - ✓ Normal ESH veya CRP= 0 puan
  - ✓ Anormal ESH veya CRP= 1 puan
- Semptomların süresi
  - ✓ < 6 hafta= 0 puan
  - ✓ ≥ 6 hafta= 1 puan

Altı veya daha fazla puan, kesin RA'ya eşittir. Bunun için hastaların en az bir ek-leminde kesin sinovit olması ve sinovitin başka bir hastalıkla daha iyi açıklanmaması gerekir. Skor retrospektif veya prospektif olabilir.

RA tanısında laboratuvar parametreleri, klinisyeni yönlendiren değerli parametrelerdir. Laboratuvar değerleri ile hastalığın şiddeti, tedaviye yanıt gibi çok değerli ipuçları elde edilebilir. Ayrıca komplikasyonları tespit etmek, yönetmek ve prognozu tahmin etmek için değerli bilgiler içermektedir. Anemi, trombositoz–trombositopeni, lökositoz–lökopeni, alanin transaminaz (ALT)–aspartat transaminaz (AST) artışı, ESH, CRP, serum amiloid A, ferritin, seruloplazmin, haptoglobulin gibi pozitif akut faz reaktanlarında artış, albümin, transferrin, prealbumin ve retinol bağlayıcı protein gibi negatif akut faz reaktanlarında artış, RF ve ACPA gibi otoantikor titrelerinde artış, RA’da görülen bazı laboratuvar değerleridir (19-26).

RA’da klinik, laboratuvar, radyolojiden oluşan kombinasyonlarla değerlendirilen hastalık aktivitesinin saptanması, hastayı takip ve ilaçlara cevabı değerlendirmek açısından oldukça önemlidir. “Vizüel Analog Skala (VAS)” ağrıyı ölçmek için kullanılır (27). “Ritchie Artiküler İndeksi” eklem hassasiyetini değerlendirmek için kullanılır (28). “*Disease Activity Score 28* (DAS-28)” ağrılı eklem sayısı, şiş eklem sayısı, sedimentasyon değeri ve VAS üzerinde genel sağlık değerlendirmesi olmak üzere 4 klinik veriyle hesaplanır. Sedimentasyon yerine CRP değeriyle de hastalık aktivitesi formülü geliştirilmiştir. Toplam 28 eklem değerlendirilir. Bunlar iki taraflı olarak omuz, dirsek, el bileği, tüm MKF eklemler, eldeki tüm PIF eklemleri ve diz eklemleridir. Bu skor bil-

gisayar ortamında bulunan hesaplama programına verilerin girilmesiyle elde edilir (29). DAS-28 skorunun yorumunda; DAS-28≤3.2 ise düşük hastalık aktivitesi, 3.2<DAS-28<5.1 ise orta hastalık aktivitesi, DAS-28>5.1 ise yüksek düzeyde hastalık aktivitesi, DAS-28<2.6 ise hastalık remisyonda kabul edilir (29). "Sağlık Değerlendirme Anketi *(Stanford Health Assesment Questionnare= HAQ)*"nde giyinme, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, temizlik, ulaşma, kavrama ve ev dışı aktiviteler olmak üzere günlük yaşam aktivitelerinin 8 alanından toplam 20 aktivite sorgulanır (27).

RA tedavisinde; nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, kortikosteroidler, metotreksat (MTX), sulfasalazin, hidroksiklorokin, leflunomid, azotioprin, siklosporin gibi ilaçlar ve etanersept, infliksimab, adalimumab, anakinra, rituximab, abatesept gibi hastalığı modifiye edici ilaçlar (*Disease Modifying Anti Rheumatic Drugs*: DMARD) kullanılabilen ilaçlar olarak sayılabilir (30).

RA'da plevral tutulum, en sık görülen pulmoner tutulum şeklidir ve otopsi çalışmalarında %50 oranında olduğu belirtilmektedir. Artritin ağır seyrettiği, subkütan nodül ve yüksek titrede RF'nin bulunduğu olgularda ve perikardit varlığında plörezi daha sık görülmektedir (31). Plevral efüzyon genellikle tek taraflı, az miktarda ve eksuda vasfındadır. Plevral biyopside nonspesifik kronik inflamasyon ve fibrozis görülür. RA'lı hastalar arasında klinik olarak İAH'nin prevalansı yaklaşık %10'dur. İAH paterni NSİP, OİP, LİP, OP, DİP ve folliküler bronşiolit gibi farklı şekillerde olabilir. RA'lı hastalarda diğer bağ doku hastalıklarından farklı olarak OİP daha sıktır (32). RA olgularında YÇBT'de %20 oranında romatoid nodüllere rastlanır. Romatoid nodüllerin %50'si santral kavitasyon içerebilir. Genelde asemptomatik olmakla birlikte az sayıda olguda pnömotoraks, hidropnömotoraks ve hemoptizi gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir (33). RA tanılı hastalarda SFT ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) birlikte değerlendirildiği zaman hastaların %40'ında restriktif değişiklikler tespit edilmektedir (34). YÇBT çektirilmesi akciğer tutulumunun tanı ihtimalini arttırır. YÇBT'de ayrıca çoğunlukla bilateral alt loblarda, subplevral bal peteği ve retiküler opasiteler, traksiyon bronşektazisi görülebilir. Biyopside en yaygın patern OİP'dir. RA'lı pulmoner fibrozisli hastaların SFT'lerinde azalmış akciğer volümü, artmış FEV1/FVC ve azalmış DLCO ile restriktif bir patern saptanır. RA'ya bağlı gelişen OİP'nin prognozu idiopatik interstisyel pnömoniye oranla daha iyidir. İlk basamak tedavi seçeneği olarak 0.5-1 mg/kg prednison, siklofosfamid, azotiopurin birlikte kullanılabilir. RA'da MTX kullanımına bağlı %0.5-12 oranında MTX pnömonisi gelişebilir. YÇBT'de mikronodül ve lenfadenopati ile birlikte yama tarzı buzlu cam görünümü MTX pnömonisi ile ilişkili olabilir (35).

Bronşiyolitis organize pnömoni, en sık RA'da olmak üzere birçok bağ doku hastalıklarında görülür (36).

Literatürde van Royen ve ark. Mart 2019'da yayımladığı yayında, kollajen doku hastalığı olan hastalarda kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT) yöntemlerinin, okuyucunun uzmanlığından bağımsız ve İAH'nin ölçülmesinde umut verici bir alternatif olduğunu saptamıştır. Bu çalışmada kantitatif BT yöntemlerini histogram tabanlı yöntemler ve patern veya doku tanıma yöntemleri olmak üzere 2 kategoriye ayırmıştır. Histogram tabanlı yöntemler, İAH'nin BT tutulum miktar tayini için dansite veya hacim eşikleri veya histogram parametreleri kullanan bir yöntem olarak; patern veya dokuya dayalı yöntemler ise İAH'nin BT ölçümü için belirli İAH paternlerinin veya dokularının tanınmasını kullanan bir yöntem olarak tanımlanmıştır (12).

Bugüne kadar, İAH'lerde akciğer tutulumunu araştırmak için birkaç kantitatif akciğer değerlendirme (KAD) yöntemi geliştirilmiştir. Bunlar, patern tanıma veya doku analizi yöntemlerini ve histogram tabanlı yöntemleri (15, 37-54) içerir. Patern tanıma veya doku analizi yöntemleri daha karmaşıktır ve genellikle ek bir uygulama veya yazılıma ihtiyaç duyar. Dahası, doku tabanlı yöntemlerin histogram tabanlı yöntemlere göre SFT sonuçlarıyla ve YKAD sonuçlarıyla daha zayıf bir korelasyona sahip olduğu gösterilmiştir. Fakat doku tabanlı yöntemler, histogram tabanlı yöntemlere kıyasla daha spesifik fenotipik bilgi (fibrotik ve non-fibrotik) sağlayabilir (15, 48-54). Histogram analizi kullanılarak akciğer dokusunun karakterizasyonuna dayanan histogram tabanlı KAD yöntemleri daha basittir ve yaygın olarak kullanılır (37-47). Histogram analiz yöntemlerinin kullanıldığı çalışmalar iki ana yöntem altında sınıflandırılabilir. Birincisi, çarpıklık, basıklık, ortalama akciğer zayıflama değerleri ve standart sapmalar gibi birden fazla parametre içeren BT histogram analiz yöntemidir (44-47). İkincisi, BT histogram analizlerinde patolojik İAH alanlarının veya hacimlerin saptanmasına dayanan BT dansitesi *Hounsfield unit* (HU) eşik veya HU persentil yöntemidir (37-43). Bugüne kadar, patolojik buzlu cam veya fibrozis alanlarının saptanması için farklı histogram tabanlı İAH yöntemleri ve eşik değerleri kullanılmıştır (37-47). Bildiğimiz kadarıyla, BT histogram analizlerinde İAH şiddetinin değerlendirilmesi için tanımlanmış standart bir BT eşik değeri yoktur.

Literatür taramamıza göre SS hastalarından oluşan çalışma popülasyonunu kullanan on üç çalışmadan (37-40, 43-46, 49-51, 53, 54); yedi tanesi prospektif (37, 39, 40, 44, 50, 51, 54), altı tanesi retrospektif (38, 43, 45, 46, 49, 53) tasarımlıydı. Sekiz çalışma (37-40, 43-46) histogram yöntemiyle, beş çalışma (49-51, 53, 54) patern veya doku

tanıma yöntemiyle yürütülmüştü. Dört çalışmada (37-40) İAH için histogram eşiği tanımlanmıştı. Bu dört çalışmadan bir tanesinde (38) buzlu cam opaklığı eşik değeri -800 HU, iki tanesinde (39, 40) İAH için eşik değeri -700 HU belirlenmişti, bir çalışmada (37) ise Persentil 85 optimum yüzdelik dansite kullanılmıştı. Altı çalışmada (37, 39, 40, 44, 45, 51) görsel BT değerlendirmesi ile kantitatif BT değerlendirmesi arasında korelasyon bildirilmişti. Görsel BT değerlendirmede; Goh ve Wells (6) tarafından önerilen puanlar iki çalışmada (44, 45) , Kazerooni skorları (55) iki çalışmada (37, 51) , Warrick skorlaması (56) iki çalışmada (39, 40) kullanılmıştı. On iki çalışma (37-40, 43, 44, 46, 49-51, 53, 54) kantitatif BT'yi SFT ile karşılaştırmıştı. On çalışmada (37-40, 44, 46, 50, 51, 53, 54) kantitatif BT'nin, DLCO ile korelasyon gösterdiği bildirilmişti. Beş çalışmada (40, 46, 49-51) klinik ölçütler kantitatif BT ile karşılaştırılmıştı.

Literatür taramamıza göre RA hastalarından oluşan çalışma popülasyonunu kullanan iki çalışmadan (15, 42); bir tanesi prospektif (15) , bir tanesi retrospektif (42) tasarımlıydı. Bir çalışma (42) histogram yöntemiyle, diğer çalışma (15) patern veya doku tanıma yöntemiyle yürütülmüştü. Bir çalışmada (42) İAH için -800 HU histogram eşiği tanımlanmıştı. İki çalışmada da (15, 42) görsel BT değerlendirmesi ile kantitatif BT değerlendirmesi arasında korelasyon bildirilmişti. Görsel BT değerlendirmede Goh ve Wells (6) tarafından önerilen puanlar bir çalışmada (42) kullanılmıştı. Diğer çalışmada (15) ise görsel değerlendirme için kullanılan yönteme atıfta bulunulmamıştı. İki çalışma (15, 42) da kantitatif BT'yi SFT ile karşılaştırmıştı. İki çalışmada da kantitatif BT'nin, DLCO ile korelasyon gösterdiği bildirilmişti.

Literatür taramamıza göre kollajen doku hastalığı olan hastalardan oluşan karma bir çalışma popülasyonunu kullanan dört çalışmadan (41, 47, 48, 52); iki tanesi prospektif (47, 48), iki tanesi retrospektif (41, 52) tasarımlıydı. İki çalışma (41, 47) histogram yöntemiyle, iki çalışma (48, 52) patern veya doku tanıma yöntemiyle yürütülmüştü. Bir çalışmada (41) İAH için -800 HU histogram eşiği tanımlanmıştı. Üç çalışmada (41, 48, 52) görsel BT değerlendirmesi ile kantitatif BT değerlendirmesi arasında korelasyon bildirilmişti. Görsel BT değerlendirmede Desai (57) tarafından önerilen puanlar bir çalışmada (48) kullanılmıştı. İki çalışmada (41, 52) ise görsel değerlendirme için kullanılan yönteme atıfta bulunulmamıştı. Üç çalışma (41, 47, 48) kantitatif BT'yi SFT ile karşılaştırmıştı. Üç çalışmada da kantitatif BT'nin, DLCO ile korelasyon gösterdiği bildirilmişti.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ve Romatoloji Bilim Dalı tarafından RA ile ilişkili İAH tanısı konulmuş hastalar dahil edildi. Bu çalışma Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 01.02.2022 tarihinde 03 karar numarası ile onaylandı.

3.1. Çalışma Popülasyonu

Ocak 2016'dan Aralık 2021'e kadar, bilinen RA ve ilişkili İAH'li, YÇBT ve SFT'si bulunan ardışık hastalar tek merkezli, kesitsel, retrospektif olarak dahil edildi. RA tanısı için Romatoloji departmanı tarafından RA 2010 ACR/EULAR klasifikasyon kriterleri kullanıldı.

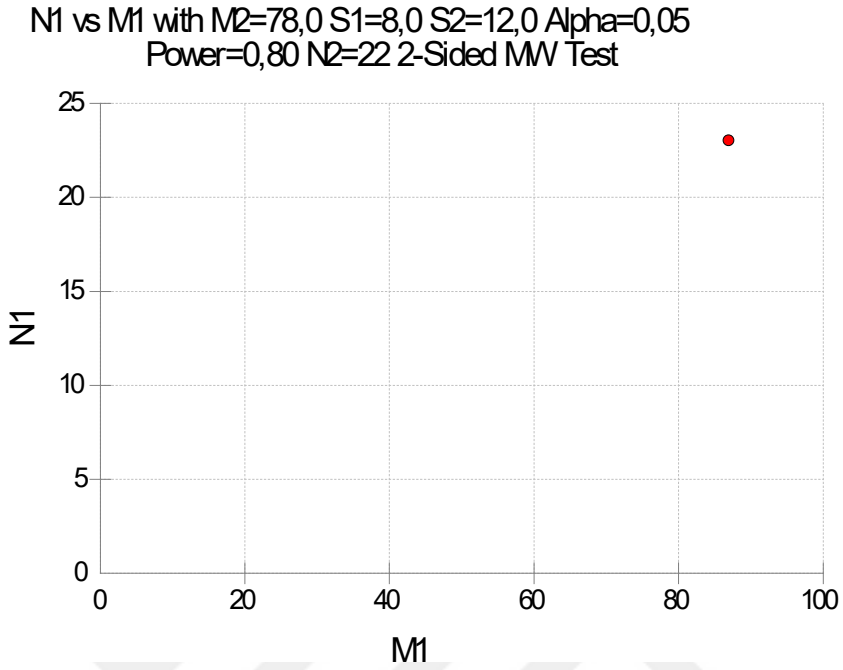
Hastaların demografik verileri (yaş, cinsiyet), hastalık süresi, sigara öyküleri, SFT'ler ve RA hastalarının otoantikor profili, DAS 28 CRP hastalık şiddet skoru, kullanılan ilaçlar kaydedildi.

Hastalık aktivitesinin değerlendirilmesinde DAS28 CRP skoru hesaplandı. Hesaplama hassas ve şiş eklem sayısı, CRP, hastanın global değerlendirilmesi ve VAS ölçümlerinin özel tip hesap makinesinde değerlendirilmesi ile hesaplandı. Elde edilen sonucun değerlendirilmesinde; DAS-28≤3.2 ise düşük hastalık aktivitesi, 3.2<DAS-28<5.1 ise orta hastalık aktivitesi, DAS-28>5.1 ise yüksek düzeyde hastalık aktivitesi, DAS-28<2.6 ise hastalık remisyonu olarak kabul edildi (58).

YÇBT analizi için dahil edilme kriterleri; RA ile ilişkili İAH'si olması, yaş>18 olması, YÇBT'ye girdikten sonraki veya önceki 2 hafta içinde SFT'ye sahip olmasıydı. RA tanı kriterlerini karşılamayanlar, ortalama pulmoner arter basıncı 30 mmHg veya üzerinde olan orta ile şiddetli pulmoner arteriyel hipertansiyon, pulmoner ödem, pulmoner enfeksiyon veya akciğer kitlesi varlığı, göğüs cerrahisi öyküsü, şiddetli tüberküloz, radyoterapi öyküsü ve YÇBT'nin değerlendirilmesini etkileyebilecek majör hareket artefaktları bulunan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ek olarak, SFT'yi uyumlu bir şekilde yapamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Örnek büyüklüğünün belirlenmesinde *power* analizinden yararlanılmıştır (Şekil 1). Çalışmada alfa 0.05 birinci tip hata ve beta 0.20 ikinci tip hata düzeyinde 0.80 testin gücünde referans alınan çalışmadaki (Ufuk et al.2020) FEV 1 parametresi için 87 ve 78

ortalamaları, 8 ve 12 standart sapmaları dikkate alınarak yapılan hesaplamada 22+22 olmak üzere toplam 44 hasta çalışmaya alınması planlanmıştır (59).



Şekil 1. Örnek büyüklüğünün belirlenmesi.

3.2. Solunum Fonksiyon Testleri

YÇBT incelemelerinden önceki veya sonraki 2 hafta içinde SFT'ler yapıldı. Zorlu vital kapasite (FVC), 1 saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV1), FEV1/FVC, total akciğer kapasitesi (TLC) ve DLCO ölçüldü. SFT'ler, yaygın olarak kabul edilen teknikler kullanılarak elde edildi ve sonuçlar yüzde (%) olarak ifade edildi (60).

3.3. YÇBT İncelemeleri

YÇBT görüntüleri, intravenöz kontrast madde kullanmadan, sırtüstü pozisyonda tam inspirasyonla çok dedektörlü (320) bir BT sistemi (*Aquilion ONE ViSION edition; Canon Medical Systems Corporation, Otawara, Japan*) kullanılarak akciğer apekslerinden tabanlarına kadar helikal tarama ile elde edildi.

Kazanım ('*acquisition*') parametreleri şöyleydi; dedektör genişliği 80x0.5 mm, tüp voltajı (120 kV), tüp akımı 250-300 mAs, kesit kalınlığı (*slice thickness*) 3 mm,

kesit aralığı (*slice interval*) 1.5 mm, rotasyon süresi 0.35, *pitch factor* (PF) 1.388, FOV değişken 35-45 cm arası (örnek 40*40 cm).

Bir yetişkinin vücudunu temsil etmek için 32 cm çapında bir fantom kullanıldı ve ortalama CTDIvol ve DLP değerleri sırasıyla 4.8 mGy ve 182.7 mGycm idi.

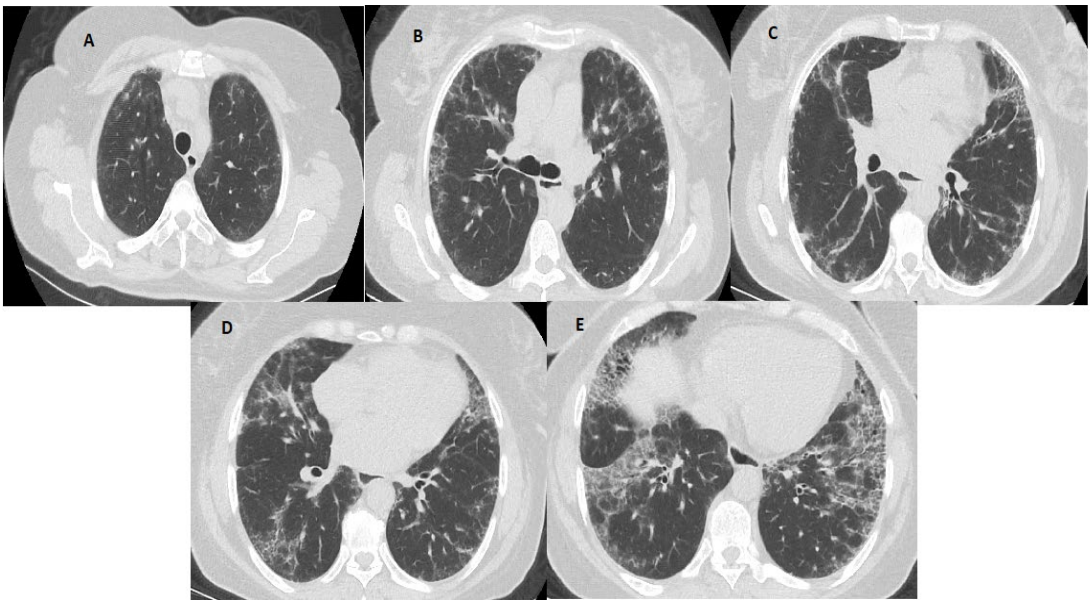
3.4. Yarıkantitatif Görüntü Analizi

Tüm YÇBT görüntüleri pencere merkezi -500 ile -600 HU ve pencere genişliği 1600 HU olan akciğer pencere ayarlarında, klinik bulgulara, SFT sonuçlarına, kantitatif ölçümlere karşı kör iki gözlemci tarafından fikir birliği içinde incelendi. YÇBT görüntüleri Goh ve ark. tarafından tanımlanan evreleme sistemlerine göre değerlendirildi (6). Sınırlı ve yaygın İAH olmak üzere YKAD'ye göre iki grup oluşturuldu.

İlk olarak YÇBT görüntüleri çalışmaya uygunluk açısından değerlendirildi ve dışlama kriterlerine göre çalışmaya uygun olmayan hastalar hariç tutuldu. Daha sonra, tüm YÇBT görüntüleri, YÇBT kesitleri üzerinden, 20 yıllık deneyimi bulunan toraks radyoloji uzmanı (B.K) ve 4 yıllık deneyimi bulunan radyoloji asistanı (M.C.K) iki radyolog tarafından, Goh ve ark. (6) (Şekil 2) tarafından tanımlanan İAH yaygınlık skoruna göre ve retiküler hastalığın modifiye kabalığı (RHMK) skorlama sistemine göre değerlendirildi (61). BT görüntüleri büyük damarların orijini, ana karina, pulmoner venöz birleşme, üçüncü ve beşinci bölümlerin ortasında ve sağ hemidiyaframın hemen üstünde olmak üzere beş ayrı kesitsel seviyede puanlandı.

"İAH skoru"na göre hastalığın yaygınlığı, beş BT kesitinin her birinde yüzde 5 ve katları olacak şekilde toplam alanın yüzdesi olarak tahmin edildi. Beş BT kesitindeki toplam skorun beşte biri, İAH yaygınlık skoruna göre toplam akciğer tutulum oranı olarak kabul edildi. 2 grup oluşturuldu: sınırlı (<%20) ve yaygın (≥%20) İAH olan hastalar.

"RHMK skoru"na göre hastalığın yaygınlığı şu şekilde tahmin edildi. 0, normal; 1, tek başına buzlu cam opasitesi; 2, ince intralobüler fibrozis; 3, mikrokistik bal peteği görünümü (≤4 mm); 4, makrokistik bal peteği görünümü (>4 mm). Her kesitteki en yüksek puan dikkate alındı, RHMK beş seviyenin tümü için toplam puan olacak şekilde hesaplandı, RHMK≤10 hafif retikülasyon ve RHMK>10 şiddetli retikülasyon olarak kabul edildi.



Şekil 2. Yarıkantitatif YÇBT değerlendirmesine bir örnek. Beş seviyede YÇBT görüntüleri.
A- Büyük damarların orijini (İAH skoru %5 ve RHMK skoru 2).
B- Ana karina (İAH skoru %15 ve RHMK skoru 2).
C- Pulmoner venöz birleşme (İAH skoru %30 ve RHMK skoru 2).
D- Üçüncü ve beşinci bölümlerin ortasında (İAH skoru %45 ve RHMK skoru 2).
E- Sağ hemidiyaframın hemen üstünde (İAH skoru %65 ve RHMK skoru 3).
Tahmini İAH yaygınlık skoru %32 idi ve RHMK skoru 11 idi.

3.5. Kantitatif Görüntü Analizi

Kantitatif görüntü analizi; SFT bulgularına, klinik verilere ve yarıkantitatif ölçüm sonuçlarına karşı kör, 4 yıllık deneyimi bulunan radyoloji asistanı (M.C.K) tarafından, iş istasyonunda (*Vitrea; Canon Medical Systems Corporation, Otawara, Japan*), *'lung density analysis*' adlı yazılımda tam otomatik olarak gerçekleştirildi. Her kesitte, bütün BT görüntülerinin bir analizini elde etmek için akciğer parankiminin yarı otomatik bir segmentasyonu gerçekleştirildi. Daha sonra, kantitatif analizin tanımlayıcı parametreleri farklı BT atenüasyon değerlerinde hesaplandı (37-42, 44, 45, 47).

Tüm histogram tabanlı kantitatif değerlendirmeler, eğitimli radyolog tarafından farklı seanslarda yapıldı (Tablo 1, Şekil 3). Nicel ölçümün doğası gereği, gözlemciler arasındaki uyum araştırılmadı. Gerekirse, pulmoner damarları, özofagusu, trakeayı ve ana bronşları dışlamak için minimal kullanıcı müdahalesi yapıldı.

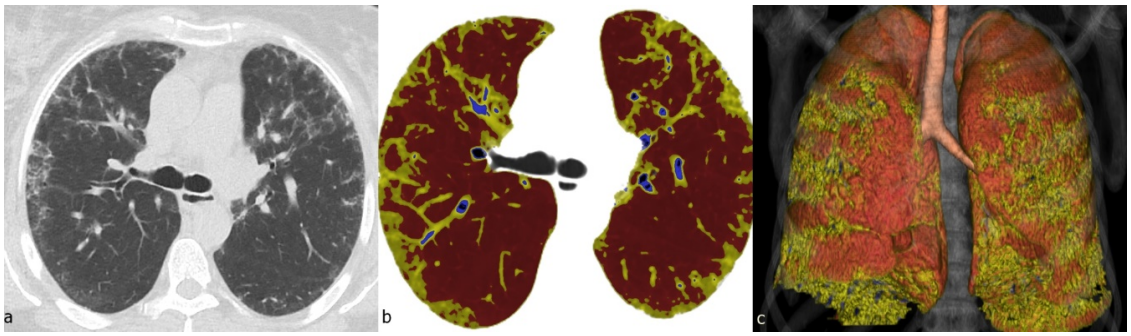
Literatürde daha önce SS hastalarında İAH değerlendirmesinde kullanılan ve başarılı olduğu bildirilen iki farklı kantitatif yöntem, RA hastalarındaki İAH düzeyini hesaplamak için kullanıldı:

"Yöntem 1": Toplam akciğer hacmi (TAH) -950 ve -200 HU arasındaki voksellerden, İAH hacmi -700 ve -200 HU arasındaki voksellerden hesaplandı. Kantitatif değerlendirme puanı (İAH hacmi / TAH)x100 olarak hesaplandı (39).

"Yöntem 2": TAH -950 ile -250 HU arasındaki voksellerden, İAH hacmi -800 ile -500 HU arasındaki voksellerden hesaplandı. Kantitatif değerlendirme puanı (İAH hacmi / TAH)x100 olarak hesaplandı (38).

Akciğerdeki hava kisti hacmini ve amfizemi dışlamak için akciğer parankiminin en düşük dansite sınır değeri için -950 HU kullanıldı.

Bu yöntemlerin dışında bilgisayarımızda mevcut '*Lung Density*' programında yer alan *low* (-1024 ile -920 HU arası vokseller), *medium* (-920 ile -720 HU arası vokseller), *high* (-720 ile 0 HU arası vokseller) değerlerine otomatik olarak atanmış eşik değerleri baz alınarak hesaplanan *low density volume index* (%)=[*low density volüme/(low density volüme + medium density volume)*], *upper lung low density volume index*, *lower lung low density volume index*, *Up/Low Ratio*, PD15=%15 *percentile density* (g/l) gibi kantitatif değerler hesaplandı.



Şekil 3. Kantitatif görüntüleme örnek olgu
Örnek olguda karina düzeyinden geçen aksiyel YÇBT kesitinde periferal yerleşimli yamasal ince retikülasyon şeklinde tutulum izleniyor (a). Aynı seviyeden geçen kesitin kantitatif analizinde tutulan bölgelere karşılık gelen -700 ile -200 HU arasındaki threshold değerleri sarı ile temsil ediliyor (b). Aynı hastanın üç boyutlu ve renkli kantitatif analizi izleniyor (c).

Tablo 1. Histogram tabanlı KAD metodları.

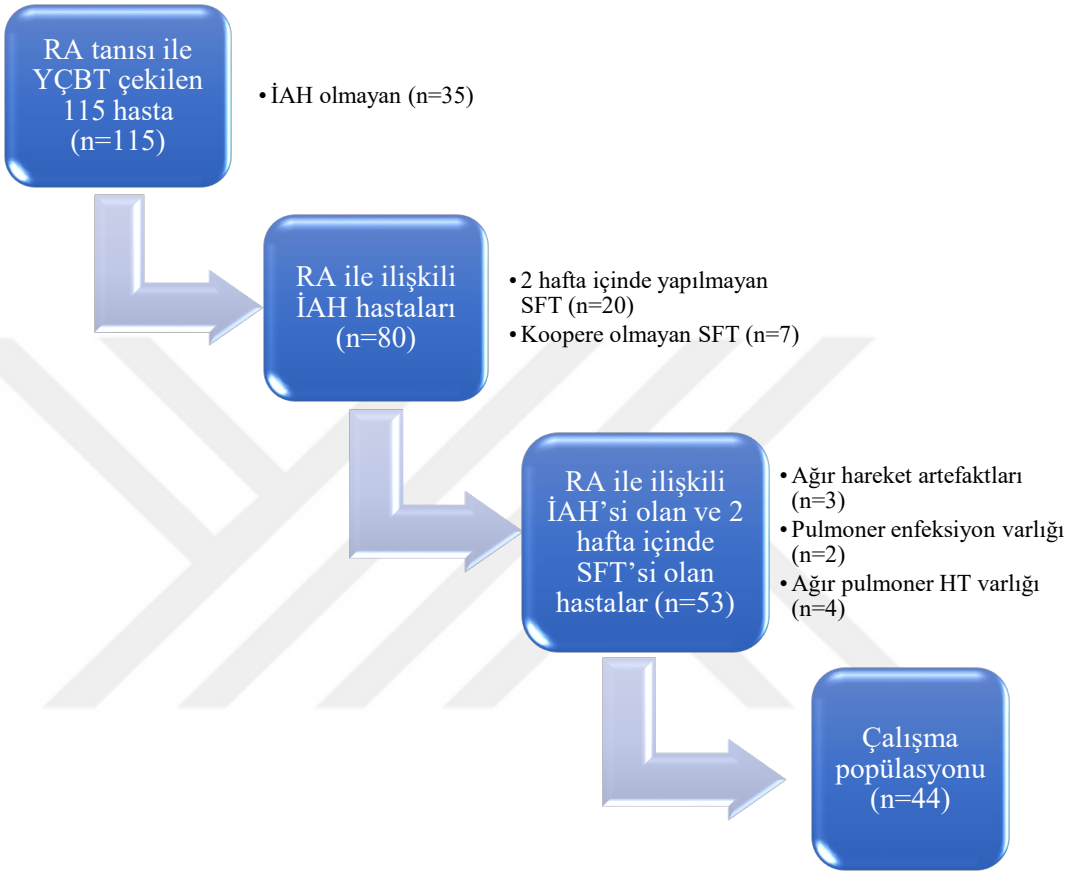
Metod	Tanımlama
LD Index (%)	"Lung Density" programında yer alan low (-1024 ile -920 HU arası vokseller), medium (-920 ile -720 HU arası vokseller), high (-720 ile 0 HU arası vokseller) değerlerine otomatik olarak atanmış threshold değerleri baz alınarak hesaplanan low density volume index (%)=[low density volume/(low density volüme + medium density volume)].
Up Lung LDI (%)	"Lung Density" programında yer alan low (-1024 ile -920 HU arası vokseller), medium (-920 ile -720 HU arası vokseller), high (-720 ile 0 HU arası vokseller) değerlerine otomatik olarak atanmış threshold değerleri baz alınarak hesaplanan upper lung low density volume index.
Low Lung LDI (%)	"Lung Density" programında yer alan low (-1024 ile -920 HU arası vokseller), medium (-920 ile -720 HU arası vokseller), high (-720 ile 0 HU arası vokseller) değerlerine otomatik olarak atanmış threshold değerleri baz alınarak hesaplanan lower lung low density volume index.
Up/Low Ratio	"Lung Density" programında yer alan low (-1024 ile -920 HU arası vokseller), medium (-920 ile -720 HU arası vokseller), high (-720 ile 0 HU arası vokseller) değerlerine otomatik olarak atanmış threshold değerleri baz alınarak hesaplanan Up/Low Ratio.
PD 15 (g/l)	"Lung Density" programında yer alan low (-1024 ile -920 HU arası vokseller), medium (-920 ile -720 HU arası vokseller), high (-720 ile 0 HU arası vokseller) değerlerine otomatik olarak atanmış threshold değerleri baz alınarak hesaplanan PD15=%15 percentile density (g/l)
Yöntem 1	Akciğer hacmini hesaplamak için −950 ve −200 HU arasındaki tüm vokseller seçildi. −700 ve −200 HU arasındaki tüm vokseller, Salaffi ve ark. tarafından tanımlanan İAH olarak hesaplandı (39). Kantitatif değerlendirme puanı, (kantitatif İAH hacmi / kantitatif TAH) x 100 olarak hesaplandı.
Yöntem 2	Akciğer hacmini hesaplamak için −950 ve −250 HU arasındaki tüm vokseller seçildi. −800 ve −500 HU arasındaki tüm vokseller, Yabuuchi ve ark. tarafından tanımlanan İAH olarak hesaplandı (38). Kantitatif değerlendirme puanı, (kantitatif İAH hacmi / kantitatif TAH) x 100 olarak hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenlerde iki grup karşılaştırılması Independent samples t test ile, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerde iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenlerde 3 veya daha fazla grup arasındaki karşılaştırmalar Kruskal Wallis H testi ile gerçekleştirildi. Nitel değişkenler arasındaki frekans dağılım farklılıkları Ki-kare test ve Exact test ile değerlendirildi. Nicel değişkenler arasındaki ilişki normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. İstatistik parametreleri Mean±Standard deviation, Median (%25 quartile-%75 quartile) oran (%) ve frekans (n) ile ifade edildi. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS versiyon 22 (*IBM SPSS for Windows version 22, IBM Corparation, Armonk, New York, United States*) ve R.3.3.2 yazılımlarından yararlanıldı.

4. BULGULAR

RA ile ilişkili İAH olan toplam 44 hasta "Şekil 4"te gösterildiği şekilde çalışmaya dahil edildi.



Şekil 4. İAH'si olan RA hastalarının hasta seçimi ve dahil etme akış diyagramı.

Çalışmadaki 44 hastanın 25 tanesi OİP, 16 tanesi NSİP, 2 tanesi LİP, 1 tanesi DİP paternine sahipti.

Hastaların temel özellikleri "Tablo 2"de gösterildi.

Cinsiyete göre sigara tüketen - sigara tüketmeyen arasında dağılımsal farklılık mevcuttu (p=0.034) (Tablo 2).

Cinsiyete göre İAH tutulum paternleri arasında dağılımsal farklılık yoktu (Tablo 2).

Cinsiyete göre yaşın, hastalık süresinin, antikor değerlerinin, hastalık şiddet skorunun, yarıkantitatif ölçümlerin, SFT değerlerinin ortalamaları açısından farklılık saptanmadı (Tablo 2).

Tablo 2. RA'lı hastaların temel özellikleri.

		Erkek	Kadın	p
YAŞ, (Median(Q1-Q3)		53.00 (51.00- 71.00)	65.00 (58.00- 69.00)	0.249
Sigara tüketimi	Tüketmiyor, n(%)	12.00 (80.00)	29.00 (100.00)	**0.034***
	Tüketiyor, n(%)	3.00 (20.00)	0.00 (0.00)	
HASTALIK SÜRESİ, (Median(Q1-Q3)		9.00 (1.00- 15.00)	10.00 (8.00- 17.00)	0.165
Patern	DİP, n(%)	1.00 (6.67)	0.00 (0.00)	0.124
	LİP, n(%)	0.00 (0.00)	2.00 (6.90)	
	NSİP, n(%)	3.00 (20.00)	13.00 (44.83)	
	UİP, n(%)	11.00 (73.33)	14.00 (48.28)	
ACPA, (Median(Q1-Q3)		173.00 (3.00- 300.00)	92.00 (5.10- 290.00)	0.852
RF, (Median(Q1-Q3)		140.00 (13.20- 683.00)	128.00 (32.20- 262.00)	0.612
DAS 28 CRP , (Median(Q1-Q3)		2.79 (1.70- 4.31)	2.16 (1.60- 2.84)	0.326
YKAD(İAH) , (Median(Q1-Q3)		10.00 (3.00- 18.00)	3.00 (0.00- 22.00)	0.586
YKAD(RHMK) , (Median(Q1-Q3)		10.00 (6.00- 16.00)	4.00 (0.00- 12.00)	0.695
FVC% (SFT), Mean±SD		78.40 (14.36)	74.45 (26.43)	0.594
FEV1% (SFT), Mean±SD		79.00 (12.81)	70.55 (23.43)	0.202
TLC, Mean±SD		81.53 (15.10)	84.93 (15.16)	0.484
DLCO, (Median(Q1-Q3)		79.00 (45.00- 92.00)	73.00 (57.00- 89.00)	0.921

Yarıkantitatif yöntemlerden İAH skoruna göre değerlendirildiğinde, sınırlı İAH grubunda medyan İAH skoru %2 (aralık %1-11), yaygın hastalık grubunda ise medyan İAH skoru %29 (aralık %23-56) olarak bulundu (Tablo 3).

Yarıkantitatif yöntemlerden RHMK skoruna göre değerlendirildiğinde, sınırlı İAH grubunda medyan RHMK skoru 1 (aralık 1-8), yaygın hastalık grubunda ise medyan RHMK skoru 16 (aralık 15-19) olarak bulundu (Tablo 4).

İAH skoru ve RHMK skoru ile elde edilen yarıkantitatif değerlendirmede sınırlı ve yaygın hastalığa göre; sigara tüketen ve tüketmeyen arasında, İAH tutulum paternleri arasında dağılımsal farklılık yoktu (Tablo 3, Tablo 4).

İAH skoru ve RHMK skoru ile elde edilen yarıkantitatif değerlendirmede sınırlı ve yaygın hastalığa göre; yaşın, hastalık süresinin, antikor değerlerinin, SFT değerlerinin, kantitatif ölçümlerden *LD Index*, PD15, *Up. Lung LDI*, *Lo. Lung LDI*, *Up/Low Ratio* değerlerinin ortalamaları açısından farklılık yoktu (Tablo 3, Tablo 4).

İAH skoru ve RHMK skoru ile elde edilen yarıkantitatif değerlendirmede sınırlı ve yaygın hastalığa göre; hastalık şiddet skorunun ortalamaları açısından farklılık saptandı (İAH skoru için p=0.003 ve RHMK skoru için p=0.012). Sınırlı hastalıkta hastalık

şiddet skorları yaygın hastalığa göre ilginç şekilde istatistiksel olarak daha yüksek bulundu (Tablo 3, Tablo 4).

İAH skoru ile elde edilen yarıkantitatif değerlendirmede sınırlı ve yaygın hastalığa göre; RHMK skoru ile elde edilen yarıkantitatif değerlerin ortalamaları açısından farklılık anlamlıydı (p<0.001) (Tablo 3).

İAH skoru ve RHMK skoru ile elde edilen yarıkantitatif değerlendirmede sınırlı ve yaygın hastalığa göre; kantitatif ölçümlerden Yöntem 1 (İAH skoru için p<0.001 ve RHMK skoru için p=0.001) ve Yöntem 2 (İAH skoru için p=0.005 ve RHMK skoru için p=0.038)'nin ortalamaları açısından farklılık saptandı (Tablo 3, Tablo 4).

Tablo 3. İAH skoruna göre sınırlı veya yaygın İAH olan RA hastalarının özellikleri.

		YKAD(İAH skoru)		
		Sınırlı	Yaygın	p
YAŞ, (Median(Q1-Q3)		62.0 (52.0- 69.0)	65.0 (52.0- 69.0)	0.881
Sigara tüketimi	Tüketmiyor,n(%)	30.00 (90.90)	11.00 (100.00)	0.561
	Tüketiyor, n(%)	3.00 (9.10)	0.00 (0.00)	
HASTALIKSÜRESİ,(Median(Q1-Q3)		9.0 (4.0- 16.0)	12.0 (8.0- 17.0)	0.356
Patern	DİP, n(%)	1.00 (3.00)	0.00 (0.00)	0.701
	LİP, n(%)	1.00 (3.00)	1.00 (9.10)	
	NSİP, n(%)	13.00 (39.40)	3.00 (27.30)	
	UİP, n(%)	18.00 (54.50)	7.00 (63.60)	
ACPA, (Median(Q1-Q3)		162.00 (16.00- 290.00)	12.00 (3.00- 300.00)	0.347
RF, (Median(Q1-Q3)		162.00 (38.90- 291.00)	80.60 (12.00- 604.00)	0.266
DAS 28 CRP, (Median(Q1-Q3)		2.70 (1.80- 4.16)	1.60 (1.40- 2.10)	**0.003***
YKAD(RHMK≤10), (Median(Q1-Q3)		4.0 (1.0- 8.0)	15.0 (13.0- 19.0)	**p<0.001***
YKAD, (Median(Q1-Q3)		2.0 (1.0- 11.0)	29.0 (23.0- 56.0)	p<0.001*
FVC% (SFT), Mean±SD		76.30 (23.90)	74.20 (20.70)	0.791
FEV1% (SFT), Mean±SD		74.10 (22.30)	71.50 (15.30)	0.719
FEV1/FVC% (SFT), Mean±SD		103.60 (11.70)	105.90 (12.40)	0.581
TLC, Mean±SD		86.10 (14.60)	76.90 (14.90)	0.081
DLCO, (Median(Q1-Q3)		79.0 (60.0- 92.0)	71.0 (30.0- 81.0)	0.067
LD Index (%), (Median(Q1-Q3)		0.0620 (0.0200- 0.1260)	0.0240 (0.0080- 0.0720)	0.119
PD15 (g/l) , (Median(Q1-Q3)		98.0 (83.0- 119.0)	117.0 (98.0- 156.0)	0.065
Up. Lung LDI(%), (Median(Q1-Q3)		0.0670 (0.0140- 0.1420)	0.0110 (0.0070- 0.0850)	0.167
Lo. Lung LDI(%), (Median(Q1-Q3)		0.0660 (0.0240- 0.1390)	0.0390 (0.0060- 0.0640)	0.107
Up/Low Ratio, (Median(Q1-Q3)		0.92 (0.61- 1.40)	0.86 (0.55- 1.34)	0.694
Yöntem 1, (Median(Q1-Q3)		12.125 (8.658- 14.742)	25.369 (18.934- 37.729)	**p<0.001***
Yöntem 2, (Median(Q1-Q3)		25.205 (18.047- 33.053)	36.255 (33.268- 62.909)	**0.005***

Tablo 4. RHMK skoruna göre sınırlı veya yaygın İAH olan RA hastalarının özellikleri.

		YKAD(RHMK)		
		Sınırlı	Yaygın	p
YAŞ, (Median(Q1-Q3)		62.0 (52.0- 69.0)	65.0 (52.0- 69.0)	0.959
Sigara tüketimi	Tüketmiyor, n(%)	28.00 (90.30)	13.00 (100.00)	0.544
	Tüketiyor, n(%)	3.00 (9.70)	0.00 (0.00)	
HASTALIK SÜRESİ, (Median(Q1-Q3)		10.0 (4.0- 17.0)	9.0 (8.0- 12.0)	0.979
Patern	DİP, n(%)	1.00 (3.20)	0.00 (0.00)	0.327
	LİP, n(%)	2.00 (6.50)	0.00 (0.00)	
	NSİP, n(%)	13.00 (41.90)	3.00 (23.10)	
	UİP, n(%)	15.00 (48.40)	10.00 (76.90)	
ACPA, (Median(Q1-Q3)		162.00 (16.00- 300.00)	12.00 (3.00- 180.00)	0.261
RF, (Median(Q1-Q3)		162.00 (42.20- 430.00)	30.70 (12.00- 280.00)	0.111
DAS 28 CRP, (Median(Q1-Q3)		2.70 (1.80- 4.16)	1.60 (1.40- 2.10)	**0.012***
YKAD (RHMK≤10), (Median(Q1-Q3)		1.0 (1.0- 8.0)	16.0 (15.0- 19.0)	p<0.001*
YKAD, (Median(Q1-Q3)		1.0 (1.0- 10.0)	23.0 (22.0- 46.0)	**p<0.001***
FVC% (SFT), Mean±SD		77.10 (24.50)	72.60 (19.30)	0.557
FEV1% (SFT), Mean±SD		74.20 (23.10)	71.50 (13.90)	0.699
FEV1/FVC% (SFT), Mean±SD		102.90 (11.80)	107.30 (11.60)	0.260
TLC, Mean±SD		86.40 (14.50)	77.50 (14.90)	0.071
DLCO, (Median(Q1-Q3)		75.0 (57.0- 92.0)	73.0 (38.0- 92.0)	0.547
LD Index (%), (Median(Q1-Q3)		0.0620 (0.0190- 0.1260)	0.0560 (0.0110- 0.1070)	0.545
PD15 (g/l), (Median(Q1-Q3)		102.0 (83.0- 120.0)	112.0 (96.0- 127.0)	0.463
Up. Lung LDI(%), (Median(Q1-Q3)		0.0570 (0.0140- 0.1420)	0.0480 (0.0090- 0.1060)	0.571
Lo. Lung LDI(%), (Median(Q1-Q3)		0.0640 (0.0230- 0.1020)	0.0540 (0.0120- 0.1190)	0.537
Up/Low Ratio, (Median(Q1-Q3)		0.99 (0.61- 1.40)	0.86 (0.55- 1.34)	0.690
Yöntem 1, (Median(Q1-Q3)		12.125 (8.333- 14.742)	23.568 (18.934- 31.988)	**0.001***
Yöntem 2, (Median(Q1-Q3)		26.255 (17.146- 36.789)	33.416 (27.740- 48.910)	**0.038***

YKAD, "İAH skoru"na göre 33 hastada sınırlı İAH (toplam popülasyonun %75'i, İAH skoru<%20) ve 11 hastada yaygın İAH (toplam popülasyonun %25'i, İAH skoru≥%20) ortaya çıkardı (Tablo 5).

YKAD, "RHMK skoru"na göre 31 hastada sınırlı İAH (toplam popülasyonun %70.5'i, RHMK skoru≤10) ve 13 hastada yaygın İAH (toplam popülasyonun %29.5'i, RHMK skoru>10) ortaya çıkardı (Tablo 5).

Yarıkantitatif yöntemler hasta bazlı olarak birebir karşılaştırıldığında; İAH skorunun sınırlı hastalık dediği 30 hasta RHMK skoruna göre de sınırlı hastalığa sahipti. İAH skorunun sınırlı hastalık dediği 3 hasta RHMK skoruna göre yaygın hastalığa sahipti. İAH skorunun yaygın hastalık dediği 10 hasta RHMK skoruna göre de yaygın hastalığa sahipti. İAH skorunun yaygın hastalık dediği 1 hasta RHMK skoruna göre sınırlı hastalığa sahipti (Tablo 5).

Yarıkantitatif yöntemlerin arasındaki uyum değerlendirmesinde Kappa katsayısı 0.771 ve p<0.01 olup sınırlı ve yaygın hastalığı belirlemede yarıkantitatif yöntemler arasında önemli derecede uyum bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Yarıkantitatif yöntemlerin arasındaki uyum.

		YKAD (İAH)		
		Sınırlı	Yaygın	Toplam
YKAD (RHMK)	Sınırlı	30	1	31
	Yaygın	3	10	13
	Toplam	33	11	44

Kantitatif yöntemlerden "Yöntem 1" ile RHMK skoru arasında orta düzeyde pozitif korelasyon (r= +0.556 p<0.001), "Yöntem 1" ile İAH skoru arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon mevcuttu (r= +0.612 p<0.001). Yöntem 1 değerleri arttıkça RHMK ve İAH skorları artarken, Yöntem 1 değerleri azaldıkça RHMK ve İAH skorları azalmaktaydı (Tablo 6).

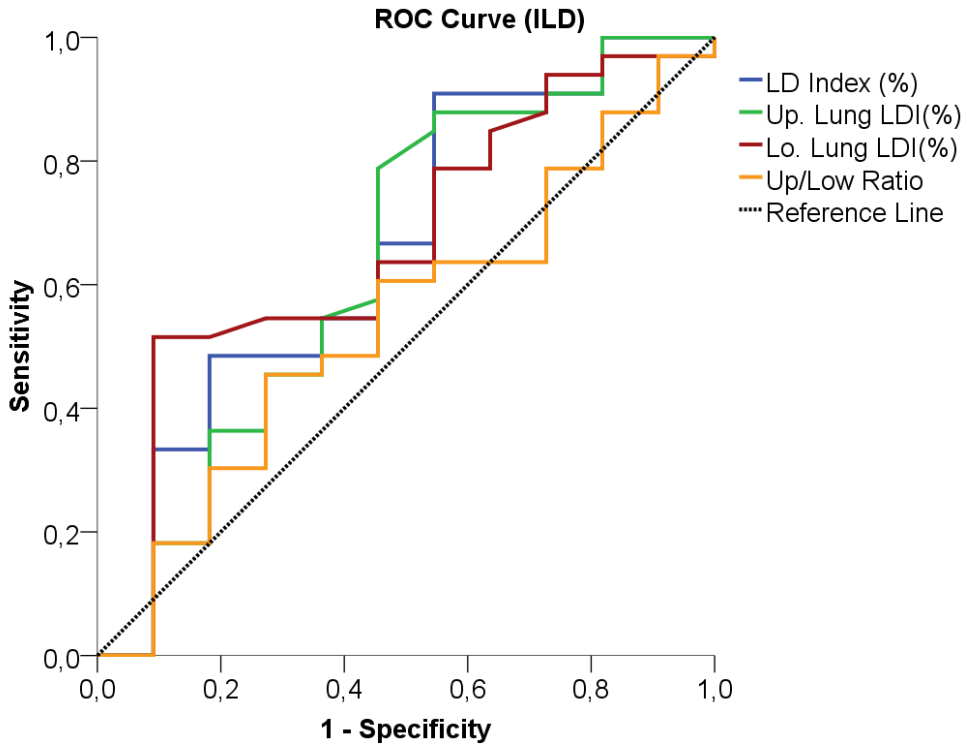
"PD15" [*Lung Density* programında yer alan *low* (-1024 ile -920 HU arası vokseller), *medium* (-920 ile -720 HU arası vokseller), *high* (-720 ile 0 HU arası vokseller) değerlerine otomatik olarak atanmış eşik değerleri baz alınarak hesaplanan PD15= %15 *percentile density* (g/l) (Tablo 1)] değeri; TLC (r= -0.395, p= 0.008) ve DLCO (r= -0.359, p=0.017) ile zayıf düzeyde negatif korelasyon göstermekteydi (Tablo 6).

"Yöntem 1" ve "Yöntem 2" ile elde edilen kantitatif akciğer değerleri ile TLC arasında orta düzeyde negatif korelasyon (Yöntem 1 için r= -0.567 p<0.001, Yöntem 2 için r= -0.576 p<0.001) mevcuttu. "Yöntem 1" ile DLCO arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon (r= -0.338 p= 0.025) , "Yöntem 2" ile DLCO arasında orta düzeyde negatif korelasyon (r= -0.452 p= 0.002) saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Kantitatif yöntemler ile yarıkantitatif yöntemler ve SFT arasındaki korelasyon.

		YKAD (RHMK)	YKAD (İAH)	FVC% (SFT)	FEV1% (SFT)	TLC	DLCO
LD Index (%)	r	0,081	0,005	0,054	0,128	0,263	0,239
	p	0,600	0,976	0,727	0,407	0,084	0,118
PD15 (g/l)	r	-0.067	0.041	-0.104	-0.201	**-0.395**	**-0.359**
	p	0.664	0.794	0.501	0.191	**0.008***	**0.017***
Up. Lung LDI(%)	r	0.079	0.020	0.070	0.130	0.223	0.230
	p	0.610	0.898	0.653	0.401	0.145	0.133
Lo. Lung LDI(%)	r	0.067	-0.030	-0.025	0.057	0.258	0.226
	p	0.667	0.844	0.874	0.716	0.090	0.140
Up/Low Ratio	r	0.092	0.126	0.060	0.093	0.003	0.037
	p	0.554	0.413	0.696	0.548	0.983	0.811
Yöntem 1	r	**0.556**	**0.612**	-0.145	-0.125	**-0.567**	**-0.338**
	p	**p<0,001***	**p<0,001***	0.346	0.418	**p<0,001***	**0.025***
Yöntem 2	r	0.160	0.252	-0.148	-0.208	**-0.576**	**-0.452**
	p	0.299	0.099	0.338	0.175	**p<0,001***	**0.002***

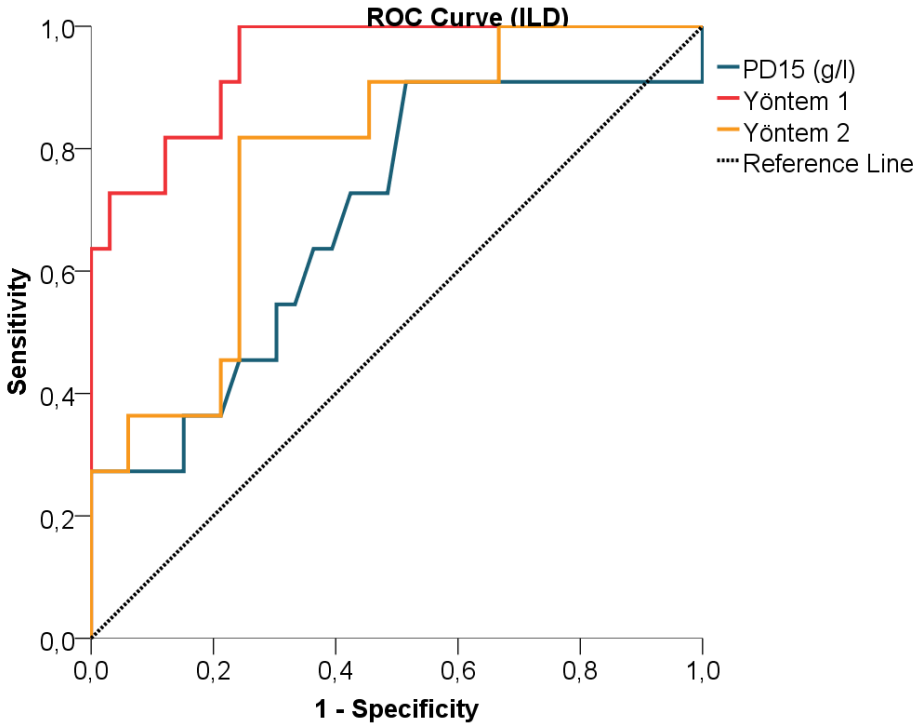
Tanı testlerinin performansı açısından "*LD Index*, *Up. Lung LDI*, *Lo. Lung LDI*, *Up/Low Ratio*"nun İAH skoruna göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme güçleri çok zayıf bulundu (Şekil 5, Tablo 7).



Şekil 5. Kantitatif yöntemlerin İAH skoruna göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme gücü.

Tanı testlerinin performansı açısından “PD15”in İAH skoruna göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme gücü zayıf bulundu (Şekil 6, Tablo 7).

Tanı testlerinin performansı açısından “Yöntem 1” ve “Yöntem 2”nin İAH skoruna göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme gücü kuvvetli bulundu. En kuvvetli testin “Yöntem 1” olduğu bulundu (Yöntem 1 AUC=0.945 p<0.001 , Yöntem 2 AUC=0.785 p=0.005) (Şekil 6, Tablo 7).



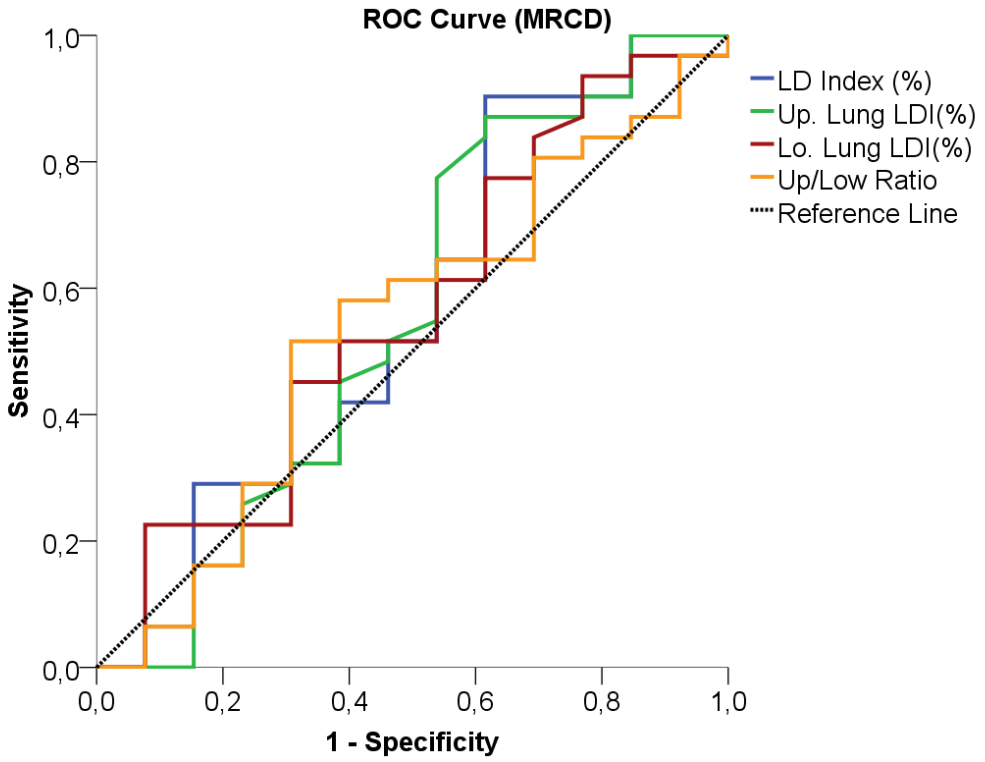
Şekil 6. Kantitatif yöntemlerin İAH skoruna göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme gücü.

Tablo 7. Sınırlı ve yaygın İAH'yi ayırt etmek için eğrinin altındaki alan, %95 güven aralığı ve KAD endekslerinin standart hata değerleri (İAH skoruna göre).

Test Result Variable(s)	AUC	Std. Error	%95 CI		P	Sensitivity	Specificity	Cut-off
			Lower	Upper				
LD Index (%)	0.658	0.102	0.458	0.859	0.119			
Up. Lung LDI(%)	0.640	0.108	0.429	0.852	0.167			
Lo. Lung LDI(%)	0.664	0.097	0.474	0.854	0.107			
Up/Low Ratio	0.540	0.101	0.343	0.737	0.694			
PD15 (g/l)	0.687	0.097	0.497	0.877	0.065			
Yöntem 1	**0.945**	0.034	0.879	1.000	**P<0,001***	0.909	0.788	16.845
Yöntem 2	**0.785**	0.075	0.637	0.933	**0.005***	0.818	0.758	33.16

ROC eğrileri İAH skoruna göre çizildiğinde, sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etmede *cut off* değeri; "Yöntem 1" için 16.845, "Yöntem 2" için 33.16 bulundu (Tablo 7).

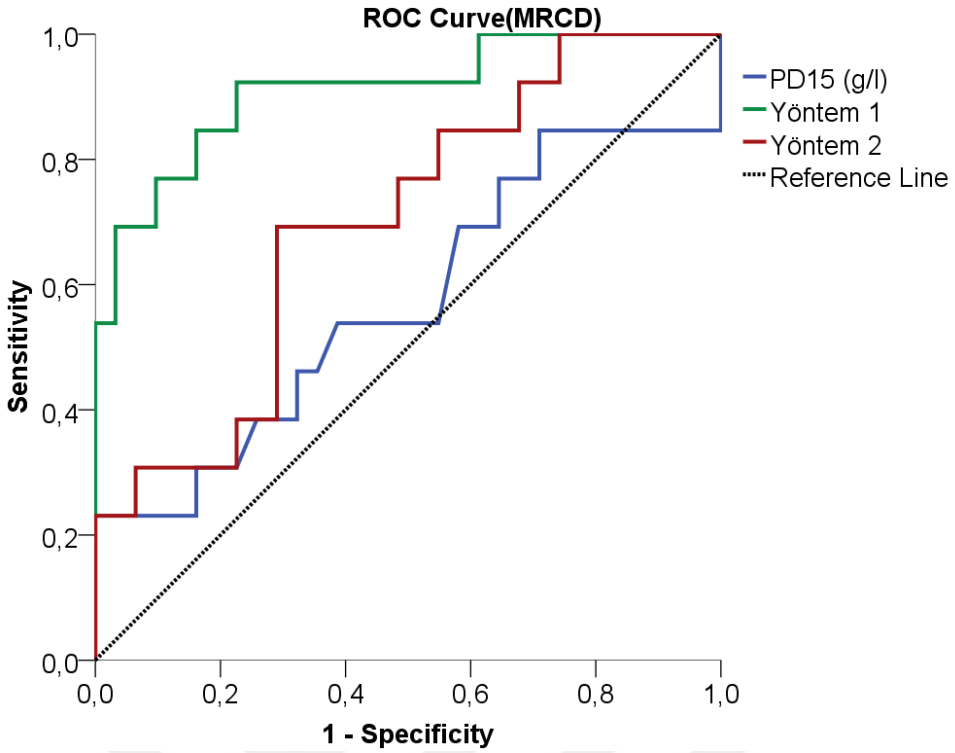
Tanı testlerinin performansı açısından "*LD Index*, *Up. Lung LDI*, *Lo. Lung LDI*, *Up/Low Ratio*"nun RHMK skoruna göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme güçleri çok zayıf bulundu (Şekil 7, Tablo 8).



Şekil 7. Kantitatif yöntemlerin RHMK skoruna göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme gücü.

Tanı testlerinin performansı açısından "PD15"in RHMK skoruna göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme gücü zayıf bulundu (Şekil 8, Tablo 8).

Tanı testlerinin performansı açısından "Yöntem 1" ve "Yöntem 2"nin RHMK skoruna göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme gücü kuvvetli bulundu. En kuvvetli testin "Yöntem 1" olduğu bulundu (Yöntem 1 AUC=0.911 $p<0.001$, Yöntem 2 AUC=0.700 $p=0.038$) (Şekil 8, Tablo 8).



Şekil 8. Kantitatif yöntemlerin RHMK skoruna göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme gücü.

Tablo 8. Sınırlı ve yaygın İAH'yi ayırt etmek için eğrinin altındaki alan, %95 güven aralığı ve KAD endekslerinin standart hata değerleri (RHMK skoruna göre).

Test Result Variable(s)	AUC	Std. Error	p	%95 CI		Sensi-tivity	Speci-ficity	Cut-off
				Lower	Upper			
LD Index (%)	0.558	0.105	0.546	0.353	0.763			
Up. Lung LDI(%)	0.555	0.108	0.571	0.344	0.766			
Lo. Lung LDI(%)	0.560	0.100	0.537	0.364	0.755			
Up/Low Ratio	0.538	0.099	0.690	0.344	0.733			
PD15 (g/l)	0.571	0.104	0.463	0.368	0.774			
Yöntem 1	**0.911**	0.051	**P<0.001***	0.810	1.000	0.923	0.774	14.99
Yöntem 2	**0.700**	0.084	**0.038***	0.534	0.865	0.692	0.710	32.68

ROC eğrileri RHMK skoruna göre çizildiğinde, sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etmede *cut off* değeri; "Yöntem 1" için 14.99, "Yöntem 2" için 32.68 bulundu (Tablo 8).

Çalışmadaki 44 hastanın 25 tanesi OİP, 16 tanesi NSİP, 2 tanesi LİP, 1 tanesi DİP paternine sahipti.İAH tutulum paternlerine göre, solunum fonsiyon test değerlerinin, kantitatif ölçüm değerlerinin ortalamaları açısından farklılık bulunmadı (Tablo 9). DİP örnek sayısı 1 olduğu için hesaplama yapılamadı.

Tablo 9. Farklı İAH paternlerine sahip hasta gruplarının karşılaştırılması.

	LİP	NSİP	UİP	P
FVC% (SFT), Median (Q1- Q3)	84.5 (77.0- 92.0)	67.0 (49.0- 83.0)	78.0 (69.0- 89.0)	0.121
FEV1% (SFT), Median (Q1- Q3)	68.5 (63.0- 74.0)	68.5 (51.5- 82.0)	74.0 (64.0- 86.0)	0.468
TLC, Median (Q1- Q3)	88.5 (86.0- 91.0)	84.0 (78.0- 90.5)	82.0 (74.0- 94.0)	0.769
LD Index (%),Median (Q1- Q3)	0.0445 (0.0220- 0.0670)	0.0450 (0.0110- 0.1095)	0.0560 (0.0190- 0.1260)	0.754
PD15 (g/l), Median (Q1- Q3)	114.0 (104.0- 124.0)	114.0 (86.5- 130.5)	99.0 (83.0- 117.0)	0.544
Up. Lung LDI(%),Median (Q1- Q3)	0.0435 (0.0180- 0.0690)	0.0435 (0.0095- 0.1240)	0.0570 (0.0140- 0.1490)	0.766
Lo. Lung LDI(%),Median (Q1- Q3)	0.0450 (0.0260- 0.0640)	0.0430 (0.0125- 0.0910)	0.0550 (0.0200- 0.1390)	0.792
Up/Low Ratio, Median (Q1- Q3)	0.89 (0.70- 1.08)	0.84 (0.57- 1.37)	0.99 (0.72- 1.46)	0.796
Yöntem 1, Median (Q1- Q3)	15.381 (13.427- 17.335)	14.245 (11.582- 18.659)	14.540 (9.709- 20.107)	0.989
Yöntem 2, Median (Q1- Q3)	34.018 (31.781- 36.255)	32.111 (22.928- 39.826)	29.330 (19.570- 37.882)	0.808

Kantitatif metotlar arasındaki kapsam değerlendirmesindeki fark oldukça geniş olmasına rağmen, KAD metotları arasında yakın bir korelasyon vardı (Tablo 10).

"Yöntem 1" ile "Yöntem 2" arasında çok yüksek düzeyde pozitif korelasyon vardı ($r=+0.832$ $p<0.001$) (Tablo 10).

"Yöntem 1" ile "PD15" arasında orta düzeyde pozitif korelasyon ($r= +0.518$ $p<0.001$), "Yöntem 1" ile "*Lo. Lung LDI* ($r= -0.421$ $p=0.004$)" arasında orta düzeyde negatif korelasyon, "Yöntem 1" ile "*LD Index* ($r= -0.390$ $p=0.009$), *Up. Lung LDI* ($r= -0.338$ $p=0.025$)" arasında zayıf düzeyde negatif korelasyon vardı (Tablo 10).

"Yöntem 2" ile "PD15" arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon ($r= +0.791$ $p<0.001$), "Yöntem 2" ile "*Lo. Lung LDI* ($r= -0.609$ $p<0.001$)" arasında yüksek düzeyde

negatif korelasyon, "Yöntem 2" ile "*LD Index* (r= -0.592 p<0.001), *Up. Lung LDI* (r= -0.535 p<0.001)" arasında orta düzeyde negatif korelasyon vardı (Tablo 10).

Diğer kantitatif yöntemlerden "*LD Index*" ile" PD15" arasında negatif korelasyon, "*LD Index*" ile "*Up Lung LDI* ve *Lo. Lung LDI*" arasında pozitif korelasyon vardı. "PD15" ile "*Up Lung LDI*, *Lo. Lung LDI* ve *Up/Low Ratio*" arasında negatif korelasyon vardı. "*Up Lung LDI*" ile" *Lo. Lung LDI* ve *Up/Low Ratio*" arasında pozitif korelasyon vardı (Tablo 10).

Tablo 10. Kantitatif yöntemler arasındaki korelasyon.

		LD Index (%)	PD15 (g/l)	Up. Lung LDI(%)	Lo. Lung LDI(%)	Up/Low Ratio	Yöntem 1	Yöntem 2
LD Index (%)	r	1.000	**- 0.913**	**0.972**	**0.952**	0.274	**- 0.390**	**- 0.592**
	p	**-**	**P<0.001***	**P<0.001***	**P<0.001***	0.072	**0.009***	**P<0.001***
PD15 (g/l)	r	**- 0.913**	1.000	**- 0.886**	**- 0.869**	**- 0.329**	**0.518**	**0.791**
	p	**P<0.001***	**-**	**P<0.001***	**P<0.001***	**0.029***	**P<0.001***	**P<0.001***
Up. Lung LDI(%)	r	**0.972**	**- 0.886**	1.000	**0.871**	**0.446**	**- 0.338**	**- 0.535**
	p	**P<0.001***	**P<0.001***	**-**	**P<0.001***	**0.002***	**0.025***	**P<0.001***
Lo. Lung LDI(%)	r	**0.952**	**- 0.869**	**0.871**	1.000	0.013	**- 0.421**	**- 0.609**
	p	**P<0.001***	**P<0.001***	**P<0.001***	**-**	0.935	**0.004***	**P<0.001***
Up/Low Ratio	r	0.274	**- 0.329**	**0.446**	0.013	1.000	- 0.004	- 0.128
	p	0.072	**0.029***	**0.002***	0.935	**-**	0.977	0.407
Yöntem 1	r	**- 0.390**	**0.518**	**- 0.338**	**- 0.421**	- 0.004	1.000	**0.832**
	p	**0.009***	**P<0.001***	**0.025***	**0.004***	0.977	**-**	**P<0.001***
Yöntem 2	r	**- 0.592**	**0.791**	**- 0.535**	**- 0.609**	**-** 0.128	**0.832**	1.000
	p	**P<0.001***	**P<0.001***	**P<0.001***	**P<0.001***	0.407	**P<0.001***	**-**

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

RA hastalarında YÇBT değerlendirmesi, İAH'nin teşhisi, sınıflandırması, izlenmesi ve tedavilerine yanıt için faydalıdır. Burada açıklanan otomatik kantitatif yöntemler ve histogram parametreleri, gözlemciye bağlı olan yarı kantitatif yöntemler (Goh skoru) ile karşılaştırıldığında İAH'nin gözlemciden bağımsız bir değerlendirmesine (otomatik akciğer segmentasyonu nedeniyle) olanak sağlar. Yarıkantitatif değerlendirmenin (Goh skoru) sonuçları, takip ve tedavi yanıtı değerlendirmesinde bazı vakalarda belirsiz olabilir ve bazı vakaları, karşılık gelen hastalığın ciddiyeti grubunda (sınırlı veya yaygın) doğru bir şekilde sınıflandırmayabilir. Ayrıca, Goh skoru sadece beş BT kesitinden hesaplanırken, KAD ile tüm akciğer hacmini değerlendirmek büyük bir avantajdır. Bu nedenle, YKAD ve KAD ölçümleri arasında tutarsızlıklar ortaya çıkabilir. Dahası, tam otomatik segmentasyon sayesinde, KAD son derece doğru ve tekrarlanabilir ölçümler sağlayabilir. Bu çalışma, RA hastalarında tek bir DICOM görüntüleyici (Vitrea) kullanarak farklı KAD yöntemlerinin (Yöntem 1, Yöntem 2) RA ile ilişkili İAH'yi standart yarıkantitatif yöntemlere (İAH skoru ve RHMK skoru) kıyasla nesnel olarak karakterize edebileceğini gösteren az sayıdaki çalışmadan biridir. Çalışmada yedi farklı kantitatif yöntem ve akciğer parankim histogram değerleri (*LD Index*, PD15, *Up Lung LDI*, *Low Lung LDI*, *Up/Low Ratio*, Yöntem 1, Yöntem 2) detaylı analiz edildi. Yarıkantitatif yöntemler ile "Yöntem 1", istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gösterdi. Her iki yarıkantitatif yöntemin belirlediği eşik değerlere göre (İAH skoru için %20, RHMK skoru için 10), "Yöntem 1"in sınırlı ve yaygın hastalık ayrımında en başarılı olduğu bulundu. Bu çalışmada ayrıca tam otomatik KAD yöntemleri ve endeksleri, gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenliği ortadan kaldırabilir.

Kantitatif değerlendirmede bazı zorluklar mevcuttur. Bazı çalışmalar, pulmoner vaskülatürün İAH olarak tanımlanması nedeniyle fazla tahmin etme olasılığını bildirmiştir (41, 42). Bazı çalışmalar, kaçırılan yapılar veya tamamlanmamış akciğer segmentasyonu nedeniyle İAH'nin hafife alınma olasılığını bildirmiştir. Salaffi ve ark. dansite maskelerinin bal peteği yapısını normal akciğer dansitesinden ayırt edemediğini ve bu nedenle muhtemelen hastalık şiddetini hafife aldığını bildirmiştir (39). Kim ve ark. kantitatif BT'ye kıyasla görsel değerlendirmede İAH'nin hafife alındığını bildirmiştir (51). Ayrıca literatürde BT histogramında İAH için tanımlanmış net bir *cut-off* değeri yoktur. Marten ve ark. kantitatif BT görüntüleme kullanarak İAH için bir eşik belirlemeye çalış-

tı ve İAH için en ideal olan -800'lük bir HU eşiği bildirdi (42). Salaffi ve ark. akciğer hastalığını ölçmek için -700 HU'yu tercih etti (39). Yabuuchi ve ark. buzlu cam opaklık ölçümü için en uygun eşiğin -800 HU olduğunu bulmuşlardır (38). Ninaber ve ark. %85'lik (*Perc85*) bir optimum yüzdelik yoğunluk bildirmiştir ve bu en iyi şekilde SFT ile ilişkilidir (37). Muhtemelen farklı tarayıcılar için *cut-off* değerleri de değişiklik gösterebilir. Diğer zorluklar ve potansiyel karışıklıklar arasında radyasyon dozu ve rekonstrüksiyon algoritması, tarayıcı kalibrasyonu, satıcı, çözünürlük, inspirasyon seviyesi ve fibrotik alanlarda progresif hastalıkta daha düşük anormal akciğer yüzdelerine yol açabilecek progresif hacim kaybı yer alır.

Araştırmamızda "Yöntem 1" olarak bilinen kantitatif yöntem; daha önce Salaffi ve ark. (39) tarafından 2015 yılında yayınladıkları bir çalışmada SS hastalarında, Osirix yazılımında İAH hacmi -700 HU ile -200 HU eşik değerleri arasında hesaplanmıştır. Salaffi ve ark. -700 HU eşiğini Shin ve ark. nın (62) İAH için -700 HU ile -500 HU arasında olduğunu kabul ettiği çalışmadan örnek almışlardır. Bu dansite değerlerini benimseyerek pulmoner fibrozis fraksiyonunu kantitatif olarak hesaplamışlardır. Bu çalışmada yarıkantitatif görsel değerlendirme için Warrick ve ark. (56) tarafından tanımlanan yöntemi kullanmışlardır. Kantitatif sonuçların, görsel tabanlı puanlama teknikleriyle iyi bir korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Ayrıca SFT'lerden FVC, FEV1 ve DLCO ile anlamlı korelasyon bulmuşlardır. Çalışmamızda yarıkantitatif görsel değerlendirme için Goh ve ark. nın (6) tanımladığı skorlama sistemleri kullanıldı ve "Yöntem 1" ile pozitif korelasyona sahip olduğu gösterildi. Ayrıca çalışmamızda "Yöntem 1"in DLCO ve TLC ile negatif korelasyona sahip olduğu gösterildi.

Araştırmamızda "Yöntem 2" olarak bilinen kantitatif yöntem; daha önce Yabuuchi ve ark. (38) tarafından 2014 yılında yayınladıkları bir çalışmada SS hastalarında, buzlu cam opaklığını değerlendirmek için -800 HU ile -500 HU arasındaki eşik değerleri arasında hesaplanmıştır. Bununla birlikte, -800 HU'luk bir eşik değerinin uygulanması, küçük periferik pulmoner damarları içerebilir ve İAH'nin fazla tahmin edilmesine neden olabilir (42). Bizim çalışmamızda benzer şekilde Yöntem 2'nin İAH'yi fazla tahmin ettiğini gösteren sonuçlar çıktı. Ayrıca çalışmamızda "Yöntem 2"nin DLCO ve TLC ile negatif korelasyona sahip olduğu gösterildi.

Açıkçası, -800 HU eşik değerinin uygulanması, retikülasyon ve bal peteği segmentasyonuna ek olarak buzlu cam opasifikasyon alanlarının yeterli segmentasyonuna izin verir. Bununla birlikte, -700 HU ile buzlu cam opasifikasyon alanları - muhtemelen ince retikülasyon da dahil olmak üzere - segmentasyonun dışında tutulur ve potansiyel

olarak hastalık boyutunun olduğundan az tahmin edilmesine yol açar. RA ile ilişkili İAH'de, retiküler bir modelle karışan buzlu cam opasifikasyonu, özellikle bu alanlarda traksiyon bronşiyolektazisi varsa, ince kesitli BT'nin uzaysal çözünürlüğünün altında ince fibrozun göstergesidir (63).

Bu çalışmada ayrıca İAH skoruna göre yarıkantitatif değerlendirmenin, sınırlı ve yaygın İAH ayrımında iki radyolog tarafından BT görüntülerinin tekrarlanan fikir birliği değerlendirmesinde önemli bir uyum gösterdiği ortaya koyuldu (κ = 0.772). RHMK skoruna göre yarıkantitatif değerlendirmenin, sınırlı ve yaygın İAH ayrımında iki radyolog tarafından BT görüntülerinin tekrarlanan fikir birliği değerlendirmesinde neredeyse mükemmel bir uyum gösterdiği görüldü (κ = 0.802).

Çalışmamızda RA ile ilişkili İAH olan hastaların çoğunda (n= 25, %56,8) OİP paterni mevcuttu. NSİP, OİP veya LİP paterni olan hastalar arasında KAD, YKAD veya SFT değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Bu, alt gruplardaki düşük hasta sayısından kaynaklanıyor olabilir. Bu nedenle, alt grupları İAH tutulum paternine göre karşılaştırmak için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. DİP örnek sayısı 1 olduğu için istatistiksel hesaplama yapılamadı. Ayrıca çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında OP paterni olan hasta yoktu. Bunun nedeni, OP'nin genellikle periferik veya peribronkovasküler konsolidasyonlarla karakterize olması nedeniyle OP paterni olan hastalar çalışma kriterlerini karşılamadıkları için çalışmaya dahil edilmemiş olabilir.

SFT'lerin gerçekleştirilmesi nispeten kolaydır ve kollajen doku hastalarında pulmoner durumun değerlendirilmesi için önerilir. Bu nedenle, ideal olarak, bir tanısal kantifikasyon tekniği, SFT sonuçlarına karşılık gelir. SFT parametreleri DLCO ve FVC'nin çoğunlukla BT kantifikasyonu ile korele olduğu bildirilmiştir. Bu, İAH'de gaz transferinin akciğer kompliyansından daha fazla etkilendiğini gösterebilir (54). DLCO ve FVC, İAH'yi değerlendirmek için en yaygın kullanılan SFT parametreleridir. Literatürde, akciğer fonksiyon parametresi DLCO'nun BT'deki akciğer tutulumunun derecesi ile en çok ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte, DLCO, İAH'nin ciddiyetini tahmin etmede spesifik bir biyobelirteç değildir. Pulmoner hipertansiyon veya anemi gibi diğer hastalık belirtileri de anormal DLCO ölçümlerinin nedeni olabilir. DLCO'nun önemli ölçüm hataları da bildirilmiştir (40, 53). Ayrıca, Khanna ve ark. 1 yıl boyunca DLCO'daki değişikliğin kantitatif BT (53) ile korele olmadığını bildirmiştir, bu da DLCO sonuç değerlerinin güvenilirliğinde çelişkili sonuçlara işaret etmektedir. Aynı durum FVC için de geçerlidir. FVC'nin SS ile ilişkili İAH'deki prognostik yeteneği hakkında çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (64). Kollajen doku hastalığı olan hastalardaki

FVC değerleri, kas zayıflığı ve SS'deki cilt hastalığından kaynaklanan ekstratorasik kısıtlama gibi diğer karıştırıcı faktörlerden etkilenebilir ve bu nedenle İAH'nin şiddeti her zaman FVC değerleri ile ilişkili olmayabilir (64). Çalışmamızda SFT sonuçlarından FVC ile kantitatif yöntemler arasında anlamlı bir korelasyon yoktu. DLCO ile "Yöntem 1" ve "Yöntem 2" arasında anlamlı negatif korelasyon varlığı değerli bir sonuç olarak gözükmektedir.

Diğer hastalıkla ilgili komplikasyonların yanı sıra İAH, kollajen doku hastalığı olan hastaların yaşam kalitesini etkileyebilir. Genel olarak, yaşam kalitesini bildiren birkaç çalışmada yaşam kalitesi değerlendirme yöntemleri arasında düşük korelasyonlar bildirilmiştir. Kantitatif BT ile hastalık şiddeti anketleri (sağlık değerlendirme anketi sakatlık indeksi *HAQ-DI* gibi) arasındaki düşük korelasyon, artrit ve miyopati gibi diğer hastalıkla ilgili faktörlerden kaynaklanabilir (54). Salaffi ve ark. bununla birlikte, *HAQ-DI*'nin YÇBT ile güçlü bir şekilde korele olduğunu ve SS'de fibrozisin ciddiyeti için bir sonuç ölçütü olarak dahil edilmesi gerektiğini bildirmiştir (40). Biz çalışmamızda hastalık şiddet skoru olarak DAS 28 CRP şiddet skorunu kullandık. İAH skoru ve RHMK skoru ile elde edilen yarıkantitatif değerlendirmede sınırlı ve yaygın hastalığa göre; DAS 28 CRP skorunun ortalamaları açısından farklılık saptandı (İAH skoru için p=0.003 ve RHMK skoru için p=0.012). Sınırlı hastalıkta hastalık şiddet skorları yaygın hastalığa göre ilginç bir şekilde istatistiksel olarak daha yüksek bulundu.

Bazı çalışmalarda, kantitatif BT için diğer ilginç uygulamaları bildiren bazı ilaç takip çalışmaları vardı. Yabuuchi ve ark. SS hastalarında otolog kök hücre transplantasyonundan sonra pulmoner iyileşmeyi otomatik kantitatif BT ile gösterdi (38). Kim ve ark. oral siklofosfamid ile yapılan 1 yıllık bir klinik çalışmada kantitatif BT'nin tedavi etkinliğini takip edebildiğini göstermiştir (49, 50). İlaca bağlı toksisite, özellikle MTX'in toksik yan etkileri, Dawson ve ark. nın RA'lı hastalarda morfolojik-fonksiyonel korelasyonlar üzerine yapılan araştırmalarda, kronik İAH ile uzun süreli düşük doz MTX uygulaması arasında herhangi bir ilişki ortaya koymamıştır (65, 66). Bizim çalışmamızda ilaç kullanımı ile ilgili araştırma yapılmadı. Sadece hastaların hangi ilaçları kullandığı not edildi. Prognozu ve tedavi etkinliğini izlemek için en uygun BT biyobelirteçlerini araştırmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Son zamanlarda, BT'de İAH'yi ölçmek için derin öğrenme yöntemleri tanıtıldı (67-69). Bu yöntemler, önemli özelliklerin tanımlanmasına dayalı kalıpları otomatik olarak tanımak için makine öğrenimi algoritmalarını kullanır. Derin öğrenme yöntemleri henüz kollajen doku hastalığı olan hastalarda test edilmemiştir, ancak bu hasta popü-

lasyonunda kantitatif BT ile ilgili gelecekteki araştırmalarda değerlendirilmesi ilginç olacaktır.

İAH'nin yanı sıra amfizem, hiç sigara içmeyen RA hastalarında OİP ile ve kötüleşen hastalık sonuçlarıyla ilişkilendirilmiştir (70). 2018 yılında yayımlanan bir makalede, Jacob ve ark. RA ile ilişkili İAH'si olan hastalardan hiç sigara içmemiş hastaların yüzde 25'inden fazlasında ve sigara içen RA ile ilişkili İAH 'li hastalarda YÇBT'de benzer amfizem bulguları bildirmiştir (Jacob ve ark., 2018). Kollajen doku hastalıkları ile ilişkili İAH'yi araştıran makalelerin hiçbiri kollajen doku hastalığı olan hastalardaki amfizemi ölçmez. Bu nedenle, İAH'nin yanı sıra amfizem için kantitatif BT yöntemlerinin dahil edilmesi, gelecekteki araştırmalar için arzu edilen bir yön olacaktır.

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları vardır. Birincisi, çalışmamızın retrospektif tasarımıdır. İkinci sınırlama, çalışma popülasyonunun nispeten küçük olması ve tek merkezli bir çalışma olmasıdır. Verilerimizin çok merkezli, prospektif çalışmalarla doğrulanmasını ve bu sonuçların uygulanabilirliğinin araştırılması yerinde olacaktır. Üçüncü sınırlama, KAD sonuçlarında; bal peteğine bağlı subplevral kistik yapıların, İAH tutulumu ile birlikte amfizemin bulunmasının, fokal hava hapis alanlarının etkisiyle beklenenden daha düşük; mozaik atenüasyon paterninin, kalsifik plevral plakların ve dependan atelektazinin etkisiyle beklenenden daha yüksek oranlar elde edilmiş olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmada kullanılan operatörden bağımsız KAD yöntemlerinin bazıları RA ile ilişkili İAH'nin değerlendirilmesi için oldukça uygundur. "Yöntem 1" ve "Yöntem 2" gibi KAD yöntemleri, RA gibi kollajen doku hastalıklarına bağlı İAH'nin objektif değerlendirmesinde Goh ve arkadaşlarının kullanıdığı yarı kantitatif skorlama sistemlerine umut verici bir alternatiftir. Ayrıca, RA hastalarında kötü prognozdan sorumlu olan yaygın İAH'yi, sınırlı İAH'den ayırt edebildikleri için, KAD yöntemlerinin yeni ufuklar açacağına inanıyoruz. KAD skorları, RA ile ilişkili İAH'nin tanı ve takibinde prognostik bir araç olabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Pincus T. How many types of patients meet classification criteria for RA?. *J Rheumatol 1994*, *21*, 1385-1389.

2. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 1996*, *39*(10), 1711-1719.

3. Fischer A, Du Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *The lancet 2012*, *380*(9842), 689-698.

4. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, Proudman SM, Dalbeth N, Matteson EL, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung diseases (CTD-ILD)-report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *The Journal of rheumatology 2015*, *42*(11), 2168-2171.

5. Ahuja J, Arora D, Kanne JP, Henry TS, Godwin JD. Imaging of pulmonary manifestations of connective tissue diseases. *Radiologic Clinics 2016*, *54*(6), 1015-1031.

6. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *American journal of respiratory and critical care medicine 2008*, *177*(11), 1248-1254.

7. Aziz ZA, Wells AU, Hansell DM, Bain GA, Copley SJ, Desai SR, et al. HRCT diagnosis of diffuse parenchymal lung disease: inter-observer variation. *Thorax 2004*, *59*(6), 506-511.

8. Mouthon L, Berezné A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D. Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclérodermie systémique. *La Presse Médicale 2006*, *35*(12), 1943-1951.

9. Caron M, Hoa S, Hudson M, Schwartzman K, Steele R. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *European Respiratory Review 2018*, *27*(148).

10. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology 2013*, *266*(3), 936-944.

11. Herth FJ, Kirby M, Sieren J, Herth J, Schirm J, Wood S, et al. The modern art of reading computed tomography images of the lungs: quantitative CT. *Respiration 2018*, *95*(1), 8-17.

12. van Royen FS, Moll SA, van Laar JM, van Montfrans JM, de Jong PA, Hoesein FAM. Automated CT quantification methods for the assessment of interstitial lung disease in collagen vascular diseases: A systematic review. *European journal of radiology 2019*, *112*, 200-206.

13. Siemienowicz ML, Kruger SJ, Goh NS, Dobson JE, Spelman TD, Fabiny RP. Agreement and mortality prediction in high-resolution CT of diffuse fibrotic lung disease. *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology 2015*, *59*(5), 555-563.

14. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972–2002. *Annals of the rheumatic diseases 2007*, *66*(7), 940-944.

15. Rosas IO, Yao J, Avila NA, Chow CK, Gahl WA, Gochuico BR. Automated quantification of high-resolution CT scan findings in individuals at risk for pulmonary fibrosis. *Chest 2011*, *140*(6), 1590-1597.

16. Gabriel SE. The epidemiology of rheumatoid arthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America 2001*, *27*(2), 269-281.

17. Dugowson CE, Koepsell TD, Voigt LF, Bley L, Lee Nelson J, Daling JR. Rheumatoid arthritis in women: incidence rates in Group Health Cooperative, Seattle, Washington, 1987–1989. *Arthritis & Rheumatism 1991*, *34*(12), 1502-1507.

18. Sugimoto H, Takeda A, Masuyama JI, Furuse M. Early-stage rheumatoid arthritis: diagnostic accuracy of MR imaging. *Radiology 1996*, *198*(1), 185-192.

19. Park G, Park CY, Jang SJ, Moon DS, Park SM, Park YJ. Soluble transferrin receptor-ferritin index and estimated body iron in iron-deficiency anemia in “select” chronic diseases. *Annals of hematology 2009*, *88*, 913-915.

20. Bleeker JS, Hogan WJ. Thrombocytosis: diagnostic evaluation, thrombotic risk stratification, and risk-based management strategies. *Thrombosis*, *2011*.

21. Schellekens GA, Visser H, De Jong BA, Van Den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 2000*, *43*(1), 155-163.

22. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases 2004*, *39*(2), 206-217.

23. Lanspa M, Kothe B, Pereira MR, Kesselman MM, Petrosky SN. A Systematic Review of Nutritional Interventions on Key Cytokine Pathways in Rheumatoid Arthritis and Its Implications for Comorbid Depression: Is a More Comprehensive Approach Required?. *Cureus 2022*, *14*(8).

24. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham III CO, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & rheumatism 2010*, *62*(9), 2569-2581.

25. Anquetil F, Clavel C, Offer G, Serre G, Sebbag M. IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the Fc receptor–and complement-dependent effector functions of the disease-specific anti–citrullinated protein autoantibodies. *The Journal of Immunology 2015*, *194*(8), 3664-3674.

26. Schellekens GA, De Jong BA, Van den Hoogen FH, Van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *The Journal of clinical investigation 1998*, *101*(1), 273-281.

27. Tulunay M, Tulunay FC. Ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri. *Ed: Erdine S. Ağrı 2000*, 91-107.

28. Turhanoglu AD. Romatizmal hastalıklarda izleme ve takip parametreleri, Göksoy T (ed). *Romatizmal Hastalıkların Tanı ve Tedavisi Yüce reklam/yayım/dagıtım a.ş. İstanbul 2002*, 1037-1059.

29. Duruöz T. Romatoid artritte hastalık aktivitesinin degerlendirilmesi. 1.Ulusal romatizmal hastalıklar kongresi, özet kitabı (içinde).

30. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis: 2002 update. *Arthritis & Rheumatology*, *46*(2), 328-346.

31. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA, et al. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 24, No. 4, pp. 242-254). WB Saunders, 1995 February.

32. Lee HK, Kim DS, Yoo B, Seo JB, Rho JY, Colby TV, et al. Histopathologic pattern and clinical features of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Chest 2005*, *127*(6), 2019-2027.

33. Travis WD, Hunninghake G, King Jr TE, Lynch DA, Colby TV, Galvin JR, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Soci-

ety project. *American journal of respiratory and critical care medicine 2008*, *177*(12), 1338-1347.

34. Roschmann RA, Rothenberg RJ. Pulmonary fibrosis in rheumatoid arthritis: a review of clinical features and therapy. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 16, No. 3, pp. 174-185). WB Saunders, 1987 February.

35. Olson AL, Brown KK. Connective tissue disease-associated lung disorders. *Eur Respir Mon 2009*, *46*, 225-50.

36. Lamblin C, Bergoin C, Saelens T, Wallaert B. Interstitial lung diseases in collagen vascular diseases. *European Respiratory Journal 2001*, *18*(32 suppl), 69s-80s.

37. Ninaber MK, Stolk J, Smit J, Le Roy EJ, Kroft LJ, Bakker ME, et al. Lung structure and function relation in systemic sclerosis: application of lung densitometry. *European Journal of Radiology 2015*, *84*(5), 975-979.

38. Yabuuchi H, Matsuo Y, Tsukamoto H, Horiuchi T, Sunami S, Kamitani T, et al. Evaluation of the extent of ground-glass opacity on high-resolution CT in patients with interstitial pneumonia associated with systemic sclerosis: comparison between quantitative and qualitative analysis. *Clinical Radiology 2014*, *69*(7), 758-764.

39. Salaffi F, Carotti M, Bosello S, Ciapetti A, Gutierrez M, Bichisecchi E, et al. Computer-aided quantification of interstitial lung disease from high resolution computed tomography images in systemic sclerosis: correlation with visual reader-based score and physiologic tests. *BioMed research international*, *2015*.

40. Salaffi F, Carotti M, Di Donato E, Di Carlo M, Ceccarelli L, Giuseppetti G. Computer-aided tomographic analysis of interstitial lung disease (ILD) in patients with systemic sclerosis (SSc). Correlation with pulmonary physiologic tests and patient-centred measures of perceived dyspnea and functional disability. *PLoS One 2016*, *11*(3), e0149240.

41. Marten K, Dicken V, Kneitz C, Höhmann M, Kenn W, Hahn D, et al. Interstitial lung disease associated with collagen vascular disorders: disease quantification using a computer-aided diagnosis tool. *European radiology 2009*, *19*, 324-332.

42. Marten K, Dicken V, Kneitz C, Hoehmann M, Kenn W, Hahn D, et al. Computer-assisted quantification of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis: preliminary technical validation. *European journal of radiology 2009*, *72*(2), 278-283.

43. Çetinçakmak MG, Göya C, Hamidi C, Tekbaş G, Abakay Ö, Batmaz İ, et al. Quantitative volumetric assessment of pulmonary involvement in patients with systemic sclerosis. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery 2016*, *6*(1), 50.

44. Ariani A, Silva M, Bravi E, Saracco M, Parisi S, De Gennaro F, et al. Operator-independent quantitative chest computed tomography versus standard assessment of interstitial lung disease related to systemic sclerosis: a multi-centric study. *Modern Rheumatology 2015*, *25*(5), 724-730.

45. Ariani A, Lumetti F, Silva M, Santilli D, Mozzani F, Lucchini G, et al. Systemic sclerosis interstitial lung disease evaluation: comparison between semiquantitative and quantitative computed tomography assessments. *J Biol Regul Homeost Agents 2014*, *28*(3), 507-13.

46. Camiciottoli G, Orlandi I, Bartolucci M, Meoni E, Nacci F, Diciotti S, et al. Lung CT densitometry in systemic sclerosis: correlation with lung function, exercise testing, and quality of life. *Chest 2007*, *131*(3), 672-681.

47. Koyama H, Ohno Y, Yamazaki Y, Nogami M, Kusaka A, Murase K, et al. Quantitatively assessed CT imaging measures of pulmonary interstitial pneumonia: effects of reconstruction algorithms on histogram parameters. *European journal of radiology 2010*, *74*(1), 142-146.

48. Kazantzi A, Costaridou L, Skiadopoulos S, Korfiatis P, Karahaliou A, Daoussis D, et al. Automated 3D ιnterstitial lung disease εxtent quantification: performance evaluation and correlation to PFTs. *Journal of Digital Imaging 2014*, *27*, 380-391.

49. Kim HJ, Brown MS, Elashoff R, Li G, Gjertson DW, Lynch DA, et al. Quantitative texture-based assessment of one-year changes in fibrotic reticular patterns on HRCT in scleroderma lung disease treated with oral cyclophosphamide. *European radiology 2011*, *21*, 2455-2465.

50. Kim HJ, Tashkin DP, Gjertson DW, Brown MS, Kleerup E, Chong S, et al. Transitions to different patterns of interstitial lung disease in scleroderma with and without treatment. *Annals of the rheumatic diseases 2016*, *75*(7), 1367-1371.

51. Kim HJ, Tashkin DP, Clements P, Li G, Brown MS, Elashoff R, et al. A computer-aided diagnosis system for quantitative scoring of extent of lung fibrosis in scleroderma patients. *Clinical and experimental rheumatology 2010*, *28*(5 Suppl 62), S26.

52. Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, Brun AL, Egashira R, Karwoski R, et al. Evaluation of computer-based computer tomography stratification against outcome

models in connective tissue disease-related interstitial lung disease: a patient outcome study. *BMC medicine 2016*, *14*(1), 1-13.

53. Khanna D, Nagaraja V, Tseng CH, Abtin F, Suh R, Kim G, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis–associated interstitial lung disease trials. *Arthritis research & therapy 2015*, *17*, 1-10.

54. Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng CH, Kim HJ, Goldin J, Clements P, et al. Relationship between quantitative radiographic assessments of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases 2016*, *75*(2), 374-381.

55. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, Jamadar DA, Gross BH, Spizarny DL, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR. American journal of roentgenology 1997*, *169*(4), 977-983.

56. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *The Journal of rheumatology 1991*, *18*(10), 1520-1528.

57. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopolou A, Goh NS, Nicholson AG, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology 2004*, *232*(2), 560-567.

58. Prevoo MLL, Van'T Hof M, Kuper HH, Van Leeuwen MA, Van De Putte LBA, Van Riel PLCM. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology 1995*, *38*(1), 44-48.

59. Ufuk F, Demirci M, Altinisik G, Karasu U. Quantitative analysis of Sjogren's syndrome related interstitial lung disease with different methods. *European journal of radiology 2020*, *128*, 109030.

60. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A. Standardisation of spirometry Eur Respir J 2005, 26: 319–338.

61. Ufuk F, Demirci M, Altinisik G. Quantitative computed tomography assessment for systemic sclerosis–related interstitial lung disease: comparison of different methods. *European Radiology 2020*, *30*, 4369-4380.

62. Shin KE, Chung MJ, Jung MP, Choe BK, Lee KS. Quantitative computed tomographic indexes in diffuse interstitial lung disease: correlation with physiologic tests and computed tomography visual scores. *Journal of computer assisted tomography 2011*, *35*(2), 266-271.

63. Remy-Jardin M, Giraud F, Remy J, Copin MC, Gosselin B, Duhamel A. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: pathologic-CT correlation. *Radiology 1993*, *189*(3), 693-698.

64. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne JV, Hague CJ, Leipsic J, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest 2014*, *146*(2), 422-436.

65. Biederer J, Schnabel A, Muhle C, Gross WL, Heller M, Reuter M. Correlation between HRCT findings, pulmonary function tests and bronchoalveolar lavage cytology in interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis. *European radiology 2004*, *14*, 272-280.

66. Dawson JK, Fewins HE, Desmond J, Lynch MP, Graham DR. Predictors of progression of HRCT diagnosed fibrosing alveolitis in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the rheumatic diseases 2002*, *61*(6), 517-521.

67. Kim GB, Jung KH, Lee Y, Kim HJ, Kim N, Jun S, et al. Comparison of shallow and deep learning methods on classifying the regional pattern of diffuse lung disease. *Journal of digital imaging 2018*, *31*, 415-424.

68. Anthimopoulos M, Christodoulidis S, Ebner L, Christe A, Mougiakakou S. Lung pattern classification for interstitial lung diseases using a deep convolutional neural network. *IEEE transactions on medical imaging 2016*, *35*(5), 1207-1216.

69. Walsh S, Calandriello L, Silva M, Sverzellati N. Late Breaking Abstract-A Deep Learning Algorithm for Classifying Fibrotic Lung Disease on High Resolution Computed Tomography: a case-cohort study, Lancet Respir. Med. 6 (2018) 837–845.

70. Jacob J, Song JW, Yoon HY, Cross G, Barnett J, Woo WL, et al. Prevalence and effects of emphysema in never-smokers with rheumatoid arthritis interstitial lung disease. *EBioMedicine 2018*, *28*, 303-310.

7. ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Örnek büyüklüğünün belirlenmesi. 9
Şekil 2. Yarıkantitatif YÇBT değerlendirmesine bir örnek. Beş seviyede YÇBT görüntüleri. 11
Şekil 3. Kantitatif görüntüleme örnek olgu 12
Şekil 4. İAH'si olan RA hastalarının hasta seçimi ve dahil etme akış diyagramı. 15
Şekil 5. Kantitatif yöntemlerin İAH skoruna göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme gücü. 20
Şekil 6. Kantitatif yöntemlerin İAH skoruna göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme gücü. 21
Şekil 7. Kantitatif yöntemlerin RHMK skoruna göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme gücü. 23
Şekil 8. Kantitatif yöntemlerin RHMK skoruna göre sınırlı ve yaygın hastalığı ayırt etme gücü. 24

8. TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Histogram tabanlı KAD metodları. 13
Tablo 2. RA'lı hastaların temel özellikleri. 16
Tablo 3. İAH skoruna göre sınırlı veya yaygın İAH olan RA hastalarının özellikleri. .. 17
Tablo 4. RHMK skoruna göre sınırlı veya yaygın İAH olan RA hastalarının özellikleri. 18
Tablo 5. Yarıkantitatif yöntemlerin arasındaki uyum. 19
Tablo 6. Kantitatif yöntemler ile yarıkantitatif yöntemler ve SFT arasındaki korelasyon. 20
Tablo 7. Sınırlı ve yaygın İAH'yi ayırt etmek için eğrinin altındaki alan, %95 güven aralığı ve KAD endekslerinin standart hata değerleri (İAH skoruna göre). 22
Tablo 8. Sınırlı ve yaygın İAH'yi ayırt etmek için eğrinin altındaki alan, %95 güven aralığı ve KAD endekslerinin standart hata değerleri (RHMK skoruna göre). 24
Tablo 9. Farklı İAH paternlerine sahip hasta gruplarının karşılaştırılması. 25
Tablo 10. Kantitatif yöntemler arasındaki korelasyon. 26