



**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI A.B.D.**

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA MEVCUT KAPİLLEROSKOPIK
BULGULAR VE HASTALIK TUTULUMLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. CANSU CABİOĞLU**

**TEZ YÖNETİCİSİ
DOÇ. DR. GÖZDE YILDIRIM ÇETİN**

KAHRAMANMARAŞ-2017

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Arş. Gör. Dr. Cansu CABİOĞLU tarafından hazırlanan "Sistemik Skleroz Hastalarında Mevcut Kapilleroskopik Bulgular ve Hastalık Tutulumları Arasındaki İlişkilerin İncelenmesi" adlı bu tezin Tıpta Uzmanlık tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.


Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN
Danışman

Bu çalışma, jürimiz tarafından oy birliği ile Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık tezi olarak 24/04/2017 tarihinde kabul edilmiştir.

Tez Değerlendirme Jüri Tutanağı:		İmza:
Başkan	Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA	Elazığ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Üye	Doç. Dr. Özkan GÜNGÖR	İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Tarih : 24. / 04. / 2017


Prof. Dr. Tufan MERT
Dekan V.

Bu tez, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi tez yazım ve basım yönergesine uygundur.

TEŞEKKÜR

Eğitim sürem boyunca her türlü desteğini yanımda hissettiğim, sadece bilimsel konularda değil, adalet anlayışı, hoşgörü, sorumluluk ve görev bilinci gibi konularda da bana çok şey öğreten bölüm başkanımız, sayın hocam Prof. Dr. Bülent Kantarçeken' e

Hem asistanlık eğitimi süresince hem de tez çalışmalarım sırasında hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, tavrı, kişiliği ve bana yaklaşımıyla çok iyi şartlarda çalışmalarımı yürütmemize olanak veren, benim için her zaman değerli kalacak olan tez hocam Doç. Dr. Gözde Yıldırım Çetin'e

Uzmanlık eğitimim boyunca hoşgörüsünü eksik etmeden her konuda yardımcı olmaya çalışan değerli hocam Prof. Dr. Ali Çetinkaya' ya ve bu süreçte gerek tıbbi konularda gerekse sosyal alanda her zaman yanımda olduğunu hissettiren, bizlere çok şey öğreten sayın hocam Prof. Dr. Kamile Gül' e, asistanlık sürem boyunca dahiliye ve yan dalları konusunda bilgilerini benimle paylaşan, gerek klinik gerek etik gerekse genel tıbbi yaklaşımla ilgili kendilerinden birçok şey öğrendiğim sayın hocalarım Doç. Dr. Ozan Balakan, Doç. Dr. Özkan Güngör, Doç. Dr. Orçun Altunören, Doç. Dr. Ayten Oğuz, Yrd. Doç. Dr. Dilek Tüzün, Yrd. Doç. Dr. Fatih Öçal, Yrd. Doç. Dr. Murat İspiroğlu, Yrd. Doç. Dr. Ertuğrul Erken, Yrd. Doç. Dr. Murat Şahin, Yrd. Doç. Dr. Kadir Gişi ve Uzm. Dr. Yasemin C. Yavuz' a, birlikte çalışma şansını yakaladığım tüm asistan arkadaşlarıma, klinik ve poliklinikteki yardımcı personellerimize,

Bu çalışmamın yapılmasında büyük emeği olan Dermatoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Mehmet Kamil Mülayim' e

Beni büyütüp yetiştiren ve bugünlere gelmemin baş mimarı olan annem, babam ve ablama

Kıymetli eşim Eren Cabioğlu' na ve yaşama sevincim, canım kızım Cerenim' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nisan 2017

Dr. Cansu CABİOĞLU

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA MEVCUT KAPİLLEROSKOPİK
BULGULAR VE HASTALIK TUTULUMLARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Cansu CABİOĞLU

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

2017

ÖZET

Giriş Ve Amaç: Sistemik sklerozda tırnak yatağı kapilleroskopisi mikrovasküler hasarın tespiti için uygulanan basit bir yöntemdir. 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. Bu çalışmanın amacı, sistemik skleroz klinik özellikleri ile kapilleroskopik skleroderma paternleri ilişkisinin araştırılmasıdır.

Bulgular: Çalışmaya 30 sistemik skleroz hastası alındı. Hastalar kapilleroskopi bulgularına göre erken, aktif ve geç skleroderma paterni olarak 3 gruba ayrıldı. Hastaların demografik, klinik özellikleri ve laboratuvar sonuçları gruplar arasında karşılaştırıldı. Kapilleroskopi bulgularına göre hastaların %13.3 (4 hasta)'ü erken skleoderma paternine, %40 (12 hasta)'ı aktif skleroderma paternine, %46.6 (14 hasta)'sı geç skleroderma paternine sahipti. İnterstisyel akciğer hastalığı, pulmoner arteriyel hipertansiyon, gastrointestinal tutulumu olan hastaların sayısı gruplar arasında farklı değildi (hepsi için, $p>0.05$). Ortalama hastalık süresi geç skleroderma paterni (7.5 ± 3.0) olan hasta grubunda, erken skleroderma paterni (2.2 ± 2.5) ve aktif skleroderma paterni (4.5 ± 2.9) olan hasta grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzundu ($p=0.022$). Ortalama modifiye rodnan deri skoru geç skleroderma paterni olan grupta (12.4 ± 4.7), erken skleroderma paterni (7 ± 2.4) ve aktif skleroderma paterni olan gruplara (8.1 ± 3.4) göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p=0.04$).

Sonuç: Çalışmamızda geç skleroderma paterni ile cilt tutulumunun şiddetinin ilişkili olduğu bulunmuştur. Sistemik skleroz hastalarında kapilleroskopik bulgular ve hastalık

tutulmaları arasındaki ilişkinin değerini doğru saptamak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: sistemik sklerozis, kapilleroskopi, cilt tutulumu

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP BETWEEN CAPILLARYOSCOPIC FINDINGS AND DISEASE INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

(Specialization In Medicine Thesis)

Dr. Cansu CABIOĞLU

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY FACULTY OF
MEDICINE
2017

ABSTRACT

Background and Aim: Nail bed capillaryoscopy is a simple method for detecting microvascular injury in systemic sclerosis. Kapilleroscopic changes are thought to be beneficial in identifying patients at risk for their features and / or organ involvement. The results of studies investigating the relationship between capillaryoscopic findings and systemic sclerotic organ involvement differ. The aim of this study is to investigate the relationship between clinical features of systemic sclerosis and capillary scleroderma patterns.

Results: 30 patients with systemic sclerosis were included in the study. Patients were classified as early, active and late scleroderma pattern according to their capillaryoscopy findings. According to capilloscopy findings, 13.3% (4 patients) had early scleroderma pattern, 13.3%(12 patients) had active scleroderma pattern and 46.6% (14 patients) had late scleroderma. The number of patients with interstitial pulmonary disease, pulmonary hypertension, gastrointestinal involvement was not different between the groups ($p > 0.05$). The duration of disease was significantly longer in the patient group with late scleroderma pattern (7.5 ± 3.0) compared with patients with early scleroderma pattern (2.2 ± 2.5) and active scleroderma pattern (4.5 ± 2.9) ($p = 0.022$). The average modified rodnan skin score was significantly higher in the group with late scleroderma pattern (12.4 ± 4.7) compared the those of patients with early scleroderma pattern (7 ± 2.4) and those with active scleroderma pattern (8.1 ± 3.4) ($p = 0.04$).

Conclusion: Our study found that the severity of skin involvement was associated with late scleroderma pattern. There is a need for new studies to accurately determine the

association between capillary scleroderma and disease involvement in patients with systemic sclerosis.

Keywords: systemic sclerosis, skin findings, capilleryoscopy

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
ÖZET	II
ABSTRACT	IV
İÇİNDEKİLER.....	VI
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ.....	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	IX
KISALTMALAR DİZİNİ	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ	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	5
2.1.4. Tanı ve Sınıflandırma.....	8
2.1.5. Tedavi.....	11
2.2. Kapilleroskopi	16
2.2.1. Tanım	16
2.2.2. Tarihçe.....	16
2.2.3. Videokapilleroskopik Değerlendirme	17
2.2.4. Kapilleroskopik paternler.....	17
2.2.4.1. Normal patern	17
2.2.4.2. Patolojik paternler	18
2.2.5. Sistemik Sklerozda Kapilleroskopik Değişiklikler	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	21
3.1. Yöntem.....	21
3.2. Gereçler	21
3.2.1. Sosyodemografik bilgi formu	21
3.2.2. Kapilleroskopik görüntüleme.....	22
3.2.3. Kapilleroskopik değerlendirme	22
3.2.4. Organ Tutulumlarının Tanımlanması.....	22
3.2.5. Otoantikorlar	23

3.3. İstatistiksel Analiz.....	23
4. BULGULAR	24
5. TARTIŞMA VE SONUÇ.....	28
KAYNAKÇA	32

ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil.1. Sistemik skleroz: Modifiye Rodnan deri skoru16

RESİMLER DİZİNİ

Resim .2.1. Normal kapileroskopik görünüm19

Resim.2.2. Sistemik sklerozda kapilleroskopik incelemede görülen Patolojik değişiklikler.....20

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterleri	8
Tablo 2. ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterlerindeki öğelerin/alt öğelerin tanımları.....	9
Tablo 3. Sistemik skleroz hastaları cinsiyet,yaş ve hastaların aldığı tedaviler.....	24
Tablo 4. Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında hastalık tutulumları sıklığı.	25
Tablo 5. Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında otoantikör pozitifliği dağılımı.....	26

KISALTMALAR DİZİNİ

ACA	: Antisentromer antikor
ACE	: Anjiotensin dönüştürücü enzim
ACR	: Amerika romatoloji birliği
AIF-1	: Allograft inflamatuvar faktör 1
ANA	: Antinükleer antikor
CTGF	: Bağ doku büyüme faktörü
CRP	: C reaktif protein
dsSSc	: Yaygın cilt tutulumlu sistemik skleroz
ESM	: Ekstrasellüler matriks
ET	: Endotelin
EULAR	: Avrupa romatoloji birliği
HLA	: İnsan lökosit antijeni
İAH	: İntertisyel akciğer hastalığı
ICAM-1	: İntrasellüler adezyon molekülü
IcSSc	: Sınırlı cilt tutulumlu sistemik skleroz
ILD	: İntertisyel akciğer fibrozu
IL	: İnterlökin
MCP-1	: Monosit kemoaktif protein
MMP	: Matriks metalloproteinazları
MRSS	: Modifiye rodnan deri skoru
NO	: Nitrik asit
PAH	: Pulmoner arter hipertansiyonu
PDGF	: Platelet-derived growth factor
SSC	: Sistemik Skleroz
Scl-70	: Topoizomeraz-1
TGFB	: Transforming büyüme faktörü -beta
T/MPs	: Tissue inhibitor of metalloproteinase
VEGF	: Vasküler endotelial growth faktör

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik skleroz nedeni bilinmeyen, gelişiminde vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozisin rol oynadığı, deride progresif kalınlaşma ile karakterize, sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır (1,2). Hastalığın tipik bulgusu, deride sertlik ve kalınlaşma ile karakterize deri fibrozudur. Sklerodermada akciğer, kalp, gastrointestinal sistem (GİS) ve böbrekler sıklıkla tutulmaktadır (3).

Kapilleroskopi, tırnak kıvrımı kapiller sistemini morfolojik olarak mikroskopik lensler ile büyütür ve non invaziv ve güvenli bir şekilde incelenmesini sağlayan bir alettir (4).

Sistemik sklerozda görülen kapiller değişiklikler erken, aktif ve geç skleroderma paternleri olarak sınıflandırılabilir (5). 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. 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 (6). 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 (7- 8). Raynaud fenomeni nedeni ile araştırılan bir hastada sistemik skleroz ile ilişkili otoantikordlardan biri ve kapiller değişikliklerin bulunması durumunda, 15 yıllık takip sonrası sistemik skleroz gelişimi oranının $> \%80$ olduğu gösterilmiştir (6). Yine hastaların izleminde kapilleroskopik bulguların skorlanması yolu ile bu bulgularda iyileşme ve kötüleşmenin belirlenebileceği gösterilmiştir (9).

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-çoğrafi 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). Hastalığın tipik bulgusu, deride sertlik ve kalınlaşma ile karakterize deri fibrozudur. Sklerodermada akciğer, kalp, gastrointestinal sistem (GİS) ve böbrekler sıklıkla tutulmaktadır (3). Sklerodermada otoimmünite ve inflamasyon, vasküler hasar ve fibroz hastalığın en belirgin özelliklerini yansıtan patofizyolojik triadı oluşturmaktadır (10).

2.1.1. Epidemiyoloji

Sistemik skleroz, Amerika Birleşik Devletleri'nde 4000 erişkinden birini etkilemektedir. Kadınlarda görülme sıklığı daha fazladır. Afrika kökenli Amerikalılarda, Kafkaslardan daha sık görülmektedir. Bağ dokusu hastalıkları arasında en yüksek ölüm oranı olan sklerodermadır. Yapılan çalışmalarda, son 10 yılda hastaların yaşam süresinde artış gözlenmiştir (11).

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.

Genetik Faktörler

Sklerodermada genetik faktörlerin araştırılmasına devam edilmektedir. Anne, baba veya kardeşlerinde skleroderma tanısı olan bireylerin % 1,6'sında skleroderma gelişebilmektedir. İkizler arasında görülme oranının düşük olması (monozygot ve heterozygotların her ikisi için de % 4.6) genetik katkının güçlü olmadığını göstermektedir (18). Sklerodermada transforming growth factor β (TGF- β), monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1), IL-1 α , TNF, allograft inflamatuvar faktör 1 (AIF 1) ve anjiotensin konverting enzim (ACE) genlerindeki bazı polimorfik alleller, hastalığa yatkınlık ile

ilişkilendirilmektedir. Ayrıca, farklı etnik gruplarda hastalık ile ilişkili farklı insan lökosit antijeni (HLA) allelleri ve otoantikör yanıtı bildirilmektedir (11).

Çevresel Faktörler

Sistemik skleroz gelişiminde viral enfeksiyonlar, silika, organik solventler ve bazı ilaçlar gibi etiyolojik nedenler öne sürülmüştür ancak tam bir ilişki belirlenememiştir (12,13).

Vasküler Hasar

SSc patogeneğinde, vasküler disfonksiyonun en erken evre olduğu düşünülmektedir (14). Mikrovasküler hasar hemen her hastada kapilleroskopik inceleme ile gösterilebilir (5). Özellikle mikrodolasımda görülen endotelial hasar, aktifleşmiş lenfositler tarafından üretilen sitokinlerle ve endotelial hücelere karşı gelişen antikörlerle oluşmaktadır (15,16). Aktifleşmiş lenfositler, TGF- β , CTGF ve PDGF salgılamaktadır. TGF- β , endotelial hasara ve MHC ile intersellüler adhezyon molekülünün (ICAM-1) ekspresyonuna yol açmaktadır. PDGF, endotel hücre proliferasyonunu uyarmakta ve VEGF miktarını azaltmakta, sonuç olarak neovaskülarizasyonu uyarmaktadır (14).

Endotelial hasar ve aktivasyon oluştuktan sonra, vazokonstriktör bir madde olan ET-1 artmakta ve vazodilatör mediatör olan NO azalmakta ve sonuç olarak normal vazomotor tonus kaybolmaktadır (17). Ayrıca inflamatuvar hücelere kemoatraksiyon ile hasar bölgesine gelmekte ve damar duvarına yapışmaktadır (18-19). Subendotel ile temas eden trombositler adhezyona uğrayarak fibrin birikimi ve intravasküler trombus oluşmaktadır. Damar duvarındaki kas hüceleri de aktive olarak intima doğru ilerlemekte ve myofibroblastlara dönüşmektedir. Bu değişiklikler sonucunda vasküler proliferasyon, damar lümeninde küçülme, kan akımında azalma oluşmakta ve klinik bulgular olan Raynaud fenomeni, parmak iskemisi ve ülserler ortaya çıkmaktadır. İleri evrelerde damar kaybı ve neoanjiogenez ortaya çıkmaktadır (20).

İmmün Aktivasyon

SSc'nin erken inflamatuvar dönemlerinde mononükleer hücre infiltrasyonu ve bu hücelerin endotel hücelere adezyonları arasında bir korelasyon bulunmuştur (21). SSc'de fibrozis gelişiminde hücrel immünite en önemli rolü oynar. CD4 ve CD8 (+) aktive T lenfositler; pro-fibrotik sitokinleri (TGF- β ve IL-4), Granzim B'yi, inflamatuvar hüceleri uyurarak diğer sitokin ve mediyatörlerin, salınımına yol açar (22).

İmmün aktivasyon kanıtları vaskülopatide olduğu gibi deri fibrozisi oluşmadan önce de gösterilebilmektedir (23,24). Sklerodermalı hastaların cilt biyopsilerinin histopatolojik olarak incelenmesinde T lenfositler, makrofajlar, mast hüceleri ve daha az

oranda B lenfosit infiltrasyonları saptanmıştır (23). Trombosit, makrofaj, fibroblast ve T lenfositlerden salınan TGF- β fibroblastik aktivitenin temel indükleyicisidir ve *invivo*, *invitro* kollajen gibi ekstraselüler matriks yapı taşlarının sentezini artırır (25,26). Aktive fibroblastlar aynı zamanda PDGF, IL-6, TGF- β ve kollajen doku büyüme faktörü (CTGF) gibi pro-fibrotik sitokin ve büyüme faktörlerini de üretirler (23,27). Böylece fibroblastlar bir kez aktive olduktan sonra otokrin özellik kazanmakta ve aktivasyon için inflamatuvar hücre uyarımına gereksinimleri kalmamaktadır (23,27).

Skleroderma da apoptozun düzenleyici mekanizmalarından biri olan Bcl-2 ekspresyonu artmıştır (28). Bu durumun fibroblastların apoptoza direnç kazanmasıyla ilişkili olduğu düşünülmüştür (28). Cipriani ve ark. skleroderma hastalarında α/β ve γ/δ T lenfositlerin apoptoza dirençli olduklarını bildirmişlerdir (29). Ekstraselüler matriks elamanlarının yapımı ve yıkımı dinamik bir denge halinde olup, bu dengenin yapım lehine bozulması fibrozis ile sonuçlanmaktadır (30,31).

ESM (ekstraselüler matriks) degradasyonu, matriks metalloproteinazlar (MMP) ile sağlanmaktayken, TIMPs (*tissue inhibitor of metalloproteinases*) bu dengeyi fibrogeniz lehine kaydırmaktadır (30,31). Sklerodermada MMP-1, 3, 13 düzeylerinin ve aktivitelerinin azaldığı, TIMP-1, 2, 3 üretiminin ise arttığı gösterilmiş ve MMP/TIMP dengesinin bozulduğu ileri sürülmüştür (30,31).

Fibrozis

Sklerodermalı hastalarda, fibroblastlar tarafından üretilen Tip 1 ve Tip 3 kollojen miktarında artış görülmektedir. Bağ dokusundaki aşırı ekstraselüler matrix birikiminin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bilinmeyen bir hasara cevap olarak ya da matrix protein gen ekspresyonunun düzenlenmesindeki değişimlere bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Dokudaki inflamatuvar hücrelerden salınan birçok sitokin ve büyüme faktörlerinin kollojen gen ekspresyonuna yol açtığı bilinmektedir (32,33).

TGF- β , aktive lenfosit ve monositlerden salınmakta ve ekstraselüler matrix sentezini uyararak, SSc'deki fibrozis gelişiminde temel rolü oynamaktadır (34). Ayrıca kollojeni yıkan matrix metalloproteinazlarının üretimini azaltmakta ve proteaz inhibitörlerinin üretimini arttırmaktadır. Böylece ekstraselüler matrix yıkımını önlemektedir (33). Bir diğer doku fibrozis mediatörü CTGF olup, cilt ve akciğer fibroblastları tarafından sentez edilmektedir (35).

Otoantikorlar

SSc hastalarının yaklaşık %75'inde dolaşan otoantikorlardan bir veya daha fazlası bulunur. Bunlar topoizomeraz I (Scl -70), sentromer antijenler, fibrilların, RNA polimeraz,

PM-Scl, RNA I,II ve III antijenlerine karşı gelişmiş otoantikordur (36,37,38). Serolojik bulgular içinde en önemlisi ANA'un sklerodermalı hastaların hemen hemen tamamında pozitif olmasıdır (39). Scl-70 antikorları SSc için oldukça özgündür (%98-100) ve interstisyel akciğer tutulumu için yüksek risk göstergesidir (39,40). Yüksek konsantrasyonlar aynı zamanda daha fazla cilt tutulumu ve hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur (39,40). Antisentromer antikorlar (ACA) ise sınırlı cilt tutulumu (CREST Sendromu) ile ilişkilidir (39,41).

2.1.3. Klinik bulgular

Skleroderma, ciltte sertleşme ile karakterize bir hastalık olmakla birlikte, iç organ tutulumuna da yol açmaktadır ve bu durum bazen son dönem organ yetmezliği ile sonuçlanabilmektedir.

Cilt Bulguları

Cilt kalınlaşması hastaların hemen tamamında el ve parmaklarda baslar. Eller erken dönemde sis, gergin, parlak ve eritematöz görünümündedir. Zamanla cilt kalınlaşır ve hareketsiz hale gelir. Parmaklarda sklerodaktili gelişir. Dudaklarda incelleme ve büzülme ortaya çıkar. Ciltte hiperpigmente ve hipopigmente alanlar gelişebilir (42).

Hastalık cilt tutulumunun yaygınlığına göre difüz ve limitli sistemik skleroz olarak iki ana formda sınıflanır (43). Cilt tutulumunun yaygınlığı ve ilerleyici karakterde olması iç organ tutulumlarının ciddiyeti ile ilişkilidir (44,45).

Raynaud 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 tipik olarak görülür (46). Raynaud fenomeni sistemik sklerozlu hemen her hastada saptanabilen bir bulgudur. Cilt bulguları gelişmeden yıllar önce var olabilir (47,48).

Gastrointestinal sistem

SSc hastalarının özofagus, mide ve barsaklarından doku biyopsilerinde düz kas atrofisi ve fibrozis görülmektedir (49). Gastrointestinal sistemde gelişen fibrozis sonucunda dismotilite ortaya çıkar (50).

- Özofajial dismotilite %75-90
- Mide tutulumu %50
- İnce barsak tutulumu %40-70

- Kolon tutulumu %20-50
- Anorektal tutulum %50-70

Özofagus tutulumu sonucunda disfaji, reflü özofajit, regurjitasyon, ses kısıklığı gelisir. Mide ve ince barsak tutulumu, bulantı-kusma, siskinlik, erken doyma, diyare, karın agrısı, malabsorbsiyon ve kilo kaybına yol açar (51).

Kolon tutulumu sonucu, intestinal psödoobstruksiyon ve kabızlık gelisebilir. Anorektal tutulum, rektal prolapsus ve anal inkontinans ile sonuçlanabilir (52).

Pulmoner Tutulum

Hastalığın geç dönemlerinde ortaya çıkar, progresiftir, mortalite ve morbiditeyi ciddi şekilde etkiler. En sık görülen pulmoner tutulum tipi interstisyel pulmoner fibrozistir. Bu grup hastaların yaklaşık % 15'inde ölüme neden olan ağır fibrozise ilerler (53). Pulmoner fibrozis SSc hastalarının çoğunda gözlenir. Pulmoner fibrozis gelişiminde dcSSc ve Scl-70 antikorları risk faktörüdür (53). İstirahat dispnesi ve öksürüğe neden olur. Fizik muayene de oskültasyonda kuru raller işitilir. Akciğer fonksiyon testlerinde restriktif tip akciğer hastalığı bulgularına rastlanır. İzole düşük difüzyon kapasitesi (DLCO), azalmış akciğer volümü erken hastalıktaki en klasik bulgulardır. PAAC grafisinde lineer veya nodüler interstisyel fibrozis görülür. HRCT (yüksek rezolüsyonlu ince kesit tomografi) oldukça spesifik bir inceleme yöntemi olmakla birlikte sklerodermalı hastaların % 88'inde interstisyel fibrozisle ilgili bulgulara rastlanır (54). BAL (bronkoalveolar lavaj) sıvısından alınan örneklerde yüksek oranda nötrofil ve eozonofil varlığı akciğer fonksiyonlarında progresif bir kötüleşme olacağını gösterir.

Küçük ve orta çaplı pulmoner damarların obliteratif vaskülopatisi özellikle sınırlı kütanöz SSc'li hastalarda olmak üzere izole PAH (pulmoner arteryel hipertansiyon)' a neden olur. Bunun yanında Sklerodermalı hastalarda PAH interstisyel fibrozise ve kardiak tutulumu bağlı olarak gelişebilir. Özellikle sınırlı scleroderması bulunan hastalarda PAH 'u düşündürecek bulgular: sklerodermanın ileri yaşta başlaması, DLCO'nun hızla kötüleşmesi ACA ve anti-RNP antikorlarının pozitif olmasıdır. Hafif derece de PAH 35-45mmHg, orta derece de 46-55mmHg, ciddi PAH >55mmHg olarak tarif edilmektedir. Pulmoner komplikasyonlar içinde plevral effüzyon nadiren bilidirilmiştir. Ek olarak aspirasyon pnömonisi ve uzun süreli primer pulmoner interstisyel fibrozisi bulunan SSc'li hastalarda bronkoalveolar karsinom, adenokarsinom risklerinin arttığı da bilinmektedir (54).

Kardiak tutulum

Sistemik sklerozda kardiak tutulum varlığı çeşitli yöntemlerle ortaya konulabilir ancak hastaların birçoğu asemptomatiktir (55). Perikardial efüzyon varlığı bir çalışmada %43 olarak bildirilmiştir (56). Miyokardial fibrozis (kontraksiyon band nekrozu), perikardit, perikardial efüzyon, sağ ve sol ventrikül fonksiyon bozuklukları, ileti sistem defektleri hastalık seyrinde görülebilir (55,56). 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 (55,57,58).

Böbrek Tutulumu

Skleroderma renal krizi, hastalığın en ciddi komplikasyonu olup, son 20-25yıla kadar bu hastalardaki en sık ölüm nedeniydi. ACE inhibitörlerinin kullanımından önce, skleroderma renal krizi 6 hafta içinde diyaliz gereksinimi veya ölümle sonuçlanmaktaydı. ACEinhibitörleri, skleroderma renal krizine bağlı ölümleri ve diyaliz gereksinimini azaltmıştır (59).

Skleroderma renal krizinde, genellikle oligürik renal yetmezlik ve ani başlangıçlı akselere hipertansiyon gözlenir. Birkaç gün veya hafta içinde mikroskobik hematüri, düşük düzeyde proteinüri, serum kreatin düzeyinde hızlı artış, oligüri veya anüri belirlenir. Ek olarak, trombositopeni ve mikroanjiopatik hemolitik anemi gelişebilir (60).

Deri Ülserleri

Parmakların distal uçlarında ya da kemik çıkıntılarının üzerinde gelişen nekrotik lezyonlar olarak tanımlanır. Dijital ülser sistemik sklerozlu hastalarda sık karşılaşılan, ciddi enfeksiyona neden olabilecek bir tutulum şeklidir. Hastaların % 50'sinde dijital ülser görülür (61). Ülserler yavaş iyileşir ve enfeksiyonlar için giriş odağı oluştururlar. Doku enfeksiyonuna ikincil osteomyelit gelişebilir, %14-29'u gangren ve otoamputasyona gidebilir (62). Dijital ülserli hastaların yaklaşık üçte birinde ülserler tekrarlayıcı karakterdedir (63).

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 krepitasyonları varlığı şiddetli hastalık göstergelerinden biridir. Miyozit hastalığa eşlik edebilir. Hareket kısıtlılığına bağlı olarak kas gruplarında atrofiler saptanabilir (64).

2.1.4. Tanı ve Sınıflandırma

1980 yılında, Amerikan Romatizma Birliği (ACR) tarafından skleroderma sınıflama kriterleri geliştirilmiştir (65). Bu kriterlerin duyarlılığı % 97 ve özgüllüğü % 98 olarak bildirilmiştir. Bir majör ya da iki veya daha fazla minör kriter varlığında, hasta skleroderma olarak kabul edilmektedir (65).

I majör kriter:

Proksimal skleroderma: Parmaklarda ve metakarpofalangeal veya metatarsofalangeal eklemlerin proksimalindeki deride simetrik kalınlaşma, sertleşme ve endurasyon bulunması

II minör kriterler:

- 1- Sklerodaktili: Deri sertliğinin parmaklarla sınırlı olması
- 2- Parmaklarda skar ya da pulpa atrofisi: İskemiye bağlı olarak parmak ucu yumuşak dokunun kaybolması
- 3- Baziler pulmoner fibrozis: Akciğer bazallerinde bilateral retiküler paternde nodüler dansite artışı skleroderma olarak kabul edilmektedir (65).

Sistemik sklerozu hastaların yine klinik özelliklerine göre gruplandırıldığı diğer bir sınıflama yaygın olarak kabul görmüştür (66). 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 otoantikor pozitifliği ve kapilleroskopik bulguların yer aldığı yeni tanı kriterleri oluşturmaya çalışılmaktadır (Tablo 2-3) (67,68)

Tablo 1. ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterleri*

Öğe	Alt- öğeler(ler)	Puan
Her iki el MKF eklemlerin proksimaline kadar uzanan deri kalınlaşması (yeterli kriter)	-	9
Parmaklarda deri kalınlaşması (sadece daha yüksek puan sayılır)	Ödemli parmaklar Sklerodaktili	2 4
Parmak uçlarında lezyonlar (sadece daha yüksek puan sayılır)	Ülserler Deprese skarlar	2 3
Telanjiektazi	-	2

Anormal kapilleroskopi	-	2
PAH ve/veya İAH (maksimum skor 2)	PAH	2
	İAH	2
RF	-	3
SSk ilişkili otoantikör pozitifliği (maksimum skor 3)	Anti-sentromer	3
	Anti-topoizomeraz I	
	Anti-RNA polimeraz III	

* Bu kriter seti, SSk çalışmasına dahil edilmesi düşünülen herhangi bir hastaya uygulanabilir. SSk benzeri hastalığı olan (nefrojenik sklerozan fibroz, jeneralize morfea, eozinofilik fasiyit, sklerödem diyabetikorum, skleromiksödem, eritromiyalji, porfiriya, liken skleroz, graft-versus-host hastalığı, diyabetik keriyootropati) veya parmakların korunduğu deri kalınlaşmasının saptandığı hastalara bu kriterler uygulanamaz.

† Total skoru ≥ 9 olan hastalar kesin SSk tanısı alır. Total skor, her bir kategorideki saptanan maksimum puanların toplamı ile belirlenir.

ACR:	Amerikan Romatoloji Birliği, EULAR: Avrupa Romatoloji Birliği
MKF:	Metakarpofalangeal, İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı,
PAH:	Pulmoner arteriyel hipertansiyon, RF: Raynaud fenomeni,
SSk:	Skleroderma, RNA: Ribonükleik asit

Tablo 2. ACR/EULAR 2013 skleroderma sınıflandırma kriterlerindeki öğelerin/alt öğelerin tanımları

Öge	Tanım
Deri kalınlaşması	Travma, yaralanma vb sonrası skarlaşmaya bağlı olmayan deride kalınlaşma veya sertleşme olmasıdır.
Şiş (<i>puffy</i>) parmaklar	Genellikle parmaklarda yaygın, çukurlaşmayan ve eklem Kapsülünün normal sınırlarının ötesine kadar uzanan yumuşak doku kitlesinde artış olmasıdır. Normal parmaklar, falanks ve eklem yapılarının dış hatlarını takip eden dokularla distale doğru inceler. Şiş parmaklarda şekil bozulur. Daktilit gibi diğer nedenlere bağlı değildir.

Parmak ucu ülserleri veya skarlar	PIF eklem veya distalinde ülserler veya skarlar olup pitting travmaya bağlı olduğu düşünülmemektedir. Dijital pitting skarlar, travma ve eksojen nedenlerden ziyade iskemi sonucu parmak uçlarında gelişen deprese alanlar
Telenjektazi	Görünür, maküler, dilate, yüzeysel, basınca solan baskı Kaldırıldığında yavaşça dolan kan damarlarıdır. SSk benzeri paternde telanjektaziler yuvarlak ve iyi sınırlı olan; ağız miçinde, dudaklarda ve ellerin üzerinde bulunan; ve/veya büyük mat-benzeri telanjektazilerdir. Dilate yüzeysel damarlardan ve merkez arteriol ile hızla dolan spider anjiomadan ayırt edilebilir
SSk ile uyumlu	Tırnak dibinde perikapiller hemoraji olsun veya olmasın genişlemiş kapilleroskopi kapillerler ve/veya kapiller kayıp olup ayrıca kütikül üzerinde görülebilir
PAH	Standart tanımlara göre sağ kalp kateterizasyonu ile PAH Tanısı konulmuştur
İAH	YRBT ya da akciğer grafisinde en belirgin bazallerde pulmoner fibroz görülmesi ve oskültasyonda <i>Velcro</i> rallerin de duyulmasıdır. Konjestif kalp yetmezliği gibi başka bir nedene bağlı değildir.
RF	Bir hekim tarafından görülen veya hastanın ifade ettiği, soğuğa maruz kalma veya duygusal strese yanıt olarak solukluk, siyanoz ve/veya reaktif hiperemiden oluşan, parmaklarda ve sıklıkla ayak parmaklarında en az 2-faz renk değişimi söz konusudur (genellikle bir faz solukluktur).
SSk ilişkili otoantikolar	Anti-sentromer antikor (veya ANA testinde görülen

sentromer patern), antitopoizomeraz I antikoru (anti-scl-70) veya anti-RNA standartlarına göre pozitif olmalıdır.

ACR: Amerika Romatoloji Birliği, EULAR: Avrupa Romatoloji Birliği,
İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı, YRBT: Yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi,
PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon, RF: Raynaud fenomeni,
ANA: Anti-nükleer antikör, RNA: Ribonükleik asit

Sistemik Sklerozis Sınıflandırması

Diffüz Sistemik Sklerozis: Yüzde, distal-proksimal ekstremelerde ayrıca gövdede cilt tutulmuştur.

Limitli Sistemik Sklerozis: Cilt kalınlaşması dirsek ve diz altındadır, yüz ve boyun tutulabilir. CREST sendromunda limitli sklerodermadır.

Sine Skleroderma: Vasküler tutulum ve organ tutulumuna seroloji de eşlik eder, ama belirgin cilt tutulumu yoktur.

Çakışma (Overlap) Sendromu: Sistemik sklerozisin tüm bulguları karşılanırken SLE, RA veya inflamatuvar kas hastalıklarının da özellikleri eklenir.

Ayırilemeyen Kollajen Doku Hastalığı: Raynaud fenomeni ile birlikte sistemik sklerozisin klinik ve/veya laboratuvar özellikleri eşlik eder. Bunlar sklerodermaya özgü antikörlerin varlığı, anormal tırnak yatağı kapilleroskopisi, parmak ödemi ve iskemik zedelenme şeklinde olabilir (66).

2.1.5. Tedavi

Günümüzdeki tedavi yaklaşımları sklerodermanın bazı bulgularını kontrol altına alabiliyor olsa da skleroderma için standart ve onaylanmış bir tedavi protokolü bulunmamaktadır (69).

Tedaviye başlamadan önce, iç organ tutulumları ve organ fonksiyon bozukluklarının bulunup bulunmadığı dikkatli şekilde araştırılmalıdır. Öykü, fizik bakı, laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri skleroderma hastalığının tanısı ve organ tutulumları konusunda yeterli bilgiyi sağlayabilir. Sklerodermada tedavi, temel olarak organ sistemlerinin tutulumuna göre planlanmalı ve yapılmalıdır (69).

Raynaud Fenomeni

Öncelikle ortam sıcaklığının ayarlanması ve soğuğa maruziyetten kaçınılması gerektiği bilinmelidir. Sigara kullanımı, soğuk algınlığı ilaçları gibi semptomimetik ajanlar, propranolol gibi non selektif β blokerler ve narkotikler gibi raynaud fenomenini kötüleştirecek ilaçlardan uzak durulmalıdır. İlaç tedavisi sistemik vazodilatörleri, antiplatelet ajanları ve antioksidanları kapsar. Kalsiyum kanal blokerleri skleroderma hastalarındaki raynaud fenomeni tedavisinde atakların sıklığında ve şiddetinde etkin bulunmakla beraber daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (70).

Losartan ve nifedipinin karşılaştırıldığı bir çalışma da kısa dönem raynaud fenomeni tedavisinde losartan daha etkili bulunmuş (71). Alfa-1 inhibitörü olan prazosin ile plesebo karşılaştırmalı iki randomize kontrollü çalışmada; prazosinin pleseboya göre belirgin olarak sklerodermaya sekonder raynaud fenomeni tedavisinde etkili olduğu gözlenmiştir (72).

İntravenöz iloprost kullanımının, sklerodermaya sekonder Raynaud Fenomeni sıklığında, şiddetinde ve parmak ülserlerinde belirgin azalma olduğu gözlenmiş (73). Serotonin uptake inhibitörü fluoksetinle yapılan bir çalışma da raynaud fenomeni'nin semptomlarının iyileştiği gösterilmiştir (74). Etkilenen parmağa lokal olarak lidokain ya da bupivakain ile yapılan kimyasal sempatektominin hızlı bir rahatlama sağladığına yönelik çalışmalar vardır . Özellikle dirençli vakalarda sempatektomi düşünülmelidir (75,76).

Gastrointestinal sistem tutulumunda tedavi:

Gastro-özefageal yakınmaları olan hastalarda, kanıt düzeyi yüksek çalışmalar bulunmamasına karşın, karyola bas kısmının Myükseltilmesi ve uygun diyet yaklaşımları (sık ve az miktarlarda yemek vb.) gibi yaşam şekli değişiklikleri ve proton pompa inhibitörleri kullanılabilir (77).

Metoklopramid ve eritromisin gibi prokinetik ilaçlar, üst gastrointestinal sistem motilitesini artırmak için kullanılabilir. Bu amaçla yapılmış bir çalışmada, sisapridin etkili olduğu ortaya konulmuş (78), ilerleyen yıllarda ise uzun QT sendromu ve aritmilere yol açması nedeniyle sisaprid kullanımdan kaldırılmıştır. Özefagus darlıkları için periyodik endoskopik dilatasyonlar yapılabilir. Alt gastrointestinal sistem semptomları varsa ve bu durum bakteriyel çoğalma ile ilişkilendirilirse, kinolonlar veya amoksisilin-klavulanik asit gibi geniş spektrumlu antibiyotikler kullanılabilir (77).

Akciğer Tutulumunda Tedavi

Sklerodermada akciğer tutulumunun tedavisi,ILD ve PAH tedavisi şeklinde iki ana gruba ayrılmaktadır (79). Sklerodermalı tüm hastalar,ILD gelişimi açısından dikkatle

izlenmelidir. Solunum foksiyon teslerinde restriktif bir patern gösteren veya HRCT’de interstisyel fibroz belirlenen hastalar, hastalığın ilerlediğine yönelik kanıtlar varsa immünsüpresif ilaçlarla tedavi edilmelidirler (69). Randomize kontrollü bir çalışmada (80), siklofosfamid ILD tedavisinde etkin bulunmuş ve Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) tarafından akut alveoliti olan ILD’li skleroderma hastalarının tedavisinde önerilmiştir (80). Ancak, siklofosfamid lökopeni, infertilite, hemorajik sistit, alopesi ve enfeksiyonlara yatkınlık gibi kullanımını sınırlayan yan etkilere sahiptir. Ek olarak, mesane kanseri ve ikincil maligniteler ile ilişkilendirilmiştir (80).

Sklerodermalı tüm hastalar, pulmoner basınç artışı açısından ekokardiyografi ile değerlendirilmelidir. İzole PAH’lı hastaların pulmoner fonksiyon testlerinde, difüzyon kapasitelerinde azalma görülmektedir. lcSSc’li hastalarda, akciğerlerde fibroz bulunmaksızın izole PAH gelişebilmektedir (81, 82). Pulmoner arteryel hipertansiyon tedavisinde, öncelikle hastanın fonksiyonel durumu değerlendirilmeli ve vazoreaktivite testi yapılmalıdır. Vazoreaktivite testi pozitif olan hastaların, KKB tedavisinden yararlandıkları gösterilmiştir. Vazoreaktivite testi negatif olan hastalar ise KKB tedavisinden yararlanamamaktadırlar. Bu hastalarda fonksiyonel durumlarına göre prostasiklin analogları, endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri kullanılabilir (83). Prostrasiklin analoglarından iloprost, epoprostenol ve treprostiniil kullanılmaktadır (83). Epoprostenol ile yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada (84), PAH’lı skleroderma hastalarında egzersiz kapasitesi, dispne skoru ve kardiyopulmoner hemodinaminin düzeldiği ve yaşam süresinin uzadığı bildirilmiştir.

Bosentan, siteksentan ve ambrisentan, güçlü bir vazokonstriktör olan ET-1’in reseptör antagonistleridir. ET-1’in endotelin A ve endotelin B olmak üzere iki reseptörü vardır. Bosentan, endotelin A ve B antagonistidir. Siteksentan ve ambrisentan ise spesifik endotelin A antagonistleridir (83). Bosentan, potent bir vazokonstriktör ve düz kas mitojeni olan ET-1’i antagonize ederek pulmoner basıncı düşürmektedir. Bosentan, PAH’lı hastalarda egzersiz kapasitesini, pulmoner vasküler direnci ve pulmoner arter basıncını azaltmaktadır (83). Sildenafil, bir fosfodiesteraz-5 inhibitörüdür ve pulmoner vasküler direnç indeksini azaltarak pulmoner vazodilatasyona neden olur (83). Sildenafil ile yapılmış randomize kontrollü bir çalışmada (85), PAH’lı skleroderma hastalarında egzersiz kapasitesi, dispne skoru ve kardiyopulmoner hemodinaminin düzeldiği ve yaşam süresinin uzadığı gösterilmiştir.

Renal krizde tedavi:

Malign hipertansiyon ve hızlı ilerleyen böbrek yetmezliği bulguları ile seyreden renal kriz, sklerodermanın en önemli komplikasyonlarından biridir. Renal kriz, önemli derecede mortal olup, 1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla % 15 ve % 10 olarak bildirilmiştir (86). Yüksek cilt skoru (modifiye Rodnan deri kalınlık skoru \geq 20), eklem kontraktürleri varlığı ve kortikosteroid kullanımı renal kriz gelişimi açısından risk faktörleri olarak belirlenmiştir (87). Renal kriz riski yüksek olan hastalar, kan basıncı ve renal fonksiyonlar açısından daha sık ve düzenli olarak izlenmelidir (77).

Renal kriz tedavisinde ACE inhibitörleri ilk seçilecek ilaçlardır. Kaptopril ve enalapril, sağ kalım oranlarını önemli derecede artırmış (1 ve 5 yıllık sağ kalım oranları sırasıyla, tedavi grubunda % 76 ve % 66, plasebo grubunda % 15 ve % 10 olarak belirlenmiştir) ve kalıcı diyalize gereksinim duyan hasta sayısını azaltmıştır (86). Bazı hastalarda, tüm tedavi yaklaşımlarına karşın, geçici ve/veya kalıcı diyaliz ve sonuçta böbrek transplantasyonu gerekebilmektedir.

Deri Ülserleri

Parmak uçlarında ülserler, tırnak derisinde çatlaklar ve paronişi genellikle iskemi veya travma nedeniyle oluşmaktadır. Diğer ekstremitelerde ülserleri ise basınca daha çok uğrayan alanlarda görülürler ve nadiren de iskelele ilişkilidirler. Deri ülserleri için en uygun tedavi yaklaşımı, vazodilatör ilaçların kullanılmasıdır. Eğer, enfeksiyon kuşkusuna varsa *Staphylococcus aureus*'a etkili olabilecek antibiyotiklerin tercih edilmesi gereklidir. Oral antibiyotikler kullanılacaksa, en az 14 gün devam edilmelidir (88).

Kalsinoz

Kalsinozun önlenmesi veya oluşmuş kalsinozun tedavisi için yararı kanıtlanmış bir tedavi protokolu bulunmamaktadır. Kontrollü çalışmalar bulunmamasına karşın, litotripsi kalsinoz tedavisinde kullanılmaktadır (89). Bazı durumlarda, kalsinoz cerrahi olarak çıkarılabilir.

Kas İskelele Sistemi

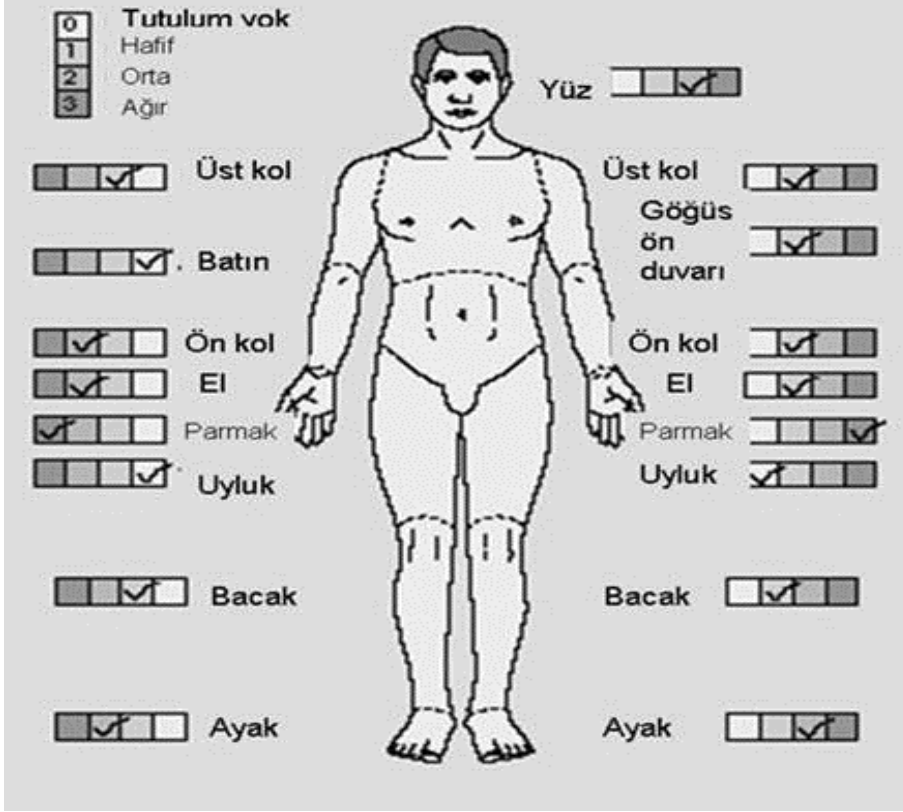
Eklem yakınmaları için nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar kullanılabilir. Proksimal interfalangeal eklemlerde fleksiyon kontraktürü geliştiğinde cerrahi olarak düzeltme, cilt hasarı ve enfeksiyonlarını önleyebilir (90, 91).

Modifiye Rodnan Cilt Skoru (MRCS)

Sistemik skleroz tedavisinde kullanılan ajanların tedavi başarısının değerlendirilebilmesi için hastalık aktivitesinin belirlenmesi ve bu aktivitedeki değişimin ölçülebilmesi gereklidir. Bu amaçla da çalışmalar sürmekle birlikte yaygın olarak

kullanılan bir ölçüt geliştirilememiştir (92). Cilt tutulumunun ciddiyeti ve yaygınlığının belirlenmesinde modifiye Rodnan deri skoru (mRSS) uzun zamandır kullanılmaktadır (Şekil–2.3) (93). MRCS, SSc’da palpasyon yaparak cilt ölçümü yapılan en uygun ve tekrarlanabilir tekniktir. MRCS’nin çok merkezli klinik çalışmalarda güvenilir, uygulanabilir, geçerli ve değişiklikleri yansıtılabildiği gösterilmiştir. Başlangıç ve takip cilt skoru, hastalık değerlendirme için değerli bir araçtır. Bununla birlikte bu metot kolay yapılabilir ve SSc’de tamamen valide edilmiş ölçümdür. Bu metodun uygulanması biraz deneyim gerektirir ve işlemin dikkatli öğrenilmesi gereklidir. Bununla birlikte deneyimsiz romatologlar tarafından yapılan MRCS’ sınıf içi korelasyon katsayısı düşüktür (2).

MRCS hesaplanırken total cilt yüzey alanı 17 farklı bölgeye bölünür; parmaklar, el, ön kol, kol, ayak, bacak, uyluk, yüz, göğüs ve karın. Bu bölgeleri her birinde cilt skoru elle palpasyonla değerlendirilir. Cilt skoru; 0-tutulmuş yok, 1-hafif kalınlaşma, 2-orta kalınlaşma, 3-ciddi kalınlaşma olarak skorlanır. Toplam cilt skoru maksimum 51’dir. Cilt skoru dermal fibrozis derecesi ile korele olma eğilimindedir, dolayısıyla fibrozis derecesi ve iç organ disfonksiyonu (pulmoner fibrozis, SSc kalp hastalığı, böbrek hastalığı ve gastrointestinal tutulum gibi) ile de koreledir. dcSSc başlangıcında cilt skoru hızla yükselme eğiliminde olup genellikle ilk 3-5 yıl arasında bir platoya ulaşır ve daha sonraki yıllarda yavaş yavaş gerilemeye başlar. lcSSc’de cilt skoru hızlı progresse olmaz ve total cilt kuru diffüz hastalık kadar yükselmez. Cilt kalınlık derecesi, takip vizitlerde dikkatli dökümente edilmelidir (95). Yine Medsger skalası hastalık tutulumlarının ciddiyetinin belirlenmesi için kullanılmaktadır (96).



Şekil-1. Sistemik skleroz: Modifiye Rodnan deri skoru

2.2. Kapilleroskopi

2.2.1. Tanım

Kapilleroskopi, tırnak kıvrımı kapiller sistemini morfolojik olarak mikroskopik lensler ile büyüterek non invaziv ve güvenli bir şekilde incelenmesini sağlayan bir alettir (97).

2.2.2. Tarihçe

İlk olarak İtalyan hekim Giovanni Rasori, büyüteç kullanarak konjunktival enflamasyon ile kapiller düğümlerin varlığı arasındaki ilişkiye dikkat çekmiştir (98). 20. yüzyılın başında Hutchinson, mikrovasküler yapıdaki değişikliklerden faydalanarak Reynaud fenomenini primer ve sekonder olarak ayırmıştır (99). Kapilleroskopide çığır açan çalışmalar yapan Maricq ve LeRoy, 30 yıl civarı öncesinde sistemik sklerozisteki spesifik kapilleroskopik paternleri ilk defa tanımladılar (100). 2000'de ise Cutolo ve arkadaşları, sklerodermik mikroanjiopatinin görünümü ve progresyonunun

değerlendirilmesi için faydalı olacak 3 major tırnak kıvrımı videokapilleroskopi paterni tanımlanmışlardır (101).

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 (5,102).

2.2.3. 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 (5). Son zamanlarda başparmakların dışındaki tırnak yataklarının incelenmesinin yeterli olduğu düşünülmektedir (103). 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 (5,104).

2.2.4. Kapilleroskopik paternler

Derinin kan dolaşımını; arteriyol, venül ve kapillerlerden oluşan bir damar ağı sağlar. Arteriyol ve venüller, bir tanesi papiller dermiste diğeri dermal-subkutanöz bileşkede olmak üzere iki yatay pleksus oluştururlar. Papiller dermisteki pleksustan papillalara uzanan kapillerler çıkarlar. Bu kapillerler epidermal yüzeyden 1-2 µm daha altta bulunur. Üst yatay pleksustan çıkıp papillalara uzanan kapillerlere kapiller lup denir (105). Deride kapiller luplar yüzeye 90 derecelik açı ile yerleşirler. Çoğunlukla her bir papillada 1-3 lup yer alır. Tırnak dibindeki deri kıvrımında ise luplar gitgide deri yüzeyine paralel hale gelirler ve son sırada tüm uzunluğu ile saç tokası şeklinde izlenir duruma gelir (106).

2.2.4.1. Normal patern

Kapiller damarların normal paterni şu şekildedir (107):

- a. Karakteristik görünümü, saç tokası veya ters dönmüş U harfi şeklinde
- b. Regüler dağılım ve küçük damarların homojen morfolojisi
- c. Herbir dermal papillada bir veya üç tane kapiller damar

- d. Periungual bölgedeki kapiller damar sayısı 9-13/mm (ortalama)
- f. Arteriyel kenar seviyesindeki kan kolonu çapı 5-16 μ arasında
- f. Venüler kenar seviyesindeki kan kolonu çapı 7-18 μ arasında
- g. Periungual kapiller görünür sahanın ortalama uzunluğu yaklaşık 400 μ 'dur

2.2.4.2. Patolojik paternler

- a. Kapiller dilatasyon ve dev kapillerler: Tırnak kıvrımında meydana gelen kapiller genişleme, hem afferent hem de efferent kolda meydana gelir (97). Kapiller çapta normalin 4-6 katı büyüme, kapiller dilatasyon; >10 kat büyüme ise dev kapiller olarak tanımlanır (108). Dev kapiller, mikroanjiopatinin potansiyel bir göstergesidir. Kapiller dilatasyon ise genellikle mikro-damar duvarı hasarının ilk işaretidir (97).
- b. Mikrohemoraji: Mikrohemoraji, mikro damar bütünlüğünün bozulması ve endotel hücre düzeninin değişmesi ile bağlantılıdır. Mikrohemorajiler, küçük siyah bir nokta şeklinde görülürler. Esasında mikrohemorajiler, kapiller luplardan extravaze olan eritrositlerdir (97).
- c. Kapiller kayıp ve avasküler alan: Tek bir tırnak kıvrımında 5 mm'de kapiller sayısının <30 olması kapiller kayıp olarak bilinir. Sklerodermada spesifitesi %92'dir. Kapillerde yaygın olarak ortadan kaybolması ise avasküler alan olarak bilinir. Kapiller kayıp, şiddetli doku hipoksisi ile ilişkili olabilir (97).
- d. Neo-anjiogenez: Kapiller kaybın yarattığı hipoksi, VEGF (vasküler endotelial growth factor) salınmasına yol açar. Böylece yeni kapiller oluşum yani neo-anjiogenez gelişir (97). Neo-anjiogenezin morfolojik görünümü ise belirgin kıvrımlı, çalı benzeri, dallanmış, sarmal yapmış ve uzamış kapillerler şeklindedir (109).

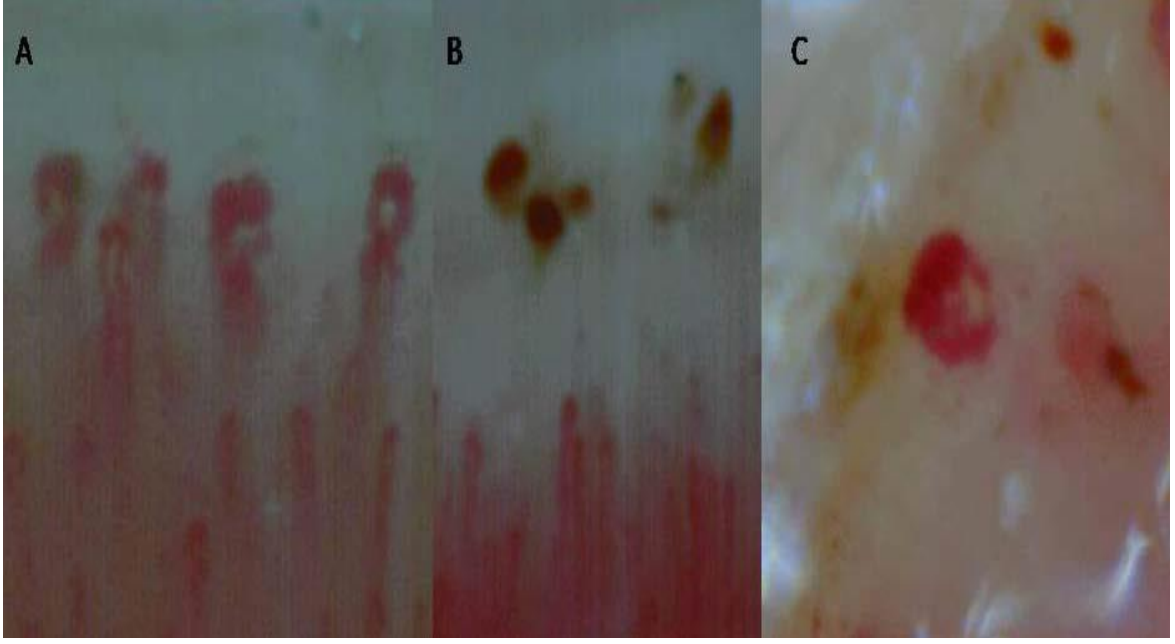
2.2.5. Sistemik Sklerozda Kapilleroskopik Değişiklikler

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 (5,110). Sistemik skleroz bu kollajen doku hastalıkları arasında Raynaud fenomeni görülme sıklığı en yüksek hastalıktır (6,68). Sistemik sklerozda görülen kapiller değişiklikler erken, aktif ve geç skleroderma paternleri olarak sınıflandırılabilir (5). Erken dönemde dev kapillerin varlığı, aktif dönemde kapiller kanama alanları ve kapiller kayıp bölgelerinin varlığı, geç dönemde ise kapiller kayıp alanlarında belirginleşme ve diğer

bulgularında sayısal olarak azalma dikkat çekicidir. Bu bulguların hastalık süresi ile ilişkili olarak değıştikleri bilinmektedir (6).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 (7- 8). Raynaud fenomeni nedeni ile araştırılan bir hastada sistemik skleroz ile ilişkili otoantikörlerden biri ve kapiller değışikliklerin bulunması durumunda, 15 yıllık takip sonrası sistemik skleroz gelişimi oranının > %80 olduğu gösterilmiştir (6). Yine hastaların izleminde kapilleroskopik bulguların skorlanması yolu ile bu bulgulara iyileşme ve kötüleşmenin belirlenebileceği gösterilmiştir (9). 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 kullanılabilir bir parametre olabileceğini düşündürmektedir (103,111). Kemik iliği transplantasyonu yapılan ve siklofosfamid tedavisi alan hastalarda kapilleroskopik bulgulara düzelme olduğu gözlenmiştir (112,113). Dermatomyozitli hastalarda kapilleroskopik bulgular ve hastalık aktivitesi arası ilişkinin varlığına ait çalışmalar diğer kollajen doku hastalıklarında da kapilleroskopinin benzer amaçlar ile kullanılabilirliğini düşündürmektedir (114).



Resim 2.1: Normal kapilleroskopik görünüm



Resim-2.2: Sistemik sklerozda kapilleroskopik incelemede görülen patolojik değişiklikler

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

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Yöntem

Bu çalışma; Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji ve Romatoloji polikliniğine ayaktan başvurup sistemik skleroz tanısı alan gönüllü hastalara, uygulanmıştır. Çalışmaya başlamadan önce Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan gerekli izin ve onay alınmıştır. Tüm katılımcılara, çalışma öncesi gerekli bilgilendirme yapılmış ve onayları alınmıştır. Çalışmaya 30 tane sistemik skleroz hastası alındı.

Sistemik skleroz hastalarının çalışmaya alınma kriterleri:

- SS tanısı almış olmak
- 18 yaş üstü olma
- Ek hastalık bulunmaması

Hasta grubunun çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayamama
- Çalışma onam formunu kabul etmeme

Hasta grubunda çalışmadan çıkarılma kriterleri:

- Kendi isteği ile çalışmadan çıkmak

Mevcut kriterlere uyan hasta ve sağlıklı katılımcıların sosyodemografik özellikleri ve hastaların hastalıkla ilgili bilgileri içeren form düzenlendi. Sonrasında katılımcıların her iki el tırnak kıvrımı kapillerleri videodermatoskopla değerlendirildi.

3.2. Gereçler

3.2.1. Sosyodemografik bilgi formu

Başvuru esnasında katılımcılara uygulanan bu formda katılımcının cinsiyeti, yaşı, ve hastaların hastalığının başlangıç yaşı, klinik özellikleri, anti nükleer antikor, anti topoizomeraz-I antikor ve anti sentromer antikor pozitifliği kaydedildi. Hastaların sistemik skleroz dışı tanıları ve alışkanlıklarına ait bilgiler kaydedildi. Sistemik skleroz organ

tutulularının belirlenmesinde son kapilleroskopik incelemelerinin yapıldığı tarih ve öncesinde olan kayıtlar kullanıldı.

3.2.2. Kapilleroskopik görüntüleme

Katılımcının her iki elinin 2.-5. parmaklarına, oda sıcaklığına alıştıktan 15-20 dakika sonra immersiyon yağı sürülmesini takiben oturur pozisyonda Fotofinder marka videodermoskop cihazı ile tırnak kıvrımı kapilleri değerlendirilmesi yapıldı. Cihazın kamerası ile x20-x70 büyütmede görüntüler alınıp bilgisayara kayıt edildi.

3.2.3. Kapilleroskopik değerlendirme

Kapiller sistem değerlendirmesi patolojik bulguların olup olmasına göre yapıldı. Kapiller çapta normalin 4-6 katı kadar büyüme kapiller dilatasyon olarak değerlendirildi. Kapiller alanda noktasal kanama odakları mikrohemoraji olarak değerlendirildi. Her bir tırnak kıvrımında 5 mm'de kapiller sayısının <30 olması kapiller kayıp olarak değerlendirildi. Morfolojik olarak belirgin kıvrımlı, çalı benzeri, dallanmış, sarmal yapmış ve uzamış kapillerler neo-anjiyogenez olarak değerlendirildi.

Kapilleroskopik inceleme bulgularına göre; erken, aktif ve geç dönem skleroderma paterneleri olan hastalar gruplandırıldı.

3.2.4. 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 (43). 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.

Pulmoner Tutulum

Sistemik skleroz ilişkili İAH varlığı tespitinde YRBT sonuçları 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.

Gastrointestinal Tutulum

Gastroözefageal reflü semptomu olan ve/veya görüntüleme yöntemleri ile özefagus tutulumu dokümente edilmiş hastalar, kronik ishal ve/veya malabsorbsiyon sendromu nedeni ile izlenen hastalar gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalar olarak kabul edildi.

Artrit

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

3.2.5. Otoantikolar

Tüm hastalarda anti nükleer antikor, anti topoizomeraz-I antikor ve anti sentromer antikor pozitifliği kaydedildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Veriler 'SPSS (Statiscal Package for Social Sciences) for Windows 17.0' ile analiz edildi. Çalışma verileri "ortalama+standart sapma" olarak verildi. Veriler normal dağılım göstermekteydi ve parametrik testlerle (Paired sample T test, İndependent sample T test) değerlendirildi. Veriler arasındaki korelasyon Ki-kare testi ile yapıldı. P değeri ≤ 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma 30 sistemik sklerozlu hasta ile yapıldı. Hastaların %76.7 (23 hasta)'si kadın, %23.3 (7 hasta)'ü erkekti. Ortalama yaşları kadın 52.8 ±11.6 ,erkek 50.5 ±17.5 olarak saptandı. Ortalama hastalık süresi 5.6±3.4 yıldır. Hastaların %70 (21 hasta)'i limitli sistemik skleroz,%30 (9 hasta)'u difüz sistemik skleroz tanısı ile izlenmekteydi.

Tedavide hastaların %63.3 (19 hasta)'ü dihidropiridine tipi kalsiyum antagonisti, %3.3(1 hasta)'ü iloprost, %13.3 (4 hasta)'ü bosentan, %13.3 (4 hasta)'ü siklofosfamid, %10 (3 hasta)'u metotreksat, %16.7 (5 hasta)'si rituximab, %20 (6 hasta)'si hidroklorokin ,%26.7 (8 hasta)'si prednizolon kullanılmaktaydı.

Tablo3: Sistemik skleroz hastaları cinsiyet,yaş ve hastaların aldığı tedaviler

	Sistemik skleroz hastaları (n=30)
Cinsiyet Kadın Erkek	23(%76.7) 7(%23.3)
Yaş(Ort±SS yıl) Kadın Erkek	52.8±11.6 50.5±17.5
Hastalık süresi	5.6±3.4 yıl
Dihidropiridine tipi kalsiyum antagonisti	19 hasta(%63.3)
İloprost	1 hasta(%3.3)
Bosentan	4 hasta(%13.3)
Siklofosfamid	4 hasta(%13.3)
Metotreksat	3 hasta(%10)
Rituximab	5 hasta(%16.7)
Hidroksiklorakin	6 hasta(%20)
Prednizolon	8 hasta(%26.7)

22 hastada (%73.3) interstisyel akciğer hastalığı, 3 hastada (%10) pulmoner arteriyel hipertansiyon, 5 hastada (%16.7) gastrointestinal sistem tutulumu, 7 hastada (%23.3) artrit/artralji mevcuttu.

Sistemik sklerozlu hastaların %100 (30 hasta)'ünde kapilleroskopik incelemelerinde patolojik bulgular saptanmıştı. Kapilleroskopik inceleme sonuçlarına göre; hastaların %13.3 (4 hasta)'ü erken skleroderma paternine, %40 (12 hasta)'ı aktif skleroderma paternine, %46.6 (14 hasta)'sı geç skleroderma paternine sahipti. Tüm hastalarda cilt tutulumu vardı. Tablo 4 de kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında hastalık tutulumları sıklığı gösterilmektedir.

Tablo-4. Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında hastalık tutulumları sıklığı.

Tutulum	Erken SP n=4	Aktif SP n=12	Geç SP n=14	Toplam n=30
İAH	3(%75)	11(%91.6)	8(%57.1)	22(%73.3)
PAH	0(%0)	0(%0)	3(%21.4)	3(%10)
GIS	0(%0)	3(%25)	2(%14.2)	5(%16.6)
Artrit/A.	1(%25)	3(%25)	3(%21.4)	7(%23.3)

Erken SP:erken skleroderma paterni, **Aktif SP:** aktif skleroderma paterni, **Geç SP:** geç skleroderma paterni, **İAH:** interstisyel akciğer hastalığı, **PAH:** pulmoner arteriyel hipertansiyon, **GIS:** gastrointestinal, **Artrit/A.:** artrit/artralji,

Yapılan istatistiksel analizde sistemik skleroz kapilleroskopik paternleri arasında interstisyel akciğer hastalığı olan hasta sayısı farklı değildi ($p > 0.05$). Sistemik skleroz kapilleroskopik paternleri arasında pulmoner hipertansiyonu olan hasta sayısı farklı değildi ($p > 0.05$). Sistemik skleroz kapilleroskopik paternleri arasında gastrointestinal tutulumu olan hasta sayısı farklı değildi ($p > 0.05$). Sistemik skleroz kapilleroskopik paternleri arasında artrit/artraljisi olan hasta sayısı farklı değildi ($p > 0.05$). Limitli sistemik skleroz hastalarının (21 hasta) 4 tanesi erken kapilleroskopi paternine, 8 tanesi aktif kapilleroskopi paternine, 9 tanesi geç skleroderma paternine sahipti. Diffüz sistemik sklerozlu hastaların

(9 hasta) 4 tanesi aktif kapilleroskopi paternine, 5 tanesi geç kapilleroskopi paternine sahipti. Erken kapilleroskopi paternine sahip diffüz sistemik skleroz hastası yoktu. Diffüz ve limitli hastalık tipleri arasında kapilleroskopik patern arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Diffüz sistemik skleroz tanısı ile takip edilen hastalarda ortalama modifiye rodnan deri skoru (12.6 ± 5.6) limitli sistemik skleroz tanısı ile takip edilen hastalardan (8.8 ± 3.5) istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p=0.03$).

	Limitli sistemik skleroz	Diffüz sistemik skleroz	P değeri
Modifiye Rodnan Deri skoru	8.8 ± 3.5	12.6 ± 5.6	0.03

Ortalama modifiye rodnan deri skoru geç skleroderma paterni olan grupta (12.4 ± 4.7), erken skleroderma paterni (7 ± 2.4) ve aktif skleroderma paterni olan gruplara (8.1 ± 3.4) göre istatistiksel olarak anlamlı daha yüksekti ($p=0.04$). Sistemik sklerozlu hastaların %70 (21 hasta)'inde ANA pozitifliği. Anti topoizomeraz-I antikor hastaların %36 (11 hasta)'sında, antisentromer antikor %10 (3 hasta) 'nunda saptandı. Yapılan istatistiksel analizde sistemik skleroz kapilleroskopi paternleri arasında ANA, anti topoizomeraz I ve antisentromer antikor pozitif hasta sayıları farklı değildi (Hepsi için p değeri >0.05).

Tablo-5.Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında otoantikör pozitifliği dağılımı

Tutulum	Erken Skleroderma Paterni	Aktif Skleroderma Paterni	Geç Skleroderma Paterni	Toplam
ANA	3(% 75)	8(% 66.6)	10(% 71.4)	21(% 70)
Antitopoizomeraz-I antikor	2(% 50)	3(% 25)	6(% 42.8)	11(% 36)
Antisentromer antikor	0(% 0)	1(% 8.3)	2(% 14.2)	3(% 10)

Hastaların yaş ortalamaları erken skleroderma paterni, aktif skleroderma paterni ve geç skleroderma paternine sahip hasta gruplarında sırası ile ; 41.7 ± 7.2 yaş, 50.4 ± 11.5 yaş,

56.9±13.7 'ydi. Grupların ortalama yaşları farklı değildi (p değeri>0.05).Hastalık süresi geç skleroderma paterni (7.5±3.0) olan hasta grubunda, erken skleroderma paterni (2.2±2.5) ve aktif skleroderma paterni (4.5±2.9) olan hasta grupları ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha uzundu (p=0.022). Erken skleroderma paterni olan grupta sigara kullanan 1 hasta (%25), aktif skleroderma paterni olan grupta sigara kullanan 1 hasta (%8.3), geç skleroderma paterni olan grupta sigara kullanan 1 hasta (%7.1) vardı. Gruplar arasında sigara kullanan hasta sayıları farklı değildi (p>0.05).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Sistemik skleroz, küçük kan damarlarının, cildin ve çeşitli iç organların etkilendiği kronik multisistem bir bağ doku hastalığıdır. Yaygın mikroanjiopati, fibrozis ve hücresel olduğu kadar humoral immün yanıtın aktivasyonu ile birlikte olan otoimmün bir triaddir. Endotel hasarının sistemik skleroz patogenezinin en başında yer aldığı düşünülmektedir (115). Mikrovasküler hasar hemen her hastada kapilleroskopik inceleme ile gösterilebilir (5). 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 (116). Mikrovasküler alanda geç dönemde kapiller kayıp belirgindir (5). Yeni damar oluşumu bozulmuştur ve kapiller kayıp nedeni ile dokularda gelişen hipoksik durum düzeltilmez. Hipoksi hastalığın karakteristik özelliği olan fibrozis gelişimine neden olan önemli uyaranlardan biridir (47,117,118). Sistemik skleroz hastalarında kapillerde gelişen morfolojik değişikliklerin erken dönemde kapilleroskopik inceleme ile saptanabileceği düşünülmektedir (5,47).

Sistemik skleroz hastalığı kadınlarda daha sık görülür (kadın /erkek: 7/1). Hastalık her yaşta gelişebilir; 30–50 yaşlar arası başlangıç en fazladır (119,120). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 52 civarı olup, hastalığın başlangıç yaşı ise ortalama 46 civarıydı. Hastaların kadın -erkek oranı 3.2 olarak tespit edildi. Sistemik sklerozda kapilleroskopik değişikliklerin hastaların %88 - 94'ünde saptandığı bildirilmiştir (6,68). Bizim çalışmamızda sistemik sklerozlu hastalarda kapilleroskopik değişiklikler %100 oranında bulunmuştur ve literatürle uyumludur.

Organ tutulumları ve kapilleroskopik değişiklikler arası ilişki ve prognostik önemi halen araştırılmakta olan bir konudur. Bizim çalışmamızda sistemik sklerozun organ tutulumları sıklığı açısından kapilleroskopik skleroderma paternleri arasında farklılık saptanmadı. Yeni yapılan bir çalışmanın sonuçları sistemik skleroz hastalarında tanı anında saptanan kapilleroskopik değişikliklerin gelecekteki ciddi periferik vasküler ve pulmoner tutulumla ilişkili olduğu yönündedir (121). Çalışmamızda hasta sayısı azlığı skleroderma kapilleroskopik paternleri ile organ tutulumları arası ilişkiyi gösterememizin nedenlerinden biri olabilir. 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. 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 (5,6,104,122). Otolog kemik iliği nakli ve siklofosfamid tedavisi ile kapilleroskopik değişikliklerde düzelme olması sistemik skleroz ile ilişkili vaskülopatinin geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir (123,124).

Bu bulgular bize kapilleroskopik değişikliklerin takibinin tedavi cevabı değerlendirmede kullanılabilecek dinamik bir hastalık göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

Modifiye Rodnan deri skoru, SSc'de palpasyon ile cilt ölçümü yapılan en uygun ve tekrarlanabilir tekniktir. Modifiye Rodnan deri skoru'nun çok merkezli klinik çalışmalarda güvenilir, uygulanabilir, geçerli ve değişiklikleri yansıtabildiği gösterilmiştir. Başlangıç ve takip cilt skoru, hastalık değerlendirmesi için değerli bir araçtır. Cilt skoru dermal fibrozis derecesi ile korele olma eğilimindedir, dolayısıyla fibrozis derecesi ve iç organ disfonksiyonu (pulmoner fibrozis, SSc kalp hastalığı, böbrek hastalığı ve gastrointestinal tutulum gibi) ile de koreledir. dcSSc başlangıcında cilt skoru hızla yükselme eğiliminde olup genellikle ilk 3-5 yıl arasında bir platoya ulaşır ve daha sonraki yıllarda yavaş yavaş gerilemeye başlar. lcSSc'de cilt skoru hızlı progrese olmaz ve total cilt kuru diffüz hastalık kadar yükselmez (95).

Bizim çalışmamızda modifiye rodnan deri skoru ortalaması diffüz sistemik skleroz hastalarında limitli sistemik skleroz hastalarına göre daha yüksekti. Bredemeier ve ark. 91 sistemik skleroz hastalarındaki kapilleroskopi sonuçlarını hastanın klinik ve laboratuvar verileri ile karşılaştırmışlardır. Artmış kapiller kayıp (geç kapilleroskopik bulgu) daha yüksek cilt skoru, Scl-70 antikor pozitifliği ve uzun hastalık süresi arasında ilişkili saptanmıştır (125).

Çalışmamızda modifiye Rodnan deri skoru ortalaması geç skleroderma paternine sahip grupta diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha yüksekti. Anti sentromer antikor ve anti topoizomeraz I antikor sistemik sklerozda en sık saptanan ve araştırılan antikorlardır (126,127).

Daha önce yapılan çalışmalarda anti topoizomeraz I antikor ve kapiller kayıp arası ilişki bildirilmiş ancak her çalışmada aynı sonuçlar tekrarlanmamıştır (8,58). Anti sentromer antikor pozitifliği dev kapiller gelişimi ve kapiller kayıp gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (6). Bizim çalışmamızda anti topoizomeraz I antikor ve anti sentromer antikor ile kapilleroskopi paternleri arasında ilişki saptanmamıştır. Otoantikor pozitifliği ve sistemik skleroz tutulumları arası ilişkide aynı sonuçlara ulaşılmamış olması hastalıkla

ilişkili antikorların görülme sıklığının etnik ve coğrafi farklılıklar göstermesi olabilir (6,119,120).

Damarsal tutulum hastalık seyrinde erken görülme (özellikle ilk 5-10 yıl) eğiliminde olup, Raynaud Fenomeni vasküler tutulumun ilk klinik işaretidir ve diğer semptomlardan yıllar önce görülebilir (128). Soğuk maruziyetinde ve emosyonel stres durumlarında el parmaklarında karakteristik renk değişikliklerine yol açan dijital arterlerin yoğun vazospazmı ile karakterize bir durumdur. Primer veya altta yatan bir hastalığa (özellikle immün ilişkili hastalıklar) sekonder olabilir. Fizik muayene, immünolojik testler ve tırnak yatağı kapilleroskopisi primer ve sekonder formların ayırımında yardımcı olabilir (129). Raynaud fenomeni nedeni ile 15 yıldan fazla izlenen hastalarda yalnızca sistemik skleroza özgü kapilleroskopik değişikliklerin varlığı durumunda %25'inde, sistemik skleroza özgü otoantikorlar ile birlikte saptanmaları durumunda ise %80' inde sistemik skleroz gelişmektedir (6).

Tırnak yatağı kapilleroskopisi, sekonder RF tanısında invaziv olmayan, bir yaklaşım olup SSc'da karakteristik değişikliklerinin belirlenmiş olması nedeni ile de pratik sayılabilen ve pahalı olmayan bir methodur. SSc hastalarının klasifikasyonunda kapilleroskopinin rolü birkaç klinik çalışmada gösterilmiştir.

Erken evre hastalığın tanısız değerlendirilmesinde ve daha önceden tanılu hastalardaki mikroanjiopatinin klinik izlenmesinde yararlı olduğu düşünülmektedir. Yeni çalışmalar, mikrodamar yapısında saptanan değişikliklerin aynı anda iç organların tutulumunun ciddiyetini de yansıtabileceğini göstermektedir (130). Cutolo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada kapilleroskopik bulgular ile yaş ve hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ancak bu çalışmada lcSSc ve dcSSc subgrupları arasında kapilleroskopik bulgular açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (128).

Riccieri ve ark. dcSSc'da geç kapilleroskopik patern bulgularını daha sık saptamışlar (131). Buna karşın Lucila ve ark.'nın 46 hasta ile yaptığı çalışmada SSc alt grupları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (130).

Bizim çalışmamızda erken-aktif kapilleroskopik paternle geç kapilleroskopik paterni karşılaştırdığımızda hastalık süresinin geç paterni olan hastalarda anlamlı olarak daha uzun saptanmıştır. Literatürle benzer şekilde diffüz ve limitli sistemik skleroz hastalarında kapilleroskopik bulgular açısından fark saptamadık. Hastaların yaş ortalaması geç kapilleroskopik paterni olan hastalarda erken ve aktif kapilleroskopik paterni olan hastalara göre daha fazlaydı.

Sonuç olarak çalışmamızda sistemik sklerozlu hastalarda kapilleroskopik bulguların cilt tutulumunun şiddeti ile ilişkili olduğunu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Ancak sistemik sklerozun organ tutulumları sıklığı açısından kapilleroskopik skleroderma paternleri arasında farklılık saptanmadı. Sistemik skleroz organ tutulumları ve kapilleroskopik değişikler arasındaki ilişkinin doğru olarak saptanabilmesi için hastalar düzenli olarak kapilleroskopik inceleme ile takip edilmelidir. Bu konuda daha fazla ve daha iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

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. Gilliland BC. Systemic sclerosis (scleroderma). In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (editors). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. USA, McGraw-Hill Comp. Inc 2001: 1937–1945.
4. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27:237-48.
5. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2008;22:1093-108.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Martin F, Chan AC. Pathogenic roles of B cells in human autoimmunity; insights from the clinic. *Immunity* 2004; 20: 517–527.
11. Varga J. Systemic sclerosis: an update. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2008; 66: 198- 202.

12. Allanore Y, Wipff J, Kahan A, Boileau C. Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint, bone, spine : revue du rhumatisme* 2007;74:577-83.
13. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Current opinion in rheumatology* 2000;12:520-6.
14. LeRoy EC Systemic sclerosis. A vascular perspective *Rheum Dis Clin NorthAm.* 1996. 22: 675-94
15. Renaudineau Y et al. Anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1999. 6: 156-60
16. Kahaleh BM et al. Lymphocyte interactions with the vascular endothelium in scleroderma. *Clin Dermatol* 1994. 12: 253-60
17. Kahaleh MB. Vascular involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2004. 22(Suppl 33):19-23
18. Gruschwitz K. et al. Correlation of soluble adhesion molecules in the peripheral blood of scleroderma patients with their in situ expression and with disease activity. *Arthritis Rheum.* 1995. 38: 184-8938
19. Kuryliszyn-Moskal A et al. Soluble adhesion molecules (sVCAM-1,sE-selectin), vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 in patients with systemic sclerosis: relationship to organ systemic involvement. *Clin Rheumatol*2004. 24(2):111-16
20. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000. 27:
21. Rudnicka L, Majewski S, Blaszyk M, Skiendzielewska A, Makiela B, Skopinska M, Jablonska S. Adhesion of peripheral blood mononuclear cells to vascular endothelium in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1992; 35:771-5.155-60.
22. Sakas LI, Platsoucas CD: Is systemic sclerosis an antijen-driven T cell disease? *Arthritis Rheum* 2004,50:1721-1733 a review of the evidence supporting the role of T cells in scleroderma.
23. Sakas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2005; 38: 113-116.
24. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *J Pathol* 1992; 166: 255-263.

25. Ihn H. Autocrine TGF-beta signaling in the pathogenesis of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 2008;49: 103-113.
26. Varga J, Abraham D. Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 2007; 117: 557-567.
27. Tamby MC, Chanseaud Y, Guillevin L, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003; 2: 152-157
28. Santiago B, Galindo M, Rivero M, Pablos JL. Decreased susceptibility to Fas-induced apoptosis of systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1667-1676
29. Cipriani P, Fulminis A, Pingiotti E, et al. Resistance to apoptosis in circulating alpha/beta and gamma/delta T lymphocytes from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 2003-2014.
30. Young-Min SA, Beeton C, Laughton R, et al. Serum TIMP-1, TIMP-2, and MMP-1 in patients with systemic sclerosis, primary Raynaud's phenomenon, and in normal controls. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 846-851.
31. Toubi E, Kessel A, Grushko G, et al. The association of serum matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor levels with scleroderma disease severity. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 221-224.
31. Toubi E, Kessel A, Grushko G, et al. The association of serum matrix metalloproteinases and their tissue inhibitor levels with scleroderma disease severity. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 221-224.
32. White B. Immunopathogenesis of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1996. 22: 695-708
33. Postlethwaite AE. Role of T cells and cytokines in effecting Fibrosis. *Int Rev Immunol*. 1995.12: 247-58
34. Varga J, Rosenbloom J, Jimenez SA Transforming growth factor beta (TGF beta) causes a persistent increase in steady-state amounts of type I and type III collagen and fibronectin mRNAs in normal human dermal fibroblasts *Biochem J*. 1987. 247: 597-604
35. Leask A, Holmes A, Abraham DJ. Connective tissue growth factor: a new and important player in the pathogenesis of fibrosis. *Curr Rheumatol Rep*. 2002. 4:136-42
36. Reveille JD, Solomon DH. American College of Rheumatology ad hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines: Evidence-based guidelines for the use of

- immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 49:399-412.126
37. Tan FK, Arnett FC, Antohi S. Autoantibodies to the extracellular matrix microfibrillar protein, fibrillin-1, in patients with scleroderma and other connective tissue diseases. *J Immunol* 1999;163:1066-72.
 38. Bunn CC, Black CM. Systemic sclerosis: an autoantibody mosaic. *Clin Exp Immunol* 1999; 117:207-8
 39. Koniçe M: Skleroderma: in Büyüköztürk K, Atamer T, Dilmener M, Erzenin F, Kaysı A, Ökten A. *İç hastalıkları* 2007;581-7:2849-2856
 40. Hu PQ, Fertig N, Medsger TA Jr, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2003; 48:1363-73.
 41. De Keyser F, Peene I, Joos R, Naeyaert JM, Messiaen L, Veys EM. Occurrence of scleroderma in monozygotic twins. *J Rheumatol* 2000; 27:2267-9.
 42. Edward D. Harris, Ralph C. Budd, Gary S. Firestein et al. *Kelley's textbook of Rheumatology. Volume II.* 2005. 1279-1303
 43. 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.
 44. Steen VD, Medsger TA, Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis and rheumatism* 2001;44:2828-35.
 45. 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.
 46. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nature reviews Rheumatology* 2012;8:469-79.
 47. 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.
 48. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii14-8.

49. D'Angelo W.A, Fries J.F, Masi A.T. et al. Pathologic observations in systemic sclerosis: A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med.* 1969. 46: 428-40
50. Robert W. Sjogren M.D. Review: Gastrointestinal disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994. 37: 1265-82.
51. Leite LP, Johnston BT, Barrett J, Castell JA, Castell DO. Ineffective esophageal motility (IEM): the primary finding in patients with nonspecific esophageal motility disorder. *Dig Dis Sci.* 1997 Sep;42(9):1859-65.
52. Greydanus Mp, Camilleri M. Abnormal postcibal antral and small bowel motility due to neuropathy or myopathy in systemic sclerosis. *Gastroenterology.*1989; 96: 110-5.
53. Highland KB, Silver RM. New developments in scleroderma interstitial lung disease. *Curr OpinRheumatol* 2005;17:737-45.
54. Turgay M: Sistemik skleroz: in İliçin G. Biberoğlu, K. Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları 2012;419-3:2536-2544
55. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48 Suppl 3:iii45-8.
56. 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.
57. 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.
58. Almeida I, Faria R, Vita P, Vasconcelos C. Systemic sclerosis refractory disease: from the skin to the heart. *Autoimmunity reviews* 2011;10:693-701.
59. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990; 113: 352 -357.
60. Steen V. Renal involvement in systemic sclerosis. Clements P, Furst D(editors). *Systemic sclerosis.* Philadelphia7 Lippincott Williams and Wilkins,2004: 279- 292.
61. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine.* Mar 2002;81(2):139-153.

62. Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *The Journal of rheumatology*. Apr 2005;32(4):642-648.
63. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci-Cerinic M. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford, England)*. Jun 2009;48 Suppl 3:iii19-24.
64. 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.
65. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnosis and Therapeutic Criteria Committee Preliminary Criteria
66. Medsger TA, Jr. Progressive systemic sclerosis. *Clinics in rheumatic diseases* 1983;9:655-70.
67. Avouac J, Franssen J, Walker UA, et al. 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.
68. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanovic 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.
69. Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620–628.
70. Thompson AE, Shea B, Welch V, Fenlon D, Pope JE. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1841–1847.
71. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, Howell K, Blann A, Bowers E. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: Clinical and biochemical findings in a fifteen week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42:2646–2655

72. Pope J, Fenlon D, Thompson A, Shea B, Furst D, Wells G. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD000956.
73. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's Phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000953.
74. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:1038-43
75. Flatt AE. Digital artery sympathectomy. *J Hand Surg [Am]* 1980;5:550-6.
76. O'Brien BM, Kumar PA, Mellow CG, Oliver TV. Radical microarteriolysis in the treatment of vasospastic disorders of the hand, especially scleroderma. *J Hand Surg [Br]* 1992;17:447-52.
77. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009;68:620-628.
78. Horowitz M, Maddern GJ, Maddox A, Wishart J, Chatterton BE, Shearman DJ. Effects of cisapride on gastric and esophageal emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1987;93:311-315.
79. Van Laar JM, Stolk J, Tyndall A. Scleroderma Lung: Pathogenesis, Evaluation and Current Therapy. *Drugs* 2007; 67: 985–996.
80. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Rott MD, Furst DE, et al. Cyclophamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655–2666.
81. Steen VD, Conte C, Owens GR, Medsger TA. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283–1289.
82. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, Barnes L, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 515–524.
83. Lee SH, Rubin LJ. Current treatment strategies for pulmonary arterial hypertension. *J Intern Med* 2005; 258: 199–215.
84. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary Hypertension due to the

- scleroderma spectrum of disease A randomized controlled trial. *Ann intern Med* 2000; 132: 425–434.
85. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil use in pulmonary arterial hypertension.(SUPER) Study Group, sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353: 2148–2157.
 86. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315-333.
 87. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:2983-2989.
 88. Clements P, Medsger TA, Feghali CA. Cutaneous involvement in systemic sclerosis. Clements P, Furst D (editors). *Systemic sclerosis*. Philadelphia7 Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 129-150.
 89. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. *Clin Dermatol* 2006; 24: 374-392.
 90. Medsger TA. Systemic sclerosis and Raynaud syndrome. Koopman WJ, Boulware DW, Heudebert GR (editors). *Clinical primer of rheumatology*. Philadelphia 7 Lippincott Williams and Wilkins, 2003: 171-181.
 91. Wigley F, Hummers L. Management holistic approach to systemic sclerosis. A Physician's approach. Clements P, Furst D (editors). *Systemic sclerosis*. Philadelphia7 Lippincott Williams and Wilkins, 2004: 371-384.
 92. 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.
 93. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology* 1995;22:1281-5.
 94. Czirjak L, Foeldvari I, Müller LU. Skin involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008; 47: 44–5.

95. Chatterjee S. Systemic Scleroderma. [Online]. Medical publications Rheumatology Cleveland Clinic. 1 August 2010. www.clevelandclinicmeded.com
96. Medsger TA, Jr., Silman AJ, Steen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *The Journal of rheumatology* 1999;26:2159-67.
97. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; 27:237-48.
98. Cutolo M, Grassi W, Matucci CM. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 48:3023-30.
99. Hutchinson H. Raynaud's phenomenon. *La Presse me'dicale* 1901; 71:403-5.
100. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by 'widefield' microscopy. *Arthritis and Rheumatism* 1973; 16:619-28.
101. 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.
102. 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.
103. Smith V, De Keyser F, Pizzorni C, et al. 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.
104. 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.
105. Braverman IM. Cutaneous Microvasculature. In *Textbook of Dermatology* 1995; 28:390-5.
106. Bollinger A, Fagrell A. *Clinical Capillaroscopy. A Guide to Its Use in Clinical Research and Practice*. Hogrefe and Huber Publishers, 1990.
107. Galluci F, Russo R, Buona R, Acampora R, Madrid E, Uomo G. Indications and results of videocapillaroscopy in clinical practice. *Adv Med Sci* 2008; 53:149-57.
108. Hudson M, Taillefer S, Steele R, Dunne J, Johnson SR, Jones N, et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25:754-7.

109. De Angelis R, Cutolo M, Gutierrez M, Bertolazzi C, Salaffi F, Grassi W. Different microvascular involvement in dermatomyositis and systemic sclerosis. A preliminary study by a tight videocapillaroscopic assessment. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30:S67-70.
110. Herrick AL. The pathogenesis, diagnosis and treatment of Raynaud phenomenon. *Nature reviews Rheumatology* 2012;8:469-79.
111. 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.
112. 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.
113. Caramaschi P, Volpe A, Pieropan S, ve ark. Cyclophosphamide treatment improves microvessel damage in systemic sclerosis. *Clinical rheumatology* 2009;28:391-5.
114. 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.
115. Lambova SL, Müller UL. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvascular Research* 2010; 534 9.
116. Saketkoo LA, Distler O. Is there evidence for vasculitis in systemic sclerosis? *Current rheumatology reports* 2012;14:516-25.
117. Rabquer BJ, Koch AE. Angiogenesis and vasculopathy in systemic sclerosis: evolving concepts. *Current rheumatology reports* 2012;14:56-63.
118. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *The New England journal of medicine* 2009;360:1989-2003.
119. Ranque B, Mouthon L. Geoepidemiology of systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews* 2010;9:A311-8.
120. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. *Best practice & research Clinical rheumatology* 2010;24:857
121. 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.-69.

122. De Angelis R, Grassi W, Cutolo M. A growing need for capillaroscopy in rheumatology. *Arthritis and rheumatism* 2009;61:405-10.
123. 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.
124. Caramaschi P, Volpe A, Pieropan S, ve ark. Cyclophosphamide treatment improves microvessel damage in systemic sclerosis. *Clinical rheumatology* 2009;28:391-5.
125. Bredemeier M, Xavier RM, Capobianco KG, Restelli VG, Rohde LE, Pinotti AF, et al. Nailfold capillary microscopy can suggest pulmonary disease activity in systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2004; 3 1(2): 286-94.
126. 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.
127. 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.
128. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-60.
129. Daniela R, Alessandra R, Erika M, Giovanni B, Simone B, Savino S, et al. The role of nail-videocapillaroscopy in early diagnosis of scleroderma. *Autoimmunity Review* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2012.11.006>
130. Lucila MC, Elizabeth K, Lorena T, Marina O, Paula G, Félix ER, et al. Organ involvement in Argentinian systemic sclerosis patients with “late” pattern as compared to patients with “early/active” pattern by nailfold capillaroscopy. *Clin Rheumatol* 2013; DOI 10.1007/s10067-013-2204-8.
131. Riccieri V, Germano V, Alessandri C, Vasile M, Ceccareli F, Scaiarra I, et al. More severe nailfold capillaroscopy findings and anti-endothelial cell antibodies. Are they useful tools for prognostic use in systemic sclerosis? *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 992–7.