



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA AKCİĞER
TUTULUMUNUN APELİN-36 VE PROFİBROTİK
MARKIRLARLA İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre ERSOY

KAYSERİ-2014



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA AKCİĞER
TUTULUMUNUN APELİN-36 VE PROFİBROTİK
MARKIRLARLA İLİŞKİSİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre ERSOY

Danışman

Prof. Dr. Hüseyin DEMİR

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
TTU-2013-4204 kodlu proje ile desteklenmiştir.

KAYSERİ-2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve tez sürecinde emeğini esirgemeyen tez danışmanım ve Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı başkanı Prof. Dr. Hüseyin Demir'e, hekimliğe ve hayata dair tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Mehmet Kırap'a, özellikle akademik yönünden istifade ettiğim Prof. Dr. Salih Özgöçmen'e ve bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim ve hiçbir zaman güler yüzünü esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Çalış'a teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tezin radyoloji, nükleer tıp, göğüs hastalıkları ve biyokimya ile ilgili kısımlarında emeğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Afra Yıldırım'a, Prof. Dr. Mustafa Kula'ya, Prof. Dr. İnci Gülmez'e ve Prof. Dr. Gülden Başkol'a teşekkür ederim.

Akademik bilgilerinden istifade ettiğim ve tez sürecinde her zaman yardımını aldığım Biyokimya anabilim dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Cevat Yazıcı'ya teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Tez döneminde her zaman yanımda olan değerli arkadaşım Uzm. Dr. Nimet Atakul'a teşekkür ederim. Kliniğimizdeki asistan arkadaşlarıma, hemşire, fizyoterapist ve diğer klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Asistanlık boyunca her zaman yanımda olan Kulak-Burun-Boğaz sekreteri Hülya Yazıcı'ya teşekkür ederim. Asistanlık boyunca ve özellikle tez yazım aşamasında her zaman yanımda olan aileme, sevgili eşim Nagehan Ersoy'a ve yaşama gayem olan biricik kızım Zeynep Ersoy'a teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	vii
KISALTMALAR	viii
ÖZET	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. SİSTEMİK SKLEROZ	4
2.1.1. Epidemiyoloji	4
2.1.2. Patogenez	5
2.1.2.1. Vasküler değişiklikler	5
2.1.2.2. Fibrozis	7
2.1.2.3. Otoimmünite	8
2.1.2.4. Genetik	10
2.1.2.5. Çevresel faktörler	10
2.1.3. Sınıflandırma	11
2.1.3.1. Diffüz kutanöz sistemik skleroz	11
2.1.3.2. Sınırlı kutanöz sistemik skleroz	11
2.1.3.3. Preskleroderma	12
2.1.3.4. Sklerodermasız skleroderma	12
2.1.3.5. Çakışma sendromları	12
2.1.4. Klinik	12
2.1.4.1. Deri tutulumu	12
2.1.4.2. Vasküler bulgular ve raynaud fenomeni	13
2.1.4.3. Gastrointestinal tutulum	14
2.1.4.4. Kalp tutulumu	15
2.1.4.5. Böbrek tutulumu	16
2.1.4.6. Kas-iskelet sistemi tutulumu	17
2.1.4.7. Akciğer tutulumu	18

2.1.4.7.1. İntertisiyel akciğer hastalığı	19
2.1.4.7.1.1. Tanım ve sınıflandırma.....	19
2.1.4.7.1.2. Epidemiyoloji	19
2.1.4.7.1.3. Patogenez.....	19
2.1.4.7.1.4. Klinik.....	21
2.1.4.7.1.5. Tanı.....	22
2.1.4.7.1.5.1. Akciğer grafisi	22
2.1.4.7.1.5.2. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi	22
2.1.4.7.1.5.3. Teknesyum-99m-DTPA akciğer sintigrafisi.....	24
2.1.4.7.2. Pulmoner hipertansiyon.....	24
2.1.4.7.3. Solunum fonksiyon testleri.....	25
2.1.4.7.3.1. Spirometri.....	25
2.1.4.7.3.1.1. ZVK.....	26
2.1.4.7.3.1.2. ZEV1	26
2.1.4.7.3.1.3. ZEV1/ZVK.....	26
2.1.4.7.3.2. Difüzyon testi	26
2.1.4.7.3.2.1. Difüzyon kapasitesi	26
2.1.5. Laboratuvar.....	27
2.1.6. Tanı.....	27
2.1.7. Tedavi	29
2.1.7.1. Raynaud fenomeni ve dijital ülser tedavisi	29
2.1.7.1.1. Kalsiyum kanal blokerleri	29
2.1.7.1.2. Diğer vazodilatatör ajanlar:	29
2.1.7.1.3. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri	30
2.1.7.1.4. Prostatiklin analogları	30
2.1.7.1.5. Endotelin reseptör antagonistleri.....	30
2.1.7.1.6. Genel önlemler ve cerrahi tedavi	31
2.1.7.2. Deri sklerozu tedavisi	31
2.1.7.3. Renal kriz tedavisi.....	31
2.1.7.4. Pulmoner hipertansiyon tedavisi.....	32
2.1.7.4.1. Kalsiyum kanal blokerleri	32
2.1.7.4.2. Prostaglandinler.....	32
2.1.7.4.3. Endotelin reseptör antagonistleri:.....	32

2.1.7.4.4. Fosfodiesteraz inhibitörleri.....	32
2.1.7.4.5. Tirozin kinaz inhibitörleri	32
2.1.7.4.6. Antikoagülasyon.....	33
2.1.7.5. İntertisiyel akciğer hastalığı tedavisi	33
2.1.7.5. 1. Siklofosfamid	33
2.1.7.5. 2. Azatioprin.....	33
2.1.7.5.3. Mikofenolat mofetil.....	34
2.1.7.5.4. Kortikosteroidler	34
2.1.8. PROGNOZ	34
2.2. ENDOTELİN-1	34
2.3. TGF-beta-1	35
2.4. İNTERLÖKİN-6	35
2.5. TNF-alfa	36
2.6. APELİN-36	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.1. Laboratuvar değerlendirme	39
3.2. İAH'nin belirlenmesi.....	39
3.2. 1. YRBT.....	39
3.2.2. DTPA akciğer sintigrafisi	40
3.2.3. SFT	40
3.3. Hasta grupları	41
3.4. İstatiksel analiz	41
4. BULGULAR.....	42
4.1. Profibrotik markırlar.....	45
4.2. YRBT bulguları.....	48
4.3. Solunum fonksiyon parametreleri	50
4.4. Tc-99m-DTPA akciğer sintigrafisi.....	50
4.5. Parametreler arası korelasyonlar	52
4.5.1. Tüm hastalarda korelasyonlar.....	52
4.5.2. Akciğer tutulumu olan ve olmayanlarda korelasyonlar.....	52
4.5.3. Akciğer tutulum süresi ile YRBT skorları, DLCO ve sintigrafik parametrelerin korelasyonu	53
4.5.4. YRBT skorları ile DLCO arasındaki korelasyonlar	53

4.5.5. Sintigrafik parametreler ile YRBT skorları ve DLCO arasındaki korelasyonlar.....	54
5. TARTIŞMA	55
5.1. Tomografik skarlama	57
5.2. Tomografik skorlar ve solunum fonksiyon parametreleri arasındaki korelasyonlar	57
5.3. Akciğer tutulum süresi ile DLCO ve YRBT skorları arasındaki korelasyonlar..	59
6. SONUÇLAR	76
KAYNAKLAR	79

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Sistemik sklerozda vasküler anormallikler	6
Tablo 2.	Sistemik skleroz akciğer tutulum paternleri.....	18
Tablo 3.	Sistemik sklerozla ilişkili İAH tomografi bulguları	23
Tablo 4.	2013 sistemik skleroz sınıflandırma kriterleri	28
Tablo 5.	Hasta ve kontrol grubunun ortalama yaşları ve cinsiyet dağılımları.....	43
Tablo 6.	Akciğer tutulumu olan ve olmayan grubun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı.....	44
Tablo 7.	Temel klinik ve laboratuvar verileri.....	44
Tablo 8.	Hasta ve kontrol grubunun apelin-36 ve TGF-beta-1 düzeyleri	46
Tablo 9.	Hasta ve kontrol grubunun ET-1, TNF-alfa ve İL-6 düzeyleri	46
Tablo 10.	Diffüz, sınırlı ve kontrol grubunun TNF-alfa ve İL-6 düzeyleri.....	47
Tablo 11.	Akciğer tutulumu olan, olmayan ve kontrol grubunun TNF-alfa ve İL-6 düzeyleri	47
Tablo 12.	YRBT bulguları ve görülme oranları	48
Tablo 13.	Tomografik skorlar	48
Tablo 14.	Hasta ve kontrol grubunun kep değerleri	51
Tablo 15.	DLCO/VA'sı düşük ve normal olan grubun kep değerleri	52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Sistemik skleroz patogenezi	9
Şekil 2.	Sistemik skleroz İAH patogenezi	21
Şekil 3.	Buzlu cam görünümü, plevral kenarlarda düzensizlik ve septal/subplevral çizgilenmeler	49
Şekil 4.	Traksiyon bronşiyolektazisi	49
Şekil 5.	Bal peteği görünümü	50
Şekil 6.	Shi-Wen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın şematik hali	70

KISALTMALAR

ACEİ	: Anjiyotensin konverting enzim inhibitörü
ACR	: American Colloge of Rheumatology
AEH	: Alveolar epitelyal hücre
AKMP	: Alveolo-kapiller membran permabilitesi
Alfa-SMA	: Alfa-smooth muscle actin
ANA	: Antinükleer antikor
APLNR	: Apelin reseptörü
ASA	: Antisentromer antikoru
CO	: Karbonmonoksit
CRP	: C-reaktif protein
DLCO	: Diffusion capacity of carbon monoxide
DTPA	: Dietilen triamino penta-asetat
DÜ	: Dijital ülser
EKO	: Ekokardiyografi
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ET-1	: Endotelin-1
EULAR	: European League Against Rheumatism
EUSTAR	: European League Against Rheumatism Skleroderma Trials and Research
GİS	: Gastrointestinal
Hgb	: Hemoglobin
HLA	: Human lökosit antijen
HS-CRP	: High-sensitif c-reaktif protein
İAH	: İnterstisyel akciğer hastalığı
İL-1	: İnterlökin-1

İL-4	: İnterlökin-4
İL-6	: İnterlökin-6
İL-6R	: İnterlökin-6 reseptörü
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
KTGF	: Konnektif tissue growth faktör
Kv	: Kilovolt
LFA	: Lipofosfatidik asit
M	: Medyan
MA	: Miliamper
Mrad	: Milirad
MSv	: Sievert
MKF	: Metakarpofalangeal
MKP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
MMP	: Matriks metalloproteinaz
NSİP	: Non-spesifik interstisyel pnömoni
SS	: Standart sapma
NO	: Nitrik oksit
PAH	: Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PDGF	: Platelet derive growth faktör
PIF	: Proksimal interfalangeal eklem
Q1	: 25. Persentil
Q3	: 75. Persentil
RA	: Romatoid artrit
RF	: Raynaud fenomeni
SFT	: Solunum fonksiyon testleri
SGMP	: Siklik guanozin monofosfat

SKK	: Sağ kalp kateterizasyonu
SSk	: Sistemik skleroz
TAK	: Total akciğer kapasitesi
TCR	: T hücre reseptörü
TGF-beta	: Transforming growth fakör-beta
TNF-alfa	: Tümör nekrozis faktör alfa
UİP	: Usual interstisyel pnömoni
VK	: Vital kapasite
YRBT	: Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi
ZEVI	: 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm
ZVK	: Zorlu vital kapasite

SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA AKCİĞER TUTULUMUNUN APELİN-36 VE PROFİBROTİK MARKIRLARLA İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Sistemik skleroz (SSk), ekstraselüler matriks artışı ile karakterize bağ doku hastalığıdır. Bu çalışmada SSk ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (İAH) tanısında dietilen triamino penta-asetat (DTPA) akciğer sintigrafisinin rolünü belirlemeyi amaçladık. Ayrıca apelin-36, endotelin-1 (ET-1), tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), interlökin-6 (İL-6) ve transforming growth faktör-beta-1'in (TGF-beta-1) SSk ile ilişkili İAH patogenezindeki rollerini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Sistemik skleroz tanısı konulan 25 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubuna 14 sağlıklı kişi dahil edildi. Hasta ve kontrol grubunda serum apelin-36, ET-1, TNF-alfa, İL-6 ve TGF-beta-1 düzeyleri ölçüldü. Tüm hastalara yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (YRBT) çektirildi. Ayrıca tüm hastalara difüzyon kapasitesini (DLCO) içeren solunum fonksiyon testleri yapıldı. İAH tanısı konulan hastalara ve kontrol grubuna DTPA akciğer sintigrafisi çektirildi. Hasta ve kontrol grubunun dakikada azalan radyoaktivite düzeyleri (kep değerleri) belirlendi ve karşılaştırıldı. Biz Warrick'in ve Ooi'nin geliştirdiği skorlamalardan uyarlayarak yeni bir skorlama oluşturduk ki bu skorlama şiddet indeksi ve fibrozis ve alveolit yaygınlık indeksinden oluşmaktaydı. Daha sonra bu skorları toplayarak total akciğer skorunu oluşturduk. Sintigrafik parametrelerle tomografik skorları ve solunum fonksiyon parametrelerini korele ettik.

Bulgular: Hastaların %56'sında tomografik olarak İAH tespit edildi. Hasta grubunun sağ akciğer, sol akciğer ve her iki akciğer ortalama kep değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,023$, $p=0,001$, $p=0,001$). Ortalama kep değeri ile alveolit yaygınlık indeksi arasında pozitif korelasyon saptandı ($\rho:+0,646$, $p=0,013$). Ortalama kep değeri ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptandı ($\rho:-0,640$, $p=0,014$). Ortalama kep değeri ile fibrozis yaygınlık indeksi, şiddet skoru ve total akciğer skoru arasında korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Serum TGF-beta-1, Apelin-36 ve ET-1 düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu benzer bulundu ($p>0,05$). Serum TGF-beta-1, Apelin-36 ve ET-1 düzeyleri akciğer tutulumu olan ve

olmayan grupta istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,54$). Hasta grubunun serum TNF-alfa ve İL-6 düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,001$, $p=0,007$). Akciğer tutulumu olan ve olmayan grup arasında serum TNF-alfa düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,54$). Akciğer tutulumu olan grubun serum İL-6 düzeyleri olmayan gruba göre göreceli olarak daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,54$).

Sonuç: Biz çalışmamızda DTPA akciğer sintigrafisinin İAH'yi belirlemede duyarlı olduğunu gösterdik. DTPA akciğer sintigrafisinin alveolit yaygınlık indeksi ve DLCO ile korelasyon gösterdiğini saptadık. Bu sonuçlar DTPA sintigrafisi parametrelerinin esasen akut ve aktif inflamasyon sürecinden (akut alveolit evresi) etkilendiğini gösterebilir. Hasta grubunda serum TNF-alfa ve İL-6 düzeylerini kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Ancak bu sitokinlerin akciğer tutulumu ile ilişkisini saptayamadık. Apelin-36, TGF-beta-1 ve ET-1 seviyeleri tüm gruplarda benzerdi. SSk ile ilişkili İAH patogenezi ile bu mediyatörlerin ilişkisini gösteren ileri düzeyde çalışmalar yapılmalıdır.

Anahtar kelimeler: Sistemik skleroz, interstisyel akciğer hastalığı, YRBT, DTPA akciğer sintigrafisi, sitokin

RELATIONSHIP BETWEEN LUNG INVOLVEMENT AND APELIN-36 AND PROFIBROTIC MARKERS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

ABSTRACT

Aim: Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease characterized by increased extracellular matrix. We aimed to determine the role of Tc-99m DTPA (diethylenetriamino penta-acetate) lung scintigraphy in the diagnosis of SSc-related ILD. We also aimed to investigate the roles of apelin-36, endothelin-1 (ET-1), tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interleukin-6 (IL-6) and transforming growth factor-beta-1 (TGF-beta-1) in the pathogenesis of SSc-related ILD.

Material and method: 25 patients with SSc and 14 healthy controls were included. Serum apelin-36, ET-1, TNF-alpha, IL-6 and TGF-beta-1 were assessed in patients and healthy controls. Pulmonary function tests (PFT) with diffusion capacity of carbon monoxide (DLCO) and HRCT were performed in all patients. Tc-99m DTPA lung scintigraphy was performed in patients with ILD and healthy controls. Decay rates of radioactivity in minutes (ke values) of patients and healthy controls were determined and compared. We created a new HRCT scoring system that comprised of severity score, fibrosis extent score and alveolitis extent score adapting from Warrick's score and Ooi's score. Then these scores were added to create the total lung score. We correlated ke values with tomographic scores and pulmonary function parameters.

Results: 56% of the patients was diagnosed with ILD based on HRCT. The ke values of the right lung, the left lung and the average of the both lungs were found to be statistically higher in patients with ILD than healthy controls ($p=0,023$, $p=0,001$, $p=0,001$ respectively). The average of the ke value was positively correlated with the alveolitis extent score ($\rho=+0,646$, $p=0,013$). The average of the ke value was inversely correlated with DLCO ($\rho=-0,640$, $p=0,014$). There was no correlation between the average of the ke value and the fibrosis extent score, the severity score and the total lung score ($p>0,05$). Serum levels of apelin-36, ET-1 and TGF-beta-1 were similar between patients and healthy controls ($p>0,05$). Serum levels of apelin-36, ET-1 and TGF-beta-1 were not different statistically between patients with and without lung involvement ($p=0,54$). Serum levels of TNF-alpha and IL-6 were found to be statistically higher in

patients than healthy controls ($p=0,001$, $p=0,007$ respectively). Serum levels of TNF alpha were not different statistically between patients with and without lung involvement ($p=0,54$). IL-6 levels were found to be relatively high in patients with lung involvement when compared to those without lung involvement; however, the difference didn't reach statistical significance ($p=0,54$).

Conclusion: We showed that DTPA lung scintigraphy is sensitive for detection of SSc-related ILD. We found that DTPA lung scintigraphy were correlated with alveolitis extent score and DLCO. These results may indicate that scintigraphic parameters are substantially affected by acute and active inflammation. We have found higher TNF-alpha and IL-6 levels in patients than healthy controls. This result suggested that these cytokines have important roles in the pathogenesis of SSc. However, we couldn't find any relationship between these cytokines and lung involvement. Serum levels of apelin, ET-1 and TGF-beta-1 were similar in all the groups. Further studies should be done to indicate the association between these mediators and the pathogenesis of SSc-related ILD.

Keywords: Systemic sclerosis, interstitial lung disease, HRCT, DTPA lung scintigraphy, cytokine.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sistemik skleroz (SSk) vasküler patoloji, otoimmünite, inflamasyon ve yaygın fibrozis ile karakterize bağ doku hastalığıdır (1). SSk'nin patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak SSk'de görülen doku fibrozisinin, immün aktivasyon ve yaygın vasküler hasarı içeren karmaşık biyolojik süreçlerin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (1, 2).

SSk'de akciğer tutulumu sık görülen bir komplikasyondur ve morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. SSk akciğer tutulumunda görülen iki ana form interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve pulmoner arteriyel hipertansiyondur (PAH)(3). SSk ile ilişkili İAH'nin patogenezi de tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak endotelial hücreler, mononükleer hücreler (lenfosit/monosit) ve fibroblastlar arasındaki anormal etkileşim sonucunda fibroblastların ürettiği aşırı ekstraselüler matriksin interstisyel alanda birikmesi temel patogenetik mekanizma gibi durmaktadır (4).

İAH patogenezinde birçok mediyatör suçlanmıştır. Apelin adipositler ve endotelial hücrelerde üretilip birçok doku ve organda bulunan reseptörü (APLNR) üzerinden biyolojik etkilerini gerçekleştirir (5). Apelin/ APLNR sinyalizasyonu endotelial hücrelerin proliferasyon ve migrasyonunu uyararak anjiyogenezi aktive etmektedir (6). Ayrıca özellikle karaciğer fibrozisinde inflamasyon ve fibrozis sürecini başlatıp devam ettirmede önemli rolü olabileceği iddia edilmiştir (7, 8). Bu nedenle bozulmuş anjiyogenezi, inflamasyon ve fibrozisle karakterize SSk ve SSk ile ilişkili İAH patogenezinde apelinin rolü olabileceğini düşündük. Literatürde sistemik skleroz ile apelinin ilişkisini araştıran tek çalışma bulunmaktadır (5). İnterlökin-6 (İL-6) başta T

ve B lenfositler, monositler, endotelial hücreler ve fibroblastlar olmak üzere birçok hücrede üretilir. İL-6, T ve B lenfosit farklılaşması ve çoğalmasını uyararak T lenfosit aktivasyonunu ve B hücrelerinden otoantikor yapımını indüklemeye ve fibroblast davranışını düzenleme görevleri olan multifonksiyonel bir sitokindir (9, 10). İL-6'nın İAH patogenezinde rolü olduğunu düşündüren çalışmalar vardır (11). Tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa) en önemli proinflatuar sitokinlerdendir (12). Yapılan çalışmalarda İAH'de infiltratif makrofajların akciğer dokusunda aşırı TNF-alfa salgılayarak inflamasyonu ve fibrozisi tetiklediği iddia edilmektedir (13). Endotelin-1 (ET-1) endojen olarak üretilip vasküler tonusun devam ettirilmesinde görev yapar. Ayrıca vasküler duvar hücrelerinin proliferasyonu, fibrozis ve inflamasyonda aracılık ettiği bilinmektedir (14). Yapılan birçok çalışmada sistemik skleroz hastalarının serum ET-1 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (15, 16). SSk ile ilişkili fibrotik akciğer hastalığında interstisyum ve alveolar epitelde ET-1 seviyelerinde artış olduğu gözlemlenmiştir (17). Transforming growth faktör-beta (TGF-beta) ekstraselüler matriks sentezi ve immün cevap modifikasyonu başta olmak üzere hücre proliferasyonu, hücre motilitesi ve apoptozda önemli görevleri olan bir mediyatördür (18). SSk akciğer hastalığında makrofajların alternatif yoldan aktive olduğu düşünülmektedir. Bu yolda makrofajlar TGF-beta, interlökin-4 (İL-4) ve apoptotik materyal ile aktive olmakta ve profibrotik fenotip kazanmakta ve profibrotik özellikte olan T helper 2 hücrelerini seçici olarak aktive etmektedir. Ayrıca bu makrofajlar yüksek miktarda TGF-beta ve platelet derive growth faktör (PDGF) gibi fibrojenik proteinler üreterek fibroblastlardan kollajen üretimini stimüle eder (12).

Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi (YRBT) SSk ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığının yaygınlığını ve şiddetini belirleyebilen noninvasiv altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir. Özellikle erken interstisyel tutulumda çok duyarlıdır (19, 20). Solunum fonksiyon testleri (SFT) İAH tanısı ve takibinde önemli fonksiyonel yöntemlerdir. Tc-99m-dietylen triamino penta-asetat (DTPA) akciğer klirensinin ölçümü ile alveolo-kapiller membran permabilitesinin (AKMP) saptanması birçok diffüz interstisyel akciğer hastalığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. DTPA akciğer sintigrafisi noninvasiv ve düşük radyasyon maruziyeti oluşturan bir tekniktir (21). Sistemik sklerozla ilişkili İAH'de DTPA akciğer sintigrafisinin yerini araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Biz çalışmamızda özellikle DTPA akciğer sintigrafisinin SSk ile ilişkili İAH tanısındaki yerini belirlemeyi amaçladık. Bu amaca yönelik sintigrafik parametreler ile tomografik skorların korelasyonunu inceledik. Literatürde sistemik sklerozda apelin-36 ve ET-1, TNF-alfa, İL-6, TGF-beta-1 arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızın bir başka amacı da apelin-36, ET-1, TNF-alfa, İL-6 ve TGF-beta-1'in SSk ile ilişkili İAH'de rolünü araştırmaktı. Bu amaçla apelin-36, ET-1, TNF-alfa, İL-6 ve TGF-beta-1 ile solunum fonksiyon testleri, YRBT skorları ve sintigrafik parametreler arasındaki ilişkiyi inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. SİSTEMİK SKLEROZ

Sistemik skleroz, küçük damar vaskülopatisi, otoantikör üretimi ve ekstraselüler matriks artışı ile karakterize bağ doku hastalığıdır. Hastalığın sinonimi olan skleroderma sert deri anlamına gelmektedir (22, 23).

2.1.1. Epidemiyoloji

SSk kadınlarda daha sık görülmektedir. En sık görüldüğü yaş aralığı 45-64'tür. Hastalığın prevalans ve insidansı araştırılan coğrafi bölgelerin ve hastalığı belirleme yöntemlerinin farklılığından dolayı değişkenlik göstermektedir. Japonda insidans milyonda 7.2, prevalans milyonda 38 iken; Amerika'nın Detroit eyaletinde bu oranlar insidans ve prevalans için sırasıyla 19.3 ve 242 olarak belirlenmiştir. Amerika'da yapılan çalışmalarda SSk insidansının son altmış yıl boyunca arttığı söylenmektedir. Bu artış çalışma metodolojisindeki farklılıklar, artan hastalık bilinci ve hastalığın tanısındaki gelişmelere bağlanabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda SSk prevalansının ve şiddetinin siyah ırkta beyaz ırka göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Afrika, Asya ve Karayipler kökenlilerde hastalık prevalansı Avrupalılara göre daha yüksektir. Ayrıca bu bölgelerde diffüz tip Avrupa'ya göre daha yaygındır. Avusturalya'da bir kasaba olan Edenhope'de tahmin edilen SSk prevalansı belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Bu yüksekliğin vakaların çoğunun çiftçilikle uğraşan erkekler olması nedeniyle slika inhalasyonu nedeniyle olabileceği söylenmektedir. Bu bulgulara dayanarak hastalığın gelişmesinde genetik ve çevresel faktörlerin rolü olduğu

söylenbilir (24). Ülkemizde SSk prevalans ve insidansını araştıran çalışma bulunmamaktadır.

2.1.2. Patogenez

SSk patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak SSk, deri ve major organların fibrozisi ile prezente olan bozulmuş bağ doku metabolizması şeklinde ifade edilebilir. Deri kalınlaşması hastalığın kardinal bulgusudur. SSk’de görülen doku fibrozisi, immün aktivasyon ve yaygın vasküler hasarı içeren karmaşık biyolojik süreçlerin bir sonucudur (1, 2). Hastalığın karakteristik özellikleri yoğun fibrozis, fibroproliferatif vaskülopati, sistemik otoimmünite (otoantikörler ve T hücre otoantijen reaktivitesi) ve inflamasyondur. SSk fibrozan bir hastalık olarak düşünülse de vasküler tutulum patogenezi ve organ yetmezliğinde büyük rol oynamaktadır. Sistemik sklerozun vasküler tutulumu damar lümeninde daralma tromboz ve vazospazm şeklinde özetlenebilir. Vasküler remodelling, vazospazm ve damar tıkanıklığına endotelial hücreler, vasküler düz kas hücreleri, ekstraselüler matriks ve kandaki mediyatörler arasındaki karmaşık etkileşimlerin neden olduğu öne sürülmektedir (25).

2.1.2.1. Vasküler değişiklikler

Sistemik sklerozdaki vasküler patoloji inflamatuvar bir süreç olmak zorunda değildir ve bu durumu vaskülitin bulunmadığı vaskülopati diye tanımlamak daha doğru olacaktır. Sistemik sklerozda arteriyol ve kapillerlerde mikrosirkülatör değişiklikler ön plandadır. Endotelial hücre hasarı SSk vaskülopatisinde erken ve santral olaydır. SSk’de vasküler hasarı başlatan olay kesin olarak bilinmemektedir. Enfeksiyöz ajanlar, sitotoksik T hücreleri, nitrik asitle ilişkili serbest radikaller ve endotelial hücrelere karşı oluşan otoantikörler suçlanmıştır. Endotel hasarının en büyük kanıtı Von Willebrand faktör, ET-1 ve dolaşımdaki canlı ve ölü endotelial hücrelerin serum düzeylerindeki artıştır. Endotel hasarını takiben dolaşımdaki trombositler subendotelial dokuya yapışırlar ve fibrin depolanması ve intravasküler trombus oluşumunu tetiklerler. Ayrıca apoptotik endotelial hücrelerin alternatif kompleman yolağını ve koagülasyon yolağını aktive edebileceği ve bu şekilde vasküler tromboza neden olabileceği söylenmektedir (25).

Vasküler sistemdeki en erken patolojik değişiklikler klinik olarak normal deride de gözlemlenebilir. Endotelial hücreler arasında büyük boşluklar, endotelial hücre sitoplazmasında vakualizasyon ve membrana bağlı depo veziküllerde kayıp endotelial hücrelerdeki saptanabilen en erken değişikliklerdir. Kapiller genişlemeyi kapiller kayıp ve daha sonrada kapiller telenjektaziler izler. Daha sonra damarlardaki morfolojik değişiklikler görülür. Bu mikrovasküler değişikliklerden başka arteriyol ve küçük damarlarda intimal proliferasyon ve proteoglikan birikimi de yaygındır. Anlatılan değişikliklere benzer lezyonlar deri dışında akciğerler, kalp, böbrekler ve kaslar gibi tutulan tüm organlarda gözlemlenebilir. Pulmoner hipertansiyon ve renal krizi olan sistemik skleroz hastalarında karakteristik vasküler lezyonlar gözlemlenir. Bu lezyonlarda tipik olarak konsantrik intimal proliferasyon, belirgin lümenal obstrüksiyon ve lenfosit infiltrasyonu saptanmaktadır. Perisitler anjiyogenez boyunca vasküler maturasyon ve stabilizasyona aracılık eder. Perisitlerin SSk'de proliferasyonu ve damar duvar kalınlığında artışa katkı sağladığı gösterilmiştir. Tablo 1'de SSk'deki vasküler anormallikler özetlenmiştir (25, 26).

Tablo 1. Sistemik sklerozda vasküler anormallikler

1. Mikrovasküler değişiklikler

- a. Kapiller yapılarda kayıp
- b. Endotelial hücrelerde şişme
- c. Kapiller bazal membranda redüplikasyon
- d. Endotelial hücreler arasında büyük boşluklar
- e. Endotelial hücre sitoplazmasında vakualizasyon
- f. Kapiller telenjektaziler
- g. Arteriyol ve arterlerde intimal proliferasyon ve proteoglikan birikimi

2. Endotel

- a. Endotel hücre hasarı
- b. Endotel hücre apoptozu
- c. Endotelial hücrelerin kronik vazokonstriktör sinyali

3. Perisit anormallikleri

4. Bozulmuş anjiyogenez

- a. Proanjiyogenik faktörlerin artması
- b. Antianjiyogenik faktörlerin artması

5. Bozulmuş vaskülogenez

6. Kronik platelet aktivasyonu ve artmış agresyon

Vasküler hasardan başka ET ve nitrik oksit (NO) dengesinde bozulma da vasküler disfonksiyonda önemli gibi gözükmemektedir. ET-1 endotelyal hücrelerden salınmaktadır ve potent vazokonstriktördür. Ayrıca düz kas hücreleri ve fibroblastlar için mitojendir. NO ise vasküler düz kas hücreleri için potent vazodilatatördür. Ayrıca NO siklik guanozin monofosfat (sGMP) düzeylerini artırarak ve TGF-beta ve PDGF gibi mitojenik proteinleri inhibe ederek düz kas hücre proliferasyonunu inhibe etmektedir. Sistemik sklerozda endotelden salınan NO salınımında ve endotelyal NO sentaz gen ekspresyonunda azalma olmaktadır. Bozulmuş NO salınımı vasküler tonusda bozulma, trombosit agregasyonunda artış ve arteriyoller proliferasyon patogenezinde katkıda bulunuyor olabilir (25).

Sistemik skleroz hastalarında kapillerler ve küçük damarlarda belirgin azalmanın olması anjiyogeneze bir defektin olduğunu düşündürmektedir. Azalmış kapiller yoğunluğa rağmen belirgin bir anjiyogenik cevap olmamaktadır. Bazı anjiyogenik ve antianjiyogenik faktörlerin düzeylerinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Ancak SSk'deki vaskülopatide anjiyogenik faktörlerin mi yoksa antianjiyogenik faktörlerin mi katkı sağladığı henüz bilinmemektedir. Ayrıca SSk'ye bağlı vaskülopatide platelet anormalliklerinin de rolü olabileceği iddia edilmektedir. Sistemik skleroz hastalarının vasküler yatağında mikrovasküler tromboz ve artmış fibrin depolanması olduğu bilinmektedir. Plateletler, tip-1 kollajen, ET-1 ve lipofosfatidik asit (LFA) gibi tetikleyicilere artmış agregasyon gösteren kronik bir aktivasyon içindedir. Plateletler biyolojik olarak aktif moleküller salgılayarak SSk'deki vasküler, immünolojik ve bağ doku patolojisinde rol oynuyor olabilir. Bu aktif moleküllerden TGF beta-1, PDGF, LPA, konnektif tissue growth faktör (KTGF) gibi çeşitli fibrojenik mediyatörler doku fibrozisine katkıda bulunabilir (25, 26).

2.1.2.2. Fibrozis

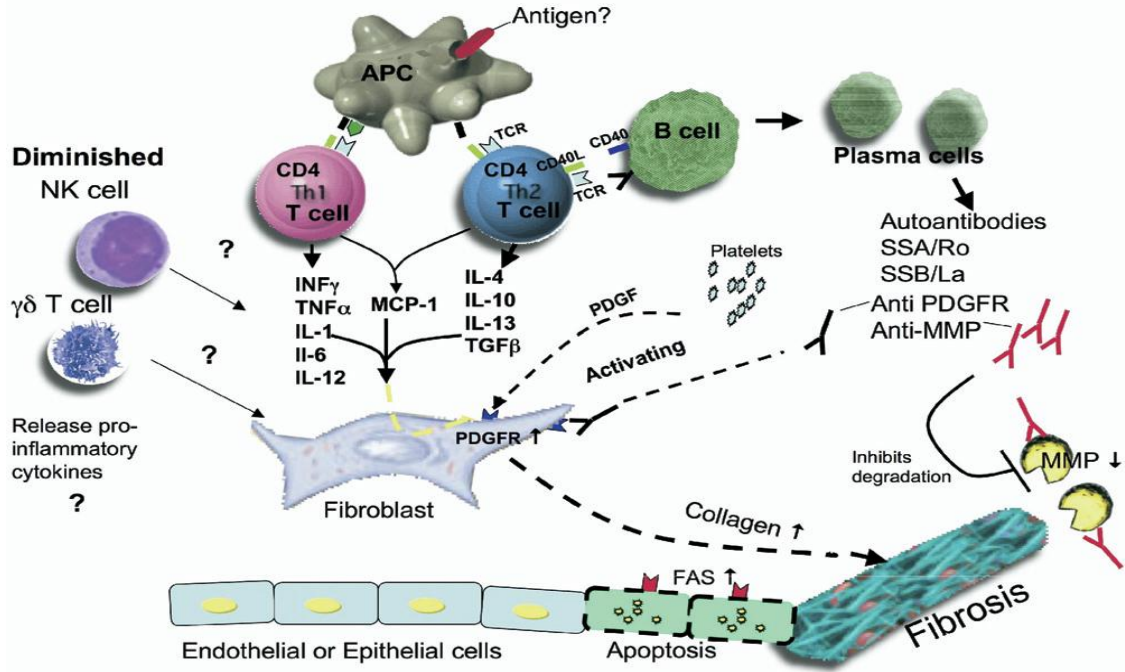
Fibrozis SSk'nin patolojik karakteristiğidir. Normal bağ dokusunun kollajenden zengin ekstraselüler matrikse dönüşmesiyle organ disfonksiyonu gelişmektedir. Bu doku birikimine çeşitli mediyatörlerle aktive olan özellikle fibroblast gibi mezenkimal hücrelerin aşırı kollajen üretimi neden olmaktadır. Fibroblastlar SSk patogenezinde çok önemli yere sahiptir ve tip-1 ve tip-3 prokollojeni yüksek oranda ifade ederler. SSk'de fibroblastlar sıklıkla küçük damarların yakınında infiltratif mononükleer

hücreler tarafından çevrelenmiş şekilde yerleşirler. SSk fibroblastları artmış kollajen üretimi dışında spesifik sitokin ve kemokinlerin üretimi ve cevabında artış göstermektedir. Özellikle TGF-beta, PDGF, monosit kemoatraktan protein-1 (MKP-1) ve interlökin-1 (İL-1) gibi mediyatörlerin fibroblastlardan salınımının arttığı ve daha sonra fibroblastların otokrin olarak bu mediyatörleri üreterek kendi kendini stimüle ettiği düşünülmektedir (26). Yapılan in vitro çalışmalar sonucunda sistemik skleroz hastalarının fibroblastlarının normal kişilerden birçok yönden farklı olduğu gösterilmiştir. Bu farklılıklar: Miyofibroblastların markırı olan alfa-SMA'yı (alfa-smooth muscle actin) sıklıkla eksprese etmeleri, kollajen ve diğer ekstraselüler matriks proteinlerinin aşırı üretimi, bazı sitokin ve kemokinlerin ekspresyonunda ve onlara cevapta anormallikler, artmış proliferasyon ve azalmış apoptozdur. SSk'de oluşan doku fibrozisine neden olan fibrojenik mekanizmalar karmaşık ve sadece tek büyüme faktörü ya da sitokinin neden olduğu bir durum değildir. Çünkü SSk'li hastaların fibrotik dokularında ve plazma ve serumlarında birçok fibrojenik mediyatör saptanmıştır. TGF-beta-1, PDGF, İL-4, İL-6, interlökin-17, interlökin-5, MKP-1 ve LFA gibi birçok mediyatör tanımlanmıştır. TGF-beta-1 fibroblastların potent kemoatraktanıdır ve fibroblast proliferasyonu ve kollajen sentezini stimüle eder (25). TGF betanın SSk patogenezinde birçok fibrojenik süreçte rolü olduğu düşünülmektedir.

2.1.2.3. Otoimmünite

SSk'de sklerotik derideki inflamatuvar infiltratlarda hem selüler hem de humoral immüniteye ait lenfosit alt grupları saptanmıştır (23). SSk patogenezinde fibroblastların aktivasyonunu başlatan şeyin T hücreleri ile fibroblastlar arasındaki etkileşim olduğu düşünülmektedir. Kollajen sentezleyen aktif fibroblastların mikrovasküler yapılara ve perivasküler infiltratlara yakın olduğu gözlemlenmiştir. Bu gözlem mononükleer hücrelerin endotelle etkileşimi sonucunda aktive olarak fibroblastları ve kollojen sentezini stimüle ettiği düşüncesini akla getirmiştir (26). Aktive olmuş lenfositler endotelyal hücreleri, fibroblastları ve mononükleer hücreleri etkileyen birçok sitokin üretirler. İnterlökin-1, interlökin-2, interlökin-8, İL-4, İL-6, ve TNF alfa düzeyleri SSk'li hastalarda yüksek bulunmuştur. SSk'de hipergamaglobulinemi ve hastalığa spesifik otoantikörlerin saptanması artmış B hücre aktivasyonunu göstermektedir. Şekil-1'de ileri sürülen sistemik skleroz patogenezi özetlenmiştir (26).

Scleroderma



Şekil 1. Sistemik skleroz patogenezi

Bu teoriye göre henüz belirlenememiş bir antijen, antijen sunan hücrelerce tanınıp CD4 T hücrelerine sunulur ve bu hücreler aktive edilir. Aktive olan T helper lenfositler TGF-beta gibi profibrotik ve IL-6 ve TNF alfa gibi proinflamatuvar sitokinler salgırlar. T hücre reseptörü (TCR) ve CD40 arasındaki etkileşimle aktive olan T hücreleri B lenfositlerle etkileşime geçerek B hücre çoğalmasına ve plazma hücrelerine dönüşümüne neden olur. Daha sonra plazma hücreleri Ssk'ye özgü otoantikorlar ve fibroblastlar üzerindeki PDGF reseptörlerini aktive eden anti-PDGFR antikorları salgırlar. Ayrıca plazma hücreleri kollojen yıkımını sağlayan matriks metalloproteinazları (MMP) inhibe eden anti- matriks metalloproteinaz antikorları üreterek ekstraselüler matriks depolanmasına neden olur. Plateletler PDGF üreterek fibroblastlarla etkileşime geçer. Ayrıca IL-1 ve MKP-1 gibi çeşitli sitokinlerin regülasyonuna aracılık ederler. T hücrelerden salınan sitokinler, plazma hücrelerinden salınan antikorlar ve PDGF ile aktive olan fibroblastlar aşırı kollajen üretimi yaparlar. Ssk'li hastaların fibroblastlarının egzogen bir uyarana olmadığı halde sürekli nasıl aktive olduğu hastalık patogeneziindeki temel sorudur. Birçok çalışmaya göre Ssk fibroblastları IL-1, TGF-beta, PDGF ve MKP-1 gibi mediyatörleri salgılayarak otokrin olarak kendini aktive etmektedir (26).

2.1.2.4. Genetik

Sistemik sklerozun ailesel kümeleşmesini gösteren çalışmalar hastalığın genetik temeli olduğunu desteklemektedir (24). Çeşitli araştırmalarda ailesel birikim %1.5-2.5 arasında bildirilmiştir. Populasyon temelli kayıtlarda sistemik skleroza ait aile öyküsünün olması birinci derece akrabalarda 13-14 kat risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. Ancak monozygot ikizlerde antinükleer antikor (ANA) gibi otoantikorlar için %90 konkordans varken hastalığın her iki bireyde de olma ihtimali sadece %5'tir (24, 27, 28).

Belirli HLA (human lökosit antijen) haplotipleri ve allelleri sistemik sklerozla zayıf ilişkili bulunmuştur. Beyazlarda ve hispaniklerde DRB1*1104, DQA1*0501, DQB1*0301 haplotipleri ve DQB1 alleli hastalıkla pozitif ilişkili iken HLA-DRB1*0701, DQA1*0201, DQB1*0202 ve HLA-DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602 haplotipleri negatif ilişkilidir. Ancak bazı HLA allelleri ile sistemik skleroza spesifik otoantikorlar arasında güçlü ilişki saptanmıştır. Bunlardan DRB1*11 beyaz ırkta anti-topoizomeras-I (anti-scl-70) antikoru ile ilişkili bulunmuştur. HLA-DQB1 ise beyazlarda antisentromer antikoru (ASA) ile ilişkilidir. Bunların dışında HLA-DRB1*0407 ve HLA-DRB1*1304 haplotipleri sistemik skleroz renal kriz ile ilişkili bulunmuştur (24, 29).

Sistemik skleroz patogenezinde suçlanan KTGF ve TGF-beta gibi molekülleri kodlayan genlerdeki polimorfizm de hastalık riskini artırıyor olabilir. SSk'li hastaların derilerinde KTGF gen ekspresyonunda artış saptanmıştır. Çoktav hintlilerinde TGF-beta regülatörü olan fibrillin-1 gen polimorfizmi saptanmıştır (24).

2.1.2.5. Çevresel faktörler

Sistemik sklerozda en çok suçlanan çevresel faktör slika maruziyetidir. Mevcut veriler slika maruziyetinin olduğu madencilik gibi işlerde çalışanlarda sistemik skleroz riskinin arttığını göstermektedir. Ayrıca belirli organik çözücüler ile sistemik skleroz ilişkilendirilmiştir. Ancak slika ve organik çözücülerin SSk patogenezinine nasıl katkı sağladığı tam olarak bilinmemektedir. Vinil klorid, bleomisin ve L-triptofan maruziyeti olan bireylerde SSk bildirilmiştir. Diğer suçlanan ajanlar arasında epoksi reçineleri ve kaynak dumanı vardır. Çalışmaların sonucunda sigaranın hastalık riskini arttırmadığı söylene de hastalık şiddetini arttırabileceği bildirilmektedir. Ayrıca parvovirüs B19,

sitomegalovirüs, Epstein-Barr virüs ve herpes simpleks virüs tip-1 gibi enfeksiyöz ajanlar da hastalık gelişiminde suçlanmıştır (30-32).

Sonuç olarak genetik yatkınlığı olan bireylerde olası bir çevresel ajana maruziyet sonucunda immün aktivasyon gelişmekte ve bu da fibroblast aktivasyonuna neden olmaktadır. Daha sonra ise SSk'ye özgü fibroblast fenotipi ile hastalık süreci devam ettirilmektedir.

2.1.3. Sınıflandırma

Skleroderma lokalize ve sistemik skleroderma (sistemik skleroz) olmak üzere iki temel gruba ayrılır. Klinik olarak en sık sistemik skleroz görülür. Sistemik skleroz beş ayrı klinikte karşımıza gelebilir. Bunlar; preskleroderma, sınırlı kutanöz sistemik skleroz, diffüz kutanöz sistemik skleroz, sklerodermasız skleroderma ve çakışma sendromlarıdır. Lokalize sklerodermada raynaud fenomeni, otoantikor pozitifliği ve iç organ tutulumu gözlemlenmez. Kendi arasında lineer skleroderma, morfea ve en coup de sabre şeklinde üç gruba ayrılır.

2.1.3.1. Diffüz kutanöz sistemik skleroz

Diffüz sistemik skleroz deri tutulumunun ekstremitelerin proksimaline ve gövdeye kadar ilerlediği hastalık formudur. Sıklıkla anti-scl-70 antikoru pozitifdir. Raynaud fenomeni (RF) ile deri tutulumu arasında geçen süre sınırlı tipe göre daha kısadır.

2.1.3.2. Sınırlı kutanöz sistemik skleroz

Sınırlı sistemik skleroz gövde tutulumunun olmadığı, dirsek ve dizlerin distali ile yüz ve boyun derisine sınırlı hastalık formudur. Bu formda sıklıkla anti-sentromer antikorları pozitifdir. Genellikle hastalar raynaud fenomeninin deri tutulumundan yıllar önce başladığını söylerler. Hastalığın alt tipi olan CREST sendromu kalsinozis, raynaud fenomeni, özefageal dismotilite, sklerodaktile ve telenjektazilerle karakterizedir. Ancak bu terim özellikle kalsinozisin ve diğer semptomların spesifitesinin düşük olması nedeniyle artık kullanılmamaktadır.

2.1.3.3. Preskleroderma

Deri kalınlaşması olmadan raynaud fenomeni, karakteristik tırnak yatağı kapilleroskobik anormallikleri ve/veya SSk'ye özgü otoantikor pozitifliği ile karakterizedir.

2.1.3.4. Sklerodermasız skleroderma

Bu formda deri sklerozu klinik olarak yoktur. Ancak raynaud fenomeni, tipik iç organ tutulumu ve SSk'ye özgü otoantikor pozitifliği mevcuttur.

2.1.3.5. Çakışma sendromları

Sistemik lupus eritematozus, polimiyozit veya romatoid artrit gibi başka bir bağ doku hastalığı ile birlikte diffüz veya sınırlı SSk klinik bulgularının bulunması ile karakterizedir.

2.1.4. KLİNİK

SSk kliniği lokalize ve sistemik formlarda farklılık gösterir. Lokalize SSk'de sistemik formlardan farklı olarak raynaud fenomeni, vasküler hasar bulguları ve iç organ tutulumu görülmez (33).

Sistemik skleroz hastalarında hemen her zaman raynaud vardır ve çoğu zaman ilk semptom ve bulgudur. Hastaların birçoğunda raynaud fenomeni ile birlikte halsizlik, yorgunluk, subfebril ateş, kilo kaybı, artralji, miyalji gibi nonspesifik belirtiler mevcuttur. Hastalık en sık deri, gastrointestinal sistem, akciğer, böbrek ve kalbi tutar. Diffüz tipte interstisyel akciğer hastalığı, kalp tutulumu ve böbrek tutulumu sınırlı tipe göre daha sık görülür. Bu nedenle sınırlı tipe göre prognozu daha kötüdür. Pulmoner hipertansiyon sınırlı tipte diffüz tipe göre daha sık görülür. Sınırlı kutanöz sistemik sklerozun prognozu iç organ tutulumunun sık olmaması nedeniyle iyidir. Ancak pulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda prognoz kötüdür (33).

2.1.4.1. Deri tutulumu

Sistemik sklerozda deri tutulumu tüm hastalarda saptanır. Etkilenen deride skleroz hastalığın karakteristik özelliğidir. Öncelikle parmaklarda ve ellerde başlar daha sonra yüz ve dudaklarda skleroz gelişir. Diffüz tipte skleroz ekstremitelerden gövdeye ilerler. Sınırlı tipte deri tutulumu yavaş ilerler ve dirsek ve dizlerin distalinde sınırlı kalır (34).

Sistemik sklerozda deri tutulumu birbirini izleyen üç evrede oluşur. Önce inflamatuvar değişikliklere bağlı olarak özellikle ekstremitlerin distalinde ödemle karakterize ödematöz evre gözlemlenir. Bu evrede parmaklar, eller ve bazende yüz, kol ve ayaklarda ödem gelişir. Haftalar ve aylarca süren bu evrede halsizlik, yorgunluk, artralji ve miyalji gibi konstitüsyonel semptomlar olabilir. Daha sonra ikinci evrede (sklerotik faz) ciltte kalınlaşma belirgin hale gelir. Bu dönemde dermis kalınlaşır, epidermis inceler, ciltteki çizgiler, kıllar ve yağ ve ter bezleri kaybolur. Cilt gergin, sert, kalın ve parlak hale gelir. Cilt cilt altına yapışık hale gelir ve pinç yapılamaz. Yüz ifadesiz ve donuk bir hal alır (maske yüz). Dudaklar büzüşür ve inceler. Ağız çevresinin tutuluması ile ağız açıklığı azalır. Ayrıca tutulan deride depigmentasyon ve kaşıntı olabilir. İleri derecede raynaud fenomeni olanlarda dijital ülser, gangren, akroosteoliz ve sekonder enfeksiyon gelişebilir. Hastaların bir kısmında subkutanöz kalsinozis görülür. Üçüncü evre olan atrofik evrede dermis normal ya da normalden daha ince bir hale gelerek yumuşar. Bu dönemde kapiller dilatasyona bağlı ellerde ve yüzde telenjektaziler dikkati çeker (34).

Sınırlı hastalığı olanlarda ve ileri evre diffüz hastalığı olanlarda hidroksiapatit kristallerinin oluşturduğu intrakutanöz ya da subkutanöz yerleşimli kalsifikasyonlar görülebilir. En sık parmaklar, periartiküler dokular, ön kol ekstansör yüzeyler, olekranon bursa, prepatellar bölge ve kalçada gözlemlenirler. Bu lezyonlar cildi ülser ederek dışarı açılarak sekonder enfeksiyonlara neden olabilir (33).

2.1.4.2. Vasküler bulgular ve raynaud fenomeni

Sistemik skleroz kutanöz ve iç organ arteriyel yatağını etkileyen yaygın vasküler patoloji ile karakterizedir (35). Vasküler disfonksiyonun klinik yansıması raynaud fenomeni, digital ülserler, renal kriz ve pulmoner arteriyel hipertansiyon şeklinde olmaktadır (36). Damarlarda meydana gelen başlıca patolojik olaylar; fibrotik intimal hiperplazi, adventisyal fibrozis ve arteriyel lümende daralmadır. Bu patolojik olaylar sonuçta doku iskemisi ve şiddetli raynaud fenomenine neden olur. Sistemik sklerozda raynaud fenomeni hastaların %95'inde görülür (35). Birçok hastada hastalığın ilk semptomudur. Sınırlı hastalıkta raynaud fenomeni deri tutulumundan yıllar önce başlarken diffüz hastalıkta bu süre daha kısadır (36). Raynaud fenomeni soğukla, stresle veya ısı değişikliği ile tetiklenen ekstremit distallerinde birbirini takip eden renk değişiklikleridir. Tipik olarak şu üç fazı vardır: vazospazma bağlı solukluk, iskemiye

sekonder siyanoz ve reaktif hiperemi (eritem) (33). Primer raynaud fenomeni relatif olarak genel toplumda sık görülen, daha erken yaşlarda ortaya çıkan ve etkilenen bireyin birinci derece akrabalarında sıklıkla var olan bir durumdur. Benign seyirlidir ve dijital ülser (DÜ) ve dijital infarktla birlikte değildir. Sistemik sklerozla ilişkili raynaud fenomeni primer raynaud fenomenine göre daha ileri yaşta başlar ve dijital ülser ve infarktların eşlik ettiği şiddetli seyreden bir durumdur. SSk'de vaskülopatinin bir başka önemli bulgusu olan dijital ülserler hastaların %50'sinde görülmektedir. Genellikle el parmak uçları, inerfalangeal eklemler, dirsek, ayak bileği ve ayak parmaklarında gözlenir. Bu ülserler sıklıkla ağrılıdır. Zor iyileşen dijital ülserler enfeksiyon kaynağı olabilir. Şiddetli raynaud fenomeni olanlarda otoampütasyon da gelişebilir (36).

2.1.4.3. Gastrointestinal tutulum

SSk'nin hem diffüz hem de sınırlı tipinde gastrointestinal (GİS) tutulum sık görülmektedir (37). GİS tutulumu esas olarak dismotilite ile karakterizedir (34). GİS tutulumunda dört evreli bir süreç olduğu söylenmektedir. İlk evrede vasküler lezyonlar oluşarak intestinal permabilite, transport ve absorpsiyonda hafif bozukluk meydana gelir. İkinci evrede nöral disfonksiyon olmaktadır ki en erken semptomatik lezyon budur. Üçüncü evrede düz kas atrofisi gelişir. Dördüncü evrede ise kas fibrozisi gelişerek geri dönüşümsüz bulgular ortaya çıkar. Bu patolojik değişiklikler en sık özefagusu etkiler. SSk'de en sık etkilenen visseral organ özefagusdur. Hastaların %70'inden fazlasında özefagus tutulumu vardır. Özefagusu anorektum ve incebarsak izler (37). Gastrointestinal tutulum kanıtı olan hastaların yaklaşık %50'si asemptomatiktir. Maalesef birçok hastada GİS tutulumu ciddi komplikasyonlar geliştikten sonra fark edilebilmektedir. En erken GİS tutulum belirtileri özefagus hipomotilitesi ve alt özefagus sfinkter yetmezliğidir. Özefagus hipomotilitesine sekonder disfaji, gastroözefageal reflü, peptik özefajit ve ileri vakalarda baret metaplazisi görülebilir. Çok ileri vakalarda fibrotik striktürler oral alım bozukluğu ve kilo kaybına neden olabilir. Çok nadiren adenokarsinom gelişebilir. Yutma güçlüğü ve kilo kaybı olan vakalar kalıcı değişiklikler ve olası malignite açısından üst endoskopi ile değerlendirilmelidir (33, 34, 37). Hastalık mideyi etkilediğinde en sık görülen semptomlar gecikmiş mide boşalmasıdır ki bu durum erken doyma, şişkinlik, kusma ve tedavi edilmezse en son malnütrisyonu neden olur. Daha az sıklıkta gastrik antral vasküler ektaziler gelişerek demir eksikliği anemisi ya da abondan kanamalara neden olabilir. Bu

yapı mukozal kapiller dilatasyonla karakterizedir. Daha çok erken diffüz hastalığı olan ve geç başlangıçlı anti-sentromer antikorları pozitif sınırlı hastalığı olanlarda görülür (37). Hastalık ince barsak motilite bozukluğuna neden olarak aralıklı psödoobstrüksiyon, bulantı, kusma ve beslenme bozukluğuna neden olabilir. Ayrıca bakteriyel aşırı çoğalma ve ishal gelişebilir. Bakteriyel aşırı çoğalma da malabsorbsiyona neden olarak malnütrisyona katkıda bulunur. Kalın barsakta geniş ağızlı divertiküller gelişebilir. Özefagus alt uç sfinkterine benzer yapıdaki internal anal sfinkterde atrofi ve incelmeye bağlı semptomatik ya da asemptomatik sfinkter disfonksiyonu gelişebilir. Karaciğerde nadiren etkilenme olmaktadır. Ancak özellikle CREST tipi tutulumu olan ve ASA ve anti-mitokondriyal antikoru pozitif olanlarda primer biliyer siroz görülebilmektedir (34, 37,38).

2.1.4.4. Kalp tutulumu

SSk'nin kardiyak tutulumunda miyokard fibrozisi, miyokardit, sağ ve sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonu, perikardiyal hastalık, ileti defektleri ve koroner arter hastalığı gelişebilir. Ancak subklinik bulguların sıklığına rağmen semptomatik kalp tutulumu nadirdir. Semptomatik olan kardiyak tutulumun prognozu kötüdür. Kalp tutulumu genellikle uzun süreli hastalığı olan ve hızlı yayılan deri tutulumu olanlarda gelişir (39). Sistemik sklerozda kalp tutulumu prevalansı geniş klinik manifestasyonlar ve tanı yöntemlerinin çeşitliliği nedeniyle çok farklılık göstermektedir. Mesela sol ventrikül disfonksiyonu görülme oranı %5 iken miyokard perfüzyon anormalliklerinin görülme oranı %60'tan fazladır (40). Sistemik sklerozda kalp tutulumu primer miyokard fibrozisine veya pulmoner hipertansiyon ya da renal kriz sistemik hipertansiyonu gibi sekonder bir duruma bağlı olarak görülebilir. Miyokardiyal tutulum kontraksiyon bant nekrozu ve kas yapısının yerine fibrotik dokunun alması ile karakterizedir. Tutulumun küçük koroner damarların epizodik spzamına (miyokardiyal raynaud fenomeni) bağlı olduğu düşünülmektedir (39). Diffüz tipte kalp tutulumu daha çok direkt kardiyak tutulum şeklinde olur. Kardiyak tutulumun morbidite ve mortalitesi yüksek olduğu için kardiyak tutulumun erken tanınması çok önemlidir. Yapılan bir çalışmada SSk ile ilişkili ölümlerin %26'sından kalp tutulumu sorumlu bulunmuştur. Sistemik sklerozda perikardiyal tutulum fibrinöz perikardit, kronik fibröz perikardit ve perikardiyal efüzyon şeklinde olabilir. Semptomatik perikardit hastaların sadece %7-20'sinde görülür. Çoğu vakada perikard tutulumu primer olsa da bazı ileri dönem hastalarda üremiye sekonder

de gelişebilir. SSk kalp tutulumunda başlıca ölüm sebepleri kalp yetmezliği ve aritmilerdir (39,40).

SSk kalp tutulumu tanısında çeşitli noninvasiv yöntemler yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Elektrokardiyografi aritmi (özellikle holter), ileti defektleri ve perikardiyal hastalık tanısında kullanılırken, ekokardiyografi (EKO) kalp yetmezliği ve perikardiyal hastalık tanısında kullanılmaktadır. Ayrıca erken miyokard tutulumu tanısında kullanılan kardiyak magnetik rezonans görüntüleme ile koroner arter hastalığı tanısında kullanılan miyokard sintigrafisi kalp tutulumunda kullanılan diğer noninvasiv tanı yöntemleridir (39).

2.1.4.5. Böbrek tutulumu

SSk böbrek tutulumunun mortalite ile ilişkili olduğu uzun süredir bilinmektedir. SSk'li hastalarda normal renal fonksiyonlara rağmen renal vasküler lezyonlar olabilir. Her ne kadar renal krize bağlı ölümler azalsa da bu durum hala SSk'nin en korkulan komplikasyonudur (29). Anjiyotensin konverting enzim inhibitörlerinin (ACEİ) yaygın kullanılması ile birlikte renal kriz prevalansı azalmıştır. Amerika'da diffüz sistemik sklerozlu hastalarda renal kriz prevalansı %10 iken bu oran sınırlı tip için %2'dir. SSk'de renal kriz hastalığın akut bir manifestasyonu olarak kabul edilmektedir ve hiperrenineminin eşlik ettiği akut başlangıçlı malign hipertansiyon, trombotik mikroanjiyopati ve ilerleyici böbrek yetmezliği ile karakterizedir (41). Ayrıca hiperreninemi, anemi ve konjestif kalp yetmezliği de yaygındır. Bazı hastalarda hipertansif ensefalopati ve retinopati görülebilir. Bu durumun patolojisinde; arteriyollerin konsantrik soğan derisi şeklinde daralması (onion skin) ile karakterize proliferatif obliteratif vaskülopati ve glomerüler iskemi saptanır. Glomerüllerde inflamatuvar değişiklikler veya immün depolanmalar yoktur. Skleroderma renal kriz için en riskli grup erken diffüz hastalığı olanlardır. Renal kriz hastaların %75-86'sında hastalığın ilk dört yılında görülür. Renal kriz hızlı progresif deri hastalığı ve tendon sürtünme sesinin varlığı ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca anti-RNA polimeraz-3 antikorları pozitifliği renal krizle ilişkili bulunmuştur. Renal kriz için bir başka bilinen risk faktörü ise kortikosteroid kullanımıdır. Son altı ay içinde günlük 15 miligram ve üzeri eşdeğerlikte kortikosteroid kullanımı renal krizi için iyi tanımlanmış bir risk faktörüdür (29).

Renal kriz dışında hastaların %10-55'inde asemptomatik renal fonksiyon bozukluğu saptanır. Bu hastalardaki renal fonksiyon bozukluğuna konjestif kalp yetmezliği, gastrointestinal tutulum, kronik ilaç kullanımı ve dehidratasyonunun da katkıda bulunduğu bildirilmektedir. Bazı hastalarda ise normal kreatinin düzeylerine rağmen sadece glomerüler filtrasyon hızında azalmanın olduğu bozulmuş böbrek fonksiyonu olabilmektedir. Asemptomatik SSk'li hastaların %50'sinde proteinüri, kreatininde yükselme ya da hipertansiyon gibi klinik bulgular olabilmektedir. SSk'li hastaların %25'inde proteinüri veya albüminüri bildirilmiştir. Bu yüzden hastalar semptomatik olmasa da olası böbrek patolojisi açısından klinik ve labaratuvar değerlendirmesinden geçirilmelidir (29, 41).

2.1.4.6. Kas-iskelet sistemi tutulumu

SSk'de eklem, tendon ve kas tutulumu dizabilitenin ana sebebidir. Sistemik sklerozda simetrik poliartralji ve miyalji sık görülen nonspesifik semptomlardır. Erken sistemik skleroz sıklıkla ağrılı simetrik artropati ile prezente olur. Hastaların %12-66'sında tanı anında, %24-97'sinde ise hastalık seyrinde eklem semptomları vardır. Hastaların bir kısmında hafif artralji olabilirken bazılarında belirgin simetrik poliartrit görülebilir. Simetrik poliartrit romatoid artrit (RA) ile karışabilir. Ayrıca RA ile birlikte olan bir overlap sendrom da olabilir. Eklem bulgularına ve eklem kontraktürlerine tendon, periartiküler doku ve derideki fibrozis neden olmaktadır. Artrit olursa genelde el eklemlerinden metakarpofalangeal (MKF) ve proksimal interfalangeal eklemlerde (PIF) ve daha az sıklıkta diz ve dirsek eklemlerinde gelişir (42, 43). Daha çok simetrik poliartriküler daha az sıklıkta oligo ve monoartiküler paternde artrit saptanır. Ayrıca hastalarda MKF subluksasyonu, unlar deviyasyon ve kuğu boynu deformiteleri gelişebilir. Hastalarda fibroze sekonder gelişen fleksiyon kontraktürleri belirgin dizabilite nedenidir. Bu durum daha çok üst ekstremit eklemlerinde gözlemlenir. Ayrıca radyografik olarak eklem erozyonları görülebilir (43). Sistemik sklerozda tendon tutulumu nadir bir durum değildir. Patolojisi inflamatuvar proliferatif tenosinovitle karakterizedir. Etkilenmiş tendon yüzeylerinde fibrinöz depolanma ve kalınlaşma saptanır. İleri vakalarda tendon yüzeyindeki fibröz depolanmalar eklem hareketi boyunca krepitasyona neden olabilir. Daha çok diffüz tipte görülür. Tendon krepitasyonunun olması şiddetli deri tutulumu, eklem kontraktürleri, kardiyak ve renal tutulumla ilişkilidir. Ayrıca bu durumun renal kriz için prediktif olduğu söylenmektedir.

SSk'de distal falanksların rezorbsiyonu ile karakterize akro-osteoliz gelişebilmektedir (34, 42). Daha çok elde gözüktür. Bunun dışında kemikte görülebilen diğer değişiklikler; erozyonlar, osteoporoz ve kalsinozistir. Sistemik sklerozlu hastaların %70-96'sında kas tutulumu olmaktadır. Hastaların birçoğunda kullanmamaya bağlı kas atrofileri gelişir. Ancak nadiren hafif seyirli hafif kas enzim yüksekliği ile seyreden primer miyopati de görülebilir. Çok nadirende polimiyozit ve sistemik skleroz birlikteliği (overlap) görülebilir (42).

2.1.4.7. Akciğer tutulumu

SSk'de akciğer tutulumu sık görülen bir komplikasyondur ve morbidite ve mortalitenin ana nedenidir. Sistemik skleroz akciğer tutulumunda görülen iki ana form interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner arteriyel hipertansiyondur. Her iki durum da belirgin şekilde yaşam süresini kısaltmaktadır. Bu iki durum beraber olduğunda ise beklenen yaşam süresi daha da kısalmaktadır (3). İAH ve PAH SSk ile ilişkili ölümlerin %60'ından sorumludur. İAH ve PAH dışında hava yolu hastalığı ve plevral tutulum da direkt akciğer tutulumu yapan sebepler arasındadır. Tablo 2'de SSk'nin akciğer tutulum paternleri gösterilmiştir (4, 20).

Tablo 2. Sistemik skleroz akciğer tutulum paternleri

SİSTEMİK SKLEROZ AKCİĞER TUTULUMU
Direkt akciğer tutulumu - İnterstisyel akciğer hastalığı - Pulmoner hipertansiyon - Hava yolu hastalığı - Plevral tutulum - Spontan pnömotoraks
İndirekt akciğer tutulumu - Gastro-özefageal reflü ve aspirasyon - Enfeksiyon - İlaç toksisitesi - Malignite - Respiratuar kas zayıflığı - Deri tutulumuna sekonder restriktif akciğer hastalığı - Kardiyak tutulumuna sekonder tutulum

2.1.4.7.1. İntertisiyel akciğer hastalığı

2.1.4.7.1.1.Tanım ve sınıflandırma

İnterstisyum; alveolar duvarlar (epitelyal hücreler ve kapillerler), septalar ve perivasküler, perilenfatik ve peribronşial bağ dokudan oluşan bir yapıdır. İnterstisyel akciğer hastalığı interstisyel kompartmanın inflamatuvar hücreler ve fibrozis tarafından genişletilmesi ile karakterizedir. Amerikan Toraks Birliği ve Avrupa Respiratuar Birliği interstisyel akciğer hastalığını klinikopatolojik olarak altı antite olarak değerlendirmektedir. Bunlar; usual (olağan) interstisyel pnömoni (UIP), non-spesifik interstisyel pnömoni (NSİP), desquamatif interstisyel pnömoni, akut interstisyel pnömoni, kriptojenik interstisyel pnömoni ve lenfoid interstisyel pnömonidir. NSİP SSk ile ilişkili İAH'nin en sık saptanan histopatolojik formudur. Ancak SSk'de UIP de görülebilir (44).

2.1.4.7.1.2. Epidemiyoloji

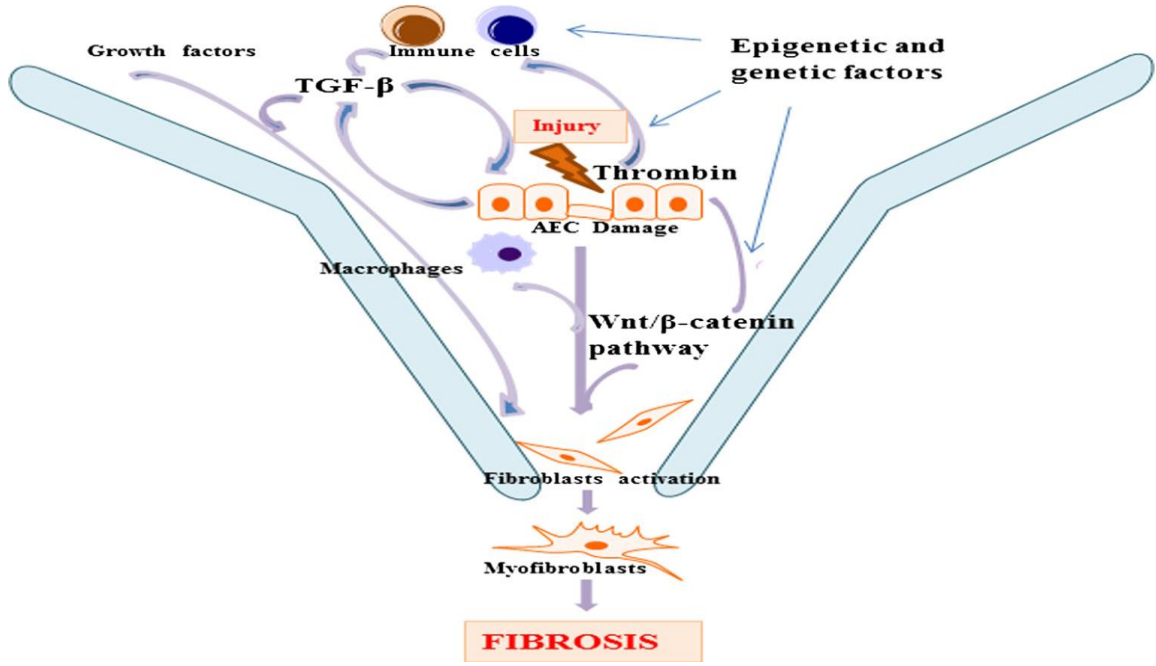
İnterstisyel akciğer hastalığı sistemik sklerozun hem diffüz hem de sınırlı tipinde görülen ciddi bir komplikasyonudur (45). İAH diffüz tipte sınırlı tipe göre daha sık gözükmetedir. EUSTAR (European League Against Rheumatism Skleroderma Trials and Research) grubu tarafından yapılan analizde 3656 SSk hastası değerlendirilmiş ve interstisyel akciğer hastalığının prevalansı diffüz hastalığı olanlarda %53, sınırlı hastalığı olanlarda %35 bulunmuştur (46). Ancak İAH prevalansı tanıda kullanılan yöntemle göre %16-91 arasında değişmektedir (45). Otopsi çalışmalarında ise prevalansı %74-100 olarak bildirilmektedir. İAH için bazı risk faktörleri tanımlanmıştır. Bunlar; Afrikan-Amerikan etnik kökenden olma, kadın cinsiyet, yüksek deri skoru, kardiyak tutulum, diffüz hastalık, anti-scl-70 pozitifliği ve anti-endotelyal hücre antikor pozitifliğidir. Anti-sentromer ve anti-RNA polimeraz-3 antikorları ise İAH ile negatif korele bulunmuştur. Şiddetli restriktif akciğer hastalığı için prediktörler ise Afrikan-Amerikan etnik kökenden olma, erkek cinsiyet, tanı anındaki fizyolojik anormallikler (SFT anormallikleri) ve genç yaşta başlangıç olarak bildirilmektedir (4, 47, 48).

2.1.4.7.1.3. Patogenez

SSk ile ilişkili İAH patogenezi tam anlaşılamamıştır. Ancak endotelyal hücreler, mononükleer hücreler (lenfosit/monosit) ve fibroblastlar arasındaki anormal etkileşim sonucunda fibroblastların ürettiği aşırı ekstraselüler matriksin interstisyel alanda

birikmesi temel patogenetik mekanizma gibi durmaktadır (4). SSk ile ilişkili İAH sürecinde başlangıçta belirgin alveolitin olduğu ve tedavi edilirse potansiyel olarak geri dönüşümlü bir evre vardır. Daha sonra ise son dönem akciğer hastalığına neden olan geri dönüşümsüz fibrozis evresi görülür. NSIP alveolar duvarlarda değişen derecelerde inflamasyon ve fibrozis varlığı ile karakterizedir. Birçok biyopsi örneği minimal fibrozis ile inflamasyon ya da inflamasyonla fibrozisi benzer oranda içerirken nadiren fibrozis inflamasyondan baskındır (44). Alveolar epitelyal hücreler (AEH) ve endotelyal hücreler İAH patogenezinde esas role sahiptirler. İAH'nin alveolar epitelyal hücreler ve endotelyal hücre hasarı ile başlatıldığı düşünülmektedir. Şekil-2'de SSk ile ilişkili İAH patogenezinde ileri sürülen mekanizma özetlenmiştir. Tekrarlayan alveolar epitelyal hücre hasarı, miyofibroblastların persistan olduğu fibroproliferasyonun eşlik ettiği anormal iyileşme süreci, bozulmuş hiperplazi ve AEH'lerin artmış apoptozu SSk ile ilişkili İAH patogenezindeki santral olaylardır. İAH'de diğer etkilenen hücre ise fibroblasttır. Tekrarlayan akciğer hasarı akciğer fibroblastlarının o bölgeye toplanmasını ve aktive olmasına neden olur ve başarısız onarım daha fazla hücre birikmesine neden olur. Normalde biriken hücreler apoptozla temizlenir. Ancak sistemik sklerozda fibroblastlar apoptoza dirençlidir. TGF-beta hasarlı akciğer dokularından salınarak birçok mekanizmada görev alır. TGF-beta AEH'lerin proliferasyonunu inhibe ederken miyofibroblastların birikimine ve aktivasyonuna neden olur. Ayrıca TGF-beta immün cevabın oluşmasında da ana etmendir. TGF-beta özellikle makrofajları olmak üzere immün hücreleri hasarlı bölgeye çağırır ve makrofajlarda daha fazla TGF-beta üreterek fibrozise katkıda bulunur. Ayrıca TGF-beta T ve B lenfositlerin gelişimi, olgunlaşması ve proliferasyonu ve bu hücrelerden sitokin salınımında major görev üstlenir (20, 22). Alveolar makrofajlar aktif sistemik skleroz akciğer hastalığına ait inflamatuvar infiltratlarda en çok gözlemlenen hücrelerdir. SSk ile ilişkili akciğer hastalığında makrofajlar klasik yoldan ziyade alternatif yoldan aktive olmaktadır. TGF-beta, İL-4 ve apoptotik hücrelerle aktive olan makrofajlar antienflamatuvar ve profibrotik fenotipe sahiptir. Makrofajlar İL-4 üreterek profibrotik T hücreleri olan T hepler-2 hücrelerini aktive ederek de fibrozise katkıda bulunur. Pulmoner fibrozis birçok hastada görülürken şiddetli İAH hastaların %15'inde görülür. Bu durum pulmoner fibrozise neden olan erken patolojik sürecin bazı hastalarda spontan olarak durduğunu düşündürmektedir. Ancak şiddetli hastalığı olanlarda olgunlaşmış stabil bir patolojik etkileşim devam etmektedir. Bu etkileşimde rol alan birçok komponent vardır. Bunlar: Aktive olmuş T

hücreleri, aktive olmuş TGF-beta, diğer profibrotik kemokin ve büyüme faktörleri, alternatif olarak aktive olmuş makrofajlar ve miyofibroblastlardır (22).



Şekil 2. Sistemik skleroz İAH patogenezi

2.1.4.7.1.4. Klinik

Sistemik sklerozla ilişkili İAH sıklıkla akciğer hasarının ileri evrelerine kadar asemptomatik seyreder (49). Alton ve Turner-Warwick yayınlanmış olan on bir çalışmayı analiz etmişler ve İAH olanların %54'ünün semptomatik olduğunu bildirmişlerdir (48). Hatta bazı hastalar fizik muayene bulgusu veya akciğer grafisinde interstisyel kalınlaşma olmasına rağmen asemptomatik olabilmektedir (3). Egzersizle oluşan dispne en sık görülen semptomdur. Dispne genellikle hafif-orta düzeydedir ve hastalık ilerledikçe istirahatte de olmaya başlar. Diğer yaygın görülen semptom ise produktif olmayan öksürüktür. Öksürük İAH dışında gastroözefageal reflü ve aspirasyon pnömonisine bağlı da olabilir. Bazı hastalarda wheezing ve plörötik tarzda göğüs ağrısı olabilir. İleri derecede fibrozisi olanlarda hemoptizi gelişebilir. Ancak bu durumun altta yatan bir maligniteye de bağlı olabileceği akılda tutulmalıdır. Çomaklaşma çok nadirdir. İleri dönem İAH'de sağ kalp yetmezliği bulguları ve siyanoz görülebilir. Fizik muayenede oskültasyonla her iki akciğer bazallerinde velcro ralleri duyulması karakteristiktir. İAH ile beraber PAH gelişmişse ikinci kalp sesinin

belirginleşmesi, triküspit yetmezliği ya da pulmoner arter kaynaklı üfürüm, juguler ve hepatojuguler distansiyon ve alt ekstremitte ödemi saptanabilir (20, 48).

2.1.4.7.1.5. Tanı

Sistemik skleroz tanısı almış bir hastada semptomlar, fizik muayene bulguları, solunum fonksiyon testleri ve yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi anormalliklerinin birlikte değerlendirilmesi ile İAH tanısı teyit edilir (3).

2.1.4.7.1.5.1. Akciğer grafisi

Halen SSk ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığında ilk tercih edilen yöntemdir. Ancak akciğer grafisinin sensitivitesinin düşük olması İAH tanısındaki yerini sınırlandırmaktadır (50). Yapılan çalışmalarda İAH olup akciğer grafisi anormal olan hastaların oranları %25-61 arasında değişmektedir. Bu da İAH olmasına rağmen birçok hastada akciğer grafisi anormalliği saptanamadığı anlamına gelmektedir (48). Dahası akciğer grafisi aktif alveolit ile geri dönüşümsüz fibrozisi ayırtedemez (50). Akciğer grafisinde akciğer volümleri, infiltratların dağılımı, plevral hastalık ve lenfadenopatiler saptanabilir. Akciğer grafisinde en sık saptanan anormallikler simetrik, alt zonlarda daha belirgin retiküler ya da retikülonodüler radyoopasitelerdir ki varlığı interstisyel tutulumu işaret eder (44, 48).

2.1.4.7.1.5.2. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi

Bugün yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi SSk ile ilişkili İAH tanısında noninvasiv altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (19). YRBT İAH'yi erken dönemde belirlemede oldukça sensitif ve spesifiktir (20). YRBT ile akciğer parankim anormalliklerinin histolojik karakteristiklerini tahmin etmek mümkündür. Mesela YRBT'de saptanan retikülasyonun fibrozis ile konsolidasyonunun ise inflamasyon ile uyumlu olduğu gözlemlenmiştir (19). Ayrıca YRBT interstisyel tutulumun yaygınlığını ve şiddetini belirleyebilmektedir (44). Akciğer parankim anormalliklerini göstermenin yanı sıra aktif alveolit ile fibrozisi ayırtedebilir. SSk'de gözlemlenen tomografi paterni çoğunlukla nonspesifik interstisyel pnömonidir ki buzlu cam opasitelerinin daha yoğun olduğu retikülasyonların ise daha az yoğunlukta bulunması ile karakterizedir (4, 48). YRBT'de tanımlanan tipik interstisyel değişiklikler; buzlu cam opasiteleri, retiküler lineer opasiteler, interlobüler septalarda kalınlaşma, septal/subplevral çizgilenmeler, parankimal nodüller, parankimal bantlar, traksiyon bronşektazisi/bronşiyolektazisi,

subplevral kistler ve bal peteği akciğerdir (50). Tablo-3'te SSk ile ilgili İAH'de gözlemlenen tomografi bulguları gösterilmiştir.

YRBT'de belirlenen buzlu cam opasitelerinin alveolitle korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (44). Daha çok hastalığın erken döneminde saptanırlar. İlerlemiş hastalıkta ise traksiyon bronşektazisi ve bal peteği gibi yapısal değışiklikler görölmektedir. Bal peteği akciğer paterni olanlarda buzlu cam opasiteleri olanlara göre prognoz daha kötüdür (51). Launay ve arkadaşları başlangıçta YRBT'leri anormal olan ve buzlu cam alanları olan hastalarda bu alanların büyük ölçüde balpeteği ve traksiyon bronşektazileri ile yer değıştirdiğini saptamışlardır (52). Buzlu cam opasitelerinin akciğer fibrozisinde ilk basamak olduğunu ve bu aşamada bile tedavinin tartışılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca başlangıç YRBT'leri normal olan hastalarda uzun dönemde prognoz daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Bu yüzden tüm hastalara tanı konar konmaz YRBT çektilirmeli ve erken İAH işaret edebilecek bulgular belirlenmelidir. Ancak iyonizan radyasyon maruziyetine neden olması ve pahalı olması nedeniyle tekrarlayan çekimler önerilmemektedir (49). Daha çok solunum fonksiyon testlerinde kötüleşme olduğunda önerilmektedir (20). Rutin akciğer tomografisi ile akciğerlerin aldığı radyasyon dozu 5mSv (Sievert) olarak bildirilmektedir. Düşük doz radyasyon verilerek çekilen tomografide ise 1 mSv dir ki bu 100 milirada (mrad) tekabül etmektedir (53).

Tablo 3. Sistemik sklerozla ilişkili İAH tomografi bulguları

İAH YRBT BULGULARI	
Buzlu cam opasiteleri	Parankimal nodüller
Retiküler lineer opasiteler	Parankimal bantlar
İnterlobüler septalarda kalınlaşma	Subplevral kistler
Septal/subplevral çizgilenmeler	Bal peteği görünümü
Traksiyon bronşektazisi/bronşiyolektazisi	

2.1.4.7.1.5.3. Teknesyum-99m-DTPA akciğer sintigrafisi

İnhale Tc-99m-dietylen triaminopentaasetik asidin akciğerlerden temizlenme (klirensi) hızı hesaplanarak pulmoner epitelyal permabilite hesaplanabilmektedir (54, 55). DTPA akciğer sintigrafisinin noninvasiv ve kolay uygulanabilir olması avantajları arasındadır. Tomografiye göre daha düşük doz radyasyon maruziyeti vardır (56). Yöntem birçok interstisyel akciğer hastalığında kullanılmaktadır. DTPA alveol boşluğundan intravasküler boşluğa muhtemelen sıkı epitelyal interselüler bağlantılardan diffüze olmaktadır (21). Alveol hasarı sonucunda ortaya çıkan epitelyal hücrelerdeki permabilite artışı ve bunun sayısal göstergesi olan DTPA klirens artışı DTPA sintigrafisinin temelini oluşturmaktadır (57, 58). DTPA akciğer sintigrafisinde akciğerlerin maruz olduğu radyasyon dozu ise 65 mrad'dır (59).

2.1.4.7.2. Pulmoner hipertansiyon

Pulmoner hipertansiyon (PH) SSK'de hayat kalitesini ve prognozu kötü yönde etkileyen pulmoner vasküler yatağın progresif hastalığıdır. Sonuç olarak sağ kalp yetmezliğine ve ölüme neden olabilen bu durum pulmoner vasküler basıncın yüksekliği şeklinde tanımlanmaktadır. PAH vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve kontraksiyonunun neden olduğu pulmoner arteriyel dirençde artış ile karakterizedir (60). Pulmoner arteriyel hipertansiyon tüm sistemik skleroz hastalarının %12'sinde görülmektedir. İdiyopatik pulmoner arteriyel hipertansiyona göre mortalitesi üç kat daha yüksektir. Tanı konulduktan sonraki üç yıl içinde hastaların %50'si PAH nedeniyle ölmektedir (61). PAH için tanımlanan risk faktörleri: Uzun hastalık süresi, hastalığın ileri yaşlarda başlaması, şiddetli raynaud fenomeni ve şiddetli dijital iskemi, kutanöz telenjektaziler, anti-Scl-70 antikorunun negatif olması, antisentromer antikorlarının pozitif olması ve izole olarak DLCO (diffusion capacity of carbon monoxide)nun %50'nin altına inecek şekilde azalmasıdır. PAH her ne kadar nostaljik olarak sınırlı hastalıkla ilişkilendirilsede son çalışmalara göre diffüz hastalıkta da benzer sıklıkta PAH gelişmektedir. Genellikle sınırlı hastalığın geç bir komplikasyonu olarak düşünülen PAH sınırlı ve diffüz tip sistemik skleroz hastalarının yaklaşık %50'sinde erken hastalık döneminde görülebilmektedir ve sıklıkla tanıdan sonraki beş yıl içinde gelişir. İzole PAH ortaya çıkmadan yıllar öncesinde DLCO'da azalma saptanabilmektedir. Bu yüzden DLCO erken dönemde yapılmalı ve özellikle izole DLCO düşüklüğü olan hastalar olası PAH açısından sıkı takip edilmelidir (62).

PAH kliniği nonspesifiktir. Dispne ve fonksiyonel kısıtlılık yaygın görülen semptomlardır. Açıklanamayan egzersizle oluşan dispne, senkop ve sağ ventrikül disfonksiyon semptom ve bulguları olan hastalar PAH açısından mutlaka değerlendirilmelidir (63).

PAH tanısında limitasyonlarına rağmen EKO yaygın kullanılmaktadır. Noninvasiv bir yöntem olması avantajları arasındadır. Her ne kadar kesin tanı yöntemi olan sağ kalp kateterizasyonu (SKK) kadar doğru ölçüm yapılamasa da EKO'da sağ ventrikül sistolik basıncının 47 mmHg üzerinde saptanması PAH için yüksek spesifite ve pozitif prediktif değere sahiptir (sırasıyla %96 ve %93). Amerikan Kardiyoloji Birliği asemptomatik SSk'li hastalarda PAH için yıllık değerlendirme yapılmasını önermektedir. Ayrıca PAH semptom ve bulguları olanlarda SKK önermektedir (62, 63).

2.1.4.7.3. Solunum fonksiyon testleri

Solunum fonksiyon testleri (SFT) akciğer volümlerini, bronşiyal obstrüksiyonu, gaz değişimini, akciğer kompliyansını ve ventilatör kapasiteyi ölçmek için kullanılmaktadır. Sistemik sklerozun da içinde bulunduğu interstisyel akciğer hastalıkları tipik olarak azalmış akciğer volümleri (restriktif ventilatör bozukluk), azalmış akciğer kompliyansı ve azalmış difüzyon kapasitesi ile karakterizedir. SSk ile ilişkili İAH'de bu tipik bozuklukların biri ya da çeşitli kombinasyonları görülebilir. Ancak SSk ile ilişkili İAH'de bronşiyal obstrüksiyon tipik değildir. İAH'de SFT etyolojiyi tespit etmeden ziyade İAH varlığını ve şiddetini değerlendirmeye olanak sağlar. SFT ile İAH dışında kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon ve amfizem gibi eşlik eden patolojiler hakkında da bilgi edinilebilir. Ayrıca SSk ile ilişkili İAH takibinde seri SFT uygulamaları ile akciğer tutulumunun iyileştiği ya da kötüleştiğine dair objektif delil sağlanabilmektedir. Tedavi etkinliğini kantitatif olarak SFT ile değerlendirmek mümkündür (64).

2.1.4.7.3.1. Spirometri

Spirometri istirahatteki statik ve dinamik akciğer volümlerini (Vital kapasite (VK), zorlu vital kapasite (ZVK), 1.saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (ZEV1)) ölçmek için yapılan basit bir testtir. Teknik ekipmanı basittir. Ancak hastanın kooperasyonu tam olmak zorundadır (64). Özel eğitilmiş teknisyenin SFT'yi yaptırması neredeyse bir zorunluluktur. SSk ile ilişkili İAH'de en sık kullanılan spirometrik parametreler zorlu vital kapasite, zorlu ekspiratuar volüm ve ZEV1/ZVK'dir.

2.1.4.7.3.1.1. ZVK

Tidal soluk hacminin sonunda yapılacak maksimum inspirasyondan sonra zorlu ekspiryum manevrası sırasında akciğerlerden atılan hava miktarını gösterir.

2.1.4.7.3.1.2. ZEV1

Zorlu ekspiryum manevrasının 1. saniyesinde akciğerlerden atılan hava miktarıdır. Birimi litre/saniye'dir.

2.1.4.7.3.1.3. ZEV1/ZVK

ZEV1'in ZVK'ye bölünmesi ile elde edilir ve hava yolu obstrüksiyonunu gösterir.

SSk ile ilişkili İAH'de ZVK'de azalma tipiktir. ZEV1'de de azalma saptanabilir. Ancak obstrüktif hastalıklardan farklı olarak ZEV1/ZVK oranı normal ya da artmıştır. SSk ile ilişkili İAH'nin yavaş ilerleyen formunda ZVK ve DLCO'da belirgin düşme olmazken hızlı ilerleyen formda bu düşme dramatik olabilmektedir. Sistemik sklerozlu hastalar üzerinde yapılan bir çalışmaya göre tanıdan hemen sonra yapılan SFT'si normal olan hastalarda büyük bir pulmoner fonksiyon bozukluğu gelişme riski oldukça düşüktü (65). Erken hastalık döneminde ZVK'de azalma saptanması son dönem İAH'ye ilerleme için en önemli risk faktörüdür (66). Solunum fonksiyon testlerinde şiddetli restriktif bozukluğu olan hastaların prognozu kötüdür ve hastalığın başlangıcından sonraki on yıl içinde hastaların %42'si ölmektedir (67).

2.1.4.7.3.2. Difüzyon testi

Akciğerde difüzyon gazların yüksek parsiyel basınçlı bölgeden düşük parsiyel basınçlı bölgeye geçişi ile gerçekleşir. Gazların difüzyon esnasında geçtikleri alveol yüzey sıvısı, alveolar membran, interstisyel sıvı ve kapiller endotelinin tümüne alveolo-kapiller membran denir.

2.1.4.7.3.2.1. Difüzyon kapasitesi

Herhangi bir gazın birim zaman (dakika) içinde belirli basınç farkı ile AKM'den geçen miktarıdır. Bu geçiş pasiftir ve gazların konsantrasyonundan bağımsızdır. Difüzyon kapasitesi ölçümlerinde standart olarak karbonmonoksit (CO) gazı kullanılır. Çünkü CO alveolden kandaki eritrosit içine hızla geçer ve eritrositteki hemoglobine (Hgb) bağlanır. CO'nun Hgb'ye afinitesi oksijenden 210 kat daha fazladır. Hgb ve CO arasındaki sıkı bağdan dolayı kandaki CO basıncı hiç artmadığından alveolden kana geçişi yavaşlatacak bir karşı basınç oluşmaz. Bu yüzden CO'nun alveolden kana geçişini

etkileyen tek şey alveolo-kapiller membrandır. Amerikan Toraks Birliği difüzyon kapasitesi (DLCO) terimini önermektedir (68). Bizde çalışmamızda bu terimi kullanacağız. Ayrıca difüzyonun ventilasyona oranı içinse DLCO/VA terimi kullanılmaktadır. Difüzyon kapasitesi ölçümünde en sık kullanılan metod tek soluk tutma yöntemidir. DLCO'yu Hgb düzeyi etkilediği için test öncesi cihaza Hgb değeri girilmelidir. Standart olarak cihazlar 14.6 gram/dL'ye göre ayarlanmıştır. Girilen Hgb değerine göre hesaplanan difüzyon kapasitesi Adj DLCO olarak ifade edilir.

SSk'ye sekonder İAH'de bir başka etkilenen solunum fonksiyon parametresi ise DLCO'dur. DLCO'nun İAH'de en erken bozulan solunum fonksiyon parametresi olduğu söylenmektedir. DLCO mortalitenin önemli bir prediktörüdür. Özellikle ZVK ve DLCO ölçümlerinin hastalığın ilk beş yılında solunum fonksiyonları stabilize olana kadar her altı ayda bir tekrarlanmalıdır. Ancak erken İAH döneminde hastaların yaklaşık %50'sinde bozukluk saptanmaktadır. Bu yüzden SFT'nin normal olması erken İAH'yi dışlamaz. SSk tanısı konulan tüm hastalar YRBT ile erken İAH açısından değerlendirilmelidir (44, 49).

2.1.5. Laboratuvar

Sistemik skleroza özgün otoantikörler tanıyı desteklemede de kullanılan ve oldukça spesifik antikörlerdir. Hastaların %90'ından fazlasında ANA pozitif saptanır. Sıklıkla nükleolar boyanma paterni gösterir. Tanıyı destekleyen otoantikörler ise; Anti-sentromer, anti-Scl-70, anti-RNA polimeraz ve U3-RNP (Fibrillarin)'dir. Anti-sentromer antikörler daha çok sınırlı hastalıkla birlikte iken anti-Scl-70 antikörleri ise diffüz hastalıkta daha sık saptanır. Anti-sentromer ve anti-Scl-70 antikörlerinin sensitivitesi düşük olmalarına rağmen spesifiteleri oldukça yüksektir (%98-100). Birçok hastada eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve c-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarında yükseklik saptanır. Bazı hastalarda otoimmün hemolitik anemi ve nötropeni görülebilir. Daha sık görülen hematolojik bulgu ise kronik hastalık anemisi ve demir eksikliği anemisidir (33).

2.1.6. TANI

Sistemik skleroz için mevcut sınıflandırma kriterleri 1980 yılında ACR (American Colloge of Rheumatology) tarafından geliştirilmiştir. Bu kriterler major ve minör kriterlerden oluşmaktadır. Bu kriterlerden tek major kriter MKF eklemlerin proksimalinde skleroz olmasıdır. Minör kriterler ise el ve/veya ayaklarda sklerodaktili,

dijital çukur skarları veya parmak pulpasında destek kaybı ve bibaziller pulmoner fibrozisdir. Tanı için bir major kriter ya da en az iki minör kriter gerekmektedir (33). Ancak bu kriterler uzun süre hastalığı olanlarda kullanılmaktadır. Bu yüzden erken hastalık döneminde olanlarda ve sınırlı tipte olanların %20'sinde bu kriterler karşılanamamaktadır. Dahası 1980'den beri SSk ile ilgili çeşitli gelişmeler olmuştur. Özellikle SSk ile ilişkili otoantikörler ve tırnak yatağı kapilleroskopik değişiklikleri bazı otörler tarafından hastalığın tanısını desteklemede de kullanılmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı ACR ve EULAR(European League Against Rheumatism) tarafından 2013'te yeni sınıflandırma kriterleri oluşturuldu. Bu kriterler 1980 kriterlerine ek olarak telenjektazi, anormal tırnak yatağı kapilleroskopik değişiklikleri, PAH, raynaud fenomeni ve otoantikörleri da içermektedir (69). Tablo-4'te 2013 sistemik skleroz sınıflandırma kriterleri gösterilmiştir.

Tablo 4. 2013 sistemik skleroz sınıflandırma kriterleri

Kriter	Açıklama	Skorlama ¹
Her iki el parmaklarının derisinde MKF eklemlerinin proksimaline uzanan deri kalınlaşması		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (sadece en yüksek skor)	Şiş parmak Sklerodaktili (MKF distali, PIF proksimali)	2 4
Parmak ucu lezyonları (sadece en yüksek skor)	Parmak ucu ülserleri Parmak ucu çukur skarları	2 3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapillerleri		2
PAH ve/veya İAH (maksimum skor 2)		2
Raynaud fenomeni		3
Otoantikörler (maksimum skor 3)	Antisentromer Anti-topoizomeras 1 Anti-RNA polimeraz 3	3

¹ Toplam skoru 9 ve üzerinde olan hastalar sistemik skleroz olarak sınıflandırılır.

2.1.7. TEDAVİ

SSk'de hastalık progresyonunu engelleyen bir tedavi henüz yoktur. Sistemik skleroz tedavisini raynaud fenomeni ve onunla ilişkili komplikasyonlar, deri sklerozu ve iç organ tutulumu olarak üç grupta toplayabiliriz.

2.1.7.1. Raynaud fenomeni ve dijital ülser tedavisi

SSk'li hastaların %95'ini etkileyen raynaud fenomeni primer raynaud fenomeninden farklı olarak daha şiddetli ve farmakolojik tedavi veya bazen cerrahi tedavi gerektiren bir durumdur. Farmakolojik tedavinin amacı raynaud fenomeni semptom ve ataklarını azaltmak ve dijital ülser gelişimini engellemektir. Dijital ülser oluştuğunda ülser iyileşmesini sağlamak, gangren oluşmasını ve amputasyon gereksinimini engellemek için multidisipliner bir yaklaşım gerekmektedir (35). Vazodilatatör, antikoagülan ve endotel koruyucu özelliklerden birini içeren ilaç vasküler hasarı azaltır.

2.1.7.1.1. Kalsiyum kanal blokerleri

Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) raynaud fenomeninde ilk basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Vasküler düz kas hücresi üzerinden vazodilatasyona neden olarak etki gösterirler. Ayrıca anti-platelet ve anti-trombotik etkileri de mevcuttur (70). Bu grupta en çok kullanılan ajan bir dihidropiridin türevi olan nifedipindir. KKB'lerin raynaud fenomeninde atak şiddetini ve sıklığını azalttığı bildirilmiştir (71). En sık görülen yan etkileri flaşing ve ayak ödemidir. KKB'ler diğer vazodilatatörlerle ve aspirin gibi anti-platelet ajanlarla kombine edilebilir. KKB'lerin dijital ülser tedavisinde kullanımı ve etkisi net değildir. 16 haftalık randomize kontrollü bir çalışmada oral nifedipin ve intravenöz ilioprost tedavisi karşılaştırılmış ve her iki ilaç da raynaud fenomeni ve raynaud fenomenine sekonder deri lezyonlarında etkili bulunmuştur (72). Ancak çoğu dijital ülser vakasında KKB'den daha potent ilaçlara gereksinim duyulur.

2.1.7.1.2. Diğer vazodilatatör ajanlar:

ACE inhibitörleri ve anjiyotensin-2 reseptör blokerleri de raynaud fenomeninde kullanılmaktadır. Her iki ilaç grubu da potent vazokonstriktör ve profibrotik olan anjiyotensin-2'nin etkisini bloke ederek etki gösterirler (73). Klinik pratikte daha çok KKB'nin etkisiz ya da tolere edilemediği durumlarda tercih edilir. Alfa-adrenerjik

blokerler alfa-1 postsinaptik adrenerjik reseptörleri bloke ederek vazodilatasyona neden olurlar. Bu gruptan prazosinin raynaud fenomeninde etkisi araştırılmış ve raynaud fenomeni sıklığı ve şiddetini azaltmada etkili bulunmuştur (74). Selektif serotonin reuptake inhibitörlerinden fluoksetinin etkili olduğu gösterilmiştir (75). Topikal gliseril trinitrat da NO donörlüğü yapıp vazodilatasyona neden olduğu için SSk ile ilişkili raynaud fenomeninde kullanılmaktadır. Ancak sistemik emiliminden dolayı gelişen yan etkiler kullanımını sınırlamaktadır (76).

2.1.7.1.3. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri

SGMP üzerinden etki gösteren fosfodiesteraz-5 inhibitörleri PAH tedavisinde ve raynaud fenomeninde kullanılmaktadır. Bu gruptan sildenafil diğer vazodilatatör tedavilere dirençli dijital ülserin eşlik ettiği şiddetli raynaud fenomeninde başarılı bulunmuştur (35). Ayrıca yapılan başka bir çalışmada ise sildenafilin dijital ülser iyileşmesinde belirgin etkili olduğu ortaya konmuştur (77).

2.1.7.1.4. Prostaglandin analogları

Prostaglandinler potent vazodilatatör ajanlardır. İlioprost kimyasal olarak stabil prostosiklin analogudur ve vazodilatatör ve anti-platelet etkisi vardır (78). Şiddetli raynaud fenomeninde ve dijital ülser iyileşmesinde etkili bulunmuştur. İlaç raynaud fenomeni krizi ya da dijital ülser varlığında altı haftalık aralıklarla beş gün ya da daha uzun süreli olarak intravenöz infüzyon şeklinde 0,5-2 ng/kg/dk dozunda uygulanır (79). Hospitalizasyon gerektirmesi dezavantajıdır.

2.1.7.1.5. Endotelin reseptör antagonistleri

Endotelin-1, reseptörleri olan ETA ve ETB reseptörleri üzerinden vazokonstriksiyon, fibroblast stimülasyonu ve düz kas hücre proliferasyonuna neden olur. Bu nedenle SSk'de vasküler remodellinginde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. Bosentan hem ETA hemde ETB reseptörünün inhibitörüdür ve PAH ve dijital ülser tedavisinde onaylanmıştır. Kullanımının oral olması avantajıdır. Bosentan yeni ülser oluşumunu engellemede ve var olan ülser sayısında azaltmada etkili bulunmuştur. Ayrıca bosentan RF ataklarının sayısını ve şiddetini azaltmada etkili bulunmuştur (35).

2.1.7.1.6. Genel önlemler ve cerrahi tedavi

Kritik iskemi ve dijital ülser nedeniyle enfeksiyon, osteomyelit, gangren ve parmak amputasyonu ihtiyacı gibi durumlar gelişebilmektedir. Enfeksiyondan şüphelenildiğinde antibiyotik tedavisi başlanıp dikkatli lokal yara bakımı yapılmalıdır. Eğer tromboz saptanırsa antikoagülasyon düşünülmelidir. Birçok otör aspirin ve klopidoğrel gibi anti-platelet ajanların kullanılması gerektiğini savunmaktadır. Küçük çaplı çalışmalarda düşük molekül ağırlıklı heparin ve doku plazminojen aktivatörünün kullanımının faydalı olduğu söylenmektedir. Pentoksifilin kan viskozitesini azaltan ve RF’de başarılı bulunmuş bir diğer tedavidir. Özellikle hipotansif kişilerde kullanılabilmesi avantajdır (35).

Raynaud fenomeni atakları ve DÜ şiddetli ekstremité ağrısına neden olmaktadır. Opioidler, lokal anestetikler ve dijital sempatektomi ağır vakalarda tercih edilmektedir. Dijital sempatektomi DÜ iyileşmesine de katkıda bulunabilmektedir. Dijital vasküler perfüzyonu iyileştirmek için mikrovasküler revaskülarizasyon ve dijital arteriyel rekonstrüksiyon yapılabilir. Ülser iyileşmesini hızlandırmak için nekrotik doku ve DÜ altındaki kalsinozis alanları uzaklaştırılmalıdır. En son aşamada ise sepsisi engellemek için gangrenli alanın olduğu parmağın amputasyonu gerekebilir (80, 81).

2.1.7.2. Deri sklerozu tedavisi

Deri lezyonlarında yüksek doz topikal kortikosteroid, topikal antibiyotikler ve topikal aneljezikler kullanılmaktadır. D-penisilaminin bazı vakalarda etkili olabilmekle birlikte güçlü kanıtlar bulunmamaktadır (82, 83).

2.1.7.3. Renal kriz tedavisi

Renal kriz tedavisinde ACEİ hemen başlanmalıdır. Bu şekilde birçok hastada diyalize gereksinim duyulmazken hastaların bir kısmında diyaliz gereksinimi doğar. Ancak bu hastaların da pek çoğunda diyalizle birlikte ACEİ devam edilirse böbrek fonksiyonları normale dönmektedir. ACEİ’nin etkisi başladığındaki renal hasarın derecesine bağlıdır. ACEİ’nin böbrek fonksiyonları üzerindeki iyileştirici etkisi en çok kreatinin düzeyleri 4 mg/dl’nin altındaki hastalarda olmaktadır. ACEİ’ye rağmen kontrol altına alınamayan hipertansiyonda anjiyotensin-2 reseptör blokerleri, kalsiyum kanal blokerleri ya da alfa-1 antagonistler eklenebilir (29).

2.1.7.4. Pulmoner hipertansiyon tedavisi

Pulmoner hipertansiyon tedavisinde kalsiyum kanal blokerleri, prostoglandin analogları, endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz inhibitörleri, tirozin kinaz inhibitörleri ve antikoagülan tedavi kullanılmaktadır. Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalarda akciğer transplantasyonu da bir seçenek olabilir (3).

2.1.7.4.1. Kalsiyum kanal blokerleri

Genellikle yüksek doz yerine raynaud fenomenindeki kullanımına benzer dozlarda kullanılır. Ancak etkinliği ile ilgili veriler çelişkilidir (3).

2.1.7.4.2. Prostaglandinler

Prostasiklinin egzersiz kapasitesini artırdığı ve kardiyopulmoner hemodinamiyi düzelttiği bilinmektedir. Bugün için intravenöz epoprostenolün şiddetli PAH'de ilk seçenek olduğu düşünülmektedir (3).

2.1.7.4.3. Endotelin reseptör antagonistleri:

Bu grupta en çok kullanılan ajan bosentandır. Yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 12-16 hafta tedavi alan hastaların dispne fonksiyonel sınıflarında ve hemodinamilerinde iyileşme olduğu saptanmıştır (84, 85).

2.1.7.4.4. Fosfodiesteraz inhibitörleri

Bu grubun en iyi bilinen ajanı sildenafil'dir. Sildenafil tedavisinin PAH'li hastalarda egzersiz kapasitesinde artışa ve hemodinamide ve altı dakika yürüme testinde düzelmeye neden olduğu bilinmektedir. İlacın oral ve intravenöz formları vardır (3).

2.1.7.4.5. Tirozin kinaz inhibitörleri

Son zamanlarda pulmoner hipertansiyonda vasküler remodellinge vasküler endotelial growth faktör ve PDGF gibi büyüme faktörlerinin sinyalizasyonundaki bozulmanın neden olduğu düşünülmektedir (86). Bu nedenle imatinibin (Bcr-Abl kinaz inhibitörü) Faz-2 çok merkezli çalışmada güvenlik ve tolerabilitesi değerlendirilmiş ve iyi tolere edildiği görülmüştür. Ayrıca pulmoner vasküler dirençte azalma ve kardiyak outputta artış saptanmıştır (87).

2.1.7.4.6. Antikoagölasyon

Antikoagölasyonun tedavideki yeri net değildir ve bazı yazarlara görede mevcut GİS bulguları olanlarda kanama riskini artırdığından kullanılmamalıdır (3).

2.1.7.5. İntertisiyel akciğer hastalığı tedavisi

Mevcut veriler İAH'nin erken alveolit evresinde tedavisi ile fibrozise gidişin azaltılabileceğini göstermektedir (88). Tedavide immünsüpresif ajanlar kullanılmaktadır. Semptomu olmayan ve SFT ve DLCO'su normal olanlarda tedavi verilip verilmeyeceği halen tartışmalı bir konudur. Bazı otörler alveolite ait tomografi bulgusu olanlarda fibrozise gidişi azaltmak için bir an önce immünsüpresif tedaviye başlanması gerektiğini iddia etmektedir. Bazılarına göre ise semptomatik ve solunum fonksiyon parametrelerinde bozukluk olanlara tedavi başlanmalıdır. İAH tedavisinde en çok tercih edilen ilaçlar; kortikosteroidler, siklofosfamid, azatioprin, mikofenolat mofetildir. İmatinib gelecek vadeden bir tedavi gibi durmaktadır. İleri vakalarda akciğer transplantasyonu da alternatifler arasındadır (3, 33).

2.1.7.5. 1. Siklofosfamid

Yapılan çift-kör çok merkezli bir çalışmada (skleroderma lung study) erken İAH olan, dispnesi olan ve aktif alveolit kanıtı olanlarda günlük oral siklofosfamid(2 mg/kg) tedavisi ile plasebo karşılaştırılmıştır. Oral siklofosfamidin ZVK'de küçük ama istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme sağladığı belirlenmiştir (88). Aylık verilen intravenöz siklofosfamitle ilgili de olumlu veriler mevcuttur (89).

2.1.7.5. 2. Azatioprin

Siklofosfamite göre daha az başarılı sonuçları olan azatioprinin daha çok siklofosfamid tedavisini tamamlamış hastalarda idame olarak kullanılması önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada azatioprin tedavisinin ZVK ve DLCO değerlerini stabilize edemediği tespit edilmiştir (90). Yapılan bir başka çalışmada ise altı ay boyunca intravenöz siklofosfamid tedavisini takiben on sekiz ay azatioprin verilmiş ve pulmoner fonksiyonlarda iyileşme sağlanmıştır (91).

2.1.7.5.3. Mikofenolat mofetil

Yapılan çeşitli çalışmalarda bir lenfosit proliferasyon inhibitörü olan mikofenolat mofetilin pulmoner fonksiyonların stabilizasyonunda ya da iyileşmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (92).

2.1.7.5.4. Kortikosteroidler

Çalışmalarda genel olarak kombine tedavilerde uygulanan kortikosteroidlerin renal kriz riskinden dolayı düşük dozları önerilmektedir.

2.1.8. PROGNOZ

Hem diffüz hem de sınırlı tipte genel mortalite hızı genel popülasyona göre 2-8 kat artmıştır. Diffüz hastalıkta en sık ölüm nedeni akciğer tutulumudur. Sınırlı hastalığa sahip olanlarda anti-Th/To antikör pozitifliği kötü prognozla ilişkilidir. SSK'de prognoz deri tutulumunun yaygınlığı ile korelasyon gösterir. Diffüz hastalıkta sınırlı hastalığa göre daha kötü yaşam kalitesi ve daha çok erken ölüm riski vardır. Pulmoner hipertansiyon, erkek cinsiyet, ileri yaş, akciğer, böbrek ve kalp tutulumu kötü prognoz göstergeleridir (34).

2.2. ENDOTELİN-1

Endotelinler bir peptid ailesidir ki endotelin-1, endotelin-2 ve endotelin-3 olmak üzere üç izoform bu ailede yer alır. Endotelinler çeşitli doku ve hücre tipleri tarafından üretilir ve dokuya spesifik ekspresyon paterni gösterirler (93). Endotelin-1 endotelial hücreler başta olmak üzere epitelyal hücreler, kemik iliği mast hücreleri, makrofajlar, polimorfonüveli lökositler, kardiyomyositler ve fibroblastlarda üretilmektedir. Endojen olarak üretilip vasküler tonusun devam ettirilmesinde görev yapar. ET-1 endojen potent vazokonstriktördür. Ayrıca vasküler duvar hücrelerinin proliferasyonu, fibrozis ve inflamasyonda da aracılık ettiği bilinmektedir (14). Ayrıca kardiyovasküler hemostaz, elektrolit dengesi ve solunum işinde görevleri vardır. ET-1'in ETA ve ETB olmak üzere iki reseptörü vardır. ETA reseptörleri vasküler düz kas hücrelerinde eksprese edilir ve vazokonstriksiyona aracılık eder. ETB reseptörleri ise temel olarak endotelial hücrelerde eksprese edilir ve vazodilatasyona aracılık eder (94). ET-1'in vasküler tonus, ekstraselüler matriks turnover ve hücre proliferasyonunun modülasyonunda görev

aldığı gösterilmiştir. Ayrıca ET-1 fibrozis patolojisinde anahtar rol oynamaktadır. ET-1'in proinflatuar, nötrofil göçünü uyaran, mast hücrelerini aktive eden ve monositlerden sitokin üretimini stimüle eden fonksiyonları olduğu bilinmektedir (95). Veriler göstermektedir ki ET-1 fibrozisi direkt olarak fibroblastlardaki ET-A ve ET-B reseptörlerine bağlanarak indükleyebildiği gibi bunu indirekt olarak TGF- beta gibi fibrojenik sitokinleri indükleyerek de yapabilir. İnsan akciğer fibroblastlarında endotelin -1 TGF-betayı arttırıp aktive ettiği gibi TGF-betada ET-1'i indüklemektedir (94). ET-1 SSk ve SSk'ye sekonder İAH'de en çok suçlanan mediyatörlerdendir.

2.3. TGF-beta-1

TGF-beta bilinen en potent profibrotik sitokindir. Makrofajlar, lenfositler gibi inflamatuvar hücrelerin yanı sıra fibroblastlar, epitelyal ve endotelyal hücreler, plateletler ve diğer hücre tipleri tarafından üretilmektedir (12). TGF betanın memelilerde üç izoformu bulunmaktadır ki bunlar TGF-beta-1, TGF-beta-2 ve TGF- beta-3'tür. TGF-betanın mezenkimal ve endotelyal hücreler gibi birçok hücrede eksprese olan birbiriyle etkileşim halinde iki tip reseptörü vardır. Bu reseptörler transmembran yerleşimli ve serin/tironin kinaz yapısındadır. TGF-betanın tip-1 kollojen, fibronektin, ve proteoglikanlarının ekspresyonlarını artırdığı gösterilmiştir (26). Ayrıca TGF-beta fibroblastların miyofibroblastlara transdiferansiyasyonu için en güçlü stimülatördür. ET-1'in TGF-betanın insan akciğer fibroblastlarındaki profibrotik fenotipi başlatma kabiliyetine katkıda bulunduğu iddia edilmektedir. TGF-betaya maruz bırakılan skleroderma akciğer fibroblastlarından TGF-beta salınıp tekrar uyarımın gerçekleştiği bu şekilde otonomik bir fibrozis fenotipi olduğu gösterilmiştir (12). Hücre kültürlerinde ET-1'in TGF-betayı artırdığı ve ET-1'in indüklediği epitelyal-mezenkimal dönüşümün TGF-beta-1 antikoru kullanımıyla azaldığı tespit edilmiştir (94). Çalışmalarda TGF-beta-2 ya da TGF-beta-3'ten ziyade TGF-beta 1 akciğer fibrozisi ile ilişkili bulunmuştur (12).

2.4. İNTERLÖKİN-6

İnterlökin-6 konak savunmasında önemli olan klasik bir proinflatuar sitokindir. İnterlökin-6 orijinal olarak bir B hücre diferansiyasyon faktörü olarak tanımlanmıştır. Ancak IL-6 immün cevap, hematopoez, akut faz cevabı ve inflamasyonun regülasyonu gibi multifonksiyonel bir sitokin olarak da bilinmektedir. IL-6 birçok hücre tipi

tarafından üretilir. Bu hücreler; T ve B lenfositler, makrofajlar, aktive monositler, mast hücreleri, nötrofiller, eozinofiller, fibroblastlar, kondrositler, adipositler, osteoblastlar ve endotelial hücrelerdir. IL-6 otoimmün hastalıklarda immün cevabın modifikasyonunda görev yapar (96). IL-6 MKP-1 ve VEGF up-regülasyonu ile fibroblastların ekstraselüler matriks üretimini ve doku metalloproteinaz-1 üretimini stimüle etmektedir (97).

2.5. TNF-alfa

TNF-alfa otoimmün inflammatuar hastalıkların patogeneğinde suçlanan en önemli proinflammatuar sitokinlerden biridir (12). TNF-alfa makrofajlar, CD4 ve CD8 T hücreleri, B lenfositler, natural killer hücreleri, nötrofiller, düz kas hücreleri, endotelial hücreler ve fibroblastlar gibi çok çeşitli hücreler tarafından üretilmektedir. SSk ile ilişkili pulmoner fibrozis gelişiminde inflamasyonun önemli rolü olduğu bilinmektedir. Deneysel fibrozis modelinde başlangıç fazında TNF-alfanın baskın proinflammatuar etkileri sonucunda inflammatuar hücrelerin aktive olduğu ve bu inflammatuar hücrelerin profibrotik mediatörlerle fibroblastları aktive ettiği iddia edilmektedir. Bu modele göre hastalığın ilerleyen evresinde aktive fibroblastlar ekstraselüler matriks miktarında artışa neden olarak fibroze neden olmaktadır (96). Fare akciğer fibroblastlarında TNF-alfanın TGF-beta-1 ekspresyonunu indüklediği ve bu sonuçtan da TNF-alfanın probibrotik etkisinin TGF-beta'yı uyararak gerçekleştiği iddia edilmiştir (98).

2.6. APELIN-36

Apelin, Tatemoto tarafından 1998 yılında izole edilmiştir. Apelin başlangıçta 77 aminoasitten oluşan prepropeptit olarak salgılanır ve daha sonra çeşitli aktif formlarına ayrılır. Aktif majör izoformlar apelin-13 ve 36'dır (99, 100). Apelin adipositler ve endotelial hücrelerde üretilip salınarak santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, akciğer, deri, adipoz doku ve endotelde bulunan reseptörü üzerinden biyolojik etkilerini gerçekleştirir (5). Apelinin kardiyovasküler sistemde özellikle kan basıncının regülasyonu, kan homeostazisi, anjiyogenez ve adipoz ve diğer endokrin dokularda endokrin fonksiyonları bulunmaktadır. Özellikle insülin direnci, obezite ve inflamasyon patogeneğinde etkili olabileceği söylenmektedir (7, 101). Apelin reseptörü ise 1993 yılında O'Dowd tarafından vazopressin reseptör subtipleri araştırılırken keşfedilmiştir ve APLNR olarak adlandırılmıştır (102). Apelin/APLNR sinyalizasyonu endotelial

hücrelerin proliferasyon ve migrasyonunu uyararak anjiyogenezi aktive etmektedir. Apelin/APLNR sisteminin engellendiği kurbağa embriyolarında intersegmental damarlarda kayıp ya da azalma meydana gelmiştir (6, 103). Diğer yandan apelinin insan hepatik stellat hücrelerinde profibrojenik genlerin indüksiyonuna aracılık ettiği tespit edilmiştir (95). Ayrıca apelin-fibrozis ilişkisi ile ilgili olarak yapılan bir çalışmada sirotik hastalarda serum apelin düzeyleri artmış bulunmuştur (7). Bu şekilde hem anjiyogenez hem de fibrojeniz sürecinde bozulmayla karakterize bir hastalık olan SSk patogeneğinde apelinin önemli rolü olabilir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı ve Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine Mart 2013 ile Mart 2014 tarihleri arasında başvuran ve 2013 ACR sınıflama kriterlerini karşılayan sistemik skleroz tanısı alan 25 hasta çalışmaya alındı. Dışlama kriterleri;

- SSk ile ilişkili İAH dışında başka bir akciğer hastalığı
- Pulmoner hipertansiyon
- Sigara içme
- Konjestif kalp yetmezliği
- Diyabetes mellitus
- Başka bir romatizmal hastalığa sahip olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya romatizmal ve sistemik hastalığı olmayan ve sigara içmeyen 14 sağlıklı kontrol alındı. Hasta ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verilerek yazılı ve sözel onamları alındı. Çalışma; Helsinki Bildirgesine göre yürütüldü, 07.08.2012 tarih, 2012/492 nolu etik kurul onayı alındı. Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından değerlendirildi ve desteklendi (Proje No: TTU-2013-4204).

Hastaların toraks muayenesini içeren ayrıntılı sistemik muayenesi yapıldı. Deri muayenesi ile Modifiye Rodnan skoru hesaplandı. Sistemik skleroz ve akciğer tutulumu ile ilgili standart bir form dolduruldu.

3.1. Laboratuvar değerlendirme

Laboratuvar alışmaları Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı bünyesinde biyokimya laboratuvarında gerçekleştirildi. Hastalardan bir gün önce saat 24:00'den sonra a kalmaları istendi ve sabah saat 8:00-9:00 arasında venöz kan örnekleri alındı. Hastalara rutin kan tetkikleri (tam kan sayımı, alanin transaminaz, aspartat transaminaz, alkalen fosfataz, kreatinin kinaz, albümin, ESH ve CRP) yapıldı. Ayrıca serum apelin-36, endotelin-1, TGF-beta-1, interlökin-6 ve TNF-alfa düzeylerine bakılması için fazladan 8 mililitre (ml) kadar düz biyokimya tüpüne ve 2 tane CBC tüpüne kan alındı. Sağlıklı kontrol grubundan ise serum apelin-36, endotelin-1, TGF-beta-1, interlökin-6 ve TNF-alfa düzeylerine bakılması için 8 ml kadar düz biyokimya tüpüne ve 2 tane CBC tüpüne kan alındı. Alınan kanlar değerlendirmeye kadar -81 derecede saklandı. TNF-alfa ve İL-6 DIA Source Immuno Assays S.A. marka ELISA kitiyle, ET-1 ve TGF-beta-1 Platinum ELISA kitiyle ve apelin-36 Elabscience marka Human AP36 ELISA kitiyle çalışıldı.

3.2. İAH'nin belirlenmesi

Sistemik sklerozda erken akciğer tutulumunu değerlendirmek amacıyla tüm hastalara düz akciğer grafisi ve yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi ektirildi. Ayrıca tüm hastalara difüzyon testini içeren solunum fonksiyon testleri yaptırıldı. YRBT'de interstisyel akciğer hastalığı olan hastalara ayrıca DTPA akciğer sintigrafisi ektirildi. Ayrıca sağlıklı kontrol grubuna da DTPA akciğer sintigrafisi ektirildi.

3.2. 1. YRBT

YRBT ekimi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'ndaki hep aynı cihazla yapıldı. Acquillion one isimli 320 detektörlü her rotasyonda 640 kesit alabilen 140 Kv (kilovolt) ve 100 mA (miliamper) 1 milimetre kesit kalınlığında 10 mm intervallerde akciğer apeksinden bazaline kadar yüksek rekonstrüksiyon algoritması uygulanarak çekim yapıldı. İnspirasyon sonunda prone pozisyonunda kontrastsız görüntüler elde olundu. YRBT ile elde olunan görüntüler deneyimli bir radyolog tarafından değerlendirildi. Değerlendirmeyi yapan radyoloğun hastaların klinik ve sintigrafik bilgileri ile SFT sonuçlarına kr olması sağlandı. Buzlu cam görünümü, plevral kenarlarda düzensizlik, subplevral çizgiler, interlobüler septum kalınlaşması, traksiyon bronęektazisi/bronęiyoektazisi ve bal peteği YRBT'de interstisyel akciğer

hastalığını düşündüren bulgular olarak kabul edildi. Sağ ve sol akciğer altı zona ayrıldı. Akciğer apeksi ile ana karina arası üst zon, ana karina ile inferior pulmoner ven kıvrımı arası orta zon ve pulmoner ven ile diyafram arası alt zon olarak kabul edildi. Ooi'nin geliştirdiği yaygınlık indeksinden uyarlanarak alveolit ve fibrozis yaygınlık indeksi oluşturuldu (104). Buzlu cam görünümü ile alveolit yaygınlık indeksi, plevral kenarlarda düzensizlik, septal ve subplevral çizgilenmeler, traksiyon bronşektazisi/bronşiyolektazisi ve bal peteği görünümü ile de fibrozis yaygınlık indeksi oluşturuldu. Her bir zon ayrı değerlendirildi. Her bir lezyonun o zondaki yaygınlığına göre skorlaması yapıldı. Lezyonun o zondaki yaygınlığı %1-25 arasında ise 1, %26-50 ise 2, %51-75 ise 3 ve %75'in üstünde ise 4 olarak skorlandı. Her bir lezyonun 6 zondaki skorlarının toplamı ile o lezyon için total skor oluşturuldu. Alveolit ve fibrozis yaygınlık indeksleri sağ, sol ve her iki akciğer ortalaması şeklinde ayrı ayrı hesaplandı. Ayrıca alveolit ve fibrozis yaygınlık indeksleri toplanarak sağ, sol ve her iki akciğer için total yaygınlık indeksi hesaplandı. Ayrıca Warrick'in geliştirdiği skorlama sisteminden uyarlanarak İAH şiddet skoru hesaplandı (105). Her bir zon ayrı değerlendirildi. Buzlu cam görünümü 1, plevral kenarlarda düzensizlik 2, septal ve subplevral çizgilenmeler 3, traksiyon bronşektazisi 4 ve bal peteği 5 olarak skorlandı. Her bir lezyonun skoru toplanarak o zon için total skor elde edildi. Daha sonra sağ akciğer için 3 zon, sol akciğer için 3 zon ve her iki akciğer için 6 zon skorlarının ortalaması hesaplandı. Son olarak yaygınlık ve şiddet skorunun toplanması ile total akciğer skoru elde edildi.

3.2.2. DTPA akciğer sintigrafisi

DTPA akciğer sintigrafisi çekimi Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'ndaki hep aynı cihazda yapıldı. 30 milicüri Tc-99m-DTPA inhalasyon yolu ile verilerek gama kamera altında 30 dakikalık dinamik imajlar alındı. Elde edilen görüntüler üzerinden her iki akciğer periferinde ilgi alanları alınarak zaman-aktivite eğrileri elde edildi. Elde edilen eğrilerden DTPA'nın birim zamanda akciğerlerden temizlenme hızı (alveolar-epitelyal permabilite, klirens hızı, kep değeri) hesaplandı. Bu değerlendirmeler deneyimli bir nükleer tıp uzmanı tarafından yapıldı.

3.2.3. SFT

Hastalara spirometri uygulaması deneyimli bir teknisyen tarafından bilgisayar destekli otomatik ölçüm yapan Vmax 30 c isimli Solunum Fonksiyon Testi cihazında

gerçekleştirildi. Spirometride zorlu vital kapasite, birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, ZEV1/ZVK ve diğer standart solunum fonksiyon parametrelerinin ölçümleri yapıldı. Yapılan tüm ölçümlerde değerler yaş, cinsiyet ve boya göre beklenen normal değerlerin yüzdesi (% predicted) olarak hesaplandı. Beklenen değerlere göre ZEV1/ZVK'nin %70 ve üzerinde ve ZVK ve/veya DLCO'nun %80'in altında olması restriktif akciğer hastalığı lehine değerlendirildi. ZVK'nin %50-80 arasında olması hafif, %30-50 arasında olması orta ve %30'un altında olması ağır restriksiyon kabul edildi. DLCO ve DLCO/VA'nın %60-80 arasında olması hafif, %40-60 arasında olması orta ve %40 altında olması ağır difüzyon kısıtlılığı olarak kabul edildi. Sonuçlar deneyimli bir göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirildi.

3.3. Hasta grupları

Hastalar diffüz-sınırlı ve akciğer tutulumu olan-olmayan şeklinde gruplara ayrıldı. Bu gruplar apelin-36, ET-1, TGF-beta-1, İL-6 ve TNF-alfa düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

3.4. İstatiksel analiz

Veriler IBM SPSS Statistics 22 istatistik paket programında değerlendirildi. Özet istatistik olarak birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama, standart sapma (SS), medyan, 25. ve 75. persentil değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlerin dağılımı Shapiro-Wilk normallik testi ile değerlendirildi. İki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren gruplar için bağımsız örneklerde t testi, normal dağılmayan gruplarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grup karşılaştırmalarında normal dağılan gruplar için Tek Yönlü Varyans Analizi, normal dağılmayan gruplar için Kruskal-Wallis analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırma testleri olarak Tukey HSD testi ve parametrik olmayan Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerin birbirleri arasındaki ilişkiye Spearman Korelasyon analizi ile bakıldı. Kategorik değişkenler Kikare testinin exact yöntemi ile karşılaştırıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza 2013 ACR kriterlerini karşılayan 25 hasta katıldı. Sistemik hastalığı ve akciğer hastalığı olmayan 14 kişi kontrol grubuna dahil edildi. 15 hasta (%60) diffüz, 10 hasta (%40) sınırlı deri tutulumuna sahipti. Hasta grubunun yaş ortalaması $43,16 \pm 11,53$, kontrol grubunun yaş ortalaması ise $43,85 \pm 7,19$ idi. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,839$). Diffüz SSk'li hasta grubunun yaş ortalaması $47,66 \pm 10,24$ iken sınırlı SSk'li hasta grubunun yaş ortalaması $36,40 \pm 10,33$ idi. Diffüz SSk'li hasta grubunun yaş ortalaması sınırlı gruba göre istatistiksel olarak daha yüksekti ($p=0,014$). Diffüz SSk'li hasta grubunun yaş ortalaması ile kontrol grubunun yaş ortalaması istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,518$). Sınırlı SSk'li hasta grubunun yaş ortalaması ile kontrol grubunun yaş ortalaması istatistiksel olarak farklı değildi ($p=0,142$). Hastaların 22'si (%88) erkek 3'ü (%12) kadındı. Kontrol grubu 12 kadın (%85) 2 erkekten (%15) oluşmaktaydı. Diffüz SSk'li grup 13 kadın (%86) 2 erkekten (%14) oluşmaktaydı. Sınırlı SSk'li grup 9 kadın (%90) 1 erkekten (%10) oluşmaktaydı. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel fark saptanmadı ($p>0,05$). Tablo-5'te hasta ve kontrol grubunun yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları gösterilmiştir.

Tablo 5. Hasta ve kontrol grubunun ortalama yaşları ve cinsiyet dağılımları

		Hastalar (n=25)			Kontrol (n=14)
		Diffüz (n=15)	Sınırlı (n=10)	Tüm hastalar (n=25)	
Yaş(Yıl) ¹		47,66 ±10,24	36,40 ±10,33	43,16 ±11,53	43,85 ± 7,19
Cinsiyet ²	Kadın	13 (%86)	9 (%90)	22 (%88)	12 (%85)
	Erkek	2 (%14)	1 (%10)	3 (12)	2 (%15)

¹ Yaş bakımından hasta-kontrol, diffüz-kontrol ve sınırlı-kontrol grupları arasında istatistiksel fark yoktur (hepsi için p> 0,05). Diffüz ile sınırlı grubun yaş ortalaması istatistiksel olarak farklıdır (p=0,014).

²Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında fark yoktur (p > 0,05).

Tomografik olarak 14 hastada (%56) akciğer tutulumu saptandı. Akciğer tutulumu olanların %86'sı (n=12) diffüz grupta %14'ü (n=2) sınırlı gruptaydı. Akciğer tutulumu olan grubun yaş ortalaması 46,36±10,56, akciğer tutulumu olmayan grubun yaş ortalaması 39,09±11,89 idi. Akciğer tutulumu olan ve olmayanlarda yaş ortalamaları istatistiksel olarak farklı değildi (p>0,05). Hem akciğer tutulumu olan hem de olmayanların yaş ortalaması ile kontrol grubunun yaş ortalaması istatistiksel olarak farksızdı (p>0,05). Akciğer tutulumu olan grup 13 kadın (%92) 1 erkekten (%8) oluşmaktaydı. Akciğer tutulumu olmayan grup 9 kadın (%81), 2 erkekten (%19) oluşmaktaydı. Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı (p>0,05). Tablo-6'da akciğer tutulumu olan ve olmayan grubun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı gösterilmiştir.

Tüm hastaların 18'inde (%72) solunum sistemi ile ilgili semptom vardı. Bu hastaların hepsinde ortak semptom eforla gelen dispneydi. Beş hastada ayrıca istirahat dispnesi de mevcuttu. Beş hastada öksürük vardı ki bu hastaların üçünde öksürükle beraber balgam şikayeti de vardı. Bir hastada çarpıntı şikayeti vardı. Tüm hastaların %88'inde (22 hasta) raynaud fenomeni ilk semptomdu. Diğer üç hastanın birinde artralji, birinde miyalji, birinde de nefes darlığı ilk semptomdu. Hastaların %84'ünde (21 hasta) hekime ilk başvuru şikayeti raynaud fenomeniydi. Hastaların %40'unda(n=10) dijital ülser

hikayesi vardı. Dijital ülser görülme oranı diffüz ve sınırlı grupta aynıydı. Tablo 7’de SSk’li hastalara ait temel klinik özellikler ve laboratuvar değerleri verilmiştir. 23 hastada (%92) ANA pozitifken 2 hastada negatifti. Anti-scl-70 pozitif hasta sayısı 14, anti-sentromer antikoru pozitif hasta sayısı ise 4 idi. Anti-scl-70 antikoru pozitif olanların hepsi diffüz gruptaydı. Diffüz grupta olup anti-Scl-70 antikoru negatif olan sadece bir hasta vardı. Yedi hastada romatoid faktör (RF) pozitifliği vardı.

Tablo 6. Akciğer tutulumu olan ve olmayan grubun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı

		Hastalar (n=25)		Kontrol
		Akciğer tutulumu olanlar (n=14)	Akciğer tutulumu olmayanlar (n=11)	
Yaş (Yıl) ¹		46,36±10,56	39,09±11,89	43,85 ± 7,19
Cinsiyet ²	Kadın	13 (%92)	9 (%81)	12 (%85)
	Erkek	1 (%8)	2 (%19)	2 (%15)

¹ Yaş ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktur (p>0,05).

² Cinsiyet dağılımı açısından gruplar arasında istatistiksel fark yoktur (p>0,05).

Tablo 7. Temel klinik ve laboratuvar verileri

	Diffüz (Ortalama±SS)	Sınırlı (Ortalama±SS)	Tüm hastalar (Ortalama±SS)
Hastalık süresi(ay)	89,20±95,68	27,80±18,16	64,64±82,45
Akciğer tutulum süresi(ay)	40,50±43,52	63,00±80,61	43,71±47,35
Rodnan deri skoru	22,26±8,46	12,60±4,50	17,48±8,52
Hemoglobin	13,20±1,47	12,76±0,92	13,00±1,27
Beyaz küre	6826±1875.54	7078±1817.49	6926. ±1818,39
ESH	19,7±10,54	15,4±14.19	18±12,04
CRP	6,6± 7,59	4,5 3.06	5,8±6,19

SS: Standart sapma

4.1. Profibrotik markırlar

Serum TGF-beta-1 düzeyleri hasta grubunda ($741,25 \pm 738,84$) kontrol grubuna ($506,21 \pm 318,96$) göre göreceli olarak daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca sınırlı grupta serum TGF-beta-1 düzeyleri ($904,79 \pm 897,19$) diffüz gruba göre ($632,22 \pm 621,68$) ve kontrol grubuna ($506,21 \pm 318,96$) göre ılımlı olarak daha yüksekti. Ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Serum TGF-beta-1 düzeyleri akciğer tutulumu olan ile kontrol, akciğer tutulumu olmayan ile kontrol ve akciğer tutulumu olan ile olmayan gruplar arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Apelin-36 açısından hasta ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı. Serum apelin-36 düzeyleri sınırlı grup ile kontrol, diffüz grup ile kontrol ve sınırlı grup ile diffüz grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Serum apelin-36 düzeyleri akciğer tutulumu olan ile kontrol, akciğer tutulumu olmayan ile kontrol ve akciğer tutulumu olan ile olmayan grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Tablo-8’de hasta ve kontrol grubunun serum TGF-beta-1 ve apelin-36 düzeyleri gösterilmiştir.

Hasta grubunda serum TNF-alfa düzeyleri $13,80$ pg/mL ($11,30-16,00$) iken kontrol grubunda $7,63$ ($6,16-10,27$) pg/mL idi. Hasta grubunun serum TNF-alfa düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı ($p= 0,001$). Hasta grubunda serum İL-6 seviyesi $24,29$ pg/mL ($17,20-53,64$) iken kontrol grubunda $15,18$ ($10,12-19,73$) pg/mL idi. Hasta grubunun serum İL-6 seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı ($p=0,007$). Serum ET-1 açısından hasta ile kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı. Serum ET-1 düzeyleri sınırlı grup ile kontrol, diffüz grup ile kontrol ve sınırlı grup ile diffüz grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Serum ET-1 düzeyleri akciğer tutulumu olan ile kontrol, akciğer tutulumu olmayan ile kontrol ve akciğer tutulumu olan ile olmayan grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Tablo-9’da hasta ve kontrol grubunun serum TNF-alfa, İL-6 ve ET-1 düzeyleri gösterilmiştir.

Serum TNF-alfa düzeyleri hem diffüz hem de sınırlı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptanırken diffüz ve sınırlı grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Serum İL-6 düzeyleri hem diffüz hem de sınırlı grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptanırken diffüz ve sınırlı grup arasında istatistiksel fark

saptanmadı. Tablo-10’da diffüz, sınırlı ve kontrol grubunun TNF-alfa ve İL-6 düzeyleri gösterilmiştir.

Serum TNF-alfa düzeyleri hem akciğer tutulumu olan hem de olmayan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekken, akciğer tutulumu olan ve olmayan grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. Serum İL-6 düzeyleri hem akciğer tutulumu olan hem de olmayan grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksekti. Akciğer tutulumu olan grubun serum İL-6 düzeyleri olmayan gruba göre göreceli olarak daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tablo-11’de akciğer tutulumu olan, olmayan ve kontrol grubunun TNF-alfa ve İL-6 düzeyleri gösterilmiştir.

Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun apelin-36 ve TGF-beta-1 düzeyleri

	Hasta (Ortalama ±SS)	Kontrol (Ortalama ±SS)	P
Apelin-36	2,07±1,22	2,47±1,31	0,354
TGF-beta-1	741,25±738,84	506,21±318,96	0,267

SS: Standart sapma

Tablo 9. Hasta ve kontrol grubunun ET-1, TNF-alfa ve İL-6 düzeyleri

	Hasta (M(Q1-Q3))	Kontrol (M(Q1-Q3))	P
ET-1	2,64 (1,07-6,22)	2,92 (1,20-5,07)	0,907
TNF-alfa	13,80 (11,30-16,00)	7,63 (6,16-10,27)	0,001
İL-6	24,29 (17,20-53,64)	15,18 (10,12-19,73)	0,007

M: Median (50. Persentil), Q1:25. Persentil, Q3:75. Persentil

Tablo 10. Diffüz, sınırlı ve kontrol grubunun TNF-alfa ve İL-6 düzeyleri

	Diffüz (M(Q1-Q3))	Sınırlı (M(Q1-Q3))	Kontrol
TNF-alfa¹	13,80 (11,74-16,44)	13,35 (11,00-16,00)	7,63 (6,16-10,27)
İL-6²	22,27 (14,17-54,66)	31,37 (18,22-51,61)	15,18 (10,12-19,73)

M: Median (50. Persentil), Q1:25. Persentil, Q3:75. Persentil

¹TNF-alfa düzeyleri diffüz-kontrol ve sınırlı-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak farklıdır (sırasıyla p=0,01 ve p=0,013). Diffüz ve sınırlı grup arasında istatistiksel fark yoktur (p=0,60).

²İL-6 düzeyleri diffüz-kontrol ve sınırlı-kontrol grupları arasında istatistiksel olarak farklıdır (sırasıyla p=0,014 ve p=0,001). Diffüz ve sınırlı grup arasında istatistiksel fark yoktur (p=0,60).

Tablo 11. Akciğer tutulumu olan, olmayan ve kontrol grubunun TNF-alfa ve İL-6 düzeyleri

	Akciğer tutulumu olanlar	Akciğer tutulumu olmayanlar	Kontrol
TNF-alfa (Ortalama±SS)¹	14,30±4,05	13,82±4,01	8,07±2,22
İL-6 (M(Q1-Q3))²	28,34 (20,75-55,16)	18,22 (16,19-48,58)	15,18(10,12-19,73)

SS: Standart sapma

M: Median (50. Persentil), Q1:25. Persentil, Q3:75. Persentil

¹TNF-alfa düzeyleri açısından akciğer tutulumu olan ve olmayan grup arasında istatistiksel fark yoktur (p=0,54). Akciğer tutulumu olan-kontrol ve akciğer tutulumu olmayan-kontrol grupları arasında istatistiksel fark vardır (sırasıyla p=0,01 ve p=0,02).

²İL-6 düzeyleri açısından akciğer tutulumu olan ve olmayan grup arasında istatistiksel fark yoktur (p=0,54). Akciğer tutulumu olan-kontrol ve akciğer tutulumu olmayan-kontrol grupları arasında istatistiksel fark vardır (sırasıyla p=0,001 ve p=0,02).

4.2. YRBT bulguları

Tüm hastaların 14'ünde (%56) tomografide interstisyel akciğer hastalığı tespit edildi. İAH olanların 12'si diffüz 2'si sınırlı deri tutulumuna sahipti. En sık saptanan anormallik tüm hastalarda gözlemlenen buzlu cam görünümü idi. Daha az sıklıkta saptanan diğer anormallikler septal ve subplevral çizigilenmeler, plevral kenar düzensizliği, traksiyon bronşiyolektazisi ve bal peteği idi. Sadece buzlu cam görünümü olup diğer lezyonların hiç birisi olmayan 2 hasta vardı. Tüm bulguların olduğu 4 hasta vardı ki sadece bu hastalarda bal peteği görünümü mevcuttu. Tablo-12'de YRBT'de saptadığımız lezyonlar ve görülme oranları gösterilmiştir. Tablo-13'te ise her iki akciğer tomografik skor ortalamaları verilmiştir. Şekil-3, 4 ve 5'te tomografide tespit ettiğimiz beş farklı lezyon gösterilmiştir.

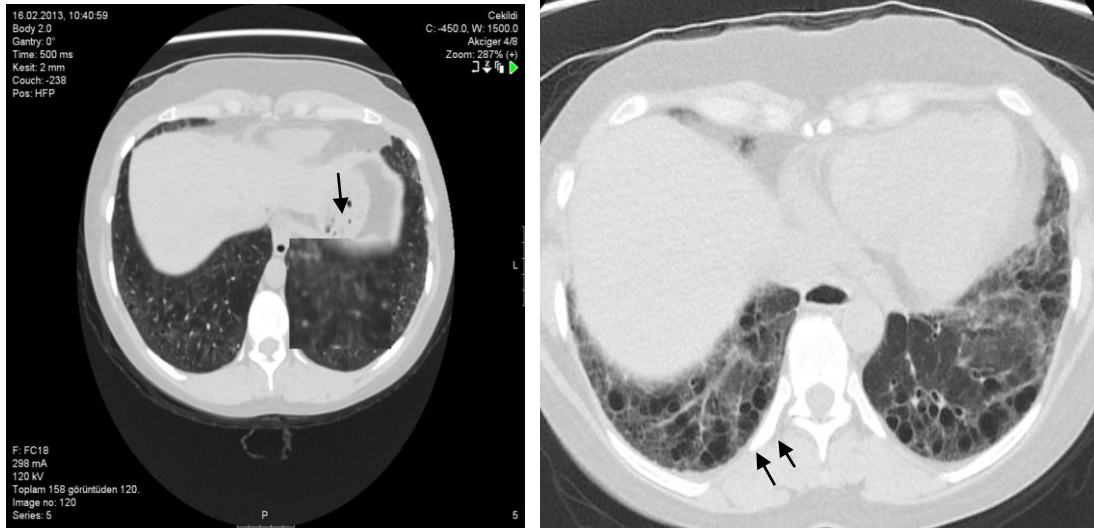
Tablo 12. YRBT bulguları ve görülme oranları

YRBT BULGULARI (n=14)	
Buzlu cam görünümü	14 (%100)
Septal ve subplevral çizigilenmeler	11 (%78)
Plevral kenarlarda düzensizlik	10 (%71)
Traksiyon bronşiyolektazisi	10 (%71)
Bal peteği	4 (%28)

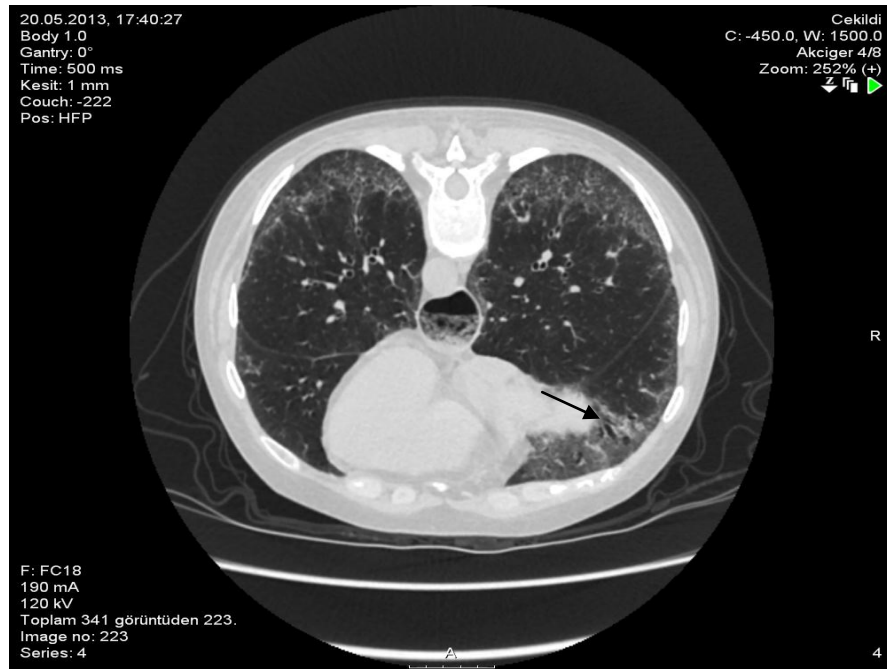
Tablo 13. Tomografik skorlar

	Ortalama ±SS
Alveolit yaygınlık indeksi	1,34±0.58
Fibrozis yaygınlık indeksi	2,79±2.66
Total yaygınlık indeksi	4,14±3,11
Şiddet skoru	5,44±3,61
Total akciğer skoru	9,58 ±6,58

SS:Standart sapma



Şekil 3. Solda magnifiye edilmiş buzlu cam görünümü ve septal/subplevral çizgilenmeler (siyah ok). Sağda plevral kenarlarda düzensizlik (siyah oklar).



Şekil 4. Traksiyon bronşiyolektazisi (siyah ok)



Şekil 5. Solda bal peteği görünümü (siyah ok başı). Sağda bal peteği görünümünün apikobazal gradiyenti görülmektedir.

4.3. Solunum fonksiyon parametreleri

Tomografide akciğer tutulumu olan 14 hastanın 7'sinde (%50) difüzyon kapasitesinde azalma saptandı. Bu hastaların 4'ünde (%28) aynı zamanda ZVK'de azalma vardı. Difüzyon kapasitesi normal olup ZVK anormalliği olan hasta yoktu. Difüzyon kapasitesinde azalma olanların dördünde hafif, ikisinde orta ve birinde ağır difüzyon kısıtlılığı vardı. Hafif-orta difüzyon kısıtlılığı olanların ortalama akciğer tutulum süresi 43 aydı. ZVK'de azalma saptanan hastaların hepsinde hafif restriksiyon saptandı.

DLCO'su düşük olanlarda normal olanlara göre her iki akciğer alveolit yaygınlık indeksi ortalaması, her iki akciğer total yaygınlık indeksi ortalaması, sol akciğer İAH şiddet skoru ve her iki akciğer total skor ortalaması istatistiksel olarak daha yüksek saptandı.

4.4. Tc-99m-DTPA akciğer sintigrafisi

Birim zamanda (dakika) akciğerlerden temizlenen DTPA miktarı (%) kep değeri olarak hesaplandı. Hastaların ortalama kep değeri $1,196 \pm 0,268$ idi. Hasta grubunda sağ ve sol akciğer ayrı ayrı hesaplandığında ise sağ akciğer kep değeri $1,185 \pm 0,307$, sol akciğer kep değeri $1,206 \pm 0,303$ idi. Kontrol grubunun ortalama kep değeri $0,809 \pm 0,259$ idi. Kontrol grubunun sağ akciğer kep değeri $0,892 \pm 0,336$, sol akciğer kep değeri

0,726±0,279 idi. Hasta grubunun sağ akciğer, sol akciğer ve her iki akciğer ortalama kep değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Tablo-14'te hasta ve kontrol grubunun sağ, sol ve her iki akciğer ortalama kep değerleri gösterilmiştir. Hasta grubundaki 13 kişinin her birinde sağ akciğer, sol akciğer ve her iki akciğer ortalama kep değeri kontrol grubunun sağ akciğer, sol akciğer ve her iki akciğer kep değeri ortalamasından daha yüksekti. Sadece 5 nolu hastada sağ akciğer kep değeri kontrol grubunun sağ akciğer kep değeri ortalamasına göre daha düşüktü. Ancak bu hastanın sol akciğer ve her iki akciğer ortalama kep değeri kontrol grubu ortalamalarına göre daha yüksekti.

Tablo 14. Hasta ve kontrol grubunun kep değerleri

	Kep değeri		P
	Hastalar (ortalama±SS)	Kontrol (ortalama±SS)	
Sağ akciğer	1,185±0,307	0,892±0,336	0,023
Sol akciğer	1,206±0,303	0,726±0,279	0,001
Akciğer ortalaması	1,196±0,268	0,809±0,259	0,001

SS: Standart sapma

Hastalar DLCO/VA'sı düşük ve normal olarak ikiye ayrıldığında düşük olanlarda sağ akciğer kep değeri normal olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı (p=0,033). Sol akciğer ve her iki akciğer ortalama kep değeri iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Tablo-15'de DLCO/VA'sı düşük ve normal olan grubun kep değerleri gösterilmiştir. DLCO'su düşük olanların sağ akciğer, sol akciğer ve her iki akciğer ortalama kep değeri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,001, p=0,001, p=0,001). DLCO'su normal olanların sağ akciğer, sol akciğer ve her iki akciğer ortalama kep değeri sağlıklı kontrollere göre istatistiksel olarak daha yüksekti (sırasıyla p=0,011, p=0,01, p=0,012) .

Tablo 15. DLCO/VA'sı düşük ve normal olan grubun kep değerleri

	Düşük DLCO (M(Q1-Q3))	Normal DLCO (M(Q1-Q3))	P
Sağ akciğer kep değeri	1,35 (1,00-1,77)	1,01 (0,88-1,17)	0,041
Sol akciğer kep değeri	1,12 (1,04-1,45)	1,172 (0,82-1,36)	0,482
Akciğer ortalaması	1,20 (1,175-1,43)	1,01 (0,865-1,265)	0,084

M: Median (50. Persentil), **Q1:**25. Persentil, **Q3:** 75. Persentil

4.5. Parametreler arası korelasyonlar

4.5.1. Tüm hastalarda korelasyonlar

Apelin-36 düzeyi ile rodnan deri skoru arasında pozitif korelasyon saptandı (ρ :+0,575, p =0,003). Hastalık süresi ile TGF-beta-1 düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı (ρ :+0,407, p =0,043). ET-1 düzeyi ile apelin-36 arasında pozitif korelasyon saptandı (ρ :+0,575, p =0,003). TNF-alfa düzeyi ile CRP arasında pozitif korelasyon saptandı (ρ :+0,478, p =0,016). Ayrıca İL-6 düzeyi ile CRP arasında pozitif korelasyon saptandı (ρ :+0,490, p =0,04). TNF-alfa düzeyi ile hastalık süresi arasında korelasyon saptanmadı. TGF-beta-1 düzeyi ile İL-6 arasında korelasyon saptanmadı. TGF-beta-1 düzeyi ile CRP ve ESH arasında korelasyon saptanmadı.

4.5.2. Akciğer tutulumu olan ve olmayanlarda korelasyonlar

Akciğer tutulumu olan grupta da apelin-36 ve ET-1 arasında pozitif korelasyon saptandı (ρ :+0,640, p =0,014). Ayrıca akciğer tutulumu olan grupta İL6 ile CRP arasındaki pozitif korelasyon devam etti (ρ :+0,646, p =0,013). Akciğer tutulumu olan grupta TNF-alfa ve CRP arasındaki pozitif korelasyon devam etti (ρ :+0,500, p =0,01). Akciğer tutulumu olan grupta TGF-beta-1 düzeyi ile İL-6 arasında pozitif korelasyon saptanırken (ρ :+0,561, p =0,037) bu ilişki akciğer tutulumu olmayan grupta saptanmadı. Akciğer tutulumu olan grupta TGF-beta-1 ile CRP arasında pozitif

korelasyon saptanırken ($\rho:+483$, $p=0,045$) bu ilişki akciğer tutulumu olmayan grupta saptanmadı. Ayrıca akciğer tutulumu olan grupta TGF-beta-1 düzeyi ile ESH arasında pozitif korelasyon saptanırken ($\rho:+0,618$, $p=0,019$) bu ilişki akciğer tutulumu olmayan grupta saptanmadı. TNF-alfa düzeyi ile akciğer tutulum süresi arasında pozitif korelasyon saptandı ($\rho:+0,725$, $p=0,003$). ET-1 düzeyi ile her iki akciğer kep değeri ortalaması ve sağ akciğer kep değeri arasında negatif korelasyon saptandı (sırasıyla; $\rho:-0,595$, $p=0,025$, $\rho:-0,598$, $p=0,024$). Ancak ET-1 düzeyi ve sol akciğer kep değeri arasında korelasyon saptanmadı.

4.5.3. Akciğer tutulum süresi ile YRBT skorları, DLCO ve sintigrafik parametrelerin korelasyonu

Her iki akciğer alveolit yaygınlık indeksi ortalaması ile akciğer tutulum süresi arasında korelasyon saptanmazken, her iki akciğer fibrozis yaygınlık indeksi ortalaması ile akciğer tutulum süresi arasında pozitif korelasyon saptandı ($\rho:+0,619$, $p=0,024$). Akciğer tutulum süresi ile her iki akciğer total yaygınlık indeksi ortalaması arasında pozitif korelasyon saptandı ($\rho:+0,604$, $p=0,022$). Akciğer tutulum süresi ile her iki akciğer şiddet skoru ortalaması arasında pozitif korelasyon saptandı ($\rho:+0,529$, $p=0,045$). Akciğer tutulum süresi ile her iki akciğer total skor ortalaması arasında pozitif korelasyon saptandı. Akciğer tutulum süresi ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptandı ($\rho:-0,612$, $p=0,02$). Kep değerleri ile akciğer tutulum süresi arasında korelasyon saptanmadı.

4.5.4. YRBT skorları ile DLCO arasındaki korelasyonlar

Her iki akciğer alveolit yaygınlık indeksi ortalaması ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptandı ($\rho:-,848$, $p <0,001$). Her iki akciğer fibrozis yaygınlık indeksi ortalaması ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptandı ($\rho:-0,609$, $p=0,027$). Ayrıca her iki akciğer total yaygınlık indeksi ortalaması ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptandı ($\rho:-0,731$, $p=0,003$). Her iki akciğer şiddet skoru ortalaması ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptandı ($\rho:-0,616$, $p=0,019$). Her iki akciğer total skor ortalaması ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptandı ($\rho:-0,650$, $p=0,011$).

4.5.5. Sintigrafik parametreler ile YRBT skorları ve DLCO arasındaki korelasyonlar

Her iki akciğer kep değeri ortalaması ile her iki akciğer alveolit yaygınlık indeksi ortalaması arasında pozitif korelasyon saptandı ($\rho:+0,646, p=0,013$). Ancak her iki akciğer kep değeri ortalaması ile her iki akciğer fibrozis yaygınlık indeksi ortalaması arasında korelasyon saptanmadı. Her iki akciğer kep değeri ortalaması ile her iki akciğer total yaygınlık indeksi ortalaması arasında korelasyon saptanmadı. Her iki akciğer kep değeri ortalaması ile her iki akciğer şiddet skoru ortalaması korele değildi. Her iki akciğer kep değeri ortalaması ile her iki akciğer total skor ortalaması arasında korelasyon saptanmadı. Her iki akciğer kep değeri ortalaması ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptandı ($\rho:-0,640, p=0,014$).

5. TARTIŞMA

YRBT SSk ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığının yaygınlığını ve şiddetini belirleyebilen noninvasiv altın standart yöntem olarak kabul edilmektedir (44). Özellikle erken interstisyel tutulumda çok duyarlıdır (106). Bu yüksek sensitivite çalışmamızla da desteklenmiştir. En sık saptanan radyolojik patern özellikle akciğer bazallerinde belirgin olmak üzere buzlu cam görünümünün daha belirgin olduğu ve interstisyel retiküler çizgilenmelerin de eşlik ettiği nonspesifik interstisyel pnömoni paternidir (107, 108).

Afeltra ve arkadaşları YRBT’de en sık saptanan anormalliklerin septal/subplevral çizgilenmeler ve buzlu cam görünümü olduğunu tespit etmişlerdir. İleri dönem İAH’de saptanan traksiyon bronşektazisi/bronşiyolektazisi ve bal peteği görünümünün ise daha nadir olduğunu gözlemlemişlerdir (109). Bizde bu çalışmaya benzer şekilde buzlu cam görünümünü (%100) ve septal/subplevral çizgilenmeleri (%78) SSk ile ilişkili İAH’ye en sık eşlik eden anormallikler olduğunu saptadık. Bal peteği görünümü hastalarda saptanan en nadir (%28) bulgu idi. Bal peteği akciğer görünümü olanlar uzun süreli akciğer tutulumu olan hastalardı. YRBT akciğer parankim anormalliklerini göstermenin yanı sıra aktif alveolit ile fibrozisi birçok hastada ayırtedebilir (110). YRBT’de belirlenen buzlu cam opasitelerinin alveolitle korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (111). Daha çok hastalığın erken döneminde saptanırlar. İlerlemiş hastalıkta ise traksiyon bronşektazi/bronşiyolektazisi ve bal peteği gibi yapısal ve fibrotik değişiklikler görülmektedir (112). Launay ve arkadaşları başlangıçta YRBT’leri anormal olan ve buzlu cam alanları olan hastalarda bu alanların büyük ölçüde balpeteği ve traksiyon bronşektazileri ile yer değiştirdiğini saptamışlardır. Buzlu cam opasitelerinin akciğer

fibrozisinde ilk basamak olduğunu ve bu aşamada bile tedavinin tartışılması gerektiğini ileri sürmüşlerdir (52). Bugün erken İAH'yi tespit etmek için SSk tanısı konar konmaz yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi ve DLCO'yu içeren solunum fonksiyon testlerinin yapılması neredeyse bir zorunluluk olarak görülmektedir (49, 113). Ancak YRBT iyonizan radyasyon maruziyetine neden olduğu için tekrarlayan çekimler önerilmemektedir (49). Solunum fonksiyon testleri İAH tanısını koymada önemli olduğu kadar hastalık şiddetini tespitinde de önemlidir (49, 113). SSk ile ilişkili İAH takibinde seri SFT uygulamaları ile akciğer tutulumunun iyileştiği ya da kötüleştiğine dair objektif delil sağlanabilmektedir. Tedavi etkinliğini kantitatif olarak SFT ile değerlendirmek mümkündür (114). Ayrıca prognoz hakkında da bilgi verebilmektedir. Sistemik skleroz hastalarında yapılan bir çalışmaya göre tanıdan hemen sonra yapılan SFT'si normal olan hastalarda büyük bir pulmoner fonksiyon bozukluğu gelişme riski oldukça düşüktü (65). Erken hastalık döneminde ZVK'de azalma saptanması son dönem İAH'ye ilerleme için en önemli risk faktörüdür (66). Ayrıca DLCO'da azalma olması mortalitenin önemli bir prediktörüdür (115). Wells ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre erken İAH döneminde hastaların yaklaşık %50'sinde SFT anormalliği saptanmaktadır. Üstelik bazı hastalarda asemptomatik SFT anormalliği olabilmekte ve İAH'ye öncülük etmektedir. Bu yüzden SFT'nin normal olması erken İAH'yi dışlamaz (116). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde İAH olanların %50'sinde herhangi bir SFT anormalliği saptanmıştır. Bu düşük orana önemli bir hasta yüzdesinin (%35) yeni tanı akciğer hastalığının olması neden olmuş olabilir.

DLCO hem İAH'de hem de PAH'de ilk bozulan solunum fonksiyon parametresidir (115). DLCO İAH'yi belirlemede ZVK'ye göre daha sensitif olmasına rağmen daha az spesifiktir. Çünkü hem pulmoner vasküler hastalık hem de İAH'de DLCO azalması olabilir. Özellikle hafif-orta DLCO azalması erken İAH'ye işaret edebilir (117). Bizim hastalarımızdan sadece bir hastada ağır difüzyon kısıtlılığı vardı. Ancak bu hasta hem fibrozis hem de inflamasyon indeksi yüksek, ZVK anormalliği olan ve akciğer tutulumu süresi dokuz yıl gibi geç dönem İAH'ye sahipti. Hafif-orta DLCO bozukluğu olan altı hastanın ortalama akciğer tutulum süresi 43 ay idi. Bu sonuç nispeten erken İAH olanlarda hafif-orta düzeyde bir DLCO anormalliği görüldüğü iddiasını (117) destekleyebilir. Ancak özellikle izole ağır DLCO düşüklüğünün pulmoner hipertansiyon açısından uyarıcı olması gerektiği söylenmektedir (117). Ayrıca DLCO'su düşük olan

yedi hastadan dördünde ZVK anormalliği saptanması da DLCO'nun özellikle erken İAH için ZVK'ye göre daha sensitif olduğunu desteklemiştir (112).

5.1. Tomografik skorlama

Sistemik skleroz ile ilişkili İAH'yi tomografik olarak skorlamada üç tane skorlama sistemi kullanılmaktadır. Bunlar; karşılaştırmalı, semikantitatif ve kantitatif skorlamalardır. Semikantitatif skorlamalarda İAH anormalliklerinin tipi ayrı ayrı değerlendirilebilmekte ve daha ayrıntılı bir skorlama yapılabilmektedir. Çalışmalarda genellikle semikantitatif skorlamalar kullanılmaktadır (118). Semikantitatif bir skorlama olan Warrick skorlama sisteminde hastalık şiddeti ve yaygınlığı ayrı ayrı hesaplanmaktadır. Hastalık şiddet skorlamasında; buzlu cam görünümü 1, plevral kenarlarda düzensizlik 2, septal/subplevral çizgilenmeler 3, bal peteği 4 ve subplevral kist 5 puan olarak hesaplanır. Tüm lezyonların olması ile maksimum şiddet indeksi 15'e ulaşır. Hastalık yaygınlık skorlamasında; bahsedilen 5 farklı lezyonun 1-3 akciğer segmentinde olması 1, 4-9 akciğer segmentinde olması 2 ve 9 segmentin üzerinde olması 3 puan olarak hesaplanır ki 5 farklı lezyonunda olması ile maksimum yaygınlık skoru 15'e ulaşır. Her iki skorun toplanması ile total akciğer skoru elde edilir (105). Biz Ooi'nin kullandığı semikantitatif yaygınlık indeksinden uyarlayarak alveolit ve fibrozis yaygınlık indeksleri oluşturduk (115). Ayrıca Warrick'in kullandığı şiddet skorundan uyarlayarak İAH şiddet skoru oluşturduk (116). Daha sonra bu iki skoru toplayarak yeni bir skorlama oluşturduk.

5.2. Tomografik skorlar ve solunum fonksiyon parametreleri arasındaki korelasyonlar

Biz çalışmamızda total akciğer skoru ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptadık. Bellia ve arkadaşları Warrick'in geliştirdiği semikantitatif tomografi skorlama sistemini kullanmışlardır. Ayrıca Warrick skorlama sisteminden uyarlanarak alveolit ve fibrozis yaygınlık indekslerini ayrı ayrı hesaplamışlardır. Buzlu cam görünümünün yaygınlığı alveolit indeksi olarak, plevral kenarlarda düzensizlik, septal ve subplevral çizgilenmeler ve bal peteği fibrozis indeksine dahil edilmiş. Total Warrick skoru ile total akciğer kapasitesi (TAK) ve DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptamışlardır (50). Ooi ve arkadaşları DLCO/VA ile total akciğer skoru arasında negatif korelasyon

saptamışlardır (104). Çalışmamızda DLCO/VA ile İAH şiddet skoru arasında negatif korelasyon saptadık. Bellia ve arkadaşları DLCO/VA ile İAH şiddet skoru arasında negatif korelasyon saptamışlardır (50). Ayrıca Bouros ve arkadaşları da İAH şiddet skoru ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptamışlardır (119). Çalışmamızda DLCO/VA ile İAH yaygınlık indeksi arasında negatif korelasyon saptadık. Bu sonuç Bellia ve Gatta'nın yaptığı çalışmaların sonuçları ile uyumluydu (50, 120). Üstelik biz DLCO/VA ile hem alveolit yaygınlık indeksi hem de fibrozis yaygınlık indeksi arasında negatif korelasyon saptadık. Bellia ve Gatta'nın yaptığı çalışmalarda DLCO/VA ile alveolit yaygınlık indeksi ve fibrozis yaygınlık indeksi negatif korele bulunmuştur (50, 120). Bizim sonuçlarımız DLCO/VA'nın tomografideki lezyonların hem şiddetini hem de yaygınlığını yansıttığını göstermiştir. Ayrıca gaz difüzyonunun hem alveolit hem de fibrozis evresinde bozulduğunu gösterebilir. Bu yüzden sonuçlarımız DLCO/VA'nın İAH'yi belirlemede sensitif bir yöntem olduğu bilgisini teyit edebilir (115, 117).

Çalışmamızda ZVK anormalliği olan sadece dört hasta olduğundan dolayı ZVK ile akciğer skorları arasındaki ilişkiyi belirleyemedik. Bellia yaptığı çalışmada TAK ile yaygınlık skoru arasında negatif korelasyon saptamıştır. Bu çalışmada TAK ile alveolit yaygınlık indeksi arasında korelasyon saptanmamış. Ancak TAK ile fibrozis yaygınlık indeksi arasında negatif korelasyon saptanmış. Araştırmacılar alveolit skoru ile akciğer volümleri arasında bir ilişkinin olmayıp DLCO/VA arasında korelasyon saptanmasının alveolitinin yeni başlayan aktif bir olay olup akciğer volümlerini etkilemediğini ancak bu inflamatuvar sürecin gaz difüzyonunda anormalliklere neden olduğu şeklinde açıklamışlardır (50). Ooi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada araştırmacılar buzlu cam görünümü ve buzlu cam görünümü ile retikülasyonların miks olmasını inflamatuvar indekse dahil etmişlerdir. Sadece retikülasyon ve retikülasyonla beraber bal peteği görünümünü fibrozis indeksine dahil etmişlerdir. İnflamatuvar indeksle DLCO/VA arasında ve fibrozis indeksi ile ZVK arasında negatif korelasyon saptamışlardır (104). Jonathan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada fibrozis yaygınlık indeksi ile ZVK arasında negatif korelasyon saptanmıştır (121).

5.3. Akciğer tutulum süresi ile DLCO ve YRBT skorları arasındaki korelasyonlar

Biz çalışmamızda akciğer tutulum süresi ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptadık. Bu da DLCO/VA'nın akciğer tutulum süresi uzadıkça progresif düşüşünü göstermektedir. Ayrıca fibrozis yaygınlık indeksi ile akciğer tutulum süresi arasında negatif korelasyon saptadık. Ancak alveolit yaygınlık indeksi ile akciğer tutulum süresi arasında korelasyon saptayamadık. Bu sonuç akciğer tutulum süresi uzadıkça erken alveolit döneminden kalıcı fibrotik değişikliklerin akciğer genelinde görüldüğü son dönem akciğer hastalığına geçildiğini gösterebilir.

Sonuç olarak hem DLCO/VA hemde ZVK SSk ile ilişkili İAH'de değerli fonksiyonel metodlardır. Ancak DLCO/VA ZVK'ye göre tomografik skorlarla daha iyi korelasyon göstermektedir. Dahası DLCO/VA erken alveolit dönemindeki hastaları tespit etmede daha güvenilirdir. Ancak İAH'ye spesifitesi ZVK kadar iyi değildir. İAH tanısında tomografi ile birlikte DLCO ve ZVK mutlaka yaptırılmalıdır. Hastaların takiplerinde de bu iki parametre beraber kullanılmalıdır.

5.4. Tc-99m-DTPA akciğer sintigrafisi

Tc-99m-DTPA akciğer klirensinin ölçümü ile alveolo-kapiller membran permabilitesinin saptanması birçok diffüz interstisyel akciğer hastalığının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. DTPA akciğer sintigrafisi noninvasiv ve düşük radyasyon maruziyeti oluşturan bir tekniktir (21).

SSk ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığında erken alveolar epitelyal hasarın ve buna bağla gelişen belirgin alveolitin (akut alveolit evresi) olduğu bir evre vardır. Bu evrede yeterli tedavi edilmeyenlerde veya bazı hastalarda tedaviye rağmen geri dönüşümsüz pulmoner fibrozis geliştiği bilinmektedir (20, 44). Pulmoner epitelyal hücrelerde ve endotelyal hücrelerdeki hasar İAH patogenezinde esas role sahip gibi durmaktadır (20). Çünkü İAH'nin alveolar epitelyal hücreler ve endotelyal hücre hasarı ile başlatıldığı düşünülmektedir (22). Fibrozan alveolitte DTPA klirens hızındaki artışın nedeni tam olarak bilinmemektedir. İnterstisyel inflamasyon ve/veya fibrozise bağlı alveolar epitelyal hücrelerde mekanik gerginlik oluşmakta ve interselüler bağlantılar açılmaktadır. Bunun sonucunda DTPA'nın alveolden kana geçişinin (temizlenme hızı,

klirensi) hızlandığı düşünülmektedir (57, 58). Bu yüzden Tc-99m-DTPA akciğer klirensinin ölçülmesi ile erken İAH tanısının teyit edilebileceğini düşünerek çalışmamızı planladık. Bizim çalışmamızda tomografide İAH olan tüm hastaların kep değeri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Bu sonuç DTPA akciğer sintigrafisinin SSk ile ilişkili İAH'yi belirlemede yüksek duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir. SSk ile ilişkili İAH tanısında Tc-99m-DTPA akciğer sintigrafisinin yeri ile ilgili yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Erken akciğer tutulumunda DTPA akciğer sintigrafisini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada asemptomatik ve akciğer grafisi normal olan hastaların yaklaşık yarısında artmış DTPA klirens hızı saptanmıştır. Artmış klirensi olanların hepsinde tomografide anormallik saptanmıştır (122). Bu da asemptomatik ve akciğer grafisi normal olanlarda DTPA akciğer sintigrafisi ile bazal bir değerlendirme yapmanın İAH açısından önemli olabileceğini düşündürmüştür. Erken İAH'de de pulmoner vasküler hastalıkta da izole difüzyon kısıtlılığı olabilmektedir. Takiplerinde izole DLCO düşüklüğü saptanan hastalarda bu durumun erken İAH'ye mi yoksa pulmoner hipertansiyona mı bağlı olduğu önemli bir sorundur (64). Kon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada İAH olanlarda DTPA klirensi yarılanma zamanı hem sağlıklı kontrol grubuna göre hem de pulmoner vasküler hastalığı olanlara göre daha düşük saptanmıştır. Ayrıca kontrol grubu ile pulmoner vasküler grup değerleri benzer bulunmuştur. Araştırmacılar pulmoner vasküler hastalığı olanlarda DTPA klirens zamanının normal olması nedeniyle bu yöntemle fibrozan alveolitle pulmoner vasküler hastalık ayırımını yapılabileceğini iddia etmişlerdir (123). İzole DLCO düşüklüğü saptanan hastalara DTPA akciğer sintigrafisi çektilmesi faydalı olabilir. Eğer kep değeri artmışsa tomografi ile bu durumun teyit edilmesi, kep değeri normal ise pulmoner hipertansiyona yönelik ileri tetkikler yapılması pratik bir yaklaşım olabilir. Böylece erken İAH olanların bazal kep değeri elde edilerek bu değerlerin sonraki takiplerde kullanılması da mümkün olacaktır.

Biz çalışmamızda kep değeri ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptadık. Ayrıca hastalar DLCO'su düşük ve normal olarak ikiye ayrıldığında düşük olanlarda sağ akciğer kep değeri normal olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Ancak sol akciğer ve her iki akciğer ortalama kep değeri iki grup arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Bizim sonuçlarımız özellikle erken İAH'de sensitif bir yöntem olan DLCO ile DTPA akciğer sintigrafisinin beraber değerlendirilmesinin uygun

olacağını gösterebilir. Harrison ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DTPA klirens hızı ile DLCO negatif korele bulunmuştur (122). Nakano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada kep değerleri ile DLCO değerleri arasında korelasyon tespit edilmiştir (121). Volpinari ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar bronkoalveolar lavajda aktif alveoliti olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrılarak DTPA akciğer klirensi açısından karşılaştırılmıştır. Aktif alveoliti olanlarda olmayanlara göre DTPA klirensi daha hızlı olduğu saptanmıştır (124). Çalışmamızda sintigrafik parametreler ile tomografik skorlar arasındaki ilişkiyi inceledik. Biz Volpinari'nin yaptığı çalışma ile uyumlu olarak çalışmamızda kep değeri ile alveolit yaygınlık indeksi arasında pozitif korelasyon saptadık. Ancak kep değeri ile akciğer fibrozis yaygınlık indeksi, İAH şiddet skoru ve akciğer tutulum süreleri arasında korelasyon saptayamadık. Bu sonuçlar DTPA sintigrafisi parametrelerinin esasen akut ve aktif inflamasyon sürecinden etkilendiğini, kronik fibrozis sürecinden ve hastalık şiddetinden etkilenmediğini gösterebilir. Bizim sonuçlarımız İAH olan hastalarda yeni ortaya çıkan (akut alveolit evresi) ve akciğerde yayılan alveoliti tespit etmede DTPA akciğer sintigrafisinin duyarlı bir yöntem önemli olduğunu gösterebilir. Tatenno ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tedavi ile tomografi bulgularından bağımsız olarak dört hastada DTPA klirensi anormalliğinde düzelme saptanmıştır (125). Diğer taraftan Nakano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sistemik sklerozlu hastaların kep değeri sağlıklı kontrollere göre artmış bulunurken tomografisi ve DLCO'su normal olan bazı hastalarda kep değeri yüksek bulunmuştur. Ayrıca kep değerleri ile tomografideki interstisyel lezyonların yaygınlığı korele bulunmuştur (126). Bu çalışma kep değerleri ile tomografik skorların ilişkisini araştıran literatürdeki tek çalışmadır. Ancak bu çalışmada interstisyel lezyonlarla neyin kastedildiği belirtilmemiştir. Çalışmamız bu çalışmadan farklı olarak sintigrafik parametrelerle ayrıntılı bir tomografik skorldama sisteminin ilişkisini ortaya koymuştur. Yapılan başka bir çalışmada semptomu olmayan ve akciğer grafisi normal olan on altı hasta çalışmaya alınmış ve altı hastada artmış klirens saptanmıştır. Bu altı hastadan beşine tomografi çektirilmiş ve hepsinde erken interstisyel akciğer hastalığı bulguları saptanmış (21). Bu çalışmaların ve bizim çalışmamızın sonucunda tomografi referans alındığında DTPA klirens hızının İAH'yı belirlemede sensitivitesi yüksek bulunmuştur. Ancak çalışmalarda YRBT normalken DTPA klirens değişikliğinin olması ve YRBT bulgularında değişiklik olmadan klirens değişikliğinin olması bu yöntemin

tomografiden bağımsız bir veri sağlaması ya da spesifitesinin düşük olması nedeniyle olmuş olabilir.

Sistemik sklerozla ilişkili İAH takibinde DTPA akciğer sintigrafisinin yerini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ayrıca DTPA akciğer sintigrafisinin SSk ile ilişkili İAH'de prognostik değerini araştıran çalışma da bulunmamaktadır. Ancak Wells ve arkadaşları olağan intertisiyel pnömonide DTPA klirensinin prognostik değerini araştırmışlardır. Normal klirensin iyi prognozla ilişkili olduğu tespit edilmiştir (57). Ayrıca Mogulkoc ve arkadaşları DTPA klirensinin survivalı tahmin ettirebileceğini söylemişlerdir (127). Belki gelecekte prospektif çalışmalarla biyopsi ve tomografideki lezyonların şiddet ve yaygınlığı ile DTPA akciğer sintigrafisinin korelasyonu gösterilebilecektir. Böylece YRBT ile akciğer tutulumu saptanan SSk'li hastalarda birlikte DTPA akciğer sintigrafisi yapılarak takiplerin DTPA akciğer sintigrafisi ile yapılması mümkün olacaktır. Ayrıca yapılacak prospektif çalışmalarla bazal kep değerinin prognostik değeri sözü geçen metodoloji ile teyit edilirse İAH riski düşük olan, solunum fonksiyon testleri normal olan ve klinik olarak İAH düşünülmeyen veya tomografi ile radyasyon vermenin sakıncalı olduğu durumlarda DTPA akciğer sintigrafisi ile bazal bir değerlendirme yaparak İAH hakkında bir ön fikir sağlanabilir. Bu durumlarda DTPA akciğer sintigrafisi tomografiye belki bir alternatif olabilir. Bazal kep değeri normal olanlarda takibin daha seyrek, normalin üst sınırında olanlarda daha sıkı, anormal olanlarda lezyon karakteristikleri ve yaygınlığı açısından tomografik inceleme önerilebilir. DTPA akciğer sintigrafisinde akciğerlerin maruz olduğu radyasyon dozu ise 65 mrad'dır. Rutin akciğer tomografisi ile akciğerlerin aldığı radyasyon dozu 500 mrad olarak bildirilmektedir (59). Bu nedenle sistemik sklerozla ilişkili İAH tanı ve takibinde DTPA akciğer sintigrafisinin yerinin araştırılmasının büyük önem taşıdığını düşünüyoruz.

5.5. Profibrotik markırlar

Apelin, adipositler ve endotelial hücrelerde üretilip birçok doku ve organda bulunan APLNR reseptörü üzerinden biyolojik etkilerini gerçekleştirir. Birçok veriye göre apelin/APLNR sinyalizasyonu her doku ve sistemde farklı etkiler göstermektedir. Apelin/APLNR sinyalizasyonu endotelial hücrelerin proliferasyonu ve migrasyonunu uyarak anjiyogenezi aktive etmektedir (6, 7). Apelin/APLNR sisteminin engellendiği

kurbağa embriyolarında intersegmental damarlarda kayıp ya da azalma meydana gelmiştir (7). Ayrıca özellikle karaciğer fibrozisinde inflamasyon ve fibrosis sürecini başlatıp devam ettirmede önemli rolü olabileceği iddia edilmektedir (7, 128). Biz çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında serum apelin-36 düzeyi açısından fark saptamadık. Apelin-36 düzeyleri ile akciğer tutulumu arasında ilişki saptayamadık. Sistemik sklerozda serum apelin-36 düzeyleri ile ilgili literatürde sadece bir çalışma mevcuttur. Aozasa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada çalışmamıza benzer şekilde hasta ve kontrol grubunda serum apelin-36 düzeyi benzer bulunmuştur. Hastalar hastalık süresi açısından üç gruba ayrılmıştır. Hastalık süresi kısa olanlarda orta dönem hastalığı olanlara göre apelin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Sistemik sklerozda erken dönemde görülen raynaud fenomeni, tırnak yatağı kapiller değişiklikleri ve endotelyal hücrelerin aktivasyonu deri fibrozisine öncülük etmektedir. Bu nedenle apelinin hastalığın erken döneminde bozulmuş anjiyogenez süreci ile ilişkili olabileceği iddia edilmiş. Ayrıca geç hastalık döneminde olan grupta serum apelin düzeyleri yüksek olanların normal apelin düzeyleri olanlara göre ciddi vasküler tutulum (PAH, renal kriz, dijital ülser) prevalansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu nedenle de apelinin proliferatif vaskülopati gelişimi ile ilişkili olabileceğini söylemişlerdir. Apelin düzeyi yüksek grubun azalmış DLCO prevalansı normal gruba göre daha yüksek bulunmuş ancak bu fark istatistiksel anlamlılığa yetmemiştir. Ayrıca DLCO'sunda azalma olanlarda normal olanlara göre apelin-36 düzeyleri istatistiksel olarak daha yüksek saptanmıştır (5). Apelin inflamatuvar hastalıklardan TNF-alfa antagonisti alan ankilozan spondilitli hastalarda incelenmiştir. Apelin düzeyinin tek doz infliksimab sonrası azaldığı ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlenmiştir. Tip-2 diyabeti olan obezlerde yapılan bir çalışmada inflamasyon belirteçleri ve TNF-alfa düzeyi ile apelinin pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Ayrıca antioksidan (lipoik asit) tedavi sonrasında apelin ve TNF-alfa düzeyinde anlamlı azalma olmuştur. Sonuç olarak apelinin oksidatif stres ve inflamasyon patogeneğinde önemli olabileceği iddia edilmiştir (129). Yapılan başka bir çalışmada ise proinflamatuvar TNF-alfanın adipoz dokuda apelin ekspresyonunu artırdığı tespit edilmiştir (101). Bu çalışmalar sonucunda apelinin inflamasyonda aracı bir molekül olduğu iddia edilebilir.

Apelin-fibrosis ilişkisi ile ilgili yapılan bir çalışmada apelin insan hepatik hücrelerinde tip-1 kollojen ve platelet derive growth faktör reseptörü (PDGFR beta) sentezini

artırmıştır. Endotelin-1 ise bu hücrelerde apelin ekspresyonunu artırmıştır. Aynı zamanda ET-1 de tip-1 kollojen ve PDGFR beta ekspresyonunu stimüle etmiştir. ET-1'in bu stimülasyonunun apelin reseptör antagonisti kullanıldığında azaldığı görülmüştür. Ayrıca ET-1 antogonisti ile apelin, tip-1 kollajen ve PDGFR beta sentezinin azaldığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak yazarlar ET-1 gibi bir tetikleyici ile apelinin insan hepatik hücrelerinde profibrotik genlerin indüksiyonuna aracılık ettiğini söylemişlerdir (130). Serum apelin düzeyleri kronik hepatit C hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (7). Yapılan bir başka çalışmada ise apelin proteini ve geninin sirotik karaciğerde normal karaciğere göre daha fazla eksprese edildiği ve sirotik süreç ilerledikçe ekspresyonun daha da arttığı saptanmıştır. Bu çalışmada özellikle son dönem sirozda apelinin proliferatif olmuş arteriyel kapillerlerde güçlü bir şekilde eksprese edildiği belirlenmiştir. Buradanda apelinin sirozda arteriyel kapillerlerin proliferasyonundan sorumlu olabileceği iddia edilmiş (8). Biz çalışmamızda apelin-36 ile ET-1 arasında pozitif korelasyon saptadık. Ayrıca apelin-36 ile rodnan skoru arasında pozitif korelasyon saptadık. Belkide karaciğer fibrozisindeki benzer şekilde sistemik skleroz fibrozis sürecinde ET-1 apelin-36'ya aracı olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmaların sonucunda inflamasyon, bozulmuş anjiyogenez ve fibrozisle karakterize SSk'de apelinin önemli rolü olabilir (5). Ancak belki hasta sayımızın azlığından dolayı belkide apelinin hastalığın değişik dönemlerinde farklı düzeyleri olabileceğinden dolayı tüm hastalarla kontrol grubu arasında fark saptamadık. Az hasta sayısı nedeniyle hastaları değişik dönemlere ayıramadık. Sistemik skleroz-apelin ilişkisini araştıran ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

İnterlökin-6 başta T ve B lenfositler, monositler, endotelial hücreler ve fibroblastlar olmak üzere birçok hücrede üretilir. İL-6, T ve B lenfosit farklılaşması ve çoğalmasını uyarak T lenfosit aktivasyonunu ve B hücrelerinden otoantikor yapımını indüklemeye ve fibroblast davranışını düzenleme görevleri olan multifonksiyonel bir sitokindir (9, 10). Ayrıca akut faz protein cevabını uyarır (10). Her ne kadar SSk'de İL-6'nın rolü net bilinmese de birçok çalışmada İL-6 ile ilgili anormallikler saptanmıştır. Biz İL-6 düzeylerini sistemik skleroz hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Yapılan çalışmalarda sistemik skleroz fibroblastlarından aşırı İL-6 üretimi saptanmıştır

(131, 132). Daha önceden yapılan çalışmaların sonucunda IL-6'nın fibroblastlardan ekstraselüler matriks protein sentezini indüklediği bilinmektedir (133, 134). Deneysel bir çalışmada IL-6 antikoru ile sistemik skleroz fibroblastlarından prokollojen üretimi inhibe edilmiştir (135). İmmünohistokimyasal çalışmalarda sklerodermalı deride endotelial hücrelerde ve fibroblastlarda IL-6 overekspresyonu saptanmıştır. Özellikle geç hastalık döneminde bu overekspresyonun daha belirgin olduğu saptanmıştır (136). Başka bir çalışmada serum IL-6 seviyeleri diffüz hastalığı olanlarda sınırlı hastalığı olanlara ve kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada IL-6 seviyeleri ile total deri skoru pozitif korelasyon göstermiştir (137). Yine başka bir çalışmada SSk'li hastalarda serum IL-6 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada serum IL-6 düzeyleri deri skoru ile pozitif korelasyon göstermiştir (138). Bu çalışmaları baz alarak literatürde iki hastaya interlökin-6 antagonisti olan tocilizumab verilmiş ve klinikte ve deri skorlarında iyileşme sağlanmıştır (139). IL-6'dan yoksun farelerde kutanöz yara iyileşmesinde gecikme ve kollojen depolanmasında azalma olduğu gözlemlenmiştir (140). Tüm bu çalışmalar SSk'nin kardinal bulgusu olan fibrozis patogeneğinde IL-6'nın rolü olduğunu düşündürmektedir. Yapılan hemen tüm çalışmalarda IL-6 düzeylerinin yüksek bulunması ve sistemik skleroz patogeneğinde sorumlu tutulan hücrelerin fonksiyonlarını düzenlemesi nedeniyle IL-6 sistemik skleroz immünopatogeneğinde anahtar sitokin olabilir (137, 141, 142). Çalışmamızda akciğer tutulumu olanlarda serum IL-6 düzeyleri olmayanlara göre göreceli olarak daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Biz IL-6 ile tomografik skorlar ve DLCO arasında korelasyon saptayamadık. Bu sonuç akciğer tutulumu olan hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir. Sistemik skleroz hastalarının periferik kan mononükleer hücre kültürlerinde IL-6 ve çözünür IL-6 reseptörü (IL-6R) düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada IL-6R düzeyleri ile pulmoner fibrozisin şiddeti pozitif korelasyon göstermiştir. IL-6R düzeyleri yüksek olanlarda normal olanlara göre vital kapasitede azalma daha sık gözlemlenmiştir. Ayrıca IL-6R düzeyleri ile hem vital kapasite hem de DLCO negatif korele bulunmuştur (143). Aynı araştırmacıların yaptığı başka bir çalışmada serum çözünür IL-6 reseptörü (IL-6R) düzeyleri ile pulmoner fibrozis arasında ilişki saptanamamış. Ancak bu çalışmada IL-6 düzeyleri ile vital kapasite negatif korele bulunmuştur (144). Bu nedenle araştırmacılar periferik kan mononükleer hücrelerinden lokal IL-6R üretiminin pulmoner fibrozisle ilişkili olabileceğini söylemişlerdir (143). Crestani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akciğer

tutulumu olan SSk'li hastaların hem periferik monositlerinde hem de alveolar makrofajlarında bazal İL-6 sekresyonu artmış bulunmuştur (145). Çeşitli sitokinlerin sistemik skleroz klinik manifestasyonları ile ilişkisini araştıran bir çalışmada İL-6 düzeyleri İAH olanlarda olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada İAH yaygınlık ve şiddeti ile İL-6 arasında bir ilişki olup olmadığı belirtilmemiştir (142). De Santis ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada alveolit skoru ile İL-6 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada bronkoalveolar lavaja göre alveoliti olanlarda İL-6 düzeyleri olmayanlara göre daha yüksek saptanmıştır (146). Birçok çalışmada sistemik sklerozlu hastaların deri, serum ve bronkoalveolar lavaj sıvılarında artmış İL-6 düzeylerinin saptanması İL-6'nın inflamasyonu uyararak fibrozis gelişimine katkıda bulunabileceğini akla getirmektedir. Belki de B hücrelerinden otoantikor üretimini uyararak bunu gerçekleştirmektedir (26). Bizim çalışmamızda CRP ile İL-6 arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuç İL-6'nın CRP'nin karaciğerde üretimini artırdığı bilgisini teyit etmiştir (147). HS-CRP (high-sensitif-CRP) ile İL-6'nın korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Buradan da araştırmacılar rutin pratikte bakılan HS-CRP'nin İL-6'yı yansıttığı kabul edilerek İL-6 yerine çalışmalarda kullanılabileceği sonucuna varmışlardır (148). Hasegawa ve arkadaşları hem ESH hem de CRP ile İL-6 arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (144). CRP ile İL-6 arasında saptadığımız pozitif korelasyon sistemik sklerozdaki sistemik inflamasyonda İL-6'nın önemli rolü olduğunu gösterebilir.

TNF-alfa en önemli proinflamatuvar sitokinlerdendir (96). Biz çalışmamızda serum TNF-alfa düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık. Yapılan bir çalışmada da TNF-alfa SSk'li hastalarda kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır. Ancak TNF-alfa düzeyleri akciğer tutulumu ile ilişkili bulunmamıştır (142). Pehlivan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada SSk'li hastalarda TNF-alfa düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. Ancak TNF-alfa ile akciğer dahil herhangi bir iç organ tutulumu arasında ilişki saptamamışlardır (149). Bizde bu çalışmalara benzer şekilde akciğer tutulumu olan ve olmayan grupta serum TNF-alfa düzeylerini benzer bulduk. Ayrıca serum TNF-alfa düzeyleri ile tomografik skorlar ya da difüzyon kapasitesi arasında ilişki saptamadık. Bu sonuç TNF-alfanın genel sistemik skleroz patogeneğinde etkili olduğunu gösterebileceği gibi akciğer tutulumunda lokal TNF-alfa üretiminin etkili olabileceğini de gösterebilir. Ayrıca hasta sayısının azlığı da bir etken olabilir.

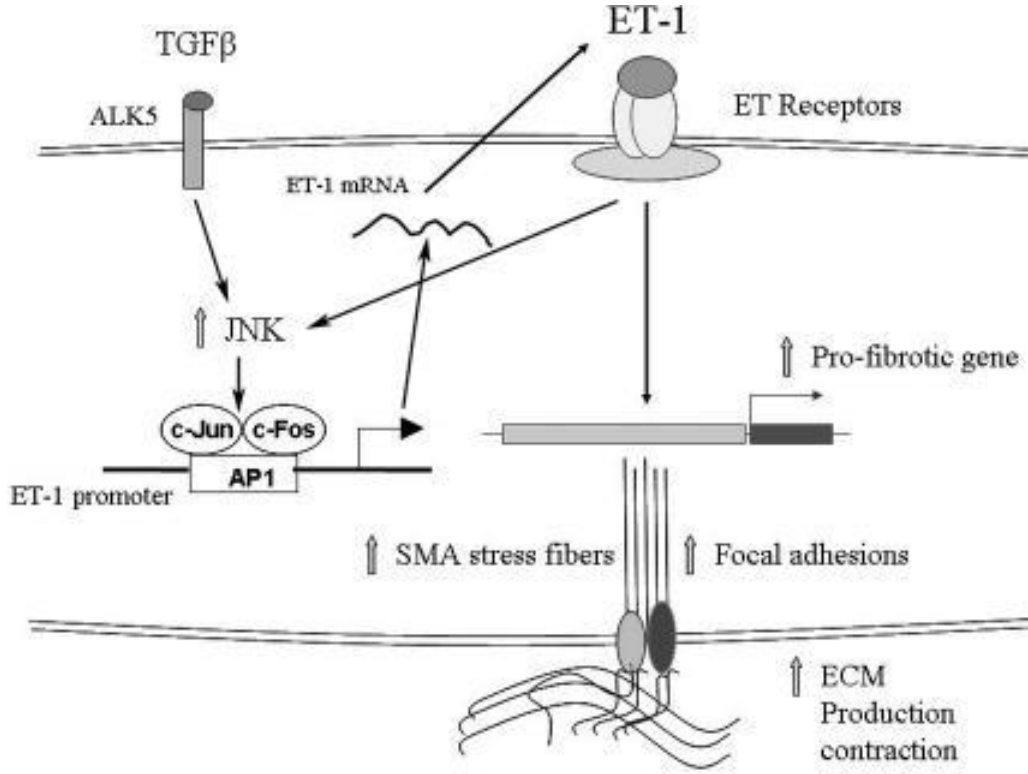
Hasegawa ve arkadaşları sistemik sklerozlu hastalarda TNF-alfa serum düzeylerini artmış bulmuşlardır. Ayrıca TNF alfa düzeyleri pulmoner fibrozis varlığı ve azalmış akciğer vital kapasitesi ile ilişkili bulunmuştur (150). Aktive olmuş makrofajlar TNF-alfanın başlıca kaynağıdır (26). Aktif skleroderma akciğer hastalığında inflamatuvar infiltratlarda en çok gözlemlenen hücre aktive olmuş alveolar makrofajlardır (12). Pantelidis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fibrozan alveolitli hastaların alveolar makrofajlarının fibrozan alveoliti olmayanlara göre daha çok TNF-alfa sekrete ettiği tespit edilmiştir. Ancak bu iki grubun periferel kan monositlerinde TNF-alfa sekresyonu farklı saptanmamıştır. Araştırmacılar bunu periferel monositlerin hedef doku olan akciğerde olgunlaşarak aktive olmasına bağlamışlardır. İnfiltratif makrofajlar akciğer dokusunda aşırı TNF-alfa salgılayarak inflamasyonu ve fibrozisi tetikliyor diye iddia etmişlerdir (13). Ayrıca Gruschwitz ve arkadaşları çözünür TNF-alfa reseptörü deri ekspresyon düzeylerini erken deri tutulumu olan sklerodermalı hastalarda kronik fibrotik hastalığı olanlara ve sağlıklı kontrollere göre yüksek saptamışlardır. Bu da özellikle hastalığın erken döneminde görülen enflamasyon ve endotel hasarı ile ilişkilendirilmiştir. İAH'nin alveolar epitelyal hücreler ve endotelial hücre hasarı ile başlatıldığı düşünülmektedir(151). Belki de interstisiyel akciğer hastalığı başlangıcındaki enflamasyon ve endotel hasarı patogenezinde TNF-alfanın önemli bir yeri vardır. Ve belkide bu erken alveolit döneminde anti-TNF ajanlarla tedavi pulmoner fibrozis gelişimini engelleyecektir. Çalışmamızda akciğer tutulum süresi ile serum TNF-alfa düzeyleri arasında saptadığımız pozitif korelasyon TNF-alfanın akciğer tutulumunda etkili bir faktör olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan deneysel bir çalışmada TNF alfanın overeksprese olduğu farelerde önce şiddetli pulmoner inflamasyon ardından sekonder TGF-beta upregülasyonu ile ekstraselüler matriks birikimi olduğu gözlemlenmiştir (152). Ayrıca sistemik sklerozla ilişkili eklem hastalığında etanercept kullanılmış ve deri fibrozisinde azalma saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada tip-3 prokollojen düzeylerinde tedavi süresince azalma olmuştur (153). Literatürde bildirilen bir vaka sunumunda infliksimab tedavisi ile akciğer fibrozisinde stabilizasyon sağlanmıştır (154). Ancak TNF-alfanın anti-fibrotik olduğu ile ilgili de çalışmalar vardır. Bir çalışmada TNF-alfanın skleroderma fibroblastlarından tip-1 ve 3 kollojen üretimini azalttığı ve kollojenaz aktivitesini ve miktarını arttırdığı gösterilmiştir. Ancak kültüre fibroblastlardaki TNF-alfanın bu etkisi in vivo etkinliğini yansıtmayabilir (155). Ayrıca SSk ilişkili fibrozan alveoliti olan bir hastada adalimumab

tedavisi denenmiş ve ölümlerle neticelenmiştir (156). TNF-alfanın in vitro ortamda fibroblastlardan İL-6'nın üretimi indüklediği gösterilmiştir (157). Ayrıca in vitro bir çalışmada skleroderma dermal T lenfositlerinde TNF-alfa reseptörünün upregüle olduğu saptanmıştır. Reseptörlerin ekspresyonu deri kalınlığı ile korele bulunmuştur. Bu çalışmada ayrıca skleroderma periferik kan lenfositlerinin kontrol grubuna göre daha çok İL-6 ürettiği ve bu üretimi TNF reseptörünün kostimülasyonu ile daha da arttığı gözlenmiştir. TNF reseptör kostimülasyonu olan lenfositlerin fibroblastlardan tip-1 kollojen ekspresyonunu indüklediği ve bu indüksiyonunda İL-6 antagonisti ile parsiyel olarak geri döndürebildiği saptanmıştır. Çalışmacılar bu parsiyel etkinin ortamda bulunan TGF-beta gibi diğer büyüme faktörleri nedeniyle olabileceğini iddia etmişlerdir (158). Belki de TNF-alfa bir yandan skleroderma inflamasyon patogenezinde görevli iken diğer taraftan İL-6'nın üretimini artırarak fibrozis patogenezinde katkı sağlıyor olabilir. Çalışmamızda hem akciğer tutulumu olanlar hem de tüm hastalarda CRP ile TNF-alfa arasında pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuç TNF alfanın hem hastalıkla ilişkili sistemik inflamasyonda hem de akciğer inflamasyonunda önemli rolü olduğunu gösterebilir.

Endotelin-1 endojen olarak üretilip vasküler tonusun devam ettirilmesinde görev yapar. ET-1 endojen potent vazokonstriktördür. Ayrıca vasküler duvar hücrelerinin proliferasyonu, fibrozis ve inflamasyonda da aracılık ettiği bilinmektedir (15). Sistemik skleroz vasküler ve fibrozis süreçlerinde rolünün olduğu düşünülmektedir (159). Yapılan birçok çalışmada sistemik skleroz hastalarının serum ET-1 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (15, 16, 160). Biz çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun serum ET-1 düzeylerini benzer bulduk. Bu yönüyle literatürle uyuşmayan sonuçlarımız muhtemelen hasta sayısının azlığından kaynaklanmaktadır. Peterlana ve arkadaşları ET-1 seviyelerini diffüz hastalıkta sınırlı hastalığa göre daha yüksek saptamışlardır (161). Başka bir çalışmada serum ET-1 düzeyleri ile rodan deri skoru arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (159). ET-1 fibroblastlar üzerindeki ETA ve ETB reseptörlerine bağlanarak fibrozisi indükleyebildiği gibi indirekt olarak TGF-beta gibi fibrojenik mediyatörleri uyararak da fibrozisi indükleyebilmektedir (94). Sistemik skleroz fibrotik akciğer hastalığı olanların interstisyum ve alveolar epitelinde artmış ET-1 seviyeleri tespit edilmiştir (17). Ancak yapılan diğer çalışmalarda SSk'li hastaların serum ET-1 seviyeleri kontrol grubuna göre artmış tespit edilmesine rağmen akciğer fibrozisi olan

ve olmayanların ET-1 seviyeleri farksız bulunmuştur (159, 162). Ayrıca bu çalışmaların birinde ET-1 seviyeleri ile YRBT skorları arasında korelasyon saptanmamıştır (162). Biz çalışmamızda akciğer tutulumu olanlarla olmayanlar arasında serum ET-1 seviyesi açısından fark saptamadık. Belki de akciğer tutulumu olanların akciğer dokularında ET-1 düzeylerinin artmış bulunması akciğer epitelyal hücreleri, alveolar makrofajlar, endotelyal hücreler ve mezenkimal hücreleri gibi ET-1 üretebilen ve akciğer tutulumunda rolleri olduğu düşünülen hücreler nedeniyle olmaktadır. Ancak birçok çalışmada sistemik sklerozda serum ET-1 düzeylerini artıran temel nedenin tüm hastalarda bulunan endotel hasarı olduğu düşünülmektedir (25). Çalışmalarda grupların az sayıda hasta içermesi ve belki de endotel hasarı açısından benzer gruplar alınması pratik olarak mümkün olmadığı için akciğer tutulumu olan ve olmayan grubun serum endotelin-1 düzeyleri benzer bulunmuş olabilir. Deneysel olarak transgenik farelerde yapılan bir çalışmada akciğerlerinde ET-1 overekspresyonu olanlarda pulmoner fibrozis gelişmiştir. SSk ile ilişkili İAH olan hastaların akciğer fibroblastları üzerinde birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda ET-1'in SSk ile ilişkili İAH patogenezinde önemli rolü olduğunu düşündüren bulgular mevcuttur. Fibrotik akciğer fibroblastlarında ET-1'in aşırı üretimi olduğu saptanmıştır (163). Fibrozan alveoliti olan SSk'li hastaların akciğer fibroblastlarında endojen ET-1 aktivitesi direkt olarak miyofibroblastların kontraksiyon yeteneğine katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Dahası ET-1 antagonisti bosentan ile miyofibroblastların kontraksiyon yeteneği azalmıştır (164). Yapılan deneysel çalışmalarda SSk ve SSk ilişkili İAH patogenezinde endotelin-1 ve TGF betanın birlikte hareket ettiğini düşündüren bulgular saptanmıştır (94). Shi-Wen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmaya göre TGF-beta ve ET-1 İAH'de miyofibroblast formasyonunu birlikte indüklemektedir. SSk'ye bağlı fibrotik akciğere ait fibroblastlarda ET-1 ekspresyonu ve JNK/Ap-1 aktivasyonunda artış saptanmıştır. Egzojen olarak verilen TGF-beta ile Ap-1 bağımlı ET-1 ekspresyonu indüklenmiştir. TGF-beta tip-1 reseptörü ALK5 bloke edilince bu indüksiyon inhibe olmuştur. Ancak bu blokasyon artmış ET-1 ekspresyonunu ve JNK aktivasyonunu etkilememiştir. Ayrıca araştırmacılar artmış JNK aktivasyonuna otokrin bir mekanizmanın neden olduğunu düşünmüşlerdir. JNK inhibisyonunun tip-1 prokollajen ve alfa-SMA üretimini azalttığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak yapısal olarak aktive olmuş ET-1 bağımlı JNK ET-1 promotor bölgesini indüklemektedir. Sentezlenen ET-1 profibrotik genleri indükler ve hücre dışına çıkarak tekrar reseptörüne bağlanır. Egzojen TGF-beta JNK üzerinden ET-

1 promotor bölgesini indüklemekte ve ek olarak ET-1 üretimine ve profibrotik gen indüksiyonuna neden olmaktadır (163). Şekil-6’da Shi-Wen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma şematize edilmiştir. Bunun dışında TGF-beta’nın direkt olarak profibrotik genleri indükleyebildiği de gösterilmiştir (165, 166).



Şekil 6. Shi-Wen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın şematik hali (163)

Sistemik skleroz fibrotik akciğer fibroblastlarında tip-1 kollajen ve fibronektin gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin overeksprese edildiği ve buna endojen ET-1 sinyalizasyonunun katkı sağladığı saptanmıştır. Ancak bu çalışmada ETA ve ETB reseptör antagonisti bosentan ile ekstraselüler matriks proteinlerinin overekspresyonu azaltılsa da tamamen bloke edilememiştir. Bu da SSk ile ilişkili akciğer fibrozisinde profibrotik genlerin başka yollardan da indüklendiğini düşündürmüştür (166). Burada TGF-beta gibi diğer fibrojenik sitokinlerin rolü olabilir. Bu iddiayı destekler nitelikte bosentan tedavisinin SSk ile ilişkili İAH’de etkili olmadığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmada bosentan ile solunum fonksiyon testlerinde ve YRBT skorlarında önemli bir düzelme elde edilememiştir (167). Buna karşılık bosentan tedavisi ile rodan deri skorunda belirgin azalma saptanmıştır (168-170). Bellisai ve arkadaşlarının yaptığı bir

çalışmada bosentan tedavisi alan SSk'li hastalarda TNF-alfa, İL-6 ve İL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin düzeyi tedaviden sonra belirgin olarak azalmıştır. Bu çalışma ET-1'in sistemik sklerozda hem inflamasyon (İL-6, TNF-alfa ve İL-8 üzerinden) hem de fibrozis (İL-6 üzerinden) patogenezinde rol oynadığını gösterebilir (171). Çalışmamızda ET-1 düzeyi ile her iki akciğer kep değeri ortalaması ve sağ akciğer kep değeri arasında negatif korelasyon saptadık. Pulmoner arterlerde vazokonstriksiyon olması vasküler yatağın obliterasyonuna neden olarak DTPA klirensini azalttığı gösterilmiştir (123). ET-1 ile kep değerleri arasındaki negatif korelasyon bu nedenle olmuş olabilir.

Sonuç olarak ET-1'in SSk ve SSk ile ilişkili İAH patogenezinde sorumlu tutulan vasküler, inflamatuvar ve fibrotik süreçlerde bir şekilde rolü olduğunu söyleyebiliriz.

TGF-beta ekstraselüler matriks sentezi ve immün cevap modifikasyonu başta olmak üzere hücre proliferasyonu, hücre motilitesi ve apoptozda önemli görevleri olan bir mediyatördür. TGF-betanın T helper-1 ve T helper-2 regülasyonunda önemli bir rolü vardır (172, 173). SSk ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığının erken döneminde belirgin bir inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Hastalık ilerledikçe fibrozisin bir sonucu olan alveolar duvarlarda kalınlaşma gerçekleşir. Alveolar makrofajlar aktif sistemik skleroz akciğer hastalığında en çok saptanan hücre tipidir. Sistemik skleroz akciğer hastalığında makrofajların alternatif yoldan aktive olduğu düşünülmektedir. Bu yolda makrofajlar TGF-beta, İL-4 ve apoptotik materyal ile aktive olmakta ve profibrotik fenotip kazanarak profibrotik özellikte olan T helper-2 hücrelerini seçici olarak aktive etmektedir. Ayrıca bu makrofajlar yüksek miktarda TGF-beta ve PDGF gibi fibrojenik proteinler üreterek fibroblastlardan kollojen üretimi stimüle eder (12). Ayrıca aktif olmayan latent TGF-betanın inflamasyon bölgesinde aktive olduğu ve sistemik skleroz fibroblastlarında artmış TGF-beta sinyalizasyonuna neden olduğu tespit edilmiştir (26, 172). Yapılan başka bir çalışmada akciğer inflamasyonu olan SSk'li hastaların alveolar makrofaj TGF-beta-1 mRNA düzeylerinin olmayanlara göre artmış olduğu tespit edilmiştir (174). Ludwicka ve arkadaşları pulmoner fibrozisi olan SSk'li hastalarda bronkoalveolar lavajda TGF-beta-1 proteininin arttığını tespit etmişlerdir (175). Sistemik sklerozda TGF-betanın serum ve diğer biyolojik sıvılarda düzeyleri ile ilgili pek çok çalışma vardır. Serum TGF-beta ile ilgili çok çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Dziadzio

ve arkadaşları bu çelişkili sonuçlara hastalığın heterojinitesi, kullanılan teknik, TGF-betanın çok kısa yarı ömürlü olması ve bazı çalışmalarda total, aktif ya da inaktif latent formun ölçüldüğü ile ilgili bilgi verilmemesinin neden olmuş olabileceğini söylemişlerdir (173). Biz çalışmamızda total TGF-beta-1 düzeyini ölçtük. Çalışmamızda hasta grubunun serum TGF-beta-1 düzeylerini kontrol grubuna göre ılımlı olarak daha yüksek saptadık. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca sınırlı grubun serum TGF-beta-1 düzeyleri diffüz gruba göre ılımlı olarak daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuçlar hasta sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı çıkmamış olabilir. Doku düzeyinde etkili olan form TGF-betanın aktif formudur. Dziadzio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre serum total TGF-beta-1 düzeyleri kontrol grubuna göre farklı bulunmazken diffüz hastalığı olanlarda aktif TGF-beta-1 düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Dahası aktif TGF-beta-1 düzeyleri ile deri skoru negatif korele bulunmuştur. Araştırmacılar bu sonuçların hasarlı dokuya çekilen aktif TGF-beta-1'e bağlı olabileceğini düşünmüşlerdir. Ayrıca araştırmacılar diffüz hasta grubunda saptanan sirkülasyondaki düşük TGF-beta-1 düzeylerinin endojen immünsupresan aktiviteyi azaltarak erken diffüz hastalığın belirgin özelliği olan artmış immünolojik aktiviteye neden olabileceğini iddia etmişlerdir (173). Bizim çalışmamız istatistiksel olarak anlamlı olmasada bu çalışma ile benzer sonuçlar içermektedir.

Yapılan deneysel çalışmalarda skleroderma fibroblastlarında TGF-beta reseptör ekspresyonunda artış saptanmıştır (174, 175). Kawakami ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TGF-beta reseptörlerinin skleroderma fibroblastlarında overeksprese edildiği ve bu ekspresyonun hem TGF-betanın reseptörüne afinitesi hem de artmış kollojen mRNA düzeyleri ile pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bunun sonucunda araştırmacılar skleroderma fibroblastlarında artmış kollojen üretimini artmış TGF-betanın reseptör ekspresyonuna bağlamışlardır. Yani aslında egzojen bir TGF-beta etkisinden ziyade endojen bir mekanizmanın etkili olduğunu söylemişlerdir (176). Snowden ve arkadaşları sklerodermalı hastaların plazmalarında aktif TGF-beta-1 düzeylerini hastaların çok az bir kısmında tespit etmişlerdir ve bu düzeyler ile serum prokollajen 3 aminopeptid arasında korelasyon saptanmamıştır. Bu çalışmada da aktif TGF-beta-1'in hastaların az bir kısmında saptanması doku düzeyinde etkisini gösteren TGF-beta-1'in kan düzeyinin azaldığı anlamına gelebilir. Bu çalışmada total TGF-beta

düzeyi teknik nedenlerden dolayı ölçülememiştir (177). Falanga ve arkadaşları SSk'li hastaların plazma TGF beta düzeylerini kontrol grubu ile benzer bulurken aynı hastaların fibroblastlarında artmış TGF-beta bağlanması ve immünohistokimyasal olarak deri biyopsilerinde inflamatuvar infiltratlarda saptanabilir TGF-beta olduğunu göstermişlerdir. Bu da inflamasyon süreci ile inflamatuvar hücrelerden (makrofajlar başta olmak üzere) salınan artmış TGF-betanın fibroblastları uyardığı ve bu şekilde fibrozis geliştiği düşüncesini desteklemektedir (178). Bunu destekler nitelikte diffüz sklerodermalı hastaların periferik mononükleer hücrelerinde TGF-beta-1'in üretiminde artış saptamışlardır (179). Keystone ve arkadaşları hem diffüz hem de sınırlı gruptaki hastalarda serum TGF-beta düzeylerini artmış olarak tespit etmişlerdir (173). Bazı otörlere göre skleroderma fibroblastlarının TGF-beta üretiminde artış olmamaktadır (180). Belki reseptör artışı olan fibroblastlarda TGF-betanın artmış bağlanması ve dolayısıyla kollojen sentezinde artışa neden oluyor olabilir. Bazı araştırmacılar ise TGF-betanın uyardığı fibroblastlardan tekrar TGF-beta salınarak otokrin olarak uyarım ile fibrotik fenotip kazanılmaktadır (26). Hakim olan görüşe göre ise TGF-beta ekspresyonunun inflamatuvar hücreler ve onunla ilişkili infiltratif lezyonlarda yüksek bulunması (mesela inflamatuvar deri ve akciğer lezyonlarında belirgin TGF-beta-1 ekspresyonu saptanmıştır) ve sklerotik lezyonlarda normal bulunması (sklerotik deride belirgin TGF-beta ekspresyonu saptanmamıştır) fibrozis evresine geçen hastalık evresinde egzogen TGF-beta stimülasyonunun olmadığı ve artmış TGF-beta reseptör yoğunluğu ve belki de ET-1 gibi diğer fibrojenik mediatörlerle fibrotik fenotip devam ettirilmektedir (181). Biz çalışmamızda akciğer tutulumu olan grupta TGF-beta-1 düzeyi ile İL-6 arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu sonuç akciğer tutulumunda TGF-beta-1 ile İL-6'nın beraber rol oynadıklarını gösterebilir. Çalışmamızda akciğer tutulumu olan grupta TGF-beta-1 ile hem CRP hem de ESH arasındaki pozitif korelasyon TGF beta-1'in akciğer inflamasyonunda (immün cevapta) önemli role sahip olduğu düşüncesini (177) destekleyebilir. Biz çalışmamızda hastalık süresi ile serum TGF-beta-1 arasında pozitif korelasyon saptadık. Bu sonuç TGF-beta-1'in hastalık boyunca aktif görevi olan bir mediyatör olduğunu gösterebilir.

Sonuç olarak TGF-beta sistemik skleroz ve sistemik sklerozla ilişkili akciğer tutulumunda inflamasyon ve fibrozis süreçlerinde önemli rolleri olan bir mediyatör gibi gözükmektedir. Ancak çalışmalardaki heterojinite, ölçüm metodlarının farklı olması,

aktif-total TGF-beta'nın farklı anlamlar içermesi nedeniyle literatürde çelişkili sonuçlar vardır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Özellikle akciğer tutulumu olan ve anormal solunum fonksiyon parametresi olan hasta sayısının az olması çalışmamızın önemli kısıtlılıklarındandır. YRBT'yi tek radyoloğun değerlendirmesi çalışmamızın başka bir kısıtlılığıdır. TGF-beta-1'in aktif formunun ELISA yöntemiyle ölçülememesi nedeniyle total TGF-beta-1'i ölçtük. Ve son olarak DTPA akciğer sintigrafisinin İAH tanısı, takibi ve prognozundaki yerini prospektif olarak değerlendiremedik.

Biz çalışmamızda serum TNF-alfa düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptadık. Ancak TNF-alfa düzeyleri akciğer tutulumu olan ile olmayan grup arasında benzerdi. TNF-alfa SSk patogenezinde önemli bir sitokin gibi durmaktadır. Çalışmamızda TNF-alfa serum seviyelerinin akciğer tutulumu ile korelasyon göstermemesi TNF-alfanın akciğer dokusu düzeyinde etkili bir sitokin olabileceğini düşündürmüştür.

Hasta grubunun serum İL-6 seviyesini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptadık. Akciğer tutulumu olan grubun serum İL-6 düzeyleri olmayan gruba göre göreceli olarak daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İL-6 SSk patogenezinde önemli bir yere sahip gibi gözükmemektedir. Her ne kadar istatistiksel anlamlılık saptayamasak da İL-6 akciğer tutulumunda da önemli bir yere sahip gibi durmaktadır.

Çalışmamızda total TGF-beta-1 düzeylerini hasta ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak benzer bulduk Ancak TGF-beta-1 düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre göreceli olarak daha yüksekti. Bu sonuç muhtemelen hasta sayısının azlığından kaynaklanmaktadır. TGF-beta-1'in SSk fibrozis sürecinde önemli bir role sahip olduğu söylenebilir. Akciğer tutumlu olan ve olmayan grupları arasında serum TGF-beta-1 düzeyleri açısından istatistiksel fark saptamadık. Bu sonuçlar doku düzeyinde etkili formun aktif TGF-beta-1 olması nedeniyle güvenilir olmayabilir.

Apelin-36 düzeylerini hasta ve kontrol grubu arasında benzer bulduk. Ancak apelin-36 düzeyi rodnan skoru ve ET-1 düzeyi ile korelasyon gösterdi. Bu nedenle SSk

patogenezinde rolü olabilir. Ancak bunun teyit edilebilmesi için geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır. Akciğer tutulumu olan ve olmayanların serum apelin-36 düzeyleri istatistiksel olarak farksız bulundu. Bu sonuç hasta sayısının azlığından dolayı güvenilir olmayabilir.

Çalışmamızda ET-1 düzeyleri hasta ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklı değildi. Literatürle uyumsuz olan bu sonuç muhtemelen hasta sayısının azlığından kaynaklanmaktadır. Akciğer tutulumu olan ile olmayan grup arasında serum ET-1 düzeyi açısından istatistiksel fark saptamadık. Hasta sayımızın azlığı nedeniyle ET-1'in akciğer tutulumu ile ilişkisi hakkında yorum yapmak zor olduğu için ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Hasta grubunun sağ akciğer, sol akciğer ve her iki akciğer ortalama kep değerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptadık. Bu sonuçla DTPA akciğer sintigrafisinin SSk ile ilişkili İAH tanısında duyarlı bir yöntem olduğunu söyleyebiliriz. Biz çalışmamızda kep değeri ile alveolit yaygınlık indeksi arasında pozitif korelasyon saptadık. Ancak kep değeri ile akciğer fibrozis yaygınlık indeksi, İAH şiddet skoru ve akciğer tutulum süreleri arasında korelasyon saptayamadık. Bu sonuçlar DTPA sintigrafisi parametrelerinin esasen akut ve aktif inflamasyon sürecinden etkilendiğini, kronik fibrozis sürecinden ve hastalık şiddetinden etkilenmediğini gösterebilir. Bizim sonuçlarımız İAH olan hastalarda yeni ortaya çıkan (akut alveolit evresi) ve akciğerde yayılan alveoliti tespit etmede DTPA akciğer sintigrafisinin duyarlı bir yöntem olduğunu düşündürmüştür.

SSk ve SSk ile ilişkili İAH patogenezinde aydınlatılamayan bir çok soru mevcuttur. Her iki durumun patogenezinde de TNF-alfa, İL-6, TGF-beta-1, apelin-36 ve ET-1 rolleri olabilir. Bu bağlamda SSk ve SSk ile ilişkili İAH patogenezinde rol alan faktörleri aydınlatacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. DTPA akciğer sintigrafisinin İAH'deki prognostik değeri ile ilgili prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca İAH takibinde DTPA akciğer sintigrafisinin yerini araştıran prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

Biz bu çalışmada sistemik sklerozlu hastalarda akciğer tutulumunu belirlemede solunum fonksiyon testleri, yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisi ve DTPA akciğer sintigrafisini karşılaştırdık. Ayrıca bu metodlarla apelin-36 ve profibrotik markırların ilişkisini inceledik. Sonuçlarımız aşağıda sunulmuştur.

1. Serum TGF-beta-1 düzeyleri hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak farksızdı. Akciğer tutumlu olan ve olmayan grupları arasında serum TGF-beta-1 düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmadı. Sınırlı deri tutulumu olan grubun serum TGF-beta-1 düzeyi diffüz gruba göre göreceli olarak daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Akciğer tutulumu olan grupta TGF-beta-1 düzeyi ile İL-6 arasında pozitif korelasyon saptandı. Akciğer tutulumu olan grupta TGF-beta ve CRP ve ESH arasında pozitif korelasyon saptandı.
2. Apelin-36 açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı. Akciğer tutulumu olan ve olmayanların serum apelin-36 düzeyleri istatistiksel olarak farksız bulundu. Tüm hastalar dahil edildiğinde apelin-36 ve rodnan deri skoru arasında pozitif korelasyon saptandı. Hem tüm hastalarda hem de akciğer tutulumu olanlarda ET-1 seviyesi ile apelin-36 seviyesi arasında pozitif korelasyon saptandı.
3. Hasta grubunun serum TNF-alfa düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı. Akciğer tutulumu olan ve olmayan grup arasında serum TNF-alfa düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmadı. Tüm hastalarda ve akciğer tutulumu olan

grupta TNF-alfa ve CRP arasında pozitif korelasyon saptandı. TNF-alfa düzeyi ile akciğer tutulum süresi arasında pozitif korelasyon saptandı.

4. Hasta grubunun serum İL-6 seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek saptandı. Akciğer tutulumu olan grubun serum İL-6 düzeyleri olmayan gruba göre göreceli olarak daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Tüm hastalarda ve akciğer tutulumu olan grupta İL-6 ile CRP arasında pozitif korelasyon saptandı.

5. Serum ET-1 açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark saptanmadı. Akciğer tutulumu olan ve olmayan gruplar arasında serum ET-1 düzeyi açısından istatistiksel fark saptanmadı. ET-1 düzeyi ile her iki akciğer kep değeri ortalaması ve sağ akciğer kep değeri arasında negatif korelasyon saptandı.

6. Hastaların %56'sında tomografik olarak İAH tespit edildi. Buzlu cam görünümü ve septal/subplevral çizgilenmeleri SSk ile ilişkili İAH'ye en sık eşlik eden anormalliklerdi. Bal peteği görünümü hastalarda saptanan en nadir bulguydu.

7. İAH olanların %50'sinde DLCO/VA anormalliği, %28'inde ZVK anormalliği saptandı.

8. Hasta grubunun sağ akciğer, sol akciğer ve her iki akciğer ortalama kep değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek saptandı.

9. Her iki akciğer alveolit yaygınlık indeksi ortalaması ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptandı. Her iki akciğer fibrozis yaygınlık indeksi ortalaması ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptandı. Ayrıca her iki akciğer total yaygınlık indeksi ortalaması ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptandı. Her iki akciğer şiddet skoru ortalaması ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptandı. Her iki akciğer total skor ortalaması ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptandı.

10. Her iki akciğer kep değeri ortalaması ile her iki akciğer alveolit yaygınlık indeksi ortalaması arasında pozitif korelasyon saptandı. Ancak her iki akciğer kep değeri ortalaması ile her iki akciğer fibrozis yaygınlık indeksi ortalaması arasında korelasyon saptanmadı. Her iki akciğer kep değeri ortalaması ile her iki akciğer total yaygınlık

indeksi ortalaması arasında korelasyon saptanmadı. Her iki akciğer kep değeri ortalaması ile her iki akciğer şiddet skoru ortalaması korele değildi. Her iki akciğer kep değeri ortalaması ile her iki akciğer total skor ortalaması arasında korelasyon saptanmadı. Her iki akciğer kep değeri ortalaması ile DLCO/VA arasında negatif korelasyon saptandı. Kep değerleri ile akciğer tutulum süreleri arasında korelasyon saptanmadı.

Sonuç olarak; İAH patogenezinde rol alan faktörleri aydınlatacak ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. DTPA akciğer sintigrafisinin referans yöntemlerle karşılaştırıldığı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Matucci-Cerinic M, Kahaleh B, Wigley FM. Review: evidence that systemic sclerosis is a vascular disease. *Arthritis Rheum.* 2013;65(8):1953-62. Epub 2013/05/15.
2. Dospinescu P, Jones GT, Basu N. Environmental risk factors in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):179-83. Epub 2013/01/05.
3. Hassoun PM. Lung involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2011;40(1 Pt 2):e3-e17. Epub 2011/01/05.
4. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev.* 2013;22(127):6-19. Epub 2013/03/05.
5. Aozasa N, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Yamada D, et al. Serum apelin levels: clinical association with vascular involvements in patients with systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(1):37-42. Epub 2011/11/25.
6. Cox CM, D'Agostino SL, Miller MK, Heimark RL, Krieg PA. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev Biol.* 2006;296(1):177-89. Epub 2006/06/06.
7. El-Mesallamy HO, Hamdy NM, Rizk HH, El-Zayadi AR. Apelin serum level in Egyptian patients with chronic hepatitis C. *Mediators Inflamm.* 2011;2011:703031. Epub 2011/10/19.
8. Yokomori H, Oda M, Yoshimura K, Hibi T. Enhanced expressions of apelin on proliferative hepatic arterial capillaries in human cirrhotic liver. *Hepatol Res.* 2012;42(5):508-14. Epub 2012/04/17.
9. Kishimoto T. The biology of interleukin-6. *Blood.* 1989;74(1):1-10. Epub 1989/07/01.
10. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL-6: from basic science to medicine. *Arthritis Res.* 2002;4 Suppl 3:S233-42. Epub 2002/07/12.

11. Khan K, Xu S, Nihtyanova S, Derrett-Smith E, Abraham D, Denton CP, et al. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(7):1235-42. Epub 2012/05/16.
12. Atamas SP, White B. Cytokine regulation of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2003;14(6):537-50. Epub 2003/10/18.
13. Pantelidis P, McGrath DS, Southcott AM, Black CM, du Bois RM. Tumour necrosis factor-alpha production in fibrosing alveolitis is macrophage subset specific. *Respir Res*. 2001;2(6):365-72. Epub 2001/12/12.
14. Leask A. Targeting the TGFbeta, endothelin-1 and CCN2 axis to combat fibrosis in scleroderma. *Cell Signal*. 2008;20(8):1409-14. Epub 2008/02/26.
15. Cozzani E, Javor S, Laborai E, Drosera M, Parodi A. Endothelin-1 levels in scleroderma patients: a pilot study. *ISRN Dermatol*. 2013;2013:125632. Epub 2013/08/29.
16. Yamane K, Miyauchi T, Suzuki N, Yuhara T, Akama T, Suzuki H, et al. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1992;19(10):1566-71. Epub 1992/10/01.
17. Abraham DJ, Vancheeswaran R, Dashwood MR, Rajkumar VS, Pantelides P, Xu SW, et al. Increased levels of endothelin-1 and differential endothelin type A and B receptor expression in scleroderma-associated fibrotic lung disease. *Am J Pathol*. 1997;151(3):831-41. Epub 1997/09/01.
18. Dziadzio M, Giovagnoni A, Pomponio G, Recanatini A, della Costanza OP, Manzin A, et al. Acute myocarditis associated with adenoviral infection in a patient with scleroderma. *Clin Rheumatol*. 2003;22(6):487-90. Epub 2003/12/17.
19. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum*. 1997;40(7):1229-36. Epub 1997/07/01.
20. Bussone G, Mouthon L. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2011;10(5):248-55. Epub 2010/09/25.

21. Fanti S, De Fabritiis A, Aloisi D, Dondi M, Marengo M, Compagnone G, et al. Early pulmonary involvement in systemic sclerosis assessed by technetium-99m-DTPA clearance rate. *J Nucl Med*. 1994;35(12):1933-6. Epub 1994/12/01.
22. Akter T, Silver RM, Bogatkevich GS. Recent advances in understanding the pathogenesis of scleroderma-interstitial lung disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(4):411. Epub 2014/02/14.
23. Sticherling M. Systemic sclerosis-dermatological aspects. Part 1: Pathogenesis, epidemiology, clinical findings. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2012;10(10):705-18; quiz 16. Epub 2012/08/24.
24. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24(6):857-69. Epub 2011/06/15.
25. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite AE. Vascular involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Inflamm Res*. 2011;4:105-25. Epub 2011/11/19.
26. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;38(2):132-60. Epub 2008/01/29.
27. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum*. 2001;44(6):1359-62. Epub 2001/06/16.
28. Assassi S, Arnett FC, Reveille JD, Gourh P, Mayes MD. Clinical, immunologic, and genetic features of familial systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2007;56(6):2031-7. Epub 2007/05/29.
29. Shanmugam VK, Steen VD. Renal disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(6):669-76. Epub 2012/09/08.
30. Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis). *Rheum Dis Clin North Am*. 2008;34(1):17-40; v. Epub 2008/03/11.

31. Tan FK. Systemic sclerosis: the susceptible host (genetics and environment). *Rheum Dis Clin North Am*. 2003;29(2):211-37. Epub 2003/07/05.
32. Maitre A, Hours M, Bonnetterre V, Arnaud J, Arslan MT, Carpentier P, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *J Rheumatol*. 2004;31(12):2395-401. Epub 2004/12/01.
33. Şentürk T. Sistemik skleroz. Ataman Ş, Yalçın P.(ed.)'Romatoloji' Nobel Tıp Kitabevi, Ankara 2012, s. 871-880.
34. Öztürk MA. Sistemik skleroz. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y.(ed.) Fiziksel tıp ve rehabilitasyon, Güneş tıp kitabevleri, Ankara, s.2409-2420.
35. Botzoris V, Drosos AA. Management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(4):341-6. Epub 2010/12/25.
36. Strange G, Nash P. The manifestations of vasculopathy in systemic sclerosis and its evidence-based therapy. *Int J Rheum Dis*. 2009;12(3):192-206. Epub 2010/04/09.
37. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14(1):22-9. Epub 2011/11/23.
38. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000;43(11):2437-44. Epub 2000/11/18.
39. Plastiras SC, Toumanidis ST. Systemic sclerosis: the heart of the matter. *Hellenic J Cardiol*. 2012;53(4):287-300. Epub 2012/07/17.
40. Desai CS, Lee DC, Shah SJ. Systemic sclerosis and the heart: current diagnosis and management. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(6):545-54. Epub 2011/09/08.
41. Shanmugam VK, Steen VD. Renal manifestations in scleroderma: evidence for subclinical renal disease as a marker of vasculopathy. *Int J Rheumatol*. 2010;2010. Epub 2010/09/10.
42. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2008;22(2):339-50. Epub 2008/05/06.

43. Clements PJ, Allanore Y, Khanna D, Singh M, Furst DE. Arthritis in systemic sclerosis: systematic review of the literature and suggestions for the performance of future clinical trials in systemic sclerosis arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(6):801-14. Epub 2011/12/20.
44. Kaloudi O, Miniati I, Alari S, Matucci-Cerinic M. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Intern Emerg Med.* 2007;2(4):250-5. Epub 2008/01/04.
45. Steele R, Hudson M, Lo E, Baron M. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(4):519-24. Epub 2012/01/04.
46. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(6):754-63. Epub 2007/01/20.
47. Murray LA, Rubinowitz A, Herzog EL. Interstitial lung disease: is interstitial lung disease the same as scleroderma lung disease? *Curr Opin Rheumatol.* 2012;24(6):656-62. Epub 2012/09/08.
48. Cheema GS, Quismorio FP, Jr. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2001;7(5):283-90. Epub 2001/10/05.
49. Pernot J, Puzeat E, Magy-Bertrand N, Manzoni P, Gondouin A, Bourdin H, et al. Detection of interstitial lung disease in systemic sclerosis through partitioning of lung transfer for carbon monoxide. *Respiration.* 2012;84(6):461-8. Epub 2012/02/04.
50. Bellia M, Cannizzaro F, Scichilone N, Riili M, Triolo G, Midiri M, et al. HRCT and scleroderma: semiquantitative evaluation of lung damage and functional abnormalities. *Radiol Med.* 2009;114(2):190-203. Epub 2009/03/07.
51. Diot E, Boissinot E, Asquier E, Guilmot JL, Lemarie E, Valat C, et al. Relationship between abnormalities on high-resolution CT and pulmonary function in systemic sclerosis. *Chest.* 1998;114(6):1623-9. Epub 1999/01/01.

52. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, Mastora I, Hachulla E, Lambert M, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006;33(9):1789-801. Epub 2006/09/09.
53. Diederich S, Lenzen H. Radiation exposure associated with imaging of the chest: comparison of different radiographic and computed tomography techniques. *Cancer.* 2000;89(11 Suppl):2457-60. Epub 2001/01/09.
54. O'Brodivich H, Coates G. Pulmonary clearance of 99mTc-DTPA: a noninvasive assessment of epithelial integrity. *Lung.* 1987;165(1):1-16. Epub 1987/01/01.
55. Susskind H. Technetium-99m-DTPA aerosol to measure alveolar-capillary membrane permeability. *J Nucl Med.* 1994;35(2):207-9. Epub 1994/02/01.
56. Smith RJ, Hyde RW, Waldman DL, Freund GG, Weber DA, Utell MJ, et al. Effect of pattern of aerosol inhalation on clearance of technetium-99m-labeled diethylenetriamine pentaacetic acid from the lungs of normal humans. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145(5):1109-16. Epub 1992/05/01.
57. Wells AU, Hansell DM, Harrison NK, Lawrence R, Black CM, du Bois RM. Clearance of inhaled 99mTc-DTPA predicts the clinical course of fibrosing alveolitis. *Eur Respir J.* 1993;6(6):797-802. Epub 1993/06/01.
58. Labrune S, Chinet T, Collignon MA, Barritault L, Huchon GJ. Mechanisms of increased epithelial lung clearance of DTPA in diffuse fibrosing alveolitis. *Eur Respir J.* 1994;7(4):651-6. Epub 1994/04/01.
59. Barrowcliffe MP, Jones JG. Solute permeability of the alveolar capillary barrier. *Thorax.* 1987;42(1):1-10. Epub 1987/01/01.
60. York M, Farber HW. Pulmonary hypertension: screening and evaluation in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2011;23(6):536-44. Epub 2011/09/22.
61. Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2013;144(4):1346-56. Epub 2013/10/02.
62. Yaqub A, Chung L. Epidemiology and risk factors for pulmonary hypertension in systemic sclerosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15(1):302. Epub 2013/01/08.

63. Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D42-50. Epub 2013/12/21.
64. Steen VD, Graham G, Conte C, Owens G, Medsger TA, Jr. Isolated diffusing capacity reduction in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1992;35(7):765-70. Epub 1992/07/11.
65. 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 Rheum*. 2006;55(4):598-602. Epub 2006/07/29.
66. Morgan C, Knight C, Lunt M, Black CM, Silman AJ. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(2):146-50. Epub 2003/01/15.
67. Nannini C, West CP, Erwin PJ, Matteson EL. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):R124. Epub 2008/10/22.
68. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-68. Epub 2005/11/03.
69. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 2013;65(11):2737-47. Epub 2013/10/15.
70. Opie LH, Yusuf S, Kubler W. Current status of safety and efficacy of calcium channel blockers in cardiovascular diseases: a critical analysis based on 100 studies. *Prog Cardiovasc Dis*. 2000;43(2):171-96. Epub 2000/10/03.

71. Thompson AE, Pope JE. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(2):145-50. Epub 2004/11/18.
72. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, et al. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ*. 1989;298(6673):561-4. Epub 1989/03/04.
73. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 1999;42(12):2646-55. Epub 2000/01/01.
74. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(2):CD000956. Epub 2000/05/05.
75. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, Howell K, Blann A, Welsh KI, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)*. 2001;40(9):1038-43. Epub 2001/09/19.
76. Teh LS, Manning J, Moore T, Tully MP, O'Reilly D, Jayson MI. Sustained-release transdermal glyceryl trinitrate patches as a treatment for primary and secondary Raynaud's phenomenon. *Br J Rheumatol*. 1995;34(7):636-41. Epub 1995/07/01.
77. Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, Huscher D, Scherer HU, Worm M, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(8):1475-8. Epub 2009/11/11.
78. Fishman AP. Epoprostenol (prostacyclin) and pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 2000;132(6):500-2. Epub 2000/03/25.

79. Wigley FM, Wise RA, Seibold JR, McCloskey DA, Kujala G, Medsger TA, Jr., et al. Intravenous iloprost infusion in patients with Raynaud phenomenon secondary to systemic sclerosis. A multicenter, placebo-controlled, double-blind study. *Ann Intern Med.* 1994;120(3):199-206. Epub 1994/02/01.
80. Tomaino MM. Digital arterial occlusion in scleroderma: is there a role for digital arterial reconstruction? *J Hand Surg Br.* 2000;25(6):611-3. Epub 2000/12/07.
81. Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *J Rheumatol.* 2005;32(4):642-8. Epub 2005/04/01.
82. Quillinan NP, Denton CP. Disease-modifying treatment in systemic sclerosis: current status. *Curr Opin Rheumatol.* 2009;21(6):636-41. Epub 2009/09/04.
83. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG, Selmi C, Moutsopoulos HM, Gershwin ME. Recent advances in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;36(2-3):176-200. Epub 2009/01/10.
84. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G, et al. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest.* 2003;124(1):247-54. Epub 2003/07/11.
85. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002;346(12):896-903. Epub 2002/03/22.
86. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation.* 2004;109(2):159-65. Epub 2004/01/22.
87. Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, Olschewski H, Peacock AJ, Barst RJ, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(9):1171-7. Epub 2010/06/29.
88. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2655-66. Epub 2006/06/23.

89. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3962-70. Epub 2006/11/30.
90. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* 2006;25(2):205-12. Epub 2005/10/18.
91. Berezne A, Ranque B, Valeyre D, Brauner M, Allanore Y, Launay D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol.* 2008;35(6):1064-72. Epub 2008/05/09.
92. Swigris JJ, Olson AL, Fischer A, Lynch DA, Cosgrove GP, Frankel SK, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest.* 2006;130(1):30-6. Epub 2006/07/15.
93. Rubanyi GM, Polokoff MA. Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev.* 1994;46(3):325-415. Epub 1994/09/01.
94. Silver RM. Endothelin and scleroderma lung disease. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47 Suppl 5:v25-6. Epub 2008/09/17.
95. Waters CE, Shi-Wen X, Denton CP, Abraham DJ, Pearson JD. Signaling pathways regulating intercellular adhesion molecule 1 expression by endothelin 1: comparison with interleukin-1beta in normal and scleroderma dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2006;54(2):649-60. Epub 2006/02/01.
96. Distler JH, Schett G, Gay S, Distler O. The controversial role of tumor necrosis factor alpha in fibrotic diseases. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2228-35. Epub 2008/08/01.

97. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y. Scleroderma - new aspects in pathogenesis and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2012;26(1):13-24. Epub 2012/03/20.
98. Sullivan DE, Ferris M, Pociask D, Brody AR. Tumor necrosis factor-alpha induces transforming growth factor-beta1 expression in lung fibroblasts through the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005;32(4):342-9. Epub 2005/01/18.
99. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1998;251(2):471-6. Epub 1998/10/30.
100. Klein MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther*. 2005;107(2):198-211. Epub 2005/05/24.
101. Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D, et al. TNFalpha up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *FASEB J*. 2006;20(9):1528-30. Epub 2006/05/26.
102. Andersen CU, Hilberg O, Mellekjaer S, Nielsen-Kudsk JE, Simonsen U. Apelin and pulmonary hypertension. *Pulm Circ*. 2011;1(3):334-46. Epub 2011/12/06.
103. Falcao-Pires I, Ladeiras-Lopes R, Leite-Moreira AF. The apelinergic system: a promising therapeutic target. *Expert Opin Ther Targets*. 2010;14(6):633-45. Epub 2010/03/31.
104. Ooi GC, Mok MY, Tsang KW, Wong Y, Khong PL, Fung PC, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Acta Radiol*. 2003;44(3):258-64. Epub 2003/05/20.
105. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol*. 1991;18(10):1520-8. Epub 1991/10/01.
106. Pignone A, Matucci-Cerinic M, Lombardi A, Fedi R, Fagnoli R, De Dominicis R, et al. High resolution computed tomography in systemic sclerosis. Real diagnostic utilities in the assessment of pulmonary involvement and comparison with other modalities of lung investigation. *Clin Rheumatol*. 1992;11(4):465-72. Epub 1992/12/01.

107. Chan TY, Hansell DM, Rubens MB, du Bois RM, Wells AU. Cryptogenic fibrosing alveolitis and the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis: morphological differences on computed tomographic scans. *Thorax*. 1997;52(3):265-70. Epub 1997/03/01.
108. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou 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):560-7. Epub 2004/08/03.
109. Afeltra A, Zennaro D, Garzia P, Gigante A, Vadacca M, Ruggiero A, et al. Prevalence of interstitial lung involvement in patients with connective tissue diseases assessed with high-resolution computed tomography. *Scand J Rheumatol*. 2006;35(5):388-94. Epub 2006/10/26.
110. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, Harrison NK, Goldstraw P, Black CM, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax*. 1992;47(9):738-42. Epub 1992/09/01.
111. Remy-Jardin M, Remy J, Wallaert B, Bataille D, Hatron PY. Pulmonary involvement in progressive systemic sclerosis: sequential evaluation with CT, pulmonary function tests, and bronchoalveolar lavage. *Radiology*. 1993;188(2):499-506. Epub 1993/08/01.
112. 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(9):1723-5. Epub 2006/09/09.
113. Mouthon L, Berezne A, Brauner M, Kambouchner M, Guillevin L, Valeyre D. [Interstitial lung disease in systemic sclerosis]. *Rev Mal Respir*. 2007;24(8):1035-46. Epub 2007/11/23. Pneumopathie infiltrante diffuse de la sclerodermie systemique.
114. Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47 Suppl 5:v65-7. Epub 2008/09/17.

115. Peters-Golden M, Wise RA, Hochberg MC, Stevens MB, Wigley FM. Carbon monoxide diffusing capacity as predictor of outcome in systemic sclerosis. *Am J Med.* 1984;77(6):1027-34. Epub 1984/12/01.
116. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, Rubens MB, Black CM, Newman-Taylor AJ, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(6):1583-90. Epub 1994/06/01.
117. Carvalho LS, Matta AP, Nascimento OJ, Guimaraes AS, Rodrigues LR. Prevalence of temporomandibular disorders symptoms in patients with multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014;72(6):422-5. Epub 2014/06/26.
118. Assayag D, Kaduri S, Hudson M, Hirsch A, Baron M. High Resolution Computed Tomography Scoring Systems for Evaluating Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis Patients. *Rheumatology: Current Research.* 2012 S1:003.
119. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(12):1581-6. Epub 2002/06/19.
120. Gatta G, Di Grezia G, Iacomino A, Russo A, Petrillo M, Feragalli B, et al. HRCT in systemic sclerosis: correlation between respiratory functional indexes and extension of lung failure. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2013;27(2):579-87. Epub 2013/07/09.
121. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest.* 2008;134(2):358-67. Epub 2008/07/22.
122. Harrison NK, Glanville AR, Strickland B, Haslam PL, Corrin B, Addis BJ, et al. Pulmonary involvement in systemic sclerosis: the detection of early changes by thin section CT scan, bronchoalveolar lavage and 99mTc-DTPA clearance. *Respir Med.* 1989;83(5):403-14. Epub 1989/09/01.

123. Kon OM, Daniil Z, Black CM, du Bois RM. Clearance of inhaled technetium-99m-DTPA as a clinical index of pulmonary vascular disease in systemic sclerosis. *Eur Respir J*. 1999;13(1):133-6. Epub 2000/06/03.
124. Volpinari S, La Corte R, Bigli S, Ravenna F, Prandini N, Lo Monaco A, et al. Bronchoalveolar lavage in systemic sclerosis with lung involvement: role and correlations with functional, radiological and scintigraphic parameters. *Rheumatol Int*. 2011;31(9):1183-8. Epub 2010/03/31.
125. Tateno M, Nakano A, Hasegawa A, Watanabe N, Oriuchi N, Inoue T, et al. [Pulmonary clearance of 99mTc-DTPA aerosol in patients with progressive systemic scleroderma]. *Kaku Igaku*. 1992;29(5):585-90. Epub 1992/05/01.
126. Nakano A, Yamaguchi E, Naitoh S, Fukuda T, Takayanagi N, Hasegawa A, et al. [Assessment of alveolar epithelial permeability in progressive systemic sclerosis (PSS) using 99mTc-DTPA (diethylene triamine penta acetate) aerosol inhalation]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1992;30(1):45-50. Epub 1992/01/01.
127. Mogulkoc N, Brutsche MH, Bishop PW, Murby B, Greaves MS, Horrocks AW, et al. Pulmonary (99m)Tc-DTPA aerosol clearance and survival in usual interstitial pneumonia (UIP). *Thorax*. 2001;56(12):916-23. Epub 2001/11/20.
128. Principe A, Melgar-Lesmes P, Fernandez-Varo G, del Arbol LR, Ros J, Morales-Ruiz M, et al. The hepatic apelin system: a new therapeutic target for liver disease. *Hepatology*. 2008;48(4):1193-201. Epub 2008/09/26.
129. Genre F, Miranda-Filloy JA, Lopez-Mejias R, Carnero-Lopez B, Ochoa R, Rueda J, et al. Apelin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF-alpha antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(4):532-7. Epub 2013/03/15.
130. Melgar-Lesmes P, Casals G, Pauta M, Ros J, Reichenbach V, Bataller R, et al. Apelin mediates the induction of profibrogenic genes in human hepatic stellate cells. *Endocrinology*. 2010;151(11):5306-14. Epub 2010/09/17.
131. Alecu M, Geleriu L, Coman G, Galatescu L. The interleukin-1, interleukin-2, interleukin-6 and tumour necrosis factor alpha serological levels in localised and systemic sclerosis. *Rom J Intern Med*. 1998;36(3-4):251-9. Epub 2000/05/24.

132. Takemura H, Suzuki H, Fujisawa H, Yuhara T, Akama T, Yamane K, et al. Enhanced interleukin 6 production by cultured fibroblasts from patients with systemic sclerosis in response to platelet derived growth factor. *J Rheumatol.* 1998;25(8):1534-9. Epub 1998/08/26.
133. Ghazizadeh M, Tosa M, Shimizu H, Hyakusoku H, Kawanami O. Functional implications of the IL-6 signaling pathway in keloid pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2007;127(1):98-105. Epub 2006/10/07.
134. Duncan MR, Berman B. Stimulation of collagen and glycosaminoglycan production in cultured human adult dermal fibroblasts by recombinant human interleukin 6. *J Invest Dermatol.* 1991;97(4):686-92. Epub 1991/10/01.
135. Kawaguchi Y, Hara M, Wright TM. Endogenous IL-1alpha from systemic sclerosis fibroblasts induces IL-6 and PDGF-A. *J Clin Invest.* 1999;103(9):1253-60. Epub 1999/05/04.
136. Koch AE, Kronfeld-Harrington LB, Szekanecz Z, Cho MM, Haines GK, Harlow LA, et al. In situ expression of cytokines and cellular adhesion molecules in the skin of patients with systemic sclerosis. Their role in early and late disease. *Pathobiology.* 1993;61(5-6):239-46. Epub 1993/01/01.
137. Sato S, Hasegawa M, Takehara K. Serum levels of interleukin-6 and interleukin-10 correlate with total skin thickness score in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol Sci.* 2001;27(2):140-6. Epub 2001/09/05.
138. Bosello S, De Santis M, Lama G, Spano C, Angelucci C, Tolusso B, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R54. Epub 2010/03/27.
139. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, Kitaba S, Kawai M, Hirano T, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(12):2408-12. Epub 2010/09/08.

140. Gallucci RM, Lee EG, Tomasek JJ. IL-6 modulates alpha-smooth muscle actin expression in dermal fibroblasts from IL-6-deficient mice. *J Invest Dermatol.* 2006;126(3):561-8. Epub 2006/01/07.
141. Scala E, Pallotta S, Frezzolini A, Abeni D, Barbieri C, Sampogna F, et al. Cytokine and chemokine levels in systemic sclerosis: relationship with cutaneous and internal organ involvement. *Clin Exp Immunol.* 2004;138(3):540-6. Epub 2004/11/17.
142. Gourh P, Arnett FC, Assassi S, Tan FK, Huang M, Diekman L, et al. Plasma cytokine profiles in systemic sclerosis: associations with autoantibody subsets and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther.* 2009;11(5):R147. Epub 2009/10/06.
143. Hasegawa M, Sato S, Ihn H, Takehara K. Enhanced production of interleukin-6 (IL-6), oncostatin M and soluble IL-6 receptor by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(7):612-7. Epub 1999/08/26.
144. Hasegawa M, Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K. Serum levels of interleukin 6 (IL-6), oncostatin M, soluble IL-6 receptor, and soluble gp130 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1998;25(2):308-13. Epub 1998/03/07.
145. Crestani B, Seta N, De Bandt M, Soler P, Rolland C, Dehoux M, et al. Interleukin 6 secretion by monocytes and alveolar macrophages in systemic sclerosis with lung involvement. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(5):1260-5. Epub 1994/05/01.
146. De Santis M, Bosello S, La Torre G, Capuano A, Toluoso B, Pagliari G, et al. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respir Res.* 2005;6:96. Epub 2005/08/19.
147. Kerner A, Avizohar O, Sella R, Bartha P, Zinder O, Markiewicz W, et al. Association between elevated liver enzymes and C-reactive protein: possible hepatic contribution to systemic inflammation in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25(1):193-7. Epub 2004/10/23.

148. Ohtsuka T. Serum interleukin-6 level is reflected in elevated high-sensitivity C-reactive protein level in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol.* 2010;37(9):801-6. Epub 2010/10/05.
149. Pehlivan Y, Onat AM, Ceylan N, Turkbeyler IH, Buyukhatipoglu H, Comez G, et al. Serum leptin, resistin and TNF-alpha levels in patients with systemic sclerosis: the role of adipokines in scleroderma. *Int J Rheum Dis.* 2012;15(4):374-9. Epub 2012/08/18.
150. Hasegawa M, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K. Elevated serum tumor necrosis factor-alpha levels in patients with systemic sclerosis: association with pulmonary fibrosis. *J Rheumatol.* 1997;24(4):663-5. Epub 1997/04/01.
151. Orfanos SE, Psevdi E, Stratigis N, Langleben D, Catravas JD, Kyriakidis M, et al. Pulmonary capillary endothelial dysfunction in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44(4):902-11. Epub 2001/04/24.
152. Sime PJ, Marr RA, Gauldie D, Xing Z, Hewlett BR, Graham FL, et al. Transfer of tumor necrosis factor-alpha to rat lung induces severe pulmonary inflammation and patchy interstitial fibrogenesis with induction of transforming growth factor-beta1 and myofibroblasts. *Am J Pathol.* 1998;153(3):825-32. Epub 1998/09/15.
153. Lam GK, Hummers LK, Woods A, Wigley FM. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol.* 2007;34(7):1636-7. Epub 2007/07/06.
154. Antoniou KM, Mamoulaki M, Malagari K, Kritikos HD, Bouros D, Sifakas NM, et al. Infliximab therapy in pulmonary fibrosis associated with collagen vascular disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2007;25(1):23-8. Epub 2007/04/10.
155. Takeda K, Hatamochi A, Arakawa M, Ueki H. Effects of tumor necrosis factor-alpha on connective tissue metabolism in normal and scleroderma fibroblast cultures. *Arch Dermatol Res.* 1993;284(8):440-4. Epub 1993/01/01.
156. Allanore Y, Devos-Francois G, Caramella C, Boumier P, Jounieaux V, Kahan A. Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(6):834-5. Epub 2006/05/16.

157. Kadono T, Kikuchi K, Ihn H, Takehara K, Tamaki K. Increased production of interleukin 6 and interleukin 8 in scleroderma fibroblasts. *J Rheumatol.* 1998;25(2):296-301. Epub 1998/03/07.
158. Hugle T, O'Reilly S, Simpson R, Kraaij MD, Bigley V, Collin M, et al. Tumor necrosis factor-costimulated T lymphocytes from patients with systemic sclerosis trigger collagen production in fibroblasts. *Arthritis Rheum.* 2013;65(2):481-91. Epub 2012/10/10.
159. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, Olsen I, Penny R, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol.* 1994;21(10):1838-44. Epub 1994/10/01.
160. Secchi ME, Sulli A, Pizzorni C, Cutolo M. [Endothelin-1 in systemic sclerosis]. *Reumatismo.* 2007;59(2):129-34. Epub 2007/07/03. Endotelina-1 e sclerosi sistemica.
161. Peterlana D, Puccetti A, Caramaschi P, Biasi D, Beri R, Simeoni S, et al. Endothelin-1 serum levels correlate with MCP-1 but not with homocysteine plasma concentration in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2006;35(2):133-7. Epub 2006/04/28.
162. Morelli S, Ferri C, Poletti E, Bellini C, Gualdi GF, Pittoni V, et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med.* 1995;99(3):255-60. Epub 1995/09/01.
163. Shi-Wen X, Rodriguez-Pascual F, Lamas S, Holmes A, Howat S, Pearson JD, et al. Constitutive ALK5-independent c-Jun N-terminal kinase activation contributes to endothelin-1 overexpression in pulmonary fibrosis: evidence of an autocrine endothelin loop operating through the endothelin A and B receptors. *Mol Cell Biol.* 2006;26(14):5518-27. Epub 2006/07/01.
164. Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP, Eastwood M, Renzoni EA, Bou-Gharios G, et al. Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol Biol Cell.* 2004;15(6):2707-19. Epub 2004/03/30.

165. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J*. 2004;18(7):816-27. Epub 2004/05/01.
166. Shi-Wen X, Renzoni EA, Kennedy L, Howat S, Chen Y, Pearson JD, et al. Endogenous endothelin-1 signaling contributes to type I collagen and CCN2 overexpression in fibrotic fibroblasts. *Matrix Biol*. 2007;26(8):625-32. Epub 2007/08/08.
167. Seibold JR, Denton CP, Furst DE, Guillevin L, Rubin LJ, Wells A, et al. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2010;62(7):2101-8. Epub 2010/05/28.
168. Kuhn A, Haust M, Ruland V, Weber R, Verde P, Felder G, et al. Effect of bosentan on skin fibrosis in patients with systemic sclerosis: a prospective, open-label, non-comparative trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(7):1336-45. Epub 2010/04/08.
169. Giordano N, Puccetti L, Papakostas P, Di Pietra N, Bruni F, Pasqui AL, et al. Bosentan treatment for Raynauds phenomenon and skin fibrosis in patients with Systemic Sclerosis and pulmonary arterial hypertension: an open-label, observational, retrospective study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(4):1185-94. Epub 2011/01/20.
170. Funauchi M, Kishimoto K, Shimazu H, Nagare Y, Hino S, Yano T, et al. Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan. *Rheumatol Int*. 2009;29(7):769-75. Epub 2008/11/28.
171. Bellisai F, Morozzi G, Scaccia F, Chellini F, Simpatico A, Pecetti G, et al. Evaluation of the effect of Bosentan treatment on proinflammatory cytokine serum levels in patients affected by Systemic Sclerosis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2011;24(1):261-4. Epub 2011/04/19.
172. Ihn H. Autocrine TGF-beta signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci*. 2008;49(2):103-13. Epub 2007/07/14.

173. Dziadzio M, Smith RE, Abraham DJ, Black CM, Denton CP. Circulating levels of active transforming growth factor beta1 are reduced in diffuse cutaneous systemic sclerosis and correlate inversely with the modified Rodnan skin score. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(12):1518-24. Epub 2005/09/15.
174. Luzina IG, Atamas SP, Wise R, Wigley FM, Xiao HQ, White B. Gene expression in bronchoalveolar lavage cells from scleroderma patients. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2002;26(5):549-57. Epub 2002/04/24.
175. Ludwicka A, Ohba T, Trojanowska M, Yamakage A, Strange C, Smith EA, et al. Elevated levels of platelet derived growth factor and transforming growth factor-beta 1 in bronchoalveolar lavage fluid from patients with scleroderma. *J Rheumatol*. 1995;22(10):1876-83. Epub 1995/10/01.
176. Kawakami T, Ihn H, Xu W, Smith E, LeRoy C, Trojanowska M. Increased expression of TGF-beta receptors by scleroderma fibroblasts: evidence for contribution of autocrine TGF-beta signaling to scleroderma phenotype. *J Invest Dermatol*. 1998;110(1):47-51. Epub 1998/01/10.
177. Snowden N, Coupes B, Herrick A, Illingworth K, Jayson MI, Brenchley PE. Plasma TGF beta in systemic sclerosis: a cross-sectional study. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(11):763-7. Epub 1994/11/01.
178. Falanga V, Julien JM. Observations in the potential role of transforming growth factor-beta in cutaneous fibrosis. Systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;593:161-71. Epub 1990/01/01.
179. Hasegawa M, Sato S, Takehara K. Augmented production of transforming growth factor-beta by cultured peripheral blood mononuclear cells from patients with systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res*. 2004;296(2):89-93. Epub 2004/05/11.
180. Holmes AM, Ponticos M, Shi-Wen X, Denton CP, Abraham D. Elevated CCN2 expression in scleroderma: a putative role for the TGF beta accessory receptors TGF betaR3 and endoglin. *J Cell Commun Signal*. 2011 Aug;5(3):173-7.
181. Denton CP, Abraham DJ. Transforming growth factor-beta and connective tissue growth factor: key cytokines in scleroderma pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol*. 2001;13(6):505-11. Epub 2001/11/08.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Emre ERSOY'a ait “**Sistemik Sklerozlu Hastalarda Akciğer Tutulumunun Apelin-36 ve Profibrotik Markırlarla İlişkisi**” adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 24.07.14

JÜRİ

İmza

Başkan

Prof. Dr. Mustafa Demir

Üye

Prof. Dr. Selah Özpınar

Üye

Doç. Dr. Nuriye Polat Gökçe

Doç. Dr. HAYAT TALAY ÇALIŞ
Fizik Tedavi Uzmanı
Dip. Tes. No: 77947
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi