

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA MEVCUT
KAPİLLEROSKOPIK BULGULAR VE HASTALIK TUTULUMLARI
ARASI İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Louai Karayusuf

UZMANLIK TEZİ

Olarak hazırlanmıştır

ANKARA

2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA MEVCUT
KAPİLLEROSKOPIK BULGULAR VE HASTALIK TUTULUMLARI
ARASI İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Louai Karayusuf

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Öğretim Görevlisi Dr. Ali Akdoğan

Prof. Dr. Sedat Kiraz

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleşmesi için gerekli koşulları sağlayan, tezin planlanması, bütçelendirilmesi, yürütülmesi ve yazım sürecinde değerli katkılarını aldığım Sayın Öğretim Görevlisi Dr. Ali Akdoğan ve Prof. Dr. Sedat Kiraz'a, hasta alımında ve hazırlanmasında bana yardım eden romatoloji ünitesi öğretim üyeleri ve uzman doktorlarına, bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Karayusuf L, Sistemik Skleroz Hastalarında Mevcut Kapilleroskopik Bulgular ve Hastalık Tutulumları Arası İlişkinin Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013. Tırnak yatağı kapilleroskopisi sistemik sklerozda mikrovasküler hasarın tespiti için basit bir yöntemdir. Kapiller değişikliklerin belirlenmesi sistemik skleroz tanısı için yararlı olsa da, sistemik skleroz klinik özellikleri ile kapilleroskopik bulgular arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bu çalışmamın amacı, sistemik skleroz klinik özellikleri ile kapilleroskopik skleroderma paternleri ilişkisinin araştırılmasıdır. Çalışmaya 68 sistemik skleroz hastası alındı. Hastaların tıbbi kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastalar kapilleroskopi bulgularına göre erken aktif veya geç skleroderma paternine sahip olanlar olarak 3 grup halinde kategorize edildi. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldı. Kapilleroskopi bulgularına göre 23 (%33.8) hastada erken skleroderma paterni, 24 (%35.3) hastada aktif skleroderma paterni, 18 hastada (%26.5) geç skleroderma paterni vardı. Sadece 3 (4.4 %) hastada, normal kapilleroskopi bulguları vardı. İnterstisyel akciğer hastalığı, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve digital ülserasyonu olan hastaların sayısı gruplar arasında farklı değildi (Hepsi için, $p > 0.05$). Ortalama hastalık süresi geç skleroderma paterni (11.8 ± 7.8 yıl) olan hastalarda normal/erken (6.5 ± 3.7 yıl) ve aktif skleroderma paternleri (8.2 ± 5.9 yıl) olan hastalara kıyasla daha uzundu ($p = 0.016$). Ortalama modifiye Rodnan cilt skoru da geç skleroderma paterni (12.5 ± 7.4) olan hastalarda normal/erken (7.6 ± 4.4) ve aktif (7.5 ± 4.4) skleroderma paterleri olan hastalara daha fazla idi ($p = 0.005$). Bu çalışmada deri tutulumunun şiddetinin kapilleroskopik geç skleroderma paterni ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Kapilleroskopik bulguların sistemik skleroz hastalarının izleminde değerini doğru saptamak için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Sistemik skleroz, kapilleroskopi, otoantikolar

ABSTRACT

Karayusuf L, Evaluation of Association Between Capillaroscopic Findings and Organ Involvements in Systemic Sclerosis Patients. Hacettepe University Internal Medicine Department, Speciality Thesis, Ankara, 2013. Nailfold capillaroscopy is a simple method for determining microvascular damage in systemic sclerosis. Although determination of capillary changes is useful for diagnosis of systemic sclerosis, the association between capillaroscopic findings with clinical features of systemic sclerosis is controversial. The aim of this study is to investigate the association of capillaroscopic scleroderma patterns with clinical features of systemic sclerosis. We studied 68 systemic sclerosis patients. Medical records of the patients were reviewed retrospectively. Patients were categorized according to their capillaroscopy findings into 3 groups as having early, active or late scleroderma patterns. Demographic characteristics, clinical features and laboratory results of the patients were compared between the groups. According to the nailfold capillaroscopy findings 23 (%33.8) patients had early scleroderma pattern, 24 (%35.3) active scleroderma pattern, 18 (%26.5) late scleroderma pattern. Only 3 (4.4 %) patients had normal capillaroscopy findings. The number of the patients with interstitial lung disease, pulmonary arterial hypertension and digital ulceration were not different between the groups ($p > 0.05$, for all). The mean disease duration was longer in patients with late scleroderma pattern (11.8 ± 7.8 years) as compared to patients with normal/early (6.5 ± 3.7 years) and active (8.2 ± 5.9 years) scleroderma patterns ($p = 0.016$). The mean modified Rodnan skin score was also higher in patients with late scleroderma pattern (12.5 ± 7.4) as compared to patients with normal/early (7.6 ± 4.4) and active (7.5 ± 4.4) scleroderma patterns ($p = 0.005$). In this study severity of skin involvement was found to be associated with capillaroscopic late scleroderma pattern. Prospective studies are needed for defining the value of capillaroscopy findings in the follow-up systemic sclerosis patients accurately.

Key words: Systeic sclerosis, capillaroscopy, autoantibodies

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER ve GRAFİKLER	xi
TABLolar ve RESİMLER	xii
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1. Sistemik Skleroz	2
2.1.1.Epidemiyoloji	2
2.1.2.Etiopatogenez	2
2.1.3. Klinik Bulgular.....	7
2.1.4. Tanı ve Sınıflandırma	11
2.1.5. Tedavi.....	13
2.2. Kapilleroskopi	15
2.2.1. Videokapilleroskopik Değerlendirme	16
2.2.2. Kapilleroskopik Morfolojik Anormallikler	17
2.2.3. Sistemik Sklerozda Kapilleroskopik Değişiklikler	18
3. METHOD	20
3.1. Sistemik Skleroz Hasta Dosyalarının İncelenmesi	20
3.2. Kapilleroskopik Bulguların Sınıflandırılması	20

3.3.SistemikSkleroz Hastaların Klinik Özelliklerinin Belirlenmesi.....	20
3.3.1.Organ Tutulumlarının Tanımlanması.....	21
3.4. Diğer Hastalık İlişkili Sistemik Skleroz Tutulumları.....	22.
3.5. Otoantikorlar.....	22
3.6. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
5. TARTIŞMA	30
6. SONUÇ	33
7. ÖNERİLER	34
KAYNAKLAR.....	35

SİMGELER VE KISALTMALAR

SLE	Sistemik lupus eritematoz
INF	İnterferon
İAH	İntertisiyel akciğer hastalığı
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyonda
NO	Nitrik oksit
ET-1	Endotelin-1
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
IL	İnterlökin
Fli-1	Friend leukemia integration-1
Fra-2	Fos-related antigen type 2
TGF β	Transforming growth faktör β
CD4+	Cluster of differentiation 4
Th	T hepler
Treg	Reglatuvar T
TLR	Toll-like receptor
PDGF	Platelet-derived growth factor
α SMA	Smooth muscle actin
CTGF	Connective tissue growth factor
SMAD	Mothers against decapentaplegic homolog
RNA	Ribonükleik asid

ERG	Early growth response protein
ERK	Extracellular signal-regulated kinase
PPAR γ	Peroxisome proliferator-activated receptor γ
ACR	American College of Rheumatology
EULAR	European League Against Rheumatism
mRSS	Modifiye Rodnan deri skoru

ŞEKİLLER ve GRAFİKLER

Şekil 2.1. Sistemik skleroz patogenezi.....	2
Şekil 2.2. Sistemik Skleroz: Tanı Algoritmi	13
Şekil 2.3. Sistemik skleroz: Modifiye Rodnan deri skoru	15
Grafik 4.1. Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında zorlu vital kapasite değerleri.....	24
Grafik 4.2 Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında limitli/difüz hasta tipleri.....	25
Grafik 4.3 Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında modifiye Rodnan deri skorları.....	26
Grafik 4.4 Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında anti sentromer antikor sıklığı.....	27
Grafik 4.5 Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastaların hastalık süreleri.....	28

TABLOLAR ve RESİMLER

Tablo 2.1. Sistemik skleroz interstisyel akciğer hastalığı: Kötü prognostik göstergeler	9
Tablo 2.2. Sistemik sklerozlu hastalarda digital ülser gelişimi için risk faktörleri	11
Tablo 2.3. ACR Sistemik Sklerozis Sınıflandırma Kriterleri	12
Tablo 2.4. Sistemik Sklerozis Sınıflandırması	12
Tablo 2.5. Sistemik skleroz: EULAR tedavi önerileri	14
Tablo 2.6. Sistemik skleroz: Hastalık şiddeti skalası	16
Tablo 4.1. Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında hastalık tutulumları sıklığı.....	23
Tablo 4.2 Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında otoantikör ve lupus antikoagülasyon testi pozitifliği dağılımı ...	27
Resim 2.1 Normal kapileroskopik görünüm.....	17
Resim 2.2 Sistemik sklerozda kapileroskopik incelemede görülen patolojik değişiklikler.....	18

2. GİRİŞ

Sistemik skleroz nedeni bilinmeyen, gelişiminde vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozisin rol oynadığı, deride progresif kalınlaşma karakterize, sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır. Bağ dokusu hastalıkları arasında morbidite ve mortalitesi en yüksek olanlar arasındadır. Sistemik sklerozun organ tutulumları çok çeşitlidir ve hastalığın klinik seyrinin tahmin edilmesi güçtür. Tırnak yatağı kapilleroskopik incelemesi sistemik sklerozlu hastalarda kapiller morfolojik değişikliklerin tanımlanmasında kullanılan ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Sistemik skleroz tanısında kapillerde olan değişikliklerin tespiti tanıda önemli katkı sağlamaktadır. Sistemik sklerozda kapilleroskopik değişiklikler erken, aktif ve geç skleroderma paternleri şeklinde sınıflandırılmıştır. Kapilleroskopik değişikliklerin hastalık aktivitesinin ve/veya organ tutulumları açısından risk taşıyan hastaların belirlenmesinde fayda sağlayabileceği düşünülmektedir. Kapilleroskopik bulgular ve sistemik skleroz organ tutulumları arası ilişkinin araştırıldığı çalışmaların sonuçlarında farklılıklar vardır. Sonuçlardaki tutarsızlık çalışmaya dahil edilen hastaların seçiminden ve/veya etnik-çöğrafi bölgelerde farklılıklarından kaynaklanan genetik ve/veya çevresel faktörler nedeniyle olabilir. Bu çalışmanın amacı sistemik sklerozda kapilleroskopik skleroderma paternlerinin hastaların klinik özellikleri ile ilişkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sistemik Skleroz

Sistemik skleroz nedeni bilinmeyen, gelişiminde vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozisin rol oynadığı, deride progresif kalınlaşma karakterize, sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır (1,2).

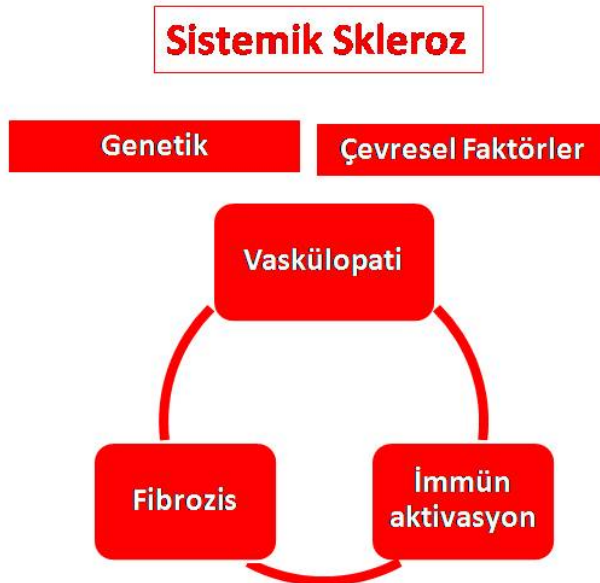
2.1.1. Epidemiyoloji

Sistemik skleroz nadir görülen bir hastalıktır; görülme sıklığı bölgesel olarak değişmektedir. Amerika kıtasında Avrupa'ya oranla daha sık görülür. Prevalansının 3-24/100000 olduğu düşünülmektedir. En yüksek sıklık Amerikan *Choctaw* yerlilerinde bildirilmiştir (3). Kadınlarda daha sık görülür (kadın /erkek: 7/1). Hastalık her yaşta gelişebilir; 30–50 yaşlar arası başlangıç en fazladır. Siyah ırkta daha sıktır (3,4). Çocukluk çağı başlayan hastalığın prognozunun daha iyi olduğu düşünülmektedir (5).

2.1.2. Etiopatogenez

Sistemik skleroz vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozis ile karakterize multifaktöriyel bir hastalıktır. Hastalık gelişiminde vaskülopatinin en erken bulgu olduğu düşünülmektedir. Sonrasında immün mekanizmaların aktive olması ve sonuçta cilt başta olmak üzere diğer organlarda görülen fibrotik süreç klinik tablonun oluşumundan sorumludur (Şekil–2.1).

Şekil–2.1 Sistemik skleroz patogenezi



Genetik

Ailesel birliktelik sık olmamak ile birlikte, sistemik sklerozlu hasta yakınlarında otoantikör pozitifliği daha yüksek oranda saptanmıştır. İkiz çalışmalarında konkordans oranı düşük bulunmuştur; genetik yatkınlık yanı sıra çevresel faktörlerde hastalık gelişiminde etkilidir (6). Sistemik sklerozlu hastalarda yapılan genetik çalışmalar, sağlıklı insanlar ve hastalar arasında 2000'den fazla farklı gen ekspresyonu olduğunu ortaya koymuştur (1). Sistemik skleroz ile ilişkili bulunan genlerin bir kısmının (Tip I interferon (INF), *macrophage inhibitory factor*, *signal transducers and activators of transcription 4*, *B-cell scaVold protein with ankyrin repeats 1*, *protein tyrosine phosphatase non-receptor 22*) diğer sistemik lupus eritematoz (SLE) ve benzeri otoimmün hastalıklar ile daha önce ilişkileri genler olması, fibrozis ile karakterize bir hastalık için oldukça ilginç bir bulgudur (7,8). SLE aktivite göstergelerinden biri olan interferon (INF) ilişkili gen aktivasyonunun; INF α 'nın antifibrotik etkili olduğu, sistemik sklerozda da önemli rol sahibi olması düşündürücüdür (1). Cilt tutulumunun yaygınlığı ve/veya otoantikörler ile farklı gen bölgeleri arası ilişkiyi ortaya koyan çalışmalar, sistemik sklerozun homojen bir hastalık olmadığını düşündürmektedir (8). Sistemik sklerozun iki önemli pulmoner komplikasyonu intertisiyel akciğer hastalığı (İAH) ve pulmoner arteriyel hipertansiyonda (PAH) farklı gen aktivasyonlarının bulunması gelecekte genetik çalışmalar ile hastalığın tutulumları arasında ayırıcı tanının ve tedavinin belirlenmesinde bu tip çalışmaların fayda sağlayacağını düşündürmektedir (9).

Çevresel Faktörler

Sistemik skleroz gelişiminde viral infeksiyonlar, silika, organik solventler ve bazı ilaçlar gibi etiyolojik nedenler öne sürülmüş olmakla birlikte tam bir ilişki belirlenememiştir (6,10).

Vaskülopati

Endotel hasarının sistemik skleroz patogenezinin en başında yer aldığı düşünülmektedir (2). Mikrovasküler hasar hemen her hastada kapilleroskopik inceleme ile gösterilebilir (11). Erken dönemde perivasküler alanda hücre infiltrasyonu varlığı dikkat çekicidir. Sistemik sklerozda perivasküler hücre infiltrasyonu vaskülitlerden farklı olarak damar duvarında değil daha çok

damar duvarı çevresindedir (12). Mikrovasküler alanda geç dönemde kapiller kayıp belirgindir (11). Yeni damar oluşumu bozulmuştur ve kapiller kayıp nedeni ile dokularda gelişen hipoksik durum düzeltilmez. Hipoksi hastalığının karakteristik özelliği olan fibrozis gelişimine neden olan önemli uyaranlardan biridir (2,13,14). Vaskülopatinin sistemik sklerozun önemli tutulumları olan skleroderma renal kriz, PAH ve digital ülser gelişiminde ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (13,14).

Sistemik sklerozda vaskülopatinin endotel apoptozu ile başladığı düşünülmektedir. Kapiller kayıp yanında daha büyük damarlarda endotel ve damar düz kas hücrelerinde proliferasyon, intimal kalınlaşma ve lümen daralma vaskülopatinin gelişiminde fibrotik sürece benzer özellikler varlığını destekler. Anjigenez ve vaskülogenezde bozukluk yine tipik özelliklerindedir (12,13). Reaktif oksijen radikalleri, hücresel ve humoral immün yanıt, reperfüzyon hasarı, viral infeksiyonlar vasküler hasarın oluşmasından ve devamından sorumlu tutulan mekanizmalardan bir kaçısıdır (12-15). Nitrik oksit (NO) ve prostoglandinler gibi vasodilatör moleküllerde azalma, endotelin-1 (ET-1) ve anjiotensin gibi vasokonstriktör moleküllerde artış vaskülopatinin gelişimde rol alır (14,15). Endotel öncül hücrelerindeki sayısal azlığın ya da fonksiyonel bozukluğun vaskülogenez bozukluğunun nedeni olduğu düşünülmektedir (13). Sistemik sklerozlu hastalarda anjiogenik faktörlerin yüksek düzeyde bulunmalarına karşın yeterli yeni damar oluşumu gözlenmez. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), interlökin (IL) 8, *basic fibroblast growth factor* sistemik sklerozlu hastalarda düzeyi yüksek anjigenezde önemli rolleri olan moleküllerdir (2,12,13). Sistemik sklerozlu hastalarda bu faktörlere cevabın normalden daha az olduğu bu nedenle anjiogenezde bozukluk olduğu düşünülmektedir. Bu direnç reseptör düzeyinde olabileceği gibi sistemik sklerozda yüksek düzeyde bulunan metalloproteinaz 12'nin anjiogenez için gerekli uroplazminojen reseptörleri ve IL-8'in yıkımına neden olması veya VEGF aktivitesi için gerekli kallikreinlerin yeterli sentezinin yapılamaması olabilir. Antianjiogenik faktörlerdeki (*pentraxin 3*, platelet faktör-4, trombospodin-1) artış defektif anjiogeneze katkı sağlıyor olabilir (13). Anjiogenetik faktörlere cevabın düşüklüğü; *Friend leukemia integration-1*(Fl-1) düzeyinde azalma, *fos-related antigen type 2* (Fra-2) düzeyinde artış gibi

hücre içi mekanizmalarda rol alan moleküllerdeki farklılar nedeni ile olmaktadır (12,13).

İmmün aktivasyon

Sistemik sklerozda damar cevresi inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve bu infiltrasyon yakınındaki fibroblastlarda belirgin artış gösteren kollajen ve ekstrasellüler madde sentezinde artış; immün aktivasyonun patogenezdaki rolünü ortaya koyar. Makrofajlar ve T lenfositler damar çevresindeki inflamatuvar hücrelerin büyük kısmını oluşturmaktadır (13,16,17). Hastalık başlangıcında fibrozis gelişimine neden olan ana sitokinler IL-10, IL-13 ve *transforming growth factor β* (TGF β) kaynağının alternatif olarak uyarılmış M₂ tipi makrofajlar olabileceği düşünülmektedir. Yine başlangıçta *T helper* (Th1) tipi sitokin hakimiyeti olduğu düşünülürken, fibrozisin geliştiği dönemde Th2 sitokin hakimiyeti vardır. Ciltte CD4+ (Cluster of differentiation 4) Th2 hücrelerinden sentez edilen IL-4, IL-6 ve IL-13 fibroblastları uyararak kollajen sentezini artırır (13,14,16). Pulmoner fibrozis gelişiminde ise IL-4 ve IL-13'ün CD8+ T hücrelerinden kaynaklandığı gösterilmiştir (13,16). IL-4'ün aynı zamanda yeni Th2 tipinde lenfosit olgunlaşmasına da yol açarak inflamasyonun devamlılığını sağladığı düşünülmektedir. T lenfositler sitokinler dışında hücre hücre etkileşimi ile CD40 aktivasyonu yolu ile de fibroblastları aktive edebilirler. Aktive T hücreleri vasküler hasara neden olabilirler (13,16). Th2 lenfositler dışında, γ/δ T lenfositler ve Th17 hücrelerinin sistemik skleroz patogenezinde aktif olarak rol aldıkları düşünülmektedir. Reglatuvar T (Treg) hücreleri sayı ve/veya fonksiyonlarında azalma immün cevabın şekillenmesinde rol alıyor olabilir (18,19).

Sistemik sklerozda fibroblastlarda, endotel hücrelerinde ve immün hücrelerde *toll-like receptor* (TLR) 3 ekspresyonu artmıştır. TLR 3'ün apoptotik hücre kaynaklı moleküller (ribonükleoprotein) ile uyarılması sonrasında interferon- α aracılığı ile inflamasyonlarda IL-1 β sentezinin fibrozis ve immün sistemde gözlenen değişikliklere öncülük ettiği düşünülmektedir (20).

Otoantikörlerin varlığı humoral immün sisteminde sistemik sklerozda aktif olduğunun göstergesidir. Anti nükleer antikor (ANA) hastaların %90'ından fazlasında pozitifdir. Uzun zamandır bilinen ve patogenetik rol

oynamadıkları düşünölen anti sentromer antikor, anti topoizomeraz I antikor ve anti RNA polimeraz III antikor pozitiflikleri hastalığın çeşitli tutulumları ile ilişkilidir (21,22). Anti sentromer antikor; limitli hastalık formu ve PAH, anti topoizomeraz I antikor; difüz hastalık ve İAH, anti RNA polimeraz III antikor skleroderma renal kriz gelişimi ile ilişkilidir (21,22). Bu antikorların aynı anda pozitif olmaları nadirdir (21). Sistemik sklerozlu hastalarda fibroblastları uyaran anti *platelet-derived growth factor* (PDGF) antikorları, anti fibroblast antikorları, endotel hasarına yol açabileceği düşünölen anti endotelial antikorların buldukları gösterilmiştir (1,23). Anti Th/To antikor, anti PM-Scl antikor, anti U1RNP antikor, anti fibrilların antikor sistemik sklerozda görölen diğler antikorlardır, birçok laboratuarda test edilemeyen bu antikorların tanı ve hastalık tutulumlarının belirlenmesinde fayda sağladığı gösterilmiştir (22,24). Diğler kollajen doku hastalıklarında da pozitif bulunabilen anti nötrofilik sitoplazmik antikorlar, anti kardiolipin antikorlar sistemik sklerozlu hastalarda da saptanmaktadır (25,26).

Fibrozis

Sistemik sklerozda dokularda kollajen ve ekstraselöler makriks artışı; molekülölerin sentezinde artış ve/veya yıkımında azalma sonucu gelişir. Sistemik sklerozda fibroblastlar uyarılmışlardır ve *α smooth muscle actin* (α SMA) eksprese ederler. Fibroblastların aktivasyonunun mikroçevre kaynaklı sitokin ve büyüme faktörleri sonucu olduğu düşünölmektedir. Dokulardaki fibroblast sayısında artışa karşın bu hücrelerde proliferasyon belirgin değildir. Endotel, epitel, perisit, adiposit ve dolaşımdaki monositlerin transdiferansiyonu sonrası miyofibroblastlara dönüştüğü düşünölmektedir (1).

Cillte tip I ve III kollejen ve elastin fibrilleri yanı sıra kıkırdak ve kemik ilişkili kolljen lif modifikasyonları içeren fibrillerin birikimi görölür (1,17). Fibroblastlardan kollajen ve ekstraselöler matriks sentezi artışına neden olan ana molekül TGF β 'dir. TGF β birçok hücre kaynaklı olabilirse de ana olarak makrofaj sentez edilerek ve dokudaki inaktif TGF β 'nın integrinler ile aktif hale dönüşmesi ile etki gösterir (1,27,28). Miyofibroblastlarda TGF β , *connective tissue growth factor* (CTGF), PDGF, integrin ve reseptörlerinin sentezi artar. Fibrotik sürece katkı sağlayan molekülölerin ve reseptörlerinin birlikte sentezi ile oluşun kısır döngünün kontrolsüz fibrozis gelişimine neden olduğu

düşünülmektedir (1,27). Sitokin, büyüme faktörlerinin etkisi ve/veya epigenetik nedenler ile fibroblastlarda görülen değişikliklerde (antifibrotik FLI-1 ve *mothers against decapentaplegic homolog* (SMAD) 7 düzeylerinde azalma, micro RNA (Ribonükleik asid) sentezinin düzenlenmesi) fibrotik sürece katkıda bulunuyor olabilir (1).

TGF β fibroblastlar üzerinde SMAD yolağı üzerinden etki göstermektedir. Yapılan çalışmalar ile fibroblastlarda TGF β 'nın etkisini SMAD yolağı dışında, *non-receptor tyrosine kinase*, *early growth response protein* (ERG) 1, *extracellular signal-regulated kinase* (ERK) 1-2 aracılığıyla gösterdiği bulunmuştur. Bu hücre içi sinyal yolları aktivatör ve inhibitörleri ile ilgili değişikliklerde fibrozis gelişiminde rol alabilecekleri düşünülmektedir (1).

Sistemik sklerozda fibrotik dokunun kendisinde fibroblastları uyararak sürecin devamını sağlıyor olabileceği düşünülmektedir. Vaskülopatinin kendisi doku hipoksisine neden olarak fibrozisi tetikleyen diğer bir faktördür (1,17,28). Endotel hasarı sonrası aktive trombositlerden salınan serotonin, PDGF, oluşan trombin ve ET-1 yine fibrotik sürecin gelişimine katkı sağlamaktadır (1,15). *Peroxisome proliferator-activated receptor γ* (PPAR γ) aktivitesinde düşüklük antifibrotik kapasitenin azalması ve fibrozis gelişimde diğer bir faktördür (1,28).

2.1.3. Klinik Bulgular

Sistemik skleroz birçok farklı organ tutulumunun birlikte görülebileceği klinik tablolara neden olabilir. Cilt tutulumu hastalığın karakteristik özelliğidir. Raynaud fenomeni yine hemen her hastada klinik tabloya eşlik eder. Sistemik skleroz ilişkili organ tutulumları iyi tanımlanmış olmak ile birlikte hastanın klinik gidişinin tahmin edilebilmesi zordur.

Cilt Bulguları

Cilt tutulumu hastalığın karakteristik özelliğidir. Hastalığın başlangıç döneminde el ve ayaklarda şişlik belirgin olabilir; bu dönem ödematöz faz olarak adlandırılır. Zaman içinde deride sertleşme ve kalınlaşma gelişir. Cilt deri altı dokuya sıkıca yapışık hale gelir; bu dönemde (endürafif dönem) cildi hareket ettirmek, tutmak zorlaşır. Endürafif dönemde deri eklerinin (kıllar, ter bezleri, yağ bezleri) sayısı azalır (17). El parmaklarında sistemik skleroza ait

değişiklik (sklerodaktili), yüzde palpebral aralıkta daralma, dudaklarda incelme, oral orifis açıklığında azalma, dudak çevresinde kırışıklıklar (*Mouse face*) en sık tanımlanan cilt bulgularıdır. Deride hipo-hiperpigmentasyon (tuz biber görünümü), cilt altı kalsifikasyonlar görülebilir (17,29).

Hastalık cilt tutulumunun yaygınlığına göre difüz ve limitli sistemik skleroz olarak iki ana formda sınıflanır (30). Cilt tutulumunun yaygınlığı ve ilerleyici karakterde olması iç organ tutulumlarının ciddiyeti ile ilişkilidir (31,32).

Raynoud Fenomeni

Raynaud fenomeni soğukta ve emosyonel stres ile ortaya çıkan özellikle ellerde olmak üzere vücudun distal kısımlarında görülen renk değişikliği olarak tanımlanır. Etkilenen bölgede beyazlaşma, morarma ve kızarıklık olmak üzere üç fazlı renk değişikliği tipiktir (15). Raynaud fenomeni sistemik sklerozlu hemen her hastada saptanabilen bir bulgudur. Cilt bulguları gelişmeden yıllar önce var olabilir (2,17).

Gastrointestinal Sistem

Gastrointestinal sistem tutulumu hastaların yaklaşık %80'inde görülür. Özefagus en sık tutulum görülen iç organdır. Gastroezofageal reflü ve ösefajit semptomları birçok hasta tarafından tariflenir. Özefagus tutulumu baryumlu grafiler veya özefagus fonksiyonel çalışmaları ile dokümente edilebilir (33,34). Gastrointestinal sistemin her kısmı hastalıktan etkilenebilir. Mide antrumunda telenjektaziler ve atrofi "*watermelon stomach*" görünümüne neden olur (33). Telenjektaziler gastrointestinal kanamaya neden olabilir. Bağırsak hipomotilitesi; bakteriel aşırı çoğalmaya neden olabilir, malabsorbsiyon klinik tablosu gelişebilir (33–36). Pnömotosis intestinalis görülebilir. Kalın bağırsaklarda antimezenterik kenarda geniş ağızlı divertiküllerin gelişimi sistemik skleroz için karakteristiktir. Fekal inkontinansın beklenenden sık görüldüğü bildirilmiştir (33,34,36). Otoimmün hepatit, sklerozan kolanjit ve primer bilier siroz hastalık seyrinde görülebilir (33,36).

Solunum Sistemi

İntertisyel akciğer hastalığı ve PAH sistemik sklerozun iki önemli pulmoner tutulumdur. Bu iki tutulum şekli sistemik sklerozlu hastalarda en önemli mortalite nedenleridir (37).

İntertisyel akciğer hastalığı yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YRBT) ile hastaların %80'inde saptanabilir (38). Patolojik olarak sistemik sklerozda görülen İAH daha çok yavaş seyirli olarak kabul edilen non spesifik interstisial pnömonia şeklindedir. Şiddetli ve hızlı seyirli İAH genellikle difüz hastalıkta ve tanı sonrası ilk dört yıl içinde görülmektedir. İAH olan tüm hastalarda tutulumun progresif özellikte olduğu düşünülmektedir (34,38). Dispne ve kuru öksürük en sık semptomlarıdır. Akciğer bazallerinde raller duyulabilir. İAH şiddetinin belirlenmesinde YRBT'de fibrozisin yaygınlığı (>%20) ve zorlu vital kapasite düşüklüğü (<%70) kullanılmaktadır (39). Karbon monoksit difüzyon kapasitesinde düşme erken dönem tutulum bulgularından biridir ve hastalık takibinde kullanılabilir (34,38,39). Bronkoalveolar lavaj bulgularının İAH aktivite ve şiddetinin belirlenmesinde kullanılabileceği öne sürülmüştür. Ancak İntertisyel akciğer hastalığı aktivitesinin belirlenmesinde bronkoalveolar lavajın, YRBT ve solunum fonksiyon testlerine ek katkı sağlamadığı düşünülmektedir (40). Tablo-1.1'de sistemik sklerozlu hastalarda İAH varlığında kötü prognostik göstergeler özetlenmiştir (41).

Tablo-2.1 Sistemik skleroz interstisyel akciğer hastalığı: Kötü prognostik göstergeler

Erken difüz sistemik skleroz

Anti-topoizomeraz-I antikor

İlk 18 ayda FVC'nin %75'in altına düşmesi

Bir yıl içinde FVC'de %10'dan fazla düşme

Bir yıl içinde DLCO'da %15'den fazla düşme

FVC: zorlu vital kapasite, DLCO: karbonmonoksit difüzyon kapasitesi

Kaynak (41)

Pulmoner arteriyel hipertansiyon hastalığının genellikle limitli formunda ve geç dönemde ortaya çıkan bir tutulumudur. Sistemik sklerozlu hastaların yaklaşık %10'unda ortaya çıkar (42). Tedavi edilmediği durumda hızla ilerler pulmoner vasküler rezistansta artış kısa sürede sağ kalp yetmezliği ve ölüme neden olur. Dispne ve efor kapasitesinde kısıtlanma en önemli

semptomlarıdır. İkinci kalp sesinde sertleşme duyulabilir. Sağ kalp yetmezliğine ait diğer bulgularının ortaya çıkmış olması hastalığın önemli ölçüde ilerlediğinin göstergeleridir (42,43). PAH tanısı sağ kalp kateterizasyonu ile konulur. Sistemik sklerozlu hastaların pulmoner hipertansiyon gelişimi açısından yıllık olarak ekokardiografi taranmalıdır (43).

Kardiak tutulum

Sistemik sklerozda kardiak tutulum varlığı çeşitli yöntemlerle ortaya konulabilir ancak hastaların birçoğu asemptomatiktir (44). Perikardial efüzyon varlığı bir çalışmada %43 olarak bildirilmiştir (45). Miyokardial fibrozis (kontraksiyon band nekrozu), perikardit, perikardial efüzyon, sağ ve sol ventrikül fonksiyon bozuklukları, ileti sistem defektleri hastalık seyrinde görülebilir (44,45). Kalp fonksiyonları sekonder olarak pulmoner tutulum (İAH, PAH) ve hipervolemi (Skleroderma renal kriz) gibi durumlarda bozulabilir. Difüz hastalıkta kardiak tutulum daha sık görülür ve semptomatik hastalarda mortalite yüksektir (43,44,46).

Renal tutulum

Skleroderma renal kriz akut başlangıçlı ve tedavi edilmediği durumda renal yetmezliğe neden olan önemli bir tutulumdur. Skleroderma renal krizli hastaların yaklaşık %80'i diffüz hastalığa sahiptir; tanı konulduktan sonra ilk yıllar içinde gelişir. Yaygın cilt tutulumu dışında yüksek dozda steroid kullanımı, anti RNA-III polimeraz antikor pozitifliği ve büyük eklem kontraktürleri varlığı skleroderma renal kriz gelişiminde risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Sistemik sklerozlu bir hastada kan basıncı yükselme, yeni ortaya çıkan anemi (mikroanjiyopatik hemolitik anemi) ve bozulan böbrek fonksiyonları (serum kreatinin değerinde yükselme) skleroderma renal kriz tanısını akla getirmelidir (46,47).

Digital Ülser

Digital ülser sistemik sklerozlu hastalarda sık karşılaşılan, ciddi infeksiyon ve gangrene neden olabilecek bir tutulum şeklidir. Hastaların yaklaşık %60'ında digital ülser geliştiği, tanı anında veya öncesinde hastaların %25'inde bulunduğu bildirilmiştir. Digital ülserli hastaların yaklaşık üçte birinde ülserler tekrarlayıcı karakterdedir (48). Sistemik sklerozlu hastalarda digital ülser gelişimi için risk faktörleri tablo 2.2'de gösterilmiştir (49).

Tablo–2.2 Sistemik sklerozlu hastalarda digital ülser gelişimi için risk faktörleri

Erkek cinsiyet

Pulmoner arteriyel hipertansiyon

Yüksek eritrosit sedimentasyon hızı

Difüz hastalık

Anti-topoizomeraz-I antikör

Raynaud fenomeninin erken yaşta başlaması

Özefagus tutulumu

Kaynak (49)

Kas İskelet Sistemi

Hastaların sıklıkla el ve ayak küçük eklemlerinde şikayetleri vardır. Erosiv artrit tablosunun günümüzde daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Cilt tutulumuna bağlı eklemlerde fleksiyon kontraktürleri görülebilir. Tendon krepatasyonları varlığı şiddetli hastalık göstergelerinden biridir. Miyozit hastalığa eşlik edebilir. Hareket kısıtlılığına bağlı olarak kas gruplarında atrofiler saptanabilir (50).

Diğer

Tükrük bezlerinde gelişen fibroze sekonder olarak hastalar Sjögren Sendromu'nda olduğu gibi ağız kuruluğundan yakınabilir (51). Periferik nöropati (trigeminal nevralji) ve tuzak nöropatiler görülebilir. Otonom nöropatinin sık görülebileceği bildirilmiştir (52).

2.1.4 Tanı ve Sınıflandırma

Sistemik skleroz tanısı için uzun zamandır klinik araştırmalarda kullanılmak üzere geliştirilmiş *American College of Rheumatology* (ACR), sistemik skleroz sınıflama kriterleri kullanılmıştır (Tablo-2.3) (30). Sistemik sklerozu hastaların yine klinik özelliklerine göre gruplandırıldığı diğer bir sınıflama (Tablo–2.4) yaygın olarak kabul görmüştür (53). Bu sınıflamada cilt tutulumunun yaygınlığına göre tanımlanan hastalığın difüz ve limitli formları sistemik sklerozlu hastaların iki ana grubunu oluşturmaktadır. Mevcut ACR

kriterleri özellikle limitli sistemik skleroz tanısı konulmasında yetersizdir. Hastalığın erken tanısı için otoantikör pozitifliği ve kapilleroskopik bulguların yer aldığı yeni tanı kriterleri oluşturmaya çalışılmaktadır (Şekil- 2.2) (54).

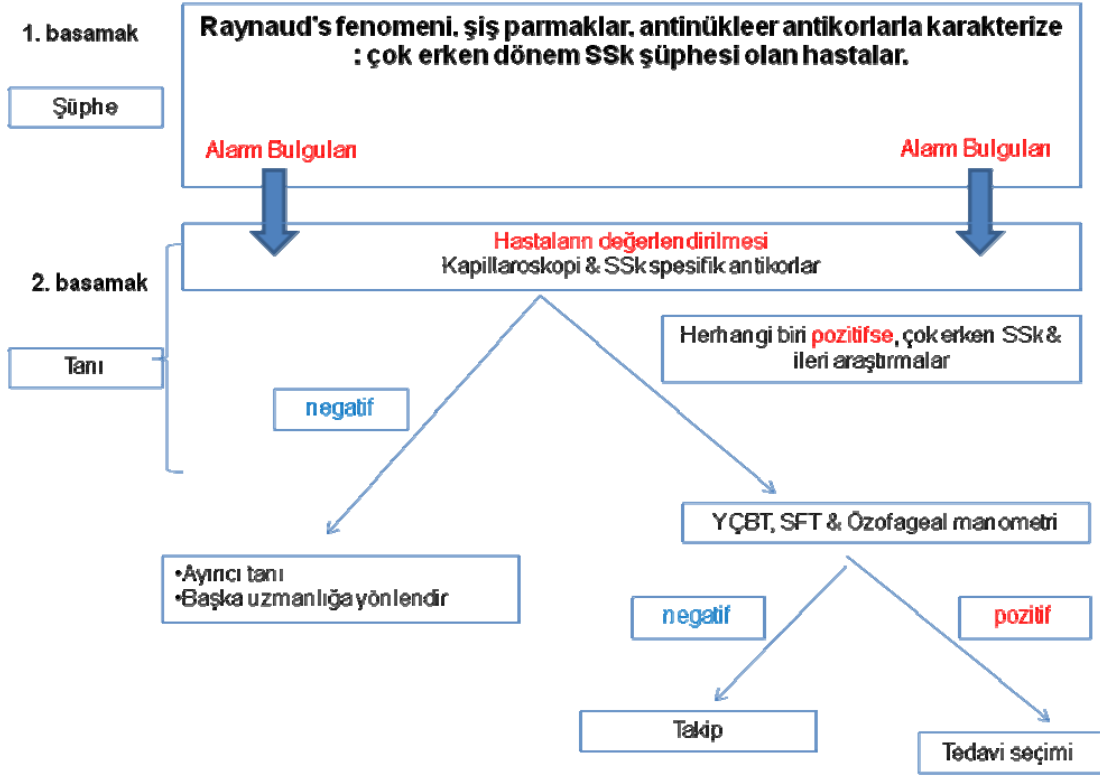
Tablo–2.3 ACR Sistemik Sklerozis Sınıflandırma Kriterleri

Majör Kriter
Parmaklarda ve metakarpofalangeal ya da metatarsofalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte simetrik kalınlaşma, sertleşme ve indurasyon bulunması. Bu değişiklikler ekstremitelerin tümünü, yüz -boyun ve gövdeyi etkileyebilir.
Minör kriterler
Sklerodaktili Dijital 'pitting' skar ya da pulpa atrofisi Bibaziller pulmoner fibrozis
Bir major kriter veya iki ya da daha fazla minör kriterin varlığı 97% duyarlılık, 98% özgüllükle tanı konmasını sağlar. ACR: <i>American College of Rheumatology</i> . Kaynak (30)

Tablo–2.4 Sistemik Sklerozis Sınıflandırması

<p>Diffüz Sistemik Sklerozis: Yüzde, distal-proksimal ekstremitelerde ayrıca gövdede cilt tutulmuştur.</p> <p>Limitli Sistemik Sklerozis: Cilt kalınlaşması dirsek ve diz altındadır,yüz ve boyun tutulabilir. CREST sendromuda limitli sklerodermadır.</p> <p>Sine Skleroderma: Vasküler tutulum ve organ tutulumuna seroloji de eşlik eder, ama belirgin cilt tutulumu yoktur.</p> <p>Çakışma (Overlap) Sendromu: Sistemik sklerozisin tüm bulguları karşılanırken SLE, RA veya inflamatuvar kas hastalıklarının da özellikleri eklenir.</p> <p>Ayırdedilemeyen Kollajen Doku Hastalığı: Raynaud fenomeni ile birlikte sistemik sklerozisin klinik ve/veya labaratuvar özellikleri eşlik eder. Bunlar sklerodermaya özgü antikörlerin varlığı, anormal tırnak yatağı kapilleroskopisi, parmak ödemi ve iskemik zedelenme şeklinde olabilir.</p> <p>Kaynak:(53)</p>

Şekil-2.2 Sistemik Skleroz: Tanı Algoritmi



Kaynak: (54)

SSk: Sistemik skleroz, **YÇBT:** Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, **SFT:** Solunum fonksiyon testleri

2.1.5 Tedavi

Sistemik sklerozlu hastaların beklenen yaşam süresinin artmakta olduğu bilinmektedir (37). Hastalığın bütünü için tanımlanmış bir tedavi olmamasına karşın, hastalık tutulumlarının tedavisine yönelik birçok kabul görmüş tedavi vardır. Skleroderma renal kriz tedavisinde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin kullanımı ile bu komplikasyon ilişkili mortalitenin belirgin olarak azaldığı düşünülmektedir. *European League Against Rheumatism (EULAR)* tarafından hastalık tutulumlarına yönelik tedavi önerilerinde bulunulmuştur (Tablo-2.6) (55). Bu öneriler dışında Raynaud fenomeni tedavisinde birçok farklı vasodilatör ajan kullanılabilen, periferik sympatektomi gibi cerrahi girişimler ile başarılı sonuçlar elde edilebileceği bildirilmektedir (15). Tadalafil, sildenafil gibi guanilat siklaz inhibitörleri, PAH dışında digital ülserlerinde tedavisinde kullanılabileceklerine dair yayınların sayısı artmaktadır (56,57). Yine İAH tedavisinde mikofenolat mofetil ve anti CD 20 antikor tedavisi ile

başarılı sonuçlar bildirilmiştir (58,59). Kemik iliği nakli erken hastalık döneminde kötü prognostik faktörlere sahip hastalarda diğer bir tedavi seçeneği olabilir (60).

Tablo–2.5 Sistemik skleroz: EULAR tedavi önerileri

SSk-Dijital ülser

Dihidropiridine tipi kalsiyum antagonistleri

- İlk basamak tedavi seçeneği

Prostanoidler

- Aktif dijital ülserli hastalarda ve şiddetli SSk-RF olan hastalarda

Bosentan

- Diffüz sistemik skleroz hastalarında, özellikle multiple dijital ülseri olanlarda, dijital ülser oluşumunu önlediği gösterilmiştir
- Kkalsiyum kanal antagonistleri ve prostanoidlerden fayda görmeyen hastalarda düşünülmelidir.

SSk- PAH

Bosentan.

Sildenafil

Epoprostenol

SSk cilt tutulumu

Metotreksat

- Erken diffüz SSk hastalarda cilt tskorları üzerine etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak diğer organ tutulumunda faydası gösterilememiştir.

SSk-IAH

Siklofosfamid

SSk-renal kriz

Anjiyotensin receptör inhibitörleri.

- Steroid kullanımı renal kriz riskini artırır

SSk ilişkili GİS hastalıklar

Proton pompa inhibitörleri

- GERD, özofageal ülserler ve darlıklarda

Prokinetik ajanlar

- Semptomatik motilite bozukluklarında (disfaji, GÖRH, intestinal pseudo-obstruksiyon, erken şişkinlik)

Rotasyonel antibiotik tedavisi

- Aşırı intestinal bakteri çoğalmasına bağlı malabsorbsiyon durumunda

Kaynak:-(55)

Sistenik skleroz tedavisinde kullanılan ajanların tedavi başarısının değerlendirilebilmesi için hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve bu aktivitedeki değişimin ölçülebilmesi gereklidir. Bu amaçla da çalışmalar sürmek ile birlikte yaygın olarak kullanılan bir ölçüt geliştirilememiştir (61). Cilt tutulumunun

ciddiyeti ve yaygınlığının belirlenmesinde modifiye Rodnan deri skoru (mRSS) uzun zamandır kullanılmaktadır (Şekil–2.3) (62). Yine Medsger skalası hastalık tutulumlarının ciddiyetinin belirlenmesi için kullanılmaktadır (63).

Şekil–2.3 Sistemik skleroz: Modifiye Rodnan deri skoru

0	Tutulum yok
1	Hafif
2	Orta
3	Ağır

Üst kol	Yüz
Batın	Üst kol
Ön kol	Göğüs ön duvarı
El	Ön kol
Parmak	El
Uyluk	Parmak
Bacak	Uyluk
Ayak	Bacak
	Ayak

2.2 Kapilleroskopi

Tırnak yatağında kapiller yüzeye diğer cilt bölgelerinden farklı olarak yüzeye paralel seyretmekte ve bu bölgenin incelenmesi kapiller değişiklikler belirlenmesinde kullanılmaktadır. Kapilleroskopik inceleme basit olarak tırnak yatağı içeren bölgenin büyütülerek değerlendirilmesi işlemidir (11,64). Sistemik sklerozlu hastalarda tırnak yatağında kapiller değişiklikler ilk kez Dr Maricg tarafından tanımlanmıştır (65). Günümüzde kapilleroskopik inceleme primer ve sekonder Raynaud fenomeni ayırıcı tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır (15).

Tablo– 2.6 Sistemik skleroz: Hastalık şiddeti skalası

Sistem	0(Normal)	1(Hafif)	2(Orta)	3(Şiddetli)	4(Son dönem)
Genel	Normal	5-9.9 kilo kaybı / Hematokrit 33-36.9	10-14.9 kilo kaybı / Hematokrit 29-32.9	15-19.9 kilo kaybı / Hematokrit 25-28.9	20'den fazla kilo kaybı / Hematokrit<25
Raynaud	Normal	Vazodilatatör gerekli	Parmak skarları	Aktif parmak ülseri	Parmakta gangren
Cilt Skoru	0	1-14	15-29	30-39	40+
Parmak-avuç Mesafesi	<1 cm	1-1.9 cm	2-3.9 cm	4-4.9 cm	5+
Proksimal güçsüzlük	Normal	Hafif	Orta	Şiddetli	Yürüyemiyor
Gastrointestinal durum	Normal	Reflü tedavisi gerekli	Reflü ve bakteri aşırı çoğalma tedavisi	Malabsorbsiyon veya psödoobstrüksiyon atakları	Total parenteral beslenme ihtiyacı
Akciğer	Normal	FVC veya DLCO beklenenin %70-80'i veya raller veya grafide fibrozis	FVC veya DLCO beklenenin %50-69'u veya orta derecede pulmoner hipertansiyon	FVC veya DLCO beklenenin %50'si veya orta-şiddetli pulmoner hipertansiyon	Oksijen ihtiyacı var
Kalp	Normal	EKG ileti defektleri veya ejeksiyon fraksiyonu(EF) %45-49	Aritmi veya sağ kalp yetmezliği veya EF %40-44	EF <%40	Konjestif kalp yetmezliği veya tedavi gerektiren aritmi
Böbrekler	Normal	Kreatinin 1.3-1.6	Kreatinin 1.7-2.9	Kreatinin 3+	

Kaynak: (63)

Kapilleroskopik inceleme dermatoskop, steromikroskop, fotomakrogafi, videokapilleroskopi cihazları kullanılarak yapılabilmektedir. Tanısal açıdan değerlendirildiğinde kapilleroskopik inceleme cihazları açısından belirgin farklılık olmasada videokapilleroskopi 200 kat ve üzerinde büyütme özelliğine sahip olması nedeni ile kapiller morfolojinin belirlenmesinde daha ayrıntılı bilgi sağlamaktadır (11,66).

2.2.1.Videokapilleroskopik Değerlendirme

Videokapilleroskopi tırnak yatağı kapiller görüntülerinin bilgisayar yardımı ile incelenmesi işlemidir. Hasta 15-20 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra tırnak yatağına görüntü kalitesini arttırmak amacı ile yağ (cedar yağı / immersiyon yağı) dökülerek inceleme yapılır. Elde tüm tırnak yatakları incelenmelidir (11). Son zamanlarda baş parmakların dışındaki tırnak yataklarının incelenmesinin yeterli olduğu düşünülmektedir (67). Patolojik kapillere en sık 4-5. kapiller yatakta rastlanılmaktadır. İşlem sırasında hastanın elleri gergin olmamalı, cihaz ile tırnak yatağına aşırı baskı

uygulanmamalıdır. Travmaya maruz kalan parmaklardan inceleme yapılmamalıdır (11,64).

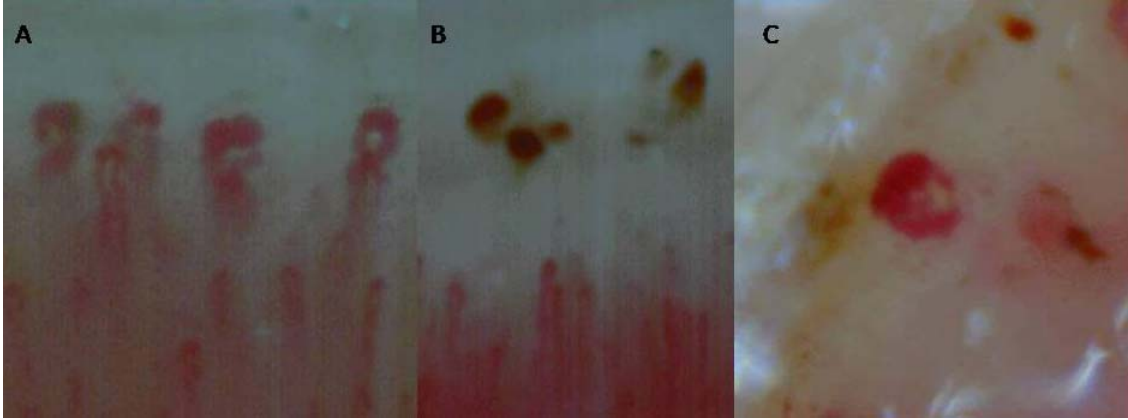
2.2.2 Kapilleroskopik Morfolojik Anormallikler

Normal kapiller morfolojide kapillerin birbirine benzer tel saç tokasına benzer yapıda oldukları ve tırnak yatağında düzenli dağıldıkları, görülür (Resim-2.1) (11,64). Kapiller genişleme mikrovasküler yatakta olan değişikliklerin en erken bulgularından biridir. Kapiller genişlemenin >50 mikrometre üzerinde olması durumunda bu kapiller dev kapiller olarak adlandırılır ve hemen daima patolojik olarak kabul edilmelidirler (Resim-2.2) (11,64). Kapiller hemorrajiler (Resim-2.2) kapiller kayıp öncesi gelişen anormalliklerden bir diğeridir. Bir milimetrelık uzunluktaki kapiller alanın incelenmesinde 9-13 kapillerin bulunması gerekir. Daha az sayıda kapillerin varlığı kapiller kayıp olarak adlandırılır (Resim-2.2) (11,64,67). Dallanmış, çalı benzeri kapiller tırnak yatağında hipoksi sonrası görülen anjiogenezi temsil eder. Kapiller kayıp alanı bazı hastalarda belirgin geniş alanları etkiler; bu durum çölleşme olarak adlandırılmaktadır (11,64).

Resim 2.1 Normal kapileroskopik görünüm



Resim–2.2 Sistemik sklerozda kapilleroskopik incelemede görülen patolojik değişiklikler



(A)Dev kapiller, (B) Kapiller hemoraji, (C) Kapiller kayıp

2.2.3 Sistemik Sklerozda Kapilleroskopik Değişiklikler

Tırnak kapillerinde görülen değişiklikler sistemik sklerozun en erken saptanabilen bulgularından biridir. Tanısal açıdan kapilleroskopik bulguların varlığı Raynaud fenomeni nedeni ile araştırılan bir hastada kollajen doku hastalıklarından birinin saptanması ile ilişkilidir (11,15). Sistemik skleroz bu kollajen doku hastalıkları arasında Raynaud fenomeni görülme sıklığı en yüksek hastalıktır (68,69). Sistemik sklerozda görülen kapiller değişiklikler erken, aktif ve geç skleroderma paternleri olarak sınıflandırılabilir (11). Erken dönemde dev kapillerin varlığı, aktif dönemde kapiller kanama alanları ve kapiller kayıp bölgelerinin varlığı, geç dönemde ise kapiller kayıp alanlarında belirginleşme ve diğer bulgularda sayısal olarak azalma dikkat çekicidir. Bu bulguların hastalık süresi ile ilişkili olarak değiştikleri bilinmektedir (68). Kapiller kayıp sistemik skleroz tutulumlarından cilt bulgularının şiddeti, PAH ve digital ülser gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Ancak kapiller bulgular ve klinik ilişkisi her çalışmada aynı şekilde ortaya konamamıştır (70- 72).

Raynaud fenomeni nedeni ile araştırılan bir hastada sistemik skleroz ile ilişkili otoantikordardan biri ve kapiller değişikliklerin bulunması durumunda, 15 yıllık takip sonrası sistemik skleroz gelişimi oranının $> \%80$ olduğu gösterilmiştir (68). Yine hastaların izleminde kapilleroskopik bulguların skorlanması yolu ile bu bulgularda iyileşme ve kötüleşmenin belirlenebileceği gösterilmiştir (73). Son yıllarda yapılan çalışmalar ile skorlama yapılarak

sistemik sklerozlu hastalarda digital ülser gelişiminin belirlenebileceği öne sürülmüştür. Kapiller bulguların dinamik özellik göstermesi sistemik skleroz aktivitesinin ve/veya kullanılan tedavilerin başarısının belirlenmesinde kullanılabilecek bir parametre olabileceğini düşündürmektedir (67,71). Kemik iliği transplantasyonu yapılan ve siklofosfamid tedavisi alan hastalarda kapilleroskopik bulgularda düzelme olduğu gözlenmiştir (74,75). Dermatomyozitli hastalarda kapilleroskopik bulgular ve hastalık aktivitesi arası ilişkinin varlığına ait çalışmalar diğer kollajen doku hastalıklarında da kapilleroskopinin benzer amaçlar ile kullanılabileceğini düşündürmektedir (76).

3. METOD

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) İç Hastalıkları Anabilim Dalı (ABD) Romatoloji Ünitesi'nde gerçekleştirildi. İç Hastalıkları ABD Romatoloji Ünitesi'nde izlenmekte olan ve sistemik skleroz tanısı olan hastaların dosyaları retrospektif (2007 yılından) olarak incelendi. Kapilleroskopik inceleme yapılan hastaların klinik özellikleri belirlendi. Bulgular kaydı amacıyla bir bilgisayar dosyası oluşturuldu. Sistemik skleroz hastalarında mevcut kapilleroskopik bulgular ve hastalık tutulumları arası ilişki araştırıldı.

3.1 Sistemik Skleroz Hasta Dosyaların İncelenmesi

HÜTF İç Hastalıkları ABD Romatoloji Ünitesi'nde kontrolleri yapılan hastalara ait dosyalar incelendi. HÜTF İç Hastalıkları Romatoloji Ünitesi Sistemik Skleroz hasta kayıtlarından hasta dosya numaraları kaydedildi. Poliklinik kontrolleri döneminde dosyaları incelenemeyen ve Romatoloji Ünite kayıtlarından dosya numaralarına ulaşılan hastalara ait dosyalarına HÜTF Erişkin Hastaneleri Arşivleri'nden ulaşılarak incelendi.

3.2 Kapilleroskopik Bulguların Sınıflandırılması

Kapilleroskopik inceleme bulgularına göre; erken, aktif ve geç dönem skleroderma paterneleri olan hastalar gruplandırıldı. Normal veya spesifik olmayan kapilleroskopik bulgulara sahip hastalar aynı grupta değerlendirildi.

3.3 Sistemik Skleroz Hastaların Klinik Özelliklerinin Belirlenmesi

Sistemik skleroz hastalık süresi Raynaud fenomeni dışı hastalık ilişkili ilk semptom veya bulgunun ortaya çıkması sonraki geçen zaman olarak hesaplandı. Hastaların sistemik skleroz dışı tanıları ve alışkanlıklarına ait bilgiler kaydedildi. Sistemik skleroz organ tutulumlarının belirlenmesinde son kapilleroskopik incelemelerinin yapıldığı tarih ve öncesinde olan kayıtlar kullanıldı.

3.3.1 Organ Tutulumlarının Tanımlanması

Cilt Tutulumu

Sistemik skleroz hastaları cilt tutulumlarının yaygınlığına göre difüz veya limitli sistemik skleroz hastaları olarak gruplandırıldı. Herhangi bir dönemde fizik muayenelerinde ekstremitelerinin dirsek ve/veya diz eklemleri proksimalinde ve/veya gövdelerinde cilt tutulumu tanımlanan hastalar, difüz sistemik skleroz hastaları olarak kabul edildi (30). Hastalarda kapilleroskopik incelemenin yapıldığı döneme ait cilt tutulumunun değerlendirilmesi için aynı dönemde veya son 6 ay içerisinde gerçekleştirilmiş fizik muayene bulgularında kaydedilmiş modifiye Rodnan deri skorları kullanıldı (62).

Raynaud Fenomeni

Hasta dosya kayıtların incelemesi sonrası Raynaud fenomeni olan hastalar belirlendi

Pulmoner Tutulum

Sistemik skleroz ilişkili İAH varlığı tespitinde YRBT sonuçları kullanıldı. Hastalara ait solunum fonksiyon testi sonuçlarından zorlu vital kapasite, İAH'nın varlığında; hastalığın şiddetinin belirlenmesi amacıyla kullanıldı.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonu olan hastalar sağ kalp kateterizasyonu sonrası ortalama pulmoner arter basıncı 25 mmHg'dan yüksek bulunan (kama basıncı < 15 mmHg) ve pulmoner arter basınç artışı başka bir nedenle açıklanamayan hastalar olarak kabul edildi.

Digital Ülser

Hastalığın her hangi bir döneminde digital ülseri olan hastalar kaydedildi. Birden fazla digital ülseri olan hastalar rekürren digital ülseri olan hastalar olarak sınıflandırıldı. Digital ülser komplikasyonu olarak gangren gelişen, amputasyon yapılan ve/veya tedavisinde spesifik ilaçlar kullanılan (prostoglandin, endotelin reseptör antagonisti ve/veya guanilat siklaz inhibitörü) kullanılan hastalar ciddi digital ülseri olan hastalar olarak kabul edildi.

Gastrointestinal Tutulum

Gastroözefageal reflü semptomu olan ve/veya görüntüleme yöntemleri ile özefagus tutulumu dokümente edilmiş hastalar, kronik ishal ve/veya

malabsorbsiyon sendromu nedeni ile izlenem hastalar gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalar olarak kabul edildi.

Kardiak Tutulum

Semptomatik olan ve laboratuvar yöntemleri ile (ekokardiografi, elektrokardiografi, anjiyografi vb.) dokümente edilmiş sistemik skleroz ilişkili kardiak tutulumu olan hastalar; kardiak tutulumu olan hastalar olarak kaydedildi.

Artrit

Eklem şişliği tarifleyen ve/veya fizik muayenelerinde hassas ve şiş eklemi tespit edilmiş hastalar; artriti olan hastalar olarak kabul edildi.

3.4.Diğer Hastalık İlişkili Sistemik Skleroz Tutulumları

Miyozit, periferik arter hastalığı, otoimmün hepatit gibi sistemik skleroz ilişkili hastalık tutulumları kaydedildi.

3.5. Otoantikolar

Tüm hastalarda anti nükleer antikor, anti topoizomerez-I antikor ve anti sentromer antikor pozitifliği kaydedildi. Ayrıca istenmişse immünoglobulin(Ig) M/G anti kardiolipin antikorlar ve lupus antikoagülan testi sonuçları kaydedildi. Hasta dosya kayıtlarında bulunamayan otoantikör test sonuçlarına HÜTF Erişin Hastaneleri laboratuvar sonuçları kayıt sisteminden ulaşılmaya çalışıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler 'SPSS 11.0 for Windows' ile analiz edildi. Hasta ve kontrol gruplarının verilerinin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Numerik verilerin karşılaştırılması bağımsız örneklerde ANOVA testi ile, nominal verilerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında $p \leq 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

İncelenen 92 sistmik skleroz hasta dosyasının 68 tanesinde kapilleroskopik inceleme kaydı vardı. Çalışma 68 sistemik sklerozlu hastanın verileri ile yapıldı. Hastaların %91.2 (62 hasta)'si kadındı, ortalama yaşları 48.7 ± 12.4 yaşdı. Ortalama hastalık süresi 8.5 ± 6.1 yıldı, %58.8(40 hasta) hasta limitli, %41.2(28) hasta difüz sistemik skleroz tanısı ile izlenmekte idi.

Sistemik sklerozlu hastaların %95,6 (65 hasta)'sında kapilleroskopik incelemelerinde patolojik bulgular saptanmıştı. Kapilleoskopik inceleme sonuçlarına göre; hastaların %4.4 (3 hasta)'ü normal kapilleroskopik paterne, %3.8(23 hasta)'i erken skleroderma paternine, %35.3 (24 hasta)'ü aktif skleroderma paternine, %26.5(18 hasta)'i geç skleroderma paternine sahipti. Tüm hastalarda cilt tutulumu ve Raynaud fenomeni vardı. Tablo 4.1'de kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında hastalık tutulumları sıklığı gösterilmektedir.

Tablo-4.1 Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında hastalık tutulumları sıklığı					
Tutulum	Normal KB n=3	Erken SP n=23	Aktif SP n=24	Geç SP n=18	Toplam n=68
İAH	2(%66.7)	13(%56.5)	14(%58.3)	15(%83.3)	44(%64.7)
PAH	0(%0.0)	2(%8.7)	1(%4.2)	2(%11.1)	5(%7.4)
Kardiak	0(%0.0)	1(%4.3)	1(%4.2)	1(%5.6)	3(%4.4)
GIS	2(%66.7)	20(%87.0)	21(%87.5)	18(%100.0)	61(%89.7)
OİH	0(%0.0)	0(%0.0)	2(%8.3)	1(%5.6)	3(%4.4)
Artrit/A.	3(%100.0)	14(%60.9)	14(%58.3)	7(%38.9)	38(%55.9)
DÜ	0(%0.0)	10(%43.5)	14(%58.3)	10(%55.6)	34(%50.0)
S Kalsi.	0(%0.0)	1(%4.3)	1(%4.2)	1(%5.6)	3(%4.4)

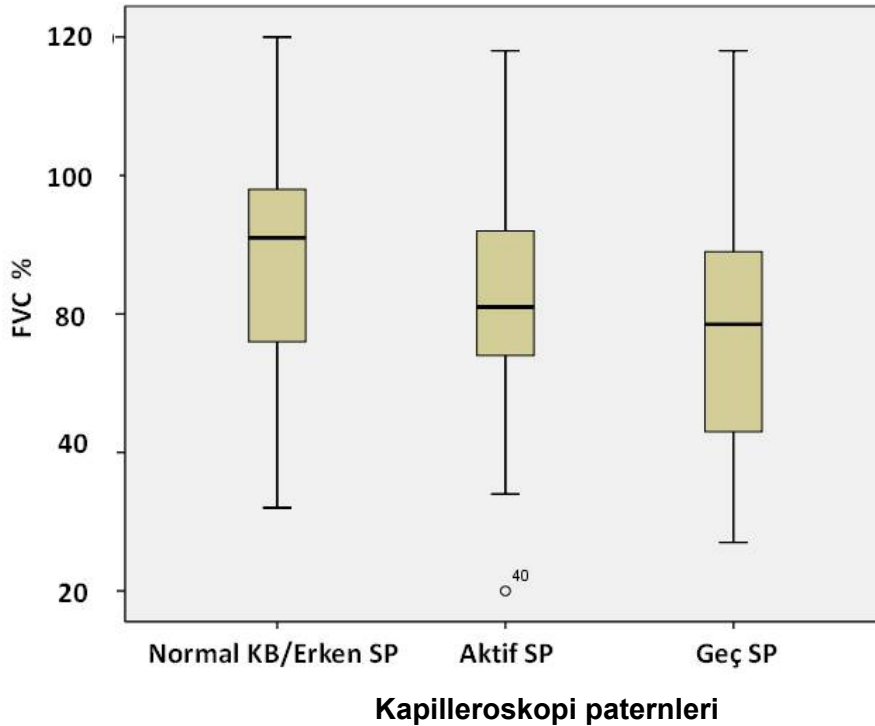
Normal KB: normal kapilleroskopik bulgular, **Erken SP:**erken skleroderma paterni, **Aktif SP:** aktif skleroderma paterni, **Geç SP:** geç skleroderma paterni, **İAH:** interstisiyel akciğer hastalığı, **PAH:** pulmoner arteriyel hipertansiyon, **GIS:** gastrointestinal, **Artrit/A.:** artrit/ artralji, **DÜ:** digital ülser, **S Kalsifi:** Subkutan kalsifikasyon.**OİH;**otoimmün hepatit.

Sistemik sklerozlu hastaların 5(%7.4) tanesinde bir başka kollajen hastalığı (4 SLE, 1 Sjögren sendromu) tanısı daha vardı. İki hastada (%2.4) kas güçsüzlüğü eşliğinde kas enzimlerinde yükselme saptanmış ve miyozit tanısı ile izlenmişti. Bir diğer kollajen doku hastalığı olan ve miyozit tanısı olan tüm hastaların kapilleroskopik incelemelerinde patolojik bulgu saptanmıştı.

Normal kapilleroskopik bulgulara sahip hastalar erken skleroderma paterni olan hasta grubuna eklenerek yapılan istatistiksel analizde, sistemik skleroz kapilleroskopik paternleri arasında İAH, PAH, gastrointestinal tutulumu artrit/artralji yakınmaları olan hasta sayıları farklı değildi (Hepsi için $p > 0.05$).

Ortalama zorlu vital kapasite değerleri geç skleroderma paterni olan grupta (77.6 ± 18.4), normal/erken skleroderma paterni (88.8 ± 16.1) ve aktif skleroderma paterni (83.1 ± 19.5) gruplara göre düşük bulunsa da gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$) (Graik 4.1).

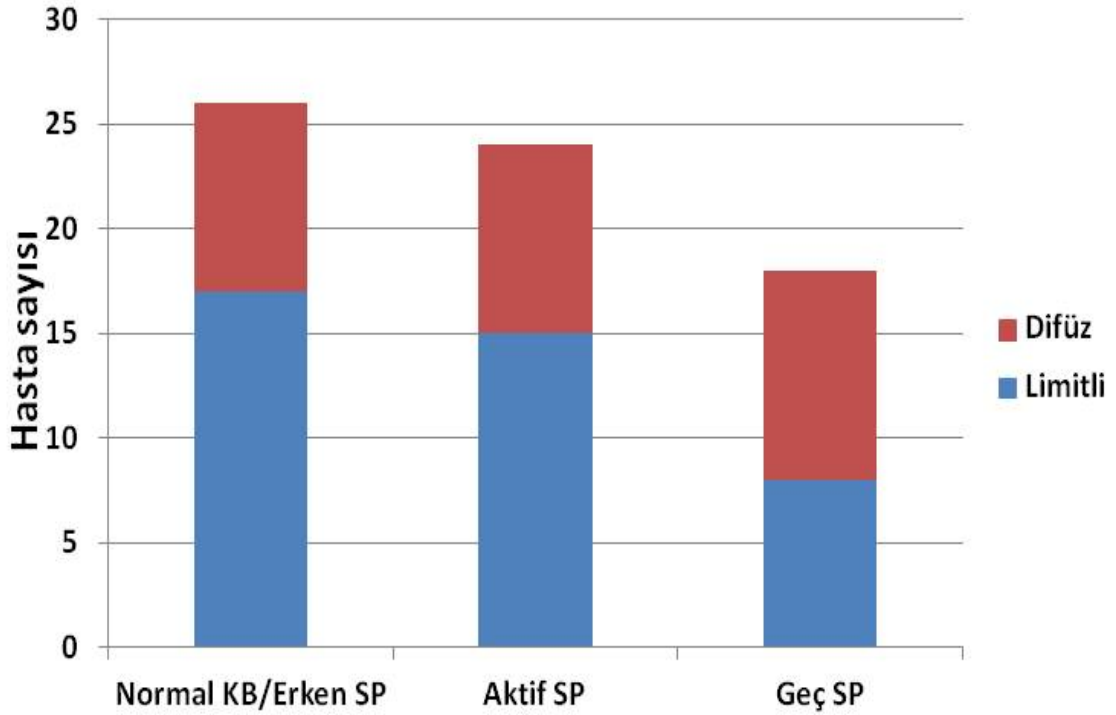
Grafik–4.1 Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında zorlu vital kapasite değerleri



FVC: Zorlu vital kapasite, **Normal KB:** normal kapilleroskopik bulgular, **Erken SP:**erken skleroderma paterni, **Aktif SP:** aktif skleroderma paterni, **Geç SP:** geç skleroderma paterni

Difüz ve limiti hastalık tipleri arasında kapilleroskopik paternler arasında fark yoktu ($p > 0.05$) (Grafik 4.2). Ortalama mRSS değerleri geç skleroderma paterni grupta (12.5 ± 7.4), normal/erken skleroderma paterni (7.6 ± 4.4) ve aktif skleroderma paterni (7.5 ± 4.4) olan gruplara göre daha yüksekti ($p = 0.005$) (Grafik 4.3).

Grafik-4.2 Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında limitli/difüz hasta tipleri



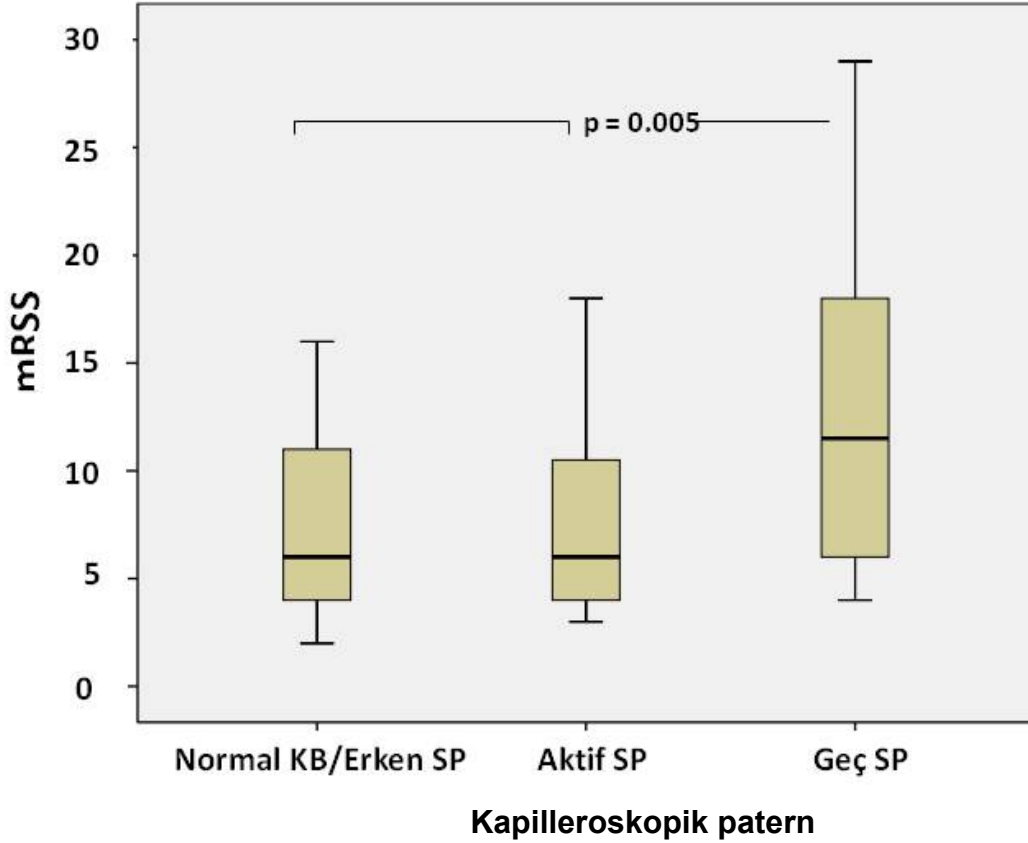
Kapilleroskopi paternleri

Normal KB: normal kapilleroskopik bulgular, **Erken SP:**erken skleroderma paterni, **Aktif SP:** aktif skleroderma paterni, **Geç SP:** geç skleroderma paterni

Sistemik sklerozlu hastaların %91,2 (62 hasta)'sinde ANA pozitifliği. Anti topoizomeraz-I antikor hastaların %63.2 (43 hasta)'sinde, anti sentromer antikor %17.5 (12 hasta)'inde saptandı. 32 hastada (%47.1) lupus antikoagülan ve antikardiolipin antikor testleri yapılmıştı. 8 (%11.8) hastada yalnızca antikardiolipin antikorlar, 4 (%5.9) hastada yalnızca lupus antikoagülan testi yapılmıştı. Tüm sistemik skleroz hastalarının 5 (%7.4)

tanesinde lupus antikoagulan veya antikardiolipin antikor pozitifliği vardı. Otoantikörlerin kapilleroskopi paternlerine göre dağılımı tablo 4.2'de gösterilmektedir

Grafik–4.3 Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında modifiye Rodnan deri skorları



mRSS: modifiye Rodnan deri skoru, **Normal KB:** normal kapilleroskopik bulgular, **Erken SP:** erken skleroderma paterni, **Aktif SP:** aktif skleroderma paterni, **Geç SP:** geç skleroderma paterni

Normal kapilleroskopik bulgulara sahip hastalar erken skleroderma paterni olan hasta grubuna eklenerek yapılan istatistiksel analizde; sistemik skleroz kapilleroskopik paterleri arasında ANA ve anti topoizomeraz I pozitif hasta sayıları farklı değildi (Hepsi için $p > 0.05$). Antisentromer antikor pozitif hasta sayısı aktif skleroderma paterni grubunda (9/24 hasta), normal/erken skleroderma paterni (2/26 hasta) ve geç skleroderma paterni (1/18 hasta) gruplarına göre daha fazlaydı ($p = 0.01$) (Grafik 4.4).

Sistemik skleroz hastalarının 2 tanesinde tromboz öykü vardı (pulmoner tromboemboli ve retinal arter tıkanıklığı). Heriki hastada da antikardiolipin antikor pozitifliği saptandı.

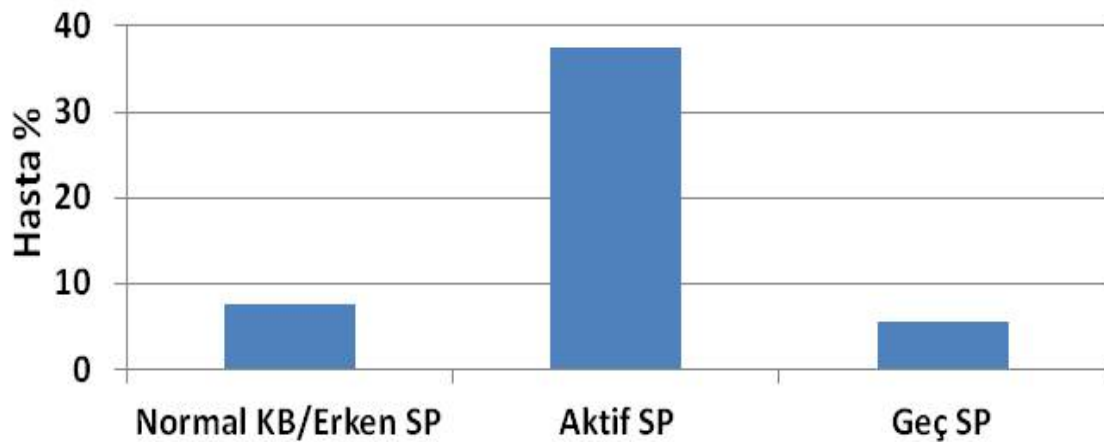
Tablo 4.2 Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında otoantikor ve lupus antikoagülasyon testi pozitifliği dağılımı

Tutulum	Normal KB n=3	Erken SP n=23	Aktif SP n=24	Geç SP n=18	Toplam n=68
ANA	2(%66.7)	23(%100.0)	20(%83.3)	17(%94.4)	62(%91.2)
AT-I Ak	1(%33.3)	17(%73.9)	13(%54.2)	12(%66.7)	43(%63.2)
ASA	0(%0.0)	2(%8.7)	9(%37.5)	1(%5.6)	12(%17.5)
LA	0(%0.0)	1(%7.7)	0(%0.0)	0(%0.0)	1 (%2.8)*
ACA	0(%0.0)	0(%0.0)	3(%23.1)	1(%10)	4(%10.0)"
LA/ACA	0(%0.0)	1(%4.3)	3(%12.5)	1(%5.6)	5 (%7.4)

*32 hastada test edilmiş,"40 hastada test edilmiş

Normal KB: normal kapilleroskopik bulgular, **Erken SP:**erken skleroderma paterni, **Aktif SP:** aktif skleroderma paterni, **Geç SP:** geç skleroderma paterni, **ANA:** anti nükleer antikor, **AT-I Ak:** anti topoizomeraz-I antikor, **ASA:** antisentromer antikor, **LA.:** lupus antikoagülan, **ACA:** anti kardiolipin antikorlar, **LA/ACA:** lupus antikoagülan veya anti kardiolipin antikorlar

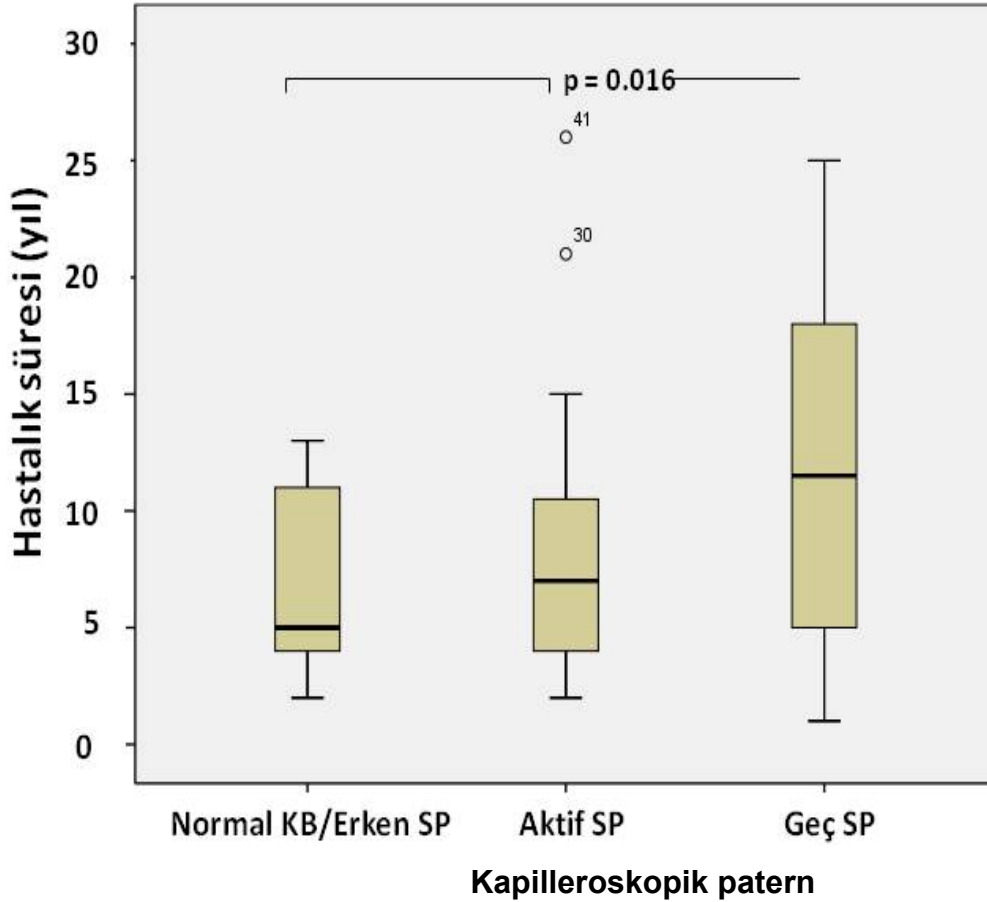
Grafik-4.4 Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında anti sentromer antikor sıklığı



Normal KB: normal kapilleroskopik bulgular, **Erken SP:**erken skleroderma paterni, **Aktif SP:** aktif skleroderma paterni, **Geç SP:** geç skleroderma paterni,

Hastaların yaş ortalamaları normal/erken skleroderma paterni, aktif skleroderma paterni ve geç skleroderma paternine sahip hasta gruplarında sırası ile; 50.8 ± 9.0 yaş, 46.5 ± 16.5 yaş, 48.7 ± 10.2 yaşdı. Grupların ortalama yaşları farklı değildi ($p > 0.05$). Hastalık süresi geç skleroderma paterni (11.8 ± 7.8 yıl) olan hasta grubunda, normal/erken skleroderma paterni (6.5 ± 3.7 yıl) ve aktif skleroderma paterni (8.2 ± 5.9 yıl) olan hasta grupların ile karşılaştırıldığında daha uzundu ($p=0.016$). (Grafik 4.5).

Grafik-4.5 Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastaların hastalık süreleri



mRSS: modifiye Rodnan deri skoru, **Normal KB:** normal kapilleroskopik bulgular, **Erken SP:** erken skleroderma paterni, **Aktif SP:** aktif skleroderma paterni, **Geç SP:** geç skleroderma paterni

Normal/erken skleroderma paterni, aktif skleroderma paterni ve geç skleroderma paterni grupları arasında sigara kullanan hasta sayıları farklı değildi ($p > 0.05$).

Digital lseri olan hastalardan 34 hastanın 4(%11.8) tanesinde digital gangren geliėmiőt. Bu hastalardan 2 tanesinde aktif skleroderma paterni diğer 2 tanesinde ise geç skleroderma paterni saptanmıőt. Kapiller kaybın belirti olduğu aktif skleroderma paterni ve geç skleroderma paterni hasta grupları birleőtirildi ve geri kalan hastalarla karőtılaőtırıldı. Digital gangren gelişen tüm hastalar aktif/geç skleroderma paterni grubunda olmasına karőtın iki grup arasında istatistiksel fark yoktu .(0/26 hastaya karőtı 4/42 hasta; $p > 0.05$).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmaya dahil edilen sistemik sklerozlu hastalarının %95.6'sinin kapilleroskopik incelemesinde hastalığa özgü bulgular vardı. Kapiller kaybın belirgin olduğu geç skleroderma paternine sahip hasta grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha uzun hastalık süresine sahipti. Sistemik sklerozun organ tutulumları sıklığı açısından kapilleroskopik skleroderma paternleri arasında farklılık saptanmadı. Cilt tutulumunun şiddetini belirlenmesi için kullanılan modifiye Rodnan deri skoru ortalaması geç skleroderma paternine sahip grupta diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha yüksekti. Anti sentromer antikör pozitif hasta sayısı aktif skleroderma paternine sahip hasta grubunda daha fazlaydı.

Vaskülopatinin sistemik skleroz patogenezinde ilk basamak olduğu ve kapillerde gelişen morfolojik değişikliklerin erken dönemde kapilleroskopik inceleme ile saptanabileceği düşünülmektedir (2,11). Aynı düşünce ile sistemik sklerozda görülen kapilleroskopik değişikliklerin erken tanı için kullanılması önerilmektedir (54). Sistemik sklerozda kapilleroskopik değişikliklerin hastaların %88 - 94'ünde saptandığı bildirilmiştir (68,69). Bizim çalışmamızda sistemik sklerozlu hastalarda kapilleroskopik değişiklikler % 95.6 oranında bulunmuştur ve literatürle uyumludur. Kapilleroskopik değişikliklerin birçok hastalığa özgü organ tutulumu sıklığından daha yüksek oranda bulunması ve hastalığın erken dönemlerinde tespit edilebilir olma özelliği nedenleri ile sistemik sklerozun tanısında kullanılması akılcıdır. Raynaud fenomeni nedeni ile 15 yıldan fazla izlenen hastalarda yalnızca sistemik skleroza özgü kapilleroskopik değişikliklerin varlığı durumunda %25'inde, sistemik skleroza özgü otoantikörler ile birlikte saptanmaları durumunda ise %80'inde sistemik skleroz geliştiği bilinmektedir (68).

Sistemik sklerozda kapilleroskopik değişikliklerin tanıda sağladığı önemli katkı yanı sıra gelişebilecek hastalık tutulumları ve prognoz hakkında önemli veri sağlayabileceği düşünülmektedir (11,64,77). Kapiller değişikliklerin dinamik olduğu ve bu değişikliklerin skorlanması yolu ile digital ülser gelişimi yönünden riskli hastaların belirlenebileceği öne sürülmüştür (67,71,73). Kapiller kayıp oranı ile PAH arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (70).

Organ tutulumları ve kapilleroskopik değişiklikler arası ilişki ve prognostik önemi halen araştırılmakta olan bir konudur. Kapiller kayıp difüz hastalık ve anti topoizomeraz I antikoru ile olan ilişkisi her çalışmada aynı şekilde gösterilememiştir; veriler her zaman tutarlı değildir (46,72). Bizim çalışmamızda skleroderma paternleri ve organ tutulumları veya hastalık tipleri arasında bir ilişki mevcut değildi. Skleroderma paternleri grupları arasında ortalama zorlu vital kapasite değerleri açısından fark saptanmadı. Ancak daha önceki verileri destekler şekilde cilt tutulumunun şiddetini belirlenmesi için kullanılan modifiye Rodnan deri skoru ortalaması geç skleroderma paternine sahip grupta diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha yüksekti (72). Yeni yapılan bir çalışmanın sonuçları sistemik skleroz hastalarında tanı anında saptanan kapilleroskopik değişikliklerin gelecekteki ciddi periferel vasküler ve pulmoner tutulumla ilişkili olduğu yönündedir (78). Çalışmamızda hasta sayısı azlığı, cilt ve İAH dışında diğer organ tutulumlarının ciddiyetini belirleyen parametre ve/veya sınıflama kriterlerini kullanmamış olmamız skleroderma kapilleroskopik paternleri ile organ tutulumları arası ilişkiyi gösterememizin nedenleri olabilir. Diğer taraftan cilt tutulumu şiddeti ve yaygınlığı sistemik sklerozda en önemli prognostik göstergelerden biridir (31,32). Kapiller kaybın belirgin olması ile karakterize geç skleroderma paternine sahip hastalarda cilt skorlarının yüksek olması hastalık şiddetinin belirlenmesinde kapilleroskopik değişikliklerin fayda sağlayabileceğini destekler bir veri olarak düşünülebilir.

Kapilleroskopik bulguların sınıflandırılmasında farklılıklar yanında skleroderma kapilleroskopik paternlerinin zaman içinde kapiller kayıpta olan artış ile değişmesi sistemik skleroz organ tutulumları ile kapilleroskopik değişiklikler arası ilişkinin tutarlı olarak saptanamamasının bir diğer nedeni olabilir (11,64,68,77). Bu çalışmada da kapiller kaybın en belirgin olduğu geç skleroderma paternine sahip hasta grubunda hastalık süresi diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha uzundu. Dev kapiller sistemik sklerozda erken dönemde saptanan en önemli kapilleroskopik bulgu iken fibrozis gelişimi ile kapiller kayıp alanlarında artış ve dev kapiller sayısında azalma olmaktadır (11,64,68,77). Otolog kemik iliği nakli ve siklofosamid tedavisi ile kapilleroskopik değişikliklerde düzelme olması sistemik skleroz ilişkili vaskülopatinin geri dönüşümlü olduğunu göstergesidir (74,75). Bu önemli

bulgular; kapilleroskopik değişikliklerin her ne kadar progresif karakterde olsalar da hastalık seyrinde kapilleroskopik değişikliklerin takibinin tedavi cevabı değerlendirmek için kullanılabileceğini ve dinamik bir hastalık bulgusu olduğunu düşündürmektedir.

Anti sentromer antikor ve anti topoizomeraz I antikor sistemik sklerozda en sık saptanan ve araştırılan antikorlardır (21,22). Daha önceki çalışmalarda anti topoizomeraz I antikor ve kapiller kayıp arası ilişki bildirilmiş ancak her çalışmada sonuçlar tekrar edilememiştir (46,72). Anti sentromer antikor pozitifliği dev kapiller gelişimi ve kapiller kayıp gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (68). Bizim çalışmamızda anti topoizomeraz I antikorları ve skleroderma kapilleroskopik paternleri arası ilişki saptanmamış ancak anti sentromer antikor sıklığı aktif skleroderma paterni olan hasta grubunda daha fazla pozitif bulunmuştur. Anti sentromer antikor pozitifliği limitli hastalık formu ile ilişkilidir. Bu formda İAH görülmesıklığı daha düşük ve cilt tutulumu yaygınlığı kısıtlıdır (30,41). Sistemik sklerozda kapiller kaybın fibrozis gelişimi ile ilişkili olduğu düşünöldüğünde anti sentromer antikorların rölatif olarak kapiller kaybın daha az olduğu aktif hastalık paterni grubunda daha sık olması şaşkırtıcı değildir. Otoantikor pozitifliği ve sistemik skleroz tutulumları arası ilişkide aynı sonuçlara ulaşılmamış olması hastalık ilişkili antikorların görülme sıklığının etnik-coğrafi farklılıklar göstermesi olabilir (3,4,68).

Anti kardiolipin antikorlar ve lupus antikoagölan pozitifliği sistemik sklerozda %63'e varan oranlarda bildirilmiştir. Sistemik skleroz seyrinde antifosfolipid sendromu ilişkili otoantikorların klinik önemi tartışmalı bir konudur (25,79). Antifosfolipid sendromu otoantikor pozitifliğine eşlik eden tromboz ve gebelik kayıpları ile karakterizedir. Ancak her antifosfolipid sendromu ilişkili antikorun eş oranda patolojik yanıt oluşturmadığı düşünölmektedir (80). Mevcut çalışmada biri arteriyel diğeri venöz trombotik olay hikayesi olan iki hastada da antikardiolipin antikor pozitifliği olması dikkat çekicidir. İnflamasyon dolayısı ile inflamatuvar romatizmal hastalık ve tromboz ilişkisi gün geçtikce daha büyük oranda ortaya konmaktadır (81). Sistemik sklerozda antikardiolipin ve lupus antikoagölan pozitifliğinin klinik önemi araştırılmalıdır. Antikardiolipin ve lupus antikoagölan pozitif hasta sayısı az olması nedeni ile bu çalışmada kapilleroskopik paternler ve antifosfolipid

sendromu otoantikör ilişkisi ortaya konmamıştır. Diğer taraftan SLE ve antifosfolipin sendromu veya antifosfolipid sendromu olan hastalarda da kapilleroskopik değişikliklerin görülebileceği bilinmektedir (11,77,82). Bu yönüyle de antikardiolipin ve/veya lupus antikoagülan pozitifliğinin sistemik sklerozda kapilleroskopik bulgular üzerine etkisi araştırılmalıdır.

6. SONUÇ

Bu çalışmada sistemik sklerozlu hastalarda kapilleroskopik bulguların hastalık süresi ile değiştiğini ve cilt tutulumunun şiddeti ile ilişkili olduğunu destekler sonuçlar elde edilmiştir. Vaskülopati, fibrozis ve immün aktivasyon sistemik sklerozda devamlı olarak birbiri ile etkileşimde olan süreçlerdir. Patogenezin kompleks oluşu nedeni ile klinikte kullanılacak her hangi bir parametrenin değerinin belirlenmesi zordur. Sistemik skleroz organ tutulumları ile kapilleroskopik değişiklikler arası ilişkinin doğru olarak belirlenebilmesi ve uygulanan tedaviler ile kapilleroskopik bulgulardaki değişimin saptanabilmesi amacı ile hastalar düzenli olarak kapilleroskopik inceleme ile takip edilmelidir.

7. ÖNERİLER

- 1- Kapilleroskopik morfolojik değişiklikler sistemik sklerozlu hastaların büyük bölümünde saptanabilir. Sistemik skleroz şüphesi olan her hasta kapilleroskopi ile değerlendirilmelidir.
- 2- Modifiye Rodnan skoru geç skleroderma paternine sahip hasta grubunda daha yüksek olarak bulunmuştur. Kapilleroskopik bulguların varlığı ve bu bulgularda olan değişiklikler hastalık şiddeti veya tutulumları ile ilişkili olabilir. Kapilleroskopik bulguların sistemik skleroz sürecinde değerinin belirlenebilmesi için bu hastalar düzenli olarak kapilleroskopik inceleme ile takip edilmelidir.
- 3- Sistemik skleroz tutulumlarının şiddetini-aktivitesini değerlendirecek ölçütler kullanılması ve/veya geliştirilmesi hasta takibinde kapilleroskopik değişikliklerin değerinin belirlenmesinde fayda sağlayacaktır.
- 4- Anti sentromer antikor pozitif hasta sayısı aktif skleroderma paternine sahip hasta grubunda daha fazla bulunmuştur. Sistemik skleroza özgü otoantikolar ve kapilleroskopik bulgular arası ilişkinin belirlenebilmesi için daha fazla hasta içeren çalışmalar yapılmalıdır.
- 5- Sistemik sklerozda antikardiolipin antikor ve lupus antikoagülan pozitifliği ve klinik önemi araştırılmalıdır

KAYNAKLAR

1. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nature reviews Rheumatology* 2012;8:42-54.
2. Liakouli V, Cipriani P, Marrelli A, Alvaro S, Ruscitti P, Giacomelli R. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews* 2011;10:590-4.
3. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews* 2010;9:A311-8.
4. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2010;24:857-69.
5. Zulian F, Martini G. Childhood systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology* 2007;19:592-7.
6. Allanore Y, Wipff J, Kahan A, Boileau C. Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2007;74:577-83.
7. Dieude P, Boileau C, Allanore Y. Immunogenetics of systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews* 2011;10:282-90.
8. Martin JE, Bossini-Castillo L, Martin J. Unraveling the genetic component of systemic sclerosis. *Human genetics* 2012;131:1023-37.
9. Hsu E, Shi H, Jordan RM, Lyons-Weiler J, Pilewski JM, Feghali-Bostwick CA. Lung tissues in patients with systemic sclerosis have gene expression patterns unique to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Arthritis and rheumatism* 2011;63:783-94.
10. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Current opinion in rheumatology* 2000;12:520-6.
11. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2008;22:1093-108.
12. Saketkoo LA, Distler O. Is there evidence for vasculitis in systemic sclerosis? *Current rheumatology reports* 2012;14:516-25.

13. Rabquer BJ, Koch AE. Angiogenesis and vasculopathy in systemic sclerosis: evolving concepts. *Current rheumatology reports* 2012;14:56-63.
14. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *The New England journal of medicine* 2009;360:1989-2003.
15. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nature reviews Rheumatology* 2012;8:469-79.
16. Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii3-7.
17. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii14-8.
18. Fenoglio D, Bernuzzi F, Battaglia F, ve ark. Th17 and regulatory T lymphocytes in primary biliary cirrhosis and systemic sclerosis as models of autoimmune fibrotic diseases. *Autoimmunity reviews* 2012;12:300-4.
19. Ueda-Hayakawa I, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Takehara K, Fujimoto M. Circulating gamma/delta T cells in systemic sclerosis exhibit activated phenotype and enhance gene expression of proalpha2(I) collagen of fibroblasts. *Journal of dermatological science* 2013;69:54-60.
20. van Bon L, Cossu M, Radstake TR. An update on an immune system that goes awry in systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology* 2011;23:505-10.
21. Krzyszczyk ME, Li Y, Ross SJ, ve ark. Gender and ethnicity differences in the prevalence of scleroderma-related autoantibodies. *Clinical rheumatology* 2011;30:1333-9.
22. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, ve ark. Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features. *Arthritis research & therapy* 2011;13:R172.
23. Lewandowska K, Ciurzynski M, Gorska E, ve ark. Antiendothelial cells antibodies in patients with systemic sclerosis in relation to pulmonary hypertension and lung fibrosis. *Advances in experimental medicine and biology* 2013;756:147-53.

24. Van Praet JT, Van Steendam K, Smith V, et al. Specific anti-nuclear antibodies in systemic sclerosis patients with and without skin involvement: an extended methodological approach. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1302-9.
25. Liberati AP, Ribeiro CF, Skare T. Study about the association between anticardiolipin antibodies and peripheral vascular phenomena in patients suffering from systemic scleroderma. *Anais brasileiros de dermatologia* 2010;85:403-5.
26. Zurita Prada PA, Martin Rodriguez S, Urrego Laurin CL, Heras Benito M, Molina Ordas A, Saiz Gonzalez A. ANCA vasculitis in a patient with systemic sclerosis. *Reumatologia clinica* 2013;9:72-3.
27. Moinzadeh P, Denton CP, Abraham D, et al. Biomarkers for skin involvement and fibrotic activity in scleroderma. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2012;26:267-76.
28. Wei J, Bhattacharyya S, Tourtellotte WG, Varga J. Fibrosis in systemic sclerosis: emerging concepts and implications for targeted therapy. *Autoimmunity reviews* 2011;10:267-75.
29. Daoussis D, Antonopoulos I, Liossis SN, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP. Treatment of systemic sclerosis-associated calcinosis: a case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of the literature. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2012;41:822-9.
30. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism* 1980;23:581-90.
31. Steen VD, Medsger TA, Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis and rheumatism* 2001;44:2828-35.
32. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA, Jr. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:104-9.
33. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Current rheumatology reports* 2012;14:22-9.

34. McMahan ZH, Hummers LK. Systemic sclerosis-challenges for clinical practice. *Nature reviews Rheumatology* 2013;9:90-100.
35. Harrison E, Herrick AL, McLaughlin JT, Lal S. Malnutrition in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1747-56.
36. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii36-9.
37. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Annals of the rheumatic diseases* 2007;66:940-4.
38. De Santis M, Bosello S, La Torre G, ve ark. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respiratory research* 2005;6:96.
39. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, ve ark. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;177:1248-54.
40. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, ve ark. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis and rheumatism* 2007;56:2005-12.
41. Steen VD. The lung in systemic sclerosis. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2005;11:40-6.
42. Fischer A, Bull TM, Steen VD. Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis care & research* 2012;64:303-10.
43. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, ve ark. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2009;34:1219-63.
44. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii45-8.
45. Maione S, Cuomo G, Giunta A, ve ark. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2005;34:721-7.
46. Almeida I, Faria R, Vita P, Vasconcelos C. Systemic sclerosis refractory disease: from the skin to the heart. *Autoimmunity reviews* 2011;10:693-701.

47. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Muller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii32-5.
48. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii19-24.
49. Sunderkotter C, Herrgott I, Bruckner C, ve ark. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *The British journal of dermatology* 2009;160:835-43.
50. Clements PJ, Allanore Y, Khanna D, Singh M, Furst DE. Arthritis in systemic sclerosis: systematic review of the literature and suggestions for the performance of future clinical trials in systemic sclerosis arthritis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2012;41:801-14.
51. Avouac J, Sordet C, Depinay C, ve ark. Systemic sclerosis-associated Sjogren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis and rheumatism* 2006;54:2243-9.
52. Poncelet AN, Connolly MK. Peripheral neuropathy in scleroderma. *Muscle & nerve* 2003;28:330-5.
53. Medsger TA, Jr. Progressive systemic sclerosis. *Clinics in rheumatic diseases* 1983;9:655-70.
54. Avouac J, Fransen J, Walker UA, ve ark. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:476-81.
55. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, ve ark. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:620-8.
56. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, ve ark. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:2420-8.

57. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, ve ark. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2011;63:775-82.
58. Tzouvelekis A, Galanopoulos N, Bouros E, ve ark. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulmonary medicine* 2012;2012:143637.
59. Smith V, Piette Y, JT VANP, ve ark. Two-year Results of an Open Pilot Study of a 2-treatment Course with Rituximab in Patients with Early Systemic Sclerosis with Diffuse Skin Involvement. *The Journal of rheumatology* 2013;40:52-7.
60. Burt RK, Shah SJ, Dill K, ve ark. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011;378:498-506.
61. Pope J. Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), physician- and patient-rated global assessments, Symptom Burden Index (SBI), University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Scale (UCLA SCTC GIT) 2.0, Baseline Dyspnea Index (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) (Mahler's Index), Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), and Raynaud's Condition Score (RCS). *Arthritis care & research* 2011;63 Suppl 11:S98-111.
62. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, ve ark. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology* 1995;22:1281-5.
63. Medsger TA, Jr., Silman AJ, Steen VD, ve ark. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *The Journal of rheumatology* 1999;26:2159-67.
64. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology* 2000;27:155-60.
65. Maricq HR, Gordon G, Leroy EC. Studies in patients with connective tissue disorders. *Bibliotheca anatomica* 1977:135-41.

66. Dogan S, Akdogan A, Sahin S. Can end organ damage in scleroderma be predicted based on nail fold dermatoscopy findings? *The Journal of dermatology* 2012;39:416-8.
67. Smith V, De Keyser F, Pizzorni C, ve ark. Nailfold capillaroscopy for day-to-day clinical use: construction of a simple scoring modality as a clinical prognostic index for digital trophic lesions. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70:180-3.
68. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, ve ark. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 2008;58:3902-12.
69. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM, Vujasinovic Stupar NZ, Stanisavljevic DM. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int* 2012;32:3039-45.
70. Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE, ve ark. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2009;68:191-5.
71. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, ve ark. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis and rheumatism* 2009;61:688-94.
72. Sato LT, Kayser C, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. *Acta reumatologica portuguesa* 2009;34:219-27.
73. Sulli A, Secchi ME, Pizzorni C, Cutolo M. Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;67:885-7.
74. Aschwanden M, Daikeler T, Jaeger KA, ve ark. Rapid improvement of nailfold capillaroscopy after intense immunosuppression for systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Annals of the rheumatic diseases* 2008;67:1057-9.

75. Caramaschi P, Volpe A, Pieropan S, ve ark. Cyclophosphamide treatment improves microvessel damage in systemic sclerosis. *Clinical rheumatology* 2009;28:391-5.
76. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, ve ark. Association between nail-fold capillary findings and disease activity in dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:1091-8.
77. De Angelis R, Grassi W, Cutolo M. A growing need for capillaroscopy in rheumatology. *Arthritis and rheumatism* 2009;61:405-10.
78. Smith V, Decuman S, Sulli A, ve ark. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study. *Annals of the rheumatic diseases* 2012;71:1636-9.
79. Gupta R, Thabab MM, Gupta S, Shankar S, Kumar A. Clinical significance of antiphospholipid antibodies in Indian scleroderma patients. *Rheumatol Int* 2009;30:277-9.
80. Urbanus RT, de Groot PG. Antiphospholipid antibodies--we are not quite there yet. *Blood reviews* 2011;25:97-106.
81. Zoller B, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Autoimmune diseases and venous thromboembolism: a review of the literature. *American journal of cardiovascular disease* 2012;2:171-83.
82. Lambova SN, Muller-Ladner U. Capillaroscopic pattern in systemic lupus erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: What we still have to learn? *Rheumatol Int* 2012.