



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Romatoloji Bilim Dalı

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA
TIRNAK YATAĞI KAPİLLEROSKOPİK BULGULARININ
LABORATUVAR VE KLİNİK VERİLERLE
KARŞILAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur KARASU

Antalya, 2013



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
Romatoloji Bilim Dalı

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA
TIRNAK YATAĞI KAPİLLEROSKOPIK
BULGULARININ LABORATUVAR VE KLİNİK
VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Uğur KARASU

Tez Danışmanı: Prof.Dr. M.Ender TERZİOĞLU

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2013

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalındaki yan dal ihtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım Prof.Dr. M.Ender TERZİOĞLU ve Doç.Dr. A.Berkant AVCI'ya,

Yandal asistanlığım süresince beraber çalıştığım uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olduğunu bildiğim ve her konuda manevi desteğini esirgemeyen eşim Hatice KARASU ve doğduğu günden itibaren hayatımın anlamı olan biricik oğlum Arda KARASU'ya

Sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
Şekiller Dizini	v
Çizelgeler Dizini	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Etiyoloji	2
2.3. Patogenez	4
2.3.1. Vasküler ve Endotelyal Değişiklikler	3
2.3.2. Damarsal Sitotoksik Faktörler	5
2.3.3. Adezyon Molekülleri	6
2.3.4. İmmünolojik Aktivite	6
2.3.5. Büyüme Faktörleri ve Sitokinler	7
2.4. Klinik Belirtiler	8
2.4.1. Cilt Tutulumu	8
2.4.2. Reynaud Fenomeni	9
2.4.3. Kas İskelet Sistemi Tutulumu	9
2.4.4. Gastrointestinal Tutulum	9
2.4.5. Pulmoner Tutulum	9
2.4.6. Kardiyak Belirtiler	10
2.4.7. Renal Özellikler	10
2.5. Pulmoner Arteryal Hipertansiyon	10
2.6. Sklerodermanın Cilt Tutulumunun Değerlendirilmesi	12
2.6.1. Modifiye Rodnan Cilt Skoru (MRCS)	13
2.7. Tırnak Yatağı Kapilleroskopisi	14
2.7.1. Nasıl Yapılır ?	14
2.7.2. Sekonder Reynaud Fenomenindeki Kapilleroskopik Değişiklikler	15
2.8. Tedavi	16

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	20
3.1. Modifiye Rodnan Cilt Skoru	20
3.2. Kapilleroskopi	21
3.3. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	28
6. SONUÇLAR	37
7. ÖZET	39
8. ABSTRACT	40
9. KAYNAKLAR	41

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ANA	Anti-nükleer antikor
CDT	Bağ doku hastalığı
CMV	Sitomegalovirüs
CTGF	Bağ doku büyüme faktörü
DLCO	Karbon monoksit diffüzyon kapasitesi
ELAM	Endotelyal lökosit adezyon molekülü
ESM	Ekstrasellüler matriks
ET	Endotelin
ICAM	Hücreler arası adezyon molekülü
IL	İnterlökin
İAH	İnterstisyel akciğer hastalığı
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MCP	Monosit kemoatraktant protein
MRSS	Modifiye rodnan cilt skoru
NK	Doğal öldürücü
NO	Nitrik oksit
PAH	Pulmoner arteriyel hipertansiyon
PDGF	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
RF	Reynaun fenomeni
SSC	Sistemik skleroz
TGF	Transforme edici büyüme faktörü
TNF	Tümör nekrosis faktör
VCAM	Damar hücre adezyon molekülü
YÇBT	Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
ZEV1	Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye
ZVK	Zorlu vital kapasite

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. Modifiye rodnan cilt skorlaması	20

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Skleroderma grubu hastalıkların sınıflandırılması	8
2.2. Sistemik sklerozda güncel tedavi yaklaşımları	17
4.1. Sistemik skleroz hastalarının dermografik özellikleri	22
4.2. Limitli ve diffüz sistemik skleroz hastalarının klinik bulguları	23
4.3. İnterstisyel akciğer hastalığı olan ve olmayan grupların özellikleri	24
4.4. Modifiye rodnan skoru > 15 ve ≤ 15 olan gruplar arasındaki farklar	24
4.5. Anti-SSA/Ro52 pozitif olan hastaların özellikleri	25
4.6. Hastaların kullandığı immünsüpresif tedaviler	25
4.7. Kapilleroskopik bulguların karşılaştırılması	26
4.8. Reynaud fenomeni başlama zamanına göre istatistikler	26
4.9. Dijital ülser mevcudiyetine göre istatistikler	27

1. GİRİŞ

Skleroderma (sistemik skleroz; SSc) deri ve iç organların bağ dokularında fibrozis ile karakterize olan kronik, çoğunlukla progresif, sebebi bilinmeyen ve nadir görülen bir hastalıktır. Hastalığın patogenezi net olarak bilinmemekte, ancak vaskülopati ve immün aktivasyon patogeneizde önemli roller almaktadır (1).

SSc'nin ana akciğer komplikasyonu, akciğer fibrozu ve pulmoner arteriyel hipertansiyondur (PAH). PAH, temel olarak vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyon ve kontraksiyonun neden olduğu pulmoner vasküler direnç hastalığıdır. SSc hastalarında ölüm için mayor risk faktörüdür ve PAH şiddeti mortalite ile direkt ilişkidir.

Cilt kalınlaşması, SSc'nin genel bir özelliğidir. Dermal cilt kalınlaşmasının ölçümünde en önemli valide edilen metot (altın standart) modifiye Rodnan cilt skorudur (MRCs). Diffüz SSc alt grubunda, yaygın cilt tutulumu ile ciddi iç organ tutulum bulguları, kötü prognoz ve morbiditede artış ile ilişkilidir (2).

Tırnak yatağı kapilleroskopisi (TYK), in vivo olarak mikrosirkülasyonu değerlendirmek için değerli bir ölçüm olup invaziv olmayan, ucuz ve kolay tekrarlanan bir tekniktir (3). Yapılan bir çalışmada bazal kapilleroskopik paternlerin gelecekte periferik vasküler ve akciğer tutulumu ile ilişkili olabileceği yönündedir (4).

SSc'de TYK son on yılda yaygılaşan ve ulaşılabilirliği giderek artan bir yöntemdir. Bu çalışmamızın amacı, skleroderma tanısı ile takip edilen hastaların dermografik verileri ile geç dönem ve erken-aktif dönem kapilleroskopik bulguları karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

SSc, deri ve iç organların bağ dokularında fibrozis ile karakterize olan kronik, çoğunlukla progresif, sebebi bilinmeyen ve nadir görülen bir hastalıktır. Yunanca skleroz-sert ve derma-deri kelimelerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuş olup deri sertleşmesini tanımlayan bir kelimedir. Deri sertliği ile beraber iç organların da tutulduğu için sistemik skleroz adı verilmiştir (1-5).

2.1. Epidemiyoloji

Hastalık 30-50 yaşlarda daha çok görülür ve zencilerde hastalık gelişme riski daha yüksektir (5). SSc insidans hızı 3,8-23/milyon ve prevalansı 71-443/milyon arasında değişmektedir. Prevalans ve insidans hızındaki çeşitlilik, coğrafik alanlardaki farklılıkla beraber çalışmalarda hasta tanımlanması ve metodolojiden kaynaklanan farklılık nedeniyle oluşmaktadır. 7/1 oranında bayan hakimiyetinin olması, hormonal veya gebelik ilişkili risk faktörlerinin SSc patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (6).

2.2. Etiyoloji

SSc etiyojisi tam olarak aydınlatılamamasına karşın, genetik ve çevresel faktörler etiyojiden sorumlu tutulmaktadır.

Genetik faktörlerin rolü yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Birinci derece yakınlarında SSc bulunan bireylerde, SSc gelişme olasılığı artmaktadır. Normal popülasyonda SSc gelişme riski %0.026 iken, birinci derece yakınlarında SSc bulunan bireylerde bu risk %1,6 olarak belirlenmiştir (7). İkiz çalışmalarında, düşük klinik konkordans oranı (%4,7) bildirilmesine karşın, anti-nükleer antikor (ANA) konkordansı çok daha yüksek (tek yumurta ikizlerinde sırasıyla %90 ve %40) bildirilmiştir (8). Bu bulgular, hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin tek başına sorumlu tutulamayacağını göstermektedir. Transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), monosit kemoatraktant protein 1 (MCP-1), interlekin 1 α (IL-1 α), tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), ekstrasellüler matriks (ESM) proteinleri (fibronektin, fibrilin vb.), nitrik oksit (NO), endotelin-1 ve anjiyotensin

dönüştürücü enzim (ACE) genleri araştırılmış ve bu genlerdeki bazı polimorfizmler SSc'ye duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir (9).

Silika tozları, vinil klorid, L-triptofan, meme silikon implantları ve organik çözücüler SSc ile ilişkilendirilen çevresel faktörlerdir (10). Mesleki uğraşlar nedeniyle vinil klorid ile karşılaşan işçilerin çoğunda RF ve SSc'ye özgü deri bulguları gözlenmektedir (11). 1980'li yıllarda, İspanya'da epidemik toksik yağ sendromu ve ilerleyen yıllarda Amerika Birleşik Devletleri'nde görülen L-triptofan kullanımı ile ilişkilendirilen eozinofili-myalji sendromunun deri bulguları, SSc ile benzerlikler göstermektedir (10). Diğer birçok çevresel ve mesleki faktörün SSc ile ilişkileri araştırılmasına karşın, bu risk faktörlerinin birçok hastada bulunmayışı nedeniyle SSc etiyopatogenezinden tek başlarına sorumlu tutulamayacaklarını düşündürmektedir (10).

Çeşitli enfeksiyöz ajanların [helikobakter pilori, sitomegalavirüs (CMV), parvovirüs B19, epstein-barr virüs ve retrovirüsler] SSc etiyolojisinde rol alabileceği düşünülmüştür (12). SSc hastalarında CMV spesifik antikorların artmış olduğu ve bu virüsün deney hayvanlarında skleroderma vaskülopatisine benzer vasküler lezyonlara yol açtığı gösterilmiştir (13,14). Sağlıklı insanlarda %0,6 sıklığını aşmayan parvovirüs B19 varlığı, SSc hastalarında %4 sıklığında bulunmuş (15) ve kemik iliği biyopsilerinde bu virüs çok daha yüksek sıklıkta (%57) saptanmıştır (16). SSc hastalarında, helikobakter pilori seroprevalansının da yüksek olduğu (%78) gösterilmiştir (17). Enfeksiyöz ajanlar, moleküler benzerlik ve/veya direkt endotelial hücre hasarı yaparak, SSc etiyopatogenezine katkı yapıyor olabilir (12).

SSc hastalarının kanında ve deri lezyonlarında, fetal orijinli mikrokimerik hücrelerin artmış olduğu gözlenmiştir (18,19). Skleroderma, kadınlarda erkeklerden daha sık görülmekte ve çoğu hastada doğurganlık çağı sonrası başlamaktadır (20). Allojenik transplantasyonları izleyen komplikasyonlardan olan graft-versus-host hastalığı ile SSc arasında histolojik, patojenik ve klinik benzerlikler olması, SSc etiyopatogenezinde mikrokimerizmin rol oynuyor olabileceğini düşündürmektedir (18). Ancak, sağlıklı bireylerde bile mikrokimerik hücrelerin saptanması, bazı hastalarda mikrokimerik hücrelerin olmayışı, hastalığın başlangıcından önce hiç gebeliği olmayan kadın hastaların varlığı ve

erkeklerde de hastalığın görülmesi, mikrokimerizmin SS etiyopatogenezindeki rolü açısından soru işaretleri taşımaktadır (18).

2.3. Patogenez

SSc patogenezi kompleks ve hala anlaşılamamıştır. İmmun aktivasyon, vasküler yetmezlik, hücre dışı matriksin aşırı sentezlenmesi, kollajen dokunun artması bu hastalığın gelişiminde önemlidir. Bu mekanizma hücre-hücre, hücre-sitokin ve hücre-matriks arası ilişkiler sonucu olduğu düşünülmüştür. Bu patojenik faktörlerin SSc hastalarının kliniğinin oluşmasında önemli rol oynadığı bildirilmiştir (21). Patogenezde üzerinde durulan en önemli hipotez ise; aktif fibrojenik fibroblastların bu hastalıkta effektör hücreler olduğu düşünülerek, immunolojik aktivasyon ve vasküler değişikliklerdir (22).

2.3.1. Vasküler ve Endotelyal Değişiklikler

2.3.1.1. Vazokonstriksiyon

Vasküler tonusla ilgili mediatörler (Endotelinler, NO, endotel kaynaklı konstrüksiyon faktörleri, inflamatuvar mediatörler, hipoksi, fiziksel stres vb.) SSc patogenezinde önemli olabilir.

2.3.1.1.1. Endotelinler

Endotelin (ET) bilinen en potent vazokonstriktördür ve fibrojenik etkisiyle SSc patogenezinde en önemli potansiyel etkiye sahiptir (23). Endotelin SSc'de vasküler fonksiyon bozukluğuna ve fibrotik lezyon gelişmesine neden olur. Yapılan çalışmalarda SSc hastalarında kontrol gruplarına göre ET-1 düzeyi daha yüksek bulunmuştur (24). Endotelyal hücrelerden ET-1 bazal sekresyonu, endotelyal hücre yetmezliği ve fibroblast aktivasyonu arasında erken bir bağlantı kurulmasını sağlar. SSc hastalarında; minimal fibrotik değişiklikle giden primer damar hastalığı, pulmoner hipertansiyon veya yaygın fibrotik değişiklikle giden alt gruplarında yapılan çalışmalarda dolaşan ET-1 düzeyinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur (25-27).

2.3.1.1.2. Nitrik Oksit

NO, normal kan damarlarında ET-1'in vazokonstrüktif etkisini dengeler; bu iki faktördeki rölatif değişikliklerin SSc patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir (28).

2.3.1.1.3. Süperoksit Anyonları

Süperoksit anyonları endotelyumdan salınır. NO nütrolizasyonu ve dolaşan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonu yaparak endotele zarar verebilirler. SSc'da endotel hücrelerine karşı oluşan sitotoksik etki okside LDL'ler yoluyla oluşabilir (29). SSc hastalarındaki LDL, primer RF veya diğer romatolojik hastalıklara göre daha kolay okside olduğu için SSc patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir (30). SSc hastalarının idrar ve serumunda sağlıklı bireylere göre oksidatif serbest radikal olan isoprostan düzeyinin daha yüksek olduğu gözlenmiş ve bu yüksekliğin pulmoner fibrozis, renal vasküler yetmezlik ve immunolojik anormalliklerle ilişkili olduğu bulunmuştur (31,32).

2.3.1.2. Hatalı Damar Yapımı

Endotelyal hücre öncüllerinin dolaşımdaki yetersizliği, hücrelerin çoğalmasındaki yetersizlik ve endotel hücre olgunlaşmasındaki bozukluk SSc patogenezinde önemli olabilir. SSc'de, sağlıklı bireyler ve diğer romatizmal hastalıklara göre dolaşan endotelyal hücre öncülleri anlamlı olarak az bulunurken; vaskülojenik potansiyeli olan hücre yüzey markerleri (CD34, CD133, damar endotel büyüme faktör tip 2) kontrol gruplarına göre SSc hastalarının hücre kültürlerinde daha az olduğu gözlenmiştir. Paradoks olarak, sağlıklı kontrollere göre birçok anjiogenik faktör anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (33).

2.3.2. Damarsal Sitotoksik Faktörler

SSc'de %20-30 oranında dolaşan anti-endotelyal hücre antikorları tespit edilmiştir. Bu antikorların endotel hücrelerinin apoptozuna neden olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (34). Ayrıca SSc'de trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi büyüme faktörleri de önemli rol oynamaktadır. PDGF endotel hücrelerinden aktive komplement salınımına neden olur. Aktive komplement ve komplement reseptör düzeyi hastalığın kliniğinde önemli olduğu

düşünülmektedir. SSc (erken ve geç dönem) cilt biyopsilerinin immunhistokimyasal incelemesinde, vasküler bölgede membran atak kompleksinin (C5a-C5aR) arttığı gösterilmiştir (35).

2.3.3. Adezyon Molekülleri

Vasküler endotelin hasarına ve inflamasyonuna takiben sitokinler ve diğer faktörlere yanıt olarak, hücrelerarası adezyon molekülü-1(ICAM-1), damar hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), endotelyal lökosit adezyon molekülü-1 (ELAM-1) gibi adezyon molekülleri artar. Bu endotelyal adezyon molekülleri T ve B hücre, nötrofil, monosit, doğal öldürücü (NK) hücre ve trombositlerdeki spresifik integrinlere bağlanırlar (36). Bu etkileşim, hücrelerin ESM'e ve hasarlı endotele adezyonu ve sonrasında migrasyonu ile sonuçlanır. SSc hastalarında sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, cilt endotel hücrelerinde E-selektin ve ICAM-1 için pozitif boyanma saptanmıştır (37). Başka bir çalışmada dolaşımdaki E-selektin, VCAM-1 ve ICAM-1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (38).

SSc'de, periferik kan hücrelerindeki bazı adezyon molekül mRNA'larının tanısal amaçlı kullanılabileceği düşünülmektedir. SSc hastaları ve sağlıklı kontrollerin ayırımında periferik kan örneklerinde yaklaşık 382 gen çalışılmış olup, P-selektin ligandlarını (SELPLG) ve von Willebrand Faktör reseptörlerini (ITGA2B ve GP1BB) kodlayan genlerin yapımında artış saptanmıştır (39).

2.3.4. İmmunolojik Aktivite

Endotel hücrelerinin aktivasyonuna takiben adezyon moleküllerinde, lökosit adezyonunda ve lökositlerin damar dışına göçündeki artış, SSc patogenezine katkıda bulunmaktadır. SSc'de erken inflamatuvar lezyonlardaki mononükleer hücre infiltrasyonun derecesi ile endotel hücrelerindeki E-selectin ekspresyonu arasında korelasyon vardır (40).

SSc'de lenfosit alt gruplarının (aktif/sitotoksik T hücreleri, NK hücreleri, yardımcı T hücreler) endotele yapışma yeteneği önemli derecede artmıştır. Bu teoriye göre bu lenfositler dolaşımdan elimine olurlar ve oldukça geçirgen olan endotele kemotaktik güçlerinde etkisiyle yapışma yönünde hareket ederler (41).

SSc'de erken dönemde perivasküler alanda ödem gelişir. Klinik olarak hastalık ilerledikçe dermis içine inflamatuvar hücreler infiltre olur ve trombositler damarlara yapışır. Sonuç olarak ciltte fibroziste artış ve damar cidarında bozulma başlar. Bu durum mononükleer hücrelerin endotel hücre disfonksiyonunda, fibroblast artışında ve kollajen sentezinde artışa neden olduğunu düşündürmektedir (42).

2.3.4.1. Otoantikörler

SSc hastalarının yaklaşık %95'inde bir veya daha fazla antijene karşı dolaşan otoantikörler bulunur. Bunlar topoizomera I (Scl-70), sentromer antijenler, fibrillerin, RNA polimeraz, PM-Scl, fibrilin-1, RNA I, II ve III.

Bununla birlikte çok duyarlı olmasa da, Scl-70 antikörleri SSc için oldukça özgüdür (%98-100) ve interstisyel akciğer tutulumu için yüksek risk göstergesidir (43). Aynı zamanda yüksek konsantrasyonlarda yaygın cilt tutulumu ve hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur (44). Antisentromer antikörler ise sınırlı cilt tutulumu ile ilişkilidir.

Bu otoantikörlerin üretimini başlatan uyarıcı sistem henüz tam olarak bilinmemektedir. Bir olasılık, bu antikörlerin bakır veya demir gibi spesifik metaller ve reaktif oksijen ürünleri aracılığı ile parçalanmış otoantijenleri hedeflemesidir (45). Bir diğer ihtimal ise bu antikörlerin, enfeksiyonlara cevap olarak oluşan ve moleküler benzerlikten dolayı çapraz reaksiyon sonucu oluşan antijenlere yanıt olarak gelişmesidir.

Fibroblastlar ile ilişki olan otoantikörler SSc patogeneğinde rol alabilir. Yapılan bir çalışmada 69 SSc hastası, 30 sarkoidoz ve 50 sağlıklı bireyde SSc grubunda yüksek bulunan anti-fibroblast antikörlerinin; insan fibroblast kültürlerinde adezyon molekül ICAM-1'in ekspresyonunu arttırdığı kanıtlanmıştır (46).

2.3.5. Büyüme Faktörleri ve Sitokinler

Hücre-hücre ve hücre-matriks ilişkileri sonucunda büyüme faktörleri ve sitokinlerin yapımını ve salınımını sitümüle ederek vasküler ve konnektif doku hücrelerinin (özellikle fibroblastlar) profilasyon ve aktivasyonuna aracılık edebilir. SSc'de fibrozisin potansiyel efektörü olarak tanımlanan birçok sitokin

tanımlanmıştır. Bunlar arasında TGF- β , PDGF, TNF, insülin benzeri büyüme faktörü, basit fibroblast büyüme faktörü, IL-1 -4 -6 -8 ve -17, Interferon gamma, MCP-1/-3 ve bağ doku büyüme faktörü (CTGF) vardır.

2.4. Klinik Belirtiler

Skleroderma klinik bulgularına göre, lokalize ve sistemik skleroderma olarak iki alt gruba ayrılır. En sık görülen lokalize skleroderma formu olan morfea, morfolojik paterni ve etkilenen deri dokusunun genişliğine göre alt gruplara ayrılmaktadır (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Skleroderma grubu hastalıkların sınıflandırılması.

Lokalize	Sistemik
1. Plak morfea	1. Pre-skleroderma
a. Plak morfea	2. Sınırlı kutanöz skleroderma
b. Guttat morfea	3. Diffüz kutanöz skleroderma
d. Keloid morfea	4. Sklerodermasız skleroderma
c. Pasini ve Perini atrofodeması	
2. Yaygın morfea	
3. Bullöz morfea	
4. Derin morfea	
a. Subkutanoz morfea	
b. Eozinofilik fasiit	
c. Morfea profunda	
5. Lineer skleroderma	
a. Lineer morfea	
b. En coup de sabre skleroderma	

2.4.1. Cilt Tutulumu

Hastalığın erken döneminde parmaklar ve eller şişdir. Bu ödematöz faz birkaç haftadan az veya uzun olabilir. Ödem ve eritemle birlikte olabilir. Deri değişiklikleri ekstremitenin distalinden başlar ve proksimale doğru ilerler. Deri tedrici olarak sertleşir, kalınlaşır ve alttaki subkutan dokuya sıkı bir şekilde yapışır (induratif faz). Hastalığın ileri yıllarında deri yumuşayıp normal kalınlığına döner veya ince ve atrofik hale gelebilir. Diffüz kutanöz SSc'de (dcSSc) deri değişiklikleri genellikle 3-5 yılda pik yapar ve sonra yavaşlar. Sınırlı kutanöz SSc'de (lcSSc) ise daha yavaş ilerler. Bu formda parmaklar, distal ekstremit ve yüzde sınırlı deri değişiklikleri görülür.

2.4.2. Reynaud Fenomeni

SSc genellikle sinsi başlar ve ilk belirti sıklıkla RF (%95) ve şiş parmaklardır. RF, el ayak parmaklarının bazende burun ve kulak loblarının uç bölgesinin küçük arter ve arteriollerinin episodik vazokonstrüksiyonudur. Episodlar soğuğa maruz kalma, vibrasyon ve emosyonel stres ile ortaya çıkar. Hastalar solukluk ve/veya siyanozu takiben yeniden ısındıklarında kızarıklık tanımlarlar. RF, sınırlı kutanöz formda deri değişikliklerinden aylar hatta yıllar önce olabilir.

2.4.3. Kas İskelet Sistemi Tutulumu

SSc'li hastaların yarısından fazlası parmak ve dizlerde ağrı şişlik ve katılıkdan yakınır. Romatoid artrite benzeyen simetrik poliartrit görülebilir. Hastalığın daha ileri evrelerinde krepitasyon eklemlerde özellikle dizlerde palpe edilebilir.

2.4.4. Gastrointestinal Tutulum

Her iki SSc subgrubunda hastaların çoğunda gastrointestinal sistem tutulumu vardır. Özefagus tutulumuna ait semptomlar hastaların %50'sinden fazlasında bulunur. Özellikle katı yiyeceklere karşı disfaji, diğer özefagial semptomlardan bağımsız olarak oluşur ve nöromusküler disfonksiyona bağlı özefagus motilite kaybından dolayıdır. İnce bağırsak dismotilitesi, şişkinlik ve karın ağrısına neden olur ve intestinal obstrüksiyon veya paralitik ileus varlığını düşündürür.

2.4.5. Pulmoner Tutulum

Pulmoner tutulum SSc'li hastaların en azından 2/3'ünde görülür ve etkili bir şekilde tedavi edilebilen renal hastalığın yerini alarak en sık ölüm nedeni olmuştur. En sık semptom egzersiz dispnesidir ve sıklıkla kuru, nonproduktif öksürük ile birlikte. Hastaların çoğunda belirtiler pulmoner fibrozisin radyolojik bulguları ve solunum fonksiyon testlerinde restriktif akciğer hastalığı ile koreledir.

2.4.6. Kardiyak Belirtiler

SS'de primer kardiyak tutulumda efüzyonlu veya efüzyonsuz perikardit, kalp yetmezliği ve değişik derecelerde kalp blokları veya aritmiler görülür. dcSSc'li hastaların çoğunda kardiyak anormallikler görülür. Kardiyomiyopati, myokardiyal fibrozise bağlıdır ve dcSSc'li hastalarda sıktır. Hastalar kronik anjiyografileri normal olsa da anjina pectoris geçirebilirler.

2.4.7. Renal Özellikler

Etkin tedavinin bulunmasına kadar renal yetmezlik SS'de başta gelen ölüm nedeniydi. Ciddi renal yetmezlik çoğunlukla dcSSc'li hastalarda görülür. Renal kriz yönünden riskli hastalar, hastalığın ilk 2-3 yılında hızlı progresif deri sertliği gelişenlerdir. Renal kriz malign hipertansiyon ile karakterizedir ve hızlı renal yetmezliğe ilerleyebilir. Hipertansif kriz mekanizması, renin anjiotensin sisteminin aktivasyonudur (47).

2.5. Pulmoner Arteryal Hipertansiyon

PAH, damar düz kas hücrelerinin proliferasyon ve kontraksiyonunun neden olduğu öncelikli olarak bir pulmoner vasküler direnç (PVR) hastalığıdır. PAH, proliferatif arteryal pulmoner mikroangiopatinin neden olduğu prevalansı %8-12 arasında görülen SS'nin sık bir komplikasyonudur. Yeni yayınlanan 3500 SS hastasının olduğu bir metaanalizde sağ kalp kateterizasyonuna (RHC) göre PAH prevalansı %10'un hafif altında saptanmıştır. Son iki dekatta akciğer fibrozisi ve PAH, SS hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni olmaktadır. PAH'ı akciğer fibrozisiyle olan pulmoner hipertandiyondan ayırt etmek her zaman kolay değildir, özellikle PAH ve pulmoner fibrozusun aynı anda görüldüğü hastalarda daha zordur. Bununla birlikte, eğer akciğer volümleri [ZVK ve/veya total akciğer kapasitesi (TLC)] normal değerlerin %60'ın altında ve istirahatte ortalama pulmoner arter basıncı (mPAB) 35 mmHg'dan az ise pulmoner hipertansiyon büyük olasılıkla pulmoner fibrozise bağlı olduğu kabul edilir. Akciğer volümleri normal değerlerin %70'in üstünde olduğu zaman pulmoner hipertansiyonun sebebi çoğunlukla PAH'dır. Akciğer volümleri normalin %60-70 arasında olduğunda tanı çok zorlaşır; bununla birlikte mPAP 35

mmHg'dan büyük ise pulmoner hipertansiyon gerçek pulmoner arter mikroanjiopatisini yansıtmaktadır.

PAH, genellikle lcSSc'nin geç komplikasyonu olarak değerlendirilir. Daha önceki çalışmalarda SSc tanısı ile PAH başlaması arasında süre 9-14 yıl arasında değişmektedir. Yeni yapılan bir çalışmada, ortalama PAH tanısı SSc'nin RF dışı ilk semptomunun başlamasından 6,3-6,6 yıl sonra görülür. Aslında, PAH SSc tanısını takiben herhangi bir zamanda görülebilir, vakaların neredeyse yarısı RF dışı semptom gelişme zamanı ilk 5 yıl içindedir. Erken başlangıçlı PAH, SSc tanısı geç konulan hastalarda saptanır. Bu hastalar çok daha ciddi pulmoner vasküler hastalığa ve geç başlangıçlı PAH hastalarından yüksek PVR ve düşük bir kardiyak indekse sahiptirler. Bu iki grup arasında hastalık başlama yaşı benzerdir. Bu sonuç ileri yaşlarda başlayan SSc hastalarının daha hızlı ve pulmoner vasküler bulguların şiddetli geliştiği düşünülebilir. SSc'nin tüm alt grupları PAH gelişimi açısından risk altındadır; bununla birlikte birkaç risk faktörü oluşumu arttırır. Bu risk faktörleri; telanjiektazi sayısı, kapiller tırnak yatağı dansitesinde azalma, antisentromer antikörler, antitopoizomeraz antikörler, erkek cinsiyet, altta yatan pulmoner fibrozis ve 3 yıldan uzun süredir olan RF'dir. Risk faktörü olarak hastalık süresi çok tartışmalıdır. Bazı çalışmalarda hastalığın 10. yılında risk artmaktadır.

SSc renal kriz, dijital ülser ve dijital iskemi gibi diğer vaskülopati bulgularıda PAH gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olarak kabul edilir. Bununla birlikte, 938 SSc hastasının bulunduğu bir çalışmada dijital ülser ve iskemi ile PAH gelişimi arasında bir ilişki bulunmamıştır. 10'dan fazla telanjiektazi ile PAH arasındaki kuvvetli ilişki ve dijital ülser, dijital iskemi ve renal kriz ile arasında ilişkinin olmaması, SSc'nin makrovaskülerden daha çok mikrovasküler bulgularla paylaşılmış bir patogenezi göstermektedir.

SSc'da PAH taraması için dört yaklaşım vardır ve bunlar sıklıkla kombinasyon şeklinde kullanılırlar. Birincisi, PAH tanısı için altın standart olan sağ ventrikül kateterizasyonudur fakat invaziv bir işlem olduğu için kullanımı sınırlıdır. İkinci olarak, akciğer fonksiyon testi olan karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) ve üçüncü triküspit yetersizlik hızını (TYH) ölçen ekokardiyografidir. Dördüncü metot serum N-terminal pro-brain natriüretik peptid

(NT-proBNP) miktarı son zamanlarda çalışılmaktadır. Ekokardiyografi şu anda en efektif tarama aracıdır. Uluslararası kılavuzlar, semptomatik hastalarda pulmoner hipertansiyon saptamak için SSc hastalarının taramasında ekokardiyografiyi önermektedir (klas 1, level B) ve asemptomatik hastalarda da yapılabilir (klas IIb, level B). Sonuçta ACR, erken PAH tanısında tüm SSc hastalarında pulmoner hipertansiyon taramasını ekokardiyografi ve akciğer fonksiyon testleri ile yılda en az bir defa yapılmasını önermektedir.

Pulmoner hipertansiyonu gösterebilen ek klinik bilgi, İAH olmadan DLCO'da normal değerlerin %60'dan fazla azalmaz. Hastaların 1/6'da DLCO >%60 olabilmekle birlikte, eğer >%80 olursa PAH tanısından uzaklaşılabilir.

NT-proBNP düzeyi hemodinamiklerle anlamlı olarak koreledir; normal ekokardiyografi olsa bile, normalin 3 katından daha fazla yükselmesi yüksek oranda pulmoner hipertansiyonu düşündürür. Artmış NT-proBNP düzeyleri, SSc hastalarında PAH gelişimini açısından belirleyicidir. Noninvazif bir test olduğu için tarama olarak kullanılabilir. Ancak, PAH için spesifik değildir. Miyokardiyal stres durumlarında etkilenir ve normal değerlerde olması PAH tanısını dışlamaz (48).

2.6. Skleroderma Cilt Tutulumunun Değerlendirilmesi

SSc, cildin kalınlaşması, sertleşmesi ve sıkılaşması ile karakterize bir multiorgan hastalıktır. Cilt tutulumunun derecesi, halen mevcut olan SSc klasifikasyon sistemlerinin ve alt grub sınıflandırılması için ana kriterdir. Cilt kalınlaşması, SSc'nın genel bir özelliğidir. En azından dcSSc alt grubunda, daha kapsamlı cilt tutulumu ciddi iç organ tutulum bulguları, kötü prognoz ve morbiditede artış ile ilişkilidir. Cilt kalınlaşması dermiste hücreler arası matriks oluşumu, kollajen artışı ve olası inflamasyon ve mikrovasküler hasar nedeniyle olan ödemle ilişkilidir. Bu ilk fazı induratif faz (sertleşme) takip eder. Cilt kalınlaşmasından başka, cilt aynı zamanda parlaklaşır, gerginleşir ve cilt altına yapışır. Sonunda, cilt inceler, atrofileşir ve alttaki dokuya sıkıca bağlanır.

Cilt tutulumunu değerlendiren her bir ölçüm, romatolojideki son ölçümleri değerlendirmek ve valide etmeyi amaçlayan OMERACT filter ile gözden geçirilmiştir. Validasyon prosedürlerindeki en önemli öge, uygulanabilirlik,

doğruluk ve ayırtedebilme özellikleridir. Sonuçta dermal cilt kalınlaşmasının ölçümünde en önemli valide edilen metot (altın standart) MRCS.

Bundan başka cilt sertliğini ölçen durometri ve ultrason, tamamen veya kısmı valide edilen metotlardır. Bir diğer görüntüleme metodu MRI, vakit alan ve pahalı bir metottur. Bu nedenle klinik pratikte kullanışlı değildir. Son yıllarda SSc klinik araştırma topluluğu, klinik çalışmalarda cilt tutulumu için MRCS, durometri ve görsel analog skala (Likert skala, hasta ve doktor tarafından) kullanılmasını önermektedir.

2.6.1. Modifiye Rodnan Cilt Skoru (MRCS)

MRCS, SSc'da palpasyon yaparak cilt ölçümü yapılan en uygun ve tekrarlanabilir tekniktir. MRCS'nin çok merkezli klinik çalışmalarda güvenilir, uygulanabilir, geçerli ve değişiklikleri yansıtabildiği gösterilmiştir. Başlangıç ve takip cilt skoru, hastalık değerlendirmesi 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).

2.6.1.1. MRCS – Nasıl yapılır

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-tutulum 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 progrese olmaz ve total cilt koru diffüz hastalık kadar yükselmez. Cilt kalınlık derecesi, takip vizitlerde dikkatli dökümente edilmelidir (49).

2.7. Tırnak Yatağı Kapilleroskopisi

TYK, invivo olarak mikrosirkülasyonu değerlendirmek için değerli bir ölçüm olup invaziv olmayan, ucuz ve kolay tekrarlanan bir tekniktir. Tırnak yatağı kapillerinin beslenmesini değerlendirmek için kullanılır. Tırnak yatağında, kapiller kavisler (loop) cilt yüzeyine paraleldir ve son sırada tam uzunlukları görülebilir. Kapillerler bir arteryal, bir venöz parçadan ve de bir apikal kavisten oluşmaktadır. Normal tırnak yatağı kapillerleri keskin dönüşlü, paralel, düzgündürler (50).

Romatolojide kapilleroskopi yapılmasının ana endikasyonu RF'nin olmasıdır. Sağlıklı bireylerden farklı olarak anormal bulguların bulunması bağdoku hastalıklarının gelişmesinde pozitif belirleyicilik değeri vardır. Romatolojik hastalıklar arasında en önemli spesifik kapilleroskopik patern SSc paternidir. Mikrodolaşım, SSc'de patolojik sürecin ana merkezidir (50).

2.7.1. Nasıl Yapılır ?

Cilt kapillerinin morfolojik değerlendirilmesi genellikle tırnak yatağında yapılır. Çünkü bu bölgeler örnekleme için kolay ulaşılabilir ve kapillerin ana eksenini cilt yüzeyine paraleldir (diğer bölgelerde ise dik durumdadır). Her bir çalışma öncesinde hastalar test odasında en az 15 dakika beklemeli ve oda ısısı 20-22°C olmalıdır. Lokal travma olan parmaklarda yapılmaz. Dominant olmayan parmağın dördüncü ve beşinci tırnak yatağı kapillerleri en uygun bölgelerdir. Bu alanlardaki cilt diğer bölgelerden daha saydamdır. Tırnak yatağına immersion yağı damlatıldıktan sonra, genellikle tırnak yatağı videokapilleroskopisi (100x ve 200x) kullanılarak çok az basınç uygulanır.

Otoimmün bağdoku hastalıklarında erken kapilleroskopi değişiklikleri saptamak için, daha önceki çalışmalara dayanılarak bir takım parametreler saptanmıştır. Bunlar geniş ve büyük kapiller, mikrohemorajiler, kapiller kayıp, ödem, dallanmış/fırçamsı kapiller (anjiogenezis) ve damar sırasında düzensizliktir (3).

2.7.2. Sekonder Reynaud Fenomenindeki Kapilleroskopik Değişiklikler

Normal koşullarda ve primer RF’de normal kapilleroskopik bulgular saptanır. Bununla birlikte sekonder RF’den şüphelenilen hastalarda bir veya daha fazla anormal kapilleroskopik bulguların olması otoimmün bağdoku hastalıklarını düşündürmektedir (3).

2.7.2.1. Genişlemiş Kapiller (dev kapiller)

Homojen olarak genişlemiş mikrovasküler kavisler (dev kapiller) sekonder RF’nin en erken ve en dikkat çekici bulgusudur. Genişlemeler karakteristik (simetrik) bir şekildir ve diyabetes mellitus ve akrosiyanoz gibi diğer patolojik durumlarda görülenlerden farklı bir özelliktir. Normal şekilli ve çaplı kapillerlerle birlikte bulunabilir. Tek bir kavisde bile >50 mm çapından büyük homojen artışın olması erken SSc benzeri hastalıklarla ilişkili mikroanjiopatinin potansiyel bir göstergesi olarak düşünülebilir. Mikrovasküler dilatasyonun (genişlemiş kapiller) doku hipoksisine otoregülatuar bir yanıtı yansıttığı varsayılmıştır (3).

2.7.2.2. Mikrohemoraji

Lokal mikrohemorajiler erken vasküler hasarla ilişkilidir. Mikrohemorajilerin görülmesi megakapillerin varlığı ve takip eden kapiller kayıp arasındaki köprüyü yansıtmaktadır. Mikrohemorajilerin şekilleri tamamen değişkendir. Kırmızı kan hücrelerinin mikrovasküler ekstrasvazasyonu damar duvarının hasarı ile bağlantılıdır (3).

2.7.2.3. Ödem

Sekonder RF’de kapillereskopik görüntüsünün morfolojik zemini hasarlanmış damardan lokal plazma ekstrasvazasyonuna nedeniyle bulanık hal almasıyla karakterizedir. Özellikle, dermal papilla beyaz/sarı ve sıklıkla ekstrasellüler matriks proteinlerinin artmış sentezine bağlı olarak boş görünür (3).

2.7.2.4. Dallanmış/Fırçamsı (Ramified/Bushy) Kapiller (Anjiogenezis)

Kapiller yeni oluşum (anjiogenezis) nedeniyle morfolojik bulgulardaki farklı çeşitlilik sekonder RF hastalarında görülebilir. Aslında, fazla büküntülü ve dallanmış kapiller kavis kümeleri anjiogenezis bulgusu olarak karateristiktir. Anjiogenezisin ana morfolojik özelliği, ince ve kalın kıvrımlı ve fırçamsı

kapilleride içeren (ramified kapiller) belirgin şekil heterojenitesiyle birlikte büküntülü kapiller kümeleridir (3).

2.7.2.5. Kapiller Kayıp ve/veya Avasküler Alanlar

Kavis (loop) sayısında azalma (tırnak yatağının distal sırasında 5 mm < 30 loop) sekonder RF için oldukça spesifik sayılabilir. Kapiller kayıp, kritik doku hipoksisinin belirlenmesiyle ilişkili olabilir. Tırnak yatağında kapillerin yaygın kaybolması geniş avasküler alanları çöl benzeri (desert-like) görünüm oluşturabilir. Progresif kapiller kayıp kötü bir prognoz ve cilt tutulumunun çok yaygın olmasıyla ilişkilendirilir (3).

2.7.2.6. Vasküler Çevrenin Düzensizliği

Normal mimari çevrenin modifikasyonu, SSc ve diğer otoimmün bağdoku hastalıklarında geç morfolojik bulguları yanıstır. İlginç olarak, yeni gelişen sekonder RF'li hastalarda, bu değişiklikler çok sınırlı ve tek parmakta olabilir (3).

2.8. Tedavi

SSc'de vasküler, inflamatuvar/otoimmün ve fibrotik süreç eş zamanlı olarak görülür ve deri, damar ve iç organ hasarına neden olur. SSc için kesin ve kapsamlı bir tedavi yoktur. SSc önceden seyri anlaşılamayan heterojen bir hastalık olup tedaviyi bireysel olarak düzenlemek gerekmektedir. SSc'de semptom veya tutulan organı hedefleyen tedavi standart tedavi yaklaşımı olmaktadır. Yaşamı tehdit eden komplikasyonların (pulmoner fibrozis, PAH, renal kriz vb.) erken saptanması invasiv tedavinin başlaması için önemlidir. Randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış ve SSc hastaları için rutin kullanımı onaylanmış hedefe yönelik bir takım tedaviler vardır (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. Sistemik sklerozda güncel tedavi yaklaşımları.

Klinik bulgular	Tedavi opsiyonları
Reynoud fenomeni	Kalsiyum kanal blokerleri, alfa blokerler, serotonin inhibitörleri, anjiotensin II reseptör inhibitörleri, lokal nitratlar, ilioprost
Dijital ülser iyileşmesi	İlioprost, fosfodiesteraz inhibitörleri
Yeni dijital ülser oluşumu	Bosentan
Skleroderma	Metotreksat
Alveolit	Siklofosfamid (siteroidle birlikte veya tek), azatiopürin
Pulmoner arteriyel hipertansiyon	Endotelin reseptör antagonistleri, fosfodiesteraz inhibitörleri, protanoidler
Özefagila reflü	Proton pompa inhibitörleri, prokinetikler
İntestinal bakterial fazla çoğalması	Geniş spektrumlu antibiyotikler
Artrit	Kontikositeroid, metotreksat
Myosit	Kortikosteroid, metotreksat, immunglobülin
Serozit (perikadit, plörit)	Kortikostereoid, siklofosfomid
Skleroderma renal kriz	ACE inhibitörleri, anjiotensin II reseptör inh.

Prostosiklinin vaskülapatideki paha biçilmez rolü, dijital ülser iyileşmesinde ve sekonder RF’inde ilioprostun yaygın kullanımına yol açmıştır. İlioprostun aynı zamanda anti-fibrotik aktivite, CTGF inhibisyonu ve MRCS’de azalma gibi etkileride vardır. ET-1’in PAH’daki esas rolünün anlaşılması, ET-1 reseptör antagonistlerinin (Bosentan: Nonselektif ET-1, Sitaxentan ve Ambrisentan: Selektif ET-1-A) geliştirilmesine sebep olmuştur. Yeni dijital ülserleri önlemede bosentan kullanımı randomize kontrollü iki çalışmada gösterilmiştir (RAPIDS 1 ve RAPIDS 2). PAH’da NO’nun hasarlı yapımı fosfodiesteraz-5 inhibitörleriyle (sildenafil ve tadalafil) gösterilmiştir. Randomize kontrollü çalışmalarda, fosfodiesteraz-5 inhibitörleri bağdoku hastalığına (CTD) bağlı PAH’lı hastalarda etkinliği gösterilmiştir. CTD-PAH için prostanoidlerle tedavi iyi tanımlanmış bir rejimdir ve prostanoidlerin intravenöz, subkutan ve inhaler formları mevcuttur.

SSc ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (İAH) tüm CDT ve özellikle SSc’de yüksek mortaliteden sorumludur. SSc-İAH’nın erken tanısı önemlidir ve son zamanlarda yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ve solunum fonksiyon testlerinin performansına bağlıdır. SSc-İAH tedavisi, artmış fibrozisi kontrol etmek için immünsüpresyona yöneliktir. SLS ve FAST gibi randomize kontrollü iki çalışmada da, fonksiyonel kapasite ve solunum fonksiyon testleri üzerine siklofosfamidin ılımlı ve kısa dönem yararlı etkinliği gösterilmiştir. Rituksimab, siklofosfamide ve kortikosteroide dirençli SSc-İAH’de etkilidir. 14 SSc-İAH olan hastalarda rituksimab sonrası solunum fonksiyon testleri anlamlı

olarak düzelmiş ve 1 yıl boyunca stabil kalmıştır. Mikofenolat mofetil, fare böbrek dokusunda kollajen depolanması ve interstisyel miyofibroblast infiltrasyonunu azaltır. Mikofenolat mofetilin insan fibroblastlarında, tip 1 kollajen sentesinde azalma, COL1A1 ve COL1A2 mRNA düzeylerinde inhibisyon, matriks metolloproteinaz yapımının artma ve fibroblastların kollajen yapan miyofibroblastlara transformasyonunda gecikme yaptığı ispatlanmıştır. 28 CTD-İAH'de (9 SSc hastası) mikofenolat mofetil etkili ve iyi tolere edilmiştir. İki retrospektif kohortta (17 ve 13 SSc-İAH hastası), mikofenolat mofetil ile solunum fonksiyon testlerinde anlamlı olarak iyileşme saptanmıştır. Açık uçlu SSc-İAH olan 5 hastalık çalışmada, mikofenolat mofetil tedavisi ile DLCO ve YÇBT'de anlamlı iyileşmeyi uyarmıştır. C-abl kinazların potent inhibitörü olan imatinib, bileomisin ile indüklenen akciğer fibrozisi olan farelerde TGF- β ile indüklenen ekstrasellüler matriks gene ekspresyonunu ve hücre proliferasyonunu önler. Bir PAH-rat modelinde, imatinib ile tedavi hayatta kalım hızını iyileştirmiş; biyopsiler, PDGF- β yapımını ve pulmoner arterlerde media kalınlığını azalttığını göstermektedir. SSc fibroblast kültürlerinde, TGF- β ve PDGF ile sitümilasyon imatinib eklenmesi ile ortadan kaldırılır. Başka bir çalışmada tekrarlayan graft versus host hastalığı olan 19 hasta, %79 yanıt hızı ile imatinib ile tedavi edilmiştir. ET-1 reseptör antagonistlerinin SSc-İAH'yi durdurabileceği görüşü, bosentanin randomize kontrollü çalışmasında kanıtlanamamıştır. dcSSc'de tendon ve eklemlerde belirgin inflamasyon ile birlikte şiddetli cilt tutulumu (iç organ tutulumu olmadan bile progresif sklerodaktininin olması) önemli bir morbiditedir. Erken dcSSc tedavisinde penisilamin, relaksin, oral Tip-1 kollajen, anti-TNF- α ve anti-TGF- β monoklonal antikorlarının etkinliğinin olmadığı randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir. Retrospektif bir çalışmada, mikofenolat mofetil ile tedavi edilen 100 SSc hastasının kontrol gruba göre 5 yıllık sağ kalımı daha iyi olduğu gösterilmiş. Faz 2, açık uçlu, tek-kol bir çalışmada, 30 dcSSc hastası 12 ay süre ile imatinib tedavi aldı. MRCS'de azalma (%22,4) ve zorlu vital kapasitede (ZVK) iyileşme (%6,4) anlamlıydı, DLCO'da ise değişim gözlenmedi. Cilt biyopsi analizlerinde cilt kalınlığında anlamlı azalma ve cilt morfolojisinde düzelme saptandı fakat yan etki sıklığı fazlaydı. Faz 1-2 açık uçlu pilot çalışmada, SSc-İAH olan 20 hasta 1 yıllık izlemde ZVK'da iyileşme ve MRCS'de 3,9 birim

azalma saptandı. Yedi hastada yan etki nedeniyle imatinib kesildi. TNF- α blokörleri, birçok inflamatuvar eklem hastalığının tedavisinde oldukça etkilidir. SSc'deki kullanımları, özellikle pulmoner fibrozis mevcut ise tartışmalıdır ve refrakter artritli SSc vakalarında kullanımı ile sınırlıdır.

İmmünablasyona takiben hemapoetik kök hücre transplantasyonu immün sistemde yenilenmeye neden olur ve fibrotik gidişi durdurur. Hemapoetik kök hücre transplantasyonunu, B-T hücre, periferik kan mononükleer hücreler, NK hücreler ve dentritik hücre fonksiyonlarında değişiklik izler ve sonuçta otoantikör yapan plazma hücrelerinin eliminasyonu ve T-reg'lerin indüksiyonu ile sonuçlanır. 170 transplant SSc hastasından yaklaşık 1/3'de remisyon sağlanmıştır. İşlem ilişkili mortalite hızı son zamanlarda %2,5'e inmiştir. Ciddi dcSSc (26 hasta) otolog kök hücre transplantasyon çalışmasında %81 hastada ortalama 5.3 yıl takipten sonra klinik yanıt alınmıştır. 5 ve 7 yıllık sağ kalım hızı ve hastalıksız sağ kalım oranı sırasıyla %96,2 ve %84.8 ile %64.3 ve %57.1'dir. 2 tane prospektif randomize faz 3 kök hücre transplantasyon çalışması devam etmektedir; ASTIS (Avrupa) ve SCOT (USA). Ön raporlarda, mikrovasküler yenilenmenin geri döndüğü ve cilt kollojen birikiminin azaldığı gösterilmiştir. Mezenkimal kök hücreler, otoimmün hastalıklarda düşük akut toksisite ve alıcı immün sistem ablasyonunun gerektirmemesiyle birlikte immünmodülatör ajanlar gibi başarılı olacağına benzetilmektedir. SSc ve kritik parmak iskemisi olan hastalarda, otolog mezenkimal hücre transplantasyonu kan akımını düzeltir ve cilt negrozunu azaltır (51).

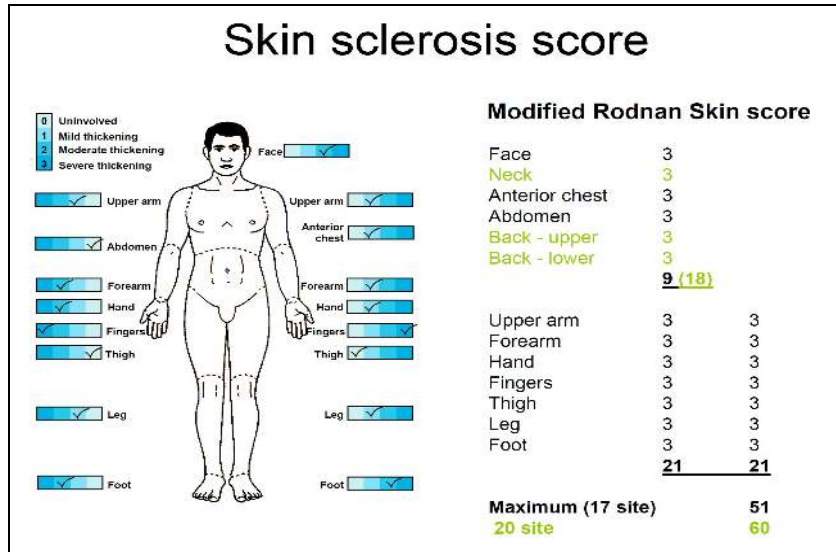
3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen ve Amerikan Romatoloji Derneği (ACR) sınıflama kriterlerine göre sistemik skleroz tanısı alan 48 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışmamız Antalya Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 18/10/2013 tarih ve 8/5 nolu kararı ile onay aldı.

Çalışmamızda hastaların dermografik verileri (yaş, cinsiyet vb.), ekokardiyografik bulguları, sonlum fonksiyon testleri, otoantikor profilleri, eş zamanlı olarak yapılan skleroderma cilt skoru (MRCS) ve kapilleroskopik bulguları dosya taraması yapılarak elde edildi.

3.1. Modifiye Rodnan Cilt Skoru

SSc cilt tutulumu derecesi modifiye rodnan cilt skorlaması yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Total cilt yüzey alanı 17 farklı bölgeye bölündü (parmaklar, el, ön kol, kol, ayak, bacak, uyluk, yüz, göğüs ve karın) ve bu bölgelerin her birinde cilt skoru elle palpasyon yapılarak değerlendirilir (Şekil 3.1). Cilt skoru; 0- tutulum yok, 1- hafif kalınlaşma, 2- orta kalınlaşma, 3- ciddi kalınlaşma olarak skorlandı.



Şekil 3.1. Modifiye rodnan cilt skorlaması.

3.2. Kapilleroskopi

Kapilleroskopi yapılmadan önce hastalar sigara ve vazokonstrüksiyon yapıcı ilaçlar kullanmadır. Hastalar test odasında en az 15 dakika bekletildi ve oda ısısı 20-22°C civarında tutuldu. Lokal travma olan parmaklarda işlem yapılmadı. Dominant olmayan parmağın dördüncü ve beşinci tınakyatağı kapillerleri öncelikli olarak değerlendirildi. Tırnak yatağına immersion yağı damlatıldıktan sonra, genellikle tırnakyatağı videokapilleroskopisi (Scalar, USB mikroskop M2, 200x) çok az basınç yapılarak uygulandı. Homojen genişlemiş kapiller, dev kapiller, irregüler genişlemiş kapiller, mikrohemorajiler, yeni damar oluşumu ve avasküler alanların mevcudiyeti araştırıldı. Cutolo ve arkadaşlarının önerdiği yeni klasifikasyon bulgularına göre normal, erken (az dev kapiller/mikrohemoraji, kapiller kayıp yok), aktif (sık dev kapiller/mikrohemoraji, orta yapısal düzensizlik, neoanjiogenezisin olmaması) ve geç (irregüler genişlemeler, az dev kapiller/mikrohemorajiler ciddi kapiller kayıp, neoanjiogenezis, kapiller yatakda düzensizlik) olmak üzere dört gruba ayrıldı (52).

3.3. İstatistiksel Analiz

Tanımlayıcı istatistiklerde frekans, yüzde, ortanca, standart sapma, median, minimum, maksimum değerleri kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Fisher's exact testi veya Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin analizlerinde Mann-Whitney U testi ve Student's T-test kullanılmıştır. Analizlerde SPSS18 kullanılmış ve $p<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Romatoloji Polikliniğinde takip edilen 48 SSc hastası alındı. Bu hastaların 46'sı (%95,8) bayan, 2'si (%4,2) erkekti. Hastaların ortalama yaşları 49.5, reynaud fenomeni (RF) başlama zamanı ortalama 15 yıl ve ortalama hastalık süresi 7 yıldır (Çizelge 4.1). Toplam 46 (%95.8) hastada telenjiektazi mevcut iken, sklerodaktili 23 (%47.9) ve 4 (%8.3) hastada pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) mevcuttu.

Çizelge 4.1. Sistemik skleroz hastalarının dermografik özellikleri

	n	Min.	Max.	Ort.	Std. S
Yaş (yıl)	48	29	72	49,5	11,5
Hastalık Süresi (yıl)	48	1	33	7	8,4
RF Süresi (yıl)	48	1	40	15	9,9
Tanı öncesi RF süresi (yıl)	48	0	26	5,85	6,5
MRCS	48	0	36	10,5	7,2

MRCS Modifiye rodnan cilt skoru, RF Reynaud fenomeni

Hastaların 38'i (%79,2) sınırlı sistemik skleroz (lcSSc) olup, hastaların çoğunluğunu oluşturmaktaydı. LcSSc ve diffüz sistemik skleroz (dcSSc) gruplarında sigara içimi, dijital ülser, telenjiektazi, kalsinozis, sklerodaktili, ishal, gastroözefagial reflü (GÖR), yutma güçlüğü ve interstisyel akciğer hastalığı (İAH) açısından anlamlı fark saptanmadı. PAH 4 hasta mevcut olup, iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. %91,7 (47 hasta) oranında ANA pozitifliği vardı ve her iki grup arasında anti-centromer antikor (ACA) pozitifliği açısından anlamlı fark yokken anti-Topoizomeraz-1 (Scl-70) antikor düzeyleri dcSSc grubunda anlamlı olarak pozitifti.

Cilt tutulumu açısından hastaların MRCS ölçüm değerleri ≤ 15 ve >15 olarak iki gruba ayırdığımızda dcSSc grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

SSc hastalarında hastalık yaşı, RF başlama zamanı, RF başlaması ile tanı konulmasına kadar geçen süre, ZVK, ZEV1, ZEV1/ZVK, mPAB ve kapilleroskopik bulguları karşılaştırdığımızda her iki grupta anlamlı fark çıkmadı. Ancak dcSSc grubunda MRCS daha yüksek olarak saptandı (Çizelge 4.2).

Çizelge 4.2. Limitli ve diffüz sistemik skleroz hastalarının klinik bulguları.

	LcSSc n:38	DcSSc n:10	p
Yaş ^a (yıl)	51.1 ± 11.2	44.5 ± 11.6	0.129
Hastalık Süresi ^a (yıl)	9.26 ± 8.4	13 ± 7.8	0.106
RF süresi ^a (yıl)	15.5 ± 10	17.4 ± 9.7	0.595
Tanı öncesi RF süresi ^a (yıl)	6.24 ± 6.3	4.4 ± 6.9	0.204
ZVK ^a (%)	85 ± 16,7	63.3 ± 23,8	0,02
ZEV1 ^a (%)	88 ± 18,1	68,6 ± 24,1	0,06
ZEV1/ZVK ^a (%)	108 ± 8,7	112.9 ± 4,7	0,034
mPAB ^a (mmHg)	34,7 ± 7,5	47,8 ± 31,3	0,353
MRCS ^a	8,7 ± 4.5	21,6 ± 6,3	< 0,01
Kapilleroskopi ^b	2 (0-3)	3 (1-3)	0,055
Sigara, n(%)	7 (18.4)	3 (30)	0,414
Tanı öncesi RF bulunması, n(%)	29 (76.3)	6 (60)	0,425
Dijital Ülser, n(%)	18 (47.3)	8 (80)	0,084
Telenjektazi, n(%)	36 (94.7)	10 (100)	1
Kalsinozis, n(%)	2 (5.2)	3 (30)	0,054
Sklerodaktili, n(%)	18 (47.3)	5 (50)	1
İshal, n(%)	1 (2.6)	0 (0)	1
Kabızlık, n(%)	6 (15.7)	5 (50)	0,036
GÖR, n(%)	8 (80)	2 (20)	1
Yutma güçlüğü, n(%)	9 (23.6)	3 (30)	0,695
İAH (+), n(%)	21 (55.2)	7 (70)	0,488
PAH, n(%)	2 (5.2)	2 (20)	0,187
ACA , n(%)	15 (39.4)	2 (20)	0,289
Scl-70, n(%)	16 (42.1)	9 (90)	0,002
MRCS (>15) , n(%)	3 (7.8)	10 (100)	<0,01

^a Ortalama ± SD ^b Median (min-max)

MRCS Mdi fiye rodnan cilt skoru, RF Reynaud fenomeni İAH İnterstisyel Akciğer Hastalığı,
PAH Pulmoner arteryal hipertansiyon ACA Anti-sentromer antikor, Scl-70 Anti-Ttopoizomeraz I,
DcSSc Diffüz sistemik skleroderma, LcSSc Limitli sistemik skleroderma, GÖR Gastroözefagial reflü
mPAB Ortalama pulmoner arter basıncı, ZVK Zorlu vital kapasite, ZEV1 Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye

Hastaların 28’de (58,3) İAH mevcut olup, 2 erkek hastanın ikisinde de akciğer tutulumu vardı. Bu hastaların sigara kullanımı, dijital ülser, telenjektazi, kalsinozis ve GÖR mevcudiyeti açısından her iki grupta anlamlı fark yoktu. Ancak ACA’lar akciğer tutulumu olmayan grupta ve Scl-70 ise tutulum olan grupta anlamlı olarak fazlaydı (Çizelge 4.3).

Çizelge 4.3. İnterstisyel akciğer hastalığı olan ve olmayan grupların özellikleri.

	İAH (+) n:28	İAH (-) n:20	p
Yaş ^a , yıl	49,4 ± 12,1	50,1 ± 10,9	0.842
Hastalık Süresi ^a	11,5 ± 8,1	7,9 ± 8,4	0.071
DsSSc, n (%)	7 (25)	3(15)	0.394
RF süresi ^a , yıl	17 ± 9,5	14,3 ± 10,4	0.366
mPAB ^a , mmHg	35,5 ± 11,7	40,2 ± 20,8	0.309
ZVK ^a (%)	74 ± 21,5	88 ± 15,1	0.018
ZEV1 ^a (%)	78,7 ± 20,9	92 ± 18,6	0.015
ZEV1/ZVK ^a (%)	110 ± 7,3	108 ± 9,4	0.411
MRCS ^a	12,6 ± 7,7	10 ± 6,2	0.277
Kapilleroskopi ^b	2,5 (0-3)	2 (0-3)	0.422
Sigara, n(%)	4 (14,2)	6 (60)	0,282
Dijital ülser, n(%)	17 (60,7)	9 (45)	0,281
Sklerodaktili, n(%)	16 (57,1)	7 (35)	0,130
Telenjektazi, n(%)	26 (92,8)	20 (100)	0,504
Kalsinozis, n(%)	4 (14,2)	1 (5)	0,385
Kabızlık, n(%)	7 (25)	4 (20)	0,741
GÖR, n(%)	7 (25)	3 (15)	0,488
ACA, n(%)	5 (29,4)	12 (60)	0,003
Scl-70, n(%)	19 (67,8)	6 (30)	0,009
SSA-Ro52, n(%)	2 (7,1)	5 (25)	0,119
Tanı öncesi RF bulunması n(%)	21 (75)	14 (70)	0,701

^a Ortalama ± SD ^b Median (min-max)

MRCS Mdfiye rodnan cilt skoru, RF Reynaud fenomeni İAH İnterstisyel Akciğer Hastalığı, PAH Pulmoner arteryal hipertansiyon ACA Anti-sentromer antikor, Scl-70 Anti-Ttopoizomeraz I, GÖR Gastroözefagial reflü mPAB Ortalama pulmoner arter basıncı, ZVK Zorlu vital kapasite, ZEV1 Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye

Hastaların MRCS değerler > 15 olan grupta dijital ülserlerin görülmesi ve MRRS ≤ 15 olan grupta ACA pozitifliğinin görülmesi daha yüksek orandaydı fakat istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı (p=0.054). MRCS > 15 grup ile kabızlık ve Scl-70 pozitifliği arasında pozitif korelasyon vardı (Çizelge 4.4).

Çizelge 4.4. Modifiye rodnan skoru > 15 ve ≤ 15 olan gruplar arasındaki farklar.

	MRCS ≤ 15, n:35	MRCS > 15, n:13	p
Dijital ülser, n (%)	16 (45,7)	10 (76,9)	0.054
Kabızlık, n (%)	4 (11,4)	7 (53,8)	0.004
İAH, n (%)	19 (54,2)	9 (69,2)	0.351
ACA, n (%)	15 (42,8)	2 (15,3)	0.094
Scl-70, n (%)	13 (37,1)	12 (92,3)	<0.001

MRCS Mdfiye rodnan cilt skoru, İAH İnterstisyel Akciğer Hastalığı, ACA Anti-sentromer antikor, Scl-70 Anti-Ttopoizomeraz I

Hastaların %14.9’da SSA-Ro52 pozitifliği vardı ve bu pozitifliğin İAH mevcudiyeti ve ACA pozitifliği ile arasında anlamlı fark saptanmadı. Ancak Scl-70 pozitif olan grubunda bu antikorlar anlamlı olarak negatifti (Çizelge 4.5). PAH tanısı olan hastaların hepsinde SSA-Ro52 antikorları negatifti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çizelge 4.5. Anti-SSA/Ro52 pozitif olan hastaların özellikleri.

	SSA-Ro52 (+) n:7	SSA-Ro52 (-) n:40	p
İAH (+), n (%)	2 (28.5)	25 (62.5)	0.119
DcSSc, n (%)	0 (0)	10 (25)	0.318
Kalsinozis, n (%)	0 (0)	5 (12.5)	1
PAH, n (%)	0 (0)	4 (10)	1
ACA n (%)	2 (28.5)	15 (37.5)	1
Scl-70, n (%)	1 (14.2)	24 (60)	0.036
MRCS (>15), n (%)	0 (0)	13 (32.5)	0.166

MRCS Modifiye rodan cilt skoru, İAH İnterstiyel Akciğer Hastalığı, PAH Pulmoner arteriyel hipertansiyon
ACA Anti-sentromer antikor, Scl-70 Anti-Ttopoizomeraz I, DcSSc Diffüz sistemik skleroderma

SSc alt gruplarında ve İAH olanlarda, herhangi bir dönemde immünsüpresif tedavi [azatiopürin (AZA), siklofosamid (CYC), metotreksat (MTX), mikofenolat mofetil (MMF) gibi] kullanımı açısından incelendiğinde hastaların 22’sinde (%45.8) AZA, 19’da (%39.6) CYC, 18’de (%37.5) MTX ve 3’de (%6.3) MMF kullanımı mevcuttu (Çizelge 4.6).

Çizelge 4.6. Hastaların kullandığı immünsüpresif tedaviler.

	İAH (+), n:28	İAH (-), n:20	p	DcSSc, n:10	LcSSc, n:38	P
AZA, n (%)	20 (71.4)	2 (10)	<0.001	7 (70)	15 (39.4)	0.152
CYC, n (%)	18 (64.2)	1 (5)	<0.001	8 (80)	11 (28.9)	0.008
MTX, n(%)	11 (39.2)	7 (35)	1	5 (50)	13 (34.2)	0.468
MMF, n(%)	3 (10.7)	0 (0)	0.255	3 (30)	0 (0)	0.007

AZA Azatiopürin, CYC Siklofosamid, MTX Metotreksat, MMF Mikofenolat mofetil

Geç kapilleroskopik bulguları olanlarla (22 hasta) olmayanlar (normal, erken, aktif) karşılaştırıldığında, iki grup arasında SSc alt grubu, sklerodaktili, İAH görülmesi ve ACA pozitifliği açısından anlamlı fark saptanmadı. Fakat geç kapilleroskopik bulguları olan hastalarda dijital ülser sıklığı, PAH gelişimi, Scl-70

pozitifliği ve yüksek MRCS saptanması arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (Çizelge 4.7).

Çizelge 4.7. Kapilleroskopik bulguların karşılaştırılması.

	Kapilleroskopik Bulgular		p
	Geç, n:22	Diğer, n:26	
DcSSc n (%)	7 (31.8)	3 (11.5)	0.152
Dijital ülser, n (%)	18 (81.8)	8 (30.7)	< 0.001
Sklerodaktili, n (%)	11 (50)	12 (46.1)	0.790
İAH, n (%)	14 (63.6)	14 (53.8)	0.565
PAH, n (%)	4 (18.1)	0 (0)	0.038
ACA, n (%)	6 (27.2)	11 (42.3)	0.234
Scl-70, n (%)	15 (68.1)	10 (38.4)	0.033
Hastalık süresi ^a , yıl	13.7 ± 9	6.9 ± 6.3	0.002
RF süresi ^a , yıl	20.2 ± 10.4	12.2 ± 7.9	0.004
ZVK ^a %	74 ± 22.67	86 ± 16.4	0.039
ZEV1 ^a %	76.1 ± 21.9	91.1 ± 17.5	0.011
MRCS ^a	13.9 ± 7.8	9.3 ± 6	0.027
MRCS >15, n (%)	9 (40.9)	4 (15.3)	0,047

^a Ortalama ± SD

MRCS Mdifite rodnan cilt skoru, RF Reynaud fenomeni İAH İnterstisyel Akciğer Hastalığı, PAH Pulmoner arteriyel hipertansiyon ACA Anti-sentromer antikor, Scl-70 Anti-Ttopoizomeraz I, DcSSc Diffüz sistemik skleroderma, mPAB Ortalama pulmoner arter basıncı, ZVK Zorlu vital kapasite, ZEV1 Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye

RF başlama zamanı hastalık tanısından önce olan (en az 1 yıl) hastaları akciğer tutulumu, PAH ve hastalıkla ilişkili otoantikörlerle karşılaştırdığımızda, özellikle şikayetleri daha önceden başlayan hastalarda PAH gelişimi daha az olarak görülmekte fakat istatistiksel anlamlılığa ulaşmamaktadır (p=0.055) (Çizelge 4.8).

Çizelge 4.8. Reynaud fenomeni başlama zamanına göre istatistikler.

	Tanı öncesi RF		p
	(+) n:35	(-) n:13	
DcSSc, n (%)	6 (17.1)	4 (30.7)	0.425
İAH, n (%)	21 (60)	7 (53.8)	0.701
PAH, n (%)	1 (25)	3(23)	0.055
ACA, n (%)	11 (31.4)	6 (46.1)	0.500
Scl-70, n (%)	18 (51.4)	7 (53.8)	0.747
SSA-Ro52, n (%)	6 (17.1)	1 (7.6)	0.655
MRCS >15, n (%)	8 (22.8)	5 (38.4)	0.298

MRCS Mdifite rodnan cilt skoru, İAH İnterstisyel Akciğer Hastalığı, PAH Pulmoner arteriyel hipertansiyon ACA Anti-sentromer antikor, Scl-70 Anti-Ttopoizomeraz I, DcSSc Diffüz sistemik skleroderma,

Dijital ülser (DÜ), 26 hastada saptandı. DcSSc altgrubunun %80’de lcSSc ise %47.3’ünde DÜ mevcut olup istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. DÜ gelişimi TYK-geç bulgularla, hastalık süresi ile, ortalama pulmoner arter basıncı ve MRCS ile arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Otoantikor pozitifliği açısından Scl-70 pozitif olanlarla DÜ gelişimi arasında pozitif korelasyon vardı (Çizelge 4.9).

Çizelge 4.9. Dijital ülser mevcudiyetine göre istatistikler.

	DÜ (+) n:26	DÜ (-) n:22	p
DcSSc, n (%)	8 (30.7)	2 (9)	0.084
Sklerodaktili, n (%)	15 (57.6)	8 (36.3)	0.141
Kalsinozis, n (%)	5 (19.2)	0 (0)	0.054
GÖR, n (%)	8 (30.7)	2 (9)	0.084
İAH, n (%)	17 (65.3)	11 (50)	0.281
PAH, n (%)	3 (11.5)	1 (4.5)	0.614
ACA, n (%)	17 (65.3)	10 (45.4)	0.142
Scl-70, n (%)	17 (65.3)	8 (36.3)	0.043
MRCS > 15, n (%)	10 (38.4)	3 (13.6)	0.054
TYK-Geç, n (%)	18 (69.2)	4 (18)	<0.001
Hastalık süresi ^b , yıl	11.5 (1-33)	4 (1-22)	0.005
RF süresi ^a , yıl	18.2±10.8	13.2±8.1	0.141
mPAB ^a , mmHg	41.5±20.1	32.8±7.6	0.037
MRCS ^a	12.5 (3-36)	7 (0-27)	0.005
Kapilleroskopi ^b	3 (1-3)	1 (0-3)	<0.001
ZVK ^a %	76.2±21.2	85.5±18.1	0.126
ZEV1 ^a %	78.9±20.1	90.7±20.1	0.034

^a Ortalama ± SD ^b Median (min-max)

MRCS Mdfiye rodnan cilt skoru, RF Reynaud fenomeni İAH İnterstisyel Akciğer Hastalığı, PAH Pulmoner arteryal hipertansiyon ACA Anti-sentromer antikor, Scl-70 Anti-Ttopoizomeraz I, DcSSc Diffüz sistemik skleroderma, LcSSc Limitli sistemik skleroderma, GÖR Gastroözefagial reflü mPAB Ortalama pulmoner arter basıncı, ZVK Zorlu vital kapasite, ZEV1 Zorlu ekspiratuar volüm 1. saniye

5. TARTIŞMA

SSc, 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 triaddır. SSc patogeneğinde primer etkenin vasküler hasar olduğuna dair giderek artan kanıtlar mevcuttur. Tekrarlayan endotel hasarı, intimal kalınlaşma, damarların daralması ve tıkanıklığı progresif vasküler hasarın göstergesidir. Bu değişiklikler kan akımında azalma, doku iskemisi ve sonrasında dijital ülser, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve skleroderma renal kriz gibi ciddi klinik bulgulara neden olur. Her ne kadar doku hipoksisi yeni damar oluşumunun kuvvetli bir uyarıcısı olsa da, SSc hastalarında bu yönde anlamlı bir kanıt yoktur. Farklı patojenik yollar kronik doku iskemisine neden olur ve farklı bölgelerdeki damarsal mimarinin geri dönüşümsüz yapısal değişiklikleriyle sonuçlanır (53). SSc'da yapısal damarsal hasarı aşıkarsa da, endotel hasarın yapısı hala tanımlanamamıştır. Endotel aktivasyonunun ve devam eden hasarın belirleyicileri henüz saptanamamıştır. Bununla birlikte, laboratuvar metotlarla mikrovasküler fonksiyonların değerlendirilmesi mümkün olup ancak spesifik ve sensitif değildir (54).

SSc altgruplarında gastrointestinal (Gİ) sistem tutulumu, skleroderma deri değişiklikleri ve RF'den sonra üçüncü en sık bulgudur. SSc'de Gİ anormallikler, Gİ sistem boyunca düz kas fonksiyonlarında değişikliklerle beraber olup, myojenik ve nöral mekanizmalara bağlı olmaktadır. Szilvia ve ark. 246 SSc hastasındaki Gİ tutulumu araştırmışlar ve reflü (%60.6) ve disfajiyi (%63.4) en sık Gİ semptomları olarak saptamışlardır. İshal (%66.6) dcSSc hastalarında daha sık iken, kabızlık (%35.7) ise lcSSc hastalarında daha sık bulunmuştur (55). Schmelser ve ark. 90 SSc hastasında Gİ tutulum şeklini araştırmışlar ve en sık meteorizm (%87.8) olmakla birlikte reflü, ishal, karın ağrısı, bulantı ve kabızlık (%48.9) gibi bulguları da diğer sık bulgular arasında saptanmıştır. SSc altgruplarında bu bulguları karşılaştırdıklarında, lcSSc'de meteorizm daha sık iken dcSSc'de ishal, mide yanması daha sık bulunmuştur. Kabızlık, bulantı ve kusma açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır (56). Bizim

hastalarımızda Gİ semptom olarak en sık yutma güçlüğü (%25) iken, kabızlık (%23) ve reflü (%20.8) diğer sık görülen semptomlardı. DcSSc hastalarında kabızlık istatistiksel anlamı olarak daha yüksek oranda pozitifdi.

Dijital ülser (DÜ), SSc'da her yıl %30 oranında görülen major klinik bir problemdir. DÜ, el veya ayak parmaklarında görülebilir ve kalsinozisle ilişkili olarak eklemlerin ekstensör yüzlerinde, parmakların kıvrım yerlerinde ortaya çıkabilir. Lokal ağrıya ve fonksiyonel kısıtlılığa (yemek yeme, kıyafetlerini giyememe gibi) neden olur ve yaşam kalitesinde önemli bir olumsuz etkiye sahiptir (57). DÜ etyolojisi multifaktöriyeldir. Primer olarak damar intimasının kalınlaştığı ve lümenin tıklandığı bir vaskülopatidir. Vasküler hastalığa bağlı iskemi, tekrarlayan mikrotravma, sklerodaktili, cilt kuruluğu ve kalsinozis DÜ patogenezi de yer almaktadır. SSc'deki vaskülopati, PAH ve renal kriz'de görülenle çok benzerdir. Dijital arterlerdeki karakteristik bulgular (belirgin fibrotik intimal hiperplazi, adventisyal fibrozis ve arter lümeninde şiddetli darlık) akciğer, böbrek ve kalp arterlerinde de bulunabilir fakat SSc alt tipine bağlı olarak sıklık ve şiddeti değişebilir (58).

Steen ve ark. Pittsburgh veri tabanındaki SSc hastalarını DÜ gelişimi açısından taramışlardır. Hastalığın herhangi bir döneminde DÜ gelişmesini %58 olarak saptamışlardır. Hastaların %53'ü lcSSc alt grubunda olup istatistiksel olarak anlamlı değildir. ACA ve Scl-70 pozitifliği ile DÜ gelişimi arasında pozitif korelasyon bulmuşlardır (58). Kanada SSc araştırma grubu kayıt kütüğünden yapılan bir çalışmada, hastaların %44'ünde herhangi bir dönemde DÜ pozitif olup dcSSc hastalarında DÜ gelişimi anlamlı olarak daha sık saptanmıştır. Ayrıca Scl-70 pozitifliği, artmış MRCS, hastalık süresi ve İAH ile DÜ arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Subgrup analizlerinde dcSSc hastalarında DÜ ve İAH gelişimi arasında anlamlı bir ilişki varken aynı anlamlılık lcSSc grubunda saptanmamıştır. Bu çalışmada ACA ile DÜ gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır (59). DUO kayıt kütüğüne göre DÜ, Scl-70 pozitif SSc hastalarında ACA pozitifliğine göre 5 yıl daha erken gelişmektedir (60). Hachulla ve ark.'nın yaptığı retrospektif bir çalışmada, toplam 103 hastanın 46'sında DÜ (%44.6) saptanmış ve vazodilatör tedavi almayan yüksek MRCS skoruna sahip genç SSc hastalarının DÜ gelişimi için riskli olduğu gösterilmiştir (61). Fransa'da

yapılan multisenter cohort çalışmasında, 317/599 hastada (%53.9) DÜ saptamışlar ve DÜ gelişimi ile yüksek MRCS ve bozulmuş DLCO arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Yine bu çalışmaya göre erken başlangıçlı SSc'lı erkek hastaların, ciddi deri fibrozisinin ve anti-Scl-70'in erken ve yaygın DÜ gelişimiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (62).

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak DÜ 26 hastada (%54) saptandı. DcSSc alt grubunun %80'de lcSSc ise %47.3'de DÜ mevcut olup istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı. DÜ gelişimi ile TYK-geç bulgular, hastalık süresi, ortalama pulmoner arter basıncı ve MRCS arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Otoantikor pozitifliği açısından Scl-70 pozitif olanlarla DÜ gelişimi arasında pozitif korelasyon vardı.

Modifiye Rodnan cilt skoru (MRCS), SSc'de palpasyon ile cilt ölçümü yapılan en uygun ve tekrarlanabilir tekniktir. MRCS'nin çok merkezli klinik çalışmalarda güvenilir, uygulanabilir, geçerli ve değişiklikleri yansıtabildiği gösterilmiştir. Başlangıç ve takip cilt skoru, hastalık değerlendirmesi için değerli bir araçtır. Minoru (63) ve Thelma (64), Scl-70 antikor düzeyini SSc hastalarının klinik ve laboratuvar bulguları ile karşılaştırmışlar; antikor düzeyleri ile MRCS arasında pozitif korelasyon saptamışlardır. Sarıt ve ark. 938 hastalık geniş bir Kanada SSc araştırma grubu kütüğünde, DÜ ile SSc'nin diğer vasküler komplikasyonları ve organ tutulumları arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve artmış MRCS düzeyleri ile DÜ gelişimi arasında pozitif korelasyon saptamışlardır (59). Bizim çalışmamızda da Scl-70 antikorlar ve MRCS arasında pozitif korelasyon mevcuttu. MRCS yüksek olan hastalarda DÜ gelişim sıklığı artmış saptandı ancak hastaları iki gruba ($MRCS > 15$ ve ≤ 15) ayırdığımızda iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.054$). Sonuç olarak bu bulgularla Scl-70 otoantikor pozitifliği ve beraberinde artmış MRCS olan hastaların, DÜ gelişimi açısından daha yakın izlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Sistemik otoimmün hastalıklar intrasellüler otoantijenlere karşı gelişen otoantikorların bulunmasıyla karakterizedir. Gerçekten de otoimmün hastalıkların tanı, klasifikasyon ve prognozu, klinik semptom ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesine bağlıdır. SSc'da spesifik otoantikorlar farklı organ tutulumlarının ve hedef organ hasarının belirtisi olabilir. Anti-Scl-70 ve ACA

dcSSc'de sırasıyla %60.8 karşı %23.4 ve lcSSc'de ise %6'ya karşı %46.7 oranında saptanmış olup, farklılık göstermektedir. European League Against Rheumatism (EULAR) SSc araştırma ve çalışma grubu (EUSTAR) hasta cohortunda (3656 hasta), anti-Scl-70 pozitif olan hasta grubunda ACA pozitiflere göre daha yüksek MRCS skoru, proteinüri düzeyleri ve daha sık gastrointestinal tutulum, akciğer fibrozu, hipertansiyon, kas-eklem tutulumu ve kardiyomiyopati saptanmıştır (65). SSc hastalarında ACA çeşitli sentromer proteinleri hedefler. ACA pozitifliği çoktan beri devam eden RF ve SSc ile korele olduğu ve SSc varyantı olan kalsinozis, RF, özefagial dismotilite, sklerodaktili, telanjiektazi (CREST) ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. ACA yokluğu ve Scl-70 pozitifliği ise yüksek SSc-İAH'la ilişkili olarak saptanmıştır (66). Vang ve ark.'nın (67) yaptığı Çin kohortunun klinik ve serolojik verilerine göre, Scl-70 otoantikoru dcSSc ile kuvvetli olarak ilişkiliyken, ACA pozitifliği bu grupta daha sık olmakla birlikte istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada pulmoner fibrozis Scl-70 ile pozitif, ACA pozitifliği ile negatif korelasyona sahiptir. Cotulo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, dcSSc ve lcSSc hastaları karşılaştırıldığında ACA ile Scl-70 pozitifliği ve RF süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (68).

Bizim hastalarımızın %20.8'i dcSSc alt grubundaydı ve bu hastaların %90'ında Scl-70 antikorlar pozitif olup istatistiksel olarak anlamlıydı. ACA pozitifliği, lcSSc grubunda %39.4 oranında daha çok görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşamadı. LcSSc ve dcSSc grupları arasında hastalık süresi, RF süresi, tanı öncesi RF süresi, SSc-İAH ve PAH gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı.

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, ardışık 6422 hastanın %42,6'da ANA pozitifliği saptanmış ve bunların %13'ünde bir veya daha fazla çoğunluğu Ro/SSA (%5.5), anti-La/SSB (%2.9), ACA (%2.5) ve anti-histon antikorlar (%2.2) olan ENA (extractable nuclear antigen) aktivitesi gösterilmiştir (69). Çeşitli otoantikoru arasında Ro/SSA otoantikor sistemi (Ro60 ve Ro52), laboratuvarlarda saptanabilen en yaygın ENA testidir. Tarih boyunca bu antikorlar tek bir otoantikor olarak dikkate alınmıştır. Ancak, yeni çalışmalarda anti-Ro52 ve anti-Ro60 antikorların farklı klinik ilişkileri saptanmıştır (70). SSA-Ro antijen ilk

olarak Anderson ve ark. tarafından 1962 yılında tanımlanmıştır (71). SSc hastalarında SSA-Ro antijenine karşı antikorlar %15-20 arasında değişmektedir (72). Schulte-Pelkum ve ark.'nın yayınladığı bir makalede, SSc'de anti-Ro52 pozitifliği %19 iken anti-Ro60 pozitifliği %6 saptandığını, bu iki antikor arasında anlamlı bir fark olduğu için anti-Ro52'nin SSc ile ilişkili olabileceğini vurgulamışlardır (70). SSc dışı bağ doku hastalıklarında İAH ile SSA-Ro52 antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki vardır. Ferreira ve ark.'nın yaptıkları bu çalışmada bağdoku hastalığı bulunanlarda SSA-Ro52 pozitifliği mevcutsa İAH araştırılması gerektiğini savunmuşlardır (73). Kanada SSc araştırma grubunun (CSRG) yaptığı çok merkezli cohort çalışmasında SSA-Ro52 pozitifliğini (%20), ACA (%35) pozitifliğinden sonra ikinci en sık antikor olarak saptanmıştır. Alt grup analizlerinde İAH sıklığını negatif olanlara göre, SSA-Ro52 pozitifliğinde anlamlı olarak daha fazla saptanmıştır. SSc ilişkili diğer antikorlarla karşılaştırdıklarında, SSA-Ro52 ve Scl-70 antikorları arasında negatif korelasyon bulunmuştur (74). Başka bir çalışmada, Andrea ve ark. anti-Ro-60 ile PAH arasında anlamlı bir ilişki saptamış ve R0-52'nin otoimmün hastalıklarla ilişkili olduğunu ancak SSc'ya spesifik olmayacağını savunmuşlardır (75).

Bizim hastalarımızın %14.9'unda SSA-Ro52 pozitifliği mevcuttu. CSRG'un sonuçlarına benzer şekilde hastalarımızda, Ro52 pozitifliği özellikle Scl-70 pozitifliği ile negatif korelasyona sahipti. PAH gelişenlerde, dcSSc hastalarında ve kalsinozis bulunanlarda Ro-52 negatif saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlığa ulaşmadı. İAH gelişenlerle SSA-Ro52 pozitifliği arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı. Sonuç olarak hastalarımızda SSA-Ro52 ile Scl-70 arasında negatif korelasyon olması ve dcSSc hastalarında negatif saptanması nedeniyle, SSA-Ro52 pozitifliğinin daha çok sınırlı hastalıkla ilişkili olduğunu fikri bize daha uygun gelmektedir.

Birkaç çalışmada SSc-PAH hastalarında TYK bulguları araştırılmıştır. Hofstee ve ark. SSc ilişkili PAH ve idopatik PAH (iPAH) hastalarında tırnak yatağı kapiller dansitesi (mm'deki kapiller loop sayısı) ile PAH mevcudiyeti ve şiddeti arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. SSc ve iPAH hastalarında, kapiller dansitede azalma ile PAH mevcudiyeti ve PAH şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Bu sonuçlarla, mikrovasküler değişikliklerin PAH gelişiminde bir

parçası olarak rol oynayabileceğini veya PAH'nun kendisinin sistemik mikrovasküler değişikliklere neden olabileceğini düşünmüşlerdir (76). Ong ve ark. (77) ile Kim ve ark.'da (78) benzer bir şekilde SSc-PAH hastalarında kapiller dansitede anlamlı olarak azalma saptamışlardır. Lucila ve ark. (79) ise SSc-PAH hastalarının sayısı az olmakla birlikte kapilleroskopik bulgularla PAH arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Bizim çalışmamızda da PAH tanısı olan tüm hastalarımızın kapilleroskopik bulguları geç fazda saptanmış olup, istatistiksel olarak anlamlıydı.

SSc'da en sık ölüm sebebi akciğer tutulumu olup, en önemli akciğer bulgusu ise interstistel akciğer hastalığıdır (İAH). SSc ilişkili İAH (SSc-İAH), çoğunlukla geri dönüşümlü olan alveolar inflamasyondan (alveolit) geri dönüşümsüz olan fibrozise kadar geniş bir spektrumda görülmektedir. Yaklaşık %40 SSc hastası akciğer fonksiyon testlerinde restriktif paterne sahiptir ve %90'dan fazla hastanın otopsisinde SSc-İAH bulguları mevcuttur. Scl-70 antikoru sıklıkla dcSSc alt tipinde pozitif olmakta ve ciddi SSc-İAH, kötü prognoz ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğu görülmektedir (80). Birçok kayıt kütüğüne göre İAH (pulmoner fibrozis) ile Scl-70 arasında pozitif ACA ile negatif bir korelasyon mevcuttur (60,65).

Bizim hastalarımızın 28'inde (%58) İAH mevcuttu. İAH olan ve olmayanlar arasında, hastalık tipi (difüz veya sınırlı), hastalık süresi, RF süresi, MRCS, kapilleroskopik bulgular, dijital ülser gelişimi ve sigara içimi açısından anlamlı fark saptanmadı. ACA pozitifliği İAH ile negatif, Scl-70 ise pozitif korelasyona sahipti. Sonuç olarak, çalışmamıza göre SSc hastalarının cilt bulgu/semptomları ve hastalık süresi, İAH gelişimi açısından risk taşımamaktadır. Hastaların otoantikör pofilleri diğer klinik verilere göre İAH gelişimi açısından daha önemli gibi görülmektedir.

Damarsal tutulum hastalık seyrinde erken görülme (özellikle ilk 5-10 yıl) eğiliminde olup, Raynoud Fenomeni vasküler tutulumun ilk klinik işaretidir ve diğer semptomlardan yıllar önce görülebilir (52). 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 (54).

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 metoddur. SSc hastalarının klasifikasyonunda kapilleroskopinin rolü birkaç klinik çalışmada gösterilmiştir. Erken evre hastalığın tanısall değerlendirilmesinde ve daha önceden tanımlı hastalardaki mikroanjiopatinin klinik izlenmesinde yararlı olduğu düşünülmektedir. Yeni çalışmalar, mikrodamar yapısında saptanan değişikliklerin aynı anda iç organların tutulumunun ciddiyetini de yansıtabileceğini göstermektedir (79).

İlk olarak Maricq ve ark. 28 SSc hastasında kapiller bulguların analizini çalışmışlar fakat hastalık süresi ile arasında bir ilişki saptamamışlardır (81). Lovy ve ark. kapilleroskopi de genişlemiş kapiller ve avasküler alanların olup olmaması ile hastalık süresi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Maricq ve ark.'nın bulgularının aksine avasküler alanları olmayan ve yaygın avasküler alanları olan gruplar arasında hastalık süresi ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulmuşlardır (82).

Cutolo ve ark. geç kapilleroskopik bulguları yaş, hastalık süresi ve RF süresi ile doğru orantılı bulmuşlardır. Scl-70 otoantikorlar bu çalışmada erken kapilleroskopik bulguları olanlarda daha düşük düzeyde saptanmıştır ancak ACA ile anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Aynı çalışmada geç kapilleroskopik bulgular dcSSc hastalarında daha sık saptanmıştır (68). Cotoło ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada kapilleroskopik bulgular ile yaş, RF süresi ve hastalık süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ancak bu çalışmada lcSSc ve dcSSc subgrupları arasında kapilleroskopik bulgular açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (52). Bredemeier ve ark. 91 SSc hastalarındaki TYK 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 (83).

Caramaschi ve ark.'nın yaptığı bir diğer çalışma da kapilleroskopik skleroderma bulguları ile hastalık alt tipleri arasında anlamlı ilişki gösterilmiştir. Erken ve aktif bulgular lcSSc grubunda ve geç bulgular ise dcSSc grubunda daha sık görülmüştür (84).

Ricciari ve ark. (85) dcSSc'da kapilleroskopik geç bulguları daha sık saptamışlar ancak buna karşın Lucila ve ark.'nın (79) 46 hastalık çalışmasında SSc alt grupları arasında anlamlı fark saptanamamıştır.

Bizim çalışmamızda da geç kapilleroskopik bulguları olan hastalarda Scl-70 pozitifliğini daha sık olduğunu saptadık ancak ACA pozitifliği ile istatistiksel anlamlı bir ilişkiyi gösteremedik. Erken-aktif bulgular bazında karşılaştırdığımızda RF süresi ve hastalık süresinin geç dönem kapilleroskopi bulguları olan hastalarda anlamlı olarak daha uzun olduğunu gördük. Literatürle benzer şekilde SSc subgruplarında kapilleroskopik bulgular açısından fark saptamadık. Ancak geç kapilleroskopik bulgular ile artmış dijital ülser gelişim sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğunu saptadık. MRCS sonuçları geç kapilleroskopik bulguları olan hastalarda yüksek saptandı. MRCS skoru iki gruba ayrıldığında (≤ 15 ->15), geç kapilleroskopik bulguları ile MRCS skoru >15 olanların arasında pozitif korelasyon mevcuttu.

Koenig ve ark. yaptığı prospektif bir çalışmada izole RF olan hastaların SSc tanısına progresyonunu araştırmışlardır. Tamamen SSc ye dönüşüm çoğunlukla bazalde erken SSc olarak sınıflandırılan hastalarda gözlenmiştir. Yıllara göre oranlandığında 5 yılda %47, 10 yılda %69 ve 15 yılda %79 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmaya göre aşık SSc'ye progresyonun en kuvvetli bağımsız risk faktörlerinin, pozitif ANA, pozitif SSc otoantikörleri ve tırnak yatağı kapillerinde SSc paterninin olması olduğu gösterilmiştir. Kapiller genişleme, kapiller kayıp ve 4 SSc otoantiköründen herhangi biri bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu çalışmanın sonunda, ileri merkezlere (3. Basamak gibi) RF nedeniyle başvuran hastalarda kapilleroskopi yapılması sureti ile tırnak yatağı kapiller anormalliklerinin değerlendirilmesi ve SSc otoantikörlerinde (anti- Th/To ve anti-RNAP III'ü de içeren) bakılarak her ikisinin birlikte değerlendirilmesi önermektedirler (86).

Bizim çalışmamızda da, literatüre benzer şekilde, Scl-70 antikorların varlığı, SSc mikrovasküler hasarın aktif ve geç TYK tipine erken ilerleyeceğinin bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Ayrıca geç kapilleroskopik bulguları olan ve henüz PAH tanısı almayan hastalarda, MRCS >15 ise PAH gelişimi açısından daha yakın takip etmenin erken tanı ve tedavi açısından kolaylık sağlayacağını akla getiren sonuçlar görülmektedir.

6. SONUÇLAR

Hastalarımızda gastrointestinal semptom olarak en sık yutma güçlüğü (%25) mevcut iken, kabızlık (%23) ve reflü (%20.8) diğer sık görülen semptomlardı. DcSSc hastalarında kabızlık anlamlı olarak daha yüksek oranda pozitif idi.

Bizim çalışmamızda literatürle uyumlu olarak DÜ 26 hastada (%54) saptandı. DcSSc alt grubunun %80'inde lcSSc ise %47.3'ünde DÜ mevcut olup istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı. DÜ gelişimi ile TYK-geç bulgular, hastalık süresi, ortalama pulmoner arter basıncı ve MRCS arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Otoantikor pozitifliği açısından Scl-70 pozitif olanlarla DÜ gelişimi arasında pozitif korelasyon vardı.

Çalışmamızda Scl-70 antikorlar ve MRCS arasında pozitif korelasyon mevcuttu. MRCS yüksek olan hastalarda DÜ gelişim sıklığı artmış saptandı ancak hastaları iki gruba ($MRCS > 15$ ve ≤ 15) ayırdığımızda iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Sonuç olarak Scl-70 otoantikor pozitifliği ve beraberinde artmış MRCS olan hastalar, dijital ülser gelişimi açısından daha yakın izlenmesi gerekmektedir.

Hastalarımızın %20.8'i dcSSc alt grubundaydı ve bu hastaların %90'da Scl-70 antikorlar pozitif olup istatistiksel olarak anlamlıydı. ACA pozitifliği, lcSSc grubunda %39.4 oranında daha görülmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı. LcSSc ve dcSSc grupları arasında hastalık süresi, RF süresi, tanı öncesi RF süresi, SSc-İAH ve PAH gelişimi açısından anlamlı fark saptanmadı.

Hastalarımızın %14.9'unda SSA-Ro52 pozitifliği mevcut olup Ro52 pozitifliği özellikle Scl-70 pozitifliği ile negatif korelasyona sahipti. PAH gelişenlerde, dcSSc hastalarında ve kalsinozis bulunanlarda Ro-52 negatif saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmadı. İAH gelişenlerle SSA-Ro52 pozitifliği arasında anlamlı fark saptanmadı. Sonuç olarak hastalarımızda SSA-Ro52 ile Scl-70 arasında negatif korelasyon olması ve dcSSc hastalarında negatif saptanması nedeniyle, SSA-Ro52 pozitifliğinin daha çok sınırlı hastalıkla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Hastalarımızın 28'inde (%58) İAH mevcuttu. LcSSc ve dcSSc grupları arasında yapılan analizlerde hastalık süresi, RF süresi, MRCS, kapilleroskopik bulgular, dijital ülser gelişimi ve sigara içimi açısından anlamlı fark saptanmadı. ACA pozitifliği İAH ile negatif, Scl-70 ise pozitif korelasyona sahipti. Sonuç olarak, çalışmamıza göre SSc hastalarının cilt bulguları, semptomları ve hastalık süresi İAH gelişimi açısından risk taşımamaktadır. Hastaların otoantikör pofilleri diğer klinik verilere göre İAH gelişimi açısından daha önemlidir.

Çalışmamızda geç kapilleroskopik bulguları olan hastalarda Scl-70 pozitifliği daha sık olmakla birlikte ACA pozitifliği ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Erken-aktif bulgularla karşılaştırdığımızda RF süresi ve hastalık süresi geç bulguları olan hastalarda anlamlı olarak daha uzundu. Yine literatürle uyumlu olarak SSc subgruplarında kapilleroskopik bulgular açısından fark saptanmamıştır. PAH tanısı olan tüm hastalarımızın kapilleroskopik bulguları geç fazda olup istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca geç kapilleroskopik bulgular ile artmış dijital ülser gelişim sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttu. MRCS sonuçları geç kapilleroskopik bulguları olan hastalarda yüksek saptandı. MRCS iki gruba ayrıldığında (≤ 15 - >15), geç kapilleroskopik bulguları ile MRCS >15 olanlarla pozitif korelasyon mevcuttu. Daha önceki çalışmalara benzer şekilde, Scl-70 antikorlar, SSc mikrovasküler hasarın aktif ve geç TYK tipine erken ilerleyeceğinin bir göstergesi olacağına benzemektedir. Ayrıca geç kapilleroskopik bulguları olan ve henüz PAH tanısı almayan hastaları, MRCS >15 ise PAH gelişimi açısından daha yakın takip etmek erken tanı ve tedavi açısından kolaylık sağlayacaktır.

7. ÖZET

SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA TIRNAK YATAĞI KAPİLLEROSKOPIK BULGULARININ LABORATUVAR VE KLİNİK VERİLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

AMAÇ: Sistemik skleroz (SSc) yaygın vasküler lezyonlar, derinin fibrozisi ile giden ve akciğer, bubreğ, kalp gibi organları tutan bir bağ dokusu hastalığıdır. Tırnak yatağı kapilleroskopisindeki değişiklikler hastalık aktivitesi ile ilişkili olabilmektedir. Bu çalışmanın amacı sistemik skleroz hastalarında kapilleroskopik değişiklikler ile laboratuvar ve klinik veriler arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

METOT: SSc tanısı olan 48 hasta (46 kadın, 2 erkek) kapilleroskopi bulguları, modifiye rodnan cilt skoru (MRCS), seroloji, reynoud fenomeni, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) mevcudiyeti açısından değerlendirildi.

BULGULAR: Geç kapilleroskopik bulguları olan hastalarda (22 hasta) erken/aktif bulguları olanlara göre daha sık Scl-70 pozitifliği, PAH mevcudiyeti ve dijital ülser gelişimi ile daha yüksek MRCS düzeyleri mevcuttu. MRCS >15 olan hastaların kapilleroskopik bulguları anlamlı olarak geç fazdaydı. İAH ile geç kapilleroskopik bulgular arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. İAH ile anti-sentromer antikorla negatif Scl-70 antikorlarla pozitif korelasyon vardı. Ayrıca anti-Ro52 pozitif olanlarda Scl-70 anlamlı olarak negatif saptandı.

SONUÇLAR: Scl-70 antikorlar, SSc mikrovasküler hasarın aktif ve geç TYK tipine erken ilerleyeceğinin bir göstergesi olacağı benzetilmektedir. Ayrıca geç kapilleroskopik bulguları olan ve henüz PAH tanısı almayan hastaları, MRCS >15 ise PAH gelişimi açısından daha yakın takip etmek erken tanı ve tedavi açısından kolaylık sağlayacaktır. SSA-Ro52 ile Scl-70 arasında negatif korelasyon olması SSA-Ro52 pozitifliğinin daha çok sınırlı hastalıkla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Sistemik skleroz, kapilleroskopi, MRCS, Scl-70

8. ABSTRACT

THE COMPARISON OF NAILFOLD CAPILLAROSCOPIC CHANGES WITH CLINICAL SYMPTOMS AND LABORATORY RESULTS OF SCLERODERMA PATIENTS

Introduction: Systemic sclerosis is a disease which is associated with vascular lesions, skin fibrosis and major organ involvement such as lungs, kidneys and heart. Capillaroscopic changes in nail bed may be in relationship with disease activity. The purpose of this study was to seek for possible relationship between capillaroscopic changes and clinical and laboratory findings.

Material and Method: Patients with SSc (46 female, 2 male) were evaluated for the existence of nail bed capillaroscopic changes, modified rodnan skin scoring (MRSS), blood serology, raynoud phenomena, interstitial lung disease (ILD) and pulmonary hypertension (PAH).

Results: Patients with late stage capillaroscopic findings (22 patients) had more Scl -70 autoantibody positivity, pulmonary hypertension, higher modified rodnan skin scores (MRSS) and digital ulcer development compare to early/active stage capillaroscopic findings. Patients with high MRSS (> 15) scores had an late stage nail bed capillaroscopy findings ($p < 0.005$) There was a positive correlation between ILD and Anti-scl-70 autoantibody and negative correlation with anti-centromer antibody. Besides, there was an inverse correlation between anti-Ro52 and anti-scl 70 antibody positivity.

Discussion: According to our results, Scl autoantibody positivity in early stage may suggest and early development of microvascular damage and progressing to late stage capillaroscopic nail bed changes. Therefore, late stage capillaroscopic changes with high MRSS (> 15) should be an alert to physicians to follow patients closely for possible pulmonary artery hypertension development. inverse correlation between anti-Ro52 and anti-scl 70 antibody positivity may suggest the coexistence of ro52 positivity in limited scleroderma patients.

Key words: Systemic sclerosis, Nailfold capillaroscopy, MRSS, Scl-70

9. KAYNAKLAR

1. Oksel F. Skleroderma. In: Gümüřdiř G, Doęanavřargil E, eds. Klinik romatoloji el kitabı. 1. Baskı İzmir: Güven Kitabevi 2003; 281-99.
2. Czirjak L, Foeldvari I, Müller LU. Skin involvement in systemic sclerosis. Rheumatology 2008; 47: 44–5.
3. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2008; 22(6): 1093–108.
4. Smith V, Decuman S, Sulli A, Bonroy C, Pietttte Y, Deschepper E, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1636–9.
5. Konıçe M. In: Büyüköztürk K. ed. İç Hastalıkları 2. Cilt. 1. Baskı İstanbul: Nobel Matbaacılık 2007; 2849-57.
6. Nikpour M, Stevens WM, Herrick AL, Proudman SM. Epidemiology of systemic sclerosis. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2010; 24: 857–69.
7. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. Arthritis Rheum 2001; 44: 1359-62.
8. Feghali BC, Medsger TA Jr, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. Arthritis Rheum 2003; 48: 1956-63.
9. Allanore Y, Wipff J, Kahan A, Boileau C. Genetic basis for systemic sclerosis. Joint Bone Spine 2007; 74: 577-83.
10. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. Curr Opin Rheumatol 2000; 12: 520-6.
11. Veltman G, Lange CE, Jühe S, Stein G, Bachner U. Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. Ann N Y Acad Sci 1975; 246: 6-17.
12. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. Autoimmun Rev 2008; 8: 36-40.
13. Sakkas LI. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. Autoimmunity 2005; 38: 113-16.

14. Pandey JP, LeRoy EC. Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 10-15.
15. Ferri C, Longombardo G, Azzi A, Zakrzewska K. Parvovirus B19 and systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 267-8.
16. Ferri C, Zakrzewska K, Longombardo G, Giuggioli D, Storino FA, Pasero G, et al. Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 718-20.
17. Kalabay L, Fekete B, Czirják L, Horváth L, Daha MR, Veres A, et al. *Helicobacter pylori* infection in connective tissue disorders is associated with high levels of antibodies to mycobacterial hsp65 but not to human hsp. *Helicobacter* 2002; 7: 250-6.
18. Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 86-90.
19. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA. Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 1186-91.
20. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 751-64.
21. Black, CM. The aetiopathogenesis of systemic sclerosis: Thick skin-thin hypotheses. The Parkes Weber Lecture. *J R Coll Physicians Lond* 1995; 29: 119-30.
22. Sollberg S, Mauch C, Eches B, Krieg T. The fibroblast in systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994; 12: 379.
23. Levin ER. Endothelins. *N Engl J Med* 1995; 333: 356-75.
24. Kahaleh MB. Endothelin, an endothelial-dependent vasoconstrictor in scleroderma. Enhanced production and profibrotic action. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 978.
25. Zamora MR, O'Brien RF, Rutherford RB, Weil JV. Serum endothelin-1 concentrations and cold provocation in primary Raynaud's phenomenon. *Lancet* 1990; 336: 1144.
26. Yamane K, Miyauchi T, Suzuki N, Yuhara T, Akama T, Suzuki H, et al. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1992; 19: 1566.

27. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler JC, Olsen I, Penny R, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol* 1994; 21: 1838.
28. Kahaleh MB, LeRoy EC. Autoimmunity and vascular involvement in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmunity* 1999; 31: 195.
29. Blake DR, Winyard P, Scott DG, Brailsford S, Blann A, Lunec J. Endothelial cell cytotoxicity in inflammatory vascular diseases - the possible role of oxidised lipoproteins. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 176.
30. Bruckdorfer KR, Hillary JB, Bunce T, Vancheeswaran R, Black CM. Increased susceptibility to oxidation of low-density lipoproteins isolated from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1060.
31. Stein CM, Tanner SB, Awad JA, Roberts LJ, Morrow JD. Evidence of free radical-mediated injury (isoprostane overproduction) in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1146.
32. Ogawa F, Shimizu K, Muroi E, Hara T, Hasegawa M, Takehara K, et al. Serum levels of 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, are elevated in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 815.
33. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 603.
34. Worda M, Sgonc R, Dietrich H, Niederegger H, Sundick RS, Gershwin ME, et al. In vivo analysis of the apoptosis-inducing effect of anti-endothelial cell antibodies in systemic sclerosis by the chorionallantoic membrane assay. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2605.
35. Sprott H, Müller-Ladner U, Distler O, Gay RE, Barnum SR, Landthaler M, et al. Detection of activated complement complex C5b-9 and complement receptor C5a in skin biopsies of patients with systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2000; 27: 402.
36. Springer TA. Adhesion receptors of the immune system. *Nature* 1990; 346: 425.
37. Gruschwitz M, von den Driesch P, Kellner I, Hornstein OP, Sterry W. Expression of adhesion proteins involved in cell-cell and cell-matrix interactions in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 169.

38. Carson CW, Beall LD, Hunder GG, Jhonson CM, Newman W. Serum ELAM-1 is increased in vasculitis, scleroderma, and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1993; 20: 809.
39. Tan FK, Zhou X, Mayes MD, Gourh P, Guo X, Marcum C, et al. Signatures of differentially regulated interferon gene expression and vasculotropism in the peripheral blood cells of systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 694.
40. Denton CP, Bickerstaff MC, Shiwen X, Carulli MT, Haskard DO, Dubois RM, et al. Serial circulating adhesion molecule levels reflect disease severity in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 1048.
41. Rudnicka L, Majewski S, Blaszczyk M, Skiendzielewska A, Makiela B, Skopinska M, et al. Adhesion of peripheral blood mononuclear cells to vascular endothelium in patients with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1992; 35: 771.
42. 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(3): 255-63.
43. Black CM. The aetiopathogenesis of systemic sclerosis: thick skin--thin hypotheses. The Parkes Weber Lecture 1994. *J R Coll Physicians Lond* 1995; 29: 119.
44. 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.
45. Casciola RL, Wigley F, Rosen A. Scleroderma autoantigens are uniquely fragmented by metal-catalyzed oxidation reactions: implications for pathogenesis. *J Exp Med* 1997; 185: 71.
46. Chizzolini C, Raschi E, Rezzonico R, Testoni C, Mallone R, Gabrielli A, et al. Autoantibodies to fibroblasts induce a proadhesive and proinflammatory fibroblast phenotype in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1602.
47. Öder G. Sistemik skleroz (Skleroderma) ve ilişkili hastalıklar. In: Soy M. Çev ed. *Harrison romatoloji İstanbul*; Nobel Matbaacılık 2007; 111-33.
48. Michael Y, Harrison WF. Pulmonary hypertension: screening and evaluation in scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology* 2011; 23: 36–544.

49. Chatterjee S. Systemic Scleroderma. [Online]. Medical publications Rheumatology Cleveland Clinic. 1 August 2010. www.clevelandclinicmeded.com
50. Sevdalina NL, Ulf ML. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis - an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvascular Research* 2010; 80: 534–9.
51. Alexandra BG, Yolanda BM. Scleroderma – New aspects in pathogenesis and treatment. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2012; 26: 13–24.
52. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-60.
53. Lambova SL, Müller UL. Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis — an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis. *Microvascular Research* 2010; 534–9.
54. 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>
55. Szilvia S. Zolta'n S. Gabriella S. Gastrointestinal manifestations in Hungarian scleroderma Patients. *Rheumatol Int* 2006; 26: 1120–4.
56. Schmeiser T, Saar P, Jin D, Noethe M, Müller A, Soydan N, et al. ProWle of gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2012; 32: 2471–8.
57. Denton CP, Korn JH. Digital ulceration and critical digital ischaemia in scleroderma. *Scleroderma Care Res* 2003; 1: 12–6.
58. Steen V, Denton CP, Pope JE, Matucci CM. Digital ulcers: overt vascular disease in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48: iii19–iii24
59. Sarit K, Sarah H, Ash B, Brittany Z, Murray B, Janet P, and The Canadian Scleroderma Research Group. Associations With Digital Ulcers in a Large Cohort of Systemic Sclerosis: Results From the Canadian Scleroderma Research Group Registry. *American College of Rheumatology* 2011; 63: 142–9.
60. Christopher PD, Thomas K, Loic G, Barbara S, Daniel R, Mariabeth S, et al. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital

ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 718–21.

61. Hachulla E, Clerson P, Launay D, Lambert M, Morell-Dubois S, Queyrel V, et al. Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol* 2007; 34(12): 2423–30. Epub 2007 Nov 1.
62. Tiev KP, Diot E, Clerson P, Dupuis-Siméon F, Hachulla E, Hatron PY, et al. Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort. *J Rheumatol* 2009; 36(7): 1470–6.
63. Minoru H, Sayako I-K, Takashi M, Yasuhito H, Manabu F, Kazuhiko T. Anti-topoisomerase I antibody levels as serum markers of skin sclerosis in systemic sclerosis. *Journal of Dermatology* 2013; 40: 89–93.
64. Thelma LS, Adriano EF, Alan CL, Pedro MA. Autoantibodies in scleroderma and their association with the clinical profile of the disease. A study of 66 patients from southern Brazil. *An Bras Dermatol* 2011; 86(6): 1075–81.
65. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007; 66: 754–63.
66. Reveille JD, Solomon DH, American College of Rheumatology Ad Hoc Committee of Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis and Rheumatism* 2003; 49: 399–412.
67. Wang J, Assassi S, Guo G, Tu W, Wu W, Yang L, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a Chinese cohort. *Clin Rheumatol* 2012; DOI 10.1007/s1 0067-012-2145-7.
68. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrone A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 719–26.
69. Verstegen G, Duyck MC, Meeus P, Ravelingien I, De Vlam K. Detection and identification of antinuclear antibodies (ANA) in a large community hospital. *Acta Clin Belg* 2009; 64: 317–23.
70. Schulte-Pelkum J, Fritzler M, Mahler M. Latest update on the Ro/SS-A autoantibody system. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 632–7.

71. Anderson K, Beck JS, Buchanan WW, McElhinney AJ. Precipitating auto-antibodies in the connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 1962; 21: 360–9.
72. Fujimoto M, Shimozuma M, Yazawa N, Yazawa N, Kubo M, Ihn H, et al. Prevalence and clinical relevance of 52.kDa and 60-kDa Ro/SS-A autoantibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 667–70.
73. Ferreira JP, Almeida I, Marinho A, Cerveira C, Vasconcelos C. Anti-Ro52 Antibodies and Interstitial Lung Disease in Connective Tissue Diseases Excluding Scleroderma. *International Scholarly Research Network Rheumatology* 2012, doi:10.5402/2012/415272.
74. Hudson M, Pope J, Mahler M, Tatibouet S, Steele R, Baron M, for Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) and Fritzler M.J. Clinical significance of antibodies to Ro52/TRIM21 in systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy* 2012; 14: 50
75. Andrea HLL, Stephen W, Julian T, Swee C, Jia YL, Xinyi N, et al. Evaluation of a new multi-parallel line immunoassay for systemic sclerosis-associated antibodies in an Asian population. *Rheumatology* 2012; 51: 1465-70.
76. Hofstee HMA, Noordegraaf AV, Voskuyl AE, Dijkmans BAC, Postmus PE, Smulders YM, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 191–5.
77. Ong YY, Nikoloutsopoulos T, Bond CP, Smith MD, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ. Decreased nailfold capillary density in limited scleroderma with pulmonary hypertension. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1998; 16(2–3): 81–6.
78. Kim HS, Park MK, Kim HY, Park SH. Capillary dimension measured by computer-based digitalized image correlated with plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2010; 29(3): 247–54.
79. 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.
80. Francesco B, Antony R. Autoimmunity in Systemic Sclerosis: Current Concepts. *Current Rheumatology Reports* 2007; 9: 165–72.

81. Maricq HR, Spencer-Green G, LeRoy EC. Skin capillary abnormalities as indicators of organ involvement in scleroderma (systemic sclerosis), Raynaud's syndrome and dermatomyositis. *Am J Med* 1976; 61(6): 862–70.
82. Lovy M, MacCarter D, Steigerwald JC. Relationship between nailfold capillary abnormalities and organ involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985; 28(5): 496–501.
83. 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; 31(2): 286-94.
84. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli NP, Volpe A, Pieropan S, Ferrari M, et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(10): 1566–1569.
85. 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.
86. Koenig M, France J, Marvin JF, Andre' R, Michal A, Gilles B, et al. Autoantibodies and Microvascular Damage Are Independent Predictive Factors for the Progression of Raynaud's Phenomenon to Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58(12): 3902–12.