

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

# Sistemik Skleroz İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığında Tedavi Yanıtını İzlemede Bilgisayarlı Tomografiye Dayalı Yeni Parametreler\*

Duygu TEMİZ KARADAĞ<sup>1</sup>, Özgür ÇAKIR<sup>2</sup>, Fatma TUNCER KURU<sup>1</sup>,  
Ayten YAZICI<sup>1</sup>, Ayşe ÇEFLE<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Kocaeli.

<sup>2</sup> Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, Kocaeli.

## ÖZET

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ve solunum fonksiyon testi (SFT) günümüzde Sistemik Skleroza bağlı interstisyel akciğer hastalığının (SSk-İAH) tanısında, tedavi kararında ve tedavinin takibinde kullanılan başlıca yöntemlerdir. Çalışmamızın amacı, YÇBT görüntülerini analiz ederek hastaların takibinde kullanılacak yeni kantitatif parametreleri araştırmaktır. Çalışmaya SSk-İAH nedeniyle tedavi gören, başlangıç ve 12. ay takipleri sırasında YÇBT ve SFT sonuçlarına ulaşılabilen 35 hasta dahil edildi. Hastaların YÇBT görüntüleri Vitrea® Advanced Visualization yazılımı ile analiz edildi. Akciğer atenuasyon eğrisi kullanılarak sağ ve sol akciğerler için ortalama akciğer atenuasyonu (OAA), düşük-, orta- ve yüksek-yoğunluklu akciğer hacimleri, düşük dansite (DD) indeksi ve yüzde dansite 15 (YD15) elde edildi. Elde edilen parametrelerin zaman içerisindeki değişimi ve SSk-İAH hastalarında tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılan FVC ve DLCO testleri ile arasındaki ilişki incelendi. Çalışmadaki hastaların %82,9'u kadın, %63'ü diffüz cilt tutulumlu, hastalık süresi 8,13±5,96 yıl ve ortalama yaş 53,8±9,96'tı. Takip FVC, DLCO ve tüm BT parametrelerinde başlangıça göre bir değişim saptanmadı. Başlangıç ve takipte DLCO'nun BT parametrelerinden hiçbiri ile korelasyon göstermediği, ancak FVC'nin hem başlangıçta hem de takipte sağ/sol orta-yoğunluklu akciğer volümü ve sağ/sol total akciğer hacmi ile ilişkili olduğu saptandı. Ayrıca fibrozis skoru ile hem başlangıç hem de takipteki sağ ve sol akciğer ortalama atenuasyonu, orta dansiteli volüm, yüksek dansiteli volüm ve akciğer volümü ile orta-kuvvetli ilişki saptandı. Çalışmamızın sonucunda, SSk-İAH hastalarında hem başlangıç hem de takip FVC ve fibrozis skoru ile anlamlı korelasyon gösteren kantitatif YÇBT parametreleri saptanmıştır. Sonuçlarımız, SFT gibi hasta kooperasyonundan ve semi-kantitatif fibrozis yaygınlık skoru gibi radyologların değerlendirmesinden etkilenmeyen parametrelerin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Sistemik skleroz. İnterstisyel akciğer hastalığı. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi.

## New Computed Tomography-Based Parameters for Monitoring Treatment Response in Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease

## ABSTRACT

High-resolution computed tomography (HRCT) and pulmonary function test are currently the main methods used in the diagnosis, treatment decision, and follow-up of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease (SSc-ILD). We aimed to analyze new quantitative parameters that can be used in the follow-up of patients by analyzing HRCT images. 35 patients whose HRCT and PFT results were available at baseline and 12th-month follow-up were included in the study. HRCT images of the patients were analyzed with Vitrea® Advanced Visualization software. Using the lung attenuation curve, mean lung attenuation, low-, medium-, and high-density lung volumes, low-density index, and percent density 15 were obtained. Of the patients in the study, 82.9% were female, 63% had diffuse skin involvement, the disease duration was 8.13±5.96 years, and the mean age was 53.8±9.96 years. There was no change in follow-up FVC, DLCO, and CT parameters from baseline. DLCO did not correlate with any of the CT parameters at baseline and follow-up, but FVC was associated with right/left medium-density lung volume and right/left total lung volume at baseline and follow-up. In addition, a moderate-strong relationship was found between the fibrosis score and the mean attenuation, medium-density volume, high-density volume, and lung volume both at baseline and at follow-up. Quantitative HRCT parameters were found to be significantly correlated with both baseline and follow-up FVC and fibrosis scores in SSc-ILD patients. Our results will contribute to the development of quantitative parameters that are not affected by patient cooperation, or the evaluation of radiologists' experience.

**Key Words:** Systemic sclerosis. Interstitial lung disease. High resolution computed tomography.

**Geliş Tarihi:** 01.Mart.2022  
**Kabul Tarihi:** 22.Nisan.2022

Dr. Duygu TEMİZ KARADAĞ  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,  
Romatoloji Bilim Dalı  
Umutepe Yerleşkesi  
İzmit, KOCAELİ  
Tel: 0506 204 88 02  
E-posta: dr\_dtemiz@hotmail.com

\* XXI. Ulusal Romatoloji Kongresinde (29 Eylül-3 Ekim 2021, Antalya) Seçilmiş Poster bildirisi olarak sunulmuştur.

## Yazarların ORCID Bilgileri:

Duygu TEMİZ KARADAĞ: 0000-0002-5891-2032  
Özgür ÇAKIR: 0000-0001-6565-9488  
Fatma TUNCER KURU: 0000-0002-1097-9991  
Ayten YAZICI: 0000-0003-2167-4509  
Ayşe ÇEFLE: 0000-0002-3273-7969

Sistemik Skleroz (SSk) cilt ve iç organlarda fibrozis, vaskülopati ve oto-antikör pozitifliği ile karakterize kronik oto-immün bir hastalıktır<sup>1</sup>. Sıklığı kullanılan tanı yöntemine göre değişkenlik göstermekle birlikte, interstisyel akciğer hastalığı (İAH), SSk hastalarının yaklaşık %50'sini etkilemektedir<sup>2,3</sup>. İnterstisyel akciğer hastalığı son yıllarda SSk hastalarında hastalığa bağlı ölümlerin başta gelen sebebi olarak bildirilmiştir ve SSk ilişkili tüm ölümlerin %17-35'inden sorumludur<sup>4</sup>.

İnterstisyel akciğer hastalığının tanısını doğru koymak ve tedavi altındaki hastaları doğru yöntemlerle takip etmek oldukça önemlidir. İnterstisyel akciğer hastalığı, akciğerdeki yaygınlığı, klinik bulgularının ciddiyeti, tedaviye verdiği yanıt ve tedavi altındaki ilerleyişi açısından hastalar arasında oldukça değişkenlik gösterir<sup>5</sup>. Son yılların en önemli araştırma konularından biri ilerleyici İAH'nın paternlerinin, risk faktörlerinin ve tedaviye verdikleri yanıtların incelenmesi olmuştur<sup>6</sup>. İnterstisyel akciğer hastalığının tanısında klinik bulgular, solunum fonksiyon testlerinde (SFT) saptanan restriktif tipte solunum bozukluğu ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (YÇBT) destekleyici bulgular birlikte kullanılmaktadır<sup>7</sup>. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi kullanılan yöntemler arasında altın standart kabul edilmektedir. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide akciğerdeki fibrozisin paterni yanında yaygınlığını saptamak da mümkündür<sup>8</sup>.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi bulgularının değerlendirilmesi temel olarak radyologların semi-kantitatif değerlendirmelerine dayanmaktadır. Bu değerlendirme yönteminde YÇBT görüntülerine ait tüm kesitler radyolog tarafından göz ile değerlendirilir. Bu yöntem değerlendiren radyologun tecrübesine oldukça bağlıdır ve uygulayıcılar arasında değişkenlik yüksek saptanmaktadır<sup>9,10</sup>.

İAH tanı ve takibinde kullanılan diğer bir yöntem olan SFT kolay ulaşılabilir ve ucuz olması yanında YÇBT gibi radyasyon riski içermemesi nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak, hastaların büyük kısmının uyum sağlayamaması ve koopere olamaması nedeniyle testi yeterince iyi yapamadıkları görülmektedir. Ayrıca erken dönemde İAH olan hastalarda SFT sonuçlarının normal sınırlar içerisinde saptanabilir<sup>11</sup>.

Çalışmamızın amacı, YÇBT görüntülerini otomatik yazılımlarla analiz ederek İAH tanısı olan hastaların takibinde kullanılabilecek yeni kantitatif parametreleri araştırmaktır.

## Gereç ve Yöntem

### *Hasta örnekleme ve özellikleri*

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Kliniği'nde sistemik sklerozise bağlı

interstisyel akciğer hastalığı (SSk-İAH) tanısıyla 2004-2021 yılları arasında takip edilen hastalar dahil edildi. Araştırma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'dan KU GOKAEK-2022/04.01 sayılı ve 24.02.2022 tarihli etik kurul onayı alınmıştır.

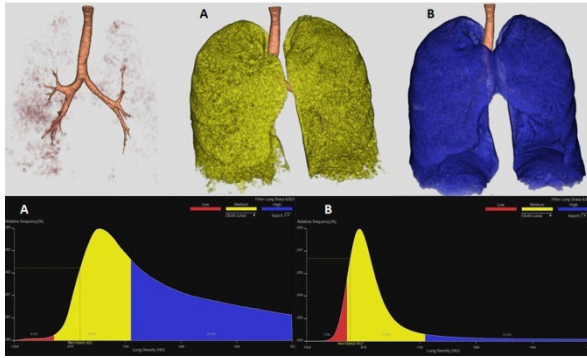
Sistemik sklerozis ilişkili İAH tanısı ile takip edilen 78 hastanın arasından tedavinin başlangıcında ve 12. ay takipleri sırasında YÇBT ve solunum fonksiyon testi sonuçlarına ulaşılabilen 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastalar 2013 "American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/ EULAR)" SSk sınıflama kriterlerini karşılamaktaydı<sup>12</sup>. Hastalar LeRoy kriterlerine göre sınırlı ve yaygın cilt tutulumlu SSk olarak iki alt gruba ayrıldı<sup>13</sup>. Hastalık süresi Raynaud fenomeni dışındaki ilk semptomdan tedavinin başlangıcında çekilen ilk YÇBT'ye kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri elektronik hasta kayıt sisteminden elde edildi. İlk YÇBT çekimine en yakın 3 ay içerisindeki SFT'den zorlu vital kapasite (FCV), birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) ve karbon monoksit difüzyon testi (DLCO) analizlere alındı. Restriktif akciğer hastalığı SFT'de normal/yüksek FEV1/FVC oranı ve düşük FVC veya DLCO olarak tanımlandı. Ancak, akciğer parankimal patolojisi olan hastaların analizlere daha fazla dahil edilebilmesi için SFT'nin tüm İAH'de restriktif paternde bozulması şartı aranmadı. YÇBT'de interstisyel akciğer hastalığı, belirgin buzlu cam dansiteleri, bal peteği, interlobuler septal kalınlaşma veya traksiyon bronşiektazilerini içeren herhangi bir morfolojik bulgunun varlığı olarak tanımlandı<sup>14</sup>. YÇBT'de >%10 amfizem alanları olan hastalarla fibrozis dışında akciğer patolojisi olanlar (akut veya kronik enfeksiyon, pulmoner ödem, plevral efüzyon gibi) dışlandı. Akut enfeksiyon şüphesi durumunda, İAH'na bağlı akciğer tutulumu takip YÇBT'lerindeki bulgularla desteklendi. Astım, kronik abstraktif akciğer hastalığı, malignite veya belirgin pulmoner hipertansiyon (kötü klinik bulgular, EKO'da ciddi sağ kalp yetmezliği bulguları, sağ kalp kateterinde düşük kardiyak indeks ( $\leq 2$  L/min/m<sup>2</sup>) veya epoprostenol tedavisi gerektiren hastalar çalışmaya alınmadı.

### *Görüntü Analizi*

Hastaların başlangıçtaki ve 12. aydaki takip YÇBT dijital radyoloji arşivinden alındı. Arşivdeki tüm görüntüler 16-kesitli bir çoklu dedektör BT tarayıcısı kullanılarak çekilmişti (Aquilion TSX-101A, Toshiba Medical Systems Corporation, Tokyo, Japan). Tarama parametreleri; 250 mAs, 120 kV, pitch 1, 16 × 1 mm kolimasyon, 1 mm rekonstrüksiyon intervali ve 1 mm rekonstrüksiyon kesit kalınlığı olarak belirlenmişti. Çekimler supin pozisyonunda ve tam inspirasyonda elde edilmişti. Akciğer parankiminin analizi 1600 ve -500 Hounsfield Unite (HU) pencere aralığında yapıldı. Hastaların klinik bulgularına kör bir araştırmacı (ÖÇ)

## Sistemik Skleroz İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

görüntü analizlerini ve kantitatif BT (kBT) ölçümlerini gerçekleştirdi. Görüntülerin "kantifikasyonu "Vitrea® Advanced Visualization" (Canon Group, Minnetonka, MN) ile yapıldı. Görüntü işlenmesi sırasında büyük hava yolları, kan damarları, havayolu dallanma noktaları, akciğerlerin tümü ve lobları otomatik olarak saptandı. Bu işlem sırasında kan damarları ve subsegmental düzeye kadar olan hava yolları otomatik olarak hesaplamaların dışında bırakıldı. Böylece akciğer parankiminin yoğunluğunun ölçülmesinde hataya yol açabilecek anatomik yapılar analiz dışında bırakıldı. Akciğer atenuasyon (ışırma) eğrisi kullanılarak sağ ve sol akciğerler için ortalama akciğer atenuasyonu (OAA), akciğer hacimleri, düşük dansite (DD) indeksi ve yüzde dansite 15 (YD15) elde edildi (Şekil 1).



Şekil 1.

Normal (A) ve interstisyel akciğer hastalığı olan (B) iki hastanın akciğerlerinin segmentasyonu ve her iki hastaya ait atenuasyon (ışırma) eğrileri (kırmızı=düşük; sarı=orta; mavi=yüksek dansite).

Dansite maskeleyme yöntemi ile üç farklı volüm aralığı saptandı. Dansite maskeleyme yöntemi bir dansite aralığına tekabül eden voxellerin toplamını, yani hacmini ölçmekte kullanılan bir yöntemdir. Otomatik olarak atanan dansite aralıklarına göre - 1020 ve- 920 HU düşük dansiteli volüm (DDV), - 920 ve- 720 HU orta dansiteli volüm (ODV) ve - 720 ve 0 HU arası yüksek dansiteli volüm (YDV) olarak belirlendi (Fig. 1). Elde edilen DDV'nin amfizeme, ODV'nin normal akciğer parankimine ve YDV'nin akciğer fibrozisine karşılık geldiği öngörüldü. Dansite aralıkları kullandığımız yazılım tarafından otomatik olarak belirlendi ve daha önce yapılmış çalışmalarda aralıklara oldukça yakındı<sup>15,16</sup>.

### Akciğer BT'lerinin yarı-kantitatif değerlendirilmesi

Yarı-kantitatif değerlendirme iki deneyimli radyolog (ÖÇ, EÇ) tarafından Goh ve ark.'nın önerdiği yöntemle yapıldı<sup>17</sup>. YÇBT görüntülerinde hastalık yaygınlığı (1) büyük damarların seviyesi, (2) ana karina, (3) pulmoner venöz konfluens (4) üç ve beşinci seviyenin tam ortası, (5) sağ hemi-diafragmanın hemen üzerinden geçen kesit olmak üzere 5 seviyede değerlendirildi.

Her beş kesit için İAH'nın yaygınlığı en yakın %5'e tamamlanarak belirlendi. Toplam fibrozis skoru beş kesitte saptanan fibrozis skorunun ortalaması olarak tespit edildi. Görüntü analizi yapan iki araştırmacı arasında %20'den fazla fark saptandığında fibrozis yaygınlık skorunu ortak karara göre belirlediler.

### İstatistiksel Analiz

Klinik ve demografik verilerin tanımlayıcı istatistiklerinin sonuçları kategorik değişkenler için sıklık ve yüzde (%) olarak; sayısal değişkenlerin dağılımına göre ise ortalama ve standart sapma (ortalama ± SS) ile ortanca ve çeyrekler arası aralık (ortanca [Q3-Q1]) olarak bildirildi. Dağılımın normalliği hem görsel olarak histogramlardan, hem de Shapiro-Wilk testi aracılığıyla saptandı. Hastaların başlangıç ve 12.aydaki sayısal parametrelerindeki değişimi analiz etmek için normal dağılım olanlarda eşleştirilmiş örneklem T testi ve normal dağılmayanlarda Wilcoxon Testi kullanıldı. BT ölçüm parametreleri ile FVC ve DLCO'nun arasındaki ilişki için normal dağılım durumunda Pearson ve normal olmayan dağılımlarda Spearman korelasyon katsayısı kullanıldı.

İstatistikler SPSS, versiyon 20.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak yapıldı. İki yönlü p testi 0,05'ten küçük saptandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (p <0,05).

## Bulgular

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo I'de gösterilmiştir. Hastaların %82,9'u kadın, %62,9'u yaygın cilt tutulumlu ve hastalık süresi 8,13 (±5,9) yıldır.

Tablo I. Hastaların başlangıç demografik ve klinik özellikleri

	n (%)
Cinsiyet (Kadın)	29 (82,9)
Yaş	53,8 (9,96)
Hastalık tipi (yaygın cilt tutulumlu)	22 (62,9)
Hastalık süresi	8,13 (5,92)
Raynaud fenomeni	33 (94,3)
Sklerodaktili	33 (94,3)
Dijital ülser	13 (37,1)
Kalsinozis	4 (11,4)
Artrit	5 (14,3)
GİS tutulumu	20 (57,1)
PAH	5 (14,3)
Steroid dozu (g)	1,2 (0,8)
İmmünsüpresif tedavi	
Tedavisiz	7 (20)
12 ay AZA	6 (17,1)
12 ay MMF	3 (8,6)
6 kür CYC + 6 ay AZA	14 (40)
6 kür CYC + 6 ay MMF	3 (8,6)
9 kür CYC + 3 ay MMF	2 (5,7)

GİS, gastrointestinal sistem; PAH, pulmoner arteriyel hipertansiyon, AZA, azatiyopirin; MMF, mikofenolat mofetil; CYC, siklofosfamid

## D. Temiz Karadağ, ark.

YÇBT görüntülerinden elde edilen kantitatif parametrelerden yalnızca sol akciğer orta dansiteli volümün zaman içerisinde anlamlı olarak değiştiği ve diğer tüm parametrelerin değişmediği görüldü. Hastaların FVC ve DLCO değerlerinde de bir yıllık takip sonunda anlamlı bir değişim saptanmadı (Tablo II).

**Tablo II.** Solunum fonksiyon testi ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi verilerinin başlangıç ve 12. ay sonunda değişimi

	Başlangıç	12. ay	p
FVC	86.3±16.7	79.7±13.9	0.198
DLCO	58.8±27.3	50.5±13.9	0.300
Fibrozis skoru	29,3±13,8	35,4±13,2	<0.001
Sağ akciğer düşük dansiteli volüm	160±326	178±328	0.308
Sağ akciğer orta dansiteli volüm	1331±677	1377±600	0.448
Sağ akciğer yüksek dansiteli volüm	555±199	508±161	0.136
Sağ akciğer volümü	1491±817	1554±699	0.453
Sağ akciğer düşük dansite indeksi	7.39±12.2	9.09±15.2	0.313
Sağ akciğer YD15	125±51.2	108±41.3	0.084
Sol akciğer düşük dansiteli volüm	136±323	192±413	0.108
Sol akciğer orta dansiteli volüm	1103±584	1110±484	0.002
Sol akciğer yüksek dansiteli volüm	491±171	482±217	0.238
Sol akciğer volümü	1240±708	1302±602	0.335
Sol akciğer düşük dansite indeksi	7.96±13.1	10.9±18.2	0.188
Sol akciğer YD15	121±55.3	107±48	0.166

FVC, zorlu vital kapasite; DLCO, karbon monoksit difüzyon testinin; YD15, yüzde dansite 15

Başlangıç YÇBT'den elde edilen kantitatif parametrelerin FVC ile ilişkisine bakıldığında; sağ ve sol akciğer ODV, YDV ve total volümlerinin FVC ile iyi derecede korelasyon gösterdiği saptandı. 12. ayın sonunda sağ akciğer için ODV, YDV ve total volümlerinin FVC ile korelasyonunun devam ettiği görüldü. Bunun yanında sağ akciğer DDV, DD index ve YD15 ile başlangıçta olmayan korelasyon saptandı. 12. ay sonunda sol akciğer ODV ve YDV ile FVC ilişkisi kaybolurken, sol total akciğer volümü ile korelasyonu devam etti. Ayrıca sol akciğer DDV, DD index ve YD15 ile başlangıçta olmayan görüldü. Sağ ve sol ortalama akciğer atenuasyonu hem başlangıç hem de 12.ayda FVC ile negatif yönde ve yüksek korelasyon gösterdi (Tablo III).

Fibrozis skoru ile kantitatif BT parametrelerinden sağ ve sol akciğer ortalama atenuasyonu, orta dansiteli volüm, yüksek dansiteli volüm ve akciğer volümü ile orta-kuvvetli ilişki saptandı (Tablo IV). Başlangıçta fibrozis yaygınlık skoru 29,3±13,8 ve 12.ay sonunda 35,4±13,2 saptandı.

**Tablo III.** Zorlu vital kapasite (FVC) ve karbon monoksit difüzyon testinin (DLCO) başlangıç ve 12. aydaki yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi verilerinin ile ilişkisi

	FVC				DLCO			
	Başlangıç		12.ay		Başlangıç		12. ay	
	r	p	r	p	r	p	r	p
Sağ akciğer ortalama atenuasyonu	-0,743	<0,001	-0,811	<0,001	-0,293	0,154	-0,406	0,055
Sağ akciğer düşük dansiteli volüm	0,291	0,213	0,656	0,002	-108	0,624	0,002	0,994
Sağ akciğer orta dansiteli volüm	0,604	0,005	0,571	0,009	0,263	0,226	0,259	0,245
Sağ akciğer yüksek dansiteli volüm	-617	0,004	-416	0,068	-197	0,367	-208	352
Sağ akciğer volümü	0,613	0,004	0,735	<0,001	0,205	0,348	0,350	0,110
Sağ akciğer düşük dansite indeksi	0,255	0,278	0,571	0,009	-138	0,532	-59	0,110
Sağ akciğer YD15	-337	0,146	-659	0,002	0,013	0,952	-118	0,602
Sol akciğer ortalama atenuasyonu	-0,790	<0,001	-0,760	<0,001	-0,281	0,173	-0,342	0,110
Sol akciğer düşük dansiteli volüm	0,263	0,262	0,658	0,002	-151	0,490	0,007	0,976
Sol akciğer orta dansiteli volüm	0,586	0,007	0,390	0,090	0,248	0,250	0,337	0,125
Sol akciğer yüksek dansiteli volüm	-605	0,005	-401	0,080	-73	0,742	-150	0,506
Sol akciğer volümü	0,643	0,002	0,645	0,002	0,146	0,507	0,381	0,080
Sol akciğer düşük dansite indeksi	0,110	0,645	0,612	0,004	-191	0,383	-50	0,826
Sol akciğer YD15	-330	0,156	-664	0,001	0,065	0,769	-119	0,599

FVC, zorlu vital kapasite; DLCO, karbon monoksit difüzyon testinin; YD15, yüzde dansite 15

**Tablo IV.** Fibrozis skorunun başlangıç ve 12. aydaki yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi verilerinin ile ilişkisi

	Fibrozis skoru			
	Başlangıç		12.ay	
	r	p	r	p
Sağ akciğer ortalama atenuasyonu	0,648	<0,001	0,665	<0,001
Sağ akciğer düşük dansiteli volüm	-0,145	0,405	-0,038	0,829
Sağ akciğer orta dansiteli volüm	-0,551	0,001	-0,504	0,002
Sağ akciğer yüksek dansiteli volüm	0,412	0,014	0,557	0,001
Sağ akciğer volümü	-0,642	<0,001	-0,411	0,014
Sağ akciğer düşük dansite indeksi	-0,069	0,693	0,050	0,774
Sağ akciğer YD15	0,236	0,173	0,154	0,382
Sol akciğer ortalama atenuasyonu	0,602	<0,001	0,617	<0,001
Sol akciğer düşük dansiteli volüm	-0,053	0,764	-0,009	0,960
Sol akciğer orta dansiteli volüm	-0,480	0,004	-0,540	0,001
Sol akciğer yüksek dansiteli volüm	0,376	0,026	0,558	<0,001
Sol akciğer volümü	-0,571	<0,001	-0,366	0,031
Sol akciğer düşük dansite indeksi	-0,081	0,645	0,054	0,758
Sol akciğer YD15	0,102	0,559	0,095	0,558

YD15, yüzde dansite 15

Başlangıçta hastaların %91.4'ünde (n=32) hastalık yaygınlığı (fibrozis skoru) >%10 saptandı ve bu hastalarda FVC normaldi (84±14,6). 12. ayda hastaların tümünde (n=35) hastalık yaygınlığı (fibrozis skoru) >%10 ve FVC düşük (77,5±11,8) saptandı.

### Tartışma ve Sonuç

Çalışmamızın sonucunda YÇBT görüntülerinin atenuasyon (ışınım) eğrilerine dayanarak elde ettiğimiz kantitatif görüntü parametrelerinden bazılarının SSk ilişkili İAH'nin takibinde yaygın olarak kullanılan FVC ve DLCO ile oldukça yakından ilişkili olduğu saptadık.

Solunum fonksiyon testlerinden FVC ve DLCO, SSk ilişkili İAH'nin tanısında YÇBT ile birlikte günümüzde en sık kullanılan parametrelerdir. Ancak SSk hastalarında SFT sonuçları ile YÇBT'deki hastalık yaygınlığı arasında her zaman beklendiği gibi yakın bir ilişki olmadığı gösterilmiştir. Bir çalışmada hastaların bazılarının YÇBT'de İAH'nin radyolojik bulgularını (fibrozis skoru <%10) göstermelerine rağmen FVC değerlerinin normal sınırlarda (%91) olduğu saptanmıştır<sup>2</sup>. Benzer sonuçlar özellikle erken SSk hastalarında SFT'nin tek başına İAH tanısı koymada yeterli olmadığını göstermiştir<sup>11</sup>. Kendi çalışmamızda hastalık yaygınlığı >%10 olan hastalarda bile başlangıçtaki FVC değerlerinin normal sınırlar içerisinde olduğunu saptadık. Bizimkine benzer sonuç Avrupa'dan bir çalışmada gösterilmiş ve normal FVC olan hastaların >%50'sinde parankim tutulumunun %20'den fazla olduğu saptanmıştır<sup>18</sup>. SFT fibrozis skoru çok düşük olmayan hastalarda da normal sonuçlar verebilir ve sadece SFT'ye bakılarak yapılan değerlendirmeler yanlış negatif sonuçlara yol açabilir. SFT ile ilgili diğer bir kısıtlılık da, başlangıç FVC değeri yüksek olan hastalarda anlamlı azalma olduğu durumlarda bile FVC değeri normalin üstünde kaldığında sonucu yanlışlıkla normal olarak değerlendirilebilmesidir (örneğin FVC'de %110'dan %80'e gerileme)<sup>19</sup>. Bununla birlikte SFT, ucuz ve kolay ulaşılabilir bir test olması ve YÇBT gibi radyasyon riski içermemesi nedeniyle klinik pratikte özellikle hastaların takibinde sıklıkla kullanılan bir methodur.

Son yıllarda SSk ilişkili ilerleyici İAH konusunda uzman hekimler tarafından geliştirilen kanıta dayalı görüş birliğine göre, SFT, fibrozis yaygınlığındaki değişimi saptamak için çekilen YÇBT ve semptomlarda kötüleşmenin saptanması hastalık progresyonunu belirlemek için kullanılabilecek tanısal araçlar arasında yer almıştır<sup>7</sup>. Solunum fonksiyon testlerinden FVC, SSk ilişkili İAH'nin progresyonunu değerlendirmede tanı sonrasında uzun dönem hasta takibinde kullanılacak bir metod olarak kabul edilmiştir. Bu ortak görüşte FVC için bir kesin bir sınır değeri verilmemiştir. Ancak SSk ilişkili ilerleyici İAH'nin tanımı konusunda FVC ve DLCO'daki zamana karşı değişim göz önüne alınarak bazı tanımlamalar yapılmıştır. Bunlardan bir tanesine göre FVC'de >%10 azalma veya FVC'de  $\geq$  %5 ve <%10 arasında azalma ile birlikte DLCO'da  $\geq$  %15 azalma

İAH'da ilerleme olarak belirlenmiştir<sup>20-21</sup>. Günümüzde klinik olarak anlamlı ilerleme için çeşitli klinik ölçütlerin birlikte değerlendirilmesinden yana görüş birliği giderek artmaktadır. Bazı araştırmacılar SSk ilişkili İAH'nin ilerleme kriteri olarak SFT ve YÇBT'deki fibrozis yaygınlığının birlikte kullanılmasını da önermişlerdir<sup>22-23</sup>.

Çalışmamızda geleneksel olarak önerilen takip metodları ile uyum gösteren, elde edilmesi ve yorumlanması daha objektif parametreler elde etmeyi hedefledik. Çalışmamızın sonucunda başlangıçtaki sağ/sol akciğer ODV ve sağ/sol akciğer total volümünün FVC ile oldukça yüksek ve pozitif yönde ilişki gösterdiğini saptadık. ODV'nin normal akciğer parankimini temsil ettiği düşünüldüğünde, sonucumuz normal akciğeri gösteren bir parametrenin FVC ile pozitif korelasyon göstermesinin beklendiği gibi bir sonuç olduğunu ortaya koymuştur. Sağ/sol akciğer YDV ile beklendiği üzere fibrotik akciğer parankimi temsil etmektedir ve akciğerin solunum kapasitesindeki azalma ile ilişkili olması beklenmektedir. Sonuçlarımıza göre YDV ile FVC arasında yüksek ve negatif yönde bir korelasyon göstermesi beklediğimiz sonuçlarla uyumludur. 12. aya gelindiğinde başlangıçta ODV ile FVC ilişkisi her iki akciğer için geçerli olmamıştır. Ancak sağ/sol akciğer total volümü ve FVC arasındaki ilişki devam ederken, sağ/sol DDV, LD index ve PD15 ile FVC arasında başlangıçta olmayan bir korelasyon saptamıştır. Hasta sayısının az olması başlangıçta saptadığımız ilişkiyi 12.ayda benzer şekilde gösterememiş olmamızı açıklayabilir. Ayrıca çalışmada kullandığımız kantitatif parametrelerin SFT ile ilişkisini başlangıç ve hasta takibinde araştırılan bir başka çalışma olmadığından literatürde sonuçlarımızı destekleyen veya reddeden bir başka çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda dikkat çekici bir önemli konu, hastaların SFT'ye kooperasyonunda yaşanan sorun nedeniyle hastaların bir kısmının sonuçlarının beklenenden düşük olduğu veya takip SFT sonuçlarının başlangıçla uyumsuz olmasıdır. Daha önceki sonuçlarımızda gösterdiğimiz gibi kantitatif BT parametreleri hastanın herhangi bir teste koöper olmasını gerektirmemekle beraber ölçümleri yapan araştırmacılar arasında ve aynı araştırmacı için zaman içerisindeki değişkenliği çok düşük ve tekrarlanabilirliği oldukça yüksektir<sup>24</sup>. Solunum fonksiyon testlerinin sonuçlarını değerlendirirken sıklıkla karşılaşılan bir durum olan hastanın teste koöper olamamasından kaynaklanabilecek kişisel hatalar kantitatif parametrelerin kullanılması ile görülmektedir. Böylece hasta takibinde kullanılacak daha objektif parametrelerden bahsetmek doğrudur.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılığı dahil edilen hasta sayısının az olmasıdır. SSk'nin nadir bir hastalık

olması ve İAH olan SSK hastalarının tümünde YÇBT görüntülemeleri 12. ayda çekilmemiş olması analiz edilebilen hasta sayısını kısıtlamıştır. Bununla birlikte, sonuçlarımız SSK hastalarında İAH'nın kantitatif parametrelerle takip edilmesine ilişkin ilk çalışmalardan biri olması açısından önemlidir.

Sonuç olarak, akciğer YÇBT görüntülerinden elde edilen yeni kantitatif parametreler geleneksel olarak hastalık takibinde kullanılan FVC ile iyi bir ilişki göstermiştir. Sonuçlarımız, yeni parametrelerin hastaya daha az bağımlı olması sayesinde, kooperasyon ve testi yetersiz yapmaktan kaynaklanabilecek hatalı değerlendirmeleri ortadan kaldırmaya yardımcı olabilir ve daha objektif takip parametrelerinin geliştirilmesini desteklemektedir.

**Etik Kurul Onay Bilgisi:**

Onaylayan Kurul: Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik kurulu  
Onay Tarihi: 24.02.2022  
Karar No: KÜ GOKAEK-2022/04.01

**Araştırmacı Katkı Beyanı:**

Fikir ve tasarım: D.T.K.; Veri toplama ve işleme: Ö.Ç., F.T.K.; Analiz ve verilerin yorumlanması: D.T.K.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: D.T.K., A.Y., A.Ç.

**Destek ve Teşekkür Beyanı:**

Çalışma için destek alınmamıştır.

**Çıkar Çatışması Beyanı:**

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

**Kaynaklar**

1. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis [review]. *Lancet* 2017; 390:1685–99.
2. Hoffmann-Vold AM, Fretheim H, Halse AK, et al. Tracking impact of interstitial lung disease in systemic sclerosis in a complete nationwide cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200: 1258–1266.
3. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, et al. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol* 2019; 11: 257–273.
4. Elhai M, Meune C, Boubaya M, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1897–1905.
5. Konopka KE, Myers JL. Interstitial lung disease pathology in systemic sclerosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Jul 17;13:1759720X211032437. doi: 10.1177/1759720X211032437. PMID: 34349846; PMCID: PMC8287363
6. Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, Brunborg C, Airó P, Ananieva LP, Czirják L, Guiducci S, Hachulla E, Li M, Mihai C, Riemekasten G, Sfikakis PP, Kowal-Bielecka O, Riccardi A, Distler O; EUSTAR collaborators. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2021 Feb;80(2):219–227. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217455. Epub 2020 Sep 28. PMID: 32988845; PMCID: PMC7815627
7. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e71–83.
8. Daimon T, Johkoh T, Honda O, et al. Nonspecific interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease: analysis of CT features to distinguish the various types. *Intern Med* 2009; 48: 753–761.
9. Watadani T, Sakai F, Johkoh T, Noma S, Akira M, Fujimoto K, Bankier AA, Lee KS, Müller NL, Song JW, Park JS, Lynch DA, Hansell DM, Remy-Jardin M, Franquet T, Sugiyama Y (2013) Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology* 266(3):936–944. <https://doi.org/10.1148/radiol.12112516>
10. Walsh SL, Calandriello L, Sverzellati N, Wells AU, Hansell DM (2016) UIP Observer Consort. Interobserver agreement for the ATS/ERS/JRS/ALAT criteria for a UIP pattern on CT. *Thorax* 71(1):45–51.
11. Bernstein EJ, Jaafar S, Assassi S, Domsic RT, Frech TM, Gordon JK, Broderick RJ, Hant FN, Hinchcliff ME, Shah AA, Shanmugam VK, Steen VD, Khanna D. Performance Characteristics of Pulmonary Function Tests for the Detection of Interstitial Lung Disease in Adults With Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Nov;72(11):1892–1896. doi: 10.1002/art.41415. Epub 2020 Sep 22. Erratum in: *Arthritis Rheumatol*. 2021 Apr;73(4):720. PMID: 32583956; PMCID: PMC7722107.
12. 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. *Ann Rheum Dis* 72(11):1747–1755. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204424>
13. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F (1988) Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 15(2):202–205
14. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TD, Maurer B, Jordan S, Speich R, Frauenfelder T, Distler O (2015) Brief report: pulmonary function tests: high rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 67(12):3256–3261.
15. Shin KE, Chung MJ, Jung MP, Choe BK, Lee KS (2011) Quantitative computed tomographic indexes in diffuse interstitial lung disease: correlation with physiologic tests and computed tomography visual scores. *J Comput Assist Tomogr* 35(2):266–271.
16. Kauczor HU, Heitmann K, Heussel CP, Marwede D, Uthmann T, Thelen M (2000) Automatic detection and quantification of ground-glass opacities on high-resolution CT using multiple neural networks: comparison with a density mask. *AJR Am J Roentgenol* 175(5):1329–1334.
17. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, Corte TJ, Sander CR, Ratoff J, Devaraj A, Bozovic G, Denton CP, Black CM, du Bois RM, Wells AU (2008) Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 177(11):1248–1254.
18. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TD, Maurer B, Jordan S, et al. Pulmonary function tests: high rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:3256–61
19. Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, Ashrafzadeh A, Barake R, Barsotti S, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatol* 2020;2:e71–83
20. Goh NS, Hoyles RK, Denton CP, et al. Short-term pulmonary function trends are predictive of mortality in interstitial lung

## Sistemik Skleroz İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı

- disease associated with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1670–1678.
21. Wu W, Jordan S, Graf N, et al. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 648–656.
  22. Distler O, Assassi S, Cottin V, et al. Predictors of progression in systemic sclerosis patients with interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2020; 55: 1902026.
  23. Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, et al. Connective tissue disease-associated interstitial lung diseases (CTD-ILD) – report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *J Rheumatol* 2015; 42: 2168–2171.
  24. Temiz Karadag D, Cakir O, Komac A, Yazici A, Cefle A. Software-based quantitative analysis of lung parenchyma in patients with systemic sclerosis may provide new generation data for pulmonary fibrosis. *Int J Clin Pract*. 2021 Apr;75(4):e13931. doi: 10.1111/ijcp.13931. Epub 2020 Dec 20. PMID: 33301623.

