

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**AKCİĞER TUTULUMU OLAN SKLERODERMA
HASTALARINDA SİKLOFOSFAMİD VE
RİTUKSİMAB TEDAVİ ETKİNLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Deniz DEMİR YILMAZ

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Benan MÜSELLİM

İSTANBUL, 2018

TEŞEKKÜR

Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanımız saygıdeğer hocam Sayın Prof.Dr.Bilun Gemicioğlu'na,

Asistanlık hayatım boyunca yetişmemde çok büyük emeği olan, tezimin hazırlanmasında ilgiyle ve sabırla yardımcı olan saygıdeğer tez hocam Prof. Dr. Benan MÜSELLİM'e,

Uzmanlık Eğitimime katkılarından dolayı her zaman birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarım Prof.Dr.Sema Umut, Prof.Dr.Nurhayat Yıldırım, Prof.Dr.H.Çül Öngen, Prof.Dr.Nail Yılmaz, Prof.Dr.Birsen Mutlu, Prof.Dr.Cüneyt Tetikçurt, Prof.Dr.Çünay Aydın, Prof.Dr.Bülent Tutluoğlu, Prof.Dr.Tunçalp Demir, Prof.Dr.Serdar Erturan, Doç.Dr.Şermin Börekçi' ye,

Asistanlık hayatım süresince dostluk, anlayış ve işbirliği içinde çalıştığım, güzel paylaşımlarımız için tüm asistan arkadaşlarıma,

Bana hem anne, hem baba olan doktor olmamın en önemli nedenlerinden olan canım anneme, çocukluğumdan beri en iyi arkadaşım, can kardeşim Özge'me,

Her konuda hep yanımda olan, en büyük desteğim, yol arkadaşım, canım sevgilim eşime,

Beni ben yapan, varlığıyla tamamladığımı hissettiğim canım oğlum Pamir'ime en içten teşekkürlerimle...

Dr.Deniz Demir Yılmaz

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	iv
GRAFİKLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. SKLERODERMA TANIMI VE SINIFLANDIRMASI.....	3
2.2. SKLERODERMADA PULMONER TUTULUM	5
2.2.1. Skleroderma Akciğer Tutulumunda Radyolojik Bulgular	9
2.2.2. Skleroderma Akciğer Tutulumunda Solunum Fonksiyon Testleri ve Arteriyel Kan Gazları.....	10
2.2.3. Skleroderma Akciğer Tutulumunda Altı Dakika Yürüme Testinin Yeri.....	13
2.3. SKLERODERMANIN PULMONER TUTULUMUNDA TEDAVİ.....	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	18
4. SONUÇLAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	36
6. ÖZET	40
7. SUMMARY	42
8. KAYNAKLAR.....	44

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Sklerodermanın klinik spektrumu	3
Tablo 2. Amerikan Romatoloji Derneği Kriterleri	4
Tablo 3. Sklerodermada organ tutulum yüzdeleri	5
Tablo 4. Sklerodermada Akciğer Tutulum Şekilleri.....	6
Tablo 5. Skleroderma Akciğer Tutulumunda Takipte Kullanılan Testler	8
Tablo 6. Skleroderma Akciğer Tutulumunda YRBT bulguları	9
Tablo 7. Borg Dispne Skalası	13
Tablo 8. NYHA fonksiyonel sınıflandırması.....	14
Tablo 9. DSÖ (WHO) Fonksiyonel sınıflaması.....	14
Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri	20
Tablo 11. Tedavi başlangıcında semptomlar	21
Tablo 12. Tedavi öncesi solunum fonksiyon testleri	22
Tablo 13. Tedavi öncesi 6 dakika yürüme testi	22
Tablo 14. Tedavi öncesi HRCT bulguları.....	23
Tablo 15. Rituksimab grubu için aylara göre FVC (ml) değişimleri.....	24
Tablo 16. Siklofosfamid grubu için aylara göre FVC (ml) değişimleri.....	24
Tablo 17. Rituksimab grubu için aylara göre FVC (%) değişimleri.....	25
Tablo 18. Siklofosfamid grubu için aylara göre FVC (%) değişimleri	25
Tablo 19. Rituksimab grubu için aylara göre DLCO değişimleri (mL/mmHg/dk)	26
Tablo 20. Siklofosfamid grubu için aylara göre DLCO (mL/mmHg/dk) değişimleri....	26
Tablo 21. Rituksimab grubu için aylara göre DLCO (%) değişimleri.....	27
Tablo 22. Siklofosfamid grubu için aylara göre DLCO(%) değişimleri	27
Tablo 23. Rituksimab grubu için aylara göre DLCO/VA (mL/mmHg/dk/L) değişimleri.....	28

Tablo 24. Siklofosfamid grubu için aylara göre DLCO/VA (mL/mmHg/dk/L) değişimleri.....	28
Tablo 25. Rituksimab grubu için aylara göre DLCO/VA (%) değişimleri.....	29
Tablo 26. Siklofosfamid grubu için aylara göre DLCO/VA (%) değişimleri	29
Tablo 27. İki tedavi grubunda tedavi süresince FVC (ml) değişimleri karşılaştırılması	30
Tablo 28. İki tedavi grubunda tedavi süresince FVC (%) değişimleri karşılaştırılması.	30
Tablo 29. İki tedavi grubunda tedavi süresince DLCO (mL/mmHg/dk) değişimleri karşılaştırılması	31
Tablo 30. İki tedavi grubunda tedavi süresince DLCO (%) değişimleri karşılaştırılması	31
Tablo 31. İki tedavi grubunda tedavi süresince DLCO/VA (mL/mmHg/dk/L) değişimleri karşılaştırılması	32
Tablo 32. İki tedavi grubunda tedavi süresince DLCO/VA (%) değişimleri karşılaştırılması	32
Tablo 33. Tedavi süresince 6 dakika yürüme mesafesi değişimleri	33
Tablo 34. Tedavi sonu dispne skoru değişimi	33
Tablo 35. Tedavi sonu hastaların klinik yanıtları	34

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik-1. İki tedavi grubunda tedavi süresince FVC (ml) değişimleri.....	25
Grafik-2. İki tedavi grubunda tedavi süresince FVC (%) değişimleri.....	26
Grafik-3. İki tedavi grubunda tedavi süresince DLCO (ml/mmHg/dk) değişimleri.....	27
Grafik-4. İki tedavi grubunda tedavi süresince DLCO (%) değişimleri.....	28
Grafik-5. Her iki grubun sürvi grafiği	35



KISALTMALAR

sScI	: Sınırlı Skleroderma
dScI	: Diffüz Skleroderma
SFT	: Solunum Fonksiyon Testleri
FVC (mL)	: Zorlu Vital Kapasite
FEV1(mL)	: Zorlu Ekspiratuar Volüm Birinci Saniye
ATS	: Amerikan Toraks Derneği
AKG	: Arter Kan Gazı
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon
6DYT	: 6 Dakika Yürüme Testi
PA	: Posteroanterior
YRBT	: Yüksek Rezolusyonlu Bilgisayarlı Tomografi
NSIP	: Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
SaO₂	: Arteriyel Oksijen Satürasyonu
PaO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
SD	: Standart Sapma
Min	: Minimum
Maks	: Maksimum

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Skleroderma deri ve iç organların bağ dokusunda fibrozis, vasküler obliterasyon, ekstrasellüler matriks sentezinde artış ve depolanma ile karakterli sebebi bilinmeyen kronik multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın tipik klinik bulgusu deride sertleşme, kalınlaşmadır. Akciğer, kalp, gastrointestinal sistem ve böbrekler sıklıkla tutulan diğer organlardır (1). Sklerodermanın yıllık insidansı 1.2/100.000, prevalansı 10,5/100.000 olup nadir rastlanılan bir hastalıktır. Kadınlarda erkeklere oranla 4-9 kat daha sık gözlenir. Sıklıkla 4-6. dekadlarda başlar (2).

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

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

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

Akciğer tutulumu sklerodermada prognozu kötü etkiler ve erken tanısı önemlidir. Bu açıdan tüm sklerodermalı hastalar düzenli olarak spirometri, difüzyon testi ve ekokardiyografi ile izlenmelidir. Egzersiz kapasitelerindeki kısıtlanmayı değerlendirmek açısından 6 dakika yürüme testi (6DYT), önemi son yıllarda artarak belirtilen ve takipte değerli bir testtir.

Günümüzde artık sklerodermaya bağlı mortalite esas olarak pulmoner komplikasyonlara bağlı gelişmektedir. Biz çalışmamızda siklofosfamid ve rituksimab tedavisi alan akciğer tutulumu olan skleroderma hastalarının semptom, solunum fonksiyon testleri, 6 dakika yürüme testi, parametrelerine göre, siklofosfamid ve rituksimab tedavilerinin etkinliğini karşılaştırmayı planladık.

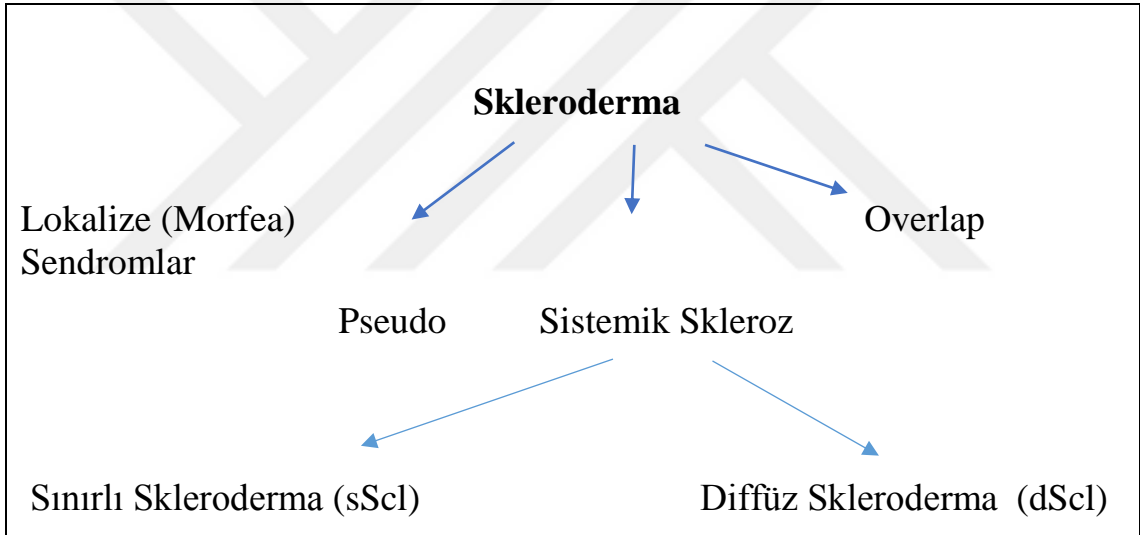


2. GENEL BİLGİLER

2.1. SKLERODERMA TANIMI VE SINIFLANDIRMASI

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

Tablo 1. Sklerodermanın klinik spektrumu



Sklerodermanın görülme sıklığı 4. dekattan sonra doruk yapar ve kadınlarda erkeklere göre 4-9 kat daha fazla görülür. Patogenezinde multipl genler ve çevresel etmenlerin etkileşiminin rol oynadığı düşünülür. İnsidansı yıllık olarak milyonda 2-20 olarak verilir. Toplumdaki prevalansı ise milyonda 3-120 olarak hesaplanmıştır. Skleroderma tanımlamasında Amerikan Romatoloji Derneğinin kriterleri kullanılır (Tablo-2). %97 duyarlı, %98 özgül olan bu kriterlerden tanı için 1 major ya da 2 minör kriter olması gerekir.

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

<p>Major Ölçüt</p> <ul style="list-style-type: none">• Proksimal skleroderma: parmaklarda, metokarpofalangiyal ve metotarsofalangiyal eklem proksimalinde kalan deride diffüz simetrik kalınlaşma, gerginlik ve ülserler olması <p>Minör Ölçütler</p> <ul style="list-style-type: none">• Sklerodaktili• Parmak uçlarında iskemik değişikliklere bağlı ülserasyonlar ya da amputasyonlar• Akciğer tabanlarında fibrozis

Hastalık klinik olarak deri tutulumunun yaygınlığına göre sınırlı ve diffüz skleroderma olarak ikiye ayrılır. Sınırlı sklerodermada (sScl) diz ve dirseğin distali ile yüz ve boyun derisi tutulurken, diffüz sklerodermada (dScl) tutulum dirsek ve dizin proksimaline taşmakta, ayrıca gövde tutulumu izlenmektedir (5,6). Sınırlı skleroderma, CREST sendromu (kalsinozis, Reynaud fenomeni, özofagus tutulumu, sklerodaktili, telenjektazi) olarak da adlandırılmakta ve diffüz forma göre daha sık görülmektedir (sınırlı: %60, diffüz %40) (2).

Sınırlı formda akciğer, karaciğer ve GIS tutulumları da izlenebilir. Bu formda özellikle geç dönemde izole pulmoner hipertansiyon meydana gelebilir. Diffüz sklerodermada ise erken dönemde gelişen interstisyel akciğer hastalığı, hipertansif kriz, böbrek yetmezliği, gastrointestinal hastalık ve miyokard tutulumu daha fazladır (4). Reynaud fenomeni, her iki formda eşit olarak karşımıza çıkar. Sınırlı formda deri değişikliklerinin başlamasından yıllar önce ortaya çıkmaktadır. Skleroderma, deri ve iç organlarda ilerleyici fibrozise yol açarak organların normal yapı ve işleyişini bozar. Bu nedenle fibrozis sklerodermada mortalite ve morbiditeyi büyük oranda etkiler.

Tablo 3. Sklerodermada organ tutulum yüzdeleri

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

Sklerodermada anjiotensin converting enzim inhibitörlerinin kullanıma girmesiyle renal krize bağlı mortalite oranları azalmıştır. Günümüzde artık sklerodermaya bağlı mortalite esas olarak pulmoner komplikasyonlara bağlı olarak gelişir. Eritrosit sedimentasyon hızı 25 mm/saat' ten fazla olan ve hemoglobini 11 g/dl' nin altında olan sklerodermalı hastalarda da mortalitenin arttığı belirtilmiştir (7).

2.2. SKLERODERMADA PULMONER TUTULUM

Gastrointestinal sistemden sonra en sık tutulan organ akciğerdir. Sıklıkla, pulmoner hipertansiyon ve interstisyel akciğer hastalığı olmak üzere iki tip tutulum izlenir (4). Pek çok çalışma sklerodermaya sekonder pulmoner arteriyel hipertansiyon ve interstisyel akciğer hastalığını iki ayrı patolojik olay olarak nitelendirmiştir. Fakat pek çok hastada da bu iki süreç beraber bulunur. European League Against Rheumatism Skleroderma Trials and Research (EUSTAR) grubu tarafından yapılan 3656 skleroderma hastasının incelendiği analizde; interstisyel akciğer hastalığının dScl de (%53), sScl (%35) ye göre daha sık görüldüğü saptanmıştır. Oysa toplam pulmoner hipertansiyon

görülme oranı her iki tipte de benzer bulunmuştur (dScl %22, sScl %21). Fibrozis olmadan izole pulmoner hipertansiyon ise dScl de %8, sScl %17 oranında bulunmuştur (8).

Sonuç olarak; sınırlı tip sklerodermada genellikle ön planda izole pulmoner hipertansiyona rastlanırken, diffüz sklerodermada ise pulmoner fibrozis daha sık izlenir. İnterstisyel akciğer hastalığı sklerodermanın hem diffüz hem de sınırlı tipinde en sık rastlanılan pulmoner tutulum tipidir. Prevelansı, tanının akciğer grafisi, tomografi ya da solunum fonksiyon testleriyle konulmasına göre %33-90 arasında değişir (9). Postmortem çalışmalarda %70 oranında akciğer fibrozisine rastlanır. En sık rastlanan histopatolojik patern nonspesifik intersitisyel pnömonidir (NSIP). Bouros ve arkadaşları 80 sklerodermalı hastanın akciğer biyopsisini içeren bir seride %78 oranında NSIP olduğunu göstermişlerdir (5). Sklerodermada organlardaki tutulumla otoantikör salınımı arasında da güçlü bir bağlantı olduğu düşünülmektedir. Scl-70 pozitifliği fibrozan alveolitin güçlü bir belirteci iken, antisentromer antikörler ise akciğer fibrozisi için negatif, pulmoner vasküler hastalık ve pulmoner hipertansiyon için pozitif belirteçlerdir (5). Sklerodermada akciğerde izlenen tutulum şekilleri Tablo-4 de görülmektedir.

Tablo 4. Sklerodermada Akciğer Tutulum Şekilleri

Diffüz İnterstisyel fibrozis	Pnömotoraks
Plevral Hastalık	Aspirasyon Pnömonisi
Pulmoner Hipertansiyon	Obstrüktif Akciğer Hastalığı
Bronşektazi	Alveoler Hemoraji
Organize Pnömoni	Akciğer Kanseri

Sklerodermada akciğerde, fibroblastlar tarafından üretilen artmış kollajen yapımı söz konusudur. Hastalığın erken dönemlerinde, akciğer hasarı başlamadan önce alveollerde immun ve inflamatuvar hücre birikimi olmaktadır ve bu fibrotik olayın ilk basamağıdır. Sklerodermada alveolit; alveolar makrofaj, lenfosit, nötrofil ve eozinofillerin birikimiyle karakterizedir. İnflamatuvar hücreler, proteolitik enzimler ve reaktif oksidanlar salgılayarak akciğer dokusunda hasarlanmaya neden olurlar ve tamir mekanizmaları uyarılır. İyileşme fibrozis ile olur. Yine ortama salınan sitokinlerin etkisiyle fibroblastlar myofibroblastlara dönüşür. Akciğer fibrozisinin erken aşamaları interstisyumda alfa aktin pozitif miyofibroblastların indüklenmesi ve düzensiz şekilli

alveolar kapillerin artışıyla birlikte mikrovasküler endotelial hücre sayısında artış ile karakterlidir. Fibrozis, son dönem akciğer hastalığına doğru ilerledikçe miyofibroblastlar ve kapiller endotelial hücreler azalır. İnterstisyumda gelişen fibrozise bağlı alveolokapiller gaz değişim membranı da etkilenmekte ve yeterli derecede gaz difüzyonu olamamaktadır. Bu da difüzyon kapasitesinde azalma ve parsiyel oksijen basıncında düşme olarak karşımıza çıkar. Sklerodermada görülen pulmoner hipertansiyon (PHT), hipoksiye sekonder gelişen hipoksik pulmoner vazokonstrüksiyona bağlı olabileceği gibi, fibrozise sekonder vasküler dolaşımın kompresyonu, vasküler yatak kaybı ve perivasküler fibrozise de bağlı gelişebilir. Son dönem PHT olan hastalarda adventisyal fibrozis ve insitu trombozis sıklıkla saptanır. Solunum fonksiyon testlerinde (SFT) normal bazal değerlere sahip olan hastalarda ciddi akciğer hastalığı gelişme riski düşüktür. Karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) izole düşüklük olan hastalar yüksek riske sahiptirler.

Başlangıçta eforla, daha sonra istirahatle nefes darlığı en sık izlenen pulmoner semptomdur. Dispne pulmoner hipertansiyon, interstisyel akciğer hastalığı, reflü, özofagus dismotilitesine bağlı rekürren aspirasyonlar, bronşektazi, kriptojenik organize pnömoni ya da alveoler hemoraji gelişimine sekonder oluşabilir (10). Genellikle orta derecededir. Sklerodermanın en sık rastlanan ve en ciddi komplikasyonlarından biri olan interstisyel akciğer hastalığında nefes darlığı akciğer kompliyansında azalma ve fibrozise bağlı gelişir (2). Radyolojik olarak ciddi derecede fibrozis geliştikten sonra ortaya çıkar. Bu hastalarda egzersiz kapasitesinde azalma ve yorgunluk da görülebilir. Bu semptomlar sıklıkla akciğer tutulumuna işaret etse de, sklerodermanın diğer bulguları olan artrit ve fibromiyaljiye ya da toplumumuzda yaygın olarak görülen sedanter yaşam tarzına bağlı kondisyonsuz olmaya da bağlı olabilir, yani nonspesifiktirler ve tüm sklerodermalı hastalarda genel olarak bulunabilir ve tanıda yanılmaya yol açabilirler. Kuru öksürük, göğüs ağrısı, senkop ve hemoptizi akciğer tutulumuna bağlı görülebilen diğer semptomlardır (10).

Hastaların fizik muayene bulguları da akciğer tutulumu açısından ipuçları taşır. Bilateral bazallerde duyulan raller interstisyel tutulumun en sık muayene bulgusudur. Triküspit yetmezlik üfürümü, parasternal lift, P2 de sertleşme pulmoner hipertansiyonu düşündürülen bulgular olarak karşımıza çıkarken, kor pulmonale gelişmesi halinde

hepatomegali, pretibiyal ödem ve boyun venöz dolgunluğu gibi yetmezlik bulguları saptanabilir (11).

Fakat unutmamak gerekir ki, fiziksel olarak inaktif hastalarda semptomlar olmayabilir ve bu kardiyopulmoner bir hastalığın varlığını dışlatmaz. Ayrıca fizik muayenenin normal olması da, interstisyel tutulum ya da pulmoner hipertansiyon olmadığı anlamına gelmez. Bu nedenle tüm sklerodermalı hastalar, semptom veya pozitif muayene bulgusu olsun ya da olmasın akciğer tutulumu açısından radyolojik, ekokardiyografik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmelidirler (4). Şekil-5 de skleroderma akciğer tutulumu tanı ve takibinde kullanılan testler listelenmiştir.

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

Sklerodermada prognoz visseral hastalığın yaygınlığına bağlıdır. Akciğer tutulumu, prognozu ciddi anlamda kötüleştirir. 5 yıllık sağ kalım akciğer tutulumu olanlarda %38-45 arasında değişir. Yapılan çalışmalarda dScl' de prognoz, sScl'ye göre daha kötü olduğu gösterilmiştir. İnterstisyel akciğer hastalığı ile birlikte PHT görülen dScl hastalarda PHT, interstisyel akciğer hastalığından bağımsız olarak sağ kalımı etkileyen ana prognostik faktördür (12). Chang ve arkadaşlarının çalışmasında izole interstisyel akciğer hastalığı ile giden sklerodermalı hastalarda sağ kalım iyi bulunmuştur(13). İzole pulmoner hipertansiyon ise skleroderma akciğer tutulumunda en kötü prognoza sahiptir (13). Kliniğimizde yapılan bir çalışmada akciğer tutulumlu 102 skleroderma hastasının mortalite nedenleri değerlendirildiğinde retrospektif olarak PAH'lı ve PAH'lı olmayan hastalarda 10 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %35 ve %81

bulunmuştur. YRBT de balpeteği saptanmayan hastalarda 10 yıllık sağkalım %79 iken bal peteği saptanan hastalarda %55 'tir (14).

2.2.1. Skleroderma Akciğer Tutulumunda Radyolojik Bulgular

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

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

YRBT akciğer parankimini görüntülemeye oldukça başarılı bir yöntemdir. İnterstisyel tutulumun erken bulgularını %90-100 olasılıkla yakalar (4). Tablo -6'da skleroderma akciğer tutulumunda YRBT bulguları verilmiştir (2, 4, 15).

Tablo 6. Skleroderma Akciğer Tutulumunda YRBT bulguları

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

Buzlu cam görünümü hastalığın erken dönemine, inflamasyon ve alveolite işaret ederken; ilerlemiş hastalıkta traksiyonel bronşektazi ile bal peteği gibi yapısal değişiklikler görülmektedir (16). Dolayısıyla YRBT'de balpeteği saptanan hastalarda buzlu cam bulunanlara göre prognoz daha kötü olur (16). Desai ve arkadaşlarına göre skleroderma akciğer tutulumunda YRBT bulguları idiopatik pulmoner fibrozise (IPF) göre belirgin şekilde farklıdır. Skleroderma akciğer tutulumu IPF'ye göre daha sınırlıdır ve çok büyük oranda buzlu cam alanları ile karakterlidir. Bu hastalarda YRBT bulguları

idyopatik NSIP'li hastaların YRBT bulgularına benzer (17). Launay ve arkadaşları da, sklerodermaya sekonder fibrozan alveolit gelişen hastalarda başlangıçta ve takipte YRBT çekmişler ve başlangıç YRBT'leri normal olan hastalarda uzun dönemde prognozun daha iyi olduğunu göstermişlerdir. Başlangıçta YRBT'leri anormal olan hastalarda ise, takipte buzlu cam alanlarının büyük ölçüde bal peteği ve traksiyon bronsektazileri ile yer değiştirdiğini saptamışlar. Buzlu cam opasitelerinin skleroderma akciğer fibrozisinde ilk basamak olduğunu ve bu aşamada bile tedavinin tartışılması gerektiğini belirtmişlerdir (18).

YRBT'deki bulgular kadar bu bulguların yaygınlığı da değerlendirmede önemlidir. Warrick ve arkadaşları sistemik skleroziste YRBT bulgularının tipine ve yaygınlığına göre bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Buna göre buzlu cam: 1 puan, plevral düzensizlik: 2 puan, septal /subplevral çizgilenme: 3 puan, balpeteği: 4 puan, subplevral kistler: 5 puan olarak değerlendirilmiştir. Her hasta için hastalığın ciddiyet skoru bu puanlar toplanarak hesaplanmış. Hastalığın yaygınlığı ise tutulan bronkopulmoner segment sayısına göre belirlenmiş. Buna göre 1-3 bronkopulmoner segment tutulumu: 1 puan, 4-9 segment: 2 puan, 9'dan fazla segment tutulumunda 3 puan olarak skorlanmıştır. Hastalığın ciddiyet ve yaygınlık skorlarının toplanmasıyla total YRBT skoru hesaplanmıştır. 0-30 puan arasında değişmekte olan bu skorda puanın yükselmesi YRBT'deki tutulumun ağırlığında artışa işaret etmektedir (19, 20). Diot ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da YRBT skoru ile pulmoner fonksiyon testleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Skleroderma akciğer tutulumunda YRBT skorunun, yalnızca parankimdeki lezyonların yaygınlığını göstermekle kalmayıp, aynı zamanda bu lezyonların solunum fonksiyon testleri üzerine etkisini de yansıttığını göstermişlerdir (15). Kliniğimizde yapılan yakın tarihli bir çalışmadaki sonuçlarda bu veriyi desteklemektedir. 65 akciğer tutulumlu skleroderma hastasının alındığı çalışmada tutulan segment sayısı ile %FVC, %DLCO, %TLC ve %RV arasında korelasyon saptanmıştır. (21).

2.2.2. Skleroderma Akciğer Tutulumunda Solunum Fonksiyon Testleri ve Arteriyel Kan Gazları

Solunum fonksiyon testleri bazı olgularda radyoloji normal olduğunda bile, pulmoner bozulmayı erken dönemde ortaya koyabilir (22).

Sklerodermada SFT'deki kötüleşme belirgin değişkenlik gösterir. Yavaş ilerleyen hastalıkta sabit kalabildiği gibi hızla progresyon gösteren durumlarda zorlu vital kapasite (FVC) ve DLCO'da belirgin düşüşler olur (23). Erkek cinsiyet, siyah ırk, Scl-70 pozitifliği, Raynaud fenomeninin şiddetli olması daha fazla pulmoner fonksiyonel azalmaya yol açmaktadır (23). Solunum fonksiyon bozuklukları prognozu olumsuz etkiler.

En sık restriktif solunum paterni görülür. Total akciğer kapasitesi, vital kapasite ve FVC azalır. Statik akciğer kompliyasının, FVC'ye göre daha sık düşme gösterdiği ve restriktif akciğer hastalığını saptamada daha duyarlı olduğu söylenmesine rağmen skleroderma takibinde çok sık kullanılan bir parametre değildir (24). Bazı çalışmalarda bazal FVC'nin pulmoner fonksiyonel kaybın güçlü bir göstergesi olduğu bulunmuştur. Plastiras ve arkadaşları 240 sklerodermalı hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarının sonucunda, hastalık başlangıcında ilk üç yıl içerisinde ölçülen FVC'nin sklerodermada pulmoner fonksiyonel bozulmanın bağımsız bir belirteci olduğunu göstermişlerdir. Buna göre ilk değerlendirmede SFT'si normal olan hastalar büyük bir pulmoner fonksiyonel bozulma için düşük risk taşırlar (23). FVC'deki düşme arttıkça hastalık prognozu kötüleşir (4).

Sklerodermalı hastalarda SFT'de görülen bir diğer bulgu da, DLCO'daki azalmadır. DLCO, skleroderma akciğer tutulumunda en erken bozulan solunum fonksiyon testi parametresidir (2,4,22,24). Bir yılın altındaki hastalık süresinde bile azalma gösterir.

DLCO, sklerodermada önemli bir prognostik belirleyicidir. DLCO beklenenin %40'ının altında ise 5 yıllık survi %9 iken, %40'ın üzerinde ise bu oran %75'e kadar yükselebilir.

İnterstisyel hastalık ve buna sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon ile izole pulmoner hipertansiyon ayırımında %FVC/%DLCO oranı kullanılabilir. Bilindiği üzere interstisyel akciğer hastalığında, FVC ve DLCO'da orantılı bir azalma olur. Dolayısıyla saf fibrotik hastalığı olan ve buna sekonder pulmoner hipertansiyon gelişen hastalarda %FVC/%DLCO oranı yaklaşık 1 olmakta ve 1.4'ü geçmemektedir. İzole pulmoner hipertansiyon olan hastalarda ise DLCO'daki düşme çok daha belirgin olur ve %FVC/%DLCO oranı 1.8'den büyük olur. Hem fibrozis hem vaskülopati aynı anda bulunuyorsa o zaman oran 1.4 ile 1.8 arasında yer alır (4,25). Seibold ve arkadaşları

%FVC/%DLCO oranının 1.8'den büyük olmasının sklerodermada ölümün güçlü bir belirteci olduğunu belirtmişlerdir (25).

Sklerodermalı hastalarda obstrüktif solunum paterni de olabilir. Peribronşiyoller inflamasyon ve fibrozise sekonder gelişir. Geç dönemde görülebilen ve sık rastlanmayan bir bulgudur (26). DLCO'da düşme ile birlikte obstrüksiyon olması kötü prognoz göstergesidir. Hava yollarında obstrüksiyon gelişmesi için sigara içimi önemli bir patojenik faktördür. Steen ve arkadaşları sklerodermalı sigara içen hastaların %28'inde, sigara içmeyenlerin ise %12'sinde obstrüktif akciğer hastalığı geliştiğini göstermişlerdir (27).

Sklerodermada küçük hava yolları hastalığı (KHYH) gelişimi ile ilgili literatürde çelişkili bilgiler bulunur. Bazı araştırmacılar akciğer tutulumunun küçük hava yollarından başladığını ve bu nedenle KHYH prevalansının yüksek olduğunu iddia eder. Diğer yandan bazı yazarlar ise, sklerodermada KHYH'nın altta yatan hastalıktan tamamen bağımsız olduğunu ve sigara içimi ile ilgili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kostopoulos ve arkadaşları tarafından yapılan sklerodermalı hastalarda KHYH'nı inceleyen çalışma sonucunda da KHYH'nın skleroderma için karakteristik bir bulgu olmadığı ve skleroderma akciğer tutulumunun şiddeti ile korele olmadığı belirtilmiştir (26).

Daha önce de belirtildiği gibi skleroderma iç organların bağ dokularında fibrozis, vasküler obliterasyon, ekstraselüler matriks sentezinde artış ve depolanması ile karakterlidir. Akciğerlerin interstisyumunda aşırı ekstraselüler matriks ve kollajen birikimine bağlı olarak kalınlaşma ve fonksiyonunda bozulma meydana gelir. İnterstisyum epitel ve endotelial bazal membranlar arasında kalan alanı kaplar. Gaz değişiminin yapıldığı bu bölgedeki interstisyumun kalınlaşması ile alveolokapiller membrandan oksijen (O₂) ve karbondioksitin (CO₂) geçişi etkilenir. Alveollerden kana geçen oksijen miktarı azalır ve parsiyel arteriyel oksijen basıncı (PaO₂) düşer. Alveoloarteriyel oksijen gradiyenti artar. PaO₂, arteriyel oksijen saturasyonunu (SaO₂'yi) belirleyen ana etmendir (28). PaO₂ 'de meydana gelen düşme SaO₂ 'de azalmaya neden olur. İlerleyen dönemde CO₂'nin alveollere geçişinin azalmasıyla hiperkapni de tabloya eklenebilir.

2.2.3. Skleroderma Akciğer Tutulumunda Altı Dakika Yürüme Testinin Yeri

Altı dakika yürüme testi (6DYT), ATS uzlaşısı raporlarına göre belirlenmiş standartlar doğrultusunda yapılan, hastaların fonksiyonel kapasitelerini ve günlük aktivite seviyelerini yansıtan bir submaksimal egzersiz testidir. 30 metre uzunluğundaki düz bir koridorda hastanın oda havasında altı dakika süre ile tempolu bir şekilde yürütmesi istenir. Testten önce ve sonra hastaların oksijen saturasyonlarına bakılır, Borg dispne indeksleri değerlendirilir (26,27).

Yine aynı çalışmada Villalba ve arkadaşlarının çalışmasında 6DYT ile PA akciğer grafisindeki fibrozis arasında ilişki saptarken, PA grafiden daha duyarlı olduğu gösterilmiş olan YRBT bulguları ile yürüme testi arasında herhangi bir bağlantı bulunamamıştır (27).

6DYT esnasında %4'den fazla desaturasyon mortalite artışı ile ilişkilendirilir (27). Lama ve arkadaşları Olağan interstisyel pnömoni veya NSIP olan hastalardan 6DYT'de desatüre olanlarda, mortalitenin 4 kat arttığını göstermişlerdir (27). Yine başka bir çalışmada egzersiz sırasında gelişen desaturasyonun, sağ kalımla kuvvetli korelasyon gösterdiği raporlanmıştır. Yani 6DYT'de yürünen mesafe kadar saturasyondaki düşme de sağ kalımda önemlidir.

Borg dispne indeksi hastaların nefes darlığı yakınmasının ağırlığını ölçen subjektif bir testtir. Hastalara yürüme öncesi ve sonrasında 0-10 arasında numaralandırılmış skaladan nefes darlığı durumlarını tanımlamaları istenir. Buna göre hastaların, 6DYT öncesi ve sonrası dispne durumları değerlendirilir. Borg dispne skalası aşağıda görüldüğü gibidir (tablo 7).

Tablo 7. Borg Dispne Skalası

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

Tablo 8. NYHA fonksiyonel sınıflandırması

SINIF I	Olağan fiziksel aktivitede semptom yok
SINIF II	Olağan fiziksel aktivite ile semptom var ve aktivite hafif kısıtlanmış
SINIF III	Olağandan daha az aktivite ile semptom var ve aktivite belirgin olarak kısıtlanmış
SINIF IV	Aktivite olmadan, istirahatte semptom var

Tablo 9. DSÖ (WHO) Fonksiyonel sınıflaması

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

2.3. SKLERODERMANIN PULMONER TUTULUMUNDA TEDAVİ

Sklerodermada akciğer tutulumunda randomize kontrollü çalışma ile etkinliği gösterilmiş tek tedavi siklofosfamid tedavisidir (29).

Siklofosfamid DNA ya ve DNA ilişkili proteinlere bağlanan alkilleyici ve sitotoksik bir ajandır.

Siklofosfamid günlük olarak oral veya aylık infüzyon şeklinde verilebilir. Çalışmalarda önerilen siklofosfamid dozu 2 mg/kg/gün oral veya aylık 600mg/m² şeklindedir. Bağ dokusu hastalıkları içinde siklofosfamid ile randomize kontrollü çalışmalar sadece sistemik skleroza bağlı interstisyel akciğer hastalığı için yapılmıştır.

Skleroderma Çift Kör, Çok Merkezli (SLS) çalışmasında dispne ve alveoliti olan 158 erken sistemik skleroza bağlı İAH hastasına bir yıl siklofosfamid (2mg/kg/oral) veya plasebo verilmiştir. Oral siklofosfamid grubunda küçük ama anlamlı, olumlu FVC farkı saptanmıştır. Ancak FVC düzelmesi siklofosfamid sonrası 6 ay sürmüş ve 24 ay sonra anlamlılığını kaybetmiştir (29,30). Hoyles ve arkadaşlarının yaptığı randomize kontrollü bir çalışmada ise siklofosfamid aylık infüzyon, takiben azatioprin ve alterne 20 mg prednizolon uygulanmıştır. Tedavi grubunda anlamlı olmayan FVC düzelmesi gözlenmiş, DLCO ve dispnede anlamlı değişiklik saptanmamıştır. Yan etki riskinde artış saptanmazken, çalışma sonuçları bu tedaviyle SFT' nin stabilize olduğu şeklinde yorumlanmıştır (31). Siklofosfamid tedavisi, enfeksiyonlara yatkınlık, hemorajik sistit, alopesi, ve infertilite gibi yan etkiler yapabilmektedir. Ayrıca mesane kanseri gibi ikincil malignitelerle ilişkilendirilmektedir.

Nannini ve arkadaşlarının yaptığı gözlemsel çalışmada 12 ay siklofosfamid sonrasında, FVC de %4,73 ve DLCO da %7,48 düzelme görülmüştür. Her ikisi de anlamlıdır (32). Ancak optimum tedavi süresi henüz kesinlik kazanmamıştır. SLS-1 çalışmasına göre en az 2-3 yıl devam edilmesi önerilmektedir (32).

Azatioprin çalışmalarına baktığımızda, sistemik skleroza bağlı İAH'da siklofosfamidden daha az etkili bulunmuştur (31). Siklofosfamid ve azatioprinin karşılaştırıldığı bir çalışmada, FVC ve DLCO, siklofosfamid grubunda stabil kalmış, azatioprin grubunda ise azalmıştır (31).

Lenfosit proliferasyon inhibitörü MMF ile sistemik skleroza bağlı İAH li hastalarda SFT de düzelme veya stabilizasyon bildirilmiştir. MMF 2 g/gün olumlu olumlu sonuçlar olmakla birlikte, MMF ile randomize kontrollü çalışma halen yoktur.

İmatinib mesilat, bir tirozin kinaz inhibitörüdür ve KML tedavisinde etkili olup, fibrotik hastalıkların tedavisinde ümit verici bulunmuştur. Ancak sistemik skleroza bağlı İAH'da etkisi bilinmemektedir.

Endotelin reseptör antagonisti (bosentan) sistemik skleroza bağlı İAH da etkisiz bulunmuştur. Şiddetli sistemik skleroz için immunablatif tedavi ve sonrasında otolog kemik iliği transplantasyonu önerilmiştir, ancak sistemik skleroza etkisi bilinmemektedir.

Rituksimab, B lenfositlere özgü CD20 antijenine karşı geliştirilmiş, kimerik yapıda monoklonal bir antikordur (33). Rituksimab tedavisi, uzun süreli ve etkili bir

şekilde B lenfosit deplesyonuna yol açmaktadır. Rituksimabın B hücre Bu mekanizmalardan biri veya hepsi B hücre deplesyonunu aktive edebilir. Rituksimab, antikora bağımlı hücrel sitotoksite aracılığıyla, doğal öldürücü hücreler tarafından B hücre ölümünü artırabilir (33). FcγRIIIA–158 gen polimorfizminin, rituksimab aracılı antikora bağımlı hücrel sitotoksite yanıtını artırdığı ve rituksimab ile elde edilen klinik yanıtı iyileştirdiği gösterilmiştir (34).

Etkin dozun araştırıldığı bir çalışmada (35), rituksimabın 500 ve 1000 mg dozları arasında etkinlik açısından bir farklılığın olmadığı ve rituksimabın metotreksat ile kombine kullanımının, tek başına metotreksat kullanımından daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Ritüksimabın, B hücreleri üzerindeki CD20'ye doğrudan çapraz bağlanıp, tümör hücrelerinin apoptozunu indüklediği gösterilmiştir (34). Ritüksimabın indüklediği apoptozda, p38 ve MAP kinaz aktivasyonu önemli rol oynamaktadır (34). Ritüksimabın malign ve patolojik B hücrelerine farklı yatkınlık göstermesi CD46, CD55 ve CD59 gibi hedef hücre üzerinde bulunan tamamlayıcı reguler proteinlerin varlığına bağlıdır. Çeşitli çalışmalar, aşırı miktarda tamamlayıcı reguler protein varlığının rituksimabın işlevini engellediği ve rituksimab tedavisine karşı direnç geliştirdiğini göstermiştir.

Son çalışmalar, sistemik otoimmün hastalık gelişiminde B lenfositlerin önemli rol oynadığını göstermiştir (34). Diğer taraftan, RA ve SLE hastalarında, B lenfosit deplesyonuna yol açan anti-CD20 antikor tedavisi ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (36,37,38).

Ritüksimab, düşük evre nonHodgkin lenfoma (NHL) tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (39). Ritüksimab, günümüzde birçok otoimmün hastalığın tedavisinde artan sıklıkta kullanılmaktadır (36,37).

Şimdiye kadar yapılmış çalışma sonuçlarına göre, rituksimab tedavisi güvenli gözükmektedir. Ritüksimab tedavisinin başlıca yan etkileri, infüzyon reaksiyonları ile ilişkilidir. Bu reaksiyonlardan başlıcaları hipotansiyon, bulantı-kusma, baş ağrısı, deri döküntüsü, üşüme-titreme, yorgunluk ve grip benzeri semptomlardır (40). Bu reaksiyonlar, ilk uygulamada daha sık görülmekte olup tekrarlanan uygulamalarda azalmaktadır. Ritüksimab tedavisi öncesi, premedikasyon amacıyla, antihistaminik, parasetamol ve intravenöz kortikosteroid uygulanması reaksiyonların hem insidansını hem de şiddetini azaltmaktadır (41). Bu infüzyon reaksiyonları, rituksimab kullanılan

diğer otoimmün hastalıklarda da benzer şekilde görülmektedir (40,41). Rituksimaba bağılı infüzyon reaksiyonları, Romatoid artritte lenfomaya göre daha az görülmektedir (41). Rituksimab tedavisi ile ciddi enfeksiyonların riskinde bir artış görülmemiştir (41). Ciddi enfeksiyonların sıklığı rituksimab grubunda % 2.3, plasebo grubunda % 1.5 olarak belirtilmektedir (41). Başlıca ciddi enfeksiyonlar solunum sistemi enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve tüberkülozdur (40,41).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine 1996-2018 yılları arasında başvuran akciğer tutulumu olan 298 skleroderma tanılı hastanın dosyası retrospektif olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen hastalar Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'nın özel skleroderma polikliniğinde ilk 1 yıl 3 ayda bir, stabil seyretmesi durumunda sonraki yıllarda 6 ayda bir düzenli takibi yapılan hastalar arasından seçildi. Bu hasta grubundan 15 gün arayla 2 kür rituksimab tedavisini tamamlamış ve en az 6 ay takip edilmiş olanlar; siklofosfamid tedavisini en az 6 ay almış veya iki tedavi grubunda tedavi sırasında bu süreyi doldurmadan komplikasyon nedeniyle tedavisi kesilen veya eksitus olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- Skleroderma hastalığının akciğer tutulumu olması
- Siklofosfamid ya da rituksimab tedavisi alması
- Tedavi öncesi, tedavi sırasında ve sonunda solunum fonksiyon testi, 6 dakika yürüme testi takipleri bulunan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Akciğer tutulumu olmaması
- Siklofosfamid ya da rituksimab tedavisi almayan hastalar

Çalışmaya dahil edilen hastalar siklofosfamid tedavisi alanlar ve rituksimab tedavisi alanlar olarak iki gruba ayrıldı.

Siklofosfamid tedavisi alan hastalar ilk 6 ay ayda bir, tedaviye yanıt alındıysa sonraki 12 ay boyunca 2 ayda bir, daha sonraki 12 ay boyunca 4 ayda bir parenteral olarak 1 gr dozunda tedavi almışlardı. Siklofosfamid tedavisi öncesi ilk doz yapılacak şekilde, sonrasında da 4 saatte bir 2 kez 400 mg dozunda yan etki kontrolü için mesna uygulandı.

Rituksimab tedavisi ise 6 ayda bir kürler halinde, her kür de 2 hafta arayla yapılan 2 doz şeklinde uygulandı. (500-1000 mg infüzyon şeklinde)

Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanım öyküleri, hastalık süreleri, tedavi öncesi Rodnan skorları, dispne süreleri, tedavi öncesi-tedavi sonrası (öksürük, balgam, nefes

darlığı, yutma güçlüğü, diyare, reynaud fenomeni, yüzeysel ülser varlığı) semptomları dosyalarından tarandı.

Hastaların tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve tedavi sonundaki kontrol spirometri ölçümleri (FEV1/FVC, FVC, %FVC, FEV1, %FEV1) ve difüzyon testi (DLCO, DLCO%, DLCO/VA, DLCO/VA%) değerleri kaydedildi.

Hastaların tedavi öncesi, tedavi süresince ve tedavi sonunda 6 dakika yürüme testlerinin raporundaki yürüme mesafeleri, BORG dispne ölçekleri ve testin başlangıcı ve testin sonundaki parmak ucu SPO₂ değerleri saptandı.

Akciğer tomografi takipleri dosyalarından retrospektif olarak tarandı. İnterstisyel tutulum şekilleri (bal peteği görünümü, buzlu cam alanları, noduler infiltrasyon, lenfadenomegali, bronşektazi alanları, tutulum alanları, yaygınlık derecesi gibi bulguları akciğer tomografi raporlarından bakılarak kaydedildi.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası ekokardiyografi ile ölçülmüş sistolik PAB değerleri kontrol edildi.

İstatistik değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 12.0 programı kullanıldı. Siklofosfamid ve rituximab grubunun sayısal verilerinin karşılaştırılması Mann Whitney U testi ile nominal veya ordinal verilerinin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Tekrarlı ölçümlerin karşılaştırılmasında Wilcoxon, sürvi analizinde ise Yaşam Tablosu analizi kullanıldı. İstatistiksel değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kabul edildi.

4. SONUÇLAR

Hastaların demografik özellikleri tablo 10'de gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların demografik özellikleri

	Ritüksimab (n= 34)	Siklofosfamid (n= 36)	p
Cinsiyet (kadın/erkek)	30 / 4	34 / 2	0,611
Yaş (yıl±SD)	54,1 ± 12,4	48,6 ± 11,7	0,702
Sigara paket-yıl (ortalama±SD)	6,4 ± 14,1	5,4 ± 11,1	0.801
Halen sigara içen / sigarayı bırakmış	5 / 6	4 / 11	0,131
Sınırlı / yaygın hastalık	16 / 15	25 / 10	0,161
Hastalık süresi (ay) (ortalama±SD) (Reynaud dahil ilk hastalık bulgusundan tedavi başlangıcına kadar geçen süre)	202 ± 153	133 ± 111	0,091
İlk solunum semptomundan tedavi başlangıcına kadar geçen süre (ay)	133 ± 113	58 ± 55	0.001*
Tedavi süresi (ay)	23 ± 15	27 ± 11	0,046*

n: sayı, SD: standart sapma,
min.:minimum, maks.:maksimum

Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalardan; ritüksimab tedavisi alanların %88,2 'si kadın (n:30), %11,8 (n:4) 'i erkekti; siklofosfamid tedavisi alanların ise %94,4 (n:34)'ü kadın, %5,6 (n:2)'si erkekti.

Cinsiyet, yaş, sigara alışkanlığı, hastalığın sınırlı veya yaygın olması, hastalık süresi açısından her iki tedavi grubu arasında fark bulunmadı.

Hastaların ilk solunum semptomundan tedavi başlangıcına kadar geçen süre, iki tedavi grubunda anlamlı olarak farklı idi (p:0.001).

İki hasta grubunun tedavi süreleri arasında da istatistiksel anlamlı fark vardı (p:0,046).

Rituksimab tedavisi başlanan hastaların %35'i (n:12) ek tedavi olarak düşük doz prednizolon, %8'i (n:3) metotreksat, %29'u (n:10) hidroklorokin, %17'si (n:6) mikofenolat mofetil, %9'u (n:3) azatioprin alıyordu.

Siklofosfamid başlanan hastaların ise %80'i (n:29) düşük doz prednizolon, %3'ü (n:1) metotreksat, %11'i (n:4) hidroklorokin ek tedavileri alıyorlardı.

Rituksimab tedavisi alan hastaların 3 tanesine daha önce endoksan tedavisi denenmiş olup yanıt alınmadığı için rituksimab başlanmıştır. 1 hastaya rituksimab tedavisine yanıt alınmadığından endoksan tedavisine geçilmiştir.

İki grubun tedavi başındaki semptomları tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Tedavi başlangıcında semptomlar

	Rituksimab n:34 Var/yok	Siklofosfamid n:36 Var/yok	p
Dispne	32/1	36/0	0,963
Öksürük	27/2	35/1	0,086
Balgam	14/19	10/26	0,301
Reynaud	29/4	29/7	0,613
Yüzeysel ülser	25/8	22/14	0,294
Yutma güçlüğü	18/15	13/23	0,192
Diyare	12/21	3/33	0,011*
Rodnan skoru (ortalama±SD)	8,4 ± 6,4	7,3 ± 6,7	0,427
Dispne skoru (ortalama±SD)	4,1 ± 0,9	3,6 ± 0,7	0,258

Hastaların tedavi öncesi solunum fonksiyon testleri tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Tedavi öncesi solunum fonksiyon testleri

	Ritüksimab (ortalama ml± SD)	Siklofosfamid (ortalama ml ± SD)	P
FVC	1916 ± 686 (1775)	2073 ± 574 (2135)	0,18
FVC%	67,1 ± 14,5 (66,0)	70,6 ± 17,9 (69,0)	0,54
FEV1	1623 ± 581	1739 ± 483	0,22
FEV1%	67,1 ± 13,4	69,9 ± 17,1	0,55
FEV1/FVC	85,1 ± 7,8	84,4 ± 6,1	0,77
DLCO	10,5± 4,2 (9,6)	11,9 ± 3,9 (11,4)	0,14
DLCO%	44,3± 13,3 (43,0)	49,7± 15,1(51,0)	0,11
DLCO/VA	3,5 ± 1,1 (3,4)	4,3 ± 3,0 (3,8)	0,29
DLCO/VA %	70,1 ± 19,5 (71,5)	69,2 ± 20,0 (69,0)	0,82

Değerler ortalama ± SD (medyan) olarak verilmiştir.

Bütün hastaların zorlu vital kapasiteleri %80 in altındaydı, restriktif patern ile uyumlu spirometrisi vardı.

Her iki grubun tedavi başındaki 6 dakika yürüme testi sonuçları tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Tedavi öncesi 6 dakika yürüme testi

	Ritüksimab (ortalama±SD)	Siklofosfamid (ortalama±SD)	P
Yürüme mesafesi (metre)	492 ± 728	381 ± 91	0,57
Borg skala - başlangıç	0,3 ± 1,0	0,3 ± 0,7	0,87
- bitiş	3,8 ± 3,0	2,5 ± 2,0	
SO ₂ -başlangıç (%)	96 ± 3	96 ± 5	0,53
-bitiş	90 ± 8	91 ± 7	

Hastaların tedavi öncesi HRCT bulguları tablo 14’de gösterilmiştir.

Tablo 14. Tedavi öncesi HRCT bulguları

	Rituksimab n:25 var/yok	Siklofosfamid n:24 var/yok	p
Buzlu cam infiltrasyonu	18/5	20/8	0,87
Bal peteği	5/17	6/22	0,38
Noduler infiltrasyon	8/12	14/14	0,69
Konsolidasyon	1/21	0/28	0,90
Patolojik hiler LAP	11/10	9/19	0,25
Patolojik mediastinel LAP	11/10	8/20	0,25
Mozaik perfüzyon	0/22	1/27	0,16
Ayrık kistler	0/22	2/26	0,56
Bronkovasküler tutulum	1/21	1/26	1,00
Retiküler infiltrasyon	20/2	25/3	0,38

Bütün hastaların tedavi öncesi yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografilerinde akciğer tutulumları vardı. Tutulum paternleri; rituksimab grubu için 6 hasta kesin UIP, 6 hasta olası UIP, 1 hasta UIP dışı, 12 hasta NSIP idi. Siklofosfamid grubunda 2 hasta kesin UIP, 6 hasta olası UIP, 6 hasta UIP dışı, 11 hasta NSIP ile uyumlu idi. 2 tedavi grubunun HRCT tutulum paterni açısından karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,5).

Tedavi öncesi rituksimab hastalarının 27’sine eko kardiyografi yapılmış, 4’ünde (%15) pulmoner hipertansiyon lehine yorumlanmıştır. Siklofosfamid grubunda ise ekokardiyografi yapılan 24 hastada bu oran %21 (p>0,05) bulunmuştur.

Tedavi öncesi rituksimab grubunun ekokardiyografisinde saptanan pulmoner arter sistolik basınçları ortama 34.7 ± 12.8 (medyan 30) mmHg (n:25), siklofosfamid grubunun ise 30.7 ± 13.0 (medyan 26) mmHg (n:23) olup 2 grup arasındaki fark istatistiksel anlamlı

değildi (p=0,23). Rituximab grubunda 2, siklofosfamid grubunda 1 hastada ekokardiyografi normal bulunduğu belirtilmiş ancak pulmoner arter basıncı belirtilmemiştir.

Sonuç olarak siklofosfamid ve rituksimab gruplarının özellikleri arasında solunumsal ilk semptomun ortaya çıkışından tedavinin başlangıcına kadar geçen süre ve başlangıçta diyare şikayeti olması dışında fark saptanmadı.

Araştırmamızda rituksimab ve siklofosfamid gruplarının kendi içindeki tedavi yanıtları aşağıda sunulmuştur.

Tedavi boyunca rituksimab ve siklofosfamid gruplarının FVC' deki değişimlerini tablo 15, 16, 17 ve 18'da görebilirsiniz.

Tablo 15. Rituksimab grubu için aylara göre FVC (ml) değişimleri

Ritüksimab grubu	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay	15.ay	18.ay	24.ay
FVC (Ort±SD) (Medyan)	1916 ± 686 (1775)	1823±541 (1800)	1946±759 (1730)	1958±738 (1930)	1904±866 (1820)	1983±618 (1990)	1852±804 (1825)	2114±549 (2140)
p		0,37	0,38	0,90	0,07	0,97	0,87	0,64

p değeri başlangıca göre karşılaştırmanın anlamlılığını göstermektedir.

Tablo 16. Siklofosfamid grubu için aylara göre FVC (ml) değişimleri

Siklofosfamid Grubu	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay	15.ay	18.ay	24.ay
FVC (Ort±SD) (Medyan)	2073 ± 574 (2135)	2242 ±602 (2270)	2159±741 (2000)	2152±635 (2225)	2114±636 (2230)	2254±574 (2295)	2135±790 (2170)	2078±631 (2025)
P		0,04 *	0,65	0,21	0,06	0,02 *	0,95	0,85

p değeri başlangıca göre karşılaştırmanın anlamlılığını göstermektedir.

Tablo 17. Rituksimab grubu için aylara göre FVC (%) değişimleri

Ritüksimab grubu	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay	15.ay	18.ay	24.ay
FVC (%±SD)	67,1 ± 14,5	64,8±13,0	68,0±16,6	67,3±15,7	61,9±20,2	72,0±15,8	65,7±22,8	72,7±16,3
(Medyan)	(66,0)	(64,0)	(69,5)	(70,5)	(64,0)	(73,5)	(71,0)	(70,0)
P		0,27	0,54	0,96	0,06	0,50	0,36	0,50

p değeri başlangıca göre karşılaştırmanın anlamlılığını göstermektedir.

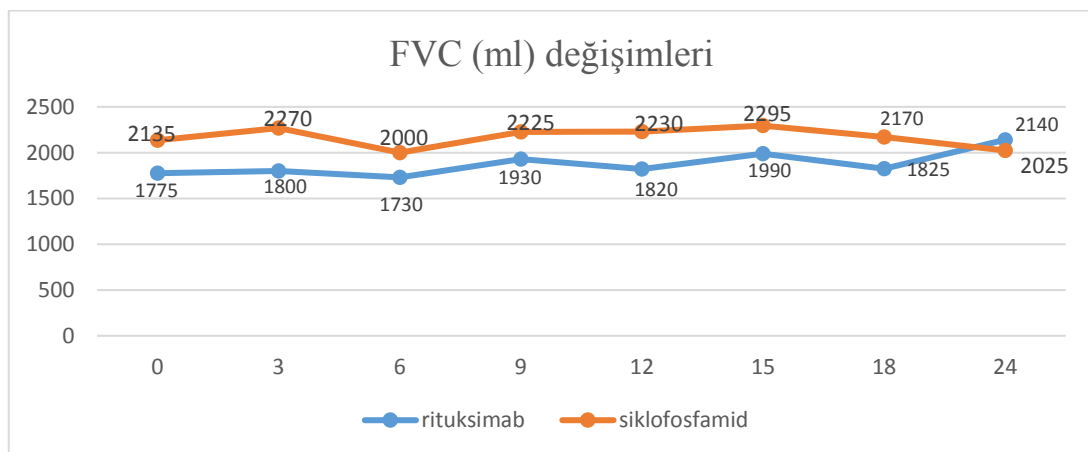
Tablo 18. Siklofosamid grubu için aylara göre FVC (%) değişimleri

Siklofosamid grubu	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay	15.ay	18.ay	24.ay
FVC (%±SD)	70,6 ± 17,9	76,1 ± 16,4	74,0±19,8	72,5 ± 18,6	73,3 ± 22,2	76,9 ± 19,8	74,3 ± 21,6	72,8 ± 21,2
(Medyan)	(69,0)	(78,0)	(75,5)	(74,0)	(67,0)	(78,0)	(71,0)	(68,5)
p		0,006*	0,07	0,02*	0,04*	0,007*	0,35	0,52

p değeri başlangıca göre karşılaştırmanın anlamlılığını göstermektedir.

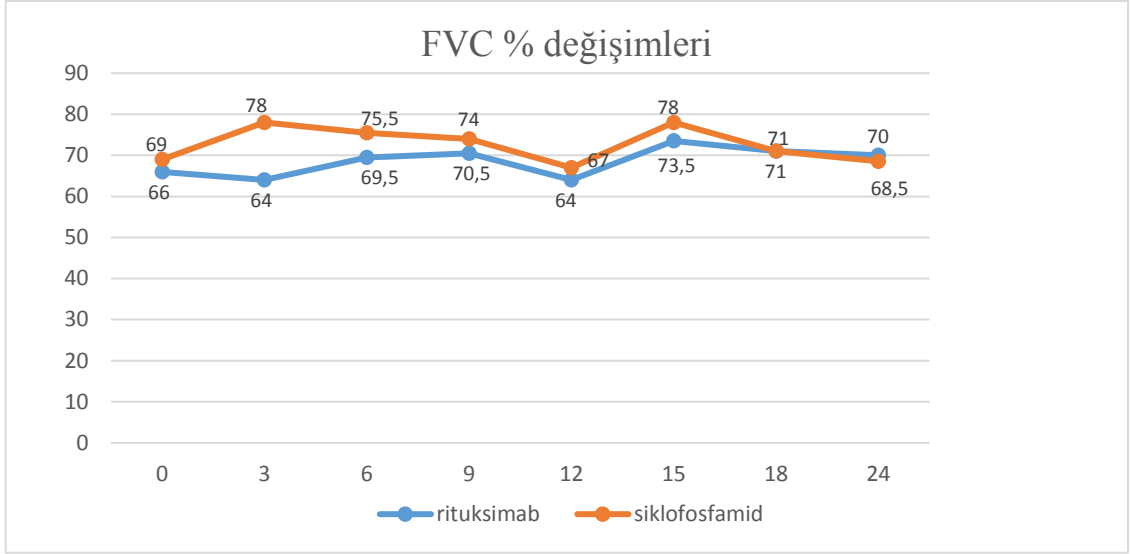
Siklofosamid tedavisi alanların grubunda, tedavi öncesi FVC (%) 'leri ile karşılaştırıldığında tedavinin 3., 9., 12. ve 15. aylarında istatistiksel anlamlı olarak artış olduğu daha sonraki aylarda bu etkiyi koruyamadığı saptandı (sırasıyla p=0,006; 0,02; 0,04; 0,007)

Grafik 1 ve 2 de iki tedavi grubunun aylara göre FVC değişimlerini göstermektedir.



Grafik-1. İki tedavi grubunda tedavi süresince FVC (ml) değişimleri

Medyan değerlerin değişimi gösterilmiştir.



Grafik-2. İki tedavi grubunda tedavi süresince FVC (%) değişimleri

Medyan değerlerin değişimi gösterilmiştir.

Tedavi boyunca rituksimab ve siklofosfamid gruplarının DLCO' daki değişimleri tablo 19, 20, 21, 22 'de gösterilmiştir.

Tablo 19. Rituksimab grubu için aylara göre DLCO değişimleri (mL/mmHg/dk)

Ritüksimab grubu	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay	15.ay	18.ay	24.ay
DLCO (Ort±SD)	10,4 ± 4,1	10,8 ± 3,9	11,4 ± 4,7	15,6 ± 22,0	10,9 ± 4,9	10,4 ± 3,4	9,7 ± 4,6	12,0 ± 3,6
(Medyan)	(9,6)	(9,6)	(10,8)	(9,3)	(10,4)	(10,1)	(9,0)	(11,9)
p		0,28	0,90	0,34	0,95	0,053	0,69	0,02*

p değeri başlangıca göre karşılaştırmanın anlamlılığını göstermektedir.

Tablo 20. Siklofosfamid grubu için aylara göre DLCO (mL/mmHg/dk) değişimleri

Siklofosfamid grubu	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay	15.ay	18.ay	24.ay
DLCO (Ort±SD)	11,9 ± 3,9	11,8 ± 3,6	11,6 ± 4,6	11,1 ± 4,3	11,1 ± 3,0	11,2 ± 3,6	10,2 ± 3,5	11,7 ± 4,2
(Medyan)	(11,4)	(12,7)	(11,4)	(11,3)	(11,5)	(11,2)	(10,8)	(12,0)
p		0,55	0,83	0,08	0,98	0,03*	0,04*	0,77

p değeri başlangıca göre karşılaştırmanın anlamlılığını göstermektedir.

Tablo 21. Rituksimab grubu için aylara göre DLCO (%) değişimleri

Ritüksimab grubu	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay	15.ay	18.ay	24.ay
DLCO (% ± SD) (Medyan)	44,3 ± 13,3 (44,0)	46,0 ± 14,0 (43,0)	50,8 ± 16,5 (47,0)	45,9 ± 15,4 (46,0)	45,0 ± 16,0 (41,0)	47,2 ± 14,8 (44,0)	44,6 ± 16,1 (40,5)	50,4 ± 11,6 (54,0)
p		0,15	0,50	0,51	0,59	0,055	0,25	0,01*

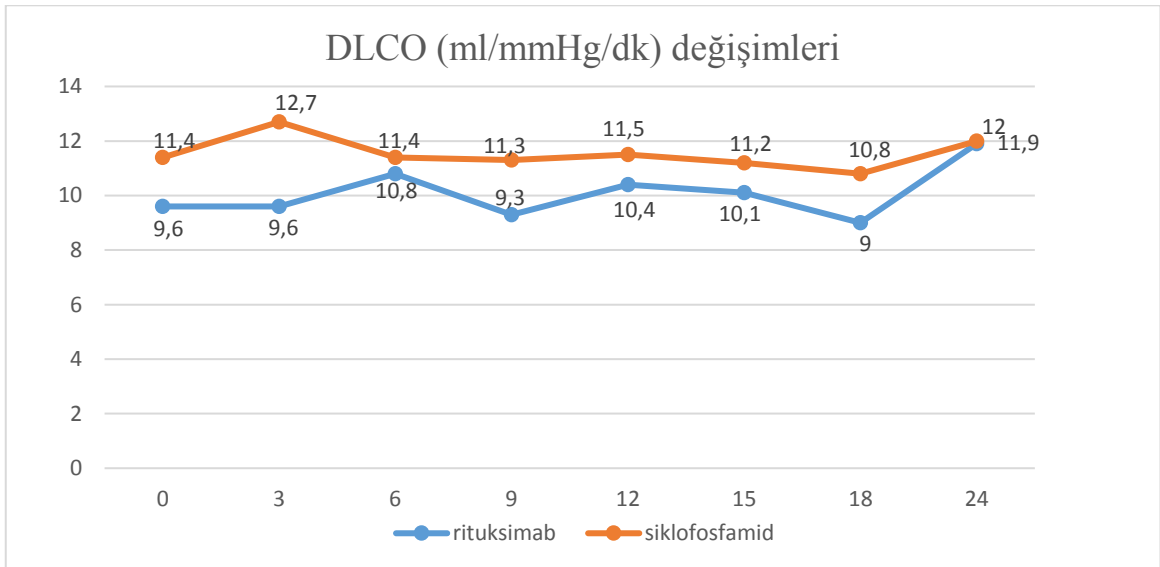
p değeri başlangıca göre karşılaştırmanın anlamlılığını göstermektedir.

Tablo 22. Siklofosamid grubu için aylara göre DLCO(%) değişimleri

Siklofosamid grubu	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay	15.ay	18.ay	24.ay
DLCO (% ± SD) (Medyan)	49,7 ± 15,1 (51,0)	49,4 ± 14,4 (51,0)	49,8 ± 17,9 (49,0)	47,6 ± 15,5 (47,0)	48,2 ± 13,9 (47,0)	48,2 ± 15,3 (49,0)	42,3 ± 15,3 (43,0)	49,7 ± 16,3 (53,0)
p		0,54	0,48	0,18	0,42	0,21	0,09	0,97

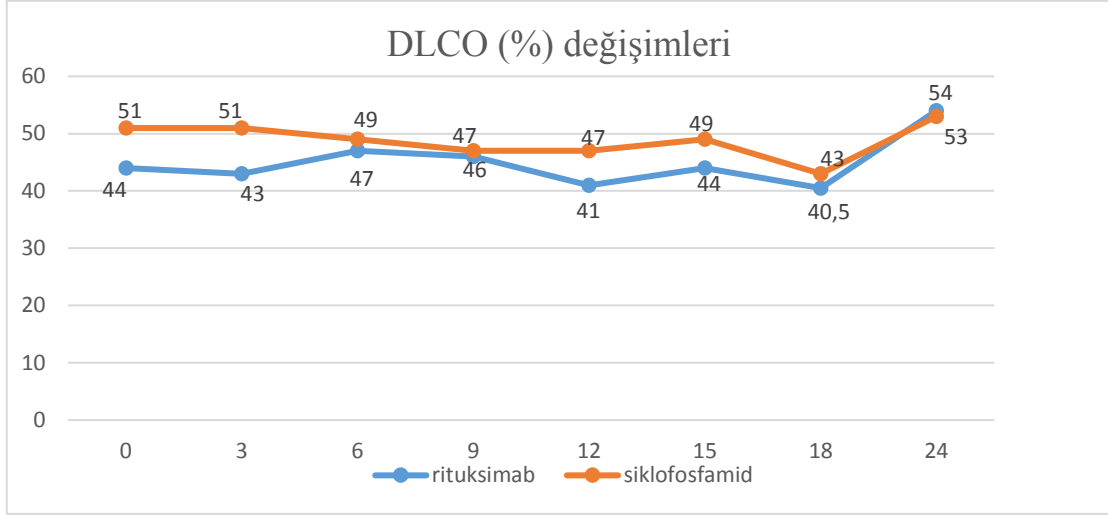
p değeri başlangıca göre karşılaştırmanın anlamlılığını göstermektedir.

İki tedavi grubunda tedavi süresince DLCO değişimleri karşılaştırılması grafik 3 ve 4'te gösterilmiştir.



Grafik-3. İki tedavi grubunda tedavi süresince DLCO (ml/mmHg/dk) değişimleri

Grafikte medyan değerlerin değişimi gösterilmiştir.



Grafik-4. İki tedavi grubunda tedavi süresince DLCO (%) değişimleri

Grafikte medyan değerlerin değişimi gösterilmiştir.

Tedavi boyunca rituksimab ve siklofosfamid gruplarının DLCO/VA (mL/mmHg/dk/L)' daki değişimleri tablo 23 ve 24' de gösterilmiştir.

Tablo 23. Rituksimab grubu için aylara göre DLCO/VA (mL/mmHg/dk/L) değişimleri

Ritüksimab grubu	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay	15.ay	18.ay	24.ay
DLCO/VA (ort±SD)	3,5 ± 1,0	3,0 ± 1,0	3,6 ± 1,0	3,5 ± 1,1	3,4 ± 1,0	3,4 ± 0,6	8,6 ± 19,4	3,7 ± 0,6
(Medyan)	(3,4)	(3,5)	(3,5)	(3,4)	(3,5)	(3,1)	(3,6)	(3,6)
P		0,07	0,83	0,69	0,11	0,46	0,15	0,48

p değeri başlangıca göre karşılaştırmanın anlamlılığını göstermektedir.

Tablo 24. Siklofosfamid grubu için aylara göre DLCO/VA (mL/mmHg/dk/L) değişimleri

Siklofosfamid grubu	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay	15.ay	18.ay	24.ay
DLCO/VA (ort±SD)	4,3±3,0	4,4 ± 3,6	4,4 ± 4,1	4,2 ± 3,0	3,8 ± 0,8	16,4 ± 60,4	3,6±1,1	3,7± 1,0
(Medyan)	(3,8)	(3,5)	(3,7)	(3,8)	(3,9)	(3,8)	(3,8)	(3,9)
p		0,39	0,09	0,06	0,09	0,56	0,04*	0,21

p değeri başlangıca göre karşılaştırmanın anlamlılığını göstermektedir.

Tedavi boyunca rituksimab ve siklofosfamid gruplarının DLCO/VA (%)’ daki değişimleri tablo 25 ve 26’ da gösterilmiştir.

Tablo 25. Rituksimab grubu için aylara göre DLCO/VA (%) değişimleri

Ritüksimab grubu	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay	15.ay	18.ay	24.ay
DLCO/VA (% ± SD) (Medyan)	70,1 ± 19,5 (71,5)	76,0 ± 20,7 (71,0)	78,2 ± 19,3 (76,0)	71,8 ± 22,0 (65,0)	70,4 ± 21,4 (74,0)	70,8 ± 13,1 (70,0)	72,2±21,1 (76,0)	77,5 ± 12,6 (76,0)
p		0,06	0,45	0,32	0,19	0,29	0,24	0,19

p değeri başlangıca göre karşılaştırmanın anlamlılığını göstermektedir.

Tablo 26. Siklofosfamid grubu için aylara göre DLCO/VA (%) değişimleri

Siklofosfamid grubu	Tedavi öncesi	3.ay	6.ay	9.ay	12.ay	15.ay	18.ay	24.ay
DLCO/VA (% ± SD) (Medyan)	69,2 ± 20,0 (69,0)	70,5 ± 13,2 (70,0)	68,3 ± 17,0 (68,0)	69,6 ± 17,4 (72,0)	70,3 ± 15,2 (68,0)	68,0 ± 17,2 (69)	65,4 ± 20,4 (66,0)	70,6 ± 20,6 (74,5)
p		0,92	0,14	0,36	0,38	0,42	0,30	0,44

p değeri başlangıca göre karşılaştırmanın anlamlılığını göstermektedir.

Ritüksimab ve siklofosfamid gruplarının tedavi öncesine göre tedavi sırasında solunum fonksiyon testlerinde meydana gelen farklarının karşılaştırması 27, 28, 29, 30, 31, 32 numaralı tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 27. İki tedavi grubunda tedavi süresince FVC (ml) değişimleri karşılaştırılması

	n	Ritüksimab	n	Siklofosfamid	p
FVC tedavi 3. ay	19	+31,6 ± 138,9 (-10)	25	+92,8 ± 226,0 (20)	0,44
FVC tedavi 6.ay	22	+31,4 ± 153,9 (-10)	24	+74,6 ± 256,2 (-10)	0,84
FVC tedavi 9.ay	19	+23,2 ± 252,4 (60)	29	+69,3 ± 287,5 (40)	0,54
FVC tedavi 12.ay	12	-120,8 ± 206,1 (-75)	23	+66,9 ± 166,5 (60)	0,01*
FVC tedavi 15.ay	16	-23,7 ± 244,8 (70)	24	+83,3 ± 194,2 (55)	0,41
FVC tedavi 18.ay	16	-23,7 ± 307,1 (60)	21	+46,7 ± 250,8 (-30)	0,72
FVC tedavi 24.ay	10	+21,0 ± 249,2 (30)	25	-14,8 ± 178,1 (-40)	0,53

Tabloda FVC değerleri ortalama değişim ± SD (Medyan) olarak verilmiştir.

Tablo 28. İki tedavi grubunda tedavi süresince FVC (%) değişimleri karşılaştırılması

	n	Ritüksimab	n	Siklofosfamid	p
FVC% tedavi 3. ay	19	+1,3 ± 5,2 (1,0)	25	+4,5 ± 8,5 (2,5)	0,36
FVC% tedavi 6.ay	22	+0,9 ± 5, (0,0)	24	+3,9 ± 9,1 (0,0)	0,37
FVC% tedavi 9.ay	19	+0,3 ± 7,3 (1,5)	29	+2,6 ± 9,0 (3,0)	0,31
FVC% tedavi 12.ay	12	-3,8 ± 7,3 (-2,5)	23	+4,5 ± 7,9 (3,0)	0,001*
FVC% tedavi 15.ay	16	+0,6 ± 10,9 (3,0)	24	+4,3 ± 8,4 (3,0)	0,41
FVC% tedavi 18.ay	16	+1,0 ± 12,2 (4,0)	21	+2,7 ± 8,4 (0,0)	0,57
FVC% tedavi 24.ay	10	+1,9 ± 9,1 (1,0)	25	+1,0 ± 6,7 (0,0)	0,73

Tabloda FVC değerleri ortalama değişim (%) ± SD (medyan) olarak verilmiştir.

Siklofosfamid tedavisi alan hastalarda tedavinin 12. ayında ritüksimab tedavisi alanlara göre FVC’de anlamlı olarak artış olduğu görüldü. Diğer takip dönemlerinde FVC açısından fark bulunmadı.

Tablo 29. İki tedavi grubunda tedavi süresince DLCO (mL/mmHg/dk) değışimleri karşılaştırılması

	n	Rituksimab	n	Siklofosfamid	p
DLCO tedavi 3.ay	15	+0,8 ± 2,3 (0,4)	22	+0,3 ± 1,7 (0,1)	0,54
DLCO tedavi 6.ay	17	+0,3 ± 2,5 (-0,4)	23	-0,4 ± 3,0 (-0,1)	0,96
DLCO tedavi 9.ay	18	+5,7 ± 22,4 (0,6)	26	-1,1 ± 3,0 (-0,6)	0,06
DLCO tedavi 12.ay	10	+0,1 ± 2,2 (-0,6)	20	-0,1 ± 1,3 (0,2)	0,79
DLCO tedavi 15.ay	15	+0,9 ± 1,8 (1,0)	22	-1,5 ± 3,4 (-0,8)	0,007*
DLCO tedavi 18.ay	15	+0,1 ± 2,1 (0,4)	17	-1,0 ± 1,8 (-0,9)	0,11
DLCO tedavi 24.ay	10	+1,3 ± 1,5 (1,7)	24	-0,5 ± 3,7 (0,0)	0,045 *

Tabloda DLCO değeri ortalama değışimleri ± SD (medyan) olarak verilmiştir.

Tablo 30. İki tedavi grubunda tedavi süresince DLCO (%) değışimleri karşılaştırılması

	n	Rituksimab	n	Siklofosfamid	p
DLCO% tedavi 3.ay	15	+4,4 ± 10,0 (2,0)	22	+1,5 ± 7,4 (1,0)	0,41
DLCO% tedavi 6.ay	17	+2,3 ± 12,4 (-0,5)	23	-0,2 ± 13,4 (0,5)	0,91
DLCO% tedavi 9.ay	18	+2,1 ± 10,1 (2,0)	26	-3,0 ± 11,1 (-0,5)	0,22
DLCO% tedavi 12.ay	10	+0,8 ± 9,5 (-0,5)	20	+1,1 ± 6,5 (1,0)	0,97
DLCO% tedavi 15.ay	15	+4,9 ± 9,1 (5,0)	22	-4,9 ± 15,4 (-3,0)	0,018 *
DLCO% tedavi 18.ay	15	+2,4 ± 9,6 (3,0)	17	-3,3 ± 7,0 (-3,0)	0,038*
DLCO% tedavi 24.ay	10	+6,3 ± 6,3 (5,0)	24	-1,7 ± 16,9 (0,0)	0,049*

Tabloda DLCO değeri ortalama değışim % ± SD (medyan) olarak verilmiştir.

Difüzyon kapasitesinin rituksimab alanlarda tedavinin 15, 18 ve 24. ayında siklofosfamide göre istatistiksel anlamlı olarak arttığı görüldü.

Tablo 31. İki tedavi grubunda tedavi süresince DLCO/VA (mL/mmHg/dk/L) değişimleri karşılaştırılması

	n	Ritüksimab	n	Siklofosfamid	p
DLCO/VA tedavi 3.ay	15	3,7 ± 1,0 (0,2)	22	4,4 ± 3,6 (-0,0)	0,02*
DLCO/VA tedavi 6.ay	17	3,6 ± 1,0(-0,1)	23	4,4 ± 4,1 (-0,1)	0,63
DLCO/VA tedavi 9.ay	18	3,5 ± 1,1 (-0,1)	26	4,2 ± 3,0 (-0,3)	0,23
DLCO/VA tedavi 12.ay	10	3,4 ± 1,0 (-0,3)	20	3,8± 0,8 (-0,2)	0,47
DLCO/VA tedavi 15.ay	15	3,4 ± 0,6 (0,1)	22	16,4 ± 60,0 (-0,4)	0,24
DLCO/VA tedavi 18.ay	15	8,6 ± 19,4 (0,1)	17	3,6 ± 1,1 (-0,6)	0,007 *
DLCO/VA tedavi 24.ay	10	3,7± 0,6 (0,0)	24	3,7 ± 1 (-0,0)	0,25

Tabloda DLCO/VA (mL/dk/mmHg) değerleri ortalama ± SD (medyan) olarak verilmiştir.

Tablo 32. İki tedavi grubunda tedavi süresince DLCO/VA (%) değişimleri karşılaştırılması

	n	Ritüksimab	n	Siklofosfamid	p
DLCO/VA % tedavi 3.ay	15	7,1 ± 13,3(5,0)	22	1,0 ± 10,0 (0,0)	0,06
DLCO/VA % tedavi 6.ay	17	5,1 ± 16,8 (1,5)	23	-2,1 ± 12,1 (-2,0)	0,16
DLCO/VA % tedavi 9.ay	18	5,1 ± 20,4 (3,0)	26	- 1,3 ± 16,1 (-2,5)	0,22
DLCO/VA % tedavi 12.ay	10	-3,3 ± 19,1(-4,5)	20	1,2 ± 13,6 (-3,0)	0,47
DLCO/VA % tedavi 15.ay	15	5,2 ± 16 (4,0)	22	-2,1 ± 13,7 (-6,0)	0,15
DLCO/VA % tedavi 18.ay	15	3,1 ± 14 (3,0)	17	-3,2 ± 17,9 (-8,0)	0,07
DLCO/VA % tedavi 24.ay	10	5 ,6± 9,1 (2,0)	24	2,1 ± 13,0 (3,0)	0,62

Tabloda DLCO/VA değerleri % Ort ± SD (medyan) olarak verilmiştir.

Tablo 33. Tedavi süresince 6 dakika yürüme mesafesi değişimleri

	n	Ritüksimab	n	Siklofosfamid	p
Tedavi 3.ay	12	-27,7 ± 10,4 (8,0)	8	+2,2 ± 26,1 (4,0)	0,61
Tedavi 6.ay	11	-31,2 ± 11,0 (30,0)	11	+49,8 ± 80,9 (42,0)	0,39
Tedavi 9.ay	10	+63,7 ± 10,7 (57,0)	17	+37,8 ± 61,1 (21,0)	0,45
Tedavi 12.ay	12	-25,3 ± 10,6 (16,5)	13	+40,8 ± 84,2 (30,0)	0,60
Tedavi 18.ay	7	-51,3 ± 13,8 (-25,0)	12	+31,0 ± 65,6 (18,0)	0,31
Tedavi 24.ay	6	+22,83 ± 33,1 (28,0)	13	+30,1 ± 114,7(54,0)	0,69

Tabloda 6 dakika yürüme mesafesi değişimleri ortalama (m) ± SD (medyan) olarak verilmiştir.

Hastaların tedavi sırasında 6 dakika yürüme testi ile ölçülen yürüme mesafeleri arasında istatistiksel anlamlı olarak fark bulunmadı.

Hastaların tedavi sonunda dispne skorlarındaki değişim tablo 34 'da görülmektedir.

Tablo 34. Tedavi sonu dispne skoru değişimi

	Ritüksimab	Siklofosfamid	p
Dispne skoru	-1,2 ± 1,0	-0,9 ± 0,7	0,258

Her iki grupta dispne şikayetlerinin değişimi açısından fark bulunmamıştır (p=0,258).

Hastaların tedavi sonu klinik yanıtları tablo-35'te gösterilmiştir.

Tablo 35. Tedavi sonu hastaların klinik yanıtları

	Tamamen kayboldu (n)	Azalma oldu (n)	Değişme olmadı (n)	Daha da kötüleşti (n)	p
Dispne					0,216
Rituksimab	6	20	6	1	
Siklofosfamid	2	27	4	3	
Öksürük					0,001*
Rituksimab	16	3	13	0	
Siklofosfamid	0	5	31	0	
Reynaud					0,001*
Rituksimab	10	9	14	0	
Siklofosfamid	1	4	30	1	
Yüzeysel ülser					0,005*
Rituksimab	9	8	16	0	
Siklofosfamid	2	3	30	1	
Diyare					0,002*
Rituksimab	1	7	25	0	
Siklofosfamid	0	0	36	0	
Yutma güçlüğü					0,001*
Rituksimab	3	12	18	0	
Siklofosfamid	0	2	34	0	

Hastaların tedavi sonu klinik yanıtları değerlendirildiğinde; Rituksimab tedavisi alanlarda öksürük, reynaud, yüzeysel ülser, yutma güçlüğü, diyare şikayetlerinin istatistiksel anlamlı olarak siklofosfamid tedavisine göre daha fazla iyileştiği görüldü.

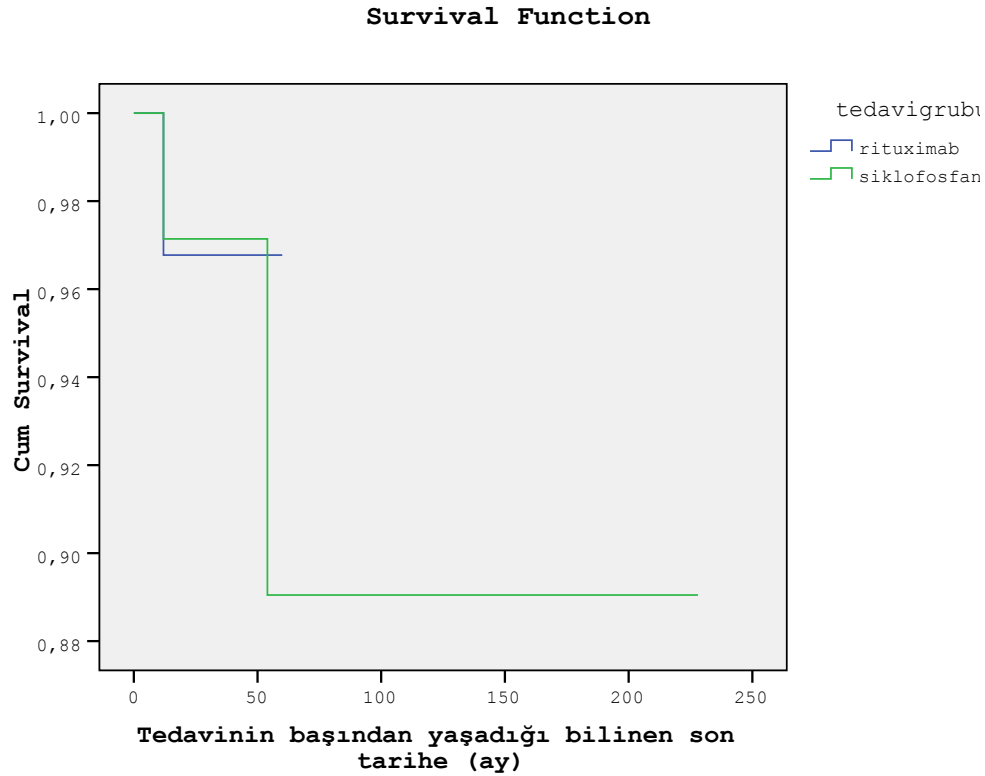
Rituksimab tedavisi alan 1 hasta tedavinin 4. ayında alt solunum yolu enfeksiyonuna bağlı solunum yetmezliği nedeniyle eksitus oldu.

Siklofosfamid tedavisi alan 3 hasta ise tedavi sırasında eksitus oldu. 1 hasta tedavinin 12. ayında ileri akciğer tutulumuna bağlı solunum yetmezliği nedeniyle, 1 hasta tedavinin 6. ayında alt solunum yolu enfeksiyonuna bağlı sepsis nedeniyle, 1 hasta ise 29 aylık siklofosfamid tedavisi tamamlandıktan sonra saptanan akciğer malignitesi nedeniyle eksitus oldular. Hastaların bilinen son durumları karşılaştırıldığında 2 tedavi grubu arasında mortalite açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p=0.32$)

Ritüksimab tedavisinin 3. ayında 1 hastada lökopeni nedeniyle tedavi sonlandırıldı. Tedavinin 3. ayında 1 hastada deri döküntüsü, tedavinin 1. ayında 1 hastada saç dökülmesi görüldü; tedaviye devam edildi. Yan etkiler “Yan etki olmadı”, “Tedaviyi kesmeyi gerektirmeyecek yan etki oldu” ve “Tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki oldu” şeklinde sınıflandırıldığında, 2 tedavi grubunda yan etkiler açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p=0,23$).

Ritüksimab tedavisi alan hastalarda ortalama survi 54 ay, siklofosfamid tedavisi alan hastaların ortalama survi 222 ay olarak hesaplandı. 2 tedavi grubu arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p= 0,98$)

Hastaların ortalama survi Grafik-5 de görülmektedir.



Grafik-5. Her iki grubun sürvi grafiği

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda siklofosfamid grubunun tedaviye yanıtı değerlendirildiğinde, tedavinin 3., 9., 12. ve 15. ayında FVC’de, tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı olarak artış olduğu, tedavinin daha sonraki aylarında ise bu etkiyi koruyamadığı, stabil hastalık olarak devam ettiği saptandı. Siklofosfamid grubunda FVC’ de başlangıca göre en fazla artış, 60 ml (%3,0) olarak saptandı (p=0,04). FVC artışı tedavinin 3. ayında başlamakta ve tedavinin 15. ayına kadar devam etmektedir. Daha sonrasında ise 24. aya kadar başlangıç seviyesi ile eşit düzeyde, stabil seyretmektedir.

Karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLCO) ise siklofosfamid grubunda, takip süreleri boyunca anlamlı artış olmadığı görülmüştür. Bununla birlikte hastalarda klinik iyileşme mevcuttur. Dispne skoru, öksürük, balgam, reynaud, yüzeysel ülser, yutma güçlüğü, diyare bulgularında düzelme olmuş, ayrıca 6DYT mesafesinde artış olmadığı ancak stabilite sağlandığı görülmüştür. Bu da klinik açıdan siklofosfamid tedavisinin diğer olumlu etkileri olarak değerlendirilebilir. Siklofosfamid tedavisi boyunca hayatı tehdit eden yan etki görülmemiştir.

Tashkin ve arkadaşlarının yaptığı, çok merkezli, 158 akciğer tutulumu olan skleroderma hastasının dahil edildiği, çift kör, randomize plasebo kontrollü çalışmada, 79 hastaya oral siklofosfamid (≤ 2 mg/kg), 79 hastaya ise plasebo, 12 ay süre ile verilmiş ve sonrasında hastalar 12 ay daha takip edilmiştir (29). Siklofosfamid grubunda tedavi başlangıcına göre, 12. ayda FVC %4,6 artış gözlenmiştir (p=0,007). Siklofosfamid grubunda daha fazla yan etki görülmüş olmasına karşılık, ciddi yan etki sayısında iki grup arasında fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda ise siklofosfamid hastalarında FVC’ de 12. ayda, başlangıca göre 60 mililitre, %3,0 artış saptanmıştır. Tashkin’in çalışmasında da DLCO’ da bizim çalışmamızdakine benzer olarak (p=0,42) istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.

Tashkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın devamı niteliğinde olan, hastaların tedavi kesildikten sonraki izleminde; 24 aylık verileri tamamlanan siklofosfamid grubundan 57, plasebo grubundan 56 hasta tekrar değerlendirilmiş, 12 aylık siklofosfamid tedavisi kesildikten sonra hastalar uygun görülen tedavilere devam etmişlerdir (42). Siklofosfamidin FVC üzerindeki etkisinin 18. aya kadar belirgin (FVC artışı %6,8; p=0,006) olduğu ve sonrasında etkinin azaldığı görülmüştür. 24. ay sonuçlarına

bakıldığında siklofosfamid ve plasebo grubu arasındaki FVC sonuç farklılıkları önemli ölçüde azalmış ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda Tashkin'in çalışmasının aksine siklofosfamid tedavisi 12 ayda kesilmeyip devam edildiği halde, benzer olarak tedavinin 24. ayında etkinin azaldığı görülmüştür. DLCO ölçümlerinde ise yine bizim çalışmamızın sonuçları ile benzer olarak 12-24 ay arasında plasebo ile anlamlı fark bulunmamıştır.

Nannini ve arkadaşlarının yaptıkları meta analizde; 12 aylık siklofosfamid tedavisi alan hastalar ile plasebo veya başka bir immunsupresan ile tedavi edilen hastalar karşılaştırılmıştır. 12. aydaki FVC ortalama farkı, siklofosfamid grubu lehine olmasına karşılık, fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (43). DLCO' daki ortalama değişim yine bizim çalışmamıza benzer şekilde anlamlı değildir.

Pavlov ve arkadaşlarının yaptığı çok yeni bir çalışmada, 6 ay boyunca siklofosfamid indüksiyon tedavisi alan ve sonrasında 18 ay süre ile diğer immunsupresif ajanları (azatioprin, mikofenolat mofetil, metotreksat) kullanan 30 akciğer tutulumlu skleroderma hastası değerlendirilmiştir. FVC% değerlerinde tedavinin 6. ve 24. ayında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (44). DLCO% takiplerinde de anlamlı etki saptanmamıştır. Aynı grup hastanın 5 yıllık takiplerinde klinik iyileşme görüldüğü, stabil hastalık olarak devam ettiği ancak pulmoner fonksiyon parametrelerinde anlamlı düzelme olmadığı bulunmuştur.

Yakın zamanda Homberg ve arkadaşlarının, aylık intravenöz siklofosfamid tedavisi alan, akciğer tutulumlu 75 skleroderma hastasını içeren çalışmalarında; hastaların takiplerinde tedavinin 12. ayında FVC değerlerinde % 1 artış ($p=0,15$), 24. ayda %2 artış ($p=0,36$) ve 36. ayda ise %1 artış ($p=0,77$) olduğu görülmüş ancak artış miktarı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (45). 36 ay sonra DLCO değerinde de %1,6 oranında anlamlı olmayan bir artış görülmüştür.

Sonuç olarak, bizim çalışmamızın siklofosfamid tedavisi alan hasta grubunun sonuçları literatürdeki araştırmalarla uyumlu olup, FVC'de ilk 15 ay yaklaşık %3'lük bir düzelme sağlanmakta ve 24. aya kadar solunum fonksiyonları korunmaktadır. Yaptığımız çalışmada, diğer çalışmalardan farklı olarak siklofosfamid tedavisinin etkisinin 3. ay gibi erken bir dönemde başladığı görülmüştür.

Çalışmamızda rituksimab grubu hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde, FVC'nin tedavi süresince stabil seyrettiği gözlenmiştir. DLCO'da ise siklofosamid tedavisinin tersine artış saptanmıştır. DLCO% artışı en fazla tedavinin 24. ayında (%5,0; p=0,01) gözlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda rituksimab grubunda, 6DYT mesafesinde artış olmadığı ancak stabilite sağlandığı görülmüştür. Bu da klinik açıdan rituksimab tedavisinin diğer bir olumlu etkisi olarak değerlendirilebilir.

Daoussis ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli retrospektif bir çalışmada rituksimab tedavisi alan 33 akciğer tutumu olan skleroderma hastası ile konvansiyonel tedaviler (azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil) alan 18 akciğer tutulumu olan hasta çalışmaya alınmıştır (46). Rituksimab tedavisi alan hastaların tedavi başlangıcına göre tedavinin 12. ayında FVC'lerinde anlamlı olmayan artış gözlenmiştir (p=0,13). 24. ayda ise istatistiksel anlamlı artış görülmüştür (p=0,004). Kontrol grubunda istatistiksel anlamlı FVC değişikliği gözlenmemiştir. 2 grup karşılaştırıldığında 24 aylık FVC değerlerinde istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir (p=0,06). Bizim çalışmamızla benzer olarak difüzyon kapasitesinde 2 yıllık rituksimab tedavisi alan hastalarda tedavi başlangıcına göre yükselme eğilimi göstermiştir (p=0,053). Diğer tedavileri alanlarda ise DLCO değeri sabit kalmıştır (p=0,3). İki grup, 12. ay ve 24. ay da DLCO değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0,39; p=0,96).

Sarı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada rituksimab tedavisi verilen 14 akciğer tutulumu olan skleroderma hastası ortalama 15 ay takip edilmiştir (47). Hastalara rituksimab ile eşzamanlı olarak ortalama 11.1 mg oral kortikosteroid verilmiş. Tedavi sonunda hastaların ortalama FVC değişikliği rituksimab öncesine göre bizim çalışmamızla benzer olarak istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (p=0,065). Hastaların 4 tanesinde FVC'de %10 ve daha fazla artış gösterirken, kalan 10 hastada ise stabil olarak bulunmuştur. Bu çalışmada DLCO değerlerine bakılmamıştır.

Çalışmamızda siklofosamid tedavisinin rituksimab tedavisine göre tedavinin 12. ayında FVC artışının anlamlı olarak daha iyi olduğu görülmüştür (p=0,01). Rituksimab tedavisi alanlarda ise tedavinin 15., 18. ve 24. aylarında DLCO'da siklofosamid tedavisi alanlara göre istatistiksel anlamlı artış olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,018; 0,038; 0,049).

Hastaların tedavi sonu klinik yanıtları değerlendirildiğinde; rituksimab tedavisi alanların öksürük, reynaud, yüzeyel ülser, yutma güçlüğü, diyare şikayetlerinin rituksimab

grubunda, siklofosfamid tedavi grubuna göre anlamlı oranda daha fazla iyileştiği bulunmuştur.

Hastaların takip süresi boyunca 6DYT’inde yürüme mesafeleri karşılatırıldığında rituksimab ve siklofosfamid grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Yan etkiler ve mortalite açısından 2 grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.

Henüz rituksimab ve siklofosfamid tedavi etkinliklerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple çalışmamızda her iki tedavinin karşılaştırılması ile ilgili sonuçlarımız literatür ile kıyaslanamamıştır.

Çalışmamızın retrospektif olması, sınırlı sayıda hasta bulunması, siklofosfamid tedavisi alanların büyük bölümünün rituksimab hastalarından daha eski hastalar olması gibi sınırlılıkları bulunmaktadır.

Çalışmamız literatürde sklerodermalı hastalarda rituksimab ve siklofosfamid tedavisini karşılaştıran ilk çalışma olması bakımından önemlidir.

Sonuç olarak, çalışmamızda siklofosfamid tedavisinin FVC üzerine, rituksimab tedavisinin ise, DLCO üzerine daha belirgin etki gösterdiği görülmüştür. Siklofosfamidin etkisi erken dönemde başlarken rituksimabın etkisinin 15. ayda belirgin hale geldiği saptanmıştır. Siklofosfamidin etkisi 15. aydan sonra azalmakta olmasına karşın rituksimabın etkisi tam tersine 24. aya kadar devam etmektedir.

Klinik yanıtla bakıldığında, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen öksürük, reynaud, yutma güçlüğü, yüzeysel ülser, diyare şikayetlerinin siklofosfamide göre rituksimab grubunda daha büyük oranda düzeldiği saptanmıştır.

6. ÖZET

Akciğer tutulumu olan skleroderma hastalarında siklofosfamid ve rituksimab tedavi etkinliklerinin karşılaştırılması

Skleroderma hastalarında akciğer tutulumu, mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Skleroderma akciğer tutulumunda, randomize kontrollü çalışma ile etkinliği gösterilmiş tek tedavi siklofosfamid tedavisidir. Ancak tedavi başarısızlığı, toksisite ve yan etkiler sebebiyle yeni tedavilere ihtiyaç duyulabilir.

Sistemik otoimmün hastalık gelişiminde B lenfositlerin önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Rituksimab B hücre deplesyonuna yol açarak etki eder.

Çalışmamızda akciğer tutulumu olan skleroderma hastalarında siklofosfamid ve rituksimab tedavi etkinliklerinin retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Akciğer tutulumu olan skleroderma hastaları rituksimab tedavisi alanlar (n=34) ve siklofosfamid tedavisi alanlar (n=36) olarak 2 gruba ayrılmıştır, hastaların tedavi süresince spirometri, DLCO, 6 dakika yürüme testleri ve klinik yanıtları değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda siklofosfamid grubunun tedaviye yanıtı değerlendirildiğinde, tedavinin 3., 9., 12. ve 15. ayında FVC%'de, tedavi öncesine göre istatistiksel anlamlı olarak artış olduğu saptanmıştır (sırasıyla p=0,006; 0,02; 0,04; 0,007). DLCO'da ise anlamlı artış olmadığı görülmüştür.

Ritüksimab grubu hastalarda ise FVC'nin tedavi süresince stabil seyrettiği, DLCO'da ise siklofosfamid tedavisinin tersine artış olduğu saptanmıştır. DLCO% artışı en fazla tedavinin 24. ayında (%5,0; p=0,01) gözlenmiştir.

Siklofosfamid ile rituksimab tedavisi karşılaştırıldığında, tedavinin 12. ayında siklofosfamid grubunda %FVC artışının daha fazla olduğu görülmüştür (p=0.001). Ritüksimab tedavisi alanlarda ise tedavinin 15., 18. ve 24. aylarında DLCO %' sinde siklofosfamid tedavisi alanlara göre anlamlı artış gözlenmiştir (sırasıyla p=0,018; 0,038; 0,049).

Sonuç olarak, çalışmamızda siklofosfamid tedavisinin FVC üzerine, rituksimab tedavisinin ise, DLCO üzerine daha belirgin etki gösterdiği görülmüştür. Siklofosfamidin etkisi erken dönemde (3.ayda) başlarken rituksimabın etkisinin 15.ayda belirgin hale

geldiği saptanmıştır. Siklofosfamidin etkisi 15. Aydan sonra azalmaktayken rituksimabın etkisi tam tersine 24. aya kadar devam etmektedir. Klinik yanıtla ra bakıldığında, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen öksürük, reynaud, yutma güçlüğü, yüzeysel ülser, diyare, şikayetlerinin siklofosfamide göre rituksimab grubunda daha büyük oranda düzeldiği saptanmıştır.



7. SUMMARY

To compare the effectiveness of cyclophosphamide and rituximab treatment in scleroderma patients with pulmonary involvement

Pulmonary involvement is one of the major causes of mortality in patients diagnosed with scleroderma. Cyclophosphamide is the only treatment modality that has been proven to be effective through randomized controlled trial, in cases of scleroderma with lung involvement. However, there maybe need for new treatment options due to treatment failure, drug toxicity and side effects seen during cyclophosphamide therapy.

B lymphocytes have been shown to have vital roles in the development of systemic autoimmune diseases. Hence, rituximab shows its effect by causing depletion of B cells.

The aim of this study was to retrospectively assess the effectiveness of cyclophosphamide and rituximab in the treatment of scleroderma with pulmonary involvement

A total of seventy (70) scleroderma patients with lung involvements were separated into two groups namely: rituximab group (n=34) and cyclophosphamide group (n=36). Spirometric tests, DLCO, six minutes walk tests of the patients performed during the treatment course together with the clinical responses were evaluated.

In this study, with respect to the pretreatment values, (statistically) significant increments were observed in the values of FVC performed during the 3rd, 9th, 12th and 15th month of cyclophosphamide treatment (thus: $p=0,006$; $0,02$; $0,04$; $0,007$ correspondingly). In contrary, no any significant increment was seen in DLCO values of the same group of patients.

As for the rituximab group; FVC was found to remain stable while there was an improvent in terms of DLCO (opposite to that of cyclophosphamide group). The highest improvent in DLCO was discovered in the 24th month of rituximab treatment (5%; $p=0.01$)

When the two groups were compared, a significant increment in the FVC value was observed in the 12th month of cyclophosphamide treatment, as opposed to the

rituximab group ($p=0.001$). On the other hand, better DLCO results were obtained during the 15th, 18th and 24th months of rituximab treatment ($p=0,018$; $0,038$; $0,049$).

In conclusion, in this study, rituximab therapy has been shown to be more effective on FVC while cyclophosphamide exert more effect on DLCO values. Again, while the effect of cyclophosphamide treatment tend to be clearly noticed during the 3rd month of therapy, rituximab takes as long as 15 months to clearly display its effects. Thus, while cyclophosphamide treatment effectiveness declines after 15 months, that of rituximab lasts till the 24th month.

When comparing the two groups in terms of clinical response, most of the parameters (such as cough, reynaud phenomenon, dysphagia, superficial ulcers, diarrhea etc) that tend to affect quality of life of the patient were observed to have drastically improved in the rituximab group.

8. KAYNAKLAR

1. Gilliland BC. Systemic sclerosis (scleroderma). In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. USA: McGraw-Hill Comp. Inc, 2009:1937-45.
2. Atıkcın Ő, Atalay F, Ernam D. Konnektif Doku Hastalıkları. Erdoğan Y, Samurkaçoğlu B, editörler. Diffüz Parankimal Akciğer hastalıkları. Ankara: Mesut Matbaacılık Sanayi Ticaret Limited Őirketi, 2004:195-224.
3. Oksel F. Skleroderma. Doğanavargil E, GümüŐdiŐ, editörler. Klinik Romatoloji El Kitabı. İzmir: İzmir Güven Kitapevi, 2005:281-99.
4. van Laar JM, Stolk J, Tyndall A. Scleroderma Lung Pathogenesis, Evaluation and Current Therapy. Drugs 2009;67:985-96.
5. du Bouris RM. Mechanisms of Scleroderma- induced Lung Disease. Proc Am Thorac Soc 2007;4:434-8.
6. Korkmaz C. Kollajen Doku Hastalıklarında Akciğer Sorunları. MetintaŐ M. Editör, Sistemik Hastalıklarda ve Özel Durumlarda Akciğer. EskiŐehir: ASD Toraks Yayınları, 2004;197-236.
7. Meyer O. Prognostic Markers for Systemic Sclerosis. Joint Bone Spine 2006;73:490-4.
8. Walker UA, Tyndall A, Czirkak L et al. Clinical Risk Assessment of Organ Manifestations in Systemic Sclerosis: A Report from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) Group Data Base. Ann Rheum. Dis 2007;66:754-63.
9. Charabaty S, Steen V. Pulmonary Complications Are the Leading Causes of Scleroderma-Related Death. Managing Lung Involvement Systemic Sclerosis. J Musculoskel Med. 2006;23:575-81.

10. Racz H, Mehta S. Dyspnea Due to Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Scleroderma: Room for Improvement in Diagnosis and Management. *J Rheumatol* 2006;33:1723.
11. Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis: An Analysis of 17 Patients. *British Journal of Rheumatology* 1996;35:989-93.
12. Trad S, Amoura Z, Beigelman C et al. Pulmonary Arterial Hypertension is a Major Mortality Factor in Diffuse Systemic Sclerosis, Independent of Interstitial Lung Disease *Arthritis & Rheumatism* 2006;54:184–91.
13. Chang B, Schachna L, White B et al. Natural History of Mild/Moderate Pulmonary Hypertension and the Risk Factors for Severe Pulmonary Hypertension in Scleroderma. *J Rheumatol* 2006;33:204-6.
14. Zuhur F, Zuhur S, Zuhur Ç ve ark. Survival in progressive systemic sclerosis with pulmonary involvement: a single-center experience in Istanbul, Turkey. *J Rheumatol* 2011;56:82-5.
15. Diot E, Boissinot E, Asquier E et al. Relationship Between Abnormalities on High-Resolution CT and Pulmonary Function in Systemic Sclerosis. *Chest* 1998;114:1623-9.
16. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB et al. The Predictive Value of Appearances on Thin Section Computed Tomography in Fibrosing Alveolitis, *Am Rev Respir*, 1993;148:1076-82.
17. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM et al. CT Features of Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis: Comparison with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Nonspecific Interstitial Pneumonia. *Radiology* 2004;232:560-7.
18. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U et al. High Resolution Computed Tomography in Fibrosing Alveolitis Associated with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2006;33:1723-5.

19. Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI et al. High Resolution Computed Tomography in Early Scleroderma Disease. *J Rheumatol* 1991;18:1520-8.
20. Diot E, Giraudeau B, Diot P et al. Is AntiTopoisomerase-I a Serum Marker of Pulmonary Involvement in Systemic Sclerosis? *Chest* 1999;116:715-20.
21. Cakmak G, Can T, Gungogdu Ş ve ark. Relationship between abnormalities on high-resolution computerized tomography, pulmonary function, and bronchoalveolar lavage in progressive systemic sclerosis. *Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases* 2016;33:349-54.
22. Manoussakis MN, Constantopoulos SH, Gharavi AE et al. Pulmonary Involvement in Systemic Sclerosis. Association with Scl-70 Antibody and Digital Pitting. *Chest* 1987;92:509-13.
23. Plastiras SC, Karadimitrakis SP, Ziakas PD et al. Scleroderma Lung: Initial Forced Vital Capacity as Predictor of Pulmonary Function Decline. *Arthritis & Rheumatism* 2006;55:598-602.
24. Scheja A, Akesson A, Wollmer P et al. Early Pulmonary Disease in Systemic Sclerosis: A Comparison Between Carbon Monoxide Transfer Factor and Static Lung Compliance. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1993;52:725-9.
25. Gupta R. Pulmonary Function Test as Screening Test For Pulmonary Artery Hypertension in Scleroderma Patient. *Rheumatology* 2004;43:1315.
26. Kostopoulos C, Rassidakis A, Sfikakis PP et al. Small Airways Dysfunction in Systemic Sclerosis. A Controlled Study. *Chest* 1992;102:875-81.
27. Steen VD, Owens GR, Fino GJ et al. Pulmonary Involvement in Systemic Sclerosis (Scleroderma). *Arthritis Rheum* 1985;28:759-67.
28. Martin L. PaO₂, SaO₂ and Oxygen Content. In: Martin L, eds *Martin's Book* 2nd edition, Lippincott Williams and Wilkins. 1999;758-60.

29. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al; Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655-66.
30. Nannini C, West CP, Erwin PJ et al. 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;10:124-6.
31. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J et al. A multicenter, prospective, randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006;54:3962-70.
32. Nannini C, West CP, Erwin PJ et al. 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:R124.
33. Cardelli PM, Quinn M, Bukman D et al. Binding to CD20 by anti -B1 antibody or F(ab')(2) is sufficient for induction of apoptosis in B-cell lines. *Cancer immunol immunother* 2002;51:15-24.
34. Mease PJ. B cell-targeted therapy in autoimmune disease: rationale, mechanisms, and clinical application. *J Rheumatol* 2008;35:1245-55.
35. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of Rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose -ranging trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1390-400.
36. De Vita S, Zaja F, Sacco S et al. Efficacy of selective B cell blockade in the treatment of rheumatoid arthritis: evidence for a pathogenetic role of B cells. *Arthritis Rheum* 2002;46:20-9.

37. Anolik JH, Campbell D, Felgar RE et al. The relationship of Fc gammaRIIIa genotype to degree of B cell depletion by Rituximab in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003;48:455–9.
38. Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J et al. Efficacy of B-cell-targeted therapy with Rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004;35:2572–81.
39. Grillo-López AJ. Rituximab: an insider's historical perspective. *Semin Oncol* 2000;27:9–16.
40. Mease PJ. B cell-targeted therapy in autoimmune disease: rationale, mechanisms, and clinical application. *J Rheumatol* 2008;35:1245–55.
41. Kimby E. Tolerability and safety of Rituximab (MabThera). *Cancer Treat Rev* 2005;31:456–73.
42. Tashkin D, Elashoff R, Clements J et al. Effects of 1-Year Treatment with Cyclophosphamide on Outcomes at 2 Years in Scleroderma Lung Disease. *Am J Respir Crit Care MED* 2007;176:1026–34.
43. Nannini C, West CP, Erwin PJ et al. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther* 10:2008:R124.
44. Pavlov S, Vujasinovic Stupar D, Zugic V et al. Long-term effects of immunosuppressive therapy on lung function in scleroderma patients. *Clin Rheumatol* 2018;67:2551-9.
45. Hombergh W, Simons E, Teesselink H et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a retrospective open-label study: influence of the extent of inflammation on pulmonary function. *Clinical Rheumatology* 2018 July:1445-665.
46. Daoussis D, Melissaropoulos K, Sakellaropoulos G et al. A multicenter, open-label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic

sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:625-631.

47. Sari A, Guven B, Denizcan C ve ark. Rituximab Experience in Patients With Long-standing Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease: A Series of 14 Patients. *Journal of Clinical Rheumatology* 2017;23:411–5.

