|  |
| --- |
| **SİSTEMİK SKLEROZ**    **Prof. Dr.** **Murat TURGAY**          Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları ABD,                                      Romatoloji BD  Öğretim Üyesi    Sistemik skleroz (SS), cilt ve iç organların fibrozusu ile karakterize, bağ dokusunun sebebi bilinmeyen sistemik bir hastalığıdır. Kliniğe özgü en be­lirleyici özelliği cildin fibrozu (skleroderma) olmasına karşın, inflamatuvar, fibrotik ve vasküler değişikliklerin gastrointestinal sistem, böbrek, akciğer ve kalp gi­bi iç organlarda da görülebilmesi nedeniyle, hastalık "sistemik skleroz" kelimeleri ile isimlendirilir. Sistemik sklerozlu olgularda, klinik bulgular değerlendirildiğinde hastaların değişik safhalarda olduğu gözlenir. Nadir de olsa bazı vakalarda, cilt bulgularının geri planda kaldığı ve iç organ tutulumlarının ön  planda olduğu görülebilir.    Sistemik skleroz, sıklıkla genç kadınları tutması ve hastaların fizyonomisini etkilemesi nedeniyle önemli psiko-sosyal sorunları da beraberinde getirir. Sklerodermik değişiklikler ve kontraktürler morbiditeyi, iç organ tutulumları ise  hem morbiditeyi  hem de  mortaliteyi önemli ölçüde etkiler.              Sistemik skleroz ile ilgili olabilecek ilk bilgiler, Hipokrat ve Gallen’e kadar uzanmasına karşın, ilk kez 1753 yılında Carlo Curzio tarafından  cildinde sertleşme ve gerilmeden yakınan 17 yaşında bir bayan hasta tarif edilmiştir. 1800 yıl­larında hastalığın terminolojisinde değişik isimler kullanılmıştır. "Sclerodermie" kelimesini ise, ilk kez 1847 yılında Gintrac kullanmış, Osler ve Matsui tara­fından da hastalığın sistemik özellikleri vurgulanmıştır. Winterbauer, 1964 yılında, daha sonraları CREST Sendromu olarak isimlendirilecek olan sınırlı kutanöz formu tanımlamıştır.  **Sınıflandırma :** Skleroderma, jeneralize ve lokalize form olmak üzere 2’ye ayrılır (Tablo 1). “Sistemik skleroz”, je­neralize form skleroderma ile eş anlamlı olarak kullanılır. Sistemik skleroz, cilt tutulumunun yaygınlığı ve bazı klinik ve laboratuvar özelliklerdeki farklılıklar esas alınarak "diffüz kuta­nöz ve sınırlı kutanöz" olmak üzere iki tipe ayrılır. Bu iki tipin klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 2’ de gösterilmiştir. Sistemik skleroz, polimi­yozit/dermatomiyozit başta olmak üzere diğer kollajen vasküler hastalıklarla "overlap" oluşturabilir. Sklerodermanın lokalize formlarında, sistemik sklerozdan farklı olarak iç organ tutulumu bulunmazken, deri lezyonlarının dağılımı ve özellikleri de sistemik sklerozdan oldukça farklılık gösterir. Bu grup hastalıklardan  olan morphea, lineer skleroderma ve eosinofilik fa­siitis bu bölümün sonunda tartışılacaktır.        **Pre-skleroderma** Raynaud fenomeni bulunan bir olguda, anti topoisomeraz I, antisentromer antikor gibi sklerodermaya özgü otoantikorlardan birinin bulunması veya tırnak yatağı kapilleroskopik incelemelerde kapillerlerde anormalliğin saptanması; olguda büyük bir olasılıkla sklerodermanın gelişebileceğine işaret eder ve bu tablo pre-skleroderma olarak isimlendirilir.    **Diffüz kutanöz sistemik skleroz**  Diffüz kutanöz tip SS’da semptomlar genellikle akut başlangıçlıdır; Raynaud fenomeni, el ve ayaklarda şişlik, diffüz kaşıntı gibi. Diffüz kutanöz tip SS’da cilt tutulumu, eks­tremitelerin distalinden başlar, proksimale doğru iler­leyerek gövdeye yayılım gösterir. Ciltte sertleşme aylar-yılllar içinde hızlı bir seyir gösterir. Bu hastalarda, özellikle hastalığın ilk 3 yılı içinde ciddi organ tutulumu riski artmıştır. Yüksek cilt skoruna sahip hastalarda, böbrek tutulum riski ve mortalite oranı artmıştır. Hastala­rın yaklaşık % 30-40' ında anti-Scl-70 ( anti topoisomeraz I ) antikoru pozi­tiftir.    **Sınırlı kutanöz sistemik skleroz**  Cilt tutulumu, sadece yüz, boyun ve ekstremitelerin distalinde sınırlıdır. Bu tip hastalarda Raynaud fenomeni anamnezi, cilt bulgularının ortaya çıkmasından çok daha önceki yıllara dayanır. Özofagus hipomotilitesi ve pulmoner hipertansiyon hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkabilir. Sınırlı sistemik sklerozlu hastala­rın yaklaşık % 70-80' inde anti-sentromer antikor pozitif­liği vardır. CREST sendromu (kalsinosis, Raynaud fenomeni, özofagus dismotilitesi, sklerodaktili, telenjiektazi)  bu alt grupta yer alır.    --------------------------------------------------------------------------------       Tablo 1 Sklerodermanın sınıflandırılması  --------------------------------------------------------------------------------  Pre-skleroderma  Sistemik skleroz  -          Diffüz kutanöz SS  -          Sınırlı kutanöz SS  Overlap sendromu  Sklerodermasız sistemik skleroz  Mikst bağ dokusu hastalığı  Eosinofilik fasiitis            Lokalize skleroderma                   Morfea                Lineer skleroderma    --------------------------------------------------------------------------------                        ---------------------------------------------------------------------------------------------------  Tablo 2. Sistemik skleroz tipleri  ----------------------------------------------------------------------------------------------------  **Diffüz kutanöz                         Sınırlı kutanöz**    Cild                              Ekstremite, yüz, gövde             Ekstremite, yüz  Raynaud                      Cilt tutulumunun ilk yılında         Yıllar öncesinde ( 5- 10 yıl gibi)  Artralji                          Ciddi artralji                              Artraljiler hafif  Tendon krepitasyonu    Var                                          Yok  Telenjiektazi                  Geç dönemde                          Sık  Kalsinozus                   Geç dönemde                          Sık  Pulmoner                     Pulmoner fibrozus                    Primer pulmoner hipertansiyon  Böbrek                         Skleroderma renal kriz              Nadir  GIS                              Özofagus, ince ve kalın barsak             Özofagus tutulumu  Kardiak                        Miyokardın primer tutulumu       Pulmoner hipertansiyona bağlı  Otoantikor                    Anti-Scl 70 (% 30-40)                Antisentromer (% 30-90)                                     Anti-RNA-Polimeraz III  10 yıllık survey              % 45                                        % 70  Tırnak yatağı  Kapillerinde                  Dilatasyon, kaybolma               Dilatasyon    --------------------------------------------------------------------------------------------------      **Sklerodermasız sistemik skleroz (Sistemik skleroz sine skleroderma)** Sistemik sklerozun bu grubu, cilt bulguları olmaksızın iç organ tutulumu ile seyreder ve sistemik sklerozlu hastaların % 5’inden daha azında rastlanır. Bu olgularda, akciğer fibrozusu, böbrek, kalp ve gastrointestinal tutulumu görülebilir. Tırnak yatağı kapillerlerinde genişleme ve sklerodermaya özgü otoantikorların bulunması tanıda yardımcıdır.    **Epidemiyoloji** Sistemik skleroz’un prevalansı ve insidansı ile ilgili veriler hastalığın kronik süreçli olması nedeniyle farklılık gösterir. Amerikan verilerine göre insidans her yıl için milyonda 9-19, prevalans ise milyonda 28-253 olgu olarak verilmiştir. Siste­mik sklerozlu olgulara Dünyanın her yerinde rastlanabilir. Diğer kollajen doku hastalıklarında olduğu gibi kadınlarda, erkeklere kıyasla 3-5 /1 oranında daha sık görülür. Hastalık başlangıç yaşı genellikle 30-50’ dir. Çocukluk döneminde başlayan SS vakaları nadirdir.    **Patogenez**   Sistemik sklerozun patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte, hastalığın kollajen sentezini etkileyen faktörler, kapiller değişiklikler ve immünolojik meka­nizmalar arasındaki etkileşmeler sonucu geliştiği düşünülmektedir.                Sistemik sklerozun patogenezinde birbiri ile ilişkili 3 mekanizma  suçlanmaktadır. Bu mekanizmalar :    A-   Vasküler değişiklikler :    Küçük damar hasarı, sistemik sklerozun patogenezinde önemli rol oynar. Cilt ve iç organların küçük arter ve arteriyol kapillerlerinde yaygın damar endotel aktivasyonu ve hasarı vardır. Damar endotelindeki aktivasyon ve hasarın varlığını gösteren deliller olarak; anormal tırnak yatağı kapillerleri (genişleme ve kaybolma), kapiller permeabilite artışı, endotel hücre ürünlerinin serum düzeylerinin artması (endotelin-1, doku plazminojen aktivatörü ve anjiotensin konverting enzim, von Willebrand faktör gibi), ICAM-1 , VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin dolaşımdaki ve endotel hücre yüzeyi üzerindeki ekspresyonlarının artışı ve endotel hücrelerine bağlanan otoantikorlarının varlığı sayılabilir.                Endotel hücre aktivasyonu ve hasarına cevap olarak küçük damarların intimasında miyointimal hücreler prolifere olurlar ve sonuçta bazal membran kalınlaşır, damar dışına plazma sızar ve periadventisyal fibrozus gelişir. Küçük arter ve arteriollerde lümen daralır, bu arada trombositler aktive olur. Trombosit granüllerinden açığa çıkan tromboglobülin, konnektif doku aktive eden peptidler, trombosit faktör 4, fibroblast aktive edici faktör ve TGF-beta ile “platelet derived growth factor”; endotel hücreleri, fibroblastlar ve immün sistem hücreleri üzerine etki gösterirler. Fibroblastların aktivasyonu sonucunda, ekstrasellüler matriks sentezi de uyarılmış olur.    B-   İmmün sistemin aktivasyonu :    Sistemik sklerozlu hastalarda T ve B lenfositlerin, makrofajların, bazofillerin, trombositlerin sayıları ve/veya aktiviteleri artmıştır. Lenfositlerin damar dışına çıkmaları, bir kısım kemotaktik faktörlerin etkisi ile lenfositlerdeki, damar endotel hücrelerindeki ve fibroblastlardaki reseptör ve karşıt reseptör ekspresyonu ile gerçekleşir. Damar endotel hücrelerinin aktivasyonu sonucu ekspresse ettikleri VCAM-1, ICAM-1 ve E- selektin, lenfositler, trombositler, nötrofiller, monositler ve doğal öldürücü hücrelerin  damar endotel hücrelerine bağlanmasını, adezyonunu ve migrasyonunu kolaylaştırır.    Sklerodermada, T hücre aktivasyonu görülür. CD4/CD8 oranı ve solubl IL-2 reseptör düzeyi artmıştır ve dokularda aktif a/b pozitif T helper hücre infiltrasyonu vardır.                Sistemik sklerozlu hastalarda, birçok otoantikorun varlığı gösterilmiştir. Bunlar içinde en iyi bilinenleri, anti topoizomeraz-1, anti sentromer, anti-RNA polimeraz I, II ve III’ dür. Sistemik skleroz için bazı otoantikorların yüksek düzeyde spesifiklik taşımalarına rağmen, bu otoantikorların hastalığın  patogenezindeki rolleri henüz yeterince belirlenememiştir.    Aktif immün sistem hücreleri tarafından salgılanan sitokinlerin ve solubl mediatörlerin sistemik sklerozun patogenezinde önemli rollerinin olabileceği vurgulanmaktadır ( Tablo 3 ).                            -----------------------------------------------------------------------------------------------  Tablo 3 : Sistemik skleroz patogenezinde etkili sitokinler ve mediatörler  -----------------------------------------------------------------------------------------------  **Sitokin                  Salgılandığı hücre                                                            Fonksiyonu**    TGF-beta              Trombosit, makrofaj, fibroblast, T hücreleri                Kollagen ve fibronektin yapımını artırır                                                                                                                               Fibroblast ve monosit kemotaksisi    PDGF                    Trombosit, makrofaj, fibroblast                                      En güçlü fibroblast mitojeni                                                                                                                               Fibroblast kemotasisi ve proliferasyonu    CTAPs                   Lenfosit, trombosit, mezankimal hücreler                    Fibroblastlar üzerine etkilidir  (Connective tissue activating peptides )    Fibronektin           Fibroblast, endotel hüc., makrofaj                                  Fibroblast ve monositlerde kemotaksis    ------------------------------------------------------------------------------------------------------    C-   Fibroblast aktivasyonu :    Sistemik sklerozda, deri ve iç organlardaki aşırı kollajen ve ekstrasellüler matriks yapımından aktif fibroblastların önemli rolü vardır. Hastalığın erken dönemlerinden itibaren fibroblastların sayısında ve kollajen, fibronektin ve glukozaminoglikan yapımında artış  görülür. Skleroderma  fibroblastlarında kollajen mRNA’sı ve pro-a2(1) kollajen genini kodlayan genlerin transkripsiyon oranları artmıştır.      **KIinik Özellikler**    Ateş, sistemik sklerozun klinik özelliği değildir. Ateşli olgularda buna neden olabilecek diğer nedenlerin düşünülmesi gereklidir. Kilo kaybı ve halsizlik sıklıkla vardır. Hastaların çoğunda Raynaud fenomeni ve el veya yüzde şişlik başlangıç bulguları olarak ortaya çıkar. Hastalıkta bazı kötü prognostik bulgular belirlenmiştir; diffüz cilt tutulumu, ileri yaşlarda başlangıç, Afrika-Amerikan ırkı, diffüzyon kapasitesinin % 40’ın altında olması, proteinüri, hematüri, fazla miktarda plevral sıvı bulunması, böbrek yetmezliği, anemi, yüksek sedimantasyon hızı ve EKG bulguları.    **Raynaud fenomeni** Raynaud fenomeni, tipik olarak soğuğa maruz kalma ve emosyonel stresle başlayan parmak uçlarında epizotik iskemi sonucu gelişen tri­fazik renk değişiklikleridir. Önce vazospazma bağlı solukluk, sonra siyanoz ve daha sonra da hiperemi görülür. Bu değişikliklerle birlikte, ağrı, uyuşma ve yanma hissi bulunabilir. Dijital iskemi, ülserasyonlara ve daha ciddi vakalarda ise geniş gangrenlere sebep olabilir. Raynaud fenomeni, kulaklar, burun, ayak parmakları ve dilde de gelişebilir. Klinik olarak tesbit edilmesi zor olmasına karşın, visseral damarlarda da benzeri değişiklikler olabilir.    Raynaud fenomeni, sistemik sklerozlu hastaların genellikle ilk bulgularından birini oluşturur ve vakaların yaklaşık %95' inde bulunur.  Diffüz kutanöz SS' li hasta­larda Raynaud fenomenin olmaması, böbrek tutulum riskinin yüksek olduğunu düşündürür. Sistemik skle­rozdaki Raynaud fenomeni, yapısal olarak anormal damarların vazospazmı sonucu gerçekleşir.  Sistemik skleroz vaskülopatisi, primer olarak arteriollerin ve kapillerin yanısıra sıklıkla küçük musküler arterleri de tutar. Bu küçük  arterlerdeki lümen daralması­nın ciddiyetine bağlı olarak, herhangi bir provatör bulunmaksızın da Raynaud fenomeni gelişebilir.  İn vivo olarak, kapiller patolojinin olup olmadığı, kapille­roskopi ile karakteristik olarak, kapiller "dropout" avasküler alanları ve dilate kapillerin gösterilmesi ile kanıtlanabilir. Bu bulgular teşhis açısından da faydalıdır.    Raynaud fenomenin, herhangi bir bağ dokusu hastalığı veya  altında yatan bir neden olmaksızın bulunmasına, primer Raynaud fe­nomeni veya Raynaud hastalığı ismi verilir. Raynaud hastalığı prevalansı genel popülasyonda % 5 civarındadır. Raynaud fenomeni ile ilişkili, altta yatan bir hastalık veya patoloji varsa, buna da sekonder RF ismi verilir. Sekonder RF nedenleri içinde başta sistemik skleroz olmak üzere diğer kollajen doku hastalıkları, kriyoglobulinemi, hiperviskosite sendromları, polistemi, ilaç kullanımları (ergot alkoloidleri, beta blokürler, bleomisin), mikrotravmalar sayılabilir. Raynaud fenomenili şahısların, prognozunun tayininde, antinükleer antikorların ve anti sentromer antikorlar ile antitopoisomeraz I antikorların araştırılmasının ve tırnak yatağı kapilleroskopik ince­lenmesinin önemli yeri vardır. İleride SS ge­lişebilecek hastaların % 95' inde bu testler pozitiftir. Raynaud fenomenili olguların yaklaşık % 1’inde başta SS olmak üzere herhangi bir bağ doku hastalığı gelişir. Tablo 4’de, Raynaud fenomenin sekonder olabileceğini düşündüren faktörler verilmiştir.  --------------------------------------------------------------------------------------------  Tablo 4 : Raynaud fenomenin kollajen doku hastalığına sekonder olabileceğini düşündüren özellikler    -          Raynaud fenomeni, akut olarak gelişmişse,  -          Hasta orta veya ileri yaşta ise,  -          Oda sıcaklığında bile ağır bir Raynaud fenomeni varsa,  -          Parmak uçlarında noktasal ülser varsa,  -          Parmak eklemleri veya diğer eklemlerde şişlik varsa,  -          ANA pozitif ise  -          Tırnak yatağı kapillerinde kaybolma ve genişlemeler varsa    Sistemik sklerozlu hastalarda, ciddi Raynaud fenomeni sonucunda, dijital ülserler, iskemik demarkasyon alanları ve dijital amputasyon gelişebilir. Raynaud fenomeni’de yer alan vazospasma ilaveten, trombosit ve intravasküler pıhtılaşma kaskatının aktivasyonu sonucunda ortaya çıkan fibrin birikimi de damar oklüzyonuna katkıda bulunur.                Sistemik sklerozlu hastalarda, böbrek, kalp gibi iç organlarda sistemik Raynaud fenomeni olarak isimlendirilebilecek jeneralize vazospastik bulgular da gözlenebilir.    **Cilt tutulumu** Sistemik skleroz için en önemli diag­nostik bulguyu cildin sklerozu (skleroderma) oluşturur. Ancak, nadiren (% 5' in altında) cilt tutulumu olmadan tipik iç organ tutulumu ve laboratuvar bulgu­larıyla ortaya çıkan vakalar da vardır (sistemik skle­roz sine skleroderma). Cilt bulguları, ödematöz, in­dürasyon ve atrofik safhalarda gelişir. Ödematöz aşama, deride ağrısız, yumuşak şişmenin “ sosis parmak” görüldüğü dönem olup, bu gergin­lik-sertlik hissi ile birliktedir. Ödemin nedeni, kısmen dermiste hidrofilik glukozaminoglikanların birikmesi, kısmen de lokal iltihap, hidrostatik değişiklikler ve mikrovasküler bozukluklardır. İndürasyon aşamasında ise hastalığın çok daha kolay tanı konulmasına neden olan klinik bulgular ortaya çıkar. Hafta­lar-aylar içinde tutulan cilt kalınlaşır **(Resim 1)**. Diffüz kutanöz SS' da cilt bulguları, daha şiddetli ve daha hızlı seyreder. Ekstremite ve yüz tutulumunun yanısıra gövdede de tutulum olabilir. Göğüs derisinde sertliğin görülmesi, iç organ tutulumuna işaret etmesi açısından önemlidir. Buna karşın, sınırlı kutanöz SS' de cilt tutulumu daha yavaş seyreder ve tipik olarak parmaklar, el ve yüzde sınırlı kalır. Tutulan cilt gittikçe parlak, gergin, kalın ve cilt altına yapışık hale gelir. Bu nedenle kas, tendon ve eklemlerin hareketleri kısıtlanır ve el parmaklarında fleksiyon kontraktürleri gelişir. Yüz görünümü çok tipiktir; alın derisindeki pililer kaybolur, burun ve dudaklar incelerek dudaklarda dikine çizgiler gelişir, ağız açıklığı azalır ve maske yüzü görünümünü alır **(Resim 2, 3).** Bu bulgulara tırnak, yağ ve ter bezi ile kıl gibi deri eklerinin kaybı, ödem ve pigmen­tasyon değişiklikleri eşlik eder. Boynun ekstansiyona getirildiğinde ciltte horizontal çizgilenmeler gelişir ve buna “ boyun işareti “ denilir.  Cilt tutulumunun son aşaması olan atrofi aşamasında derideki sertlik ve kalınlaşma azalır ve hasta fonksiyonel olarak daha iyi duruma gelir.    Cilt sertleşmesi, özellikle diffüz kutanöz SS’lu hastalarda hastalığın ilk 4 yılı içinde progresyon göstermeye meyillidir. Cildin yumuşamaya başlaması, hastalık aktivitesinin azaldığı ve survey açısından olumlu değişiklik bulunduğuna işaret eder.    Cilt biyopsisinde görülebilecek en erken histopatolojik değişiklikler, ödem, perivasküler lenfo­sit infiltrasyonu ve kollajen fibrillerin dejenerasyonu­dur. Dermal kollajen doku artışı ve elastik dokuda gerileme, klinik olarak cildde kalınlaşma ve immobilite bulgularına sebep olur. Hastalarda kollajen artışına rağmen, fibroblastlarda proliferasyon görülmez. Cildin küçük kan damarlarında intimal hücre artışı, bazofilik "mukoid" değişiklikler, adventisiasında ise kollajen doku artışı vardır.    Skleroderma dışındaki diğer cilt patolojileri Tablo 4' de verilmiştir. Telenjiektaziler karakteristik ola­rak yüz ve ellerde çok daha ön planda olmak üzere sınırlı kutanöz SS’li hastalarda daha sıklıkla görülür. Bazı hastalarda, ellerde ve el bileğinin ekstensör yüzlerinde, diz ve dirseklerde subkutanöz kalsinozus görülebilir. Bu lezyonlar hastalığın geç dönemlerinde gelişir ve en iyi direkt radyografilerde tesbit edilebilir. Ayrıca, dijital iskemi ve cildin gerginliği nedeniyle her iki tip SS'de uçlarda çukurlaşma  tarzında skarlar ve parmak yastıklarının kaybı gözlenebilir **(Resim 4 ).**  --------------------------------------------------------------  Tablo 4 : Sistemik sklerozdaki cilt tutulumları  --------------------------------------------------------------  Erken dönemde ödem  Kalınlaşma  Dermal atrofi  Telenjiektazi  Ülserasyon  Hiper-hipopigmentasyon  Kalsifikasyon  Pulpa atrofisi  Deri eklerinin kaybı  --------------------------------------------------------------    **Gastrointestinal sistem tutulumu**  Sistemik sklerozlu hastaların pek çoğunda gastrointestinal sis­tem tutulumu ile ilgili semptom ve bulgulara rastlanır. Düz kaslar, sklerodermada gastrointestinal sistem tutulumunun major patolojik bölgesini oluşturur. Düz kas anomalitesi, anormal innervasyon veya vasküler bozukluklarla ilişkili olabilir. Ağız boşluğu ile ilgili olarak mikrostomi, dudaklarda incelme ve oral mukozada atrofi görülebilir. Hastaların pekçoğunda, periodental membranın karakteristik olarak kalınlaşmasına ve lamina duranın kaybına rastlanabilir. Hastalarda sekonder Sjögren sendromu gelişebilir ve ağız kuruluğu yakınmaları ilave olabilir. Gastrointes­tinal sistem tutulumunun en sık rastlanan bulgusu, distal özo­fagus motor disfonksiyonuna bağlı bilhassa katı gıda­larla oluşan disfaji yakınmalarıdır. Alt özofagus sfink­terinin fonksiyon bozukluğu, gastrik muhtevanın ref­lüsü, peptik özofajitlere veya ülserasyonlara sebep olabilir .Özofagus tutulumu açısından sınırlı kutanöz SS ve diffüz kutanöz SS’lu vakalarda farklılık bulunmaz. Supin pozisyonunda sineözofagogram­lar ile, SS'lı hastaların %75' inde özofagus motilitesi­nin azaldığı gösterilebilir. Özofagusun 2/3 alt kısmın­daki peristaltik aktivite azalmıştır. Özofagus fonksiyon bo­zukluğunun gösterilmesinde en duyarlı inceleme manometrik çalışmalardır. Özofagustan alınan biyopsile­rin histopatolojik incelemeleri ile, özofagusun distal kısmında çok daha belirgin olmak üzere lamina propria ve submukozada kollajen birikimi, muskülaris tabakasında atro­fi ve fibrozus görülebilir. Distal özofagus mukozasının metaplazik değişikliği (Burret metaplasia) adenokar­sinoma gelişimi açısından predispozisyon oluşturur.    Gastrik fonksiyon bozukluğu sık değildir. Buna karşın, duodenum sıklıkla tutulur ve postprandial abdominal ağrı ve şişlik yakınmalarına yol açar. Rad­yografilerde, duodenal atoni ve dilatasyon bulguları tesbit edilebilir. İnce barsak tutulumuna nadiren rast­lanır ve abdominal ağrının yanısıra kronik diareye se­bep olabilir. Diarenin nedeni, ince bağırsak hipomoti­litesi ve bakteri çoğalmasına bağlı olarak gelişen ma­labsorpsiyondur. İnce barsak radyografik incelemesinde, ince barsak dilatasyonu ve hipomotilite bulguları görülür. İnce barsak mukozası ile müskülarisin atrofisi bazen, barsak duvarına hava girişine sebep olur ve radyografik olarak da bu tesbit edilebilir (pnömotosis intestinalis). Pankreasın ekzokrin fonksiyonu da bo­zulabilir ancak klinik olarak nadiren ciddi semp­tomlara yol açar. Kolon tutulumuna daha sık rastla­nır ve motilite bozukluğuna bağlı olarak konstipasyo­na ve psödoobstrüksiyona yol açabilir. Baryumlu ko­lon grafisi ve kolonoskopik inceleme ile karakteristik olarak muskülaris tabakasının atrofisi sonucu gelişen geniş ağızlı divertiküller tesbit edilebilir. Nadiren inkontinans ve anal prolapsus görülebilir.    Karaciğer nadiren tutulabilir. Özellikle primer biliyer siroz ve otoimmün hepatit ile sınırlı tip SS arasında ilişki vardır.    **Pulmoner tutulum**   Sistemik sklerozda akciğer tutulumu en ciddi organ tutulumlarından birini oluşturur. Pulmoner değişiklikler bir kez başlayınca çoğunlukla ilerleyici karakter gösterir ve mortalite ile morbiditeyi ciddi şekilde etkiler. İnterstisyel fibrozus ve pulmoner arter tutulumu klinik açıdan önemlidir. Pulmoner interstisyel fibrozus, diffüz kutanöz SS’li hastalarda, pulmoner hipertansiyon ise CREST sendromlu hastalarda daha sık görülür.    İnterstisiyel pulmoner fibrozus (IPF), en sık görülen pulmoner tutulum tipi­dir; postmortem çalışmalarda hastaların %74' ünde bu­lunabileceği belirtilmiştir. İnterstisiyel pulmoner fib­rozuslu hastalarda, istirahat dispnesi ve öksürük önemli şikayetleri oluşturur. İnterstisyel akciğer hastalığına sahip olgularda cilt bulgularındaki progresyonla  paralel olarak pulmoner fonksiyonlarda azalma gelişir. Giderek fonksiyonel kapasite azalır ve istirahatte de dispne gelişmeye başlar. Oskültasyonda akciğer kaidelerinde kuru raller duyulur. Akciğer grafilerinde iki taraflı basiler lineer veya nodüler interstisiyel fibrozus tesbit edilir. Son zamanlarda, "yüksek rezolüsyonlu ince-kesit" tomografisi ile erken SS'lu hastaların % 88' inde interstisiyel fibrozusla ilgili bulguların varlığı göz­lenmiş ve bu inceleme yönteminin  önemi vurgulanmıştır. Yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografisinde erken alveolit dönemde buzlu cam görünümü, geç dönemde ise, bal peteği görünümü tesbit edilebilir. Erken akciğer hastalığının belirlenmesinde duyarlı testler arasında pulmoner fonksiyon testleri sayılabilir. Fonksiyonlarda hafif değişiklikler herhangi bir semptom gelişmeden önce dahi ortaya çıkabilir. Pulmoner fonksiyon testleri ile diffüzyon kapasitesi ölçümleri, restriktif tip akciğer hastalığı lehine bulgular gösterir. Radyografik interstisiyel fibrozus görülme sıklı­ğı, serum anti-Scl-70 antikoru pozitif olan hastalarda yüksektir. Bronkoalveoler lavajda, hücresel elemanla­rın değerlendirilmesi erken dönemlerde pulmoner tu­tulum hakkında bilgi verebilir. Bronkoalveoler lavajda başta alveolar makrofajlar olmak üzere nötrofil ve eozinofillerin sayısının artması alveoliti gösterir. Alveolitin erken dönemde tesbit edilmesi durumunda, immünsupressif tedaviler ile akciğerdeki fibrotik olay yavaşlatılabilir.    Akciğer tutulumlarının seyri oldukça farklılık gösterir. Hastaların çoğunluğunda, erken dönemde gelişir ve akciğer fonksiyonlarında orta düzeylerde azalma oluşturur ve stabl olarak kalır. Diffüz tip SS’lu hastalarda ciddi akciğer tutulumları genellikle hastalığın ilk 5 yılı içinde gerçekleşir.    **Pulmoner hipertansiyon** Pulmoner hipertansiyon, interstisiyel fibrozusa veya kardiyak tutuluma bağlı sekonder olarak gelişebileceği gibi, bazı hastalarda bu tablolar olmaksızın da izole pulmoner hipertansiyon ortaya çıkabilir. Bu son klinik tablo, hemen hemen ta­mamı sınırlı kutanöz SS'li hastalarda olmak üzere, altta yatan progressif vaskülopati sonucu gelişir. Bu hastaların pulmoner arterlerinin histopatolojik görünümü, böbrek tutulumu bulunan hastaların renal in­terlobuler arterleriyle, Raynaud fenomenili sistemik sklerozlu hastaların dijital arterlerinin histopatolojik görünümü ile benzerlik gösterir. Pulmoner hipertansi­yon kötü prognoza işaret eder ve vazodilatatör teda­viye rağmen, hastaların çoğu 2 yıl içinde kaybedilir.    Pulmoner hipertansiyon, SS’un en güç klinik tablolarından birisini oluşturur. Öyle ki ciddi irreverzibl pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp yetmezliği bulguları oluşuncaya kadar klinik olarak tesbit edilemeden kalabilir.                Diğer pulmoner bulgular içinde; plevral effüzyon nadiren bildirilmiştir. Gastroözofageal reflü ve özofagus dismotilitesine bağlı aspirasyon pnömonisi gelişebilir. Ayrıca, uzun süreli primer interstisiyel fibrozusu bulunan sistemik sklerozlu hastalarda, bron­koalveolar karsinoma, adenokarsinoma gibi akciğer malignitelerinin yüksek sıklıkta rastlandığı belirtilmiştir.    **Kardiyak tutulum** Sistemik sklerozlu hastalarda prognozu etkileyen önemli tutulum yerlerinden birini oluşturur. Efor dispnesi, çarpıntı ve göğüs ağrıları semptomları ile gelebilir. Klinik olarak perikardit, konjestif kalp yet­mezliği, aritmi ve iletim bozukluklarıyla ortaya çıkabilir. Kardiyak değerlendirmenin pekçok duyarlı testi olmasına karşın, kardiyak semptomların çoğunluğu, pulmoner tutulum ile ilişkilidir. Perikard tutulumu prevalansı otopsilerde % 50’ nin üzerindedir, ancak klinik olarak akut perikardit tablo­suna çok nadiren rastlanır. Ayrıca, postmortem çalışmalarda hastaların çoğunda miyokardda fibrozus görülmesine karşın, klinikte konjestif kalp yet­mezliği hastaların %10' unda ortaya çıkar. Elektrokar­diyografik incelemelerde hastaların yarısında, değişik derecelerde kalp bloklarına, atrial veya ventriküler aritmilere rastlanır. Aritmilerin bulunması kötü prognoz ile ilişkilidir. Miyokardiumun histopatolojik incelemesinde, reverzibl vazospazm sonucu ge­liştiği bilinen band nekrozu tesbit edilebilir.    **Böbrek tutulumu** Sistemik sklerozda, “ilerleyici olmayan orta derecede glomerüler filtrasyon hızı azalması ( %20-30) ve skleroderma renal krizi “  olmak üzere iki tip böbrek tutulumu görülebilir.    Diffüz kutanöz SS' lu hastalarda prognozu etkileyen en önemli nedenlerden biri "skleroderma re­nal krizi" ismi verilen böbrek tutulumudur. Survey çalışmaları, bütün SS’lu hastaların yalnızca % 10’unda kriz gelişebileceğini göstermiştir. Ağır böbrek tutulumu, hemen daima diffüz cild tutulumu bulunan hastalarda görülür. Özellikle hastalığın ilk 4 yılı içinde hızlı ilerleyen cild kalınlaşması gösteren hastalarda, tendon friksiyonu bulunanlarda, yeni-açıklanamayan anemi ve anti RNA polimeraz III bulunanlarda renal kriz riski yüksektir. Ayrıca hasta kortikosteroid kullanıyor ise bu risk belirgin olarak artış gösterir.  Progressif cild tutulumu bulunan bu hastalarda hiperreninemi ve hipertansif ansefalopatiyle birlikte malign hiper­tansiyon gelişir. İdrar tahlilinde eser proteinüri ve mikroskopik hematüri vardır. Bu hastalar şayet uy­gun bir şekilde tedavi edilmezlerse progressif böbrek yetmezliği ortaya çıkar. Bazen, kan basıncında yük­selme olmaksızın mikroanjiopatik hemolitik anemi bulguları tesbit edilebilir. Anji­ografik incelemelerde, renal arter ve arteriollerde yaygın okluziv mikroanjiopati saptanır. Histopatolojik olarak ciddi intimal hi­perplazi vardır ve damar duvarında fibrinoid nekroz görülür.    Erkek cinsi, hastalığın ileri yaşlarda başlaması, konjestif kalp yetmezliğin bulunması, kan basıncının 3 günden fazla yüksek seyretmesi  ve kreatinin düzeyinin 3 mg/dl’in üzerinde olması kötü prognoz bulguları olarak tanımlanır.    **Kas - Eklem - Tendon tutulumu**  İnflamatuvar miyozit, sistemik skleroz ile birlikte olabilir. Ayrıca, kaslarda kullanmama atrofisine bağlı olarak distal kaslarda güçsüzlük gelişebilir. Olguda miyokardit bulunması, inflamatuvar miyozitin varlığına işaret edebilir. Poliartralji ve çok nadiren poli­artrit, özellikle diffüz kutanöz SS'lu olgularda hastalığın erken dönemlerinde görülebilir. El fonksiyonları bozulabilir, ancak bu daha çok deri sertliğine sekonder olarak ortaya çıkar. Tenosinoviyal tutulum, karpal tünel sendromu, fleksör ve ekstensör tendonlar üzerinde friksiyona ve fleksiyon kontraktürlerine yol açabilir.    **Diğer tutulumlar**  Sistemik sklerozlu hastaların %20-25 'inde Sjögren sendromu vardır. Hashimato tiroi­diti, trigeminal nöropati ve primer biliyer sirozla olan beraberlikleri bilinmektedir.    **Hastalık aktivasyonunun ve şiddetinin belirlenmesi**  Klinik bulgular içinde cilt skorları, el ekstansiyonu, ağız açıklığı, parmakların fleksiyonu ve hastanın global olarak değerlendirilmesi önemli bilgiler verir. Son zamanlarda, hastalık şiddetinin kantitatif değerlendirilmesi amacıyla, her bir major organın tutulum şiddeti ve derecesi ile ilgili olmak üzere 0-4 arasında derecelendirmeye imkan veren skala geliştirilmiştir. Cilt için de “”Modifiye Rodnan Cilt Skoru “ ismi verilen ve vücudun 17 bölümünde 0-3 arasında skorlamaya imkan veren ölçüm geliştirilmiştir.    **Laboratuvar Bulguları** Sistemik otoimmün hasta­lıklarda görülen kronik hastalık anemisi, hipergammaglobuline­mi, yüksek sedimentasyon hızı vb. laboratuvar bulgularına sistemik sklerozlu hastalarda da sıklıkla rast­lanır. Hastalık seyrinde değişik nedenlere bağlı olarak anemi görülebilir. En sık neden kronik hastalık anemisidir, bunun yanısıra kronik gastrointestinal sistem kanamalarına bağlı olarak demir yetmezliği anemisi, atonik ince barsakta çoğalan bakterilerin neden olduğu B12 ve folik asit eksikliğine bağlı anemilere de rastlanabilir. Tablo 5'de sistemik sklerozlu hastalarda görülen otoantikorlar verilmiştir.  ---------------------------------------------------------------------------------  Tablo 5. Sistemik sklerozdaki otoantikorlar  ----------------------------------------------------------------------------------  **Antikor                                    Sıklığı %**  ANA                                        >90  Anti Scl 70 (Topoizomeraz I)      < 40 ( Diffüz kutanöz SS)  Anti sentromer Ab                    70-80 ( Sınırlı kutanöz SS)  RNA polimeraz III                      28 ( Diffüz kutanöz SS)  Mitokondrial M2                                    25 ( CREST)  Romatoid faktör                                   25  -----------------------------------------------------------------------------------------------    Son zamanlarda skleroderma spesifik otoantikorlar içinde, fibrillin-1 otoantikoru tarif edilmiştir. Fibrillin-1, bağ dokusu mikrofibrillerin major yapısal glikoproteinidir. Anti-fibrilin-1 antikoru Japon ve Hindlilerde daha yüksek sıklıkla bulunur,  beyazlarda bulunma oranı daha düşüktür.    **Ayırıcı tanı** Sistemik sklerozun tanısı klinik bulgulara dayanılarak  yapılır. Laboratuvar bulgular tanıyı destekler. Tanı için deri biyopsisi gerekli değildir. American College of Rheumatology (ACR) tarafından, skleroderma için klasifikasyon kriterleri geliştirilmiştir (Tablo 6 ).              --------------------------------------------------------------------------------------------              Tablo 6 : ACR’ın skleroderma klasifikasyon kriterleri              --------------------------------------------------------------------------------------------              Major kriterler :  Metakarpofalanjgial veya metatarsofalangeal eklemlerin proksimalindeki derideki skleroderma              Minör kriterler                          Sklerodaktili                          Dijital ülserler                          Bibasiler pulmoner fibrozus              ---------------------------------------------------------------------------------------------    Ayırıcı tanıya giren hastalıklar Tablo 7 ‘de verilmiştir.    ---------------------------------------------------------------              Tablo 7 : Sistemik sklerozda ayırıcı tanı              ---------------------------------------------------------------              1- Raynaud fenomeni ile birlikte giden hastalıklar              2- Ciltte sertleşme ile birlikte olan hastalıklar                          El ve parmakları tutanlar  -          Mikst tip konnektif doku hastalığı  -          Diabetik parmak sklerozu  -          Vinil klorür hastalığı  -          Bleomisine bağlı skleroderma  -          Primer amiloidoz  -          Mikoides fungoides  -          Erişkin çöliak hastalığı  -          Kronik refleks sempatik distrofi  El ve parmakları tutmayanlar  -          Skleromiksödem  -          Eozinofilik fassitis  -          Eozinofil-miyalji sendromu  -          Jeneralize morfea  -          Silikona bağlı skleroderma  -          Primer amiloidoz  -          Karsinoid sendrom    3- Visseral tutulum yapan hastalıklar    -          Primer pulmoner hipertansiyon  -          Primer biliyer siroz  -          İdiopatik interstisyel akciğer fibrozu  -          İnfiltratif kardiomiyopati  -          Kollajen kolit  -------------------------------------------------------------------------  **Prognoz** Hastanın demografik yapısı ve organ/sistem tutulumları, SS' un progno­zunu etkiler. Genel olarak diffüz kutanöz sistemik sklerozun klinik ve serolojik özeliklerine sa­hip hastaların prognozu daha kötüdür. Ayrıca, hasta­lığın başlangıç yaşının 40’ın üzerinde olanlarla erkek cinsin, siyah ırkın ve daha önceden hipertansiyon var­lığının kötü prognoza işaret ettiği vurgulanmıştır. Ciddi cilt tutulumu (Rodnan deri skoru >40 ise), akciğer bulguları (vital kapasite < %55), gastrointestinal yakınmalar ( malabsorbsiyon gibi), kalp bulguları ( aritmi, kalp yetmezliği ), sklerodermik renal kriz bulunan hastalar için 9 yıllık kümülatif survey hızı % 38’dir. Buna karşın hafif organ tutulumu bulunanlarda bu hız % 72’lere çıkar. Teşhisten sonra ilk 10 yıllık yaşam oranı yaklaşık %67' dir. Sınırlı kutanöz SS'lu hastalarda, pulmoner hipertansiyon prognozu etkiler.    **Tedavi** Sistemik skleroz belki de tedavisinde en az başarılı olduğumuz kollajen doku hastalığıdır. Tedavide en yararlı olunan olgular deri bulgularının henüz ödematöz dönemde olduğu, hastalığı ilerlememiş olgulardır.  Bunun yanı sıra en önemli tedavi hedeflerini, akciğer ve böbrek gibi spesifik organ tutulumları oluşturur.    Sistemik skleroz tedavisinde, artmış fibro­genezi inhibe etmeye yönelik tedavi önemlidir; ancak hiçbir ajanın fibrozustan koruyucu etkisi gösterilememiştir. D-penisilamin ve rekombinan insan relaksin’i gibi ajanların etkinliği klinik çalışmalarda gösterilememiştir. Randomize kör bir çalışmada erken diffüz skleroderma vakalarında metotreksat‘ın etkili olduğu belirtilmiştir. Özellikle metotreksat, miyozit ile birlikte olan vakalar ile erken diffüz tip SS’li olgularda kullanılabilir. Mikofenolat mofetil, interstisyel akciğer hastalığı bulunan erken diffüz tip skleroderma hastalarda etkili olabilir. TGF-beta’nın skleroderma patogenezindeki önemi bilinmektedir. TGF-beta’ya yönelik antisitokin tedavilerin etkinliği tartışılmaktadır.    Sistemik sklerozlu hastalarda Raynaud tedavisi, damar endotel hasarının bulunması nedeniyle primer Raynaud tedavisine göre çok daha zordur. Hastalar öncelikle soğuktan korunmalı, nikotin ve ergot alkaloidleri gibi vazokonstriktör ajanlardan ve selektif beta blokerleri kullanmaktan kaçınmalıdır. Raynaud fenomeni tedavisinde, kalsiyum kanal blokürleri, prazosin, oral serotonin antagonisti olan ketanserin, topikal nitrogliserin, pentoksifilin, parenteral PGE1 ve prostosiklin analoğu olan ilioprost (iv) kullanılabilir. Nifedipin vazospastik epizodların sıklığını azaltabilir. Dijital iskemilerde prazosin'in etkinliği gösterilmiştir. Parmak uçlarındaki iskemik ülserasyonlarda, prostasiklin' in intravenöz infüzyonlarının yararlı ol­duğu bildirilmiştir. Bosentan ile ilgili olarak, yeni digital ülserlerin gelişimini azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Sildenafil de tedavide kullanılabilir. Dirençli olgularda, sempatik ganglion blokajı ve bu uygulamadan başarı elde edilir ise dijital sempatektomi uygulanabilir.    KaIp yetmezliği, aritmi ve perikardit tedavisi kla­sik yöntemlerle yapılır. Pulmoner arter basıncını monitorize etmek için sağ kalp kataterizas­yonu yapılarak nifedipin ve hidralazin gibi vazodilatör ajanlarla pulmoner vasküler resistans azaltılıp eksersiz toleransı artırılabilir. Pulmoner arter hipertansiyonu olan hastalarda, sürekli iv epoprostenol ve sc veya iv treprostinil tedavisi önerilmektedir. İliprost inhalasyonlarının da etkinliği gösterilmiştir. Endotelin-1’in; vazokonstrüksiyon, hücre proliferasyonu ve fibrozus yapıcı özellikleri gösterilmiştir. Bosentan, oral ET-1 reseptör antagonisti olup pulmoner HT da kullanılabilir.    Bronkoalveolar lavaj incelemelerinde ve yüksek rezolüsyonlu akciğer tomografilerinde aktif alveolit tesbit edilen vakalarda 1 mg/kg dozlarda kortikosteroid ve siklofosfamid pulse tedavi verilebilir. Sistemik sklerozda kortikosteroid tedavisi endikasyonları alveolit dışında sınırlıdır. Ödemli dönemde ve ağır disfajilerinin tedavisinde düşük doz ( 5-15 mg/gün ), miyozit birlikteliğinde ise daha yüksek dozlarda kullanılır.    Hipertansiyon ve böbrek yetmezliği tabloları ani olarak ortaya çıkıp tedaviye dirençli olabilir. Malign hipertansiyon ve mikroanjiopatik hemolitik anemi, sklerodermik renal kriz olarak tanımlanır. Anjiotensing konverting enzim inhibitörleri ile skleroderma renal krizin hipertansiyonu kontrol edilebilir. Böbrek yetmezliği ile sonuçlanan sklerodermik renal krizde de ACE ile antihipertansif tedaviye devam edilmelidir; aylar sonra dahi dializden kurtulan hastalar vardır.  Sistemik sklerozlu bir hastanın mutlak değeri ne olursa olsun sistolik kan basıncı 30 mmHg’nın, diastolik kan basıncı 15 mmHg ‘nın üzerine çıkacak olur ise ve kreatin klirensi 60 ml/dakikanın altına düşecek olursa antihipertansif ilaca başlanmalıdır.    Artrit ve artralji gibi iskelet-kas sistem kompli­kasyonları nonsteroid antiinflama­tuvar ilaçlara iyi cevap verir. Metoklopramid, özofagus dismotilitesini azaltır. Reflü özofajit antiasit ve H2 reseptör blokürleri veya proton pompa inhibitörleri ile tedavi edilebilir. Fermentasyon ishalleri ise geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine cevap verir.    Kalsinoz tedavisi oldukça dirençlidir. Gerektiğinde cerrahi uygulamaların yanı sıra, kolşisin veya düşük doz warfarin denenebilir.      **Lokalize Skleroderma**    Lokalize skleroderma, sistemik sklerozun tipik se­rolojik ve iç organ tutulumu bulunmaksızın lineer ve­ya lokal cilt tutulumu ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Lokalize skleroderma, primer ola­rak genç adültlerle çocukları tutar ve bayanlarda da­ha sık rastlanır.    **Morphea**  Morphea, gövde, ekstremite veya yüzde birkaç santimetre boyutlarında lokalize cilt kalınlaş­ması ile karakterizedir; vücudun uç kısımları genellikle korunur. Hastalık deride eritematöz ve­ya menekşe renk değişikliği ile başlar ve daha sonra sklerotik hal alır. Sistemik sklerozdan histopatolojik ayrımının yapılması mümkün değildir. Lezyonlar multipl olabilir, ancak genellikle progresyon göstermeden 3-5 yılda geriler. Hastalıkta SS' da rastlanan hiçbir sistemik bulgu ve semptom bulunmaz.    Jeneralize morfeada sklerotik deri lezyonları daha fazla sayıda ve daha geniş alana yayılmıştır. Ancak, sistemik sklerozdan farklı olarak el bileği distalindeki deri tutulmaz. Ağır olgularda, kontraktürler, ekstremitelerde fonksiyon  bozuklukları ve ülserler gelişebilir.    **Lineer Skleroderma** Lineer skleroderma, yüzde veya bir tek ekstremite üzerinde sklerotik band ve hi­perpigmentasyon ile karakterize nadir rastlanan bir hastalıktır. Çocuklarda ve genç adültler­de daha sıklıkla görülür. Hastalığın başlangıcında, asemptomatik eritem plakları gözlenir ve hızla cildin derin dokularına yayılan indurasyon ve kalınlaşma tesbit edilir. Altta yatan subkutanöz yağ dokusunun düzensiz atrofisi tipiktir. Çocuklarda yüz tutulumu (coup de sabre) asimetrik bir büyüme ve yüzde şekil bozuklukları ile birliktedir. Laboratuvar bulguları olarak, periferik eozinofili ve poliklonal hipergam­maglobulinemi görülebilir. Tutulan deriden alınan biyopsilerin histopatolojik incelemelerinde, der­mis ve subkutanöz alanlarda fibrozus ile lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu tesbit edilir.    **Eozinofilik Fasiitis**    Eozinofilik fasiitis, derin fasianın inflamasyonu ve kalınlaşması ile karakterize skleroderma benzeri bir hastalıktır. Hastalık ekstremitelerde şişlik ve ağrı ile başlar ve ön kol, bacaklar, daha az sıklıkla eller, ayaklar ve gövdede, deri ve subkutanöz dokularda indürasyon oluşur. Hastalarda Raynaud fenomeni ve iç organ tu­tulumu yoktur. Hastalığın erken dönemlerinde, eozinofili, yüksek sedimentasyon hızı ve poliklo­nal hipergammaglobulinemiye rastlanır. Kesin tanı, tutulan bölgelerden derin fasiayı da içine alan epider­misden kasa kadar uzanan biyopsi ile konur. Derin fasia, subkutis ve daha az sıklıkla dermisin sklerozu ve inflamasyonu (eozinofil hücre) tespit edilir.  Küçük doz kortikosteroid ile semptomatik iyilik sağlanır. Tedavi edilmeyen olgularda 2-5 yıl içinde klinik iyileşme görülür. Hastaların % 10’unda aplastik anemi, trombositopeni, lenfoproliferatif hastalık veya lösemi gelişme riski vardır.    **Eozinofilia MiyaIjia Sendromu**    Triptofan alınımını takiben sklerodermaya benzer cilt değişiklikleri, eozinofili, periferik nöropati ve mi­yalji ile karakterize bir hastalıktır. Histopatolojik ola­rak, dermiste kollagen artışı, vaskülit ile dermis, fasia ve perimisial alanlarda inflamatuvar hücre infiltras­yonu vardır. Kortikosteroid tedavisi ile eozinofilinin hızla dü­zelmesine rağmen, semptomlar genellikle kronik seyirlidir.    **Diğer Skleroderma Benzeri Tablolar**    Vinil klorid ve bleomisin kullanımına bağlı sklerodermaya benzer değişiklikler tarif edilmiştir. Parafin veya silikon implantlarına bağlı loka­lize veya jeneralize sklerodermanın gelişebileceği bildirilmiştir. İspanya'da, 1981 yılında sistemik sklero­zun pekçok özelliklerini taşıyan sistemik bir hastalık tarif edilmiş  ve "toxic oil" sendromu ismi verilmiştir. |

|  |
| --- |
| **ÖNERİLEN KAYNAKLAR:**  Basılı Kaynaklar:  **1. KAYNAKLAR**                LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R. Scleroderma ( systemic sclerosis): Classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988: 15:202-205.    Donohoe JH. Scleroderma and the kidney. Kidney Int 1992: 41:462-477.                Steen VD, Lanz JK, Conte C, et al. Therapy for severe interstistial lung disease in systemic sclerosis: A retrospective study. Arthritis Rheumon 1994: 37: 1290-1296.                Needleman BW. Immunologic aspects of scleroderma. Curr Opun Rheumatol 1992: 4: 862-9.                Furie R. Systemic sclerosis ( scleroderma ) and related syndromes. Paget S, et al: Manuel of Rheumatology and outpatient Orthopedic Disorders. Boston, Little, Brown and Company, 1993. P: 234-40.                Boin F, Wigley FM. Understanding, assesing and treating Raynaud’s phenomenon. Curr Opin Rheumatol 2005: 1621632.                Pope JE. Musculoskelatal involvement in scleroderma. Rheumon Dis Clin North Am 2003 : 52:391-405.                Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertansion. N. Eng J Med 2004; 351: 1655-1665. |