

# Sistemik Sklerozda Akciğer Tutulumu ve Tedavi Yaklaşımları

Deniz KÖKSAL\*, Aydın KÖKSAL\*\*, Ümit ÖLMEZ\*\*\*

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı,

\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı,

\*\*\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı İmmünoloji Bölümü, ANKARA

Sistemik skleroz (SS), cilt ve organların progresif fibrozis ve vasküler değişiklikleri ile karakterize, nedeni bilinmeyen kronik bir hastalıktır. Esas patolojik olay, aşırı miktarda yapılan ekstrasellüler matriks proteinlerinin cilt ve diğer organlarda birikmesidir. Patogenezini tam olarak bilinmemekle beraber, immün sistem hücreleri, endotelial hücreler ve fibroblastların birlikte rol oynadığı düşünülmektedir (1).

Hastalığın majör komplikasyonları renal, miyokardiyal ve pulmoner tutulumdur. ACE (Angiotensin-Converting Enzyme) inhibitörlerinin tedavide yaygın olarak kullanıma girmesinden sonra, renal komplikasyonların prognozu daha iyiye giderken akciğer tutulumuna bağlı ölümler ön plana çıkmıştır (2,3). SS'de akciğer tutulumu %60-80 oranında saptanır, postmortem serilerde %70-100 oranında saptandığı bildirilmiştir (1,3).

SS'nin akciğer tutulumu oldukça farklı şekillerde karşımıza çıkmaktadır (4).

1. İnterstisyel akciğer hastalığı
2. Pulmoner vasküler hastalık
3. Bronşiolektazi (kistler)
4. Spontan pnömotoraks
5. Plevral hastalık
6. Aspirasyon pnömonisi

7. Malignite
8. Pnömonyoz (silika)
9. Kalsinosis
10. Diffüz alveoler hemoraji

SS'nin en sık görülen iki pulmoner tutulum şekli, interstisyel akciğer hastalığı ve pulmoner vasküler hastalıktır ve çoğu zaman birarada bulunurlar (1,3,4). İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), uzun süre sessiz kalabilirken, pulmoner hipertansiyon, ölüm sebeplerinin başında gelir (2,4). İzole pulmoner hipertansiyon, daha çok sınırlı cilt tutulumu olan SS'li hastalarda görülürken, interstisyel fibrozis yaygın cilt tutulumu olan hastalarda görülmektedir (2,4,5). Morelli ve arkadaşlarının 52 SS'li hasta üzerinde yaptığı çalışmada, yaygın cilt tutulumu olan hastalarda interstisyel akciğer hastalığı daha sık izlenirken, sınırlı cilt tutulumu olan hastalarda pulmoner hipertansiyon daha sık izlenmiş, ancak pulmoner tutulum ve cilt tutulumu arasında anlamlı istatistiksel ilişki kurulamamıştır (2). Kane ve arkadaşları, sınırlı cilt tutulumu olan hastalarda, antisentromer antikorun pozitif olup, İAH'nin daha az olduğunu bildirmişlerdir (5).

## PULMONER VASKÜLER HASTALIK

Yapılan çalışmalarda SS'li hastaların %35-80'inde pulmoner hipertansiyon bulunduğu bildiril-

miştir. Otopsi ve biyopsi ile yapılan histopatolojik çalışmalarda ise bu oran %65'dir (4). SS'de pulmoner hipertansiyon, primer ya da interstisyel akciğer hastalığına sekonder gelişmektedir. Pulmoner arter basıncındaki hafif yükselmelerin prognoza etkisi bilinmemekle beraber, ciddi yükselmeler sağkalımı kısaltmaktadır (2,4,6). Pulmoner hipertansiyonu olan olguların, tanı anından itibaren 5 yıllık sağkalımı %10'dan az olup mortalite nedenlerinin başında gelmektedir (2,4).

Primer pulmoner hipertansiyon, sıklıkla sınırlı cilt tutulumu olan SS'li hastalarda %10 oranında görülmektedir (1). En sık gözlenen patoloji, izole karbonmonoksit difüzyon kapasitesindeki (DLCO) düşmedir. DLCO'nun %55'in altına düşmesiyle, pulmoner hipertansiyon gelişimi arasında korelasyon saptanmıştır (4). Patogenezi net olarak bilinmemekle beraber, pulmoner hipertansiyon gelişimi ve difüzyon kapasitesinin düşme nedeninin, pulmoner vazospazm olabileceği düşünülmektedir, ancak pulmoner vazospazmın da patogenezi yeterince bilinmemektedir. Endotelial hücrelerde, argininden nitrik oksit sentetaz enzimi ile sentezlenen nitrik oksit (NO), pulmoner vasküler yatağın tonusunu sağlayıcı ve vazodilatasyon yapıcı etkisi vardır. SS ile NO ilişkisi de tam bilinmemekle beraber, endotel hücre hasarına bağlı NO sentetaz ekspresyonunun bozulması sonucu, pulmoner hipertansiyon gelişmiş olabileceği düşünülmektedir (4).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, pulmoner hipertansiyonu olan SS'li hastaların IV verilen adenosin ve substance P'ye yanıtları incelenmiştir. Adenosin,  $\alpha_2$  reseptörler üzerinden direkt vasküler düz kas üzerine etki ederek, substance P, endotelden NO salınımını arttırarak vazodilatasyona neden olmaktadır. Adenosin infüzyonu sonrasında, efektif pulmoner kapiller kan akımının belirgin olarak arttığı, substance P infüzyonu sonrası ise vazodilatasyon olmadığı görülmüş, bunun endotelial hücre disfonksiyonuna bağlı olabileceği düşünülmüş ve ayrıca adenosinin tedavide yer alabileceği belirtilmiştir (6).

Sınırlı cilt tutulumu ve pulmoner hipertansiyonu olan SS'li hastaların %90'ında Raynaud fenomeni mevcuttur.

Sıcak havadan soğuk havaya geçtikçe akciğer hacimleri değişmeksizin DLCO değerlerinin düştüğü gözlenmiştir. Bu pulmoner vasküler yatağın yetersizliğini gösterir ve bu duruma pulmoner Raynaud denir. Kollajen doku hastalığı olmaksızın primer Raynaud'u olanlarda ise DLCO soğuk havalarda artmaktadır (4).

Sekonder pulmoner hipertansiyon, sıklıkla interstisyel fibrozise veya SS'ye bağlı kalp hastalığına sekonder gelişmektedir. İnterstisyel akciğer hastalığı, küçük pulmoner damarlara basarak onları daraltır ve pulmoner kan akımını azaltır. Pulmoner kan akımının azalmasıyla doğru orantılı olarak vital kapasite (VC)'de azalır. VC'nin ve pulmoner vasküler yatağın kanlanmasının azalması, pulmoner vasküler rezistansı arttırarak pulmoner hipertansiyona neden olur. VC %50-80 olan hastaların istirahatteki pulmoner arter basıncı (PAP) normal iken egzersizde artar. VC, %50'nin altına düşmüş ise istirahatte PAP yüksek bulunur (4). Yapılan otopsi çalışmalarında, esas olarak intimal fibrozis ve düz kas hiperplazisi gözlenmiştir. Genelde küçük ve orta damarlar tutulduğu, pulmoner ven ve bronşoler arterlerin etkilenmediği, vasküler değişikliklerin sadece parankimal fibrozisin olduğu yerde sınırlı olmadığı görülmüş ve vasküitle uyumlu histopatolojik bulgu saptanmamıştır (4).

Hastaların 1/3'ü asemptomatiktir. En sık rastlanan semptom progresif dispnedir (4,7). Fizik muayenede juguler venöz a dalgaları, pulmoner lift, sert P2, S4 gallop duyulabilir.

Pulmoner hipertansiyonu erken evrede saptamak oldukça zordur ve buna yönelik çalışmalar devam etmektedir. Sullivan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pulmoner hipertansiyonu olan hastaların %73'ünde akciğer grafisinde patoloji (geniş pulmoner arterler) ve anormal solunum fonksiyon testleri (SFT) saptamışlardır (8). En sık rastlanan SFT anomalisi izole difüzyon kapasitesi düşüklüğüdür. DLCO değeri %43'ün altında ise pulmoner hipertansiyon geliştiği düşünülebilir (4). EKG'de sağ dal bloğu (RBBB), sağ ventrikül hipertrofi, sağ atriyal büyüme kriterleri saptanabilir. Ekokardiografi, pulmoner hipertansiyonu saptamak için en efektif noninvaziv

metottur ama hafif ve geriye dönebilecek pulmoner hipertansiyonu saptayamaz (4).

Endotelin-1, arteriyel tonusu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu arttıran bir maddedir. Pulmoner hipertansiyonu, sınırlı cilt tutulumu olan SS'li hastalarda, serum endotelin-1 değerlerinde yükselme olduğu ve endotelin-1 düzeyinin ölçümü ile pulmoner hipertansiyon gelişiminin erken evrede saptanabileceği bildirilmiştir (9). Stewart ve arkadaşları hem primer hem sekonder pulmoner hipertansiyonu olan SS'li hastalarda, endotelin-1 düzeylerini yüksek bulmuşlardır (10). Morelli ve arkadaşları ise pulmoner hipertansiyonu veya pulmoner fibrozisi olsun olmasın tüm hastalarında, endotelin-1 düzeyini benzer düzeyde ve yüksek bulmuş, ancak kandaki düzeyden ziyade dokuda endotelin konsantrasyonunun daha önemli olduğunu bildirmişlerdir (11).

#### İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI

Yaygın cilt tutulumu olan hastalarda daha sık görüldüğü belirtilmektedir. Hastaların %60-100'ünde saptanmaktadır (1,12). Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ile yapılan çalışmalarda, insidansın %90'ın üzerinde olduğu ve bunların %66'sında akciğer grafisinin normal olduğu gözlenmiştir (14). SS'nin interstisyel tutulumu, histopatolojik olarak idiyopatik pulmoner fibrozise (IPF) benzemektedir, usual interstisyel pnömoni en sık görülen şeklidir, ancak ilginç olarak prognozu, IPF'ye göre çok daha iyidir (1,13,14).

Hastalık inflamatuvar safhadayken çoğu olgunun kliniğinin sessiz olması nedeniyle, daha önceleri sistemik skleroz akciğerinin, primer fibrotik bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Ancak HRCT'de buzlu cam görünümünün saptanması, bronkoalveoler lavaj (BAL) incelemelerinde inflamatuvar hücre popülasyonunun arttığının gösterilmesi, alınan biyopsilerde inflamatuvar hücre infiltrasyonunun görülmesi sonrasında, hastalığın inflamatuvar bir olay sonrası fibrozise gittiği anlaşılmıştır (1). Fibroblast proliferasyonu ve ekstrasellüler matriks proteinlerinin aşırı miktarda depolanması pulmoner fibrozis gelişimine neden olmaktadır. Bu fibrotik olay hastalığın

erken evrelerinde alveol duvarının inflamatuvar reaksiyonuyla başlamaktadır. Alveoler duvar ve boşluk hakkında bize en erken bilgiyi BAL verecektir. BAL, alveolitin tipi ve hastalık aktivitesi hakkında bilgi vermektedir (12).

Yapılan bronkoalveoler lavaj incelemelerinde %50-60 olguda nötrofilik alveolit saptanmıştır. Eozinofillerde de artış olabilmektedir (4). IPF ve SS'deki BAL bulguları karşılaştırıldığında, her ikisinde de hastalık yaygınlığı ile doğru orantılı olarak, nötrofiller artmıştır ancak IPF'de eozinofiller de belirgin olarak artar. IPF'nin daha kötü prognoza sahip olmasının altında yatan nedenin eozinofiller olabileceği düşünülmüştür (14). Wells ve arkadaşları ise BAL bulguları ile lavajın alındığı lobun HRCT bulgularını karşılaştırmış ve tomografide yaygın hastalığı olan olguların BAL'ında daha yüksek nötrofili olduğunu göstermişlerdir, eozinofili ise daha hafif hastalıkta da olabilmektedir (13).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda lenfositik alveolitlerin de oldukça sık görüldüğü bildirilmektedir (15,16). Domagala ve arkadaşları BAL sıvısında lenfosit subgrup incelemişler ve özellikle hastalığın erken evresinde suppressor ve aktive T lenfositlerin arttığını, helper/suppressor T lenfosit oranının azaldığını belirtmişlerdir (16).

Bronkoalveoler lavaj (BAL), hastalık aktivitesi hakkında bilgi vermektedir. BAL'da aktif alveolit (PMN > %5 ve/veya lenfosit > %15) saptanması halinde immünsüpresif tedavi gereklidir. Behr ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, aktif alveoliti olan hastaların tedavi sonrası pulmoner fonksiyonlarının belirgin düzeldiğini göstermişlerdir (12). Radyografik olarak interstisyel tutulum düşünülen ve VC, DLCO veya egzersiz sonrası parsiyel oksijen basıncında düşme saptanan hastalara BAL yapılmasının gerekli olduğunu belirtmektedirler. Aktif alveolit saptanan olgularda, steroid ile sistemik immünsüpresif tedaviye başlanmasını, ciddi olgularda tedaviye siklofosamid eklenmesini, BAL bulguları normal ise SFT ile takip edilip, fonksiyonlarda bozulma olursa BAL yapılmasını ya da doğrudan steroid başlanmasını önermektedirler (12).

Hastalarda en sık gözlenen semptom, egzersizle artan dispne ve kuru öksürüktür. Fizik muayenede her iki akciğer bazalinde velcro raller (inspiriyum sonu duyulan ince raller) duyulur. SS'li hastaların tırnak yatağında kapiller destrüksiyon olması nedeniyle çomaklaşma gözlenmez. İleri evrede kor pulmonale bulguları ortaya çıkabilir.

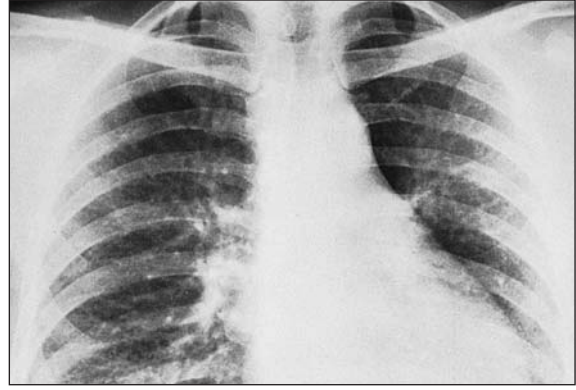
Solunum fonksiyon testlerinde, restriktif tipte solunum yetmezliği izlenir. FEV<sub>1</sub>, FVC, RV, TLC, DLCO değerleri düşüktür. Başlangıçta ölçümler normal olabilir. Hipoksemi ve istirahatte artmış veya egzersizle artan arteriyo-alveoler O<sub>2</sub> gradienti ilk fizyolojik bulgu olabilir (1). Akciğer hacimleriyle orantısız olarak difüzyon daha fazla düşmüş ise, özellikle sınırlı cilt tutulumu olan hastalarda, primer pulmoner hipertansiyon düşünülmalıdır (1).

PA akciğer grafisinde, bibasiller interstisyel infiltratlar, lineer, retiküler, retikülonodüler gölgelenmeler görülür. Bazen daha da yaygın olabilmektedir (Resim 1a, 1b). Akciğer hacimleri azalmıştır. Bal peteği kistleri görülebilir. Pulmoner hipertansiyon da varsa genişlemiş pulmoner arterler izlenir.

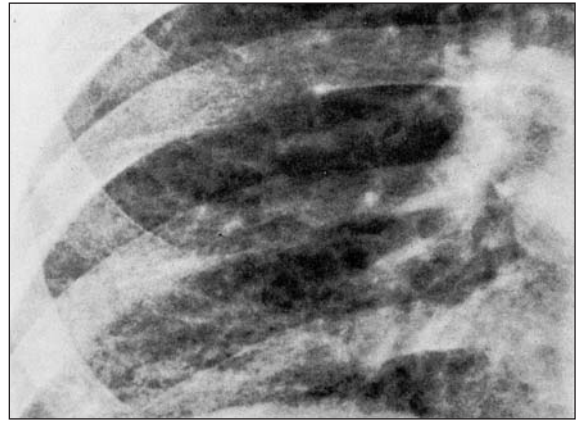
HRCT, interstisyel akciğer hastalığı varlığını akciğer grafisinden daha erken dönemde göstermektedir (1,4,7,17,18). Fibrozisin indirekt bulguları olan traksiyon bronşektazi ve bronşiolektazi olmadığı sürece, buzluca görünümü inflamasyonun güvenilir bir bulgusudur. Bal peteği görünümü ise irreversibl fibrotik hastalığı gösterir (4,19). Postmortem çalışmalarda, en sık gözlenen histopatolojik bulgu bibasal interstisyel fibrozisdir. Alveoler septa, bronşiyal duvar ve interstisyumun fibrozisi, kapillerlerin ve alveoler boşlukların daralmasına neden olur. Subplevral kistik değişiklikler, intimal ve perivasküler fibrozis gözlenir (4). Benzer bulgular HRCT'de tespit edilebilmektedir (Resim 2).

#### DİĞER AKCİĞER TUTULUMLARI

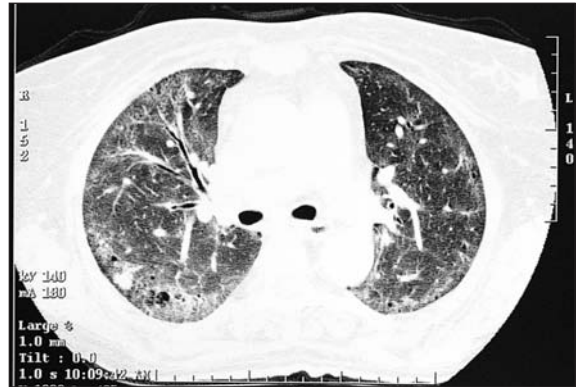
Postmortem yapılan çalışmalarda hastaların %40'ında plevral yapışıklıklar ve fibrozis saptanmıştır. Klinik olarak plevral kalınlaşma ve efüzyon, SS'ye bağlı konstrüktif kardiyomiopati sonucu kalp yetmezliği gelişmediği sürece çok sık



Resim 1a. Sistemik sklerozun akciğer tutulumu. Her iki akciğer parankiminde bazallerde daha belirgin olmak üzere retikülonodüler patern.



Resim 1b. Sağ alt zonun büyütülmüş görünümü.



Resim 2. Sistemik sklerozlu hastaya ait HRCT kesitinde, bibasal interstisyel fibrozis, kistik değişiklikler ve bronkovasküler duvar kalınlaşmaları görülmekte.

değildir. İnterstisyel fibrozis gelişen olgularda beraberinde traksiyon bronşektazi, bronşiolektaziler, hava kistleri oluşabilir ve bunların rüptürü sonucu spontan pnömotorakslar gelişebilir.

SS'li hastalarda, özefageal peristaltizmde azalma ve özefageal dilatasyon oldukça sıktır. Bu durum disfaji, retrosternal yanma, gastroözefageal reflü ve rekürren aspirasyon pnömonisine neden olur. Hatta interstisyel fibrosizin patogeneğinde bu durumun da neden olabileceği düşünülmektedir. Ancak Troshinsky ve arkadaşları 39 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, pulmoner fonksiyon testleri ile özefageal manometri ve 24 saat özefageal pH ölçümleri arasında ilişki kuramamıştır (20).

SS, skar karsinomanın (adenokarsinom) rapor edildiği ilk interstisyel akciğer hastalığıdır (1). SS'nin en çok etkilediği iki organ, cilt (nonmelanoma) ve akciğer kanserlerinin sık görülmekte olduğu bildirilmiştir (21).

İnterstiyel akciğer hastalığı olan SS'li hastalarda mediastinal lenfadenopati (LAP) oldukça sık görülmektedir. Malign LAP'nin ayrımı zor olabilmektedir. Bu durumda İAH olmadan LAP saptanması maligniteyi daha çok destekleyecektir (22).

### TEDAVİ

Pulmoner hipertansiyonun tedavisinde, çok çeşitli vazodilatörler denenmiştir. Vazodilatör tedavi, sistemik vasküler rezistansı düşürerek kardiyak atım hacmini arttırmaktadır. Pulmoner hipertansiyona bağlı daralmış pulmoner vasküler yatak, artan venöz dönüşü karşılayamaz ve tedavi etkisiz olur (4).

Hipoksemiye bağlı pulmoner vasküler rezistansda (PVR) artma sonucu gelişmiş pulmoner hipertansiyonda, oksijen tedavisi ile PVR'da akut düzelme sağlanmıştır (4). PgE<sub>1</sub> ve serotonin reseptör antagonisti olan ketanserin ile yapılmış çalışmalarda pulmoner arter basıncında (PAP) düzelme sağlanamamıştır. Kaptopril etkili bulunmamıştır (4). Nifedipinin, kısa dönem yararlı etkileri gözlenmiş, nifedipinin pulmoner hipertansiyon üzerine akut etkilerini araştıran iki çalışmada, kardiyak kateterizasyon yapılmış ve PVR'da anlamlı akut düşme saptanmıştır. Oral nifedipin bunun devamlılığını sağlamıştır (4).

Devamlı IV epoprostenol (prostasiklin) uygulaması, primer pulmoner hipertansiyonu olan ol-

gularda, düzelme sağlamıştır. Stabil bir prostasiklin analogu olan iloprost, egzersiz toleransını ve New York Heart Association fonksiyonel sınıfını artırmıştır (4). Ancak iloprostun uzun dönemdeki etkilerine yönelik çalışmalar yetersizdir (4,23).

Akciğer transplantasyonu, donör yetersizliği ve SS'nin sistemik bir hastalık olması nedeniyle mümkün olmamaktadır (4).

İnterstiyel akciğer hastalığının, etkili tedavisi henüz bilinmemektedir (23,24). Hastalık IPF'ye benzemekte, inflamatuvar fazla başlayıp fibrotik hastalığa doğru ilerlemekte ve gaz değişiminde progresif bir bozulma olmaktadır (25). Patogeneğinde inflamasyonun varlığının saptanması sonrasında, immünosüpresif ilaçların kullanılabilirliği gündeme gelmiştir (24). Hastalığın aktif alveolit evresinde tanınması ve tedavinin erken başlaması, pulmoner fibrozise gidişi engellemektedir. Pulmoner fibrozis geliştikten sonra tedavi yanıtları düşmektedir. Bu nedenle hasta en erken, özellikle inflamatuvar safhada yakalanarak immünsüpresif ajanlarla tedavi edilmelidir (24,25). Steroidler, D-penisillamin, siklofosfamid en çok kullanılan ve üzerinde çalışılan ilaçlardır.

Kollajen doku hastalığına (KDH) bağlı İAH'nda sadece kortikosteroid tedavi, geçici düzelmeler sağladığı için çok başarılı olmamaktadır (24,25).

D-penisillaminin, akciğer fonksiyonlarını koruduğu, pulmoner tutulumunun progresyonunu engellediği, difüzyonu düzelttiği, ancak FVC'de düzelmeye neden olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (12,24).

KDH'na bağlı İAH, idiyopatik pulmoner fibrozise (IPF) benzemektedir. IPF'de kortikosteroid tedaviye yanıt BAL'daki hücre profiline göre değişmektedir. Lenfositik BAL'da yanıt oldukça iyi iken, granülositik BAL'da tedaviye yanıt azdır. Oral siklofosfamid tedavisi ise BAL granülositlerini baskılayarak, aynı zamanda kliniği de çok iyi düzeltmektedir, tedaviye yanıtta BAL'daki granülosit ya da lenfosit oranının önemi yoktur (25,26).

Siklofosfamidin FVC'yi, pulmoner fonksiyonları düzelttiğini gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur (4).

Steen ve arkadaşlarının, 122 hasta üzerinde yaptığı retrospektif analizde, siklofosfamid tedavisi (50 mg/gün oral en az 6 ay veya 500-750 mg/m<sup>2</sup> aylık IV en az 6 ay) alan hastaların pulmoner fonksiyonlarının, yüksek doz prednizon (>30 mg/gün en az 4 ay, >60 mg/gün en az 2 ay), siklofosfamid dışı immünsüpresif ilaç (azatioprin >50 mg/gün, metotreksat >7.5 mg/hafta, en az 6 ay), D-penisillamin (>250 mg/gün en az 6 ay) tedavi alan hastalara göre daha iyi olduğu gözlenmiş, metotreksat ve azatioprin ile en kötü sonuçlar elde edilmiştir (24).

Orta ve ağır derecede restriktif akciğer hastalığı ve aktif alveoliti olduğu düşünülen 14 hasta üzerinde yapılan çalışmada, günlük oral (~100 mg) siklofosfamid ve düşük doz prednisolon ile 6 aylık tedavi sonrası, FVC değerlerinde anlamlı artış saptanmış ve bu artış 18-24 aya kadar sürmüştür (27). Benzer şekilde, Akesson ve arkadaşlarının 18 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, siklofosfamid (2-2.5 mg/kg) ve steroidin (10-40 mg/gün) pulmoner fonksiyonlar üzerinde belirgin düzelleme sağladığı, özellikle de akut faz reaktanları yüksek saptanan olgularda daha etkili olduğunu saptamışlardır (28). Silver ve arkadaşları, persistan alveoliti olan hastaların pulmoner fonksiyonlarında daha belirgin bozulma olduğunu ve bu hastaların tedavisinde siklofosfamidle birlikte steroid tedavisinin, difüzyon ve VC kaybını azalttığını bildirmişlerdir (26). Yakın zamanda yapılmış bir diğer çalışmada, prednisolona yanıt vermemiş hastaların, günlük oral siklofosfamid tedavisi ile pulmoner fonksiyonlarında daha iyiye gidış gözlenmiştir (12). Wells ve arkadaşları, oral siklofosfamid ve prednisolon tedavi sonrası, HRCT'de özellikle buzlu cam görünümü olarak izlenen interstisyel infiltratlarda azalma izlemişlerdir (29).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, IV pulse siklofosfamidin, oral tedaviye göre kümülatif dozunun düşük olması, tedaviye bağlı toksisite ve morbiditenin az olması nedeniyle daha üstün olduğu görülmüştür. Tedaviden en çok fayda gö-

ren hastalar, HRCT'de buzlu cam paterni olan ve aktif BAL bulguları olan hastalardır. Bu çalışmada da IV siklofosfamid sonrası radyolojik lezyonlarda gerileme saptanmış ve BAL bulguları normale dönmüştür, retiküler lezyonlarda ise değişiklik olmamıştır. Bu tedavinin esas olarak inflamasyonu hedeflediği, fibrotik lezyonlara etki etmediği görülmüştür (25). İmmünsüpresif tedavi için hasta seçiminde BAL bulguları önemlidir, esas olarak hastalığın inflamatuvar komponentine etki ettiği için yüksek inflamatuvar aktivitesi olan hastalarda kullanılmalıdır. Fibrotik komponentin, uzun dönem stabilizasyonu açısından, hastaların uzun süre takibi gereklidir (25). Varai ve arkadaşları ise yaptıkları benzer bir çalışmada, IV siklofosfamid tedavi uyguladıkları 5 hastayı, 48 hafta takip altında tuttuktan sonra hastaların dispnesinde azalma olduğu ancak, FVC, DLCO ve radyolojik bulgularında değişme olmadığını gözlemişlerdir. Bulantı ve kusma oldukça sık iken bir hastada hemorajik sistit gelişmiştir (30).

Kortikosteroidler, aktif alveolit döneminde inflamasyonu baskılamak amaçlı yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Sistemik sklerozun akciğer tutulumunda, siklofosfamidin etki mekanizması bilinmemektedir. Siklofosfamid, doza bağımlı olarak T ve B lenfosit sayı ve fonksiyonlarını baskılar, lenfositler için sitotoksiktir, immünglobulin üretimini azaltır (31). Siklofosfamid tedavisi SS'li hastalarda aktif alveolit tedavisi için ümit verici ise de sağkalıma etkisini araştırmak amaçlı uzun dönem çalışmaları gerekmektedir (4).

Plasmaferez, klorambusil, 5-flurourasil, interferon- $\alpha$  gibi diğer immünomodülatör tedavilerin pulmoner fonksiyonlar üzerine etkisi olmadığını bildiren yayınlar mevcuttur (24,30). Paraamino-benzoik asit, kolşisin, griseofulvin, ekstrakorporal fotoferezle de başarılı sonuçlar alınmamıştır (4).

## KAYNAKLAR

1. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, et al. *Pulmonary Diseases and Disorders*. 3<sup>rd</sup> ed. USA. McGraw-Hill Companies, 1998: 1126-8.

2. Morelli S, Barbieri C, Sgreccia A, et al. Relationship between cutaneous and pulmonary involvement in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 81-5.
3. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283-9.
4. Silver RM. Scleroderma, Clinical problems: The lungs rheumatic disease. *Clinics of North America* 1996; 22: 825-40.
5. Kane GC, Varga J, Conant EF, et al. Lung involvement in systemic sclerosis (scleroderma): Relation to classification based on extent of skin involvement or autoantibody status. *Respir Med* 1996; 90: 223-30.
6. Cailles J, Winter S, M. du Bois R, Evans TW. Defective endothelially mediated pulmonary vasodilation in systemic sclerosis. *Chest* 1998; 114: 178-84.
7. Fraser RS, Päre JAP, Fraser RG, Päre PD. Synopsis of diseases of the chest. 2<sup>nd</sup> ed, USA: WB Saunders Company 1994: 402-5.
8. Sullivan WD, Hurst DJ, Harmon CE, et al. A prospective evaluation emphasizing pulmonary involvement in patient with mixed connective tissue disease. *Medicine* 1984; 63: 92-107.
9. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets-A marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol* 1994; 21: 1838-44.
10. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langlaben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: Marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114: 464-9.
11. Morelli S, Ferri C, Poletti E, et al. Plasma endothelin-1 levels, pulmonary hypertension, and lung fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 1995; 99: 255-60.
12. Behr J, Vogelmeier C, Beinert T, et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 400-6.
13. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: Bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 462-8.
14. Wells AU, Hansell DM, Haslam PL, et al. Bronchoalveolar lavage cellularity: Lone cryptogenic fibrosing alveolitis compared with the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1474-82.
15. Domagala-Kulawik J, Hoser G, Doboszynska A, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: comparison of BALF lymphocyte phenotype and DLCO impairment. *Respir Med* 1998; 92: 1295-301.
16. Domagala-Kulawik J, Hoser G, Kawalec M, et al. Lymphocyte phenotyping in systemic sclerosis: A flow cytometry analysis of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid. *Anal Quant Cytol Histol* 1997; 19: 264-70.
17. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: High resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990; 176: 755-9.
18. Primack SL, Jardin MR, Remy J, Müller NL. High resolution CT of the lung: Pitfalls in the diagnosis of infiltrative lung disease. *AJR* 1996; 167: 413-8.
19. Jardin MR, Giraud F, Remy J, et al. Importance of ground-glass attenuation in chronic diffuse infiltrative lung disease: Pathologic-CT correlation. *Radiology* 1993; 189: 693-8.
20. Troshinsky MB, Kane GC, Varga J, et al. Pulmonary function and gastroesophageal reflux in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 6-10.
21. Rosenthal AK, McLaughlin JK, Gridley G, Nyrén O. Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis. *Cancer* 1995; 76: 910-4.
22. Wechsler RJ, Steiner RM, Spirn PW, et al. The relationship of thoracic lymphadenopathy to pulmonary interstitial disease in diffuse and limited systemic sclerosis. *AJR* 1996; 167: 101-4.
23. Pope JE. Treatment of systemic sclerosis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1996; 22: 893-907.
24. Steen VD, Lanz JK, Conte C, et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1290-6.
25. Schnabel A, Reuter M, Gross WL. Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular disease. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1215-20.
26. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, et al. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 1990; 88: 470-6.
27. Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1993; 20: 838-44.
28. Akesson A, Scheja A, Lundin A, Wollheim FA. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 729-35.
29. Wells AU, Rubens MB, duBois RM, et al. Serial CT in fibrosing alveolitis: Prognostic significance of the initial pattern. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 1159-65.
30. Varai G, Earle L, Jimenez SA, et al. A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J Rheumatol* 1998; 25: 1325-9.

31. Lynch JP, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 395-420.

**Yazışma Adresi:**

Dr. Deniz KÖKSAL  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları ve  
Tüberküloz Anabilim Dalı  
Dikimevi, ANKARA

## TÜBERKÜLOZ ve TORAKS DERGİSİ ABONE FORMU 2001

Derginize 2001 yılı için abone olmak istiyorum. Abone ücretini (10.000.000 TL) Yapı Kredi Bankası Ankara İbn-i Sina Hastanesi Şubesi; Şube Kodu: 726-0 Hesap No: 1000020-8 nolu hesaba yatırdım. Abone formu ve dekontu aşağıdaki adrese gönderiyorum.

Adı : .....  
Soyadı : .....  
İş adresi : .....  
.....  
Ev adresi : .....  
.....  
Tel : .....  
Faks : .....

**Yazışma Adresi**

Prof. Dr. Doğanay ALPER  
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı  
Cebeci - ANKARA  
Tel: (0312) 319 00 27  
Faks: (0312) 319 00 46

**Not: Banka, havale ücreti almayacaktır.**