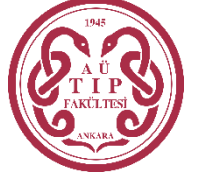




**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA
KAPİLLEROSKOPIK PATERİN ORGAN TUTULUMU İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Mücteba BÜYÜKKİROĞLU

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY

ANKARA

2022

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA
KAPİLLEROSKOPIK PATTERNİN ORGAN TUTULUMU İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Mücteba BÜYÜKKİROĞLU

**İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY**

ANKARA

2022

Ankara Üniversitesi

Tıp Fakóltesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Sistemik skleroz hastalarında kapilleroskopik paternin organ tutulumu ile ilişkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerkere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 19/04/2022 tarihinde, İ05-242-22 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Mücteba BÜYÜKKİROĞLU

Tarih: 19/04/2022

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Sistemik Sklerozda Kapilleroskopik Patern ile Organ Tutulumu İlişkisi

ORJİNALLİK RAPORU

%**5**

BENZERLİK ENDEKSİ

%**5**

İNTERNET KAYNAKLARI

%**2**

YAYINLAR

%**2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ



KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Mücteba BÜYÜKKIROĞLU	Sınav tarihi: / / 2022
Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları ABD- Romatoloji BD	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER
Tezin Başlığı: Sistemik skleroz hastalarında kapilleroskopik paternin organ tutulumu ile ilişkisi
Tezin Niteliği: ☐ Ana Dal Uzmanlık Tezi ☐ Yan Dal Uzmanlık Tezi
Kaçıncı tez sınavı olduğu: ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

III. KARAR
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak ☐ Kabulüne ☐ Reddine ☐ Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine ☐ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

IV. AÇIKLAMALAR
Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Gülay KINIKLI
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince engin bilgi ve klinik tecrübesiyle, bana her zaman yol gösteren çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY'a en içten şekilde teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, ilgi ve desteğini esirgemeyen başta İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet DEMİRKAZIK olmak üzere İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı tüm öğretim üyelerine, değerli hocalarıma saygılarımı sunarım.

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini hissettiğim, bilgi, birikim ve tecrübesiyle yanımda olan, tezimin tamamlanmasında büyük emeği olan Uzm. Dr. Recep YILMAZ'a içtenlikle teşekkür ederim.

Asistanlık ve tez yazma sürecimde bana her zaman destek olan, sevgisiyle her daim yanımda olan ve her türlü zorlu durumla başa çıkmamda yardımcı olan, hep minnettar olacağım kıymetli aileme teşekkür ederim.

Dr. Mücteba BÜYÜKKIROĞLU

Ankara, 2022

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	i
Özgünlük Raporu	ii
Kabul Onay Sayfası	iii
Önsöz	iv
İçindekiler	v
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller Dizini	ix
Tablolar Dizini	x
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	4
4.1. Sistemik Skleroz	4
4.1.1. Sistemik Skleroz Epidemiyolojisi	4
4.1.2. Sistemik Skleroz Sınıflandırması	4
4.1.3. Sistemik Skleroz ve Genetik Risk Faktörleri	6
4.1.4. Sistemik Skleroz ve Çevresel Risk Faktörleri	6
4.1.5. Sistemik Skleroz Patogenezi	6
4.1.5.1. Hayvan modelleri	7
4.1.5.2. Vasküler Hasar	7
4.1.5.3. Hücresel ve Humoral Otoimmünite	8
4.1.5.4. Fibrozis	9
4.1.6. Klinik Belirtiler	9
4.1.6.1. Cilt Tutulumu	9
4.1.6.2. Akciğer Tutulumu	10
4.1.6.3. Sindirim Sistemi Tutulumu	10
4.1.6.4. Kardiyak Tutulum	11
4.1.6.5. Renal Tutulum	11
4.1.6.6. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu	11
4.1.7. EULAR Tedavi Önerileri	12
4.1.8. Kapilleroskopi	12
5. GEREÇ ve YÖNTEM	14
5.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı	14

5.2. Hasta Popölasyonu, Değişkenler ve İzlem Parametreleri	14
5.3. İstatistiksel Analizler	15
5.4. Etik Standartlar	15
6. BULGULAR	16
7. TARTIşMA	23
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	26
9. KAYNAKLAR	27



SİMGELER ve KISALTMALAR

ACE-i	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
ACR	: Amerikan Romatoloji Birliği
ANA	: Anti Nükleer Antikor
AMA-M2	: Antimitokondriyal Antikor-M2
BANK1	: B Cell Scaffold Protein with Ankyrin Repeats 1
BLK	: B Lymphoid Tyrosine Kinase
CENP-B	: Centromere Protein B
CTGF	: Connective Tissue Growth Factor
DLCO	: Karbomonoksit Difüzyon Kapasitesi Ölçümü
Dssc	: Diffüz Sistemik Skleroz
EKO	: Ekokardiyografi
EULAR	: Avrupa Romatoloji Derneği
FEV1	: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volüm
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GAVE	: Gastrik Antral Vasküler Ektazi
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
HRCT	: Yüksek Rezolüsyonlu Bilgisayarlı Tomografi
ICAM1	: Intercellular Adhesion Molecule 1
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IRAK1	: İnterleukin 1 Receptor Associated Kinase 1
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokörü
Lssc	: Limitli Sistemik Skleroz
MCP-1	: Monocyte Chemoattractant Protein-1
mRss	: Modifiye Rodnan Cilt Skoru
nRNP/Sm	: Ribonükleoprotein/Smith
PAB	: Pulmoner Arteriyel Basınç
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PDE-5	: Fosfodiesteraz-5
PDGF	: Platelet Derived Growth Factor
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi

SPECT	: Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
SS	: Standart Sapma
SSc	: Sistemik Skleroz
STAT-4	: Sinyal Transducer and Activator of Transcription 4
TGF-B	: Transforming Growth Factor Beta
Th	: T Helper
TNFS4	: TNF Superfamily Member 4
VCAM1	: Vascular Cell Adhesion Molecule 1



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. Kapilleroskopi Paternleri	13
--	----



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1. ACR / EULAR Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri 2013 (19).....	5
Tablo 4.2. Sistemik Skleroz Alt Grupları Tipik Özellikleri (20).....	5
Tablo 4.3. Bazı otoantikorlar ve SSc’de ilişkili oldukları komplikasyonlar (7).....	8
Tablo 6.1. Hastaların demografik özellikleri ve kapilleroskopi paternleriyle olan ilişkisi.....	16
Tablo 6.2. Diffüz ve limitli sistemik skleroz hastalarının, kapileroskopik paternlerle ilişkisi	17
Tablo 6.3. Hastaların klinik özellikleri ve kapilleroskopi paternleriyle olan ilişkisi.....	18
Tablo 6.4. Hastaların SFT, DLCO ve PAB özellikleri ile kapilleroskopi paternleriyle olan ilişkisi.....	19
Tablo 6.5. Hastaların otoantikor profili ve kapilleroskopi paternleriyle ilişkisi.....	19
Tablo 6.6. SFT özellikleri ile bazı kapilleroskopik paternler arasındaki ilişki.....	20
Tablo 6.7. Hastaların otoantikor profili ile bazı kapilleroskopi paternleriyle olan ilişkisi.....	21
Tablo 6.8. Hastaların klinik özelliklerinin geç ve diğer kapilleroskopik paternlerle olan ilişkisi.....	21

1. ÖZET

BÜYÜKKİROĞLU M. Sistemik skleroz hastalarında kapilleroskopik paternin organ tutulumu ile ilişkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara 2022.

Amaç: Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi; sistemik skleroz tanısında, tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılan önemli belirteçlerden birisidir. Bu çalışmanın amacı skleroderma kapilleroskopik paternleri ile organ tutulumu arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma 88 (83'ü kadın) sistemik skleroz hastası ile yapıldı. Hastanın tıbbi bilgileri hastane bilgi sistemi üzerinden retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar kapilleroskopik bulgulara göre normal, erken, aktif, geç patern olarak 4 gruba ayrıldı. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Kapilleroskopik bulgulara göre 9 hastanın (%10) normal kapilleroskopi paterni, 31 hastanın (%35) erken kapilleroskopi paterni, 35 hastanın (%39) aktif kapilleroskopi paterni, 13 hastanın (%14) geç kapilleroskopi paterni vardı. İnterstisyel akciğer hastalığı, pulmoner arteriyel hipertansiyon, kardiyovasküler tutulum, Raynaud fenomeni, dijital ülser, gastrointestinal tutulumu olan hasta sayıları gruplar arasında farklı değildi (hepsi için $p>0,05$). Geç paterne sahip hasta grubunda karbonmonoksit difüzyon kapasitesi testi (DLCO) beklenenin $60,6\pm17,8$ 'i olarak, diğer gruplara kıyasla düşük değerde saptandı, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.031$). Hastalar normal/erken, aktif, geç kapilleroskopi paterni olarak üç gruba ayrıldığında zorlu vital kapasite (FVC) ortalaması normal-erken grupta beklenenin $94,5\pm12,6$ 'sı, aktif grupta $97,9\pm18,6$ 'sı, geç grupta $86,9\pm13,2$ 'si olarak saptandı, gruplarla FVC değeri arasında geç grupta daha düşük olmak üzere istatistiksel anlamlı ilişki ($p=0.05$) saptandı. Hastalar geç ve diğer paternler olarak gruplara ayrıldıktan sonra klinik özellikleri ile ilişkisi değerlendirildiğinde artrit/artralji geç paterne sahip hastalarda (%100) diğer paternlere sahip hastalara (%70,7) kıyasla daha sık olarak gözlenmiştir, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,033$).

Sonuç: Bu çalışmada karbonmonoksit difüzyon kapasitesi testi, zorlu vital kapasite, artrit-artralji sıklığı ile kapilleroskopik patern arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmuştur

Anahtar Kelimeler: Sistemik skleroz, kapilleroskopik bulgular, pulmoner arteriyel hipertansiyon

2. ABSTRACT

BÜYÜKKIROĞLU M. The relationship of capillaroscopic pattern with organ involvement in patients with systemic sclerosis. Ankara University Faculty of Medicine, Internal Medicine Master Thesis. Ankara 2022.

Aim: Nailfold capillaroscopy is one of the important markers used in the diagnosis of systemic sclerosis and in evaluating the response to treatment. The aim of this study is to investigate the relationship between scleroderma capillaroscopic patterns and organ involvement.

Materials and Methods: The study was conducted with 88 (female: 83) systemic sclerosis patients. The patient's medical information was evaluated retrospectively through the hospital information system. The patients were divided into 4 groups as normal, early, active and late pattern according to capillaroscopy findings. Demographic, clinical and laboratory characteristics of the patients were compared between the groups.

Results: According to capillaroscopic findings, 9 patients (%10) had normal capillaroscopy pattern, 31 patients (%35) had early capillaroscopy pattern, 35 patients (%39) had active capillaroscopy pattern, 13 patients (%14) had late capillaroscopy scleroderma pattern. The number of patients with interstitial lung disease, pulmonary arterial hypertension, cardiovascular involvement, Raynaud's phenomenon, digital ulcer, and gastrointestinal involvement was not different between the groups ($p>0.05$ for all). The carbon monoxide diffusion capacity test (DLCO) was found to be 60.6 ± 17.8 of the predicted value in the late pattern group, a low value compared to the other groups, this difference was statistically significant ($p=0.031$). When the patients were divided into three groups as normal/early, active and late capillaroscopy pattern, mean forced vital capacity (FVC) was found to be 94.5 ± 12.6 of the predicted value in the normal-early group, 97.9 ± 18.6 in the active group, and 86.9 ± 13.2 in the late group. There was a statistically significant relationship between the groups and FVC value, being lower in the late group ($p=0.05$) was detected. After the patients were divided into groups as late and other patterns, the relationship with their clinical features was evaluated, it was observed that, in patients with arthritis/arthritis, late pattern (%100) compared to patients with other patterns (%70.7) seen more frequently, this relationship was statistically significant ($p=0.033$).

Conclusion: In this study, a statistically significant correlation was found between carbon monoxide diffusion capacity test, forced vital capacity, frequency of arthritis-arthritis and capillaroscopic pattern.

Keywords: Systemic sclerosis, capillaroscopic findings, pulmonary arterial hypertension

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik skleroz (SSc) yaygın cilt ve organ fibrozisi ile seyreden immün sistem disregülasyonu ve vaskülopati ile karakterize kompleks otoimmün bir hastalıktır. SSc ilişkili otoantikörlerin ve kapilleroskopik anormalliklerin tespiti hastalık yükü, ciddi ağrı ve engellerin oluşmasından önce erken tanı için çok önemli ve kritik öneme sahiptir (1). Hastalarda fibrozis ile karakterize yaygın ya da sınırlı cilt, kardiyak, solunum, gastrointestinal, renal, kas, iskelet sistemi tutulumları ve Raynaud fenomeni olabilmektedir. Hastalık nadir görülmesine rağmen tüm dünya çapında, çeşitli toplumlarda farklı prevalans ve insidanslarda görülebilmekte ve kadınlarda erkeklerden 5 kat daha sık görülmektedir (2).

Kapilleroskopi tırnak yatağındaki mikrosirkülasyona ait küçük damarları incelemenin invazif olmayan, kolay ve güvenilir bir yöntemidir. En önemli klinik kullanım alanları Raynaud fenomeni ayırıcı tanısı, miks bağ dokusu hastalığı, skleroderma ve dermatomyozit hastalarının tanı, takip ve tedavi süreçleridir (3). Dev kapiller ve mikrohemoraji gibi değişikliklerin gözlemlendiği erken evre kapilleroskopik değişiklikler skleroderma tanısının erken konmasına yardımcı olmaktadır (4). Kapilleroskopik değişiklikler aktif evrede daha aşikardır (4). Kapillerin kaybı ve yapısının bozulması ile karakterize geç evre ise ilerlemiş mikrovasküler hasar göstergesidir (4). Kapilleroskopik paternin erkenden aktif ya da geç döneme ilerleyişi ile organ tutulumunun arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (5). Erken evreden aktif evreye geçişin kısa sürede olduğu bireylerde hastalık progresyonunun daha hızlı olduğu ve klinik bulguların daha hızlı ortaya çıktığı gözlenmektedir (6).

Kapilleroskopik patern ve diğer organ tutulumları arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar literatürde sınırlı sayıdadır. Bu çalışmada kapilleroskopik paternlerine göre hastaların organ tutulumunun incelenmesi amaçlanmıştır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Sistemik Skleroz

SSc cilt ve iç organlarda fibrozis ile seyreden, çeşitli semptom ve bulguların görülebildiği, morbidite ve mortalite artışına neden olan kompleks, multisistemik, kronik, otoimmün bir hastalıktır.

4.1.1. Sistemik Skleroz Epidemiyolojisi

SSc'nin insidans ve prevelansı ülkeler arasında farklılık gösterir (7). Avrupa'da hastalık insidans ve prevelansı sırasıyla 100.000 kişide 0,6-2,3 ve 7,2-33,9, Kuzey Amerika'da ise 1,4-5,6 ve 13,5-44,3 olarak bildirilmiştir (8). Arjantin'de yapılan bir çalışmada insidans milyonda 21,1, prevelans milyonda 296 vaka olarak tespit edilmiştir (9). Tayvan'da ülke çapında yapılan araştırmada insidans milyonda 10,9, prevelans milyonda 56,3 olarak bulunmuştur (10). İskandinav ülkeleri, Japonya, Tayvan, Hindistan gibi ülkelerde hastalık prevelansı, Kuzey Amerika, Avustralya ve Avrupa'ya kıyasla daha düşüktür (11).

Hastalığın görülme sıklığı yaş, cinsiyet ve etnik kökene göre farklılık göstermektedir. Özellikle 45-65 yaş aralığında hastalık görülme sıklığı artmaktadır (12). Hastalık kadınlarda, erkeklerden yaklaşık 6 kat daha sık görülmektedir (13). Afro-Amerikalılarda beyaz ırklara kıyasla hastalığın görülme yaşı daha düşük olup, 10 yıllık mortalite ise daha yüksektir (14).

4.1.2. Sistemik Skleroz Sınıflandırması

SSc cilt tutulum paterni, klinik ve laboratuvar özelliklerine göre limitli ve diffüz sistemik skleroz şeklinde 2 büyük gruba ayrılır (15). Limitli sistemik sklerozda (LSSc) diz ve dirsek distali ekstremitelerde yanında yüz cildi tutulumu mevcutken, gövde cildinde tutulum olmamaktadır (16). Diffüz sistemik sklerozda (DSSc) cilt tutulumu daha yaygın olup, distalden proksimale uzanmakta, gövde tutulumu görülebilmektedir (16). Tüm hastaların yaklaşık %5'inde, cilt tutulumu olmadan Raynaud fenomeni yanında diğer klinik ve laboratuvar bulguların saptandığı sistemik skleroz alt tipi ise sine skleroderma olarak adlandırılır (17). Kalsinozis kutis, Raynaud fenomeni, özefagial dismotilite, sklerodaktili ve telenjiektazi birlikteliğinin görüldüğü limitli kutanöz sistemik skleroz alt grubu, CREST sendromu olarak tanımlanır (18). 2013 Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) ve Avrupa Romatoloji Birliği (EULAR) ortak komitesi tarafından hazırlanan SSc tanımı için kullanılan kapsamlı,

güncel, genel kabul gören sınıflandırma sistemidir (19). Toplam skor 9 ve üstü SSc olarak tanımlanmıştır (19).

Tablo 4.1. ACR / EULAR Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri 2013 (19)

Başlık	Alt Başlık	Skor
Bilateral metakarpofalangeal eklemlerde deri kalınlaşması		9
Yalnızca parmaklarda deri kalınlaşması (sadece yüksek olan değer dikkate alınır)	• Şiş parmaklar • Sklerodaktili	2 4
Parmak ucu lezyonları (sadece yüksek olan değer dikkate alınır)	• Parmak ucu ülserleri • Pitting skar	2 3
Telenjiyektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve/veya interstisyel akciğer hastalığı	• Pulmoner arteriyel hipertansiyon • İnterstisyel akciğer hastalığı	2 2
Raynaud fenomeni		3
SSc ilişkili otoantikorlar (herhangi birinin varlığı)	• Anti-sentromer • Anti-topoizomerase I (Anti-scl-70) • Anti- RNA polimeraz III	3

Tablo 4.2. Sistemik Skleroz Alt Grupları Tipik Özellikleri (20)

Alt Grup Tipik Özellikleri	İlişkili Otoantikor
Limitli Sistemik Skleroz • Diz ve dirsek distalinde cilt tutulumu olması • Raynaud fenomeni öyküsünün uzun süreli olması • Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve gastrointestinal sistem tutulumunun daha sık olması	Anti-sentromer
Diffüz Sistemik Skleroz • Diz,dirsek distal ve proksimali ile gövdede tutulum olması • Raynaud fenomeni öyküsünün kısa süreli olması • Renal kriz ve interstisyel akciğer hastalığı tutulumunun daha sık olması	Anti-topoizomerase I Anti-RNA polimeraz III
Sine Skleroderma • Raynaud fenomeni varlığı • Cilt tutulumu yokluğu • Tipik SSc serolojisi ve kapilleroskopi bulgularının varlığı • Organ tutulumlarının olması	Anti-nükleer antikor Anti-sentromer
Sistemik Skleroz Overlap Sendromları • Diğer otoimmün hastalık klinik ve laboratuvar özelliklerinin görülmesi	U1-RNP Anti-Ro, Anti-La

4.1.3. Sistemik Skleroz ve Genetik Risk Faktörleri

SSc poligenik bir hastalıktır. Monozigotik ve dizigotik ikizlerde hastalık konkordansı ortalaması %4.7'dir (21). SSc immünogenetiği üzerine pek çok çalışma olmasına rağmen eldeki bulgular, genetiğin hastalık gelişimi üzerine katkısının sadece ılımlı düzeyde olduğunu göstermektedir (22). SSc hastalarının %1,6'sında birinci derece akrabalarında SSc görülmektedir (23). Bu oran genel popülasyonda görülme sıklığının (%0.026) çok üstündedir (23). Aile öyküsü SSc için bilinen en kuvvetli risk faktörü olarak değerlendirilmektedir (12). SSc hastalarının birinci derece yakınlarında Raynaud fenomeni, interstisyel akciğer hastalığı (İAH), diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmıştır (24). Signal transducer and activator of transcription 4 (STAT4) ve TNF superfamily member 4 (TNFSF4) gibi T hücre sinyalizasyonunda görevli genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri SSc gelişme riskini arttırmaktadır (25, 26). B-lymphoid tyrosine kinase (BLK) ve b cell scaffold protein with ankyrin repeats (BANK1) gibi B hücre sinyalizasyon genlerindeki polimorfizmler artmış SSc riski ile ilişkili saptanmıştır (27, 28). X kromozomu üzerinde bulunan interleukin 1 receptor associated kinase 1 (IRAK1) geni, diffüz SSc ve İAH kliniği geliştirme riski ile ilişkili bulunmuştur (29). DRB1, DQB1, DPB1 gibi sınıf-2 insan lökosit antijeni (HLA) polimorfizmleri ile SSc gelişimi arasında kuvvetli ilişki saptanmıştır (30, 31).

4.1.4. Sistemik Skleroz ve Çevresel Risk Faktörleri

Organik solvent maruziyeti SSc riskini arttırmaktadır (32). Silika SSc riskini arttıran etkenlerden biridir (33). Sigara öyküsü romatoid artrit aksine, SSc'de artmış risk ile ilişkili değildir (34). Ancak SSc tanısı ile takip edilen hastalarda sigara içmenin tüm vasküler, gastrointestinal ve solunum sistemine ait bulgulara anlamlı kötüleşme ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (35). Sigaranın bırakılmasıyla Raynaud fenomeni ve solunum yolu belirti ve bulgularında olumlu değişiklikler gözlenir (35). Toluene, epoksi reçineler, kaynak malzemesi dumanı gibi mesleki maruziyetler kuvvetli olmamakla beraber artmış SSc maruziyeti ile ilişkili saptanmıştır (36). Bleomisin, triptofan, gemcitabin, immün denetim noktası inhibitörleri gibi ilaçlar ile skleroderma benzeri lezyonların gelişme riski artmaktadır (37).

4.1.5. Sistemik Skleroz Patogenezi

SSc etiyolojisi net olarak bilinmeyen bir bağ doku hastalığıdır. Bu geniş klinik spektrumun altında majör olarak 3 ayrı patolojik mekanizma yer almaktadır (38). Bu mekanizmalar doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerindeki anormalliklerin sebep olduğu otoimmünite ve inflamasyon, yaygın fibroproliferatif vaskülopati ve mikroanjyopati ile ciltte ve

iç organlarda gereğinden fazla kolajen birikimine sebep olan fibroblast disfonksiyonunu kapsamaktadır (38-41).

4.1.5.1. Hayvan modelleri

Anti-topoizomeraz-1 ile immünite oluşturulan farelerde interlökin-6 (IL-6), transforming growth factor beta (TGF- β) ve IL-17 üretiminin arttığı, IL-10 üretiminin ise azaldığı tespit edilmiştir. Bu değişimlerin sonucunda farelerde cilt ve akciğer fibrozisi geliştiği gösterilmiştir (42). SSc hastaların dokularından elde edilen fibroblastlarda reaktif oksijen türlerinin arttığı, bu artışın ise fibroblast proliferasyonunda ve tip 1 kolajen üretiminde etkili olduğu gösterilmiştir (43). Farelere enjekte edilen reaktif oksijen türleri sebebiyle okside olmuş antikör gibi proteinlerin cilt fibrozisi ve akciğer fibrozisine sebep olduğu gösterilmiştir (44). Genetiği değiştirilerek TGF- β sinyalizasyonunun sürekli olarak aktive edildiği fare modelinde SSc'ye benzer özelliklerde ciddi fibrotik fenotip geliştiği görülmüştür (45).

SSc'nin çeşitli patolojik yönlerini gösteren birçok model olsa da bu modellerin çok azı ile tüm süreç net bir şekilde açıklanabilmektedir (46).

4.1.5.2. Vasküler Hasar

Vasküler hasarla sonuçlanan mikrovasküler yaralanma ve endotel hücre aktivasyonu SSc'un en erken ve muhtemelen başlatıcı hadiseleridir (7). İlerleyici vasküler hasar, kapiller sayısında azalma, damar lümeni daralması, damar intima ve düz kas kalınlaşması sonucu oluşan doku hipoksisi oksidatif stresin oluşmasına sebep olur (47). Bu ilerleme ve hasarlanma sonucunda fibrozis ve organ disfonksiyonu meydana gelir (41). Cilt dokusunda görülen en erken patolojik değişiklikler perivasküler ödem, dermise inflamatuvar hücre göçü ve damar içinde trombosit agregasyonudur (48). Hastalığın erken döneminde olan bireylerin etkilenmiş cilt dokularından alınan biyopsilerinde ekrin ter bezleri etrafında lenfosit infiltrasyonu, kapiller endotel hücrelerde hasar ve damar lümeninde obstrüksiyon gözlenmiştir (49). Endotel hasarı E-selektin, P-selektin, vascular cell adhesion protein 1 (VCAM-1) ve intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) gibi hücre adhezyon moleküllerinin artışına, böylece bölgesel, perivasküler lökosit göçüne sebep olmaktadır (50). ICAM-1 artışı fibroblastlar ve lökositler arasındaki ilişkiyi artırır, bu ilişki fibroblast aktivasyonu ve fibrozis oluşumuna sebep olabilir (50). SSc hastalarında monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) lökosit infiltrasyonunu arttıran önemli lokal kemokinlerden birisidir (50). Endotel hasarı endotelin-1 gibi vazokonstriktör sitokinlerin artışına, nitrik oksit ve prostasiklin gibi vasodilatör sitokinlerin azalmasına neden olur (51). Endotel hasarı trombosit agregasyonu ve aktivasyonuna sebep olur

(52). SSc hastalarında etkilenen dokuda trombositlerden salınan platelet derived growth factor (PDGF) ve TGF- β ekstraselüler matriks artışına sebep olur (51). SSc hastalarının cilt biyopsilerinde vaskülarizasyon sağlıklı bireylere kıyasla azalmıştır, bu durum hastalarda anjiyogenezin azaldığını göstermektedir (53). Vasküler tamir için önemli olan endotel progenitor hücreler ,vasküler hasarın kuvvetli olduğu anjiyogenezin ise azaldığı erken evre SSc lezyonlarında artarken, ileri evre hastalarda bu durum gözlenmez (54).

4.1.5.3. Hücresel ve Humoral Otoimmünite

Hem doğal hem de kazanılmış immünitedeki bozukluklar SSc patogenezinde önemli rol oynar (7). Otoimmünite hastalık patofizyolojisine katkıda bulunan önemli faktörlerden biridir (55). Hastalarda anti nükleer antikor (ANA), anti-topoizomeraz-1, anti-sentromer, anti-RNA polimeraz-3, anti-fibrilların gibi antikorlar hastalık alt gruplarını tanımlamada yardımcı olur (56). Erken evre SSc hastalarının cilt biyopsilerinde yapılan immün histokimyasal incelemelerde, dokuda T hücre sayısının önemli oranda arttığı gösterilmiştir (57). Cilt biyopsilerinde çoğunlukla T hücrelerden oluşan mononükleer hücre popülasyonunun yoğunluğu ile cilt kalınlaşmasında artış arasında anlamlı ilişki mevcuttur (58). Cilt dokusunda gösterilen T hücre popülasyonu baskın oranda tip 2 (Th2) T helper hücrelerden oluşmaktadır (59). İAH olan SSc hastalarında periferik kanda Th2 oranı Th1'e kıyasla anlamlı düzeyde artmıştır (60). Th2 hücrelerden IL4, IL5, IL13 gibi önemli sitokinler salgır (61). Fibrozis gelişimi Th2 ile ilişkili olup, fibrozis sürecinde IL4 ve IL5'in de katkısı olmasına daha çok IL13 etkilidir (62). Rituksimab kullanılan, böylece B hücre deplesyonu yapılan SSc hastalarında cilt kalınlaşması ve akciğer fonksiyonlarında iyileşmenin gösterilmesi, hastalık sürecinde B hücre etkisinin olduğunu göstermektedir (63). Bu etkinin görülmesi zaman almaktadır (64).

Tablo 4.3. Bazı otoantikorlar ve SSc'de ilişkili oldukları komplikasyonlar (7)

Diffüz SSc	
Anti-DNA topoizomeraz 1	İnterstisyel akciğer hastalığı
Anti-RNA polimeraz 3	Renal kriz ve kanser
Anti-Fibrilların	Pulmoner arteriyel hipertansiyon, myozit
Limitli SSc	
Anti-Sentromer	İskemik dijital ülserler ve telenjektazi
Anti-Th/To ribonükleoprotein	İnterstisyel akciğer hastalığı

4.1.5.4. Fibrozis

SSc'nin en karakteristik patolojik bulgusu cilt, akciğer, kalp, gastrointestinal sistem, tendon ve ligamentlerde yaygın olarak görülebilen geniş çaplı fibrozistir. Fibrozis kollajen, glikozaminoglikan gibi ekstraselüler matriks proteinlerinin progresif birikimi sonucu oluşur. SSc'de organlarda fibrozis sonucu normal doku mimarisinin kalıcı bozukluğu gelişir ve rijit, mekanik stres altında kalıcı skar dokusu oluşur (65). Fibrozis asıl olarak dokudaki fibroblast ve myofibroblastlar tarafından yönetilir. Fibroblastlar inflamasyona yanıt olarak proinflamatuvar sinyallerin, kolajen, fibronektin ve diğer matriks komponentlerinin sentezi ile hasarlı dokunun onarımı işlevini yürütürken, myofibroblastlar kontraktıl fonksiyonları ile yara kapanması ve skarlaşma fonksiyonlarını yürütür (66). SSc hastalarının cilt biyopsilerinde, özellikle derin dermiste cilt kalınlığı ile korele şekilde myofibroblast yoğunluğunda artış görülmüştür (41). MCP-1, fibroblastlardan kolajen sentezi ve TGF- β üretimini artırır (67). TGF- β , fibroblast proliferasyonunu ve fibroblastın myofibroblastta dönüşümünü, ayrıca bu hücrelerden ekstraselüler matriks komponentlerinin üretimini artırır (66). TGF- β , connective tissue growth factor (CTGF) ve endotelin-1 sentezlenmesini, otokrin aktivasyonla indükleyerek SSc'de kalıcı fibroblast aktivasyonuna neden olur (68). TGF- β , antifibrotik TGF-alfa ve interferon gama (IFN) üretimini ise azaltır (68). Tekrarlayan vazokonstriktif epizodlar ve vasküler hasarla oluşan hipoksik hasar, kronik doku iskemisi ve reaktif oksijen türevleri oluşmasına neden olarak SSc patogeneze katkıda bulunur (69). Oksidatif stres SSc tutulumunun olduğu tüm organ ve dokularda immün aktivasyon ve fibrozis gelişmesine katkıda bulunur (69)

4.1.6. Klinik Belirtiler

SSc, heterojen klinik belirti ve bulgularla prezente olan, çoklu organ tutulumu gözlenebilen karmaşık bir otoimmün bağ doku hastalığıdır. Organ tutulumlarının sıklığı, şiddeti ve prognozu hastalar arasında ciddi farklılıklar gösterir.

4.1.6.1. Cilt Tutulumu

Cilt tutulumu SSc'nin en erken, sık ve karakteristik belirtisidir. Raynaud fenomeni hemen tüm hastalarda görülür ve genelde diğer bulgulardan önce ortaya çıkar (70). VEDOSS kohortu ile yapılan çalışmada Raynaud fenomeni ve ANA otoantikör pozitifliği birlikteliği olanlarda, takipte parmak şişliği gelişmesi durumunda bu kişilerin yaklaşık %90'ı SSc tanı kriterlerini karşılamaktadır (71). Cilt tutulumu parmaklarda başlayıp metakarpofalangeal eklem proksimaline uzanır. Cilt tutulumu genişliği ve derecesi modifiye Rodnan cilt skoru (mRss) ile değerlendirilir (72). Raynaud fenomeni sonrası hastaların cilt tutulumu, mRss değerleri, erken

yıllarda hızlı bir ilerleyiş gösterir (73). Dijital ülserler bilek ve el mobilitesi azalması ile ilişkili pitting skar ve kalsinozisin daha fazla görüldüğü hayat kalitesini ciddi etkileyen SSc komplikasyonlarıdır (74). Sık görülen diğer cilt bulguları arasında ekstremitte ülserasyonları (%40), telenjiektaziler (%75), etkilenen ciltte hiperpigmentasyon (%30), yumuşak doku ve eklemleri etkileyen cilt kalsifikasyonları bulunur (70).

4.1.6.2. Akciğer Tutulumu

SSc'de akciğer tutulumu İAH veya pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) şeklinde, iki majör formda ya da bu formların birlikteliği şeklinde karşımıza çıkabilir (75). İAH, PAH'dan daha sık olarak gözlenir, iki formun birlikte görüldüğü hastalarda ise sağkalım en kötüdür (76). Tüm SSc hastaları olası akciğer tutulumu açısından klinik olarak, ayrıca yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (HRCT) ve solunum fonksiyon testleri (SFT) ile değerlendirilmelidir (77). İAH, özellikle hastalığın ilk yıllarında, daha çok diffüz SSc'de ve anti-Scl-70/anti-topoizomeras 1 pozitif bireylerde daha sık olarak görülür(77). İAH'a yönelik çekilen Toraks BT görüntülemelerde, hastaların %90 kadarında anormallik görülebilmektedir(78). EUSTAR tarafından yapılan çalışmada pulmoner fibrozis, diffüz SSc hastalarının %54,4'ünde, limitli SSc'lerin %34,7'sinde; transtorasik ekokardiyografi (EKO) ile tanı konulan PAH ise diffüz SSc hastalarının %22,3'ünde, limitli SSc'lerin %20,5'inde saptanmıştır (79). Sağ kalp kateterizasyonu yapılan hastaların yaklaşık %12'sinde PAH saptanmıştır (80). SSc'ye bağlı ölümler arasında akciğer kaynaklı olanlar (İAH: %35, PAH: %26), kardiyak nedenlerden (kardiyak yetmezlik ve aritmi: %26) daha sık olarak saptanmıştır (81).

4.1.6.3. Sindirim Sistemi Tutulumu

Özefagus semptomları ve tutulumu diffüz SSc hastalarında daha şiddetli hipomobilité ile ilişkili olmakla beraber çeşitli çalışmalarda tüm hasta gruplarında %90'a varan sıklıkta görülmektedir (82, 83). Yapılan bir çalışmada hastaların neredeyse tamamında herhangi bir gastrointestinal sistem yakınması olduğu görülmüştür. Bu hastaların %89'unda reflü, %84'ünde abdominal distansiyon, %59'unda kabızlık, %51'inde ishal, %22'sinde fekal inkontinans olduğu görülmüştür (84). Hastaların yaklaşık %25'inde orofarengeal etkilenim, motilite bozuklukları bulunur (85). Skleroderma tanısının ilk bir yılı içerisinde olup, gastrointestinal sistem yakınması olmayan SSc hastalarına yapılan üst gastrointestinal sistem endoskopisinde, hastaların %77 'sinde reflü özefajiti, %85'inde distal özefagusta motilite bozukluğu, %92'sinde gastrit bulguları olduğu saptanmıştır (86). Gastrik antral vasküler ektazi (GAVE) diffüz SSc hastalarında daha sık olan (ilk 18 ayda %66) ve bazı durumlarda endoskopik müdahale

gerektirecek kanama yapabilen lezyonlardır (87). İnce bağırsak tutulumu olan hastalarda telenjektazilerden kanamalar, motilite bozuklukları sonucu oluşan intestinal bakteriyel aşırı çoğalma ve kronik intestinal psödo obstrüksiyon görülebilir (88). Kolon ve anorektum tutulumuna sekonder hastalarda diyare, konstipasyon ve fekal inkontinans görülebilmektedir (88).

4.1.6.4. Kardiyak Tutulum

SSc’de perikard, myokard, ileti sistemi ve kalp kapakları etkilenebilir (89). Hastaların sadece %23-32’sinde klinik olarak kardiyak tutulum görülür (90). Fransa’da çok merkezli yürütülen bir çalışmada SSc hastalarında sol ventrikül hipertrofisi %22,6, sistolik disfonksiyonu %1,4 ve diastolik disfonksiyonu %17,7 oranında bulunmuştur (91). Skleroderma hastalarında koroner mikrosirkülasyonun tutulumu sonucu oluşan iskemik hasar myokardiyal fibrozisle sonuçlanır (70). Kardiyak semptomu ve anormal bulgusu olmayan SSc hastalarında yapılan SPECT (tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi) görüntülemelerinde, hastaların %60’ında geri dönüşümlü sol ventrikül perfüzyon defekti olduğu gösterilmiştir (92).

4.1.6.5. Renal Tutulum

En önemli renal tutulum paterni skleroderma renal krizdir. Skleroderma renal kriz malign hipertansiyon ve progresif renal hasarla prezente olan, renal yetmezliğe ilerleyebilen ve mortaliteyi artıran ciddi klinik tablolardan biridir (93). Hastaların %3-10 kadarında renal kriz tanısı konur (93, 94). Skleroderma renal krizde 1 yıllık sağkalım eskiden %15 iken, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin (ACE-i) tedavide kullanımı ile bu oran %76’ya çıkmıştır (95). Renal kriz harici başka sebeplerle açıklanamayan proteinüri ve glomerüler filtrasyon hızı (GFR) kaybı gibi tutulumlar görece benign klinik seyir gösterir (96).

4.1.6.6. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Kas-iskelet sistemi ağrıları SSc hastalarında sık görülen (%40-80) semptomlardandır (97). Tendon krepitasyonu, diffüz SSc’de daha sık karşılaşılan, çoğu zaman daha ciddi cilt bulguları, kardiyak, renal etkilenim ve daha kötü sağkalım sonuçları ile ilişkili bir bulgudur (98). Hastaların yaklaşık %20’sinde el grafilerinde kemik erozyonları, eklem aralığında daralma, akro-osteoliz, fleksiyon kontraktürleri ve kalsinozis görülmektedir (99).

4.1.7. EULAR Tedavi Önerileri

SSc'nin tedavi ve yönetimi hastaların semptomlarına ve tutulan organa göre değişkenlik göstermektedir. SSc erken evre cilt tutulumu için EULAR kılavuzunda önerilen tedavi metotreksattır (100). Raynaud fenomeninin tedavisinde dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokerlerinin, özellikle nifedipin sınıf A kanıt düzeyi ile önerilir. Fosfodiesteraz-5 (PDE-5) inhibitörleri ve intravenöz iloprost Raynaud fenomeni için kullanılabilecek diğer ilaçlardır (100).

EULAR kılavuzunda, dijital ülser iyileşmesi için intravenöz iloprost sınıf A kanıt düzeyi ile önerilir. PDE-5 inhibitörleri ise hem yara iyileşmesinde hem de yeni ülserlerin oluşumunun önlenmesinde sınıf A kanıt düzeyinde önerilmektedir (100). Bosentan tüm bu tedavi basamaklarına rağmen özellikle çoklu yeni dijital ülseri olanlarda, yeni dijital ülser gelişimini önlemede etkilidir (100).

SSc-İAH hastaları için özellikle progresif olanlarda önerilen tedavi siklofosfamiddir (100).

EULAR klavuzunda SSc hastalarında PAH tedavisi için endotelin reseptör antagonistleri, PDE-5 inhibitörleri ya da riociguat sınıf B kanıt düzeyinde önerilmektedir (100). Ciddi semptomatik SSc-PAH hastalarında intravenöz epoprostenol önerilmektedir (100).

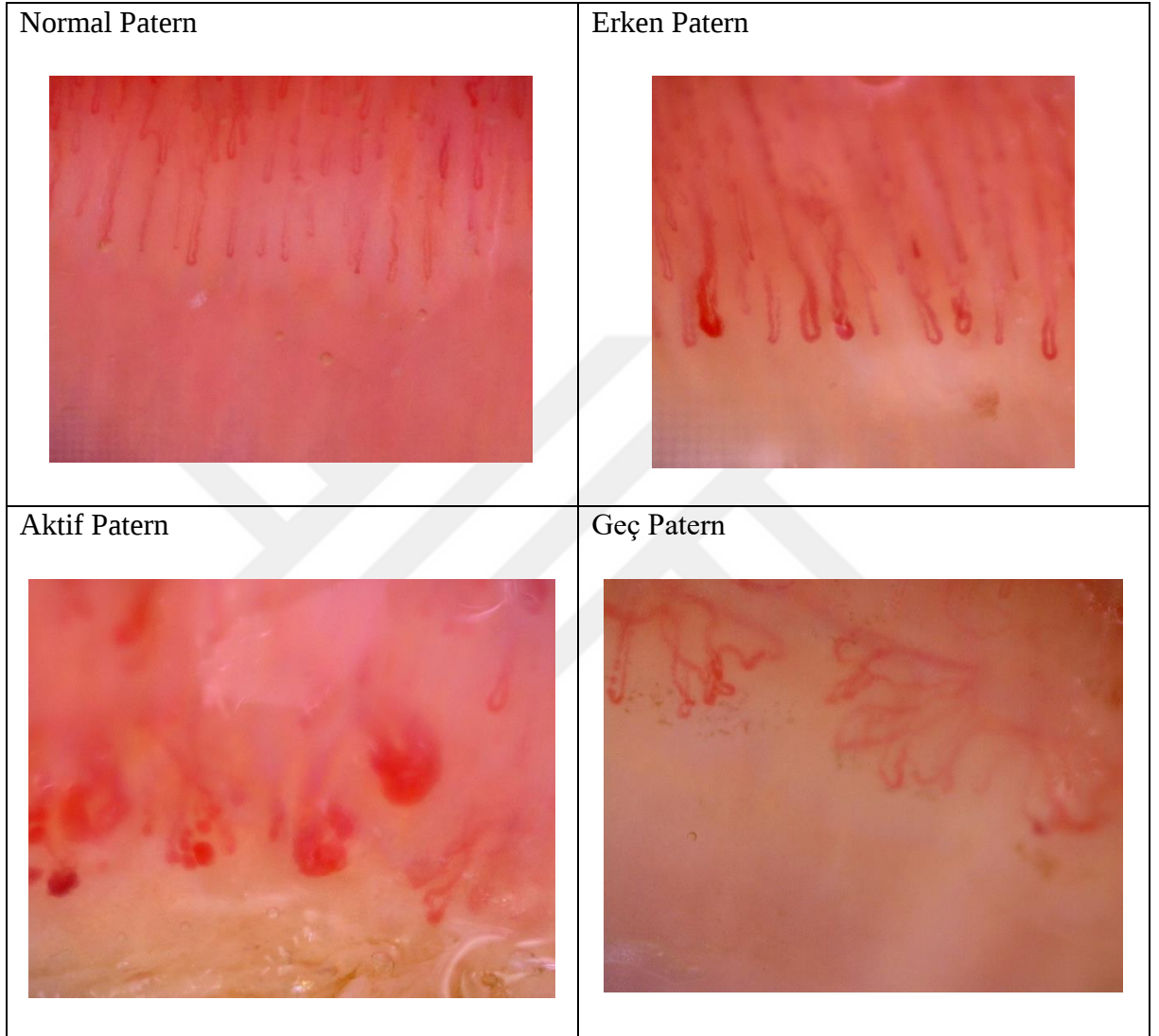
SSc-renal kriz için ACE-i tedavisi önerilmektedir (100).

Hastaların reflü semptomları için proton pompa inhibitörü, motilite bozukluğu semptomları için ise prokinetik ilaçlar önerilmektedir (100).

4.1.8. Kapilleroskopi

Kapilleroskopi, tırnak yatağındaki mikrosirkülasyona ait küçük damarların değerlendirilmesine yönelik yapılan invaziv olmayan, kolay ve güvenli yardımcı bir yöntemdir (101). SSc hastalarında kapilleroskopide dev kapiller, kapillerin azalması ile karakterize avasküler alanlar, kapillerde dallanma artışı ve mikrohemoraji gibi değişimler gözlenebilir (102). Hastaların kapilleroskopi bulguları erken, aktif ve geç patern olarak gruplandırılabilir (103). Raynaud fenomeni nedeni ile takip edilen kişilerle yapılan prospektif bir çalışmada kapilleroskopi bulgusu ortaya çıkan ve otoantikör pozitifliği gelişen hastaların %79,5'i takipte SSc tanısı almıştır (40). Primer Raynaud olarak takip edilen, prospektif şekilde kapilleroskopi takibi yapılan 3029 hastanın dahil olduğu bir çalışmada, SSc paterni kapilleroskopi bulgusu gelişen bireylerde %94 sensitivite ve %92 spesifisite ile SSc tanısı konabildiği gösterilmiştir

(104). İmmünsüpresif tedavi sonrası kapiller yapıda görülen iyileşme, kapilleroskopik değişikliklerin hastalık aktivitesi ve tedavi takibinde yararlı olabileceğini göstermektedir (105). Kapilleroskopinin sekonder Raynaud fenomeni tanısındaki rolü ve SSc’de komplikasyonları tahmin etmedeki gücü önemlidir. Sonuç olarak, kapilleroskopi hastalık progresyonu ve tedavi yanıtı değerlendirmesinde yardımcı bir tanı aracı olarak öne çıkmaktadır (106).



Şekil 4.1. Kapilleroskopi Paternleri

Erken Patern: SSc hastalarında erken dönemde az sayıda dev kapiller ve mikrohemoraji vardır bunlar daha sonra sayıca artar (107).

Aktif Patern: Aktif dönemde kapillerde orta derecede kayıp ve hafif düzensizlik olur (107).

Geç Patern: Kapillerin ciddi düzensizliği, geniş avasküler alanlar, anormal neovaskülarizasyon ve ciddi kapiller kayıp meydana gelir (107).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu araştırma, sistemik skleroz hastalarında kapilleroskopik patern ile organ tutulumu arasındaki ilişkinin incelenmesini hedefleyen, 1 Ocak 2011-31 Aralık 2021 tarihleri arasında başvuruları değerlendiren, tek merkezli retrospektif bir çalışmadır.

5.2. Hasta Popülasyonu, Değişkenler ve İzlem Parametreleri

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda takipli sistemik skleroz hastalarından, 1 Ocak 2011-31 Aralık 2021 tarihleri arasında başvuruları olan, dahil edilme kriterlerini karşılayanlar çalışmaya alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 yaşından büyük olması
- 2) ACR/EULAR 2013 sistemik skleroz sınıflandırma kriterlerine göre tanı alan
- 3) Kapilleroskopi yapılmış olması ve sistemde ayrıntılı verilerinin bulunması

Araştırmadan dışlanma kriterleri;

- 1) 18 yaşından küçük olması
- 2) ACR/EULAR 2013 sistemik skleroz sınıflandırma kriterlerine göre tanısı olup, kapilleroskopi yapılmamış olması veya kapilleroskopi verilerine ulaşılamaması
- 3) Hastanın takibinde exitus olması nedeniyle takipten çıkmış olması

Hastaların; demografik verileri, sigara içme durumu, komorbiditeler, sistemik skleroz tanı tarihi, otoantikör profili, hastaların kapilleroskopi yapıldığı dönemdeki organ tutulumları, (İAH açısından HRCT ve SFT verileri, pulmoner arteriyel basınç, kapak hastalıkları ve perikard tutulumu değerlendirmek için EKO bilgileri, gastrointestinal tutulumu değerlendirmek için üst gastrointestinal sistem endoskopi, özefagus manometri testi sonuçları ve anamnez bilgilerinin değerlendirilmesi, artrit-artralji varlığı için muayene bilgileri ve radyografik görüntülemeleri), kapilleroskopi paternleri, dosyalarından ve hastanenin elektronik bilgi sisteminden elde edilmiştir.

Kapilleroskopi bulguları; normal, erken, aktif ve geç kapilleroskopik patern olarak değerlendirilmiştir. Belirli aralıklarla değerlendirilen hastaların sistemdeki en son kapilleroskopi değerlendirmesi dikkate alınmıştır.

5.3. İstatistiksel Analizler

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve uç değerler; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verildi.

İki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanıldı. Gruplar arasında normal dağılmayan ikiden fazla sayısal değişkeni karşılaştırmada Kruskal Wallis testi, kategorik değişkeni karşılaştırmada ise Chi-Square testi kullanıldı. Anlamlı fark saptanması halinde ise ikili karşılaştırmalar için yerine göre Mann Whitney U veya Chi-Square testi Bonferroni düzeltmesi yapılarak kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0,05 olarak kabul edilmiştir.

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 25 paket programında yapıldı.

5.4. Etik Standartlar

Bu tek merkezli retrospektif çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan, 19/04/2022 tarihli İ05-242-22 numaralı etik kurul onayı alınmıştır. Çalışmamızda Helsinki Bildirgesi etik kurallarına riayet edilmiştir.

6. BULGULAR

2011-2022 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda takipli olan sistemik skleroz tanılı 88 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile kapilleroskopi paternleriyle olan ilişkisi tablo 6.1 ve 6.2'de gösterilmiştir.

Tablo 6.1. Hastaların demografik özellikleri ve kapilleroskopi paternleriyle olan ilişkisi

	Tüm Hastalar n=88	Normal Patern n=9	Erken Patern n=31	Aktif Patern n=35	Geç Patern n=13	p değeri
Yaş						0,62 ^a
Ortanca (minimum-maksimum)	52 (21-84)	44 (23-67)	53 (21-71)	52 (22-84)	52 (26-65)	
Cinsiyet*						0,67 ^b
Kadın	83 (94,3)	9 (100)	30 (96,8)	32 (91,4)	12 (92,3)	
Hastalık süresi (yıl)						0,67 ^a
Ortanca (minimum-maksimum)	6 (1-22)	6 (3-22)	8 (1-11)	6 (1-20)	8 (1-19)	
Sigara*	16 (18,2)	1 (11,1)	5 (16,1)	9 (25,7)	1 (7,7)	0,44 ^b
Sigara (paket/yıl)						0,76 ^a
Ortanca (minimum-maksimum)	12,5 (3-50)	10	10 (3-35)	15 (5-50)	20	
Romatizmal Hastalık*						
Romatoid Artrit	5 (5,7)	0 (0)	1 (3,2)	2 (5,7)	2 (15,4)	0,37 ^b
Sjögren	8 (9,1)	1 (11,1)	3 (9,7)	2 (5,7)	2 (15,4)	0,76 ^b
Sarkoidoz	1 (1,1)	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)	0 (0)	0,60 ^b
Kronik Hastalık*						
Hipertansiyon	30 (34,1)	2 (22,2)	13 (41,9)	11 (31,4)	4 (30,8)	0,66 ^b
Diabetes Mellitus	8 (9,1)	1 (11,1)	4 (12,9)	3 (8,6)	0 (0)	0,59 ^b
Koroner Arter Hastalığı	3 (3,4)	0 (0)	1 (3,2)	1 (2,9)	1 (7,7)	0,78 ^b
Kronik Böbrek Hastalığı	1 (1,1)	0 (0)	0 (0)	1 (2,9)	0 (0)	0,68 ^b
Astım/KOAH	10 (11,4)	1 (11,1)	4 (12,9)	4 (11,4)	1 (7,7)	0,97 ^b
Hipotiroidi/Hipertiroidi	17 (19,3)	2 (22,2)	9 (29)	3 (8,6)	3 (23,1)	0,20 ^b
Hiperlipidemi	3 (3,4)	1 (11,1)	1 (3,2)	1 (2,9)	0 (0)	0,55 ^b
Konjestif Kalp Yetmezliği/Kapak Hastalığı	3 (3,4)	0 (0)	2 (6,5)	0 (0)	1 (7,7)	0,37 ^b

*n (%)

^aKruskal-Wallis H

^bChi-Square

Çalışmaya dahil edilen 88 hastanın 83'ü (%94,3) kadındı. Hastaların ortalama yaşı 52 (minimum-maksimum: 21-84) ve ortalama klinik takip süresi 6 yıl (minimum-maksimum: 1-22) olarak saptandı. Hastaların ortalama sigara içme miktarı 12,5 paket/yıl (minimum-maksimum: 3-50) olarak saptandı. Eşlik eden kronik hastalıklar değerlendirildiğinde hastaların

30'unda (%34,1) hipertansiyon, 17'sinde (%19,3) hipotiroidi/hipertiroidi, 10'unda (%11,4) astım/koah, 8'inde (%9,1) diabetes mellitus, 3'ünde (%3,4) koroner arter hastalığı, 3'ünde (%3,4) hiperlipidemi, 3'ünde (%3,4) konjestif kalp yetmezliği/kapak hastalığı, 1'inde (%1,1) kronik böbrek hastalığı saptandı. Romatizmal hastalıklardan romatoid artrit 5 hastada (%5,7), sjögren 8 hastada (%9,1), sarkoidoz 1 hastada (%1,1) görüldü. Hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve sigara kullanımları ile kapilleroskopi paternleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. Hastaların diğer romatizmal hastalıkları ve kronik hastalık tanıları ile kapilleroskopi bulguları arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 6.1.).

Tablo 6.2. Diffüz ve limitli sistemik skleroz hastalarının, kapileroskopik paternlerle ilişkisi

	Diffüz (n=15)	Limitli (n=73)	p değeri
Yaş			0,042^a
Ortanca (minimum-maksimum)	45 (26-68)	52 (21-84)	
Cinsiyet*			0,58 ^b
Kadın	15 (100)	68 (93,2)	
Kapilleroskopi*			0,008^c
Normal-Erken	6 (40)	34 (46,6)	
Aktif	3 (20)	32 (43,8)	
Geç	6 (40)	7 (9,6)	
Kapilleroskopi*			0,008^b
Diğer	9 (60)	66 (90,4)	
Geç	6 (40)	7 (9,6)	

*n (%)

^aMann-Whitney U

^bFishers's Exact Test

^cChi-Square

88 sistemik skleroz hastasının 15'inde (%17) diffüz, 73'ünde (%83) limitli sistemik skleroz görüldü.

Diffüz sistemik skleroz hasta grubundan geç patern özelliklerini karşılayan 6 (%40) hasta, diğer patern özelliklerini karşılayan 9 (%60) hasta görüldü. Limitli sistemik skleroz hasta grubundan geç patern özelliklerini hasta 7 (%9,6), diğer patern özelliklerini karşılayan 66 (%90,4) hasta görüldü. Limitli sistemik skleroz hastalarında geç paternde hasta sayısı 7 (%9,6) olarak diğer paternlere göre daha az görüldü. Bu fark istatistiksel anlamlı (**p=0.008**) düzeydedir (Tablo 6.2.).

Tablo 6.3. Hastaların klinik özellikleri ve kapilleroskopi paternleriyle olan ilişkisi

	Tüm Hastalar n=88	Normal Patern n=9	Erken Patern n=31	Aktif Patern n=35	Geç Patern n=13	p değeri
Raynaud fenomeni*	72 (81,8)	6 (66,7)	24 (77,4)	29 (82,9)	13 (100)	0,20 ^b
Dijital ülser*	16 (18,2)	0 (0)	5 (16,1)	6 (17,1)	5 (38,5)	0,13 ^b
Artrit/Artralji*	66 (75)	5 (55,6)	24 (77,4)	24 (68,6)	13 (100)	0,071 ^b
Kardiyovasküler tutulum*	15 (17)	1 (11,1)	7 (22,6)	5 (14,3)	2 (15,4)	0,78 ^b
Perikardiyal efüzyon *	2 (2,3)	0 (0)	1 (3,2)	0 (0)	1 (7,7)	0,41 ^b
Aritmi*	5 (5,7)	0 (0)	2 (6,5)	3 (8,6)	0 (0)	0,59 ^b
Kapak tutulumu*						
Mitral yetmezlik	12 (13,6)	2 (22,2)	3 (9,7)	5 (14,3)	2 (15,4)	0,80 ^b
Triküspit yetmezlik	9 (10,2)	0 (0)	3 (9,7)	4 (11,4)	2 (15,4)	0,69 ^b
Aort yetmezliği	2 (2,3)	1 (11,1)	1 (3,2)	0 (0)	0 (0)	0,22 ^b
Gastrointestinal sistem tutulumu*	23 (26,1)	3 (33,3)	4 (12,9)	10 (28,6)	6 (46,2)	0,12 ^b
İAH*	24 (27,3)	3 (33,3)	6 (19,4)	11 (31,4)	4 (30,8)	0,68 ^b

*n (%)

^bChi-Square

Klinik özelliklerden Raynaud fenomeni 72 hastada (%81,8), dijital ülser 16 hastada (%18,2), artrit/artralji 66 hastada (%75), kardiyovasküler tutulum 15 hastada (%17), perikardiyal efüzyon 2 hastada (%2,3), aritmi 5 hastada (%5,7), mitral yetmezlik 12 hastada (%13,6), triküspit yetmezlik 9 hastada (%10,2), aort yetmezliği 2 hastada (%2,3), gastrointestinal sistem tutulumu 23 hastada (%26,1), interstisyel akciğer hastalığı 24 hastada (%27,3) saptandı. Raynaud fenomeni geç patern gözlenen hastaların %100'ünde, aktif patern gözlenen hastaların %82,9'unda, erken patern gözlenen hastaların %77,4'ünde, normal patern gözlenen hastaların %66,7'sinde gözlemlendi. Kapilleroskopik patern ile Raynaud fenomeni sıklığı arasında ilişki istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Dijital ülser, kapilleroskopide geç patern gözlenen hastaların %38,5'inde, aktif patern gözlenen hastaların %17,1'inde, erken patern gözlenen hastaların %16,1'inde gözlemlendi ancak normal patern gözlenen hastalarda gözlemlenmedi. Kapilleroskopik patern ile dijital ülser varlığı arasındaki ilişki istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Artrit/artralji geç patern gözlenen hastaların %100'ünde, aktif patern gözlenen hastaların %68,6'sında, erken patern gözlenen hastaların %77,4'ünde, normal patern gözlenen hastaların %55,6'sında saptandı. Kapilleroskopik patern ile artrit/artralji varlığı arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kardiyovasküler (perikardiyal efüzyon, aritmi, kapak tutulumu), gastrointestinal tutulum ve interstisyel akciğer hastalığı ile kapilleroskopi paterni arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 6.3.).

Tablo 6.4. Hastaların SFT, DLCO ve PAB özellikleri ile kapilleroskopi paternleriyle olan ilişkisi

	Tüm Hastalar n=88	Normal Patern n=9	Erken Patern n=31	Aktif Patern n=35	Geç Patern n=13	p değeri
FEV1/FVC						0,26 ^a
Ortalama±SS	%83,4±8,4	%89,2±10,3	%80,8±5,6	%84±7,6	%84,3±12,6	
FVC (beklenenin %)						0,069 ^a
Ortalama±SS	%94,7±15,6	%91±9	%95,5±13,5	%97,9±18,6	%86,9±13,2	
DLCO (beklenenin %)						0,031^a
Ortalama±SS	%73,3±18,5	%70,9±7,2	%76,8±12,2	%75,4±23,2	%60,6±17,8 [‡]	
PAB (mmhg)						0,59 ^a
Ortalama±SS	31,1±12	27,2±7,1	29,4±4,5	32,5±14,1	34,3±19	

*n (%)

^aKruskal-Wallis H

[‡]Farkın kaynaklandığı grup

DLCO: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi Ölçümü

FEV1: Birinci Saniyedeki Zorlu Ekspiratuvar Volum

FVC: Zorlu Vital Kapasite

PAB: Pulmoner Arteriyel Basıncı

SS: Standart Sapma

SFT özelliklerinden FEV1/FVC ortalaması %83,4±8,4, FVC ortalaması beklenenin %94,7±15,6'sı olarak saptandı. Kapilleroskopi paternleri ile FEV1/FVC ve FVC arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı. Hastaların DLCO ortalaması beklenenin %73,3±18,5'i olarak saptandı. Geç paterne sahip hasta grubunda DLCO ortalaması beklenenin %60,6±17,8'i olarak diğer gruplara kıyasla düşük saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p=0.031**). EKO ile yapılan ölçümde PAB ortalaması 31,1±12 mmHg olarak görüldü ve kapilleroskopi paternleri ile PAB arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 6.4.).

Tablo 6.5. Hastaların otoantikör profili ve kapilleroskopi paternleriyle ilişkisi

	Tüm Hastalar n=88	Normal Patern n=9	Erken Patern n=31	Aktif Patern n=35	Geç Patern n=13	p değeri
Otoantikör*						
Anti-Scl -70	18 (20,5)	2 (22,2)	4 (12,9)	6 (17,1)	6 (46,2)	0,085 ^b
Anti-CENP-B	40 (45,5)	4 (44,4)	18 (58,1)	13 (37,1)	5 (38,5)	0,36 ^b
ANA	78 (88,6)	6 (66,7)	27 (87,1)	32 (91,4)	13 (100)	0,097 ^b
Anti-SSA	10 (11,4)	1 (11,1)	3 (9,7)	2 (5,7)	4 (30,8)	0,11 ^b
Anti-SSB	4 (4,5)	0 (0)	1 (3,2)	2 (5,7)	1 (7,7)	0,81 ^b
Anti-Ro52	16 (18,2)	1 (11,1)	6 (19,4)	7 (20)	2 (15,4)	0,92 ^b
AMA-M2	5 (5,7)	0 (0)	1 (3,2)	2 (5,7)	2 (15,4)	0,37 ^b
Anti-nRNP/Sm	4 (4,5)	0 (0)	1 (3,2)	2 (5,7)	1 (7,7)	0,81 ^b
Anti-Jo1	2 (2,3)	0 (0)	0 (0)	2 (5,7)	0 (0)	0,38 ^b

*n (%)

^bChi-Square

AMA-M2: Antimitokondriyal antikör-M2

CENP-B: Centromere Protein B

nRNP/Sm: Anti ribonükleoprotein/Smith

Otoantikör profillerinden anti-Scl-70 18 hastada (%20,5), Anti-CENP-B 40 hastada (%45,5), ANA 78 hastada (%88,6), anti-SSA 10 hastada (%11,4), anti-SSB 4 hastada (%4,5), anti-Ro52 16 hastada (%18,2), AMA-M2 5 hastada (%5,7), anti-nRNP/Sm 4 hastada (%4,5), anti-Jo1 2 hastada (%2,3) saptandı. Otoantikörler ile kapilleroskopik paternler arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (Tablo 6.5.).

Tablo 6.6. SFT özellikleri ile bazı kapilleroskopik paternler arasındaki ilişki

	Normal – Erken Patern n=40	Aktif Patern n=35	Geç Patern n=13	P değeri
FEV1/FVC				0,97 ^a
Ortalama±SS	%82,7±7,6	%84±7,6	%84,3±12,6	
FVC (beklenenin %)				0,050^a
Ortalama±SS	%94,5±12,6	%97,9±18,6	%86,9±13,2 [‡]	
DLCO (beklenenin %)				0,041^a
Ortalama±SS	%75,5±11,5	%75,4±23,2	%60,6±17,8 [‡]	

*n (%)

^aKruskal-Wallis H

[‡]Farkın kaynaklandığı grup

SS: Standart Sapma

Hastalar normal-erken, aktif ve geç patern olarak gruplara ayrıldıktan sonra SFT ile ilişkisi değerlendirildiğinde, FEV1/FVC ortalaması normal-erken grupta %82,7±7,6, aktif grupta %84±7,6 ve geç grupta %84,3±12,6 olarak saptandı. Bu kapilleroskopi gruplarıyla FEV1/FVC oranı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı. FVC ortalaması normal-erken grupta beklenenin %94,5±12,6'sı, aktif grupta %97,9±18,6'sı ve geç grupta %86,9±13,2'si olarak saptandı. Geç grupta daha düşük saptanan FVC değeri diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı (**p=0.05**) görüldü. DLCO ortalaması normal-erken grupta beklenenin %75,5±11,5'i, aktif grupta %75,4±23,2'si ve geç grupta %60,6±17,8'i olarak saptandı. Geç grupta saptanan düşük DLCO değeri diğer gruplarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı (**p=0.041**) görüldü (Tablo 6.6.).

Tablo 6.7. Hastaların otoantikör profili ile bazı kapilleroskopi paternleriyle olan ilişkisi

	Normal – Erken Patern n=40	Aktif Patern n=35	Geç Patern n=13	P değeri
Otoantikörler*				
Anti-Scl-70	6 (15)	6 (17,1)	6 (46,2)	0,044^b
Anti-CENP-B	22 (55)	13 (37,1)	5 (38,5)	0,26 ^b
ANA	33 (82,5)	32 (91,4)	13 (100)	0,18 ^b
Anti-SSA	4 (10)	2 (5,7)	4 (30,8)	0,049^b
Anti-SSB	1 (2,5)	2 (5,7)	1 (7,7)	0,67 ^b
Anti-Ro52	7 (17,5)	7 (20)	2 (15,4)	0,92 ^b
AMA-M2	1 (2,5)	2 (5,7)	2 (15,4)	0,22 ^b
Anti-nRNP/Sm	1 (2,5)	2 (5,7)	1 (7,7)	0,67 ^b
Anti-Jo1	0 (0)	2 (5,7)	0 (0)	0,21 ^b

*n (%)

^bChi-Square

Hastalar normal-erken, aktif ve geç patern olarak gruplara ayrılıp, bu grupların otoantikörler ile ilişkisi değerlendirildi. Anti-Scl-70 otoantikörü pozitifliği geç paterne sahip hasta grubunda (%46,2), aktif (%17,1) ve normal-erken (%15) paterne sahip hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık olarak görüldü (**p=0.044**). Anti-SSA otoantikörü pozitifliği geç paterne sahip hasta grubunda (%30,8), aktif (%5,7) ve normal-erken (%10) paterne sahip hasta grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (**p=0,049**) daha sık saptandı (Tablo 6.7.).

Tablo 6.8. Hastaların klinik özelliklerinin geç ve diğer kapilleroskopik paternlerle olan ilişkisi

	Diğer paternler n=75	Geç Patern n=13	P değeri
Raynaud fenomeni *	59 (78,7)	13 (100)	0,11 ^b
Dijital ülser*	11 (14,7)	5 (38,5)	0,055 ^b
Artrit/Artralji*	53 (70,7)	13 (100)	0,033^b
KVS tutulumu*	13 (17,3)	2 (15,4)	>0,99 ^b
Perikardiyal efüzyon*	1 (1,3)	1 (7,7)	0,28 ^b
Aritmi*	5 (6,7)	0 (0)	>0,99 ^b
GIS tutulumu*	17 (22,7)	6 (46,2)	0,093 ^b
İAH*	20 (26,7)	4 (30,8)	0,75 ^b

*n (%)

^bFishers's Exact Test

Hastalar kapilleroskopik bulgular açısından geç ve diğer patern olarak gruplara ayrılıp, bu grupların klinik özellikleri ile olan ilişkisi değerlendirildi. Artrit/artralji geç paterne sahip

hastalarda (%100) diğ er paternlere sahip hastalara (%70,7) kıyasla daha sık olarak gözlendi ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı (**p=0,033**) saptandı (Tablo 6.8.).



7. TARTIŞMA

SSc hastalarında vasküler yapıyı değerlendirmek için kapilleroskopi önemli bir yer tutmaktadır. Kapilleroskopi ile tespit edilen SSc ilişkili mikrovasküler değişiklikler, hastalığın erken tanınmasında ve hastalığın bazı tutulumlarını göstermede önemlidir. SSc şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde tırnak kıvrımı kapilleroskopisi yapılmasının önemi, SSc için 2013 ACR-EULAR sınıflandırma kriterlerine kapilleroskopinin dahil edilmesiyle artmıştır (107).

Çalışmamızda kapilleroskopik bulgulara göre 9 hastanın (%10) normal kapilleroskopi paterni, 31 hastanın (%35) erken kapilleroskopik paterni, 35 hastanın (%39) aktif kapilleroskopik paterni, 13 hastanın (%14) geç kapilleroskopik paterni vardı. İAH, PAB kardiyovasküler tutulum, Raynaud fenomeni, dijital ülser, gastrointestinal tutulum kapilleroskopi patern grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farkta değildi. 15 (%17) diffüz, 73 (%83) limitli sistemik skleroz hastası olarak hastalar iki gruba ayrıldığında geç skleroderma paternine sahip hasta sayısı limitli grubunda 7 (%9,6) olup istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü. Hastalar geç kapilleroskopik patern ve diğer paternler olarak 2 gruba ayrıldığında, geç kapilleroskopik paterne sahip grupta artrit-artralji görülme sıklığı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Çalışmamızda geç skleroderma paternine sahip olan hastalarda, erken ve aktif skleroderma paternine sahip olanlara göre yaş ortalamasının daha düşük ve hastalık süresinin daha uzun olduğu görüldü. Hastalık süresinin artmasıyla kapilleroskopide geç paternin görülme olasılığının artması beklenen bir durumdur ancak çalışmamızda bu durum istatistiksel olarak anlamlı görülmedi.

Çalışmamıza alınan hastaların %89,7'sinde kapilleroskopik değişiklikler mevcuttu. Bu durum bize kapilleroskopik değişikliklerin sistemik skleroz hastalarının erken döneminde yakalanmasının önemini göstermektedir. Spesifik kapilleroskopik paternlerin sklerodermayı predikte etme gücü yüksektir (108). Dilate, dev kapiller, mikrohemoraji, avasküler alanlar ve/veya neoanjiyojenik kılcal damarların olması "skleroderma" tipi kapilleroskopik patern olarak adlandırılırlar ve SSc hastalarının çoğunda (%90'dan fazla) bu değişiklikler gözlenir (109).

Yapılan bir çalışmada sık dev kapillerin, mikrohemorajilerin ve avasküler alanların varlığıyla karakterize kapilleroskopik bulguları olan hastaların %100'ünde dijital ülser olduğu tespit edilmiştir (110). Çalışmamızda dijital ülser hastaların yaklaşık 5 de 1'inde görüldü. Geç paterne sahip olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da oransal olarak dijital ülser daha

yüksekti. Bu sonuç kapilleroskopik paternin ilerlemesi ile dijital ülser arasında doğrusal ilişki olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda kapilleroskopik gruplar arasında gastrointestinal sistem tutulumu açısından istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı ancak yapılan bir çalışmada geç patern grubunda motilite bozukluğunun eşlik ettiği özefagus tutulumu anlamlı bulunmuştur (111). Bir başka çalışmada kapiller dansitede azalma ile gastrointestinal hastalığın ciddiyeti arasında ilişki bulunmuş (112). Çalışmamızda gastrointestinal sistem tutulumu sıklığı literatürlerle korele görülmedi. Çünkü çalışmaya dahil edilen hastalara anamnez ve fizik muayene bulgularına göre klinik gereklilik halinde üst gastrointestinal sistem endoskopisi ve özefagus manometri testi yapılmıştı.

Önceki çalışmalarda PAH'lı grupta, PAH olmayan gruba göre kapilleroskopik bulgular daha şiddetli saptanmış ve erken mikrovasküler değişiklikleri yakalamanın ciddi bir komplikasyon olan PAH'ı yakalamada önemli olduğu vurgulanmış (113, 114). Bir başka çalışmada kapiller yoğunluğun azalması hem PAH hem de PAH'ın şiddeti ile ilişkili bulunmuş (115). Bizim çalışmamızda ise EKO ile bakılan PAB ve kapilleroskopik patern grupları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gösterilememiştir.

Önceki çalışmalarda kapilleroskopik değişiklikler ile İAH şiddeti ve solunum semptomları arasında ilişki görülmüş (116, 117). Başka bir çalışma da idiyopatik pulmoner fibrozisli hastalarda kapiller kaybın belirgin olduğu ve neoanjiogenez geliştiği gösterilmiş (118). Çalışmamızda hastalarda İAH görülme sıklığı ile kapilleroskopik patern arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki görülmedi. Çalışmamızda hastalarda İAH görülme sıklığı ortalama %27,3 olarak görüldü ve İAH görülme sıklığının az olmasının sebebi hastaların %83'ünün limitli sistemik skleroz hastası olmasıyla ilişkilendirildi. Hastalar kapilleroskopik bulgular açısından geç ve diğer olarak iki gruba ayrıldığında FVC ve DLCO beklenen yüzdesi istatistiksel anlamlı olarak geç paterne sahip grupta düşük bulundu. Bu durum vasküler hasarın interstisyel akciğer hastalığı patogenezi ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Skleroderma hastalarında anti-scl-70 otoantikor pozitifliği ile şiddetli kapilleroskopik patern bulguları arasındaki ilişki daha önce yapılan bir çalışmada gösterilmiş. (119). Bazı çalışmalarda anti-CENP-B ve anti-scl-70 otoantikoru ile kapiller kayıp ilişkilendirilmiş (40, 120). Bir başka çalışmada kapilleroskopik mikrohemoraji ile anti-CENP-B otoantikoru arasında korelasyon görülmüş (121). Çalışmamızda geç patern grubunda diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha yüksek oranda anti-scl-70 ve anti-SSA otoantikoru pozitifliği bulundu ancak anti-CENP-B otoantikor pozitifliği ile kapilleroskopik paternler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Çalışmanın kısıtlılıkları şunlardır: Retrospektif (dosya tarama) çalışma olduğundan hastaların modifiye Rodnan cilt skoru değerlendirilememiş ve cilt tutulumu şiddeti ile kapilleroskopik patern arasındaki ilişkiye bakılamamıştır.

Hasta sayısının azlığı, çalışmanın retrospektif yapılması nedeniyle organ tutulumları ile kapilleroskopi bulguların şiddeti arasında net bir ilişki gösterilemedi. Literatürlerde kapilleroskopik patern ile organ tutulumu arasında ilişkiyi inceleyen veri sayısı kısıtlıdır. Çalışmamız bu açıdan literatürdeki bu sınırlı verilere katkıda bulunacaktır. Kapilleroskopi paternlerinin tedaviye yanıtını izlemek için çok sayıda hastayla yapılan prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

SSc otoimmün, progresif jeneralize obliteratif vaskülopati ile giden kompleks bağ doku hastalığıdır. Sistemik sklerozdan şüphelenilen hastalarda otoantikorlar ve tırnak kıvrımı kapilleroskopisi ve çeşitli görüntüleme yöntemleri tanı açısından kritik öneme sahiptir. Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, SSc'nin erken tespit edilmesinde, şiddetli mikroanjiopatinin saptanmasında, primer-sekonder Raynaud fenomeni ayrımında, hastalık aktivitesi tayininde kullanılmaktadır ve böylece geri dönüşsüz organ hasarının önüne geçmektedir. Çalışmamızda kapilleroskopik bulguların şiddetiyle, diffüz SSc ile ilişkili olan anti-scl-70 otoantikor pozitifliği, DLCO ve FVC beklenen yüzdesi, artrit-artralji görülme sıklığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur. SSc hastaları belirli aralıklarla kapilleroskopi ile takip edilmelidir.



9. KAYNAKLAR

1. Hughes M, Herrick AL. Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(9):530-6.
2. Bairkdar M, Rossides M, Westerlind H, Hesselstrand R, Arkema EV, Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: a comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2021;60(7):3121-33.
3. Kayser C, Bredemeier M, Caleiro MT, Capobianco K, Fernandes TM, de Araújo Fontenele SM, et al. Position article and guidelines 2018 recommendations of the Brazilian Society of Rheumatology for the indication, interpretation and performance of nailfold capillaroscopy. *Advances in Rheumatology*. 2019;59(1):5.
4. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2000;27(1):155-60.
5. Sulli A, Paolino S, Pizzorni C, Ferrari G, Pacini G, Pesce G, et al. Progression of nailfold capillaroscopic patterns and correlation with organ involvement in systemic sclerosis: a 12 year study. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(5):1051-8.
6. Sulli A, Pizzorni C, Smith V, Zampogna G, Ravera F, Cutolo M. Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012;64(3):821-5.
7. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1(1):15002.
8. Bergamasco A, Hartmann N, Wallace L, Verpillat P. Epidemiology of systemic sclerosis and systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Epidemiol*. 2019;11:257-73.
9. Rosa JE, Soriano ER, Narvaez-Ponce L, del Cid CC, Imamura PM, Catoggio LJ. Incidence and prevalence of systemic sclerosis in a healthcare plan in Buenos Aires. *J Clin Rheumatol*. 2011;17(2):59-63.
10. Kuo CF, See LC, Yu KH, Chou IJ, Tseng WY, Chang HC, et al. Epidemiology and mortality of systemic sclerosis: a nationwide population study in Taiwan. *Scand J Rheumatol*. 2011;40(5):373-8.
11. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Current Opinion in Rheumatology*. 2012;24(2):165-70.

12. Abbot S, Bossingham D, Proudman S, de Costa C, Ho-Huynh A. Risk factors for the development of systemic sclerosis: a systematic review of the literature. *Rheumatol Adv Pract.* 2018;2(2):rky041-rky.
13. Meier FM, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1355-60.
14. Gelber AC, Manno RL, Shah AA, Woods A, Le EN, Boin F, et al. Race and association with disease manifestations and mortality in scleroderma: a 20-year experience at the Johns Hopkins Scleroderma Center and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2013;92(4):191-205.
15. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202-5.
16. LeRoy EC, Medsger TA, Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2001;28(7):1573-6.
17. Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, Tatibouet S, Fritzler MJ, Baron M, et al. Systemic Sclerosis Sine Scleroderma: A Multicenter Study of 1417 Subjects. *The Journal of Rheumatology.* 2014;41(11):2179-85.
18. Meyer O. [CREST syndrome]. *Ann Med Interne (Paris).* 2002;153(3):183-8.
19. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55.
20. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet.* 2017;390(10103):1685-99.
21. Feghali-Bostwick C, Medsger Jr. TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis & Rheumatism.* 2003;48(7):1956-63.
22. Silman AJ, Newman J. Genetic and environmental factors in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 1994;6(6):607-11.
23. 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 & Rheumatism.* 2001;44(6):1359-62.

24. Frech T, Khanna D, Markewitz B, Mineau G, Pimentel R, Sawitzke A. Heritability of vasculopathy, autoimmune disease, and fibrosis in systemic sclerosis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2010;62(7):2109-16.
25. Rueda B, Broen J, Simeon C, Hesselstrand R, Diaz B, Suárez H, et al. The STAT4 gene influences the genetic predisposition to systemic sclerosis phenotype. *Hum Mol Genet.* 2009;18(11):2071-7.
26. Bossini-Castillo L, Broen JC, Simeon CP, Beretta L, Vonk MC, Ortego-Centeno N, et al. A replication study confirms the association of TNFSF4 (OX40L) polymorphisms with systemic sclerosis in a large European cohort. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):638-41.
27. Ito I, Kawaguchi Y, Kawasaki A, Hasegawa M, Ohashi J, Kawamoto M, et al. Association of the FAM167A-BLK region with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2010;62(3):890-5.
28. Rueda B, Gourh P, Broen J, Agarwal SK, Simeon C, Ortego-Centeno N, et al. BANK1 functional variants are associated with susceptibility to diffuse systemic sclerosis in Caucasians. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):700-5.
29. Dieudé P, Bouaziz M, Guedj M, Riemekasten G, Airò P, Müller M, et al. Evidence of the contribution of the X chromosome to systemic sclerosis susceptibility: association with the functional IRAK1 196Phe/532Ser haplotype. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3979-87.
30. Xu Y, Mo N, Jiang Z, Lu S, Fu S, Wei X, et al. Human leukocyte antigen (HLA)-DRB1 allele polymorphisms and systemic sclerosis. *Mod Rheumatol.* 2019;29(6):984-91.
31. Furukawa H, Oka S, Kawasaki A, Shimada K, Sugii S, Matsushita T, et al. Human Leukocyte Antigen and Systemic Sclerosis in Japanese: The Sign of the Four Independent Protective Alleles, DRB1*13:02, DRB1*14:06, DQB1*03:01, and DPB1*02:01. *PLoS One.* 2016;11(4):e0154255.
32. Zhao JH, Duan Y, Wang YJ, Huang XL, Yang GJ, Wang J. The Influence of Different Solvents on Systemic Sclerosis: An Updated Meta-analysis of 14 Case-Control Studies. *J Clin Rheumatol.* 2016;22(5):253-9.
33. Dospinescu P, Jones GT, Basu N. Environmental risk factors in systemic sclerosis. *Current Opinion in Rheumatology.* 2013;25(2):179-83.
34. Chaudhary P, Chen X, Assassi S, Gorlova O, Draeger H, Harper BE, et al. Cigarette smoking is not a risk factor for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3098-102.

35. Hudson M, Lo E, Lu Y, Hercz D, Baron M, Steele R. Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011;63(1):230-8.
36. Diot E, Lesire V, Guilmot JL, Metzger MD, Pilore R, Rogier S, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med.* 2002;59(8):545-9.
37. Hamaguchi Y. Drug-induced scleroderma-like lesion. *Allergology International.* 2021.
38. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of Systemic Sclerosis. *Front Immunol.* 2015;6:272-.
39. Jimenez SA. Role of endothelial to mesenchymal transition in the pathogenesis of the vascular alterations in systemic sclerosis. *ISRN Rheumatol.* 2013;2013:835948.
40. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, Abrahamowicz M, Boire G, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(12):3902-12.
41. Katsumoto TR, Whitfield ML, Connolly MK. The pathogenesis of systemic sclerosis. *Annu Rev Pathol.* 2011;6:509-37.
42. Yoshizaki A, Yanaba K, Ogawa A, Asano Y, Kadono T, Sato S. Immunization with DNA topoisomerase I and Freund's complete adjuvant induces skin and lung fibrosis and autoimmunity via interleukin-6 signaling. *Arthritis Rheum.* 2011;63(11):3575-85.
43. Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, Paroncini P, Dusi S, Orlandini G, et al. Oxidative stress in scleroderma: maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2653-64.
44. Servettaz A, Goulvestre C, Kavian N, Nicco C, Guilpain P, Chéreau C, et al. Selective oxidation of DNA topoisomerase 1 induces systemic sclerosis in the mouse. *J Immunol.* 2009;182(9):5855-64.
45. Sonnylal S, Denton CP, Zheng B, Keene DR, He R, Adams HP, et al. Postnatal induction of transforming growth factor beta signaling in fibroblasts of mice recapitulates clinical, histologic, and biochemical features of scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2007;56(1):334-44.
46. Tsujino K, Sheppard D. Critical Appraisal of the Utility and Limitations of Animal Models of Scleroderma. *Current Rheumatology Reports.* 2015;18(1):4.

47. Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6(8):453-60.
48. 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.
49. Fleischmajer R, Perlish JS, Shaw KV, Pirozzi DJ. Skin capillary changes in early systemic scleroderma. Electron microscopy and "in vitro" autoradiography with tritiated thymidine. *Arch Dermatol*. 1976;112(11):1553-7.
50. Sato S. Abnormalities of adhesion molecules and chemokines in scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology*. 1999;11(6):503-7.
51. Wigley FM. Vascular Disease in Scleroderma. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2009;36(2):150-75.
52. Postlethwaite AE, Chiang TM. Platelet contributions to the pathogenesis of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19(6):574-9.
53. Konttinen YT, Mackiewicz Z, Ruuttila P, Čeponis A, Sukura A, Povilenaite D, et al. Vascular damage and lack of angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clinical Rheumatology*. 2003;22(3):196-202.
54. Papa ND, Quirici N, Soligo D, Scavullo C, Cortiana M, Borsotti C, et al. Bone marrow endothelial progenitors are defective in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2006;54(8):2605-15.
55. Charles C, Clements P, Furst DE. Systemic sclerosis: hypothesis-driven treatment strategies. *Lancet*. 2006;367(9523):1683-91.
56. Arnett FC. Is scleroderma an autoantibody mediated disease? *Current Opinion in Rheumatology*. 2006;18(6):579-81.
57. Kalogerou A, Gelou E, Mountantonakis S, Settas L, Zafiriou E, Sakkas L. Early T cell activation in the skin from patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(8):1233-5.
58. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA, Jr., Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. Quantification, subtyping, and clinical correlations. *Arthritis Rheum*. 1984;27(6):645-53.

59. Mavilia C, Scaletti C, Romagnani P, Carossino AM, Pignone A, Emmi L, et al. Type 2 helper T-cell predominance and high CD30 expression in systemic sclerosis. *American Journal of Pathology*. 1997;151(6):1751-8.
60. Boin F, De Fanis U, Bartlett SJ, Wigley FM, Rosen A, Casolaro V. T cell polarization identifies distinct clinical phenotypes in scleroderma lung disease. *Arthritis Rheum*. 2008;58(4):1165-74.
61. Doucet C, Brouty-Boyé D, Pottin-Clémenceau C, Canonica GW, Jasmin C, Azzarone B. Interleukin (IL) 4 and IL-13 act on human lung fibroblasts. Implication in asthma. *J Clin Invest*. 1998;101(10):2129-39.
62. Wynn TA. Fibrotic disease and the TH1/TH2 paradigm. *Nature Reviews Immunology*. 2004;4(8):583-94.
63. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(2):271-80.
64. Lafyatis R, Kissin E, York M, Farina G, Viger K, Fritzler MJ, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009;60(2):578-83.
65. Bhattacharyya S, Wei J, Varga J. Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;8(1):42-54.
66. Abraham DJ, Eckes B, Rajkumar V, Krieg T. New developments in fibroblast and myofibroblast biology: implications for fibrosis and scleroderma. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(2):136-43.
67. Yamamoto T, Hartmann K, Eckes B, Krieg T. Role of stem cell factor and monocyte chemoattractant protein-1 in the interaction between fibroblasts and mast cells in fibrosis. *J Dermatol Sci*. 2001;26(2):106-11.
68. Leask A, Abraham DJ. TGF- β signaling and the fibrotic response. *The FASEB Journal*. 2004;18(7):816-27.
69. Gabrielli A, Svegliati S, Moroncini G, Pomponio G, Santillo M, Avvedimento EV. Oxidative stress and the pathogenesis of scleroderma: the Murrell's hypothesis revisited. *Seminars in Immunopathology*. 2008;30(3):329-37.
70. Desbois AC, Cacoub P. Systemic sclerosis: An update in 2016. *Autoimmunity Reviews*. 2016;15(5):417-26.

71. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirják L, et al. Preliminary analysis of the very early diagnosis of systemic sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(12):2087-93.
72. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: An assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *Journal of Rheumatology*. 1993;20(11):1892-6.
73. Wirz EG, Jaeger VK, Allanore Y, Riemekasten G, Hachulla E, Distler O, et al. Incidence and predictors of cutaneous manifestations during the early course of systemic sclerosis: a 10-year longitudinal study from the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(7):1285-92.
74. Mouthon L, Mestre-Stanislas C, Bérezné A, Rannou F, Guilpain P, Revel M, et al. Impact of digital ulcers on disability and health-related quality of life in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(01):214-7.
75. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *European Respiratory Review*. 2013;22(127):6-19.
76. Kreuter M, Bonella F, Blank N, Siegert E, Henes J, Worm M, et al. Significance of pulmonary involvement in systemic sclerosis (SSc)– data from the German SSc-network. *European Respiratory Journal*. 2018;52(suppl 62):PA3657.
77. Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory Research*. 2019;20(1):13.
78. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*. 2008;134(2):358-67.
79. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. 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(6):754-63.
80. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, et al. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(11):1088-93.

81. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(10):1809-15.
82. Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol*. 1989;28(4):281-6.
83. Turner R, Lipshutz W, Miller W, Rittenberg G, Schumacher HR, Cohen S. Esophageal dysfunction in collagen disease. *Am J Med Sci*. 1973;265(3):191-9.
84. Omair MA, Lee P. Effect of gastrointestinal manifestations on quality of life in 87 consecutive patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2012;39(5):992-6.
85. Montesi A, Pesaresi A, Cavalli ML, Ripa G, Candela M, Gabrielli A. Oropharyngeal and esophageal function in scleroderma. *Dysphagia*. 1991;6(4):219-23.
86. Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W. Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int*. 2012;32(1):165-8.
87. Ingraham KM, O'Brien MS, Shenin M, Derk CT, Steen VD. Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: demographics and disease predictors. *J Rheumatol*. 2010;37(3):603-7.
88. Kirby DF, Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Current Opinion in Rheumatology*. 2014;26(6).
89. Calabrò P, Cesaro A. Cardiac involvement in systemic sclerosis: 'early diagnosis–early management' approach. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;27(17):1873-5.
90. Fernández-Codina A, Simeón-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, Rodríguez-Palomares J, Pizzi MN, Hidalgo CE, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatol Int*. 2017;37(1):75-84.
91. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, Carpentier P, Guillevin L, Kahan A, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):31-6.
92. Papagoras C, Achenbach K, Tsifetaki N, Tsiouris S, Fotopoulos A, Drosos AA. Heart involvement in systemic sclerosis: A combined echocardiographic and scintigraphic study. *Clinical Rheumatology*. 2014;33(8):1105-11.

93. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44(6):687-94.
94. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, et al. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PLoS One.* 2016;11(10):e0163894.
95. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA, Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med.* 1990;113(5):352-7.
96. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger TA, Jr. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *J Rheumatol.* 2005;32(4):649-55.
97. Clements PJ, Allanore Y, Khanna D, Singh M, Furst DE. Arthritis in systemic sclerosis: systematic review of the literature and suggestions for the performance of future clinical trials in systemic sclerosis arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012;41(6):801-14.
98. Steen VD, Medsger TA, Jr. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40(6):1146-51.
99. Avouac J, Guerin H, Wipff J, Assous N, Chevrot A, Kahan A, et al. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2006;65(8):1088-92.
100. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2017;76(8):1327-39.
101. Etehad Tavakol M, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Biomed Res Int.* 2015;2015:974530.
102. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska M. Capillaroscopy - a role in modern rheumatology. *Reumatologia.* 2016;54(2):67-72.
103. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22(6):1093-108.
104. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM, Vujasinovic Stupar NZ, Stanisavljevic DM. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int.* 2012;32(10):3039-45.

105. Aschwanden M, Daikeler T, Jaeger KA, Thalhammer C, Gratwohl A, Matucci-Cerinic M, et al. Rapid improvement of nailfold capillaroscopy after intense immunosuppression for systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(7):1057-9.
106. Herrick AL, Cutolo M. Clinical implications from capillaroscopic analysis in patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism.* 2010;62(9):2595-604.
107. Hughes M, Allanore Y, Chung L, Pauling JD, Denton CP, Matucci-Cerinic M. Raynaud phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology.* 2020;16(4):208-21.
108. Jung P, Trautinger F. Capillaroscopy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(8):731-6.
109. Lambova S, Hermann W, Muller-Ladner U. Nailfold Capillaroscopy - Its Role in Diagnosis and Differential Diagnosis of Microvascular Damage in Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rev.* 2013;9(4):254-60.
110. Lambova S, Müller-Ladner U. Capillaroscopic findings in systemic sclerosis -- are they associated with disease duration and presence of digital ulcers? *Discov Med.* 2011;12(66):413-8.
111. Marino Claverie L, Knobel E, Takashima L, Techera L, Oliver M, Gonzalez P, 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;32(6):839-43.
112. Yalcinkaya Y, Erturk Z, Unal AU, Kaymaz Tahra S, Pehlivan O, Atagunduz P, et al. The assessment of malnutrition and severity of gastrointestinal disease by using symptom-based questionnaires in systemic sclerosis: is it related to severe organ involvement or capillary rarefaction at microcirculation? *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38 Suppl 125(3):127-31.
113. Riccieri V, Vasile M, Iannace N, Stefanantoni K, Sciarra I, Vizza CD, et al. Systemic sclerosis patients with and without pulmonary arterial hypertension: a nailfold capillaroscopy study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(8):1525-8.
114. Corrado A, Correale M, Mansueto N, Monaco I, Carriero A, Mele A, et al. Nailfold capillaroscopic changes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and

- systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Microvasc Res.* 2017;114:46-51.
115. Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE, Dijkmans BA, 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(2):191-5.
 116. Rudra O, Baisya S, Mallick S, Chatterjee G. Nailfold Capillaroscopic Changes as a Marker of Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis: A Cross-Sectional Study in a Tertiary Care Hospital in Eastern India. *Indian Dermatol Online J.* 2022;13(2):216-20.
 117. Ji LL, Wang H, Zhang XH, Zhang ZL. [Correlation between nailfold capillaroscopic findings and presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2018;50(3):501-6.
 118. Corrado A, Carpagnano GE, Gaudio A, Foschino-Barbaro MP, Cantatore FP. Nailfold capillaroscopic findings in systemic sclerosis related lung fibrosis and in idiopathic lung fibrosis. *Joint Bone Spine.* 2010;77(6):570-4.
 119. Lambova SN, Kurteva EK, Dzhambazova SS, Vasilev GH, Kyurkchiev DS, Geneva-Popova MG. Capillaroscopy and Immunological Profile in Systemic Sclerosis. *Life (Basel).* 2022;12(4).
 120. Almeida I, Faria R, Vita P, Vasconcelos C. Systemic sclerosis refractory disease: from the skin to the heart. *Autoimmun Rev.* 2011;10(11):693-701.
 121. Sato S, Takehara K, Soma Y, Tsuchida T, Ishibashi Y. Diagnostic significance of nailfold bleeding in scleroderma spectrum disorders. *J Am Acad Dermatol.* 1993;28(2 Pt 1):198-203.