

Sistemik skleroz etiyopatogenezi

Etiopathogenesis of systemic sclerosis

Süleyman Serdar Koca, Metin Özgen, Ahmet Işık

Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Elazığ

Özet

Skleroderma (sistemik skleroz; SSk), deri ve iç organlarda yaygın fibroza neden olan kronik otoimmün/inflamatuvar bir hastalıktır. Nadir görülmesi ve klinik açıdan heterojen olması nedeniyle, hastalığın patogenezi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak, günümüzde SSk patogenezinin vaskülopati, immün aktivasyon ve fibroz triadı ile karakterize olduğu kabul edilmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar hastalık patogenezi konusunda bilgileri oldukça artırmıştır. Fakat, patojenik sürecin hangi etiyolojik faktörler ile tetiklendiği ve genetik zemin kesinlik kazanmamıştır. Fibrotik sürecin en önemli aktörü olan fibroblastların nasıl aktive olduğu bilinmemekte, aktivitesini nasıl devam ettirdiği ise tam olarak bilinmemektedir. Fibroblastik aktivitenin devamlılığından fibroblastların otonomisi ve apoptoza direnci ile non-fibroblastik hücrelerin fibroblastta dönüşümü sorumlu tutulmaktadır. SSk'da, oluşan fibrotik dokunun tamiri için gerekli hücreler ve proteolitik enzimlerin bölgeye ulaşabilmesini sağlayacak neovaskülarizasyonun (anjiojenez ve vaskülogenezin) yetersiz olduğu gösterilmiştir. Yetersiz neovaskülarizasyonun nedenleri de hala gizemini korumaktadır.

Anahtar sözcükler: Sistemik skleroz, patogenezi, fibroblastik aktivite, neovaskülarizasyon

Summary

Scleroderma (systemic sclerosis; SSc) is a chronic autoimmune/inflammatory disease leading to by widespread fibrosis of the skin and internal organs. The pathogenesis of SSc is not fully known due to its rarity and clinical heterogeneity. However, it is assumed that its pathogenesis is characterized by the triad of vasculopathy, immune activation and fibrosis, nowadays. Our understanding about the pathogenesis is considerably increased by recent studies. However, etiologic factors triggering the pathogenic process and genetic background are not fully determined. Although it is known how fibroblasts, the main actors of fibrogenesis are activated, it is not adequately understood how the fibroblastic activity is persistent. The automacity and resistance to apoptosis of fibroblasts and the transition of non-fibroblastic cells-to-fibroblastic cells are responsible for the persistence of fibroblastic activity. It is demonstrated that neovascularisation (angiogenesis and vasculogenesis) supplying inflammatory cells and proteolytic enzymes required for restoration of fibrotic tissue is failed in SSc. The cause of deficient neovascularisation remains a mystery.

Key words: Systemic sclerosis, pathogenesis, fibroblastic activity, neovascularisation

Skleroderma (sistemik skleroz; SSk), deri ve iç organların yaygın fibrozu ile karakterize kronik otoimmün/inflamatuvar bir hastalıktır.^[1-3] SSk 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.^[4] SSk insidans ve prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde erişkin popu-

lasyonda sırasıyla milyonda 19.3 ve 242 olarak bildirilmiştir.^[5] Edirne bölgesinde yapılan bir çalışmada, ülkemiz için SSk prevalansı milyonda 110 olarak belirlenmiştir.^[6]

Etiyoloji

SSk patogenezi vaskülopati, immün aktivasyon ve fibroz triadından oluşmaktadır.^[1-3] Hastalığın etiyolojisi tam

İletişim / Correspondence:

Doç. Dr. Süleyman Serdar Koca, Firat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı 23119, Elazığ.
e-posta: kocassk@yahoo.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.12.005
Karekod / QR code:



olarak aydınlatılamamasına karşın genetik yatkınlık, çevresel faktörler, enfeksiyonlar ve mikrokimerizm patojenik süreci tetikleyen olası araçlar olarak gösterilmektedir (**Şekil 1**).

Genetik yatkınlık

SSk etiolojisinde genetik faktörlerin rolü yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Birinci derece yakınlarında SSk bulunan bireylerde, SSk gelişme olasılığı artmaktadır. Normal populasyonda SSk gelişme riski %0.026 iken, birinci derece yakınlarında SSk bulunan bireylerde bu risk %2.6 olarak belirlenmiştir.^[7] İkiz çalışmalarında, anti-nükleer antikor (ANA) konkordans oranı yüksek (tek yumurta ve çift yumurta ikizlerinde sırasıyla %90 ve %40), klinik konkordans oranı ise düşük (%4.7) bildirilmiştir.^[8] Bu bulgular, SSk'ya yatkınlık ile ilişkilendirilmiş değişik gen bölgesine yerleşik pekçok polimorfizmlerin (**Tablo 1**).^[9] varlığına karşın, hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin tek başına sorumlu tutulamayacağını göstermektedir.

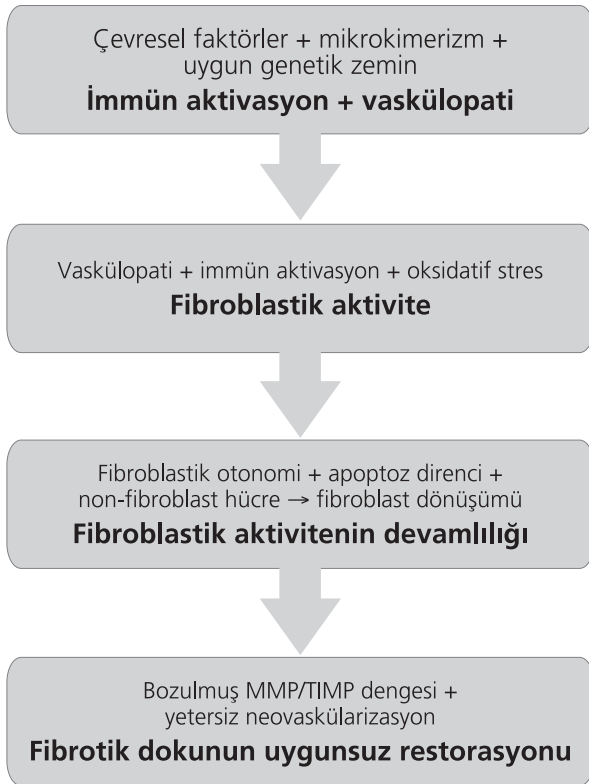
Çevresel faktörler

Silika tozları, vinil klorid, L-triptofan, meme silikon implantları ve organik çözücüler, SSk ile ilişkilendirilen

çevresel faktörlerdir.^[10] Mesleki uğraşlar nedeniyle vinil klorid ile karşılaşan işçilerin çoğunda Raynaud fenomeni (RF) ve SSk'ya özgü deri bulguları gözlenmektedir.^[11] 1980'li yıllarda, İspanya'da kolza yağı kullanımı ile oluşan epidemik toksik yağ sendromu ve ilerleyen yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen L-triptofan kullanımı ile ilişkilendirilen eozinofili-miyalji sendromunun deri bulguları, SSk ile benzerlikler göstermektedir.^[10] Diğer birçok çevresel ve mesleki faktörlerin SSk ile ilişkileri araştırılmasına karşın, bu risk faktörlerinin birçok hastada bulunmayışı SSk etiopatogenezinden tek başına sorumlu tutulamayacaklarını düşündürmektedir.^[10]

Enfeksiyonlar

Çeşitli bakteriyel ve/veya viral enfeksiyöz ajanların (helikobakter pilori, sitomegalovirüs [CMV], parvovirüs B19, Epstein-Barr virüsü [EBV] ve retrovirüsler) SSk etiolojisinde rol alıyor olabileceği bildirilmiştir.^[12] Sağlıklı insanlarda %0.6 sıklığı aşmayan parvovirus B19 varlığı, SSk hastalarında %4 sıklığında belirlenmiş^[13] ve kemik iliği biyopsilerinde ise çok daha yüksek sıklıkta (%57) saptanmıştır.^[14] SSk hastalarında, helikobakter pilori seroprevalansının da yüksek olduğu (%78) gösterilmiştir.^[15] SSk hastala-

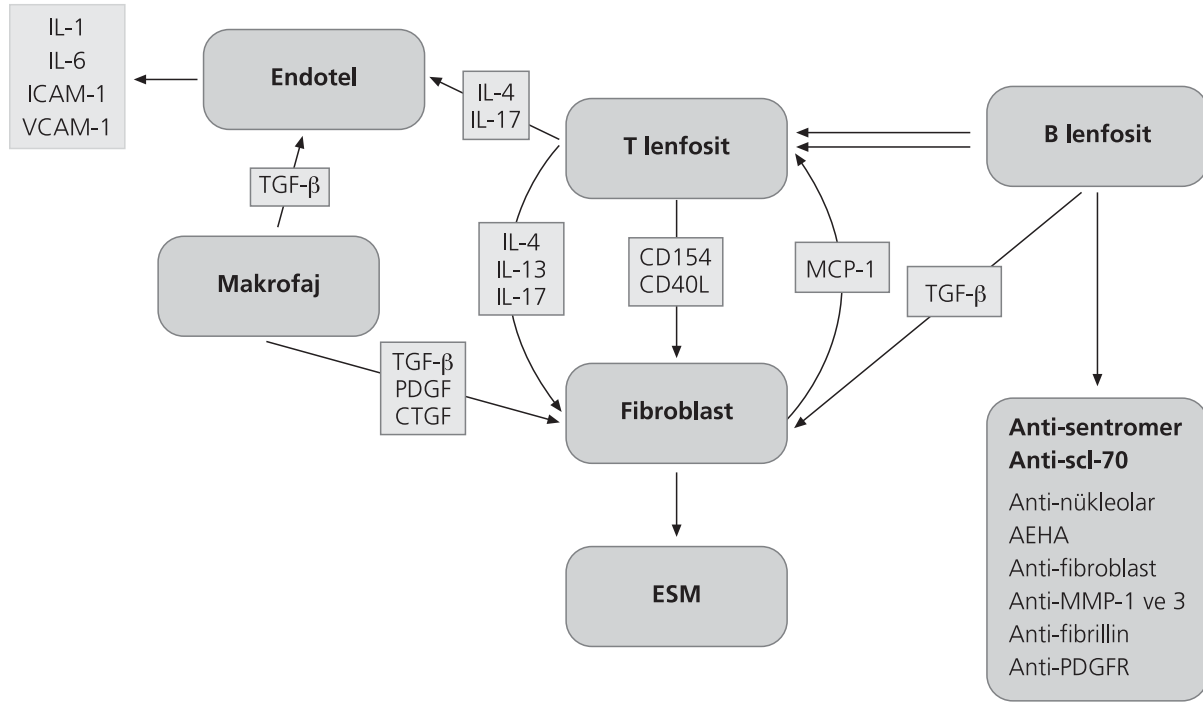


Şekil 1. Sistemik sklerozda patojenik süreç. **MMP:** Matris metalloproteinaz; **TIMP:** Doku metalloproteinaz inhibitörü

Tablo 1. Sistemik skleroza yatkınlık ile ilişkilendirilen gen bölgeleri.^[9]

| İmmün yollar | Vaskülopati |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> HLA STAT4 IRF5 PTPN22 TBX21 FAS (CD95) CD226 CD247 TNFAIP3 TNFSF4 (OX40L) BANK1 BLK IL23 reseptörü FGFR AIF-1 | <ul style="list-style-type: none"> Endoglin SDF1 (CXCL12) HIF1A uPAR KCNA5 VEGF ACE eNOS/iNOS Endotelin-1 ve reseptörü Fibrinojen |
| | Fibroz |
| | <ul style="list-style-type: none"> CTGF Serotonin reseptörü IL-1α ve β MMP |

HLA: İnsan lökosit antijeni; **STAT4:** Signal transducer and activator of transcription 4; **IRF5:** Interferon regulatory factor 5; **PTPN22:** Protein tyrosine phosphatase, non-receptor type 22; **TBX21:** T-box 21; **TNFAIP3:** Tumor necrosis factor alpha induced protein 3; **TNFSF4:** Tumor necrosis factor ligand superfamily member 4; **BANK1:** B cell scaffold protein with ankyrin repeats 1; **BLK:** B lymphocyte kinase; **IL:** Interlökin; **FGFR:** Fibroblast büyüme faktör reseptörü; **AIF-1:** Allograft inflammatory factor-1; **SDF1:** Stromal cell-derived factor-1; **HIF1A:** Hypoxia-inducible factor 1A; **uPAR:** Ürokinaz tip plazminojen aktivatör reseptör; **KCNA5:** Potassium voltage-gated channel shaker subfamily member 5; **VEGF:** Vasküler endotelial büyüme faktörü; **ACE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim; **eNOS:** Endotelial nitrik oksit; **iNOS:** İndüklenebilen nitrik oksit; **CTGF:** Kollajen doku büyüme faktörü; **MMP:** Matris metalloproteinaz



Şekil 2. Sistemik skleroz patogenezinde inflamatuvar hücrelerin rolleri (28 numaralı kaynaktan uyarlanmıştır). **IL:** Interlökin; **ICAM:** Interselüler adezyon molekülü; **VCAM:** Vasküler hücre adezyon molekülü; **TGF-β:** Transforme edici büyüme faktörü; **PDGF:** Trombosit kaynaklı büyüme faktörü; **CTGF:** Kollajen dokü büyüme faktörü; **ESM:** Ekstraselüler matriks; **MMP:** Matriks metalloproteinaz; **AEHA:** Anti-endotelial hücre antikor; **PDGFR:** PDGF reseptörü

rında, CMV spesifik antikorların artmış olduğu ve bu virusun deney hayvanlarında SSk vaskülopatisine benzer vasküler lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir.^[16] Anti-Scl-70 antikorunun CMV proteinleri ile çapraz reaksiyonu,^[17] CMV'nin moleküler benzerlik ile SSk'yı tetiklediğini düşündürmektedir. Bazı SSk hastalarında CMV protein epitopları olan UL83 ve UL94'e karşı antikorların varlığı,^[18,19] anti-UL94 antikorunun fibroblastları aktive ettiği ve endotelial hücre apoptozunu uyardığı^[20,21] gösterilmiştir.

Enfeksiyöz ajanlar, moleküler benzerlik ve/veya konağın özantijenlerine ve endotelial hücelere karşı immün reaksiyonlarını uyararak, SSk etiopatogenezinde katkı yapıyor olabilir.^[12]

Mikrokimerizm

SSk hastalarının kanları ve deri lezyonlarında, fetal orjinli mikrokimerik hücrelerin artmış olduğu gözlenmiştir.^[22,23] SSk, kadınlarda erkeklerden yaklaşık 8 kat daha sık görülmekte ve çoğu hastada doğurganlık çağı sonrasında başlamaktadır.^[4] Allojenik transplantasyonların komplikasyonlardan olan *graft-versus-host* hastalığı ile SSk arasında histolojik, patojenik ve klinik benzerlikler olması, SSk etiopatogenezinde mikrokimerizmin rol alıyor olabileceğini düşündürmektedir.^[22] Ancak, sağlıklı bireylerde bile mikrokimerik hücrelerin saptanması, bazı hastalarda mikrokime-

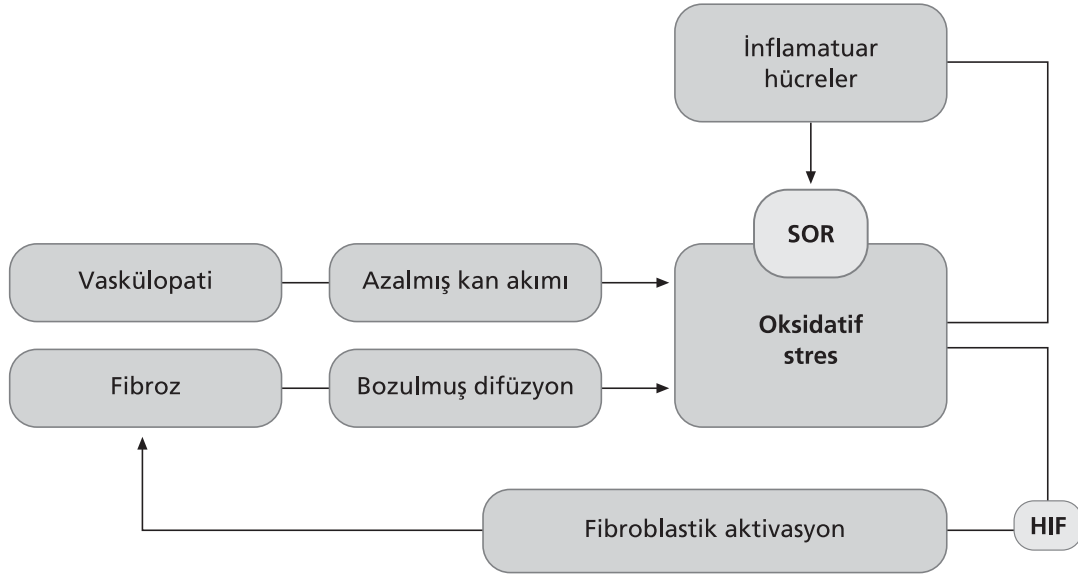
rik hücrelerin bulunmayışı, hastalığın başlangıcından önce hiç gebeliği olmayan kadın hastaların varlığı ve erkeklerde de hastalığın görülmesi, mikrokimerizmin SSk etiopatogenezindeki rolü açısından soru işaretleri taşımaktadır.^[22]

Patogenez

SSk patogenezi oldukça karmaşıktır ve patogenezdaki birçok basamakta hala tam olarak aydınlatılmamış konular bulunmaktadır. Günümüzde vaskülopati, immün aktivasyon, oksidatif stres ve devamında artmış fibroblastik aktivasyon, SSk patogenezinin temel basamakları olarak kabul edilmektedir (Şekil 1). Genetik zemin ile uyumlu olarak, çeşitli kimyasallar, enfeksiyonlar ve mikrokimerizm gibi etiyojik faktörlerin herhangi biri veya birden fazlası patojenik sürecin basamaklarından vaskülopati, immün aktivasyon ve oksidatif stresten herhangi biri veya birden fazlasını tetikleyebilmektedir (Şekil 1).

Vaskülopati

Vaskülopati ile ilişkili RF ve kapilleroskopik anormallikler, SSk'nın öncül bulgularındandır ve prelinik dönemde bile saptanabilmektedir. RF yanında telanjiektazi, dijital ülser, pulmoner hipertansiyon ve renal kriz SSk'da vaskülopati varlığının klinik kanıtlarıdır. Vaskülopati, endotelial hücre aktivasyonu sonucu üretilen sitokinler ve adezyon



Şekil 3. Sistemik skleroz patogenezinde oksidatif stresin rolü. **SOR:** Serbest oksijen radikalleri; **HIF:** Hypoxia-inducible factor

molekülleri aracılığı ile inflammatuar hücrelerin adezyonuna ve migrasyonuna neden olmaktadır (**Şekil 2**).^[24,25] Ek olarak, epizodik vazospazmlar ve ilerleyen evrelerde ortaya çıkan fibrointimal proliferasyon dokularda iskemi-hipoksiye neden olarak doku hasarına katkı yapmaktadır (**Şekil 3**).^[24,25] Böylece, vaskülopati immün aktivasyon ve fibrotik süreçte doğrudan veya dolaylı önemli görevler üstlenmektedir (**Şekil 2 ve 3**).

İmmün aktivasyon

İmmün aktivasyon kanıtları, vaskülopatide olduğu gibi, deri fibrozu oluşmadan önce gösterilebilmektedir.^[26,27] SSk hastalarının deri lezyonlarının histopatolojik incelenmesinde T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve daha az oranda B lenfosit infiltrasyonları saptanmıştır.^[27,28]

SSk'da interlökin (IL)-4, transforme edici büyüme faktörü-beta (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 ile fibroblastlara bağlanarak doğrudan veya IL-4 ve TGF- β gibi profibrotik sitokinler aracılığı ile dolaylı olarak fibroblastik aktivasyona (**Şekil 2**) ve sonuçta ekstraselüler matris (ESM) yapıtaşlarının sentezinde artışa neden olur.^[27,28] IL-17, endotelial hücrelerden interselüler hücre adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyon moleküllerinin üretimini artırarak, inflammatuar hücre infiltrasyonuna katkı sağlamaktadır.^[27,28]

SSk'da, doğal ve edinsel hücrel immünite yanında, humoral immün aktivasyon kanıtları da bulunmaktadır.

SSk'da B lenfosit homeostazında değişiklik, poliklonal hiperaktivasyon, duyarlı B lenfositlerde artış ve hafıza B lenfositlerde azalma olduğu gösterilmiştir.^[28,29] SSk'da hastalığa özgü otoantikorların saptanması (**Tablo 2**), otoantikor tipi ile hastalık fenotipleri arasındaki ilişki ve hiperpergamaglobulinemi, B lenfositlerin SSk patogenezindeki rolüne işaret etmektedir.^[28-30] B lenfositler, otoantikora ek olarak TGF- β üretimi^[29] ile de patojenik sürece katkı yapmaktadır (**Şekil 2**).

Tablo 2. Sistemik skleroza özgü otoantikorlar.

| Anti-nükleer antikorlar |
|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Anti-Scl-70 (topoizomerez-I) • Anti-sentromer |
| Anti-nükleolar antikorlar |
| <ul style="list-style-type: none"> • Anti-U3-RNP (fibrilların) • Anti-Th/To (küçük nükleer RNP) • Anti-PM/Scl • Anti-RNA polimeraz I ve III |
| Patojenik olduğu varsayılan antikorlar |
| <ul style="list-style-type: none"> • AEHA • Anti-fibroblast • Anti-MMP 1 ve 3 • Anti-fibrillin • Anti-PDGFR |

RNP: Ribonükleoprotein; **PM/Scl:** Polimiyozit/sistemik skleroz; **RNA:** Ribonükleik asit; **AEHA:** Anti-endothelial hücre antikor; **MMP:** Matris metalloproteinaz; **PDGFR:** Trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü

Oksidatif stres

SSk'da, intermittan vazospazm ve ilerleyen dönemde neointimal proliferasyon ile karakterize vaskülopati ve ESM ekspansiyonu (fibroz), doku iskemisi-hipoksisine yol açar. SSk'da, sentetik prostasiklin analogu tedavisi ile doku perfüzyon kusuru düzeltilindiğinde, anti-oksidan aktivitenin arttığı gösterilmiştir.^[31] Ek olarak, immün aktivasyon da inflammatuar hücrelerden üretilen serbest oksijen radikalleri (SOR) ve sitokinler ile oksidatif strese katkı sağlar.^[32] SSk hastalarında askorbik asit, α -tokoferol (vitamin E), selenyum gibi anti-oksidanların azalması ve/veya malondialdehit, F₂ izoprostanlar, SOR gibi oksidanların artması ile karakterize oksidatif stres kanıtları gösterilmiştir.^[31-36] Oksidatif stres doğrudan ESM yapı elemanlarının üretimini artırabildiği^[37] gibi, sitokinleri artırarak^[32,38] ve otoantikör üretimini indükleyerek^[39] immün aktivasyonu da artırabilir (**Şekil 3**).

Fibroblastik aktivite

Aktive olmuş fibroblastlar (miyofibroblastlar), ESM üretimi ile fibrotik sürecin en önemli aktörüdür. SSk deri biyopsilerinde, miyofibroblastların artmış olduğu ve doku miyofibroblast yoğunluğunun Rodnan deri skoru ile korele olduğu bilinmektedir. SSk'da fibroblastların aktivasyonundan hipoksi, endotelial hücreler (endotelin-1 [ET-1] üretimi ile) ve inflammatuar hücreler (doğrudan ve sitokinler ve TGF- β gibi büyüme faktörlerinin üretimi ile dolaylı olarak) sorumlu tutulmaktadır.^[37]

Fibroblastik aktivitenin temel indükleyici faktörlerinden birisi olan TGF- β , fibroblastlardan, *in vivo* ve *in vitro* olarak, kollajen gibi ESM yapıtaşlarının üretimini artırmaktadır.^[40] Aktive fibroblastlar, 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.^[27] Böylece, fibroblastlar bir kez aktive olduktan sonra otokrin özellik kazanmakta (**Şekil 4**) ve aktivasyon için inflammatuar hücre uyarımına gereksinimleri kalmamaktadır.^[27] İlerleyen dönemlerde, fibroblastik aktivite devam etmesine karşın, fibrotik dokuda inflammatuar hücrelerin azaldığı gösterilmiştir.^[26] Fibroblastik aktivitenin devamlılığı, fibroblastların apoptoza direnci ve/veya non-fibroblastik hücrelerin fibroblastlara dönüşümü ile sağlanabilir.

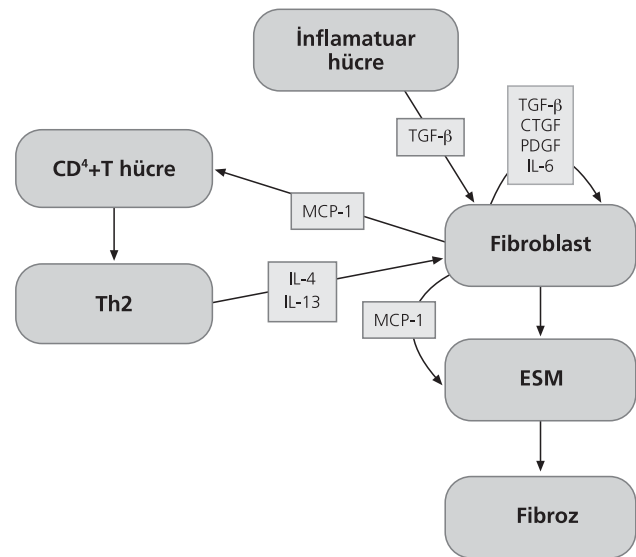
Bcl-2 ailesi transkripsiyon faktörleri, oldukça kompleks düzenleyici mekanizmalara sahip olan apoptozun önemli inhibitör düzenleyicileridir. SSk hastalarında, dermal fibroblastların apoptoza dirençli oldukları gösterilmiş ve bu durum artmış bcl-2 ekspresyonu ile ilişkilendirilmiştir.^[41]

SSk dermal fibroblastlarının farklı morfolojik karakterleri, fibroblastların farklı serilerden proliferere olabileceği konusunda kuşku uyandırmıştır.^[42] Endotelial hücreler, perisitler, adipositler ve epitelyal hücreler miyofibroblastların kaynağı olabilir.^[42] Endotelial hücrelerin fibroblastik hücrelere dönüşümünden ET-1, kronik inflammatuar yanıt ve oksidatif stres sorumlu tutulabilir.^[43-46] Endotel kaynaklı ET-1'in, endotelial-mezenkimal hücre dönüşümü ile kardiyak fibroza neden olduğu gösterilmiştir.^[43] Endotelial hücre kültürlerine fibroblast büyüme faktörü-1^[44] veya TNF- α ve IL-1 β gibi proinflammatuar sitokinler eklendiğinde,^[45] endotelial hücrelerin miyofibroblastik hücrelere dönüştüğü bildirilmiştir. Bir oksidan olan homosisteinin de endotelial-miyofibroblastik hücre dönüşümünü tetiklediği gösterilmiştir.^[46]

Wnt/ β -katenin sinyal yolağı çeşitli hücrelerin proliferasyonu, differensiyasyonu, sağ kalımı ve adezyonunu düzenleyen intraselüler sinyal yolağıdır ve çeşitli fibrotik hastalıklarda aktivitesinin arttığı gösterilmiştir.^[47] SSk'da, fibroblastların proliferasyonu ve otonomisinde ve hatta non-fibroblastik hücrelerin fibroblastlara dönüşümünde katkılarının olması olasıdır.^[47]

Fibrotik dokunun restorasyonunda yetersizlik

ESM elemanlarının yapımı ve yıkımı dinamik bir denge halinde olup, bu dengenin yapım lehine bozulması fibroz ile sonuçlanmaktadır.^[48,49] ESM degradasyonu matriks



Şekil 4. Sistemik skleroz patogenezinde fibroblastların otokrin ve parakrin fonksiyonları (28 numaralı kaynaktan uyarılmıştır). **IL:** İnterlökin; **MCP:** Monosit kemoatraktan proetin; **TGF:** Transforme edici büyüme faktörü; **CTGF:** Kollajen doku büyüme faktörü; **PDGF:** Trombosit kaynaklı büyüme faktörü; **ESM:** Ekstraselüler matriks

metalloproteinaz (MMP)'lar ile sağlanmaktayken, doku MMP inhibitörleri (*tissue inhibitor of metalloproteinase* [TIMP]) bu dengeyi fibrogenez lehine kaydırmaktadır.^[47,48] SSK'da 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.^[48,49]

Fibrotik dokunun degradasyonu ve restorasyonu için gerekli olan hücreler ve proteolitik enzimlerin, kan damarları aracılığı ile fibrotik bölgeye gelmesi gerekmektedir. Bu durum ise yeni damar oluşumu (neovaskülarizasyon) ile gerçekleşebilir. Ancak, SSK'da yeni damar oluşumu yetersiz veya kaotiktir.^[24]

Neovaskülarizasyon, anjiogenik uyarı ile endotelial hücrelerin aktivasyon ve proliferasyonu sonucunda başlar. Aktive olmuş endotelden adezyon molekülleri, sitokinler ve anjiogenik araçların üretimi yanında MMP üretimi de artar. MMP'ler vasküler bazal membranı hasarlar, vasküler permabilitiyi artırır ve endotelial hücrelerin migrasyonuna olanak sağlar. Lokal (anjiogenez) veya kemik iliği kaynaklı (vaskülogenez) endotel hücrelerin bölgeye göçü sonrası, tüp oluşumunda kullanılmak üzere ESM üretimi artar. Oluşan tüp ise perisitler tarafından stabilize edilir. SSK'daki yetersiz neovaskülarizasyonun nedeninin ortaya konulması için neovaskülarizasyonun bu basamakları tek tek incelenmiş ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.^[24]

SSK'da, dokuda fibroz sonrası oluşan hipoksi/iskeminin pro-anjiogeniklerin üretimini artırdığı bilinmektedir ve SSK'da pro-anjiogeniklerin üretiminde artış belirlenmiştir.^[24] Ancak, neovaskülarizasyon için pro-anjiogenik/anjiostatik faktörler arasındaki dengenin pro-anjiogenikler lehine olması gerekmektedir. SSK'da hipoksi, oksidatif stres ve kronik inflamasyon gibi güçlü uyarıların varlığına karşın yetersiz neovaskülarizasyonun bir nedeni, anjiostatiklerin pro-anjiogenik faktörlerden daha fazla üretilmesi olabilir.^[24,50] Pro-anjiogenik uyarılara endotelial hücrelerin yeterli yanıt vermemesi ise diğer bir olasılıktır. Bu amaçla yapılan çalışmalarda, çelişkili bir şekilde, SSK'da endotelial öncül hücrelerin azaldığı^[51,52] ve arttığı^[53,54] bildirilmiştir. Bölgeye göç eden endotelial öncül hücrelerin, anjiogenik/vaskülogenez potansiyellerinde yetersizlik^[54,55] başka bir olasılıktır. Bu öncül hücrelerin, fibroblastik hücrelere dönüşebileceği^[43-46] de unutulmamalıdır. Neovaskülarizasyonun son aşamasında, tüp oluşumunda kullanılmak üzere üretimi artmış ESM'nin şekillendirilmesinde kullanılacak proteolitik enzimlerin yetersizliği de bildirilmiştir.^[56] SSK'da fibrotik dokunun restorasyonu için başlatılan neovaskülarizasyon, sonuçta endotelial hücrenin aktivasyonu, proliferasyonu ve endotelial hücrenin fibroblastik hücreye dönüşümü ve ESM üretimindeki artış ile patojenik sürece katkı yapıyor olabilir.

Sonuç

SSK nadir görülen, klinik olarak heterojen, deri ve iç organların yaygın fibrozu ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır.^[1-3] Nadir görülmesi ve klinik olarak heterojen olması nedeniyle, patogenezin tam olarak aydınlatılması ve bu amaçla yapılan çalışmaların standardizasyonu oldukça zordur. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile hastalığın patogenezine ilişkin bilgilerimiz oldukça artmıştır.

Günümüzde, SSK patojenik sürecinin vaskülopati, immün aktivasyon ve fibroz triadından oluştuğu kabul edilmektedir. Patojenik sürecin nasıl tetiklendiği, fibroblastik aktivitenin devamlılığı ve yetersiz neovaskülarizasyonun nedenleri hala gizemini sürdürmektedir. SSK fibroblastlarının otonomisi ve apoptoza direnci ile non-fibroblastik hücrelerin fibroblastta dönüşümü, fibroblastik aktivitenin devamlılığını sağlıyor olabilir. Bu doğrultuda yapılacak çalışmalara gereksinim vardır. Diğer bir hedef de yetersiz neovaskülarizasyonun nedenlerinin aydınlatılması olmalıdır.

Kaynaklar

1. Krieg T, Meurer M. Systemic scleroderma. Clinical and pathophysiologic aspects. J Am Acad Dermatol 1988;18:457-81.
2. Denton CP, Black CM. Scleroderma--clinical and pathological advances. Best Pract Res Clin Rheumatol 2004;18:271-90.
3. Varga J. Systemic sclerosis: an update. Bull NYU Hosp Jt Dis 2008;66:198-202.
4. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. Rheum Dis Clin North Am 1996;22:751-64.
5. 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;48:2246-55.
6. Cakır N, Pamuk ON, Derviş E, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. Rheumatol Int 2012;32:895-908.
7. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. Arthritis Rheum 2001;44:1359-62.
8. 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;48:1956-63.
9. Romano E, Manetti M, Guiducci S, Ceccarelli C, Allanore Y, Matucci-Cerinic M. The genetics of systemic sclerosis: an update. Clin Exp Rheumatol 2011;29(2 Suppl 65):S75-86.
10. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. Curr Opin Rheumatol 2000;12:520-6.
11. 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.
12. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. Autoimmun Rev 2008;8:36-40.

13. Ferri C, Longombardo G, Azzi A, Zakrzewska K. Parvovirus B19 and systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:267-8.
14. Ferri C, Zakrzewska K, Longombardo G, et al. Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:718-20.
15. Kalabay L, Fekete B, Cziráj 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;7:250-6.
16. Pandey JP, LeRoy EC. Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis Rheum* 1998;41:10-5.
17. Muryoi T, Kasturi KN, Kafina MJ, et al. Antitopoisomerase I monoclonal autoantibodies from scleroderma patients and tight skin mouse interact with similar epitopes. *J Exp Med* 1992;175:1103-9.
18. Namboodiri AM, Rocca KM, Kuwana M, Pandey JP. Antibodies to human cytomegalovirus protein UL83 in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:176-8.
19. Namboodiri AM, Rocca KM, Pandey JP. IgG antibodies to human cytomegalovirus late protein UL94 in patients with systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2004;37:241-4.
20. Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D, et al. Antibodies against human cytomegalovirus in the pathogenesis of systemic sclerosis: a gene array approach. *PLoS Med* 2006;3(1):e2. doi:10.1371/journal.pmed.0030002.
21. Lunardi C, Bason C, Navone R, et al. Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nat Med* 2000;6:1183-6.
22. Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:86-90.
23. 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;338:1186-91.
24. Lambova SN, Müller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis - an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvasc Res* 2010;80:534-9.
25. LeRoy EC. Systemic sclerosis. A vascular perspective. *Rheum Dis Clin North Am* 1996;22:675-94.
26. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992;166:255-63.
27. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME. The immunobiology of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2008;38:132-60.
28. Sakkas LI, Chikanza IC, Platsoucas CD. Mechanisms of Disease: the role of immune cells in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2:679-85. 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;50:1918-27.
29. Bosello S, De Luca G, Tulusso B, et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev* 2011;10:624-30.
30. Grassegger A, Pohla-Gubo G, Frauscher M, Hintner H. Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis. *Wien Med Wochenschr* 2008;158:19-28.
31. Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y, Livshitz V, et al. Antioxidant status after iloprost treatment in patients with Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2007;26:1517-21.
32. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Pomponio G, Santillo M, Avvedimento EV. Oxidative stress and the pathogenesis of scleroderma: the Murrell's hypothesis revisited. *Semin Immunopathol* 2008;30:329-37.
33. Herrick AL, Rieley F, Schofield D, Hollis S, Braganza JM, Jayson MI. Micronutrient antioxidant status in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994;21:1477-83.
34. Lundberg AC, Akesson A, Akesson B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1143-8.
35. Tikly M, Channa K, Theodorou P, Gulumian M. Lipid peroxidation and trace elements in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25:320-4.
36. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998;25:314-7.
37. Distler JH, Jünger A, Pilecky M, et al. Hypoxia-induced increase in the production of extracellular matrix proteins in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007;56:4203-15.
38. Murrell DF. A radical proposal for the pathogenesis of scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:78-85.
39. Peng SL, Fatenejad S, Craft J. Scleroderma: a disease related to damaged proteins? *Nat Med* 1997;3:276-8.
40. Ihn H. Autocrine TGF-beta signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 2008;49:103-13.
41. Santiago B, Galindo M, Rivero M, Pablos JL. Decreased susceptibility to Fas-induced apoptosis of systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2001;44:1667-76.
42. Wei J, Bhattacharyya S, Tourtellotte WG, Varga J. Fibrosis in systemic sclerosis: emerging concepts and implications for targeted therapy. *Autoimmun Rev* 2011;10:267-75.
43. Widyantoro B, Emoto N, Nakayama K, et al. Endothelial cell-derived endothelin-1 promotes cardiac fibrosis in diabetic hearts through stimulation of endothelial-to-mesenchymal transition. *Circulation* 2010;121:2407-18.
44. 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.
45. 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;34:146-53.
46. Sen U, Moshal KS, Tyagi N, Kartha GK, Tyagi SC. Homocysteine-induced myofibroblast differentiation in mouse aortic endothelial cells. *J Cell Physiol* 2006;209:767-74.

47. Lam AP, Gottardi CJ. β -catenin signaling: a novel mediator of fibrosis and potential therapeutic target. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:562-7.
48. 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;60:846-51.
49. Toubi E, Kessel A, Grushko G, Sabo E, Rozenbaum M, Rosner I. The association of serum matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor levels with scleroderma disease severity. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20:221-24.
50. Dziankowska-Bartkowiak B, Waszczykowska E, Dziankowska-Zaboroszczyk E, et al. Decreased ratio of circulatory vascular endothelial growth factor to endostatin in patients with systemic sclerosis--association with pulmonary involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2006;24:508-13.
51. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004;364:603-10.
52. Zhu S, Evans S, Yan B, et al. Transcriptional regulation of Bim by FOXO3a and Akt mediates scleroderma serum-induced apoptosis in endothelial progenitor cells. *Circulation* 2008;118:2156-65.
53. Del Papa N, Quirici N, Soligo D, et al. Bone marrow endothelial progenitors are defective in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2006;54:2605-15.
54. Yamaguchi Y, Okazaki Y, Seta N, et al. Enhanced angiogenic potency of monocytic endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R205.
55. Cipriani P, Guiducci S, Miniati I, et al. Impairment of endothelial cell differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells: new insight into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007;56:1994-2004.
56. D'Alessio S, Fibbi G, Cinelli M, et al. Matrix metalloproteinase 12-dependent cleavage of urokinase receptor in systemic sclerosis microvascular endothelial cells results in impaired angiogenesis. *Arthritis Rheum* 2004;50:3275-85.