

**Metin ÖZGEN**
Süleyman Serdar KOCAFırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı
Elazığ, TÜRKİYE

Sklerodermanın Etiyopatogenezi ve Güncel Tedavisi

Skleroderma, deri ve iç organların yaygın fibrozu ile giden kronik otoimmün inflamatuvar bir hastalıktır. Skleroderma vasküler hasar, immün aktivasyon, inflamasyon ve fibroz ile karakterizedir. Ancak, günümüzde skleroderma patogenezi ile ilgili tartışmalar sürmektedir. Ek olarak, romatizmal patolojiler arasında tedavisinde en başarısız olunan bir hastalıktır. Sklerodermada renal kriz, interstisyel akciğer fibrozu ve pulmoner arteriyel hipertansiyon gibi organ tutulumlarının tedavisinde önemli gelişmeler olmasına karşın, deri tutulumlarının tedavisi halen sorun olmaya devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: Skleroderma, patogenezi, tedavi.

Etiopathogenesis and Current Treatment of Scleroderma

Scleroderma is a chronic autoimmune inflammatory disease with widespread fibrosis of the skin and internal organs. Scleroderma is characterized by vascular injury, immune activation, inflammation and fibrosis. However, controversies related with the pathogenesis of scleroderma are still existing. Moreover, scleroderma is the most unsuccessfully treated disease in the rheumatic disorders. Despite prominent advances in the treatments of scleroderma related renal crisis, interstitial lung fibrosis and pulmonary arterial hypertension, treatment of skin involvement still continues to be a problem.

Key Words: Scleroderma, pathogenesis, treatment.

Giriş

Skleroderma (sistemik skleroz; SSc), deri ve iç organların yaygın fibrozu ile karakterize, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1-3). Hastalığın patogenezi net olarak bilinmemekte, ancak vaskülopati ve immün aktivasyon patogenezi önemli roller almaktadır (1-3). Ek olarak, skleroderma nadir görülen ve klinik olarak heterojen bir hastalıktır (2, 4).

Epidemiyoloji

Skleroderma insidans ve prevalansı, etnik ve bölgesel faktörlerle ilişkili olarak, önemli farklılıklar gösterebilmektedir. Hastalık en sık 30-50 yaşlarında görülmektedir ve kadın/erkek oranı 8/1'dir (5). Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkin popülasyonda skleroderma insidans ve prevalansı sırasıyla milyonda 19.3 ve 242 olarak bildirilmiştir (6).

Etiyoloji

Sklerodermanın etiyojisi tam olarak aydınlatılamamasına karşın, genetik ve çevresel faktörler etiyojiden sorumlu tutulmaktadır.

Skleroderma etiyojisinde genetik faktörlerin rolü yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Birinci derece yakınlarında skleroderma bulunan bireylerde, skleroderma gelişme olasılığı artmaktadır. Normal popülasyonda skleroderma gelişme riski % 0.026 iken, birinci derece yakınlarında skleroderma bulunan bireylerde bu risk % 1.6 olarak belirlenmiştir (7). İkiz çalışmalarında, düşük klinik konkordans oranı (% 4.7) bildirilmesine karşın, anti-nükleer antikor (ANA) konkordansının çok daha yüksek olduğu (tek yumurta ve çift yumurta ikizlerinde sırasıyla % 90 ve % 40) bildirilmiştir (8). Ancak, bu bulgular, hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin tek başına sorumlu tutulamayacağını göstermektedir. Transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), monosit kemoatraktant protein 1 (MCP-1), interlekin (IL)-1 α , tümör nekroz faktör (TNF)- α , ekstraselüler matris (ESM) proteinleri (fibronektin, fibrillin vb.), nitrik oksit (NO), endotelin-1 ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) genleri araştırılmış ve bu genlerdeki bazı polimorfizmler sklerodermaya duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir (9).

Silika tozları, vinil klorid, L-triptofan, meme silikon implantları ve organik çözücüler skleroderma ile ilişkilendirilen çevresel faktörlerdir (10).

Geliş Tarihi : 08.01.2010
Kabul Tarihi : 05.03.2010**Yazışma Adresi**
Correspondence**Süleyman Serdar KOCA**
Fırat Üniversitesi,
Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı
Elazığ, TÜRKİYE**kocask@yahoo.com**

Mesleksi uğraşlar nedeniyle vinil klorid ile karşılaşan işçilerin çoğunda Raynaud fenomeni (RF) ve sklerodermaya özgü deri bulguları gözlenmektedir (11).

1980'li yıllarda, İspanya'da epidemik toksik yağ sendromu ve ilerleyen yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen L-triptofan kullanımı ile ilişkilendirilen eozinofili-miyalji sendromunun deri bulguları, skleroderma ile benzerlikler göstermektedir (10). Diğer birçok çevresel ve mesleksi faktörlerin skleroderma ile ilişkileri araştırılmasına karşın, bu risk faktörlerinin birçok hastada bulunmayışı skleroderma etiopatogenezinden tek başlarına sorumlu tutulamayacaklarını düşündürmektedir (10).

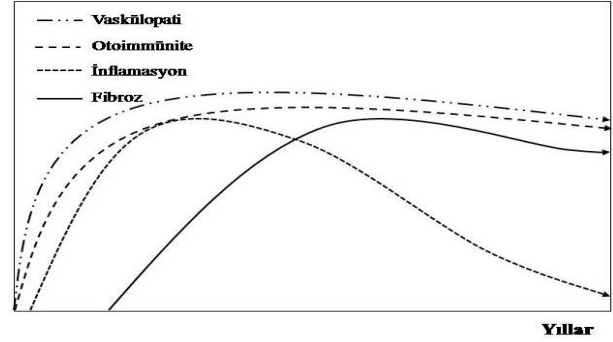
Çeşitli bakteriyel ve/veya viral enfeksiyöz ajanların (helikobakter pilori, sitomegalovirüs [CMV], parvovirus B19, Epstein-Barr virus [EBV] ve retroviruslar) skleroderma etiolojisinde rol alıyor olabileceği bildirilmiştir (12). Skleroderma hastalarında, CMV spesifik antikorların artmış olduğu ve bu virusun deney hayvanlarında skleroderma vaskülopatisine benzer vasküler lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir (13, 14). Sağlıklı insanlarda % 0.6 sıklığını aşmayan parvovirus B19 varlığı, skleroderma hastalarında % 4 sıklığında belirlenmiş (15) ve kemik iliği biyopsilerinde ise çok daha yüksek sıklıkta (% 57) saptanmıştır (16). Skleroderma hastalarında, helikobakter pilori seroprevalansının da yüksek olduğu (% 78) gösterilmiştir (17). Enfeksiyöz ajanlar, moleküler benzerlik ve/veya direkt endotelial hücre hasarı yaparak, skleroderma etiopatogenezine katkı yapıyor olabilir (12).

Skleroderma hastalarının kanlarında ve deri lezyonlarında, fetal orjinli mikrokimerik hücrelerin artmış olduğu gözlenmiştir (18, 19). Skleroderma, kadınlarda erkeklerden yaklaşık 8 kat daha sık görülmekte ve çoğu hastada doğurganlık çağı sonrasında başlamaktadır (5). Allojenik transplantasyonları izleyen komplikasyonlardan olan *graft-versus-host* hastalığı ile skleroderma arasında histolojik, patojenik ve klinik benzerlikler olması, skleroderma etiopatogenezinde mikrokimerizmin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (18). Ancak, sağlıklı bireylerde bile mikrokimerik hücrelerin saptanması, bazı hastalarda mikrokimerik hücrelerin bulunmayışı, hastalığın başlangıcından önce hiç gebeliği olmayan kadın hastaların varlığı ve erkeklerde de hastalığın görülmesi, mikrokimerizmin SSc etiopatogenezindeki rolü açısından soru işaretleri taşımaktadır (18).

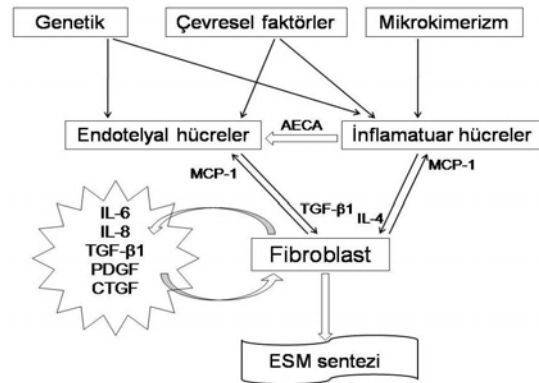
Patogenez

İmmün aktivasyon ve vaskülopati (endotelial hiperaktivasyon) sonucu fibroblastik aktivasyon ve ESM yapımında artış ve ESM degradasyonunda azalma, skleroderma patogenezinin temel özellikleri (Şekil 1) olduğu bilinmesine karşın (1-3, 20), sklerodermanın patogenezini tam olarak aydınlatılamamıştır.

Patogenezin endotelial hücre hasarı ve immün aktivasyon bölümü için, genetik ve çevresel faktörler ve mikrokimerizm tetikleyici risk faktörleri olarak belirtilmektedir (Şekil 2) (20).



Şekil 1. Sklerodermadaki temel patolojik özelliklerin hastalığın zamanla değişen fenotipine katkıları



Şekil 2. Skleroderma patogenezinde rol aldığı düşünülen olası yollar (20. kaynaktan uyarlanmıştır)

AECA; anti-endotelial hücre antikor, MCP-1; monosit kemoatraktan protein-1, TGF-β1; transforme edici büyüme faktörü-β1, IL; interlökin, PDGF; trombosit kaynaklı büyüme faktörü, CTGF; kollojen doku büyüme faktörü, ESM; ekstraselüler matris

Vaskülopati ile ilişkili RF ve kapilleroskopik anormallikler sklerodermanın öncül bulgularındandır ve prelinik dönemde bile saptanabilmektedir. Bu durum, vaskülopatinin skleroderma patogenezindeki önemini ortaya koymaktadır. Vaskülopati, endotelial hasar sonucu, inflamatuvar hücrelerin adezyonuna ve migrasyonuna neden olmaktadır ve fibrointimal proliferasyon ve epizodik vazospazmlar ile karakterizedir (21). Bu proliferasyonun nedeni net olarak bilinmemektedir, ancak dokularda iskemi ile sonuçlanmaktadır.

Endotelial hücre kültürlerine fibroblast büyüme faktörü-1 (22) veya TNF-α ve IL-1β gibi proinflamatuvar sitokinler eklendiğinde (23), endotelial hücrelerin miyofibroblastik hücrelere dönüştüğü bildirilmiştir. Bir oksidan olan homosisteinin de endotelial-miyofibroblastik hücre dönüşümünü tetiklediği gösterilmiştir (24).

İmmün aktivasyon kanıtları, vaskülopatide olduğu gibi, deri fibrozu oluşmadan önce gösterilebilmektedir (13, 25). Skleroderma hastalarının deri lezyonlarının

histopatolojik incelenmesinde T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve daha az oranda B lenfosit infiltrasyonları saptanmıştır (13).

Sklerodermada IL-4, TGF- β ve IL-17 gibi T lenfosit aracılı sitokinler ve T lenfosit aktivasyon belirteçlerinden olan IL-2 reseptör ekspresyonunun arttığı bilinmektedir. Aktive olan T lenfositler, CD154/CD40 ligandı aracılığı ile fibroblastlara bağlanarak doğrudan veya IL-4 ve TGF- β gibi profibrotik sitokinler aracılığı ile dolaylı olarak fibroblastik aktivasyona ve sonuçta kollajen, fibronektin gibi ESM yapıtaşlarının sentezinde artışa neden olmaktadır (13, 20). IL-17, endotelial hücrelerden interselüler hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin üretimini artırarak, inflamatuvar hücre infiltrasyonuna katkı sağlamaktadır (13, 20).

Fibroblastik aktivitenin temel indükleyici faktörlerinden birisi olan TGF- β , fibroblastlardan, *in vivo* ve *in vitro* olarak, kollajen gibi ESM yapıtaşlarının üretimini artırmaktadır (26, 27). Aktive fibroblastlar (miyofibroblastlar), ESM yapıtaşlarının sentezi yanında, IL-6, TGF- β 1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve kollajen doku büyüme faktörü (CTGF) gibi pro-fibrotik sitokin ve büyüme faktörlerini de üretirler (13, 20). Böylece, fibroblastlar bir kez aktive olduktan sonra otokrin özellik kazanmakta ve aktivasyon için inflamatuvar hücre uyarımına gereksinimleri kalmamaktadır (13, 20).

Bcl-2 ailesi transkripsiyon faktörleri, oldukça kompleks düzenleyici mekanizmalara sahip olan apoptozun önemli inhibitör düzenleyicileridir (28, 29). Skleroderma hastalarında dermal fibroblastların apoptoza dirençli oldukları gösterilmiş ve bu durum artmış bcl-2 ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir (30). Ek olarak, Cipriani ve ark. (31) skleroderma hastalarında α/β ve γ/δ T lenfositlerin apoptoza dirençli olduklarını bildirmişlerdir.

Sklerodermada hastalığa özgü otoantikorların saptanması, otoantikor tipi ile hastalık fenotipleri arasındaki ilişki (Tablo 1) ve hipergamaglobulinemi, B lenfositlerin skleroderma patogeneziindeki rolüne işaret etmektedir. Diğer taraftan, sklerodermada B lenfosit homeostazında değişiklik, poliklonal hiperaktivasyon, duyarlı B lenfositlerde artış ve hafıza B lenfositlerde azalma olduğu gösterilmiştir (32). Ek olarak, endotelial hasara yol açan anti-endotelial hücre antikorları B lenfositler tarafından üretilmektedir.

Ekstraselüler matris elamanlarının yapımı ve yıkımı dinamik bir denge halinde olup, bu dengenin yapım lehine bozulması fibroz ile sonuçlanmaktadır (33, 34). ESM degradasyonu matris metalloproteinaz (MMP)'lar ile sağlanmaktadır, doku MMP inhibitörleri (*tissue inhibitor of metalloproteinases* [TIMPs]) bu dengeyi fibrogenez lehine kaydırmaktadır (33, 34). Sklerodermada MMP-1, 3 ve 13 düzeylerinin ve aktivitelerinin azaldığı, TIMP-1, 2 ve 3 üretiminin ise arttığı gösterilmiş ve MMP/TIMP dengesinin bozulduğu ileri sürülmüştür (33, 34).

Klinik

Skleroderma klinik bulgularına göre, lokalize ve sistemik skleroderma olarak iki alt gruba ayrılır. Lokalize formlarda (Tablo 2), sistemik sklerodermadan farklı olarak RF, yapısal vasküler zararlanmalar (dijital ülserler, pulmoner arteriyel hipertansiyon [PAH] vb.), otoimmün belirteçlerde olumluluk ve iç organ tutulumları bulunmamaktadır. En sık görülen lokalize skleroderma formu olan morfea, morfolojik paterni ve etkilenen deri dokusunun genişliğine göre alt gruplara ayrılmaktadır (Tablo 2).

Tablo 1. Sklerodermaya özgü otoantikorlar ve bu otoantikorların skleroderma alt grupları ve klinik bulgular ile ilişkileri.

Hedef antijenler	SsC alt grupları	Klinik bulgular ile ilişkileri
Topoizomerez-I	dcSSc	ILD, kalp tutulumu, renal kriz
Sentromer proteinleri	lcSSc	Dijital iskemi, kalsinoz, izole PAH
U3-RNP	dcSSc	PAH,ILD, renal kriz, miyozit
Th/T0	lcSSc	ILD, PAH
PM/Scl	lcSSc	Kalsinoz, miyozit
U1-RNP	MCTD	PAH
RNA polimeraz III	dcSSc	Yaygın cilt tutulumu, renal kriz

SSc; sistemik skleroz, RNP; ribonükleoprotein, PM/Scl; polimiyozit/skleroderma, RNA; ribonükleik asit, dcSSc; yaygın cilt tutulumlu sistemik skleroz, lcSSc; sınırlı cilt tutulumlu sistemik skleroz, MCTD; mikst bağ dokusu hastalığı,ILD; interstisyel akciğer fibrozu, PAH; pulmoner arteriyel hipertansiyon.

Tablo 2. Skleroderma grubu hastalıkların sınıflandırılması (2, 35).

Lokalize (35)	Sistemik (2)
1. Plak morfea a. Plak morfea b. Guttat morfea c. Pasini ve Perini atrofoderması d. Keloid morfea	1. Pre-skleroderma 2. Sınırlı kutanöz sistemik skleroz (lcSSC) 3. Difüz kutanöz sistemik skleroz (dcSSC) 4. Sklerodermasız skleroderma 5. Çakışma sendromları
2. Yaygın morfea	
3. Büllöz morfea	
4. Derin morfea a. Subkutanöz morfea b. Eozinofilik fasiit c. Morfea profunda	
5. Lineer skleroderma a. Lineer morfea b. <i>En coup de sabre</i> skleroderma	

Sistemik formlarda (Tablo 2), deri tutulumuna vaskülopati, otoimmünite kanıtları veya iç organ tutulumlarına ilişkin klinik bulgular eşlik etmektedir. Hastalardaki ilk yakınmalar ve klinik bulgular çoğu zaman nonspesifiktir. RF, halsizlik-yorgunluk ve kas-iskelet sistemi yakınmaları başlıca klinik bulgudur. Bu klinik bulgular haftalar-aylar boyunca devam edebilir. İlk spesifik bulgu, el ve parmak derisindeki şişlik ve sertleşmedir. Bu aşamadan sonraki klinik seyir oldukça değişkendir. Klinikte en sık karşılaşılan sistemik formlar olan difüz cilt tutulumlu SSc (dcSSc) ve sınırlı cilt tutulumlu SSc (lcSSc), temel olarak cilt tutulumunun lokalizasyon ve genişliğine göre ayrılmış olmakla birlikte, pekçok yönüyle farklılıklar göstermektedirler. Pre-skleroderma ve sklerodermasız skleroderma (*scleroderma sine scleroderma*) nadir karşılaşılan diğer sistemik klinik formlardır (Tablo 2). Pre-skleroderma, tipik deri tutulumu olmaksızın, RF'ne sklerodermaya özgül otoantikörlerin olumluluğu veya tırnak yatağı kapilleroskopik anormalliklerinin eşlik ettiği bir klinik formdur. Sklerodermasız sklerodermada ise deri tutulumu bulunmaksızın, tipik iç organ tutulumları gözlenmektedir.

Sınırlı cilt tutulumlu sklerodermada, deri tutulumu, gövde tutulumu olmaksızın, ekstremitelerin distal kısımlarına yerleşiktir. RF, lcSSc hastalarının çoğunda, deri tutulumundan ortalama 5-10 yıl önce başlamaktadır. lcSSc'da, dcSSc ile karşılaştırıldığında, iç organ tutulumları daha az görülmekte veya daha geç dönemde ortaya çıkmaktadır. lcSSc'un sık karşılaşılan klinik bulguları kalsinoz, RF, özefagus dismotilitesi, sklerodaktili ve telenjiektazi olup, bu bulgular *CREST* sendromu olarak isimlendirilmiştir. Ek olarak, interstisyel akciğer fibrozu (ILD) bulunmaksızın gelişen PAH, lcSSc'un önemli bir komplikasyonudur. lcSSc'da sıklıkla anti-sentromer antikor pozitifliği vardır ve prognozu dcSSc'dan daha iyidir.

Cilt tutulumunun ekstremitelerin proksimaline ve gövdeye kadar ilerlediği form, dcSSc olarak adlandırılmaktadır. lcSSc'dan farklı olarak, dcSSc'da RF ile deri tutulumunun başlangıcı arasındaki süre daha kısadır. Bu hastalarda, sıklıkla anti-sentromer antikor negatif, anti-topoizomeraz-I (anti-scl-70) antikoru ise

pozitifdir. dcSSc'da, iç organ tutulumu (akciğer, kalp, böbrek ve gastrointestinal sistem) daha sıktır ve prognoz daha kötüdür. Akciğer tutulumunun bir formu olan ILD, başlangıçta efor dispnesi ve non-produktif öksürük ile kendini gösterir. Alveollerdeki inflamasyon ve fibrotik süreci interstisyel fibroz izler ve mortalitesi yüksektir. Kalp tutulumu en sık perikardit şeklinde olup, belirgin semptomlara neden olmayabilir. Miyokard tutulumu efor dispnesi, çarpıntı ve göğüs ağrısına neden olabilir. Gastrointestinal sistem tutulumunda en sık yutma güçlüğü, pirozis, özefageal reflü ve özefajit gözlenir. İnce barsak tutulumu varlığında ise obstrüksiyon, distansiyon, karın ağrısı, ishal ve malnütrisyon belirlenebilir.

Skleroderma, bir veya daha fazla bağ dokusu hastalığı ile birlikte görülebilir ve bu durumlar çakışma sendromu olarak adlandırılır.

Tedavi

Günümüzdeki tedavi yaklaşımları sklerodermanın bazı bulgularını kontrol altına alıyor olsa da skleroderma için uluslararası düzeyde kabul edilmiş bir tedavi protokolu bulunmamaktadır (36). Skleroderma tedavisi, tutulan organ sistemlerine ve klinik bulguların ağırlığına göre düzenlenmelidir. Bu nedenle, tedavi planlanırken hastaların organ-sistem tutulumları açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerekmektedir.

Periferik vasküler sistem tutulumunda tedavi: Vasküler sistem tutulumunda tedavideki temel hedefler RF sıklığını azaltmak, iskemik-ülsere lezyonların iyileşmesini hızlandırmak ve progresif tıkaçıcı damar hasarını yavaşlatmaktır. RF olan hastaların soğuk, stres ve sigara kullanımından kaçınmaları, ekstremitelerini sıcak tutmaları ve gerekmedikçe vazospastik ilaç kullanmamaları gerekmektedir. RF tedavisinde dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (KKB), ACE inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerleri gibi vazodilatör ilaçların yararlı oldukları kanıtlanmıştır. KKB, bu amaçla en sık kullanılan vazodilatörlerdir. Ancak, yararları sınırlıdır ve palpasyon, hipotansiyon gibi yan etkileri bulunmaktadır. ACE inhibitörlerinin etkinliğini araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır. Yukarıdaki tedavi ajanları ile yakınmaların kontrol altına alınmadığı veya kontrendikasyonlar nedeniyle

kullanılmadığı durumlarda α -reseptör blokerleri, fosfodiesteraz tip 5 (PDE-5) inhibitörleri, fluoksetin gibi serotonin geri alımın inhibitörleri, topikal nitrogliserin veya intravenöz (iv) prostaglandin analogları kullanılabilir (36, 37).

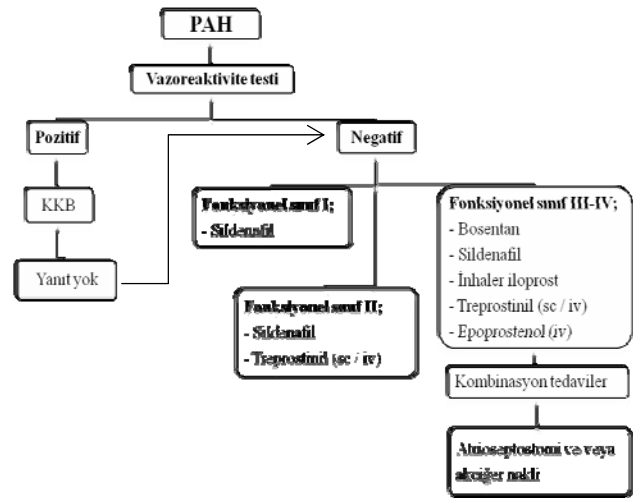
Yaşam şekli değişikliği önerileri ve vazodilatör ilaçların kullanımına karşın yakınmaları devam eden hastalarda, sempatektomi diğer bir tedavi seçeneğidir. Şiddetli RF olanlarda, iskemik parmak ülserleri önemli bir sorundur. Dijital ülserler nedeniyle başvuran hastalarda ve klasik tedavi yöntemlerine dirençli RF varlığında, klasik tedavi yaklaşımlarına ek olarak, iv iloprost kullanılabilir (36, 37).

Gastrointestinal sistem tutulumunda tedavi: Gastro-özefageal yakınmaları olan hastalarda, kanıt düzeyi yüksek çalışmalar bulunmamasına karşın, karyola baş kısmının yükseltilmesi ve uygun diyet yaklaşımları (sık ve az miktarlarda yemek vb.) gibi yaşam şekli değişiklikleri ve proton pompa inhibitörleri kullanılabilir (36). Metoklopramid ve eritromisin gibi prokinetik ilaçlar, üst gastrointestinal sistem motilitesini artırmak için kullanılabilir. Bu amaçla yapılmış bir çalışmada, sisapridin etkili olduğu ortaya konulmuş (38), ilerleyen yıllarda ise uzun QT sendromu ve aritmilere yol açması nedeniyle sisapridin kullanımdan kaldırılmıştır. Özefagus darlıkları için periyodik endoskopik dilatasyonlar yapılabilir. Alt gastrointestinal sistem semptomları varsa ve bu durum bakteriyel çoğalma ile ilişkilendirilirse, kinolonlar veya amoksisilin-klavulanik asit gibi geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılabilir (36).

İnterstisyel akciğer fibrozunda tedavi: Sklerodermanın pulmoner tutulumları kabaca ILD ve PAH olarak iki gruba ayrılabilir. ILD saptanan hastalarda immünsüpresif ilaçlar etkili olabilmektedir (36). Bu açıdan, randomize kontrollü çalışmalarda değerlendirilmiş olan tek immünsüpresif ilaç siklofosfamid olup Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) tarafından skleroderma hastalarında gelişen ILD tedavisinde önerilmiştir. EULAR, aktif ILD saptanan hastalarda, siklofosfamid oral 1-2 mg/kg/gün veya iv 600 mg/m²/ay dozlarında uygulanmasını, hastalık aktivitesi kontrol altına alındıktan sonra ise idame tedavisi olarak 2.5 mg/kg/gün dozunda azatioprin kullanımını önermiştir. Ancak, siklofosfamid lökopeni, enfeksiyonlara yatkınlık, hemorajik sistit, alopesi ve infertilite gibi yan etkiler yapabilmektedir. Ek olarak, siklofosfamid mesane kanseri vb. ikincil maligniteler ile ilişkilendirilmektedir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisi: Sklerodermaya ikincil PAH tedavisinde, öncelikli olarak hastaların fonksiyonel durumunun belirlenmesi (Tablo 3) ve vazoreaktivite testi yapılması gerekmektedir. Vazoreaktivite testinde, kısa etkili bir vazodilatör (inhale iloprost veya NO veya iv adenozin veya epoprostenol) uygulandığında, kardiyak debide değişim olmaksızın, ortalama pulmoner arter basıncında ≥ 10 mmHg düşüş

olursa test pozitif olarak yorumlanmaktadır (39). Vazoreaktivite testi pozitif olan hastaların oral KKB tedavisine duyarlı oldukları gösterilmiştir. Ancak, idiopatik PAH hastalarının sadece % 13'ünde bu test pozitif bulunur ve bunların da sadece yarısı KKB tedavisinden yararlanmaktadır (39). Vazoreaktivite testi negatif olan veya 3-6 aylık KKB tedavisine yanıt vermeyen hastalar, fonksiyonel durumlarına göre, daha uygun diğer ajanlar ile tedavi edilmelidir (Şekil 3) (40). Bu durumda prostasiklin analogları, endotelin reseptör antagonistleri ve PDE-5 inhibitörleri PAH tedavisinde kullanılabilir (39). Prostasiklin analoglarından iloprost, epoprostenol ve treprostinilin egzersiz kapasitesi, dispne skoru, kardiyopulmoner hemodinamikler ve yaşam süresine olumlu etkileri bildirilmiştir. Ancak, epoprostenol sürekli iv olarak uygulanmakta ve infüzyon paketinin de devamlı soğutulması gerekmektedir (epoprostenolün ısıya duyarlı olması nedeniyle). Ek olarak, infüzyonun kesilmesi durumunda şiddetli ve ani pulmoner ödem gelişebilmektedir. Ayrıca, baş ağrısı, çene ağrısı, bulantı-kusma ve abdominal kramplar görülebilmektedir (39). Benzer yan etkiler gösteren diğer bir prostasiklin analogu olan treprostinil, subkutan (sc) veya iv olarak uygulanabilmekte ve soğutma işlemine gereksinim bulunmamaktadır (ısıya duyarlı olmaması nedeniyle) ve iv uygulama sc uygulamaya göre daha az yan etki oluşturmaktadır (39). İloprost, kliniğimizde de kullanımda olan bir prostasiklin analogu olup, inhalasyon şeklinde uygulanması daha az sistemik yan etki oluşturmaktadır. Oral prostasiklin analogu olan beraprostta ilişkin çalışmalar halen devam etmektedir.



Şekil 3. PAH tedavi algoritması (39, 40)

PAH; pulmoner arteriyel hipertansiyon, KKB; kalsiyum kanal blokerleri

Tablo 3. Dünya Sağlık Örgütü PAH fonksiyonel durum sınıflandırması (39).

Sınıflar	Tanımlar
I	Fiziksel aktivitede kısıtlanma bulunmayan hastalar; olağan fiziksel aktiviteler dispne, yorgunluk, senkop veya göğüs ağrısına yol açmaz.
II	Fiziksel aktivitesi hafif kısıtlanan hastalar; dinlenirken sıkıntıları yoktur, ancak olağan fiziksel aktiviteler bile dispne, yorgunluk, presenkop veya göğüs ağrısına yol açar.
III	Fiziksel aktivitesi ciddi şekilde sınırlanmış hastalar; dinlenme sırasında sıkıntıları yoktur. Ancak, olağan fiziksel aktivitelerden daha düşük eylemler bile dispne, yorgunluk, presenkop veya göğüs ağrısına yol açar.
IV	Hastalar, semptomsuz herhangi bir aktiviteye katılamazlar ve sağ kalp yetmezliği bulguları vardır. Dinlenme sırasında bile dispne ve/veya yorgunluk gözlenebilir, herhangi bir fiziksel aktivite ile bu yakınmaları artar.

PAH; pulmoner arteryel hipertansiyon

Bosentan, sitaksentan ve ambrisentan, güçlü bir vazokonstriktör ve düz kas mitojeni olan *endotelin-1*'in reseptör antagonistleridirler (39). *Endotelin-1*, etkilerini ET_A ve ET_B olarak bilinen iki reseptör üzerinden gerçekleştirmektedir. Ancak, ET_B reseptörünün rolü henüz tartışmalıdır. Bosentan, her iki *endotelin-1* reseptörünün, sitaksentan ve ambrisentan ise spesifik olarak ET_A reseptörünün antagonistleridir. Bosentan, hastalarda egzersiz kapasitesi, pulmoner vasküler direnç ve pulmoner arter basıncı üzerine olumlu etkiler göstermektedir. En sık gözlenen yan etkisi hepatotoksisitedir ve yaklaşık olarak % 5-10 hastada akciğer fonksiyon testlerinde normalin 3 katı veya daha fazla artışa neden olabilmektedir (39). *Endotelin-1* reseptör antagonistlerinin etkileri yavaş ortaya çıktığından, ileri evrelerdeki ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastalarda ilk tercih olmamalıdır (39).

Nitrik oksit, vazodilatatör etkisini hücre içi siklik guanozin monofosfat (cGMP) üzerinden göstermektedir. Akciğer dokusunda da yoğun olarak bulunan PDE-5, cGMP'ı hızlı bir şekilde inaktive etmektedir. PDE-5 inhibitörü olan sildenafil, cGMP ve böylece NO üzerinden pulmoner vasküler yapılarda vazodilatatör etki göstermektedir. Sildenafil kullanımında en sık karşılaşılan yan etki baş ağrısıdır ve genellikle iyi tolere edilebilmektedir (39).

Pulmoner arteryel hipertansiyona ikincil son dönem sağ kalp yetmezliği geliştiğinde ve kombine tedavilere karşı hastanın yakınmaları kontrol altına alınamadığında atrioseptostomi, kalp-akciğer veya sadece akciğer transplantasyonu uygun seçeneklerdir (36).

Renal krizde tedavi: Malign hipertansiyon ve hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği bulguları ile seyreden renal kriz, sklerodermanın en önemli komplikasyonlarından birisidir. Renal kriz önemli derecede mortal olup, 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla % 15 ve % 10 olarak bildirilmiştir (41). Yüksek cilt skoru (modifiye Rodnan deri kalınlık skoru ≥ 20), eklem kontraktürleri varlığı ve kortikosteroid kullanımı renal kriz gelişimi açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir (42). Renal kriz riski yüksek olan hastalar, kan basıncı ve renal fonksiyonlar açısından daha sık ve düzenli olarak izlenmelidir (36).

Renal kriz tedavisinde ACE inhibitörleri ilk seçilecek ilaçlardır. Kaptopril ve enalapril, sağ kalım oranlarını önemli derecede artırmış (1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla, tedavi grubunda % 76 ve % 66, plasebo grubunda % 15 ve % 10 olarak belirlenmiştir) ve kalıcı diyalize gereksinim duyan hasta sayısını azaltmıştır (41). Bazı hastalarda, tüm tedavi yaklaşımlarına karşı, geçici ve/veya kalıcı diyaliz ve sonuçta böbrek transplantasyonu gerekebilmektedir.

Kalsinoz tedavisi: Sklerodermada % 25 sıklıkta karşılaşılan kalsinoz, tekrarlayan mikrotravmalara uğrayan ön kol, dirsekler ve parmaklar gibi bölgelerde gözlenmektedir ve lcSSc formunda daha sık bulunmaktadır. Kalsinoz, yerleştiği bölgelerde deriyi hasarlayarak, ülsere lezyonlara ve ikincil enfeksiyonlara neden olmaktadır (43). Değişik çalışmalarda, kalsinoz tedavisinde warfarin, minosiklin, alüminyum hidroksit, aspirin, kolşisin, probenesid, bifosfonatlar ve diltizemin etkinlikleri araştırılmıştır. Ayrıca, yüzeysel ve küçük kalsinozlarda karbondioksit lazer tedavisi, büyük kalsinozlarda ise cerrahi işlemler uygulanabilmektedir. Ancak, bu tedavi yaklaşımlarından hiçbirisi kalsinozun önlenmesi ve tedavisinde standart tedavi olarak kabul edilmemektedir (43).

Cilt tutulumunun tedavisi: Günümüzde, yerleşmiş fibroz tedavisinde kullanılabilecek olan onay almış herhangi bir temel etkili ilaç bulunmamaktadır (37). Skleroderma deri fibrozunun tedavisi, bu hastalık ile ilgilenen klinisyenlerin önünde önemli bir sorun olarak kalmaya devam etmektedir. Uzun yıllardır kullanılmakta olan D-penisilaminin ise etkisi tartışmalıdır (44, 45). Kortikosteroidler, hastalık progresyonu üzerine etkili değildir (37). Ek olarak, kortikosteroidler renal krizi de provoke edebilmektedir. Sklerodermada azatioprin, klorambusil ve 5-florourasil gibi immünyüpresifler etkisiz bulunmuştur (46, 47). Metotreksat ile yapılmış çalışmalarda (48, 49) kısmi bir etki rapor edilmiş ve bu bulgular doğrultusunda metotreksat EULAR'nin skleroderma tedavi önerilerinde yerini almıştır (36). Ancak, klinik pratikte metotreksat tedavisinin etkili olmadığı gözlenmektedir. Kliniğimizde yapılmış olan deneysel bir çalışmada da metotreksat tedavisinin dermal fibroz üzerine olumlu etkisinin bulunmadığı ortaya konulmuştur (50).

Sklerodermaya ikincil ILD tedavisinde başarı ile kullanılmakta olan siklofosfamidin, küçük gözlemsel çalışmalarda, hastaların cilt skorlarını da düzelttiği rapor edilmiştir (51). Retrospektif bir çalışmada, mikofenolat mofetilin deri fibrozu üzerine olumlu etkileri ortaya konulmuştur (52). Ancak, mikofenolat mofetilin skleroderma deri tutulumuna etkilerinin değerlendirildiği daha ileri çalışmalara gereksinim vardır. Biyolojik tedavi ajanlarından rituksimabın ise skleroderma deri tutulumunda etkili (53) ve etkisiz olduğu (54) çalışmalar bulunmaktadır.

Tartışma

Skleroderma nadir görülen, klinik olarak heterojen, deri ve iç organların yaygın fibrozu ile seyreden kronik

inflamatuar bir hastalıktır (2, 4). Böylece, patogenezin tam olarak aydınlatılması ve etkin tedavi protokollerinin standardizasyonu oldukça zor olmaktadır. Günümüzde, skleroderma için uluslararası düzeyde kabul edilmiş bir tedavi protokolu bulunmamasına karşın, son gelişmeler doğrultusunda, sklerodermanın renal kriz, PAH, ILD gibi klinik bulguları kontrol altına alınabilmektedir. Klinik bulgular, iç organ tutulumları ve hastalık seyrinin her hasta için farklılıklar gösterebilmesi nedeniyle, skleroderma hastalarında tedavi planlanırken hastaların organ-sistem tutulumları açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi ve tedavi protokollerinin klinik bulgular temelinde düzenlenmesi gerekmektedir.

Kaynaklar

- Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 457-481.
- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, *et al.* Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.
- Denton CP, Black CM. Scleroderma--clinical and pathological advances. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18: 271-290.
- Varga J. Systemic sclerosis: an update. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2008; 66: 198-202.
- Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 751-764.
- Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, *et al.* Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2246-2255.
- Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, *et al.* Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1359-1362.
- Feghali-Bostwick C, Medsger TA Jr, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1956-1963.
- Allanore Y, Wipff J, Kahan A, Boileau C. Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 577-583.
- Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12: 520-526.
- Veltman G, Lange CE, Jühe S, Stein G, Bachner U. Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 246: 6-17.
- Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmun Rev* 2008; 8: 36-40.
- Sakkas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2005; 38: 113-116.
- Pandey JP, LeRoy EC. Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 10-15.
- Ferri C, Longombardo G, Azzi A, Zakrzewska K. Parvovirus B19 and systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 267-268.
- Ferri C, Zakrzewska K, Longombardo G, *et al.* Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol.* 1999; 17: 718-720.
- Kalabay L, Fekete B, Czirják L, *et al.* Helicobacter pylori infection in connective tissue disorders is associated with high levels of antibodies to mycobacterial hsp65 but not to human hsp60. *Helicobacter* 2002; 7: 250-256.
- Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 86-90.
- Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1186-1191.
- Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 152-157.
- LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 675-694.
- Ishisaki A, Tsunobuchi H, Nakajima K, Imamura T. Possible involvement of protein kinase C activation in differentiation of human umbilical vein endothelium-derived cell into smooth muscle-like cell. *Biol Cell* 2004; 96: 499-508.
- Chaudhuri V, Zhou L, Karasek M. Inflammatory cytokines induce the transformation of human dermal microvascular endothelial cells into myofibroblasts: a potential role in skin fibrogenesis. *J Cutan Pathol* 2007; 34: 146-153.
- Sen U, Moshal KS, Tyagi N, Kartha GK, Tyagi SC. Homocysteine-induced myofibroblast differentiation in mouse aortic endothelial cells. *J Cell Physiol* 2006; 209: 767-774.
- Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992; 166: 255-263.

26. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007; 117: 557-567.
27. Ihn H. Autocrine TGF-beta signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 2008; 49: 103-113.
28. Wang T, Zhang X, Li JJ. The role of NF-kappaB in the regulation of cell stress responses. *Int Immunopharmacol* 2002; 2: 1509-1520.
29. Yamamoto Y, Gaynor RB. I kappa B kinases: key regulators of the NF-kappaB pathway. *Trends Biochem Sci* 2004; 29: 72-79.
30. Santiago B, Galindo M, Rivero M, Pablos JL. Decreased susceptibility to Fas-induced apoptosis of systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1667-1676.
31. Cipriani P, Fulminis A, Pingiotti E, *et al.* Resistance to apoptosis in circulating alpha/beta and gamma/delta T lymphocytes from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2003-2014.
32. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis. Expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1918-1927.
33. Young-Min SA, Beeton C, Laughton R, *et al.* Serum TIMP-1, TIMP-2, and MMP-1 in patients with systemic sclerosis, primary Raynaud's phenomenon, and in normal controls. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 846-851.
34. Toubi E, Kessel A, Grushko G, *et al.* The association of serum matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor levels with scleroderma disease severity. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 221-224.
35. Peterson LS, Nelson M, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 1068-1076.
36. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, *et al.* EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-628.
37. Czirják L. Practical approach to the therapy of systemic sclerosis. *Z Rheumatol* 2004; 63: 451-456.
38. Horowitz M, Maddern GJ, Maddox A, *et al.* Effects of cisapride on gastric and esophageal emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1987; 93: 311-315.
39. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Intern Med* 2005; 258: 199-215.
40. Galiè N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 81-88.
41. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 315-333.
42. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, *et al.* Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2983-2989.
43. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 805-812.
44. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, *et al.* High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1194-1203.
45. Furst DE, Clements PJ. D-penicillamine is not an effective treatment in systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 189-191.
46. Casas JA, Saway PA, Villarreal I, *et al.* 5-fluorouracil in the treatment of scleroderma: a randomised, double blind, placebo controlled international collaborative study. *Ann Rheum Dis* 1990; 49: 926-928.
47. Furst DE, Clements PJ, Hillis S, *et al.* Immunosuppression with chlorambucil, versus placebo, for scleroderma. Results of a three-year, parallel, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 584-593.
48. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, *et al.* Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 364-372.
49. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, *et al.* A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1351-1358.
50. Ozgen M, Koca SS, Isik A, Ozercan IH. Methotrexate Has No Antifibrotic Effect in Bleomycin-induced Experimental Scleroderma. *J Rheumatol* 2010; 37: 678-679.
51. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, *et al.* The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2003; 22: 289-294.
52. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 442-445.
53. Smith V, Van Praet JT, Vandoooren B, *et al.* Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 193-197.
54. Lafyatis R, Kissin E, York M, *et al.* B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 578-583.