

20330

T.C.
EGE UNİVERSİTESİ TIP FAKULTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Prof.Dr.Gürbüz GÜMÜŞDİŞ

PROGRESİF SİSTEMİK SKLEROZDA
KALP TUTULUMU

- Uzmanlık Tezi -

Tez Yönetmeni
Prof.Dr.Eker DOĞANAVŞARGİL

Dr.Mehmet İŞLER

İZMİR - 1991

Eđitimime emeđi geęen tđm hocalarıma teŖekkđrđ
borę bilirim.

M.i.



İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa No

GİRİŞ	1
GEREÇ VE YÖNTEM	12
BULGULAR	15
TARTIŞMA	37
ÖZET	49
KAYNAKLAR	51

GİRİŞ

" Sistemik skleroderma " veya " progresif sistemik skleroz " (PSS), bağ dokusunda oluşan geniş çaplı değişiklikler, vasküler lezyonlar ve immunolojik bozukluklarla karakterize, etyolojisi bilinmeyen, genellikle ilerleyici ve sıklıkla fatal bir hastalıktır. Derinin kalınlaşması ve altındaki dokulara yapışması ile Raynaud fenomeni (RF) en sık görülen özellikleridir.

İlk kez Napoli'de Curzio (18) tarafından 1754' de tanımlanmış, ancak isimlendirilmesi daha sonraki yıllarda olmuştur. Sistemik tutulum, başlangıçta Lewin ve Heller(55) ile Osler (71) tarafından ortaya konmuşsa da, iç organ lezyonlarının önemine Matsui (63) 1924'de dikkat çekmiş, 1945' de Goetz (32) " progresif sistemik skleroz " terimini kullanmıştır.

1963 ve 1982 yılları arasını kapsayan, ABD'de yapılan bir çalışmada PSS insidansı yılda, milyonda 18.7 kişi bulunmuştur (95). Çocuklarda ve 30 yaşın altındaki erkeklerde seyrekdir (65). İnsidans yaşla artar ve 45-64 yaş arasında doruğa ulaşır (65). Birçok çalışmada, kadınlarda 2-3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (65,88,95).

Öteden beri " Skleroderma " terimi, sadece PSS'un deri değişiklikleri için değil, daha sınırlı deri fibrozisinin olduğu lokalize veya fokal skleroderma olarak isim -

lendirilen heterojen gruplar için de kullanılmıştır. Derinin gerginleşmesi ve elastikiyetini kaybetmesi yönünden PSS'la aynı bulguları veren bu hastalıklardan PSS, belirli patolojik ve klinik farklılıklarla ayrılır.

PSS, deri tutulumunun derecesi, yaygınlığı ve diğer bağ dokusu hastalıklarının özelliklerine de sahip olmalarına göre, bir çok yazarca başlıca 3 alt tipe bölünmüştür (3,64,108) (Tablo : 1).

Amerikan Romatizma Derneği'nin, sınıflandırma kriterlerinin geliştirilmesi amacıyla gerçekleştirdiği çok merkezli çalışmada, 264 PSS ve 413 polimiyozit-dermatomyozit, sistemik lupus eritematozus ve izole Raynaud fenomen'li hasta incelenmiş, parmakların proksimalinde herhangi bir lokalizasyonda sklerodermatöz deri değişiklikleri PSS'li hastaların % 91'inde, diğer grubun % 1'inden azında saptanmıştır (62). 3 minör kriterin (sklerodaktili, parmaklarda skatris, göğüs filminde iki taraflı baziler pulmoner fibrozis) ikisinin buna eklenmesinin PSS için % 97 duyarlık ve % 98 özgüllükte olduğu bulunmuştur (62).

RF, birçok hastada meydana gelir ve hastalığın genellikle ilk bulgusudur. Vasospastik bir fenomendir, çoğunlukla bilateraldir, soğuk veya emosyonel faktörlerle precipite edilir. Vasokonstrüksiyona bağlı solukluk veya beyazlık, az miktarda desatüre kanın kapiller sisteme girmesiyle siyanoz ve vazodilatasyona bağlı kızarıklıkla kendini gösteren üç komponenti vardır (106).

Tablo 1: Sklerodermanın Sınıflandırılması

A. PROGRESİF SİSTEMİK SKLEROZ (Sistemik skleroz, Sistemik skleroderma)

- (1) Difüz skleroderma (Klasik skleroderma)+ Gövde, yüz, proksimal ve distal ekstremiteleri içine alan, geniş simetrik deri tutulumu; hızlı ilerlemeye eğilim; iç organ tutulumunun erken ortaya çıkması.
- (2) CREST Sendromu: Sıklıkla parmaklara ve yüze sınırlı deri tutulumu; pulmoner arter hipertansiyonu, biliyer siroz gibi özellikli iç organ tutulumunun gelişmesinde gecikme; kalsinozis, telenjektaziler.
- (3) "Overlap" (Çakışma) Sendromu: PSS bulgularına ek olarak, bağ dokusu hastalıkları ailesinden bir veya daha fazla hastalığın tipik özelliklerinin de bulunması.

B. LOKALİZE SKLERODERMA

- (1) Morfea : Tek veya multipl plaklar
- (2) Lineer skleroderma : Meloreostozis olsun ya da olmasın; fasial hemiatrofi ile birlikte veya olmadan skleroderma en coup de Sabre 'yi içerir.

C. EOZİNOFİLİK FASİİTİS

RF yanında, parmak ülserleri, deri sklerozu, telenjektaziler diğer deri değişikliklerini oluşturur. Deri tutulumu erken ödematöz, sklerotik ve geç atrofik dönemlerden geçer. Tipik değişiklikler deride gerginlik, kalınlaşma ve gode bırakmayan endürasyondur; genellikle akral

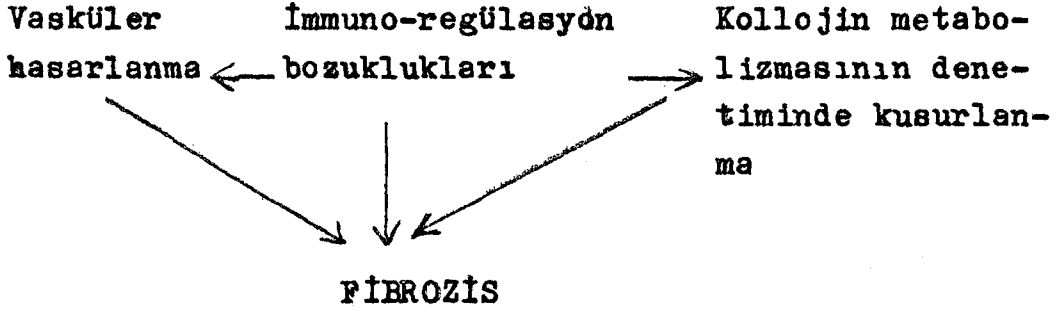
bölgelerden başlar (106). Bazen deri vücudu saran bir zırh görünümü alır (17).

Fasiyal skleroz, ağız açılmasında kısıtlanma, burunun gagalaşması, dudak çevrelerinde ışınal çekilmelerle ilerler (106). RF'li hastalarda parmak uçlarında veya kal-sinozis bölgesinde ağrılı ülserler, sekonder infeksiyon ve gangren oluşabilir; ellerde artiküler deformiteler ve terminal falankslarda rezorbsiyon gelişebilir (17,106).

Telenjiktaziler belirgindir ve yüzü, dudakları, dili, el parmaklarını, avuç içini ve periungual bölgeleri tutar (17,106). Büllöz lezyonlar, skleroz bölgelerinde hiper- ve hipopigmentasyon, özellikle güneş gören bölgelerde difüz hiperpigmentasyon, perifoliküler pigment retansiyonu ile vitiligo benzeri depigmentasyon (tuz-biber görünümü) bildirilmiştir (100).

PSS'un patogenezi hala tümüyle anlaşılmış değil - dir. Günümüzdeki hipotezler, birçok potansiyel patogene - tik mekanizmayı dile getirmektedir, herbirinin ayrı ayrı yeri vardır ve bazıları farklı organların tutulumunda da - ha ön plana çıkmaktadır. Klinik, immunolojik ve histopato - lojik gözlemler, tablonun gelişiminden, birbirlerini etki - leyen mekanizmalarla vasküler, immün yanıt ve bağ dokusu metabolizması değişikliklerinin sorumlu tutulabileceğini göstermektedir (53) (Şekil-1).

Damar duvarı değişiklikleri ultrastrüktürel düzey - de araştırılmıştır. Örneğin skleroderma derisi kapillerle -



Şekil 1: Sklerodermanın patogenezi. PSS'un gelişme-sinde birbiri içine girmiş 3 ana mekaniz - ma üzerinde durulmakta, son adımda fibrozis oluşmaktadır.

rinde endotel hücreleri arasında geçitler, hücre nükleu - sunda granüler dejenerasyon ve multipl vaküol saptanmış - tır (26). Kapillerlerde bazal laminanın kalınlaşması dik - kati çekmiş, bunu sıklıkla endotel hücrelerinin parçalan - ması ve damar lümeninin tıkanmasının izlediği bildirilmiş - tir (53). Patolojik değişiklikler baskın olarak küçük ar - ter ve arteriollerdedir (12,111); intimal kalınlaşmanın fibrinojen ve fibrin depozitleriyle birlikte, glikozamino - glikan depozisyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir (24). Pe - rivasküler fibröz kılıf ve mononükleer infiltrasyon görü - lebilir. Kapillerler dilate olarak kalabilir, deride telen - jiektaziler şeklinde görülebilir ve tırnak yataklarında ka - piller mikroskopiyile saptanabilir (60). Maricq ve ark.(61) ayrıca, kapiller anormalliklerin, hastalığın visseral yay - gınlığı ile uyumlu olduğunu bildirmiştir.

Endotel hücrelerinin vakuolizasyonu, şişme ve parçalanması ile sonuçlanan değişikliklerin önemi muhtemelen oldukça fazladır (44). Endotel hücre hasarı, sıklıkla trombosit agregasyonuna yol açar. Nitekim, Kahaleh ve ark.(47), PSS'da kollagene trombosit adezyonunun şiddetlendiğini bildirmişlerdir. Dolaşımdaki Faktör VIII ve Von Willebrand faktör aktivitesinin arttığı ve trombosit agregatlarının ve beta-tromboglobulin konsantrasyonlarının yükseldiği de gösterilmiş, bu değişiklikler endotel hasarının bir kanıtı olarak yorumlanmıştır (45,46). Dolaşımda endotel hücre sitotoksik faktörü'nün bulunduğu rapor edilmiş (48), dolaşımda -normalde var olan- proteaz inhibitörlerinin eksikliğinin böyle bir sitotoksik aktivitenin gelişmesine izin ve rebileceği bildirilmiştir.(44).

Winkelmann ve ark. (117), PSS'li hastaların kan damarlarının serotonin'e hipersensitif olduğunu göstermişler ve bunun patogeneizde kısmen rolü olduğunu ileri sürmüşlerdir. Serotonin'in başlıca etkileri vazokonstrüksiyona neden olmak ve trombosit agregasyonunu başlatmaktır. Deneysel çalışmalarda Mac Donald ve ark. (58), serotonin'in deriye enjeksiyonunun sklerodermatöz değişiklikler yaptığını, Rossi ve Zamboni (83), pulmoner arterlere zerkiyle pulmoner hipertansiyonun geliştiğini ortaya koymuşlardır. Öte yandan, Fries ve ark. (31), karsinoid tümürlü olgularda skleroderma-benzeri lezyonların görüldüğünü bildirmişlerdir.

Stachow ve ark. (92) ise, PSS'li hastalarda, oral

L-triptofan yükselmesinden sonra idrarda 5-hidroksi-indol-asetik asit itrahında normalde oluşan artışın gözlenmediğini saptamışlar ve bu gözlemin serotonin'in 5-hidroksi-indolasetik aside transformasyonundaki bozukluğu gösterdiğini belirtmişlerdir. Aynı yazarlar tarafından, monoamin oksidaz konsantrasyonunda azalma olduğu ve yüksek serotonin konsantrasyonları ile hastalığın şiddeti arasında ilişki bulunabileceği de bildirilmiştir (93).

Kanın fibrinolitik aktivitesi azaldığı zaman, fibrinojen konsantrasyonları yükselir ve kan viskozitesi artar (36,40,66). Viskozite değişiklikleri, beden ısısının düştüğü ve periferik mikrosirkülasyonda akım hızının azaldığı durumlarda tanımlanmıştır. Damar duvarlarındaki fibrin depozitlerinin temizlenmesindeki yetersizliği, Jarrett ve ark. (40) zayıflamış fibrinolitik aktivite, Jayson (41) defektif plazminojen aktivatör salınımı ile açıklamaktadır.

Bunların yanında, kompleman bağlayan serolojik faktörler ve immun kompleks depozisyonlarının küçük damar hastalarında rolü olduğu ileri sürülmüştür (56,101).

PSS'da dolaşan immün komplekslerin ve miks krioglobulineminin klinik örneklerle uyum göstermese de, bulunduğu saptanmıştır (37,86,89). Antinükleer faktörler hemen hemen tüm olgularda, özellikle CREST sendromlu olgularda spesifik olarak sentromere karşı gelişmiş antikörler vardır (102); hastalığın seyri ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (5).

Baron ve ark. (4) ile Whiteside ve ark.'nın (115)

gözlemleri, birçok olguda T hücre popülasyonunu tutan absolü lenfopeni bulunduğunu ortaya koymuştur. PSS'lu hastaların T hücreleri ile kültüre edilen normal kişi B hücrelerinin immunoglobulin sentezinde artma saptanmıştır (38). Öte yandan, fibroblastların proliferasyonunu etkileyen, kollajen ve glikozamin sentezini stimüle eden çeşitli faktörler, aktive edilmiş mononükleer hücre kültürlerinde identifiye edilmiştir (42,112).

Vasküler bazal membranın başlıca yapı taşları, tip IV kollajen, laminin, nidojen, entaktin ve heparin sülfat proteoglikan'dır (103). İndirekt immunofloresan mikroskopide tip IV kollajen ve laminin'e karşı geliştirilmiş antikorlarla boyanma özelliklerinde oluşan değişiklikler ve PSS'lu hasta serumlarında tip IV kollajen ve laminin fragmanlarının yüksek düzeyde saptanmasına dayanarak, skleroderma patogeneğinde bu proteinlerin metabolizmasının bozulduğu öne sürülmüştür (25). Diğer taraftan Mackel ve ark. (59), PSS'lu hastalarda tip IV kollajen'e karşı gelişmiş otoantikörlerin varlığını bildirmiştir. Endotel hücre haraplanması ile bazal membranda tip IV kollajen ve laminin'in bozulması ve açığa çıkmasının dolaşımdaki hücrelerin hayli potent mediatörlerinin serbestleşmesini aktive eden bir başka faktör olduğu bildirilmektedir (80,91). Bu olay, fibroblastların uyarılmasıyla defektif bazal membran boyunca çevre dokuya kolayca yayılabilir.

Rodnan ve ark. (81), PSS'lu hastalardan alınan ko -

parma biyopsi parçalarının, normal kişilerden alınan eşit boyutlardaki biyopsi örneklerine göre, ağırlıkça daha fazla, hidroksprolin içeriği yönünden daha zengin olduğunu saptamışlardır. Mikrovasküler hastalığın kollajen proliferasyonuna yol açması muhtemeldir. Serotonin'in kollajen sentezini stimule edebileceği ve diğer trombosit kaynaklı faktörlerin miyofibroblastları aktive edebileceğine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir (6,7,13). Diğer taraftan, dokulara oksijen sunumundaki azalmanın, aşırı laktik asit yapımına neden olarak kollajen sentezini uyardığı bildirilmiştir (41).

Bağ dokusu, kollajen ve fibronektin gibi yapı proteinleri ve proteoglikanlar gibi nonstruktürel maddelerin birleşimiyle oluşur. Sklerodermatöz derinin proteoglikanlarının kimyasal incelemeleri çelişkili sonuçlar getirmiştir. Bazı araştırmacılar, dermatan sülfat'ta artma bildirirken, diğerleri Kondroitin Sülfat'ın arttığını saptamışlar ve immunoelektron mikroskopi çalışmaları da proteoglikanların kontrolsüz lokal birikimini ortaya koyan sonuçlar vermiştir (53).

Sklerodermanın erken ödematöz evrelerinde tip III kollajen artımı gösterilmiş, elektron mikroskopik deri incelemeleri ile, çapları dar çok sayıda kollajen liflerinin immatür bant örnekleri meydana getirdiği saptanmıştır (53, 81). Tutulum gösteren ve göstermeyen deri örneklerinde protokollajen prolin hidrokasilaz düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (49,110).

PSS gelişiminde, yukarıda tartıştığımız kompleks değişiklikler yalnız deride değil, iç organlarda da gelişebilmekte ve hastalığa multisistemik bir karakter vere - rek çeşitli organ disfonksiyonlarına yol açabilmektedir .

PSS hastalarında kalp tutulumu ilkin Weiss ve çalışma ark. (114) tarafından 1943'de tanımlanmıştır. İlk araştırmacılar, kalp tutulumunun kısmen seyrek olduğuna ve diğer organların özellikle akciğer ve böbreklerin hastalığına sekonder olduğuna inanmaktaydılar (70,84,85).

Sonraki çalışmalar, kalp tutulumunun PSS'de yaygın olduğunu, sistemik ve pulmoner hipertansiyon olmadan da meydana gelebileceğini göstermiştir (10,28). PSS' da, perikard hastalığı, miyokard hastalığı, ritm ve ileti kusurları başlıca kardiak gösterilerdir.

Perikard tutulumu iki örnek halinde olabilir:

Dispne, göğüs ağrısı, perikard sürtünme sesi ve ateşle birlikte akut bir olay olarak ya da ağrısız, genellikle asemptomatik ve değişik ölçülerde perikardial efüzyonla birlikte kronik bir olay halinde (34,67,90). Hemodinamik öneme sahip perikard efüzyonları da meydana gelebilir ve pulmoner vasküler konjesyonla (dispne) sonuçlanabilir (67, 68,109).

Bazı PSS'lu hastalarda önemli bir koroner aterosklerozu olmadığı halde angina pectoris, miyokard infarktüsü, ani ölüm gibi olayların görülmesi, koroner spazmın lehine değerlendirilmiştir (9). Nitekim, Alexander ve ark.

(1) , PSS'lu hastalarda, soğuk uyarısı ile oluşan talyum perfüzyon anormallikleri ve ekokardiyografide duvar hareketi bozuklukları saptamışlardır. Kahan ve ark. (43) da, talyum perfüzyon bozukluğu saptanan PSS'lu hastalarda nifedipin tedavisi ile defektlerin çoğunun kaybolduğunu bildirmişlerdir.

Reperfüzyonun izlediği miyokard iskemisi bölgele-
rinde saptanan bir histolojik lezyon olan " kontraksiyon
band nekrozu ", koroner arter hastalığı olmayan PSS' lu
hastalarda tanımlanmış ve oluşumunda vazospastik kompo-
nent suçlanmıştır (10).

Anatomopatolojik çalışmalar miyokard fibrozisinin
difüz ve yamalı şekilde olduğunu, sağ ve sol ventriküller-
de eşit olarak dağıldığını, epikardiyal koroner arterin
dağılımı ile ilişkili olmadığını göstermiştir (10,19,85,
114).

İletim anormalliklerinin patogenezi açıklayan
çelişkili görüşler vardır. Bazı araştırmacılar klinik ve
histolojik kriterleri kullanarak, iletim anormalliklerinin
primer ve selektif iletim sistemi tutulumu sonucu olduğunu
ileri sürmüşler (39,57), bazıları iletim kusurlarını difüz
miyokard fibrozunun sonucu olarak yorumlamışlardır (76).

Bu çalışmamızda, PSS'lu hastalarda öykü, klinik
muayene, konvansiyonel toraks grafisi, EKG ve ekokar-
diyografi ile kalp tutulumunun boyutlarını ve çeşitli de-
ğişkenlerle (klinik, sero-immunolojik) ilişkisini araş-
tırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, EÜTF İç Hastalıkları, Göğüs Hastalıkları ve Dermatoloji polikliniklerine başvuran, ya da bu kliniklerde yatırılarak incelenen 31-67 yaşları arasında, ikisi erkek 19 PSS olgusu ve 30-66 yaşları arasında biri erkek 10 sağlıklı kontrol olmak üzere 29 olgu alındı.

PSS'li olguların, Raynaud fenomeni (RF), eklemlerde ağrı-şişlik, deri sertliği, dispne, çarpıntı, yutma güçlüğü öncelikli olmak üzere yakınmaları ayrıntılı olarak sorgulandı ve hastalık sürelerinin belirlenmesine özen gösterildi. Fizik bulgular kaydedildi.

Hastalık süresinin uzunluğu, deri tutulumunun yaygınlığı, özofagus motilite bozukluğu, kalsinozis, telenji-ektazi gibi bulgular göz önüne alınarak, 7 olgu CREST sendromu, 12 olgu klasik skleroderma (k-PSS) olarak iki gruba ayrıldı.

CRP, romatoid faktör (Latex-Slide test yöntemi ile), antinükleer antikor (ANA) (indirekt immünfloresan yöntemle), krioglobulinemi, HBs Ag, protein elektroforezi ve immünoglobülin (Ig) düzeyleri araştırıldı.

Her olguda el filmlerinde distal tuft rezorbsiyonu ve kalsinosis arandı; PA akciğer grafisi, özofagus pasaj grafisi, bazı olgularda diğer gastrointestinal sistem grafileri değerlendirildi.

Her olgunun standard 12 derivasyonlu istirahat EKG'si çekildi.

Ekokardiografik incelemeler, Toshiba SSH-17 A ekokardiograf ile 2.4 m Hz frekans ultrasaund'lu transducer kullanılarak yapıldı. Sol lateral pozisyonda, parasternal uzun eksen bakısında iki boyutlu ekokardiyografik görüntüler elde edilerek, hedef çizgisi sırasıyla aort, mitral kapak ve sol ventrikül üzerine getirilmek suretiyle, aort kökü çapı, aort kapak açıklık mesafesi, sol atrium genişliği, mitral kapak açıklık mesafesi, sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu çapları, diastolde interventriküler septum ve arka duvar kalınlığı, sağ ventrikül çapı saptandı. Her ölçüm en az iki kez alındı; M-mode ve iki boyutlu görüntülerden kontrol edildi.

İki boyutlu ekokardiografik görüntülerde sol ventrikül duvar hareketi özellikleri araştırıldı.

Fraksiyonel kısalma yüzdesi (% FK) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) şöyle hesaplandı :

Sol ventrikül diastol sonu çapı : DSÇ

Sol ventrikül sistol sonu çapı : SSÇ

$$FK = \frac{DSÇ - SSÇ}{DSÇ}$$

$$EF = \frac{(DSÇ)^3 - (SSÇ)^3}{(DSÇ)^3}$$

Olguların bireysel durumunu değerlendirmek için, "normal" ekokardiografik değerler şu şekilde alındı (11):

Mitral ön kapak açıklık mesafesi * 2-3 cm; mitral EF eğimi * 4-15 cm/sn, aort kökü çapı = 2.0-3.7 cm, aort kapak açıklığı = 1.5-2.6 cm, sol atrium çapı : 1.9-4.0 cm (1.2-2.2 cm/m²), sağ ventrikül çapı : 0.9-2.6 cm (0.4-1.4 cm/m²), sol ventrikül sistol sonu çapı = 2.5-4.1 cm (1.3-2.3 cm/m²), sol ventrikül diastol sonu çapı = 3.7-5.6 cm (1.9-3.2 cm/m²), interventriküler septum kalınlığı (diastolde) = 0.6-1.1 cm, sol ventrikül arka duvar kalınlığı (diastolde) = 0.6-1.1 cm, septal duvar/arka duvar oranı = 0.9-1.4, % FK : % 28-41, EF = 0.50-0.80

Grupların istatistik karşılaştırmasında, ölçüm verilerinde Student t testi, sayım verilerinde Khi kare veya Fisher testleri uygulandı.

BULGULAR

Çalışmaya iki yıla yaklaşan bir dönem içinde ayırım gözetmeden alınan 19 PSS olgusundan ikisi (% 10.53) erkek, 17'si (% 89.47) kadındı. Yedi olgu (% 36.8) CREST sendromlu olarak kabul edildi. Tablo 2 ve 3'de olguların yaş, cins dağılımları; hastalık başlama yaşları ve hastalık süreleri değişik açılardan değerlendirilmiştir.

Olguların hiçbirinde diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği yoktu. Bir olgu opere meme karsinomluydu (K-PSS/olgu No:9), bir olguda (CREST/olgu No:3) ek olarak malign lenfoma vardı (% 10.5 olguda malign hastalık).

Tablo 2 : PSS'li olguların hasta ve hastalık yaşları ile hastalığın ilk başlama yaşları.

	NO. (%)	Yaş (Yıl)	Hastalığın ilk Başlama yaşı (Yıl)	Hastalık yaşı (Yıl)
Kadın	17 (89.47)	49.88 ± 11.82 (31 - 67)	40.29 ± 8.4 (26 - 62)	9.59 ± 7.44 (1 - 25)
Erkek	2 (10.53)	39 ± 4.24 (36 - 42)	28.5 ± 9.19 (22 - 35)	10.5 ± 13.4 (1 - 20)
Toplam	19	48.74 ± 11.70 (31 - 67)	39.05 ± 12.41 (22 - 62)	9.68 ± 7.70 (1 - 25)

Tablo 3 : Kontrol grubu, k-PSS ve CREST olgularında, yaş, cinsiyet, vücut yüzeyi ve PSS'li hastalar arasında hastalık süresi ile hastalık başlama yaşlarına ilişkin farklılaşmalar.

	Kontrol	k-PSS	CREST	Anlamlık Düzeyi (P)		
	(a)	(b)	(c)	ab	ac	bc
Toplam olgu sayısı	10	12	7			
Olgular E	1 (%10)	1 (%8.3)	1 (%14.3)	n.s.	n.s.	n.s.
K	9 (%90)	11 (%91.7)	1 (%85.7)	n.s.	n.s.	n.s.
Yaş (yıl)	48 ± 11.43	48.42 ± 13.41	49.29 ± 8.99	n.s.	n.s.	n.s.
Vücut yüzeyi (m ²)	1.69 ± 0.13	1.72 ± 0.14	1.74 ± 0.10	n.s.	n.s.	n.s.
Hastalığın ilk başlan- gıcında hasta yaşı (yıl)	-	43.17 ± 12.85	32 ± 8.21	-	-	<0.05
Hastalık yaşı (yıl)	-	5.25 ± 3.57	17.29 ± 6.92	-	-	<0.01

Olguların, hastalığın seyrinde ve başvuru sırasındaki başlıca yakınmaları Tablo 4'de özetlenmiştir.

Tablo 4: PSS'li Olguların Hastalığın Başlangıcından İtibaren Başlıca Yakınmaları

	<u>Hasta sayısı</u>	
	<u>k-PSS (12)</u>	<u>CREST (7)</u>
Raynaud Fenomeni	11 (%91.7)	6 (%87.7)
Eklemlerde ağrı-şişlik	10 (%83.3)	2 (%28.5)
Dispne	7 (%58.3)	5 (%71.4)
Çarpıntı	6 (%50)	1 (%14.3)
Angina pectoris	1 (%8.3)	0 (% 0)
Yutma güçlüğü	3 (%25)	7 (%100)
Konstipasyon	1 (%8.3)	1 (%14.2)
Pirozis	0 (% 0)	2 (%28.5)
Tükrük azalması, gözyaşı kuruması	2 (%16.3)	0 (% 0)
Bulanık görme	0 (% 0)	1 (%14.3)

Eklem yakınmaları, genellikle birçok eklemi ilgilendirmekte ve artralji şeklindeydi. Bir olguda (k-PSS/olgu No:3). Özellikle sağ el bilek ekleminde, artrit bulguları olmaksızın, 10 yıldan beri şiddetli ağrı vardı. Bir olguda da (k-PSS/olgu No: 8), hastalık her iki el bilek ve 1.MKF eklemlerinde artrit bulgularıyla başlamış, beş yıl romatoid artrit tanısı ile tedavi edilmişti.

Yutma güçlüğü, olguların biri hariç tümünde sade-

ce katı besinlere karşıydı; sadece bir olguda (CREST/Olgu No:6) hem katı, hem sıvı besinlere karşı yutma güçlüğü vardı.

Dispne yakınmaları "efor dispnesi" şeklindeydi. Bir olguda "paroksizmal çarpıntı" vardı; diğerlerindeki çarpıntı eforla uyarılmaktaydı.

Bulanık görme tanımlayan bir olguda (CREST/Olgu No:7), Göz hastalıkları konsültasyonunda "retina delinmesi" tanısı kondu. Göz yaşı kurumaması olan iki olguda da (k-PSS/Olgu No: 3, 4), Göz Hastalıkları Kliniğinde kerato-konjunktivitis sicca tanımlandı.

k-PSS'li olgularda ilk semptom, dokuzunda (%75) Raynaud fenomeni, ikisinde (%16.7) eklemlerde ağrı-şişlik, birinde (%8.3) dispne idi.

CREST olgularının birinde (%14.3) hastalık Raynaud fenomeni ve yutma güçlüğü ile birlikte başlamıştı; altı olgunun dördünde (%57.14) Raynaud fenomeni, ikisinde (%28.57) yutma güçlüğü ilk semptomdu.

Semptomların ortalama süreleri Tablo 5'de verilmiştir.

Beş yıl ve daha fazla hastalık süresine sahip 7 k-Pss olgusu vardı; tüm CREST olgularının hastalık süreleri beş yıldan fazlaydı. Beş yıl ve daha fazla hastalık süresine sahip bu olguların, hastalığın ilk beş yılındaki semptom dağılımları Tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 5: k-PSS ve CREST Olgularında Semptomların Ortalama süreleri (yıl olarak). Parantez içinde o semptoma sahip hasta sayısı gösterildi.

	<u>k-PSS</u>	<u>CREST</u>
Raynaud fenomeni	4.88 \pm 3.15 (n=11)	14 \pm 9.08 (n=6)
Eklemlerde ağrı-şişlik	4.33 \pm 3.8 (n=10)	8 \pm 2.82 (n=2)
Yutma gücüğü	0.63 \pm 0.35 (n=3)	10.57 \pm 7.23 (n=7)
Dispne	3.29 \pm 3.30 (n=7)	8.86 \pm 8.7 (n=5)
Çarpıntı	2.51 \pm 3.72 (n=6)	8 (n=1)
Angina pektoris	3 (n=1)	-
Konstipasyon	1 (n=1)	5 (n=1)
Pirozis	-	10.5 \pm 0.71 (n=2)

Tablo 6: Beş Yıl ve Daha Fazla Hastalık Süresine Sahip 7 k-PSS ve 7 CREST olgusunda Hastalığın İlk Beş Yılındaki Semptom Dağılımı.

<u>Semptomlar</u>	<u>Olgu Sayısı</u>	
	<u>k-PSS</u>	<u>CREST</u>
Raynaud Fenomeni	2	2
Yutma Gücüğü		2
Raynaud Fenomeni+Yutma gücüğü		2
Raynaud Fenomeni+ Dispne		1
Raynaud Fenomeni+ Dispne+Artralji/art-rit	2	
Raynaud Fenomeni+Artralji/artrit	2	
Raynaud Fenomeni+Dispne+Çarpıntı+Artralji/artrit	1	

CREST sendromlu olgularda ekstremitelerin proksimal bölgelerinde ve gövdede deri kalınlaşması/sklerozu gözlenmemesine karşın, k-PSS'lu beş olguda göğüs, karın ve sırt derisinde de skleroz vardı.

Trofik bozukluklar, parsiyel tırnak ve distal falaka rezorbsiyonu, parmak pulpası çizgilerinde silinme şeklindeydi. Ancak bir olguda (k-PSS/No:9), kaşların dış kısmında dökülme, bir olguda (k-PSS/No:8) sağ el 1. parmak distal falanksta tama yakın rezorbsiyon, bir olguda (CREST/No:7) sağ ayağın distal yarısında amputasyon, el ve ayakta şekil bozukluğu dikkati çekti.

Hiperpigmentasyon, iki olguda (CREST/No:4 ve 5), kollarda, sırt ve göğüste 0.5-3 cm. çapında hiperpigmente alanlar şeklinde; iki olguda (k-PSS/No:1, CREST/No:7), depigmente adacıklarla birlikte, birkaç mm çaplarında hiperpigmente odaklar halinde (tuz-biber örneği) idi; diğerlerinde yaygın renk koyulaşması şeklindeydi. Bazı olgularda (k-PSS/No:1, 4) hiperpigmentasyonun külot lastiği trajesinde ve deri kıvrımlarında daha belirgin olduğu gözlemlendi. Bir olguda (k-PSS/No:5) hastalık, Raynaud fenomeni ile birlikte 3 cm. çapında koyu mor lekeler ve derialtı nodül oluşumu ile birlikte başlamış ve hiperpigmente alandan yapılan biyopsi ile PSS tanısı konmuştu.

Tablo 7'de, olgularımızda saptanan patolojik bulgular ve bu bulgulara sahip hasta sayıları toplu halde verilmiştir.

Tablo 7: Olgularımızda Saptanan Patolojik Fizik Bulgular ve Bu Bulguları Taşıyan Hasta Sayıları.

<u>Fizik Bulgu</u>	<u>PSS</u>	<u>CREST</u>
Digital skleroz	6 (% 50)	7 (% 100)
Difüz skleroz (gövde tutulumu)	5 (% 41.7)	0 (% 0)
Digital ülserasyon	1 (% 8.3)	1 (% 14.3)
Trofik bozukluk	3 (% 25)	4 (% 57.1)
Hiperpigmentasyon	5 (% 41.7)	2 (% 28.6)
Depigmentasyon	1 (% 8.3)	1 (% 14.3)
Telenjektazi	6 (% 50)	5 (% 71.4)
Akciğerde		
Bronkoveziküler solunum sesi	2 (% 16.7)	2 (% 28.6)
Ral	3 (% 25)	1 (% 14.3)
Solunum seslerinde azalma	2 (% 16.7)	1 (% 14.3)
Kalp'te		
Sol ventrikül aktivite artması	1 (% 8.3)	1 (% 14.3)
Sağ ventrikül aktivite artması	0 (% 0)	1 (% 14.3)
P ₂ sertleşmesi	0 (% 0)	1 (% 14.3)
Apeks'te sistolik üfürüm	3 (% 25)	1 (% 14.3)
Kaidede sistolik üfürüm	2 (% 16.7)	0 (% 0)
S ₃	2 (% 16.7)	0 (% 0)
Hepatomegali	1 (% 8.3)	1 (% 14.3)
Tükrük bezi şişmesi	1 (% 8.3)	0 (% 0)
Kerato-konjunktivitis sicca	2 (% 16.7)	0 (% 0)
Retina Delinmesi	0 (% 0)	1 (% 14.3)

CREST olgularında IgG ve IgA ; k-PSS olgularında IgM özellikle daha belirgin olarak artmıştı. Fakat her iki grup arasındaki artışlar önemli düzeyde farklı değildi. Eritrosit sedimentasyon hızında her iki grupta benzer bir artış vardı (Tablo:8). Hiçbir olguda HbsAg ve krioglobulinemi pozitifliği saptanmadı. Diğer immunolojik test -

Tablo 8 : k-PSS ve CREST olgularında eritrosit sedimentasyon hızı ve immunoglobulin değerlerindeki farklılaşmalar.

	<u>Klasik PSS</u>	<u>CREST</u>	<u>t</u>	<u>p</u>
Sedimentasyon (mm/h)	38.83 ± 21.78 (n=12)	36.85 ± 25.63 (n=12)	0.17	n.s.
Ig G ₂ (mg/dl)	1752 ± 989 (n=10)	2073.2 ± 585 (n=5)	0.63	n.s.
Ig A (mg/dl)	314.4 ± 171.8 (n=10)	418.2 ± 76.2 (n=5)	1.27	n.s.
Ig M (mg/dl)	223.9 ± 143.7 (n=10)	167 ± 46.7 (n=5)	0.86	n.s.

lerden patolojik sonuç saptanan olgu sayıları Tablo 9'da sunulmuştur.

El, özofagus pasaj , mide-duodenum, ince ve kalın barsak filmleri ile PA akciğer grafilerinde saptanan patolojik bulgular ve yoğunlukları Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 9: Anormal İmmunolojik Test Sonucu Olan Olgu Sayıları

	<u>Klasik PSS</u>	<u>CREST</u>
CRP pozitifliği	4/12	3/7
ANA pozitifliği	4/12 ^x	6/7 ^{xx}
Romatoid F.pozitifliği	1/12	1/7
HbsAg pozitifliği	0/10	0/7
Crioglobulinemi pozitifliği	0/11	0/7
Protein elektroforezi		
Normal	2/12	0/6
Alfa ₂ artımı	7/12	2/6
Alfa ₂ ve gama artımı	2/12	4/6
Poliklonal gamapati	1/12	0/6
Ig G ₁ yükselmesi ^{xxx}	9/10	4/5
Ig A yükselmesi	7/10	5/5
Ig M yükselmesi	6/10	3/5

x 1/20-1/640 titrelerde pozitif granüler tipte

xx 1/20-1/640 titrelerde pozitif; bir olguda granüler + periferik, diğerlerinde granüler tipte.

xxx Ig G₁: 926-1229 mg/dl, IgA : 166-228 mg/dl, IgM : 98-135 mg/dl (Normal değerler).

Tablo 10: k-PSS ve CREST Olgularında Saptanan Patolojik Radyolojik Bulgular (Bölme işaretinin Paydası, İncelenen Olgu Sayısını; Pay'ı 0 Patolojik Bulgulu Hasta Sayısını Göstermektedir.)

	<u>Klasik PSS</u>	<u>CREST</u>
EL GRAFİSİ		
Distal taft rezorbsiyonu	3/12 (%25)	4/7(%57.1)
Kalsifikasyon	0/12 (% 0)	1/7(%14.3)
ÖZOFAGUS PASAJ GR.		
Mukozal yapıda silinme	0/12 (% 0)	1/7(%14.3)
Pasajda yavaşlama	3/12 (%25)	7/7(%100)
Hiatal Herni	0/12 (% 0)	2/7(%28.6)
Mide-Duodenum grafisinde Patoloji	2/2 (1 olguda spastik bulbus,1 olguda atonik mide)	0/1
İnce Barsak grafisinde patoloji	0/2	0/1
Kolon filminde patoloji	0/4	0/1
GÖĞÜS FILMİ		
Akciğerde retikülonodüler opasite artımı	7/12 (%58)	4/7(%57.1)
Plevral efüzyon	0/12 (% 0)	1/7(%14.3)
Plevra kalınlaşması	1/12 (%8.3)	1/7(%14.3)
Kalsifiye Granülom	1/12 (%8.3)	0/7(% 0)
Kostadiafragmatik sinüslerde kapanma	2/12 (%16.6)	0/7(% 0)
Kardiyotorasik oran (%50 ↑)	1/12 (% 8.3)	0/7(% 0)
Diafragma Kalsifikasyonu	0/12 (% 0)	1/7(%14.3)
Aort topuzunda kalsifiye aterom plağı	2/12 (%16.6)	0/7(% 0)
Pulmoner damar gölgesinde genişleme	0/12 (% 0)	1/7(%14.3)

k-PSS'li üç olguda (%25) ve CREST sendromlu beş olguda (%71.4) herhangi bir EKG anormalliği vardı. Her

iki gruptan birer olguda sinüs taşikardisi vardı. Hipertansiyon, egzersiz dispnesi ve anginası anamnezi olan k-PSS'li bir olguda (No:5) sino-atrial blok vardı; egzersiz EKG'de önyüzü gören derivasyonlarda 2 mm \gg ST çökmesi izlendi. Bir olguda (k-PSS/No:9) sol dal bloğu örneği; bir diğerinde (k-PSS/No:11) P mitrale örneği ve prekordial R progresyonunda gecikme vardı.

CREST sendromlu üç olguda ST-T değişiklikleri vardı; birinde anteroseptal QS formasyonu dikkati çekti. Bir olguda sağ aks deviasyonu, birinde de WPW sendromu ve saat ^{at} aksi yönde rotasyon gözlemlendi.

Tablo 11'de hasta gruplarının, Tablo 12'de kontrol grubunun ekokardiyografik inceleme sonuçları sunulmuştur. Tablo 13 ve 14'de ise, kardiyopulmoner fizik ve laboratuvar bulgular birlikte verilmiştir.

Ekokardiografi ile elde edilen değişik patolojik bulgulara sahip dokuz k-PSS olgusunun altısının EKG'si normal olarak değerlendirildi.

k-PSS'li iki olguda kalp kapak skleroz ve kalsifikasyonu vardı.

Ekokardiografik olarak tüm PSS olgularının dördünde (ikisinde sınır düzeyde) sol atrial dilatasyon saptanmasına karşın, üç olgunun EKG'sinde bunu telkin eden bir bulgu yoktu. Bu dört olgunun birinde mitral kapak lezyonu, ikisinde sol ventrikül konsantrik hipertrofisi vardı.

Sol ventrikül konsantrik hipertrofisi olan olgulardan ikisinde de hipertansiyon öyküsü vardı.

CREST'li bir olguda asimetric septal hipertrofi düzeyine ulaşmayan, septal kalınlık artması vardı.

Ekokardiyografik olarak sol ventrikül hipertrofisi saptanan olguların hiçbirinin EKG'si Romhilt-Estes sol ventrikül hipertrofisi kriterlerini (82) doldurmuyordu.

Ekokardiyografik olarak bir olguda perikard kalınlaşması, bir olguda minimal perikard efüzyonu saptandı.

Sol ventrikül arka duvar hipokinezi saptanan iki k-PSS olgusunun birinin EKG'si normaldi, diğerinde prekor-dial R progresyonunda gecikme vardı. Septal hipokinezi olan bir CREST olgusunun EKG'sinde anteroseptal QS formasyonu mevcuttu.

k-PSS'li 3, 6, 11 No.lu olguların sol ventrikül e- jeksiyon fraksiyonu (EF), % 50'nin altındaydı. k-PSS'li 1, 2, 3, 4, 5, 6 ve 11 No.lu olgularla CREST 2 ve 3 No.lu olguların fraksiyonel kısalma yüzdeleri (% FK), % 28'den düşüktü.

Sol ventrikül fonksiyonunu en iyi yansıdan indeks EF'dur (2).

Ekokardiyografik inceleme yapılırken pozitif inotropik ajan, kalsiyum antagonisti gibi kalp performansını etkileyebileceği düşünülen ilaç kullanmakta olan k-PSS'li 3, 5 ve 8 No.lu olgularla, 1 No.lu CREST olgusu dışlandı -

ğında k-PSS'li olgularda (n=9) ortalama EF, % 58.3 \pm 11.4 ; CREST olgularında (n=6) % 68.80 \pm 9.38 bulundu. Kontrol grubunun (n=10) ise 69.19 \pm 5.37 idi.

k-PSS'li olguların EF, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü (t=2,62, p<0.05). CREST grubunun EF, kontrol grubuna benzerdi (t= 0.09, p>0.05). k-PSS'li olgulardaki EF CREST grubuna göre daha düşük olmasına karşın, bu farklılık, istatistik önemliliğe erişmiyordu (t= 1.95, p>0.05).

% FK, tüm sol ventrikül kontraktıl durumunu yansıtan bir başka göstergedir. Gerçekte, duvar hareketi anormalliği yoksa ya da minimal ise, bir anlam ifade ettiği için (22), ventrikül kasılma fonksiyonunu etkileyen ilaç alanlar dışında, bölgesel kontraksiyon kusuru bulunan olgular (k-PSS/No:3.11 ile CREST/No:7) da dışlanarak, k-PSS ve CREST olgularının kendi aralarında ve kontrol grubu ile % FK yönünden karşılaştırması yapıldı.

k-PSS'li olgularda (n=8) ortalama % FK, % 26.73 \pm 6.18; CREST olgularında (n=5) % 33.67 \pm 7.24; kontrol grubunda (n=10) % 32.09 \pm 7.54 bulundu.

k-PSS ve CREST, k-PSS ve kontrol, CREST ve kontrol olguları arasında % FK yönünden istatistik önemde anlamlı bir farklılık yoktu (sırasıyla t=1.77, t=1.65, t= 0.39 p>0.05).

Tüm PSS olguları göz önüne alındığında (yukarıda belirtilen ilaç alma kriterine göre 4 olgu dışlanarak),

PSS olgularında (n=15) ortalama EF, % 62.40 \pm 11.63 ;
ek olarak, duvar hareketi anormalliği olan olgular da dış-
lanarak tüm PSS'li hastalarda (n=13) % FK, % 29.40 \pm 7.22
bulundu.

Tüm PSS olgularıyla kontrol grubu arasında EF ve
% FK yönünden istatistik önemde fark saptanmadı (t=1.97,
t=0.86 ; p>0.05), (Tablo 15).

Tablo 11: K-PSS ölçguların ekokardiografik bulguları (Cinsaltmalar: İVS=İnter ventriküler septum, SV= Sol ventrikül, SSQ=Solun sonu çap, DSQ=Diastol sonu çap, FT=Ejektasyon fraksiyonu, %F= Yüze fraksiyonu, kalınlık, %F= Değerlerdir).

OISU NO	YÜZÜM YÜZEYİ (m ²)	MİTRAL KAPAK AÇIKLIĞI (cm)	AGRE KAPAK AÇIKLIĞI (cm)	AORT KÜÇÜK ÇAPI (cm)	SAY VENTRİKÜL (cm)	SOL ATRİYUM (cm)	İVS (cm)	SV ARIZ DUYAR KALINLIĞI (cm)	SV SSQ (cm)	SV DSQ (cm)	FT (%)	FE (%)	DİĞER
1	1.36	2.4	1.6	2.5	2.2	2.4	0.9	0.9	3.3	4.4	57.80	25.00	
2	1.70	2.6	1.7	2.8	D*	2.9	0.9	0.8	3.1	4.1	56.77	24.39	
3	1.79	2.3	1.4	3.4	2.3	3.2	1.1	1.2	4.3	5.2	43.45	17.30	Aort kapalı aklereetik aorta duvarında hipertrofi
4	1.48	2.4	1.7	2.8	2.2	2.9	1.0	1.0	3.7	4.9	56.94	24.49	
5	1.90	2.5	1.8	3.4	2.5	3.3	0.9	0.9	3.5	4.8	57.61	25.00	
6	1.66	2.5	1.7	2.5	2.5	2.9	0.9	0.8	3.6	4.2	37.04	14.26	
7	1.43	D*	1.6	3.1	D*	3.0	1.0	1.0	2.9	4.1	64.62	29.25	
8	1.68	2.8	1.9	3.5	2.3	3.7	1.1	1.1	2.5	4.0	55.70	30.00	Perikard kalınlığı
9	1.84	2.9	1.8	3.0	2.1	3.5	1.2	1.2	3.5	5.3	71.20	33.96	
10	1.85	2.6	1.6	2.6	1.7	2.7	0.9	0.9	2.6	4.1	68.15	31.70	
11	1.60	2.3	2.5	3.2	2.0	3.8	1.1	1.0	3.3	4.0	43.84	17.50	Aort ve mitral kapaklar kalsifik, aorta duvarında hipertrofi
12	1.72	2.2	1.6	2.9	2.1	3.0	0.9	0.9	2.7	3.9	66.82	30.76	

Tablo 11 b: CREST ölçülerinin ekokardiografik bulguları. (Kısaltmalar: IVS = interventriküler septum, SV = Sol ventrikül, SSÇ = Sistol sonu çap, DSÇ = Diastol sonu çap, EF = Ejeksiyon fraksiyonu, KMi = Fraksiyonel kısalma, * = Değerlendirilmedi).

OLGU NO	VÜCUT YÜZEYİ (m ²)	MİTRAL KAPAK AÇIKLIK MESAFESİ (cm)	AORT KÖKÜ AÇIKLIK ÇAP (cm)	AORT KAPAK KAPAK AÇIKLIĞI (cm)	SAĞ VENTRİKÜL RİKÜL (cm)	SOL VENTRİKÜL RİKÜL (cm)	IVS DİASTOL DE KALINLIĞI (cm)	SV ARKA SV DUVAR SSÇ (cm)	SV DSÇ (cm)	EF (%)	EK (%)	DİĞER
1	1.83	2.6	3.0	1.8	2.4	2.8	0.8	0.9	3.3	70.36	33.33	
2	1.80	2.5	3.7	1.8	2.1	3.4	1.0	1.0	4.4	61.52	27.27	
3	1.60	* D	3.2	1.7	* D	3.2	1.3	1.1	4.5	56.87	24.44	Minimal perikard effuzyonu
4	1.60	2.1	2.9	1.7	2.1	3.7	1.4	1.5	4.5	78.40	40.00	
5	1.83	2.7	2.8	1.6	2.3	2.5	1.0	0.9	5.0	76.16	38.00	
6	1.80	2.7	2.7	1.7	2.1	2.3	1.0	1.0	4.4	76.89	38.63	
7	1.70	2.6	3.4	2.0	2.2	4.0	1.8	1.6	3.9	62.99	24.20	Septumda hipokinezi

Tablo 12: 10 normal sağlıklı kontrolün ekokardiografik bulguları (İVS = İnvertriküler septum, SV = Sol ventrikül, SSÇ = Sistol sonu çapı, DSÇ = Diastol sonu çapı, EF = Ejeksiyon Fraksiyonu, İFS = Yürde Fraksiyonel kısalma).

İSİM	YAŞ	CİNS	VÜCUT YÜZYEİ	MİTRAL KAPAK AÇIKLIK MESAFESİ (cm)	AORT KÖKÜ ÇAPİ (cm)	AORT KAPAK AÇIKLIĞI (cm)	SAG VENTRİKÜL (cm)	SOL ATRİYİ (cm)	İVS (cm)	AKKA DUVAR (cm)	SV SSÇ (cm)	SV DSÇ (cm)	EF (%)	FS (%)
Y.İ	30	K	1.77	2.8	3.2	2.0	2.4	3.5	1.0	1.1	3.4	4.9	56.56	30.61
İ.Z	65	K	1.50	2.5	2.9	1.9	2.2	2.7	1.1	1.0	2.9	4.3	69.33	32.55
S.U	52	K	1.48	2.8	3.0	2.0	2.3	3.0	1.0	1.0	3.3	4.5	53.07	28.25
M.C	38	E	1.88	3.0	3.3	1.8	2.5	3.7	1.1	1.1	3.5	5.1	54.83	29.41
K.H	45	K	1.64	2.5	3.1	1.7	2.2	3.1	0.9	0.9	3.0	5.1	79.65	41.17
F.Ö	54	E	1.80	2.3	3.2	1.7	2.1	3.0	1.0	1.0	3.2	4.8	70.37	33.33
A.E	35	K	1.76	2.5	2.8	1.8	2.2	2.9	0.9	0.8	3.0	4.9	77.05	36.73
H.Y	53	K	1.63	2.5	2.9	2.0	2.4	3.1	1.0	1.0	3.6	5.1	64.83	29.41
A.Ş	45	K	1.72	2.8	2.6	1.9	2.1	2.8	0.9	0.9	2.7	4.0	59.25	32.5
Z.S	61	K	1.70	2.7	3.0	1.8	2.2	3.0	1.0	1.0	3.5	5.2	66.85	30.76

Tablo 13:Kardiopulmoner açığah anamnez ve fizik bakı ile labaratuvar bulgularında patolojik öge saptanan olgu sayıları.

	TOPLAM OLGU NO	ANAMNEZ	FİZİK BAKI	TORAKS GRAFİSİ	ENG	EKG	EXOLARDİOGRAFİ
I-PSS	12	8 (%66)	8 (%66)	9 (%75)	4 (%33.3)	9 (%75)	3 (%25)
CREST	7	6 (%85)	6 (%85)	5 (%71)	5 (%71)	3 (%42)	3 (%42)

Tablo 14a: K-PSS ölçülerinin kardiyopulmoner, fizik ve laboratuvar bulgularının ayrıntılı dökümü (Kısaltmalar: AC = Akciğer, EMOA = Retri-
külodükül operite artma, FRI = Yürde freksiyonel kısalma, EF = Ejeksiyon freksiyonu, N = Normal, SVAD = Sol ventrikül arka
duvar, İVS = İnterventrikül septum, SA = Sol atrium, SV = Sol ventrikül, Sğ V = Sağ ventrikül, HT = Arteriel hipertansiyon.)

HASTA NO	ANAMNEZ BULGUSU	FİZİK BULGU	TORAKS GRANTİSİ BULGUSU	EKG BULGUSU	EKOARDİOGRAFİ BULGUSU
1	-	-	A.C'de yaygın EMOA	N	Düşük % EK
2	Dispne	AC'de bronkoveziküler solunum sesi	AC bazalinde EMOA	N	Düşük % EK ; sınırda dilate aort kökü
3	Dispne, çarpıntı	S; acirtik sistolik üfürüm (Boyna yayılan); AC bazalinde (Boyna yayılan); AC bazalinde ve ral	Kardiyomegali; belirgin aort to- puzu ve içinde kalsifiye ate- rom plağı; AC bazallerin. EMOA	N	Eklerotik aort; SVAD kalınlı- lımında artma; SVAD'da hipokinezisi güçlü EF ve % EK
4	Dispne, çarpıntı	Sağda Söğüs ekspansiyonu ve solunum seslerinde azalma	AC'de yaygın EMOA	N	Düşük % EK
5	KI, Dispne, Angina	Apekte sistolik üfürüm; AC bazallerin' e ral	AC bazallerinde EMOA	Sino-atrial blok EKG: Övüz deviasyon- lanında 2 mV ST çökmesi	Düşük % EK
6	Dispne, çarpıntı	S; Söğüs ekspansiyonunda azalma; AC bazallerinde ral	N	N	Düşük EF ve % EK
7	Dispne, çarpıntı	AC bazallerinde solunum seslerinde azalma; sinüs- len. kapalı; kardiyomegali	Yaygın EMOA; Kosto-diafragmatik sinüsler kapalı.	Sinüs taşikardisi	N
8	Çarpıntı	SV aktivitesinde artma; Apekte pansistolik üfürüm	Plevral kalınlaşma Sinüsler kapalı	N	Perikard kalınlaşması Sınırda sol atrial dilatasyon
9	Dispne, çarpıntı	-	AC bazalinde EMOA; sol üst zonu da 1 cm çapında yuvarlak opası- te (Kalsifiye granülom)	Sol dal bloğu	Sınırda SV hipertrofisi
10	-	-	N	N	N
11	-	Aort ve mitralde sistolik üfürüm; bronkoveziküler solunum sesi	Aort torusunda kalsifiye ateros plağı	Geniş-çentikli P dalçası; Prekordial R progresyonun da geçikme	Aort ve mitral kapaklar kalisi- fik; Sınırda SA dilatasyon; SVAD da hipokinezisi; düşük EF ve % EK
12	-	-	N	N	N

Tablo 14 b : CREST ölçülerinin kardiyopulmoner, fizik ve laboratuvar bulgularının ayrıntılı özetini (Kısaltmalar: AC = Akciğer, EİNOA = Keçi-
különöüller opasite artma, ŞİE=Yüzde fraksiyonel kılalma, EF= Ejeksiyon fraksiyonu, N=Normal, SVAD= Sol ventrikül arka du-
var, İVS= İnterventriküler septum, SA= Sol atrium, SV= Sol ventrikül, SĞ V= Sağ ventrikül, HT= Arteriel hipertansiyon.)

HASTA NO	ANAMNEZ EYLGUSU	FİZİK EYLGU	TORAKS GRAFİSİ EYLGUSU	ŞEK EYLGUSU	EKOARDİYOGRAFİ EYLGUSU
1	Dispne	Akciğer bazallerinde kre- pitan rcl.	Akciğer bazallerinde EİNOA; plevral kalınlaşma; Sağ diaf- ragmada kalsifikasyon	Sinus taşikardisi	N
2	-	Eronkoveziküler solunum sesi	AC bazallerinde EİNOA	İnferior ve anteroseptal derivasyonlarda T negatif liği	N
3	Dispne	SĞ V aktivitesinde artma; Sert P ₂ ; hepatomegali; Sol da plevral efüzyon	Pulmoner damar gölgelerinde şenşleme; plevral efüzyon; kalp konturlarında silinme	Sağ aks deviasyonu	İVS kalınlığında artma; mini- mal perikard efüzyonu; çüçük ŞİE
4	HT	-	N	WPW Sendromu; Saat aksi yünde rctasyon	Sağda SA dilatasyon SV konsantrik hipertrofi
5	Dispne	-	AC' de yaygın EİNOA	İnfero-lateral derivasyon larda 1 mm ST çökmesi	K
6	Dispne	Bronkoveziküler solunum sesi	AC' de yaygın EİNOA	N	K
7	HT, Dispne, Çar- pıntı	SV aktivitesinde artma; Apakte sistolik üfürüm	N	Anteroseptal derivasyon- larda QS formasyonu; ante- ro-lateral ST çökmesi	SA dilatasyon; SV konsantrik hipertrofisi; İVS' de hipoki- nezi

Tablo 15: Tüm PSS hastalarında, K-PSS ve CREST alt gruplarında ve kontrol grubunda elde edilen Ef ve %IK ları (Parantez içindeki rakamlar, değerlendirilen ölçü sayısına göstermektedir).

	TÜM PSS (a)	K-PSS (b)	CREST (c)	KONTROL (d)	ANLAMLI DÜZEYİ (P)			
					ad	bd	cd	bc
Ef (%)	62.40 ± 11.63 (15)	58.5 ± 11.4 (9)	68.80 ± 9.38 (6)	69.19 ± 5.37 (10)	n.s	< 0.05	n.s	n.s
%IK (%)	29.40 ± 7.22 (13)	26.73 ± 6.18 (8)	33.67 ± 7.24 (5)	32.09 ± 7.54 (10)	n.s	n.s	n.s	n.s

TARTIŞMA

Bir çok çalışmada, PSS'a kadınların 2-3 kat daha sık yakalandığı bildirilmiştir (65,88,95). Hasta grubu - muzda kadın hasta oranı daha da yüksekti (%89.5). Diğer taraftan, olgularımızda CREST sendromlularda, k-PSS'ye göre, hastalığın daha genç yaşlarda başlaması dikkati çeken bir başka bulguydu. Muayene edildikleri sırada, k-PSS'li olgularımızın semptomlarının süresi ortalama 5.25 yıl olmasına karşın, CREST'lilerde 17.29 yıldır ($t=4.64$, $p<0.01$). Benzer şekilde 10 yılı aşan bir süre içinde görülen 305 k-PSS ve 265 CREST sendromlu olguyu içine alan bir çalışmada da, ilk değerlendirme sırasında, k-PSS'lilerin 4 yıl, CREST sendromluların 11.5 yıllık bir semptom süresine sahip olduğu bildirilmiştir (97).

k-PSS'li olgularımızın çoğunda sadece RF, CREST olgularında ise, RF ile birlikte yutma güçlülüğünün ilk semptom olması yanında; hastalığın erken döneminde k-PSS'lilerin üçte ikisinin eklem sorunu bulunması, bu alt grupların önceden bilinen çizgileriyle uyumlu olarak değerlendirildi.

CREST sendromlu olgularımızda telenjiktazi daha sık gözlenen bir bulguydu (%71.4'e karşın %50). Başka çalışmalarda da, ilk değerlendirme sırasında CREST olgularının ortalama % 80'inde, k-PSS olgularının % 30-35' inde te-

lenjektazi gözleendiği bildirilmektedir (27,97).

Klasik PSS'li olgularımızın hiçbirinin el grafi - sinde kalsifikasyon saptanmamasına karşın, CREST'li bir olguda (%14.3) vardı. Diğer çalışmalarda, k-PSS'de %7-9, CREST sendromunda % 43 olguda subkutanöz kalsinozis bulunduğu bildirilmektedir (97,108).

RF'li skleroderma olgularında parmak ucu çevresinde veya kalsinozis bölgesinde sekonder infeksiyon ve gangrenler meydana gelebilir, ellerde artiküler deformiteler ve terminal falankslarda rezorbsiyon gelişebilir (17,106). Rezorbsiyon genellikle taftlarda sınırlı kalır, özellikle CREST sendromlu bireylerde terminal falanksların tam kaybına kadar gidebilir (64). k-PSS'li % 25 olgumuzda ve CREST sendromlu % 50'den fazla olgumuzda distal taft rezorbsiyonu vardı; bir olgunun (CREST/No:7) sağ ayağın distal yarısı, bir olgunun (k-PSS/No:8) sağ el birinci parmak distal falanksı kaybolmuştu.

PSS'li hastaların % 80'den fazlasında gastrointestinal bozukluk meydana geldiği bildirilmiştir (106). Yutma güçlüğü yakınmasına ek olarak, özofagus pasaj grafisiyle de, k-PSS olgularımızın % 25'inde, ve CREST olgularımızın tümünde özofagus tutulumunu gösterdik. Özofagus dismotilitesinin CREST sendromunda % 77-80 olguda izlendiği, k-PSS' de bu oranın daha düşük olduğu bildirilmektedir (27,97). Özofagus alt sfinkter yetersizliğine bağlı gastroözofagial reflü nedeniyle, özellikle CREST olgularında sık geliştiği bildirilen peptik özofajit PSS hastalarının bir başka so -

runudur (64). Pirozis yakınması olan 2 (%28) CREST ol - gumuzda özofagus pasaj filmiyle hiatal herni saptadık.

Antinükleer antikörlerin, PSS hastalarında % 40-90 saptandığı, antisentromer ve antisentriol antikörlerinin bu hastalık için kısmen spesifik olarak ortaya çıktığı; serum ANA titrelerinin, SLE'de gözlenenlere göre oldukça düşük olduğu, nadiren 1/1000 veya daha yüksek olduğu bildirilmektedir (5,35,75,87,97,102,106). Bulgularımız da bu yöndedir.

Romatoid Faktör'ün % 25-35 olguda, genellikle düşük titrede bulunabileceği belirtilmektedir (64). Romatoid Faktör, toplam 19 olgumuzun ikisinde pozitifti. Artrit veya artralji'nin romatoid faktör varlığı ile ilişkisinin bulunamadığı gösterilmiştir (14). Nitekim, romatoid faktör pozitif CREST sendromlu bir olgumuzun, hastalık seyrinde eklem yakınması olmamıştı ve bu yönden fizik bulgu da yoktu.

İlımlı hipergamaglobulinemi'nin (1.4-2.0 g/dl) hastaların % 35'inden fazlasında saptandığı bildirilmiş, monoklonal gamapati birçok olguda tanımlanmıştır (15,50,69).

Olgularımızın % 87'sinde serum Ig G₁, % 80'inde Ig A, % 60'ında Ig M normal düzeylerinin üzerindeydi. Global olarak değerlendirildiğinde k-PSS ve CREST hastalarının serum Ig düzeyleri arasında farklılık saptamadık. Diğer taraftan, iki olgu dışında kalanlarda protein elektroforezinin de değişik tipte sapmalar göstermesi, bu hastalığın

etyolojisinde immunolojik faktörlerin önemli katkısı olduğunun birer göstergesi olmuştur.

Pek az PSS hastasında miks krioglobulin saptandığı bildirilmiştir (89) ; biz krioglobulinemi açısından araştırılan 18 olgunun tümünde bunu negatif bulduk.

PSS'da pulmoner semptomların ilk başvuru nedeni olması son derece nadirken (%1'den az), hastaların çoğunun ileri dönemde akciğer kaynaklı yakınmalara sahip olduğu bildirilmiştir (98). Dispne, kalple ilgili olabileceği gibi, akciğer nedeni de olabilir. Birçok çalışmada PSS olgularının % 60'dan fazlasında, özellikle egzersizde dispne yakınması bulunduğu bildirilmiştir (27). k-PSS'li olgularımızın % 58.3'ünün, CREST olgularımızın % 71.4'ünün değişik düzeylerde dispne çekmesi, dispnenin PSS'da yaşam kalitesini etkileyen yaygın bir problem olduğunu ortaya koymaktadır.

Akciğer tutulumunun morfolojik özelliklerini belirlemek amacıyla yapılan otopsi çalışmaları, yaklaşık %70 olguda patolojik akciğer bulgusu saptandığını göstermiştir (19). Küçük hava yolları distorsiyonu, interstisyel fibrozis, bronşiyolektazi, minimal interstisyel inflamasyon sık rastlanan bulgulardır ve yaygın olarak akciğerlerin 2/3 alt tarafında difüz fibrozis gözlemlendiği bildirilmiştir (19).

Fizik bulgular, pulmoner fibrozisin klinik kanıtlarını sağlayabilir. Toplam 19 olgumuzun dördünde bronko-veziküler solunum sesi, dördünde orta ve alt zonlarda kre-

pitan raller saptadık.

Göğüs filmlerinde, k-PSS'li hastalarımızın % 58' - inde, CREST'lilerin % 57.1'inde, akciğer alanlarında retikülönodüler opasite artımı (RNOA) vardı. Göğüs filminde RNOA saptanan 11 olgunun üçünün fizik bakısında solunum sistemine ilişkin patoloji saptanmaması bir başka bulguy - du. Pulmoner fibrozis sıklığı açısından k-PSS ve CREST a - rasında fark olmadığı başka yayınlarda da belirtilmiştir (51,97).

Owens ve ark. (72), özellikle CREST sendromlular - da göğüs filminde kalsifiye granülomların sık görüldüğünü bildirmişlerdir. Bir olgumuzda (k-PSS/No:9), sol akciğer üst zonda 1 cm. çapında yuvarlak opasite saptanmıştı; di - ğer olgularda benzer bir lezyon gözlemedik. İlginç olarak, bir CREST olgusunda diafragma kalsifikasyonu dikkati çekti.

İki olgumuzda saptanan plevra kalılaşması, siste - mik hastalığın plevra tutulumu olarak değerlendirilebilir - se de, bir olguda gözlenen plevral efüzyon, kalp yetmezli - ği ile birlikteydi.

Değişik çalışmalarda, pulmoner vasküler hastalığın varlık ve şiddeti ile, pulmoner fibrozisin varlık ve şidde - ti arasında bir ilişki olmadığı gösterilmiştir (84,85,118). Young ve Mark (118) cor pulmonale'ye şiddetli vasküler has - talığı olan hastalarda sıkça rastlanmasına karşın, şiddetli pulmoner fibrozisli olgularda pek rastlanmadığını bildir - mişlerdir. Ayrıca bu yazarlar, solunumsal semptomların, in - terstisiyel fibrozisten çok vasküler hastalığa eşlik etti -

ği kanısındadırlar. Nitekim, dispneik, pulmoner ikinci sesi şiddetlenmiş, sağ kalp aktivitesi artmış, hepatomegali ve plevral efüzyonu olan bir olgumuzun (CREST/No:3) akciğer grafisinde fibrozis kanıtı olabilecek bir bulgu yoktu.

İzole vasküler hastalığa sekonder belirgin pulmoner arteriel hipertansiyonun, PSS'un seyrek bir komplikasyonu olarak hemen hemen sadece CREST sendromunda görüldüğü ve mortalite nedenlerinden biri olduğu bildirilmiştir (99).

Önemli bir koroner ateroskleroza olmadığı halde, angina pectoris, atrial ve ventriküler aritmiler, miyokard infarktüsü, ani ölüm, PSS'da tanımlanan kardiyak klinik gösterilerden bazılarıdır (8).

Otopsi çalışmaları, PSS hastalarının % 50 kadarında miyokard skar dokusu, % 30 kadarında yaygın nekroz alanları bulunduğunu göstermiştir (8,19). Öte yandan, şiddetli morfolojik miyokard tutulumu varsa, klinik kalp hastalığının % 90'a yakın olguda ortaya çıktığı bildirilmektedir(8).

Follansbee ve ark. (28), radyonüklid teknikle, pek azında klinik kalp hastalığı bulgusu olan hastalarının %69'unda fiks perfüzyon bozukluğu saptamışlardır. Bu prevalans, otopsi sonuçları ile elde edilen miyokard fibrozisi sıklığı (%48-81) ile uyumludur (10,19,30).ve miyokard fibrosisinin sıklıkla klinik belirti vermediğini göstermektedir.

7 (%37) olgumuzda çarpıntı (altısı k-PSS, bi-

ri CREST) ve sadece bir k-PSS'li olgumuzda angina pektoris yakınması vardı. Hiçbiri klinik miyokard infarktüsü tanımlamamıştı.

Follansbee ve ark. (27) bir başka çalışmalarında, k-PSS'lu olguların % 54'ünde çarpıntı, % 12'sinde angina pektoris; CREST sendromlu olguların % 41'inde çarpıntı , % 5'inde angina pektoris bulunduğunu bildirmişlerdir.

Beş yıl ve daha fazla hastalık süresine sahip yedi k-PSS ve yedi CREST olgumuzun ilk beş yılına ait semptom dağılımı incelendiğinde, sadece bir k-PSS olgusunda çarpıntı yakınması olduğu ve hiçbirinde ilk beş yıl içinde angina pektoris bulunmadığının görülməsi, erken dönemde kalbe ilişkin belirtilerin azlığını ortaya koymaktadır.

PSS'lu hastalarda, elektrokardiyografik olarak atrial ve ventriküler aritmiler, miyokard infarktüsü örnekleri, ventriküler hipertrofi kanıtları, ileti bozuklukları değişik oranlarda bildirilmiştir (16,21,29,76,85,116). Birçok çalışma sonucunun toplandığı bir yayında % 56 hastada normal EKG saptandığı belirtilmiştir (29).

K-PSS'li % 25 ve CREST sendromlu % 71.4 olgumuzda herhangi bir elektrokardiyografik patoloji vardı.

Her iki gruptan birer olguda sinüs taşikardisi ve hipertansiyon; egzersiz dispnesi ve angina pectorisi bulunan bir k-PSS olgusunda sinoatrial blok izledik. Sinüs taşikardisini açıklayacak sistemik nedenler vardır. Fakat, sino-atrial blok bu hastamızda PSS'un spesifik bir belirti-

si olsa gerektir. Ridolfi ve ark. (76), 35 PSS'lu olgunun kalp ileti sistemini post-mortem çalışmışlardır. Bu çalışmada, 13 hastada sinüs düğüm fibrozisi vardı ve atrio-ventriküler (A-V) düğüm ve his demeti normal bulunmuştu. Altı hastada dal sisteminin proksimalinde fibrotik değişiklikler saptanmıştı, bunların birinin önceki EKG'lerinde sol dal bloğu örneği bulunuyordu; ayrıca altı hastanın üçünün miyokardının normal bulunması, yazarlarca kalp ileti sisteminin primer tutulumu şeklinde yorumlanmıştır.

A-V düğüm'de de fibrozisin bulunabileceğini gösteren başka morfolojik çalışmalar da vardır (77,78). PSS'lu hastalarda elektrokardiografik olarak, % 2-5 olguda sol ve sağ dal blokları, % 5-10 olguda sol ön hemiblok bulunduğu belirtilmektedir (29). Sadece bir k-PSS olgumuzda (%5) sol dal bloğu vardı. Bir çalışmada, dal blokları ile sol ventrikül talyum perfüzyon defektlerinin genişliği arasında ilişki saptanmıştır (29). Bu PSS'da ileti bozukluklarının difüz miyokard fibrozuna sekonder olarak da gelişebileceğini telkin etmektedir. Diğer taraftan, iletim sistemi tutulumunun progresif olabileceği ve tam kalp bloku veya asistoliye gidebileceğini bildiren yayınlar da vardır (39,54,57).

Hastalarımızın istirahat EKG'lerinde atrial veya ventriküler ekstrasistol saptamadık. PSS'da aritmi prevalansının istirahat EKG'sinde % 5-10 olduğu ve gerçek aritmi prevalansının 24 saatlik ambulatuvar EKG izlemiyle daha yüksek bulunduğu bildirilmektedir (51,73,79).

Anteroseptal derivasyonlarda QS formasyonu gözlenen bir olgumuzun ekokardiografik olarak da septal hipokinezisi vardı ve angina pectoris veya geçirilmiş bir miyokard infarktüsü ile uyumlu olabilecek öyküsü yoktu. Bir çalışmada, elektrokardiyografik infarktüs örneğinin (özellikle anteroseptal) miyokard fibrozisine bağlı olarak hastaların % 10'unda ve kontrol grubundan önemli derecede yüksek bir oranda bulunduğu belirtilmektedir (29).

Bir başka çalışmada ise, PSS'lu hastaların % 31'inde non-spesifik ST-T değişikliği saptanmıştır (51). CREST sendromlu üç olgumuzun istirahat EKG'sinde (tüm olguların % 16'sı) ST-T değişikliği vardı.

Ekokardiografik olarak, tüm PSS olgularımızın dördünde (ikisi sınır düzeyde) sol atrial dilatasyon saptanmasına karşın, üç olgunun EKG'sinde bunu telkin eden herhangi bir bulgu yoktu. Bu dört olgunun birinde mitral kapak lezyonu, ikisinde sol ventrikül konsantrik hipertrofisi vardı. Bazı çalışmalarda PSS hastalarda % 50-80 oranında sol atrial büyüme olduğu bildirilmiştir. (34,87).

İki olgumuzda saptanan sol ventrikül konsantrik hipertrofisinin, hipertansiyonları ile ilgili olması muhtemeldir. Ancak bir çalışmada, sol ventrikül hipertrofisine neden olabilecek bir şey bulunmadığı halde bazı PSS olgularında, sol ventrikül duvar kalınlığında artma gözlemlendiği bildirilmiş ve miyofibriller arasına kollagen depozisyonunun artması ile açıklanmaya çalışılmıştır (34).

Bir olgumuzda sol ventrikül arka duvar ve bir olguda septum kalınlığında minimal artma vardı; bunlarda söz edilen mekanizmanın payı olabilir.

Ekokardiografik olarak sol ventrikül konsantrik hipertrofisi saptanan iki olgumuzun da EKG'sinde ventrikül hipertrofisi kanıtları yoktu, EKG, -atrial büyüme olgularının üçünde olduğu gibi- başarısız kalmıştı.

Ekokardiografide sklerotik aort ve mitral kapaklarda kalsifikasyon saptanan iki k-PSS olgusundaki bu değişikliklerin PSS'la ilgili olduğunu veya olmadığını öne sürmek için bir kanıta sahip değiliz. Bu hastaların toraks grafilerinde, aort topuzunda kalsifiye aterom plakları da dikkati çekmekteydi.

Mc Whorter ve ark. (67) klinik dosyalarının retrospektif incelenmesiyle sadece % 7 hastada perikard hastalığı yönünde değerlendirilebilecek kayda rastlamışlar, fakat aynı hastaların otopsilerinde % 62 olguda perikard tutulumu saptamışlardır. Geniş otopsi verilerine dayanan diğer çalışmalarda da, % 36-53 olguda perikardit bulgusu gösterilmiştir (10,19).

Perikardit lehine değerlendirilebilecek herhangi bir fizik bulgusu olmayan iki hastamızdan birinde perikard kalınlaşması, diğerinde minimal perikard efüzyonu saptadık. Minimal perikard efüzyonu olan hastanın pulmoner hipertansiyon ve pompa yetmezliği gösteren fizik ve laboratuvar bulguları da vardı ve bu efüzyon primer perikard tutulumuna

muhtemelen bağılı değildir.

Ekokardiografi ile yapılan bir klinik çalışmada (34) k-PSS'lu 11 hastanın ikisinde perikard efüzyonu saptandığı, 3 CREST olgusunda ise saptanmadığı bildirilmekte; bu hastaların perikardial efüzyonu primer perikard tutulumunun göstergesi olarak değerlendirilmektedir.

Bu veriler, klinikte perikard tutulumunun her zaman tanınmadığını ortaya koymaktadır.

Ekokardiografi, sol ventrikül duvar kalınlığı, kalp odacıkları, perikard boşluğu ve perikard yapısının değerlendirilmesi yanında, sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının da güvenilir olarak saptanmasına imkan verir (23,52,74). Angiografi ve iki boyutlu ekokardiografi ile belirlenen volümler arasındaki ilişki, -asinerji olsun ya da olmasın- mükemmel bulunmuştur ($r=0.8-0.9$) (20,33,94, 104,113).

Literatürde ekokardiografi ve radyonüklid teknikler kullanarak yapılan çalışmalarda, PSS'da sol ventrikül fonksiyonlarının genellikle iyi korunduğu belirtilmektedir (16,34,84,87). Follansbee ve ark.nın çalışmalarında (16,84), k-PSS'lu hastaların % 25'inin EF'nun düşük olduğu, CREST olgularının tümünün normal bulunduğu saptanmıştır. Siegel ve ark. (87) ise, konjestif kalp yetmezlikli 10 PSS'lu hastanın ekokardiografik değerlendirilmesi sonucu, tüm hastalarda normal ya da artmış sistolik fonksiyon saptamışlardır.

Değerlendirmeye alınan 9 k-PSS ve 6 CREST olgumu -
zun ortalama EF'ları % 50'nin üzerindeydi, ancak k-PSS'lu
grubun ortalama ejeksiyon fraksiyonları kontrol grubuna
göre yine de önemli derecede düşüktü ($p < 0.05$).

Sol ventrikül kontraktilesini yansıtan bir baş-
ka indeks % FK, gerek k-PSS, gerekse CREST olgularında kont-
rol grubundan önemli derecede farklı bulunmadı ($p > 0.05$) .

Alexander ve ark. (1), daha önce de değindiğimiz
bir çalışmalarında, soğuk uyarı testi (cold pressor test)
ile, klinik olarak miyokard hastalığı olmayan PSS'lu hasta-
larda, simultane olarak ekokardiografi ve Talyum-201 miyo -
kard sintigrafisini kullanarak, soğuk uyarı ile, sol vent -
rikül sistolik fonksiyonlarının bozulduğunu ve perfüzyon
defektlerinin ortaya çıktığını göstermişlerdir.

O nedenle, aynı hastada bile, oda ısısı ve mevsim
değişikliklerinin farklı sonuçlara neden olması beklenebi-
lir.

Fakat sonuçlar, yine de PSS'un kalp sistolik fonk -
siyonlarına, özellikle CREST olgularında fazla olumsuz et-
kide bulunmadığını ortaya koymaktadır.

ÖZET

Progresif sistemik skleroz (PSS), multisistemik bir hastalıktır. Bu çalışmada PSS'lu hastalarda kalp tutulumunun bo-yutlarını ve klinik sero-immunolojik çeşitli değişkenlerle i-lişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmaya, 31-67 yaşları arasında 19 PSS ve 30-66 yaş-ları arasında 10 sağlıklı kontrol olmak üzere 29 olgu alın-dı. PSS'lu hastaların 7'si klinik ve laboratuvar bulgularla CREST sendromlu olarak kabul edildi.

k-PSS'lu hastalarda Raynaud Fenomeni (%91.7), CREST sendromlu olgularda yutma güçlüğü (%100) en sık görülen ya -kınmalardı. CREST olgularında IgG ve IgA, k-PSS olgularında IgM'in özellikle daha belirgin olarak yükseldiği dikkati çek-ti.

Anamnezde, kardiyopulmoner açıdan k-PSS'li olguların %66, CREST sendromlu olguların %85'inin semptomlu olduğu be-lirlendi ve fizik bakıda ilk grubun % 66'sında, diğer grubun % 85'inde patolojik bulgu saptandı.

Öte yandan, k-PSS grubunun toraks grafilerinde %75, EKG'lerinde %55.3, ekokardiyografilerinde %7 hastada; CREST sendromlu grubun toraks grafilerinde % 71, EKG'lerinde %71, ekokardiyografilerinde %42 hastada herhangi bir patolojik bulgu vardı.

Kardiyoaktif ilaç almayan ve ekokardiyografik ola-rak yeterli görüntü elde edilen 9 k-PSS ve 6 CREST sendrom-

lu olguda, sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için, ekokardiyografik olarak ejeksiyon fraksiyonları (EF) ve % fraksiyonel kısalmaları (FK) hesaplandı.

Gerek k-PSS, gerekse CREST sendromlu olguların ortalama EF'ları % 50'nin üzerinde idi; ancak, k-PSS grubunda ortalama EF, kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.05$). %FK değerlerinin hasta ve kontrol gruplarında benzer olduğu belirlendi ($p > 0.05$).

Sonuç olarak, PSS'un kalp sistolik fonksiyonlarına, özellikle CREST olgularında, fazla olumsuz etkide bulunmadığı kanısına varıldı.

K A Y N A K L A R

1. Alexander EL, Firestein GS, Weiss JL, Heuser RR, Leitzl G, Wagner HN, Brinker JA, Ciuffe AA, Becker LC : Reversible cold-induced abnormalities in myocardial perfusion and function in systemic sclerosis. *Am Coll Phys* 105: 661-667, 1986
2. Baran AO, Rogal GJ, Nanda NC : Ejection fraction determination without planimetry by two-dimensional echocardiography : a new method. *J Am Coll Cardiol* 1: 1471, 1983
3. Barnett AJ, Coventry DA : Scleroderma: 1. Clinical features, course of illness and response to treatment in 61 cases. 2. Incidence of systemic disturbance and assessment of possible aetiological factors. *Med J. Australia* 1: 992-1001, 1040-1047, 1969
4. Baron M, Keystone EC, Gladman DD : Lymphocyte subpopulations and reactivity to mitogens in patients with scleroderma. *Clin Exp Immunol* 46: 70-6, 1986
5. Bernstein RM, Steigerwald JC, Tan EM : Association of antinuclear and antinucleolar antibodies in progressive systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol* 48: 43-51, 1982
6. Boucek RJ, Noble NL : Histamine, norepinephrine, and bradykinin stimulation of fibroblast growth and modification of serotonin response. *Proc Soc Exp Biol Med.* 144: 929-33, 1973
7. Boucek RJ, Speropoulos AJ, Noble NI : Serotonin and ribonucleic acid and collagen metabolism of fibroblasts in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* 140: 599-603, 1972
8. Bulkley BH : Progressive systemic sclerosis: Cardiac involvement. *Clin Rheum Dis* 5: 131, 1979
9. Bulkey B, Klacsmann P, Hutchins G : Angina pectoris, myocardial infarction, and sudden cardiac death with normal coronary arteries; a clinicopathologic study of 9 patients with progressive systemic sclerosis. *Am Heart J* 95: 963-69, 1978

10. Bulkley B, Ridolfi R, Salyer W, Hutchins G : Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis; a cause of cardiac dysfunction. *Circulation* 53: 483-90, 1976
11. Büyüköztürk K : Ekokardiografi. Kalb Hastalıkları (Ed: Özcan R)'de. İstanbul, Sanal Matbaacılık, 1983, 183-194
12. Campbell PM, Le Roy EC : Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis. *Semin Arthritis Rheum* 4: 351-68, 1975
13. Castor CW, Ritchie JC, Williams CH : Connective tissue activation XIV. Composition and actions of a human autocoid mediator. *Arthritis Rheum* 22: 260-72, 1979
14. Catoggio LJ, Evison G, Harkness JAL: The arthropathy of systemic sclerosis (scleroderma); comparison with mixed connective tissue disease. *Clin Exp Rheumatol* 1: 101, 1983
15. Cazalis P : Rhumatismes inflammatoires et gammopathies monoclonales benignes: Aspects Cliniques et devinir. *Rev Rhum Mal Osteoartritic* 47: 698-702, 1974
16. Clements P, Furst D, Cabeen W, Tashkin D, Paulus H, Roberts N : The relationship of arrhythmias and conduction disturbances to other manifestations of cardiopulmonary disease in progressive systemic sclerosis (PSS). *Am J Med* 71: 38-46, 1981
17. Currey HLF : Sistemik Skleroz. Klinik Romatoloji (Ed: Currey HLF, Çeviri: Akoğlu T, Akoğlu E) Churchill Livingstone, Edinburgh, İstanbul, 1986, 197-206
18. Curzio C : Discussioni anatomicoprattiche di unraro e ftravangante morbo cutaneo in una giovone Donna felicemente curato in questo grande of pedale degl incurabili. Napoli 1753 (D'Angelo WA, et al: Pathologic observations in systemic sclerosis "scleroderma". *Am J Med* 46: 428, 1969)'den alınmıştır.
19. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma) : *Am J Med* 46: 428-440, 1969
20. Erbel R, Schweizer P, Meyer J: Left ventricular volume and ejection fraction determination by Cross-Sectional echocardiography in patients with coronary artery disease: a prospective study. *Clin Cardiol* 3:377

21. Escudero J, McDevit E: The electrocardiogram in scleroderma :analysis of 60 cases and review of the literature. Am Heart J 56:846-55, 1958
22. Felner JM : Echocardiography. The Heart, 7'th ed. (Ed: Hurst JW, Schlant RC, Rackley CE, Sonnenblick EH, Wenger NK)'de. New York, McGraw-Hill Information Services Co., 1990, 1990-2035
23. Felner JM, Blumenstein BA, Schlant RC: Sources of variability in echocardiographic measurements. Am J Cardiol 45: 995, 1980
24. Fennell RH Jr. Reddy CRRM, Vazquez JJ : Progressive systemic sclerosis and malignant hypertension. Archives of Pathology, 72:209-15, 1961
25. Fleischmajer R, Perlsh JS, Dessau W : Immunoflourescence analysis of collagen, fibrinectin and basement membrane protein in scleroderma skin. J Invest Dermatol 270-5, 1980
26. Fleischmajer R, Perlsh JS, Shaw KV, Pirozzi DJ: Skin capillary changes in early systemic scleroderma. Arch Dermatol, 112:1553-7, 1976
27. Follansbee WP, Curtiss ET, Medsger TA, Owens GR, Steen VD, Rodnan GP: Myocardial function and perfusion in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis. Am J Med 77: 489-496, 1984
28. Follansbee W, Curtiss E, Medsger T, Steen V, Uretsky B, Owens G: Physiologic abnormalitis of cardiac function in P. systemic sclero - sis with diffuse scleroderma. N Engl J Med 310: 142-48, 1984
29. Follansbee W, Curtiss E, Rahko P, Medsger T, Lavine S, Owens G: The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma): study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of literature. Am J Med 79: 183-92, 1985
30. Follansbee W, Miller T, Curtiss E, Orié J, Bernstein R, Kiernan J: Myocardial fibrosis in scleroderma: a case-controlled clinicopathologic study. Arth Rheum 29: 552 (abst), 1986
31. Fries JF, Lindgren JA, Bull JM: Scleroderma-like lesions and the carcinoid syndrome. Arch Intern Med 131: 550-3, 1973

32. Goetz RH : Pathology of progressive systemic sclerosis (generalized scleroderma) with special reference to changes in the viscera. Clin Proc 4: 337, 1945 (D'Angelo WA, et al: Pathologic observations in systemic sclerosis "scleroderma". Am J Med 46: 428,1969)' dan alınmıştır.
33. Gordon EP, Schnittger I, Fitzgerald PJ: Reproducibility of left ventricular volumes by two-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol 2: 506, 1983
34. Gottdiener JS, Moutsopoulos HM, Decker JL: Echocardiographic identification of cardiac abnormality in scleroderma and related disorders. Am J Med 66: 391-398, 1979
35. Healy BP: The heart and connective tissue disease. The Heart, seventh ed. (Ed: Hurst JW, Schlant RC, Rackley CE, Sonnenblick EH, Wenger NK)' de. New York, McGraw-Hill Information Services Company, 1990, 1513-1523
36. Goyle KB, Dormandy JA : Abnormal blood viscosity in Raynaud's phenomenon. Lancet I: 1317-8, 1976
37. Husson JM, Druet P, Contet A : Systemic sclerosis and cryoglobulinemia. Clin Immunol Immunopathol 6: 77-82, 1976
38. Inoshita T, Whiteside TL, Rodnan GP :Abnormalities of T lymphocyte subsets in patients with progressive systemic sclerosis (PSS,scleroderma). J Lab Clin Med 97: 264-77, 1981
39. James T : Coronary arteries and conduction system in scleroderma heart disease. Circulation 50: 844-56, 1974
40. Jarrett PEM, Morland M, Browse NL: Treatment of Raynaud's phenomenon by fibrinolytic enhancement. Br Med J 11:523-5, 1978
41. Jayson MIV : Systemic sclerosis: a collagen or microvascular disease? Br Med J 288: 1855-1856, 1984
42. Johnson RL, Ziff M: Lymphokine stimulation of collagen accumulation. J.Clin Invest 58:240-52, 1976
43. Kahan A, Devaux J, Amor B, Menkes C, Weber S, Nitenberg A: Nifedipine and thallium-201 myocardial perfusion in progressive systemic sclerosis . N Engl J Med 314: 1397-02, 1986

44. Kahaleh MB, Le Roy EC : Endothelial injury in scleroderma. A protease mechanism. *J Lab Clin Med* 101: 553-60, 1983
45. Kahaleh MB, Osborn I, LeRoy EC : Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in scleroderma and in Raynaud's phenomenon. *Ann Intern Med* 94: 482-4, 1981
46. Kahaleh MB, Osborn I, LeRoy EC : Elevated levels of circulating platelet aggregates and beta-thromboglobulin scleroderma, *Ann Intern Med* 96: 610-3, 1982
47. Kahaleh MB, Scharstein KK, Le Roy EC : Enhanced platelet adhesion to collagen in scleroderma. Effect of scleroderma plasma and scleroderma platelets. *J Rheumatol* 12: 468-71, 1985
48. Kahaleh MB, Shera GK, Le Roy EC : Endothelial injury in scleroderma. *J. Exp Med* 149: 1326-35, 1979
49. Keiser HR, Stein HD, Sjöerdsma A: Increased protocollagen proline hydroxylase activity in sclerodermatous skin. *Arch Dermatol* 104: 57-60, 1971
50. Kogo Y : A case of the progressive systemic sclerosis (PSS) with high serum concentration of M protein. *Jpn Soc Intern Med* 64:1167-1173, 1975
51. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA, Steen VD, Clements PJ, Szydlo L, D'angelo WA : Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am J Med* 84: 1007-1015, 1988
52. Kreulen TM, Bove AA, McDonough MT : The evaluation of left ventricular function in man: a comparison of methods. *Circulation* 51: 677,1975
53. Krieg T, Meurer M : Systemic scleroderma-clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 18: 457-479, 1988
54. Lev M, Lardowne M, Matchar J, Wagner J : Systemic scleroderma with complete heart block; report of a case with comprehensive study of the conduction system. *Am Heart J* 72: 13-14, 1966
55. Lewin G, Heller J: Die sclerodermie. Berlin 1895. August Hirschwald (D'Angelo WA, et al: Pathologic observations in systemic sclerosis "scleroderma". *Am J Med* 46:428,1969)'den alınmıştır.

56. Lapenas D, Rodran GP, Cavallo T: Immunopathology of the renal vascular lesion of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Pathol* 91: 243-58, 1978
57. Loperfido F, Fiorilli R, Santarelli P, Bellocci F, Zecchi P: Severe involvement of the conduction system in a patient with scleroderma heart disease. An electrophysiologic study. *Acta Cardiol* 37:31-38, 1982
58. MacDonald RA, Robbins SL, Mallory GK : Dermal fibrosis following subcutaneous injections of serotonin creatinine sulphate. *Proc Soc Exp Biol Med* 97: 334-7, 1958
59. Mackel AM, Delustro F, Harper TE, LeRoy EC: Antibodies to collagen in scleroderma. *Arthritis Rheum* 25: 522-31, 1982
60. Maricq HR: Widefield capillary microscopy. Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 24: 1159-65, 1981
61. Maricq HR, Spencer-Green G, LeRoy EC: Skin capillary abnormalitis as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis) Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J Med* 61: 862-70, 1976
62. Masi AT : Clinical criteria for early diagnosed systemic sclerosis: Preliminary results of the ARA multicenter cooperative study. *Arthritis Rheum* 21: 576-577, 1978
63. Matsui S : Über die Pathologie Und Pathogenese von Sclerodermia universalis. 31: 55, 1924 (D'Angelo WA, et al: Pathologic observations in systemic sclerosis "scleroderma". *Am J Med* 46:428, 1969)'dan alınmıştır.
64. Medsger TA : Systemic sclerosis (scleroderma), eosinophilic fasciitis, and calcinosis. *Arthritis and Allied Conditions*, 10'th ed. (Ed: Mc Carty DJ)'de. Philadelphia, Lea-Febiger, 1985, 994-1036
65. Medsger TA, Masi AT : Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 74: 714, 1971

66. Mc Grath MA, Peek R, Penny R: Blood hyperviscosity with Reduced skin blood flow in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 36: 569-74, 1977
67. Mc Whorter J, LeRoy C : Pericardial disease in scleroderma (systemic sclerosis). *Am J Med* 57: 566-75, 1974
68. Meltzer J : Pericardial effusion in generalized scleroderma. *Am J Med* 20: 638-42, 1956
69. Nishikai M, Funats D, Homma M : Monoclonal gammopathy, penicillamine-induced polymyositis and systemic sclerosis. *Arch Dermatol* 110:253-255, 1974
70. Orem S, Stokes W: The heart in scleroderma. *Br Heart J* 23:243-59,1961
71. Osler W : The Principles and Practice of Medicine, p.993 New York, 1892 (D'Angelo WA, et al: Pathologic observations in systemic sclerosis "scleroderma". *Am J Med* 46: 428, 1969)'dan alınmıştır.
72. Owens GR : Pulmonary function in progressive systemic sclerosis: Comparison of CREST syndrome variant with diffuse scleroderma. *Chest* 84: 546-550, 1983
73. Owens GR, Follansbee WP : Cardio-pulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Chest* 91: 118-127, 1987
74. Popp RL, Alderman EI, Brown OR: Sources of error in calculation of left ventricular volumes by echocardiography. *Am J Cardiol* 31: 152, 1973
75. Postlethwaite AE : Early immune events in scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 16: 125-139, 1990
76. Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM: The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 61:361-366, 1976
77. Roberts NK : The morphology of the atrioventricular node in scleroderma-a three-dimensional reconstruction. *Eur Heart J* 1:361-367,1980
78. Roberts NK, Cabeen WR : Atrioventricular nodal function in progressive systemic sclerosis: Electrophysiological and morphological findings. *Br Heart J* 44: 529-533, 1980
79. Roberts NK, Cabeen WR, Moss J, Clements P, Furst D: The prevalence of conduction defects and cardiac arrhythmias in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 94: 38-40, 1981

80. Roberts AB, Sporn MB, Assoian RK : Transforming growth factor β : rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro. Proc Natl Acad Sci USA 83: 4167-71, 1986
81. Rodnan GP, Lipinski E, Luksick J : Skin thickness and collagen content in progressive systemic sclerosis (scleroderma) and localized scleroderma. Arthritis Rheum 22: 130-140, 1979
82. Romhilt DW, Estes EH : A point score system for the ECG diagnosis of left ventricular hipertrophy. Am Heart J 75: 752, 1968
83. Rossi P, Zamboni L : Pulmonary arteriosclerosis due to serotonin. Nature 181: 1216-7, 1958
84. Sackner M, Akgun N, Kimbel P, Lewis D : The pathophysiology of scleroderma involving the heart and respiratory system. Ann Intern Med 60: 611-30, 1964
85. Scakner M, Heinz R, Steinberg A : The heart in scleroderma. Am J Cardiol 17: 542-59, 1966
86. Seibold JR, Medsger Jr TA, Winkelstein A, Kelly RH, Rodnan GP : Immune complexes in progressive systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 25: 1167-73, 1982
87. Siegel RJ, O'Connor B, Mena I, Criley JM: Left ventricular function at rest and during Raynaud's phenomenon in patients with scleroderma. Am Heart J 108: 1469-1476, 1984
88. Silman A, Jannini S, Symmons D : An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. BRJ Rheumatol 27: 286, 1988
89. Siminovitch K, Klein M, Pruzanski W : Circulating immune complexes in patients with progressive systemic sclerosis. Arthritis Rheum 25: 1174-9, 1982
90. Smith J, Clements P, Lewisman J, Furst D, Ross M: Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS); correlation with hemodynamic and postmortem studies. Am J Med 66: 28-33, 1979

91. Sporn MB, Roberts AB, Schull JH, Smith JM, Ward JM, Sodek J : Polypeptide transforming growth factor isolated from bovine sources and used for wound healing in vivo. *Science* 219: 1329-31, 1983
92. Stachow A, Jablonska S, Skiendziecwska A : 5-hydroxytryptamine and tryptamine pathways in scleroderma. *Br J Dermatol* 97: 147-54, 1977
93. Stachow A, Jablonska S, Skiendziecwska A : Biogenic amines derived from tryptophan in systemic and cutaneous scleroderma. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 59: 1-5, 1979
94. Starling MR, Crawford MH, Sorensen SG : Comparative accuracy of apical biplane cross-sectional echocardiography and gated equilibrium radionuclide angiography for estimating left ventricular size and performance. *Circulation* 63: 1075, 1981
95. Steen VD, Conte C, Medsger TA : Twenty-year incidence survey of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 31: 57, 1988
96. Steen VD, Medsger TA : Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 16: 1-9, 1990
97. Steen VD, Medsger Jr TA, Rodnan GP: D penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med* 97: 652-658, 1982
98. Steen VD, Owens GR, Fino G, Rodnan GP, Medsger TA : Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arth Rheum* 28:759-67,1985
99. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes E, Rodnan GP, Medsger TA: Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 29: 515-24, 1986
100. Synkowski DR, Lobitz WC Jr, Provost TF : Bullous scleroderma. *Arch Dermatol* 117: 135, 1981
101. Tan EM, Pearson CM : Rheumatic disease sera reactive with capillaries in the mouse kidney. *Arthritis Rheum* 15: 23-8, 1972
102. Tan EM, Rodnan GP, Garcia I, Morol Y, Fritzler MJ, Peebles C: Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. Anti-centromere antibody its relationship to CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 23: 617-25, 1980

103. Timpl R, Dziadek M : Structure development, and molecular pathology of basement membranes. *Int Dev Exp Pathol* 29: 1-112, 1986
104. Tortoledo FA, Quinones MA, Fernandez GC : Quantification of left ventricular volumes by two-dimensional echocardiography: a simplified and accurate approach. *Circulation* 67: 579, 1983
105. Tuffanelli DL : Antinuclear antibody subsets: Clinical and prognostic features. *Dermatol Clinics* 1:517, 1983
106. Tuffanelli DL : Systemic scleroderma. *Medical Clinics of North America* 73: 1167-1180, 1989
107. Tuffanelli DL, Winkelmann RK : Systemic Scleroderma: A Clinical Study of 272 cases. *Arch Dermatol* 84: 359-371, 1961
108. Tuffanelli DL, Winkelmann RK : Scleroderma and its relationship to the "collagenoses" : Dermatomyositis, lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and Sjögren's syndrome. *Am J Med Sci* 243-55, 1962
109. Uhl G, Kopper G : Pericardial tamponade in systemic sclerosis (Scleroderma) *Br Heart J* 42: 345-48, 1979
110. Uitto J, Hanuksela M, Rasmussen OG : Protocollagen proline hydroxylase activity in scleroderma and other connective tissue disorders. *Ann Clin Res* 2:235-239, 1970
111. Vorton WL, Nardo JM : Vascular disease in progressive systemic sclerosis (Scleroderma). *Ann Intern Med* 73:317-24, 1970
112. Wahl SM, Wahl LM, McCarthy JB : Lymphocyte-mediated activation of fibroblast proliferation and collagen production. *J Immunol* 121:942-6, 1978
113. Wahr DW, Wang YS, Schiller NB : Left ventricular volumes determined by two-dimensional echocardiography in a normal adult population. *J Am Coll Cardiol* 1: 863, 1983
114. Weiss S, Stead E, Warren J, Bailey O : Scleroderma heart disease with a consideration of certain other visceral manifestations of scleroderma. *Arch Intern Med* 71: 749-76, 1943 (Owens GR, Follansbee WP: Cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Chest* 91:118,1987)'
den alınmıştır.

115. Whiteside TL, Kumagai Y, Roumm AD : Supressor cell function and T lymphocyte subpopulations in peripheral blood of patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 7:841-7, 1983
116. Windesheim J, Parkin T : Electrocardiograms of ninety patients with acrosclerosis and progressive diffuse sclerosis (Scleroderma). *Circulation* 17: 874-81, 1958
117. Winkelmann RK, Goldyne ME, Linscheid RL : Hypersensitivity of scleroderma cutaneous vascular smooth muscle to 5-hydroxytryptamine. *Br J Dermatol* 95:51-6, 1976
118. Young R, Mark G : Pulmonary vascular changes in scleroderma. *Am J Med* 64:998-1004, 1978