

T. C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı
Romatoloji Bilim Dalı

60300

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA
TIRNAK KIVRIMI KAPİLLER
DEĞİŞİKLİKLERİ

T 60300

Yan Dal Uzmanlık Tezi

Uzm. Dr. Ayhan Dinç

 İ.C. YAKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İstanbul - 1997

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1.Giriş	1
2.Genel Bilgiler	3
2.1 Ailevi Akdeniz ateşi	3
2.1.1 Genel özellikleri	3
2.1.2. AAA ve vaskülit ilişkisi	4
2.1.3. Patofizyoloji	4
2.2.Kapilleroskopi	5
2.2.1. Derinin mikrovasküler yapısı	5
2.2.2. Kapilleroskopi yöntemi	5
2.2.3. Mikroanjyopatinin bulunduğu klinik durumlar	7
2.2.4. Tırnak dibi kıvrımı kapillerleri	7
2.2.5. Tırnak dibi kıvrımının kapilleroskopik incelenmesi	8
2.2.6. Kapilleroskopik evrelendirmeler	10
2.2.7. Romatolojik hastalıklarda kapilleroskopi bulguları	11
2.2.8. Organ tutulumu ile ilişkisi	13
2.3. Raynaud fenomeni	13
3.Hastalar ve Yöntem	15
3.1. Hastalar ve kontroller	15
3.2. Tırnak kıvrımı mikroskopisi tekniği	15
3.3. İstatiksel analiz	16
4. Sonuçlar	17
5. Tartışma	22
6. Özet	26
7. Kaynaklar	27

Değerli hocalarım ve arkadaşlarıma,

Romatoloji yan dal uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım süresince, bilgi ve tecrübesi ile her zaman yakın destek olan ve çalışmalarımın yön gösteren Sayın Hocam Prof. Dr. Hasan Yazıcı 'ya,

Romatoloji Bilim Dalı' nın içten ortamında birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve bilgilerinden faydalandığım değerli Hocalarım, Prof. Dr. Sebahattin Yurdakul, Prof. Dr. Huri Özdoğan ve Doç.Dr.Vedat Hamuryudan'a

sevgili arkadaşlarım Dr. İzzet Fresko, Dr. Cengiz Korkmaz, Dr. Melike Melikoğlu Tanverdi ve Dr. Şule Yavuz'a

Romatoloji klinik ve polikliniğinin değerli çalışanlarına,

Sürekli desteği yanında bu çalışmanın şekil ve resimlerinin de yapımını gerçekleştiren sevgili arkadaşım Nurgül Eryıldır'a

gönülden teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ayhan Dinç

1.GİRİŞ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA), ateş ile birlikte serozal boşluklarda inflamasyon atakları ile karakterize genetik bir hastalıktır. Klinik olarak peritonit, plörezi, artrit ve deri lezyonları şeklinde izlenir. Daha çok Akdeniz havzasında yaşayanlara özgü olup tanı esas olarak bu bölgedeki olgularda hastalıktan şüphelenilmesine ve diğer inflamatuvar durumların ekarte edilmesine bağlıdır. En önemli komplikasyonu renal yetmezliğe neden olabilecek sistemik amiloidoz gelişimidir. Ataklar ve amiloidoz gelişimi sürekli kolşisin kullanımı ile engellenebilmektedir(2).

Hastalar ataksız dönemlerde asemptomatik olmalarına rağmen akut faz yanıtına ait bazı laboratuvar parametrelerindeki artış ataksız dönemlerde de devam edebilmektedir. Ataksız dönemlerde de inflamasyonun subklinik devam ettiği kabul edilmektedir (5).

AAA'li hastalarda vaskülitik sendromlar daha sık görülmektedir. Poliarteritis nodoza'nın prevalansı genel popülasyonda yüzbinde 6-7 iken AAA hastalarında bu oran %1'dir. Çocuk hastaların %5 kadarında Henoch-Schönlein purpurası görülmektedir. AAA hastalarında atakları takiben dışkıda gizli kan saptanması, uzamış febril myalji, glomerülonefrit gibi vaskülitlere özgü bulguların saptanması vaskülitin AAA'de önemli bir yer tuttuğunu göstermektedir (3,4).

AAA bir çok sistemi tutan bir hastalık olması ve bazı immünolojik laboratuvar bozuklukları göstermesi nedeniyle uzun yıllar otoimmün etiyoloji ile açıklanmaya çalışılmıştır. Bu gün için etiyolojisi bilinmemektedir. Dolaşan immün kompleksler, kompleman tüketiminin artması ve kriyofibrinojen gibi anormalliklerin inflamatuvar yanıtın göstergesi olan bir epifenomen olduğu öne sürülmektedir.

Tırnak dibi kıvrımı kapillerleri anatomik yapıları nedeniyle mikrovasküler yatağın invivo değerlendirilmesinde kullanılabilir. Özellikle sklerodermada olmak üzere bütün bağ dokusu hastalıklarında belirgin kapilleroskopik değişiklikler olduğu bilinmektedir. Raynaud fenomeni (RF) bulunan olguların kapilleroskopik incelenmesi ile bağ dokusu hastalığına sekonder olan olgular (undiferansiye bağ dokusu hastalığı) diğer bulguların ortaya çıkmasından önce erken evrede tespit edilebilmektedir. Bazı damar hastalıkları ve vaskülitlerde de kapilleroskopik değişikliklere ait bulgular bildirilmiştir (6).

Poliklinik takiplerimizde 35 yıl önce atakları başlayan ve 2 yıl önce tanı koyulan 54 yaşında bir bayan AAA hastasında skleroderma bulguları bulunduğunu saptadık. Bu hastanın 15 yıldır Raynaud fenomeni yakınması mevcuttu. Etiyolojide otoimmünite veya katekolamin metabolizma bozukluğu olasılığı bulunmasına rağmen şimdiye kadar yapılan klinik serilerde AAA hastalarında RF sıklığına rastlanmadı. Aynı şekilde literatürde AAA'li hastalarda yapılmış kapilleroskopik bir çalışma da

bulunamadı. Yine bildiğimiz kadarıyla ülkemizde kapilleroskopi ile yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Etiyolojisi bugün için bilinmeyen AAA'de vaskülit olasılığını düşündüren bulgulara, "immune-mediated" olasılığını düşündüren laboratuvar bozukluklarına ve semptomsuz dönemlerde de subklinik inflamasyonun devam ettiğine dair verilere dayanarak AAA'li hastaların tırnak dibi kapillerlerinin kör olarak incelenerek olası değişikliklerin ortaya koyulması amaçlandı.



GENEL BİLGİLER

2.1.1 Genel Özellikleri

Ailevi Akdeniz Ateşi (AAA), serozal boşluklarda kendiliğinden geçen inflamasyon atakları ile karakterize genetik bir hastalıktır. En sık olarak Türkler, Yahudiler, Ermeniler ve Orta Doğu Araplarında görülmektedir. Diğer toplumlarda da sporadik olgular bildirilmektedir. İlk atak genellikle 20 yaşına kadar ortaya çıkmaktadır. 40 yaşından sonra oldukça nadirdir. AAA geninin heterozigot taşıyıcıları tamamen asemptomatik olduğundan pozitif aile öyküsü her zaman bulunmayabilir. Nitekim olguların ancak yarısında aile öyküsü saptanmıştır (1).

AAA'nin prevalansı değişik etnik gruplarda henüz net olarak tespit edilmemiştir. En sık görüldüğü Irak ve Sefarad Yahudilerinde prevalans 1/250 ila 1/1000 arasında değişmektedir (1). Ülkemizde yapılmış prevalans veya insidens çalışması henüz yoktur. En yaygın olarak İç Anadolu bölgesinde görülmektedir.

Akut ataklarda ateş ve periton, plevra, eklemler ve deride lokalize inflamasyona bağlı ağrı izlenir. Ataklar genellikle 12-72 saat sürer. Artrit atakları daha uzun seyredebilir. Ataklar arasında hastalar asemptomatiktir. Atak aralıkları irregülerdir ve atak düzeni önceden belirlenemez. İzole ateş atakları, perikardit, erizipel benzeri lezyonlar, skrotal ağrı ve febril myalji daha çok çocuklarda rastlanan klinik tablolardır. En önemli komplikasyonu renal yetmezliğe neden olabilen sistemik amiloidoz gelişimidir. Ataklar ve amiloidoz gelişimi sürekli kolşisin tedavisi ile önlenmektedir (1).

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji polikliniğinde takip edilen 544 AAA olgusunun (E:K = 1) incelenmesinde atak başlangıç yaşı 8.5 ± 6 yıl olarak bulunmuştur. Peritonit % 92, plörit % 31, artrit % 56 ve deri tutulumu % 30 oranında izlenirken % 7 olguda amiloidozis saptanmıştır (7).

AAA ataklar halinde ateş ve ağrı dönemleri oluşturmakta, ara dönemlerde ise asemptomatik seyretmektedir. Ancak ataksız dönemlerde de bazı laboratuvar anormallikleri devam etmektedir. Örneğin immünoglobulinler ve bazı sitokinlerin (TNF α , IL-1) ataksız dönemlerde artmış olduğu gösterilmiştir.

Cerrahpaşa Romatoloji grubunca yürütülen bir çalışmada 24 olgunun atak sırasındaki ve iki hafta sonrasındaki akut faz yanıtı karşılaştırılmış ve %27 olguda bir veya daha fazla akut faz parametresinin ataktan iki hafta sonra normalden yüksek seyrettiği gösterilmiştir(8).

Aynı grubun önceki bir çalışmasında ataksız dönemde 1/5 olguda splenomegali saptanmıştır. Ultrasonografi ile saptanan bu olgulardan sadece birinde rektal biyopside amiloidoz gözlenmiştir (9). Bu durumun AAA'deki inflamasyonun ataksız dönemlerde de subklinik olarak devam ettiğinin göstergesi olduğu öne sürülmüştür.

AAA, birçok sistemi tutması ve bazı immunolojik laboratuvar bozuklukları göstermesi nedeniyle uzun yıllar otoimmün etiyojoloji ile açıklanmaya çalışılmıştır. AAA'nin bazı "immune-mediated" hastalıklar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar içinde otoimmün tiroidit, atopi, ürtiker ve anjiyoödem sayılabilir (5).

2.1.2. AAA ve vaskülit ilişkisi

Vaskülit, AAA'lı hastalarda genel popülasyona göre daha sık izlenir. Poliarteritis nodoza (PAN) genel popülasyondaki yıllık insidensi yüzbinde 6-7 iken AAA'da bu oran %1'dir. Çocuk hastaların % 5'inde Henoch Schönlein purpurası (HSP) bildirilmiştir(2).

Cerrahpaşa Romatoloji grubunun çalışmasında AAA hastalarından 207 olguda 15 Henoch-Schönlein purpurası ve 2 poliarteritis nodoza bildirilmiştir. Bu çalışmada HSP ve PAN'da olduğu gibi AAA atağı sonrasında da % 47 olguda dışkıda gizli kan saptanması intestinal vaskülit lehine değerlendirilmiştir (3). PAN saptanan olgularda perirenal hematoma gelişebilmektedir (4).

AAA'de yeni tanımlanan klinik tablolardan olan uzamış febril myalji klinik bulguları, kadınlarda sık görülmesi ve steroide iyi yanıt vermesi gibi otoimmün özellikler göstermekte ve vaskülitler arasında sayılmaktadır(5). Bu hastaların bazılarının deri biyopsilerinde Ig A birikimi gösterilmiştir (10).

Bir tür vaskülit olan Behçet sendromu (BS) ile birlikte bulunan AAA olguları bildirilmektedir. Yeni bir İsrail çalışmasında 4000 AAA hastasında 16 kesin BS olgusu saptanmıştır. Bu prevalans genel BS prevalansına göre oldukça yüksektir. Genel hasta popülasyonları ile karşılaştırıldığında bu olgulardaki AAA semptomlarının daha ağır, BS semptomlarının ise daha hafif olduğu gözlenmiştir (11).

AAA'de değişik tiplerde glomerülofritler(GN) saptanmıştır. Postinfeksiyöz GN, diffüz membranoproliferatif GN, tip II hızlı progressif seyirli GN bunlar arasında sayılabilir. 110 olgulu bir çocuk FMF serisindeki 13 vaskülit olgusunun dördünde GN tespit edilmiştir (12).

2.1.3. Patofizyoloji

Sinoviyal, plevral veya peritoneal sıvıların aspirasyonunda belirgin derecede nötrofil saptanmaktadır. AAA'daki inflamasyon aseptiktir

AAA'lı hastalarda bir çok immünolojik anormallikler tanımlanmıştır. Ehrenfeld ve arkadaşları bu immünolojik bulguları aşağıdaki şekilde derlemişlerdir (5):

-Periton sıvısında ve sinoviyal sıvıda C5a inhibitör ve IL-8 eksikliği ; primer mi sekonder mi olduğu netleşmemiştir.

-Ataklarda serum Ig'lerinde poliklonal artma ; IgG ve IgM düzeyleri remisyonunda da yüksek devam etmektedir.

-Bir kaç istisna olgu dışında antinükleer veya diğer otoantikorlar yok

-Soğukta reaksiyon gösteren lenfotoksinler ; %29 olguda saptanmış, ancak demografik ve klinik korelasyonu yok.

-AAA atakları sırasında kriyofibrinojenemi

-Antikardiyolipin antikorları ve antinötrofil sitoplazmik antikorlar yok

-Bazı etnik gruplarda olguların % 27'sinde immün komplekslerde artma, patogenetik rolü belli değil

-Hücrel immunitede özellikle süpresör T hücrelerinde defekt

-Atak sırasında IL-1 ve TNF α düşüktür ; bu sitokinlerin üretimi ataksız dönemde zaten artmış olmasından dolayı atak sırasında düşmesi hücrelerin iflası olabilir.

-AAA ile sınıf I ve sınıf II HLA antijenleri (MHC) arasında ilişki yok.

-Nötrofil fonksiyonları normal ; nötrofillerin metabolik burst cevabında ve yüksek sıcaklıkta lizozomal enzim cevabındaki artma diğer inflamatuvar hastalıklarda da bildirildiğinden inflamasyonun sonucunda gelişmiş olabilir(2).
-Monosit prokoagülan aktivitesinde artma ve fagositoz yeteğinde azalma

AAA'de ataklarda yüksek bulunan çözünür hücreler arası adezyon molekülü (s-ICAM-1) düzeylerinin ataklar arasında da yüksek seyrettiği gösterilmiştir. Periferik mononükleer hücreler ile endotelden salınan bu molekülün ve yine endotel kökenli F.VIII Rag düzeyinin ataklar arasında yüksek seyretmesi devam eden subklinik inflamatuvar yanıt yanında belki de vasküler inflamasyon ile açıklanabilir(8,13).

Dopamini noradrenaline dönüştüren dopamin beta hidroksilaz (DBH) enzimi uyarı sonrasında katekolaminlerle birlikte dolaşıma geçmektedir. AAA'li hastalarda ataksız dönemlerde plazma DBH aktivitesinin artması ve atakların metaraminol infüzyonu ile provoke edilmesi nedeniyle bu hastalarda katekolamin metabolizmasında bozukluk olduğu ortaya atılmıştır(14). Diğer çalışmalarda bu veriler desteklenmemesine (15) rağmen katekolaminlerin marginal havuzdaki nötrofilleri dolaşıma kaydırarak nötrofiliye neden oldukları bilinmektedir. Nötrofilik ortamda artan inflamatuvar mediatörlerin zaten düşük olan C5a/IL-8 aktivitesi ile nötralize edilemeyebileceği öne sürülmüştür (2).

2.2. KAPİLLEROSKOPI

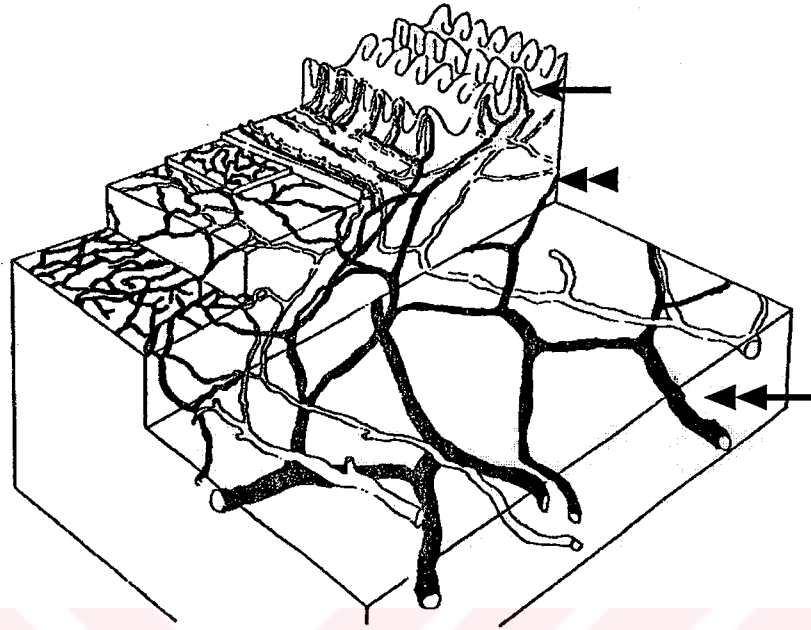
2.2.1. Derinin mikrovasküler yapısı

Derinin kan dolaşımı arteriyol, kapillerler ve venüllerden oluşan bir damar ağı ile sağlanır. Arteriyol ve venüller, birisi papiller dermiste diğeri dermal-subkütanöz bileşkede olmak üzere iki yatay pleksus oluştururlar. Papiller dermisteki pleksustan papillara uzanan kapillerler çıkarlar. Bu kapillerler epidermal yüzeyden 1-2 µm daha altta yer almaktadır. Üst yatay pleksustan çıkıp papillalara uzanan kapillerlere kapiller lup denir(16). Şekil I.

Derideki kan akımının %85'i yatay pleksuslara yöneliktir ve termoregülatuvar akım olarak işlev görür. Kalan %15 kadarı ise papiller kapillerlere ulaşır ve esas olarak besleyici akımdır. Bu nedenle kapilleroskopi incelenen bölgenin beslenmesi hakkında da bilgi vermektedir(17).

2.2.2 Kapilleroskopi Yöntemi

Epidermis normalde saydam olduğundan üzerine saydam bir yağ sürülerek düzgün bir yüzey oluşturulduğunda alttaki yapıların görülebilmesi mümkün olmaktadır. Bu yöntem ile yüzeysel kan damarlarının incelenmesi Lombard'ın 1912'deki çalışmasından beri uygulanmaktadır (6,18). Günümüzde araştırmalar için kantitatif morfolojik incelemeler yapan bilgisayar ve video destekli kapilleroskopi sistemleri geliştirilmesine rağmen klinik pratikte tanı ve takip amacıyla konvansiyonel mikroskoplar kullanılmaktadır.



Şekil 1. Derinin mikrovasküler yapısı

- ← Dermal papilla içinde kapiller loop,
- ←← Yüzeysel pleksus,
- ←←← Derin pleksus

Konvansiyonel kapilleroskopi amacıyla en sık stereo mikroskoplar kullanılmaktadır. 10-100x büyütme yapabilirler. Bu mikroskoplarda 12-14x ile yani küçük büyütme ile hem geniş bir saha incelenebilmekte hem de derinlik ayırt edilebilmektedir(18). Böylece tek tek kapillerlerin morfolojisine ait ayrıntılar izlenememekle birlikte tüm alanın genel bir değerlendirmesi yapılarak tırnak kıvrımındaki kapiller yatağın mikrovasküler paterni belirlenmektedir. Büyütme artınca saha küçülmekte ve anormal loopları karşılaştırmak için kullanılacak yeterli sayıda normal kapillerler gözlenememektedir(6,18). Büyük büyütme 30-70x ile yapılmakta ve tırnak kıvrımının her bölgesi ayrı ayrı incelenebilmektedir.

Bir çok deri bölgesinde kapilleroskopik inceleme yapılabilmesine rağmen tırnak kıvrımı en uygun bölge olarak kabul edilmektedir. Mikroskopa yerleştirilmesi kolaydır ve bu bölgedeki kapillerlerin çalışılan hastalıklarda patolojik oluşuma katıldığı gösterilmiştir (6). Tüm el parmaklarının tırnak kıvrımları bu amaçla incelenebilir. Ancak en fazla bilgi dördüncü parmak tırnak kıvrımının incelenmesinden elde edilmiştir(19).

Deriyi düzgün yüzeyli saydam hale getirmek ve yansımaları azaltmak için incelenecek bölgeye immersiyon yağı uygulanır. Uzun süre uygulama yerinde kalacak kadar visköz olduğundan en iyi sonuç grade B immersiyon yağı ile alınmaktadır(18). Derinin kornifiye tabakasının kalınlaştığı saydam olmayan olgularda kapillerler seçilemeyebilir(17,20,21) .

2.2.3. Mikroanjiyopatinin bulunduğu klinik durumlar

Konvansiyonel, dinamik veya kontrast maddelerin (boya, floresan) kullanıldığı kapilleroskopik çalışmalarda aşağıdaki hastalıklarda mikroanjiyopatiye bağlı olarak kapillerin morfoloji ve dağılımında anormallikler gösterilmiştir (17):

- Arteriyel tıkaçıcı hastalıklar
- Diabetes mellitus
- Kronik derin venöz yetmezlik
- Lenfödem
- Hematolojik hastalıklar
- Vazospastik hastalıklar
- Bağ dokusu hastalıkları

2.2.4. Tırnak dibi kıvrımı kapillerleri

Deride kapiller luplar yüzeye dik (90°) olarak yerleşmiştir ve sadece apikal uçları görülebilir. Genellikle her papillada 1-3 lup yer alır. Tırnak dibindeki deri kıvrımında ise luplar gittikçe artan şekilde deri yüzeyine paralel olmaya başlar ve en son sırada tüm uzunluğu ile tel saç tokası şeklinde izlenebilir hale gelir. Resim 1-2.

Kapiller luplar arteriyel ve venöz kol ile bunları birleştiren apikal kısımdan oluşmuştur. Çapları 6-20 mikron arasındadır. Arteriyel kolun çapı venöz kola göre daha incedir. Ölçülen kapiller çapları damar içindeki eritrosit kolonunun çaplarıdır, gerçekte kapillerlerin iç çapları eritrosit kolonununun 4-4.5 mikron daha geniştir (17). Normal populasyonun %5-6'sında kapillerler yanında subpapiller venöz pleksus da görülebilmektedir(6).

Tırnak kıvrımı kapillerlerinin morfolojisi ve dağılımı normal bireyler arasında belli oranda değişkenlik gösterir. Bireyin kendi parmakları arasında da farklılıklar izlenebilir (22). Örneğin işaret parmağındaki kapillerler 4.parmağa göre daha kısadır (6). Yine de sağlıklı bireylerin çoğunda tırnak kıvrımı kapillerlerinin organizasyonu ve konfigurasyonu normal patern denilen ortak bir yapı gösterir(22). Sağlıklı bireylerde cinsiyet ve yaşa bağlı farklılık saptanmamıştır(19). Tırnak kıvrımı kapillerlerinin morfolojik matürasyonu 10-11 yaşlarında tamamlanmakta ve erişkin formu almaktadır (23).

Bir parmağın tırnak kıvrımı kapillerlerinin morfolojik paterni yıllar boyunca pek değişmez. Normalde özellikle efferent (venöz) kolda hafif bir tortuosite (kıvrımlanma) izlenebilir Yaşlanma ile kapillerler hafifçe tortüoz ve dilate görünüm alabilirler (17). Tırnak kıvrımında görünür kapillerlerin sayısı mm'de 10-30 arasında değişmektedir (6,20).

Tırnak kıvrımı biyopsilerindeki bulgular ile kapilleroskopi bulgularının paralellik gösterdiği saptanmıştır (24). Kapilleroskopilerinde % 90'ın üzerinde skleroderma (SD) paterni saptanan skleroderma hastalarının biyopsilerinde %87.5 elektron mikroskopik ve %83 ışık mikroskopik mikroanjiyopati saptanmıştır (25).

2.2.5. Tırnak dibi kıvrımının kapilleroskopik incelenmesi

Bir çok hastalıkta gelişen patolojik oluşumlar kapillerlerin boyut, renk, şekil ve sayısını değiştirmekte, daha derindeki damarların görünürlüğünü arttırmakta, kapillerlerdeki akım özelliklerini etkilemekte ve mikrohemorajilere neden olmaktadır (6).

Kapiller mikroskopisi ile uzun süre büyük büyütme ile dar bir alandaki bir kaç kapillerin imajları incelenmiştir. Tek tek kapillerlerin bir çok parametresi ölçülerek ayrıntılı değerlendirmeler yapılmıştır. Aynı kişinin kapillerleri arasında bile farklılıklar bulunmasından dolayı bu yaklaşım ile subjektif ve abartılı sonuçlar alınmıştır (26).

Maricq , “wide-field mikroskopi” olarak adlandırdığı küçük büyütme ile panoramik yaklaşımı tanımlamış ve kullanıma sokmuştur (18,21). Bu yöntem ile genel mikrovasküler patern hakkında daha fazla ve yararlı bilgi edinilmiştir. Daha sonraki araştırmacılar tarafından da benzer yöntemler kullanılmıştır(26). Klinik pratikte de her bir lupun veya her bir parmağın kapilleroskopik görünümü hakkında yorum yapmaktansa bireyin kapilleroskopik paterni ile ilgili yorum yapmak daha kolaydır.

100 sağlıklı bireyde (5-58 yaş) yapılan bir çalışmada kapiller morfolojiler tek tek değerlendirilerek anormal luplar aranmıştır. % 78 olguda dallanma gösteren luplar, % 94 olguda çaprazlama, %64 olguda tortuosite, %25 olguda ekstrasvazyon ve % 19 olguda apikal dilatasyonlar tespit edilmiştir(27).

Kapillerlerin seri incelemelerinde kapillerler morfolojisinin bir aylık sürede bile değiştiği gösterilmiştir. Bazı kapillerlerde progresyon izlenirken bazılarında ise stabilizasyon izlenebilmektedir. Tedavi ile kapiller patolojisinde gerileme veya düzelmeler gözlenmiştir(6,28).

Kapilleroskopik değerlendirmede bulgular veya anormal paternler esas olarak aşağıdaki parametrelerle ifade edilmektedir:

- tırnak kıvrımı kapiller yatağının genel düzeni
- kapillerlerin sıklığı ve avasküler alanlar
- kapillerlerin konfigürasyonu veya şekli
- kapillerlerin genişlemeleri (dilatasyon)
- mikrohemorajiler

Tırnak kıvrımının anatomik olarak uygun olmaması, soyulma veya kronik travmalar ile bozulması veya derinin kornifiye tabakasının kalınlaşması kapiller yatağın incelenmesini imkansız hale getirebilir. Normalde tırnak kıvrımına dik olarak uzanan luplardan bazılarının bu düzenden sapmaları disorganizasyon olarak adlandırılır. Kapiller lupların disorganizasyonu anatomik veya patolojik nedenlere bağlı olabilir. Disorganize kapiller yatak değerlendirmede hatalara yol açabilir. Örneğin, tırnak kıvrımının yeterli olmadığı durumlarda katlanmak zorunda kalan luplar yanlış olarak tortuöz olarak yorumlanabilir (22). İncelenen parmağı sabitleştirmek için gereğinden fazla bastırmak normalde görünen bazı lupların kaybolmasına yol açabilir. Tırnak kıvrımının konveks yapısından dolayı luplara mikroskopik odaklama orta ve lateral zonlarda ayrı ayrı yapılmalıdır.

En distaldeki lupların sayısının mm'de 10 ile 30 arasında değişkenlik göstermesi kapillerler sıklığı incelemelerinin videomikroskopik imaj analizatörleri gibi bilgisayar yöntemleri ile yapılmasını gerektirmektedir. Belirgin derecede kapiller azalması veya avasküler alanlar konvansiyonel kapilleroskopi ile tespit edilebilmektedir. Distal kapiller dizisinde komşu alanlar ile karşılaştırıldığında 2 veya daha fazla kapiller genişliği kadar olan alanda damar izlenmemesi avasküler alan olarak değerlendirilmektedir (29). Ancak eritrosit akımı olmadığı veya tıkalı olduğunda da avasküler alan izlenebileceğinden avasküler alanların tespiti her zaman kapiller sıklığının iyi bir göstergesi değildir (19).

Kapiller luplar normalde saç tokası şeklindedir. Tortuosite, lup kollarının kıvrılması göstermesi ve/veya bükülmesidir. Resim 7. Lupların kollarının kendi çevresinde veya birbirlerin çevresinde (birden fazla) dolanmış yada katlanmış olarak görülmesi belirgin derecede tortuosite göstergesidir. "Meandering", veya çaprazlama (crossed) olarak da adlandırılmıştır (20,26). Resim 4. Sağlıklı bireylerde loopların % 5 kadarında tortuosite izlenebildiğinden tortuosite artışından söz etmek için oranın en azından %10'dan fazla olması gerektiği kabul edilmektedir (20,26). Tortuosite artmasından söz etmek için bireyin incelen parmakları arasında belirgin tortuosite farkı olmaması istenmektedir. Kıvrılmanın ileri derecede artması ve artık dallanmaların izlendiği yapıya "bushy" görünümü denilmektedir (19,30). Resim 9. Bushy gelişimi genellikle kapiller delesyonları sonrasında izlenmekte ve revaskülarizasyon bulgusu olarak kabul edilmektedir (28,31).

Kapiller genişlemeleri, kapillerler çaplarının normalden fazla olmasıdır. Kapiller çapları 4-10 kat artabilir (18). Ölçülen çaplar eritrosit kolonuna ait olduğundan doğru olmamakla birlikte dilatasyon veya ektazi olarak adlandırılmaktadır(6,20,26). Önceleri dilate kapillerlerin diğer kapillerlerin kaybını telafi etmek için genişlediği öne sürülmüştür (20). Ancak kapiller değişikliklerinin aylık olarak takip edildiği bir çalışmada kapillerlerin oblitere olmadan önceki dönemde genişledikleri ve obliterasyon sonrasında yerlerinde avasküler alan geliştiği gösterilmiştir. Yazarlara göre bu kapiller genişlemelerinin kapiller hasarı sonucu geliştiğini ortaya koymaktadır. Bazı dilate lupların stabil kalırken komşu lupların progresyon göstermesi bu hasarın mural olduğunun belirtisi olarak değerlendirilmiştir(28). Bağ dokusu hastalıklarında kapillerlerin hepsi aynı oranda genişleme göstermemektedir. Bu nedenle kapiller anormalliklerin değerlendirilmesinde kapiller çaplarının ortalaması yerine genişlemiş kapillerlerin varlığının gösterilmesi daha yararlıdır(19). Genişlemiş kapillerin avasküler bir alan içinde veya yanında yer alması patolojik açıdan daha anlamlıdır. Sikatris dokusu çevresinde görülmesi normal olan dilate damarlar skleroderma paterni ile karıştırılmamalıdır (26). Maricq, çevredeki normal luplar ile karşılaştırarak genişlemeleri belirgin dilate veya aşırı dilate olarak derecelendirmiştir (18). Diğerleri ise genişliği normalin 4 katı kadar olanları belirgin dilate ve 10 katı kadar olanları ise dev kapiller olarak adlandırmışlardır(29,26). Resim 8. Kapillerin bütün kısımlarının (afferent, apikal ve efferent) genel olarak genişlemesine megakapiller de denir. Tek bir dev lup bulunması bile klinik olarak anormal kabul edilmektedir(18). Lupların asimetric (arteryel veya venöz kolda) veya mikroanevrizma olarak adlandırılan lokalize genişlemeleri de mevcuttur (22).

Resim 6.

Megakapillerler sklerodermada % 100 , CREST sendromunda % 73, mikst bağ dokusu hastalığında %56 ve dermatomiyozitte % 86 olguda saptanmıştır(32). Akrosiyanozda da dev kapillerler izlenebilir ancak birlikte avasküler alanların bulunmaması ile kapilleroskopik olarak sklerodermadan ayırt edilebilmektedir(33).

Kapiller kanamalar lup çevresindeki ekstrevasyondur. Dağınık noktasal kanamalar olabileceği gibi küme kanama alanları da izlenebilir. Kapillerlerden devam eden kanama ile kutikula tabakasına ilerleyen eritrositlerin üç veya daha fazla mikrohemoraji dizisi oluşturması inci dizisi görünümü olarak adlandırılmaktadır (19). Kanama alanları kutikulaya doğru ilerlerken yüzeye yaklaştığından komşu kapillere göre daha iyi görünürler (6). Tırnak kıvrımında birkaç kapiller lup alanını kaplayan transvers bir kanama bulunması birden fazla kapillerde senkronize bir hasar epizodunun bulunduğu göstergesidir. Resim 5. Bu immün kompleks birikimi gibi endojen nedene bağlı olabileceği gibi soğuğa maruz kalma gibi eksojen bir nedene de bağlı olabilir (28). Özellikle SD'da ve diğer bağ dokusu hastalıklarında kanamalar sık olarak görülmekle birlikte sağlıklı bireylerde de travmaya bağlı lup kanamaları saptanabilmektedir. Ekstrevasyonlar muhtemelen damarlardaki eksternal (sağlıklı bireylerdeki) veya immünolojik kökenli internal (bağ dokusu hastalıklarındaki) endotel hasarından kaynaklanmaktadır. Sklerodermada özellikle ödematöz evrede kapiller geçirgenlik artmaktadır (19,26). Ekstrevasyonlar normal boyutlu kapillerlere göre dilate kapillerlerde daha sık görülmektedir (28).

Çıplak gözle tırnak kıvrımındaki kanamaların değerlendirildiği bir çalışmada skleroderma spektrumu hastalıklarda total noktasal hemoraji sayısı diğer bağ dokusu hastalıklarına ve deri hastalıklarına göre artmış olarak bulunmuştur (33).

Subungual splinter hemorajiler de bir tür kapiller ekstrevasyon olarak kabul edilebilir. Tırnağın orta ve distal 1/3 kısmındaki hemorajilerin daha çok travmatik, proksimal 1/3 kısmındakilerin ise sistemik (embolik) bir hastalığa bağlı olduğu düşünülmektedir (60).

Ekstrevasyonların bazı özellikleri patolojik veya travmatik ayrımında kullanılabilir:

	patolojik	travmatik
Kanama alanı (26)	genellikle çok sayıda	genellikle tek
Parmak sayısı (26)	genellikle çok sayıda	genellikle tek
Travma izi veya öyküsü	yok	var
Kıvrımdaki yerleşimi	orta zon	kenarlar
Proksimal lupların görünümü	anormal	normal
Proksimal luplara göre derinliği	aynı	farklı
Luplara göre pozisyonu	lup distalinde	lup üzeri hatta proksimalinde
Multipl ise derinlik ve yaşları	birbirinden farklı	birbiri ile aynı

2.2.6. Kapilleroskopik evrelendirmeler

Klinik ve kapilleroskopi arasındaki korelasyonu ortaya koymak için mikroanjyopatik tablonun derecesini gösteren sınıflandırmalar yapılmıştır (26). Maricq , SD paterni değişiklikleri için böyle bir sınıflama tanımlamıştır (21):

-
- I SD paterni yok
 - II Tırnak kıvrımına sınırlı belirgin dilate looplar
 - III Tırnak kıvrımına sınırlı aşırı dilate looplar
 - IV II'deki bulgular diğer parmak alanlarında da mevcut
 - V III'deki bulgular diğer parmak alanlarında da mevcut.
-

Benzeri bir sınıflama Vayssairat ve ark. tarafından da önerilmiştir(61). Lee ve ark., parmak başına ortalama avasküler alan sayısı ve ortalama dilate lup sayısını dikkate alan semikantitatif bir sınıflama bildirmişlerdir (29):

Devaskülarizasyon skalası

- 0 delesyon alanı yok
 - 1 bir veya iki sınırlı delesyon alanı
 - 2 ikiden fazla sınırlı delesyon alanı
 - 3 yaygın ve birleşen delesyon alanları
-

Mannarino ve ark. kapilleroskopi bulgularını loop sıklığı ve morfolojisine göre sınıflamışlardır (35):

- normal patern : normal sıklık (10-12/mm) , normal uzunluk (200-250 µm)
- borderline patern: normal sıklık, kısa kapillerler (< 150 mikron), hafif tortuosite
- anormal patern : disorganize, seyrek (<9/mm), dallanmalar, mikrohemorajiler
- skleroderma paterni : daha anormal luplar, seyrek (< 6/mm), avasküler alanlar, megakapillerler

Andrade ve ark. kapilleroskopik değerlendirmede mikropeteşiler, lup sıklığı, pleksus görünürlüğü, delesyon alanları, morfolojik anormallikler ve dominant morfolojik patern parametrelerini kullanmışlardır (26).

Sonuç olarak konvansiyonel kapilleroskopik incelemelerde bütün hastalıklara uygulanabilen, kapillerlerin tek tek veya parmaklar arasındaki varyasyonlarını dikkate alan objektif bir sınıflama veya derecelendirme yöntemi bulunmamaktadır. Kalitatif incelemelerde lup sıklığı ve lup uzunluğu gibi kantitatif değerlendirilmesi uygun parametreler yerine avasküler alanlar, ektravazasyonlar ile tortuöz ve dilate loopların tespitine dayanan değerlendirmeler yapılmalıdır.

Kapilleroskopik bulguların kantitatif morfolojik analizi için fotomakrografi (19,36) ve imaj analiz sistemleri (37), dinamik inceleme için videomikroskopi (30,35,38,39) ve floresan videomikroskopi sistemleri (40) geliştirilmiştir.

2.2.7. Romatolojik hastalıklarda kapilleroskopi bulguları (17)

Bir çok değişik hastalıkta saptanan tırnak kıvrımı kapillerlerine ait morfoloji değişiklikleri hastalıklara özgü değildir ve kantitatif ölçümleri yapılamamaktadır(6). Bununla beraber bazı hastalıklarda (skleroderma gibi) oldukça karakteristik değişiklikler saptanmıştır.

Romatoid artrit: En sık saptanan bulgu venöz pleksus görünürlüğünün artmasıdır. Çalışmalarda farklı sonuçlar olmasına rağmen belirgin bir lup anormallığı izlenmemiştir(6,20,21,40).

Skleroderma: Oldukça karakteristik kapilleroskopi bulguları vardır. Belirgin derecede lup dilatasyonu ve lup delesyonları izlenir. Kapiller organizasyonu bozulmuştur. Lup sıklığı azalmıştır. Bushy kapillerler ve ekstrasvasyonlar sıktır(20,21,41). SD'da avasküler alanlar ve neovaskülarizasyonlar hızlı progresyon gösterdiğinden "aktif" SD paterni, avasküler alanlar olmadan dev kapillerler ve kapiller hemanjiyomlar ise "yavaş" SD paterni olarak adlandırılmıştır (42).

Sistemik lupus eritematozus (SLE): SLE'ye özgü bir kapiller paterni gösterilememiştir. % 30 olgu normal, %30 olguda bazı nonspesifik değişiklikler kalan olgularda ise artmış tortuosite izlenmiştir (6). Şubkapiller pleksus görünürlüğünün artmış olması, dilate veya dev kapillerlerin izlenmesi, bushy oluşumu ve mikrohemorajilerin varlığı diğer kapilleroskopik bulgulardır.(6,20,21,30,41,43). Antikardiyolipin antikoru bulunan SLE'li olgularda kapilleroskopik bulguların bulunmayanlara göre daha sık (%54.5'e karşın %20.7) görüldüğü bildirilmiştir (44). Bu çalışmada kapilleroskopik bulgular veya antikardiyolipin antikoru ile Raynaud fenomeni arasında ilişki gösterilememiştir.

Dermatomyozit/polimiyozit (DM/PM): Skleroderma benzeri değişiklikler izlenir. Genişlemiş veya dev kapillerler, avasküler alanlar görülebilir. Bushy oluşumu daha sıktır ancak her olguda izlenmeyebilir(6,20,21,41). Bir çalışmada DM'de dilate luplar % 56, avasküler alanlar % 94 ve bushy formasyonu % 25 olguda izlenmiştir. PM için bu oranlar sırasıyla % 21,% 42 ve % 5 olarak bulunmuştur (31).

Mikst bağ dokusu hastalığı: %50 olguda skleroderma benzeri değişiklikler izlenir. % 50 olguda ise bazı nonspesifik değişiklikler saptanabilir (6). Bir çalışmada bushy görünümünün SD'dan daha sık görüldüğü bildirilmiştir (45).

Vaskülitler: 15 vaskülit olgusunun (klasik poliarteritis nodoza, Churg-Strauss sendromu, hipersensivite vaskülit, poliangitis ve dev hücreli arterit) değerlendirildiği çalışmada 11 olguda kapilleroskopik bulgu saptanmıştır. Genellikle vaskülitte özgü olmayan bu değişiklikler içinde en sık olarak saptanan mikrohemorajiler aktif olgularda daha fazla saptanmıştır (46). Behçet sendromu: Bir vaskülit olan Behçet sendromunda kapiller sıklığı açısından değişiklik saptanmamış ancak dilate kapillerler ve mikrohemorajiler izlenmiştir (47).

Raynaud fenomeni (RF) bulunan hastaların bir kısmında zaman içinde bağ dokusu hastalığı gelişmektedir(38,48). Kapiller morfolojileri incelenerek organik mikroanjiyopati saptanan RF hastalarında klinik ve laboratuvar bulguları negatif olsa bile bağ dokusu hastalığı gelişmesi riski mevcuttur (19,35,38,49). Bu hastalar "incomplete" veya undifferansiye bağ dokusu hastalığı olarak kabul edilmektedir (50).

Bağ dokusu hastalıklarında izlenen kapiller değişikliklerinin bazıları hastalığa özgü değildir, bazıları ise ancak hastaların küçük bir kısmında izlenebilir (21,41). Bu grup içinde hastaların % 90'ında karakteristik değişikliklerin bulunduğu tek hastalık

sklerodermadır. SD paterni değişikliklerinin kısmen diğer bazı bağ dokusu hastalıklarında da izlenmesi skleroderma spektrumu hastalıkları kavramını doğurmuştur. Bu spektrum içindeki hastalardan SD paternini gösterenlerde ileride skleroderma gelişme riski vardır. Bu hastalıklar içinde yer aldığından dolayı SD gelişme riski bulunan hastalıklar pre-skleroderma fazında Raynaud fenomeni, undifferansiye bağ dokusu hastalığı, mikst bağ dokusu hastalığı, klasik skleroderma ve skleroderma ile bazı ortak patogenetik faktörlere sahip olan dermatomyozit sayılabilir (6,36,51).

2.2.8. Organ tutulumu ile ilişkisi

Skleroderma: Kapilleroskopi bulguları ile organ tutulumu arasındaki ilişki konusundaki çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda (52,53) ilişki bulunmazken bazılarında (29) ise akciğer, kalp, renal tutulumu olanlarda daha belirgin tırnak kıvrımı kapiller değişiklikleri saptanmıştır. #

SLE'de restriktif akciğer hastalığı ve diffüzyon kapasitesinde azalma ile kapiller değişiklikler arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (43). Renal tutulumun kapilleroskopide anormallik bulunan olgularda daha az olduğu bildirilmiştir (29).

DM ve PM: Kapilleroskopik değişiklikler ile Raynaud fenomeni, artrit ve akciğer tutulumu arasında ilişki gösterilmiştir(31).

2.3. RAYNAUD FENOMENİ

Raynaud fenomeni (RF), parmakların soğukta kalması ve sonrasında ısınması ile oluşan vazospastik iskemiye bağlı sırasıyla beyazlaşma, morarma ve kırmızılaşma şeklinde olan renk değişiklikleridir. Epizodik ve genellikle sınırları iyi belirlenebilen renk değişiklikleri primer olarak el veya ayak parmaklarına lokalizedir. Beyazlaşma iskemik fazdaki vazospazm sonucudur. İskemi sürdükçe arteriyol, kapiller ve venüllerde dilatasyon gelişir. Bu damarlardaki kanın deoksijenizene olması ile siyanoz gözlenir. Her iki fazda da parmaklarda üşüme, uyuşma ve paresteziler hissedilir. Yeniden ısınma ile spazm çözüldünce dilate damarlardaki hiperemi parmaklarda kırmızı reнге neden olur. Bu fazda parmaklarda sıcaklık ve bazen zonklama hissedilebilir. Daha sonra parmakların rengi giderek normale döner. Bu trifazik renk değişiklikleri RF'için tipik olmasına rağmen bazı hastalarda solukluk ve siyanoz bazılarında ise sadece siyanoz izlenebilir.

RF tanısı anamnezdeki kriterlere bağlıdır. Muayene sırasında gözlenmemesi hatta hastanın ellerini buzlu suya yerleştirmekle bile atak oluşmaması RF'yi ekarte ettirmez.

Diğer hastalıklar ile ilişkisi veya RF'ye neden olduğu bilinen faktörlerin gösterilemediği olgular primer RF olarak adlandırılır (54). Sekonder RF'li olgular semptom başlangıç yaşının daha erken veya şiddetinin daha fazla olması ile ve antinükleer antikolar veya kapilleroskopi ile primer olanlardan ayrılabilir (55,56).

El ve ayakların soğuk olması genel olarak toplumda sık raslanan bir yakınmadır. Ancak RF sadece epizodik ve iyi sınırlı siyanozu bulunan olgularda düşünölmelidir. RF tanısı için önerilen standart sorgu listeleri ve renk kartlarının duyarlılığının ve tekrarlanabilirliğinin basit klinik ifadeler ve muayeneler ile karşılaştırıldığında düşük

olduğu gözlenmiştir. Genelde soğuğa maruz kalındığında tekrarlanan bifazik veya pareteziler ile birlikte olursa ünifazik renk değişikliği epizodlarının bulunması RF olarak kabul edilmektedir. RF için henüz altın standart kabul edilen bir laboratuvar yöntemi yoktur. Mevcut yöntemlerde vazospastik yanıtların oldukça değişken, tekrarlanması zor ve bir çok bedensel ve çevresel faktörlerden etkilendiği izlenmektedir (54).

RF'nin gerçek prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Ancak kadınlarda, gençlerde ve aile bireylerinde RF bulunanlarda daha yaygın olduğu düşünölmektedir (55,56). Bir genel populasyon çalışmasında kadınlarda %4.9-20.1, erkeklerde ise %3.8-13.5 arasında bulunmuştur (57). Yapılan prevalans çalışmalarındaki veriler bir çok faktöre göre değişmekle birlikte değişik etnik gruplarda RF'nin % 3-4 gibi benzer oranlarda olduğu kabul edilmektedir (54).

#

İÜ Cerrahpaşa Tıp Faköltesi'nde 1520 erişkin dahili poliklinik hastası (kadın %64.8, erkek %35.2) üzerinde yapılan prevalans çalışmasında 98 RF (%6.4) saptanmıştır. Sorgulama ve gerektiğinde renk kartlarının kullanıldığı bu çalışmada en yüksek prevalans 14-20 yaş grubundaki kadın hastalarda bulunmuştur (%20.6). Bu çalışmaya hastalıklı kontrol olarak alınan hasta gruplarının hasta sayıları ve RF prevalansı sırasıyla romatoid artritte(n=112) %19.96, SLE'de(n=41) %39.02 ve sklerodermada (n=14) %100 olarak bildirilmiştir(58).

3.HASTALAR VE YÖNTEM

3.1.Hastalar ve Kontroller:

AAA'li hasta grubu Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde takip edilen kayıtlı hastalardan 12 yaşından büyük olanlardan rastgele olarak seçildi. Telefon ile davet edilen AAA'li hastalar sağlıklı kontrol olguları ile karışık olarak incelemeye alındı. Raynaud fenomeni bulunan olguların doğru değerlendirilebilmesi için çalışma yaz aylarında uygulandı (Nisan-Ağustos 1997).

Sağlıklı kontrol grubu rastgele seçilen 37 kişiden oluşturuldu. Sekonder Raynaud nedeni olabilecek işlerde çalışanlar ve AAA'li hasta yakınları çalışmaya alınmadı. Çalışma sırasında teşhis edilen Raynaud fenomeni olguları çalışma dışı bırakılmadı. Hastalıklı kontrol grubu olarak Romatoloji polikliniğince takip edilen skleroderma ve sistemik lupus eritematozis olguları ardışık olarak çalışmaya alındı.

Tüm gruplardaki olguların Raynaud fenomeni (RF) yönünden sorgulamaları yapıldı. El veya ayak parmaklarına lokalize soğukta ortaya çıkan bifazik veya parestezi ile birlikte ünifazik renk değişiklikleri RF olarak kabul edildi. RF AAA'li olguların 10'unda (%14.9) pozitif bulundu. Olguların dokuzunu oluşturan kadın hastalarda bu oran %23 olarak saptandı.

3.2. Tırnak kıvrımı mikroskopisi tekniği:

Kapilleroskopi için Nikon stereoskopik zum mikroskopu SMZ-2T kullanıldı. Bu mikroskobun 10x oküleri ve 1x~6.3x objektifi ayarlanarak 10x~63x büyütme yapılabilmektedir. Mikroskoba monte edilmiş Nikon Microflex AFX-DX otomatik fotoğraf makinesi ile fotoğraflar çekildi. Kodak Ultra 400 ASA film kullanıldı.

Bütün incelemeler ortam ısısı 22-25°C olan bir odada ve olguların 20-30 dk. kadar dinlenmesinden sonra yapıldı. Parmağın tırnak kıvrımı bölgesi ve diğer kısımları inspeksiyon ile değerlendirildi. Travmatik lezyonu veya deri infeksiyonu bulunan olgular çalışma dışı bırakıldı.

Deri saydamlığını sağlamak ve yansımaları azaltmak için tırnak kıvrımları ve çevresine immersiyon yağı damlatıldı. Oturur pozisyonda eller sırayla kalp seviyesindeki mikroskop tablasına yerleştirildi. Tırnak kıvrımı bölgesindeki deri kalın ve saydam olmayan olgular değerlendirmeye alınmadı.

Kapilleroskopide daha önce tarif edildiği şekilde (18,20,21,41,53) her iki elin 2-5 inci parmaklarının tırnak kıvrımı alanları incelendi. İncelemede önce küçük büyütme (10-20x) ile kapillerlerin genel görünümü (dominant paterni) daha sonra büyük büyütme (50-60x) ile özellikle anormal alanlar tek tek odaklanarak kapillerler değerlendirildi. Tırnak kıvrımının konveksitesinden dolayı tırnağın orta ve kenar alanlarında ayrı ayrı odaklama yapıldı. Kapiller yatağın veya tek tek loopların ölçümleri yapılmadı.

Bütün incelemeler aynı gözlemci (AD) tarafından yapıldı. İnceleme olgunun hasta veya kontrol olduğunu bilinmeden olgular karışık ve kör olarak yapıldı. İnceleme sırasında hastaların tanınmasını engellemek için örtü kullanıldı. Olguların grupları konusunda kör olmayan ikinci gözlemci (MM)'de mikroskopik incelemelere katıldı.

SD ve bazı SLE olgularının parmaklarından tanınabileceği nedeniyle hastalıklı kontrol olguları kör olarak değerlendirilmedi.

Kapilleroskopi bulguları inceleme sırasında kaydedildi. Anormal olguların en belirgin değişiklik bulunan parmağı ve normal olguların 4. parmağının fotoğrafı çekildi (53). Çekilen fotoğraflar kör analiz için kodlandı. Fotoğraflar (PSS ve SLE olguları dahil) daha sonra (MM) tarafından olguların tanıları bilinmeden değerlendirildi. Kapiller değişikliklerin değerlendirilmesi ve skorlanmasında Tablo I'deki kriterler kullanıldı . Total skoru 3 veya daha büyük olan olgular anormal kabul edildi.

Tablo III. Kapiller değişikliklerin değerlendirilmesi

A. Avasküler alanlar (yanyana ikiden fazla kapiller lup genişliğindeki alanda kapillerler izlenmemesi)

0. Yok

2. Var

B. Tortuosite

0. normal* % 10'dan az lupta kıvrımlanma

1. hafif artma* % 10'dan fazla, fokal meandering(çaprazlama)

2. belirgin artma yaygın meandering, bushy kapillerler

C. Dilatasyon

0. yok

1. fokal artma veya apikal dilatasyon

2. yaygın artma veya üniform genişleme (megakapillerler)

D. Ekstravazasyon

0. Yok veya travmatik

1. Fokal küme mikrokanamalar , yaygın noktasal mikrokanamalar

2. Yaygın mikrokanamalar genellikle küme (inci dizisi şeklinde)

* Tortuosite için kapiller değişikliğinin en az iki parmakta bulunması anormal olarak değerlendirildi.

Tüm gruplardan 82 olgunun fotoğrafları tanılarını bilmeyen gözlemci (MM) tarafından değerlendirilerek skorlandı. Bu olguların direkt kapilleroskopik sonuçları ile fotoğraf değerlendirmesi sonuçları karşılaştırıldı.

21 AAA'li olguda değişik zamanlarda (en az bir ay ara ile) iki kapilleroskopik inceleme kör olarak yapılarak sonuçların tekrarlanabilirliği değerlendirildi.

3.3. İstatiksel analiz

SPSS Standart Version Release 6.1 (1994) ortamında gruplar arasındaki karşılaştırmada ki-kare ve eş grupları karşılaştırmada ise Wilcoxon işaret (Wilcoxon Matched-Pairs Signed-Ranks) testleri kullanıldı. Ayrıca hasta özelliklerinin sonuçlara etkisini araştırmak amacıyla lojistik regresyon analizi uygulandı.

4.SONUÇLAR

Grupların yaş, cinsiyet dağılımları ve RF sorgulaması sonuçları Tablo II'de gösterilmiştir.

Tablo II . İncelenen olguların özellikleri:

Gruplar	n	yaş(yıl)	cinsiyet (K:E)	Raynaud fenomeni
AAA	67	26.19± 8.74	39:28	10 (%14.9)
Sağlıklı Kontrol	37	31.03± 8.96	21:16	2 (%5.4)
SD	8	38.75± 10.95	8:0	8 (%100)
SLE	19	33.10± 11.01	19:0	9 (%47.4)

AAA'li olguların hepsi kolşisin (1.2 - 2.4 mg/gün) tedavisi altında idi. Hastaların dördünde amiloidoz veya proteinüri saptanmıştı. 8 AAA'li hasta ve 1 sağlıklı kontrolde tırnak kıvrımı uygun olmadığından istatistiksel analiz dışında bırakıldı. Tablo III.

Tablo III. AAA'li hastaların özellikleri

Hastalık süresi ve dağılımı (yıl)	: 13.75 ± 8.32* (2-37)
Tanı öncesi ilaçsız süre ve dağılımı (yıl)	: 8.30 ± 6.97* (0-30)
Son altı ay içinde ataklı olgu sayısı	: 34 (% 50.7)
Amiloidoz veya proteinürili olgu sayısı	: 4
Tırnak kıvrımı uygun olmayan olgu sayısı	: 8
Splinter hemoraji saptanan olgu sayısı	: 1

* Değerler ortalama ± SS olarak verilmiştir.

Hiçbir AAA'li hasta ve sağlıklı kontrol olgusunda avasküler alan görülmediğinden bu parametre skorlamaya dahil edilmedi.

Sağlıklı kontrollerde en sık kapiller değişiklik olarak mikrohemorajiler saptandı. Bu grupta hiç dilate kapiller izlenmedi. 3 olgudaki tortuosite artışı hafif derecede değerlendirilirken belirgin dereceli anormallik sadece mikrohemorajide gözlemlendi.

AAA'li hastalarda da en sık olarak tortuosite artışı (%28.8) ve mikrohemorajiler (%23.8) saptandı. Belirgin dereceli tortuosite artışı ve dilatasyon birer olguda izlenirken, belirgin dereceli ekstrasvazyon 6 olguda gözlemlendi.

En belirgin anormallikler SD grubunda saptandı. Bütün olgularda belirgin dereceli dilatasyon ve avasküler alanlar izlendi. SLE'li olgularda tortuosite artışı, dilatasyon ve mikrohemorajiler sık görülmelerine rağmen belirgin dereceli anormallik hiç bir olguda izlenmedi. Tablo IV ve V.

Tablo IV. Gruplarda anormal bulunan parametrelerin dağılımı

parametre	AAA (59)		S. Kontrol (36)		Skleroderma (8)		SLE (19)	
	1	2	1	2	1	2	1	2
tortuosite	16(27.1)*	1(1.7)	3(8.3)	0	5(62.5)	2(25.0)	9(47.4)	0
dilatasyon	8(13.6)	1(1.7)	0	0	0	8(100)	5(26.3)	0
mikrohemoraji	8(13.6)	6(10.2)	9(25.0)	2(5.6)	1(12.5)	6(75.0)	9(47.4)	0

*Parantez içindeki sayılar yüzde olarak verilmiştir.

Anormal skor kabul edilen total(≥ 3) skoru AAA grubunda 6, SD grubunda 8 ve SLE grubunda 2 olguda saptandı.

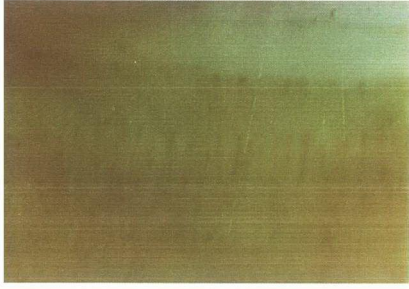
Tablo V. Grupların total skor değerlerine göre dağılımı

Skor değerleri	AAA(59)	S.Kontrol (36)	Skleroderma (8)	SLE (19)
total (≥ 2)	12(20.4)*	3(8.3)	8(100)	7(36.8)
total (≥ 3)	6(10.2)	0	8(100)	2(10.5)
total (≥ 4)	3(5.1)	0	8(100)	0
total (≥ 5)	0	0	5(72.5)	0

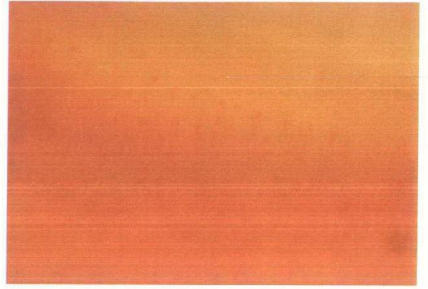
*Parantez içindeki sayılar yüzde olarak verilmiştir.

Tüm grupların direkt mikroskopik değerlendirmelerinin karşılaştırıldığı ki-kare analizinde gruplar bütün parametrelerde (tortuosite, dilatasyon, mikrohemoraji, total(≥ 3) ve total) birbirlerinden anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0.00001$). En fazla anormal olan SD grubu çıkarıldıktan sonra yapılan (Sağlıklı kontrol, AAA ve SLE) analizde tortuosite, mikrohemoraji anlamlı olarak farklı bulundu (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.02$ ve $p=0.03$). Üç hastalık grubunun karşılaştırılmasında gruplar bütün parametrelerde anlamlı olarak farklı bulundu (total(≥ 3) için $p < 0.00000$)

AAA'li hastaların sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmasında dilatasyon ve total(≥ 3) parametreleri hafif anlamlı bulundu (herikisi için $p < 0.05$). Tortuosite, mikrohemoraji ve total skor yönünden fark bulunmadı. AAA'li hastalar ile SLE hastaları karşılaştırılmasında mikrohemoraji hariç bütün parametreler benzer bulundu. (total(≥ 3) için $p > 0.05$, mikrohemoraji için $p < 0.003$).



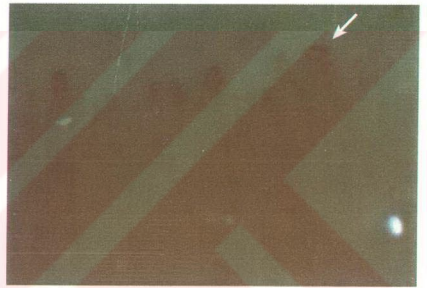
Resim 1. 23 ♂ Sağlıklı kontrol - Normal



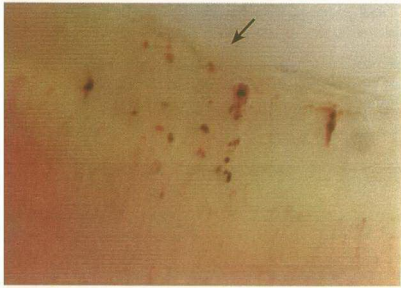
Resim 2. 42 ♀ FMF - Normal



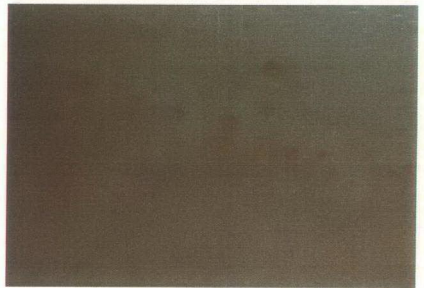
Resim 3. 30 ♀ FMF - Skor: 4
— ortuosite artışı, ← Apikal dilatasyon



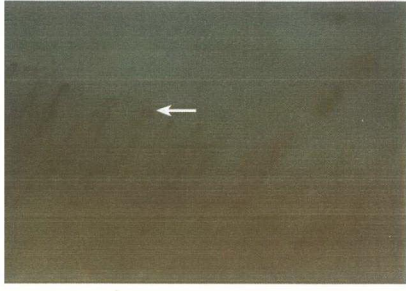
Resim 4. 28 ♀ FMF - Skor: 2
← Tortuosite artışı, meandering



Resim 5. 19 ♂ FMF - Skor: 2
— Yoğun inci dizisi kanama

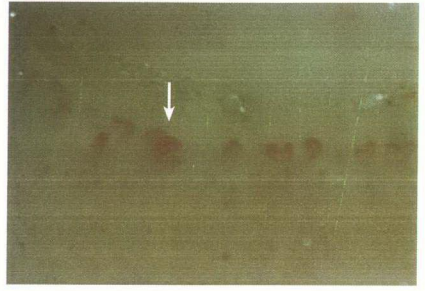


Resim 5. 25 ♀ FMF - Skor: 3
Apikal dilatasyonlar, mikrohemoraji



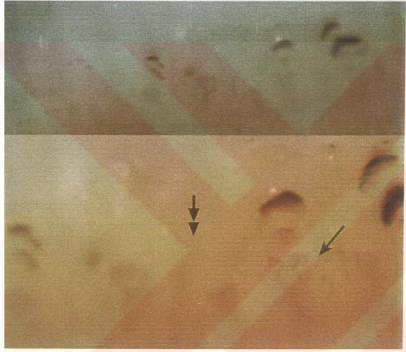
Resim 7. 24 ♀ FMF - Skor: 3

← Tortuosite artışı, meandering yok.



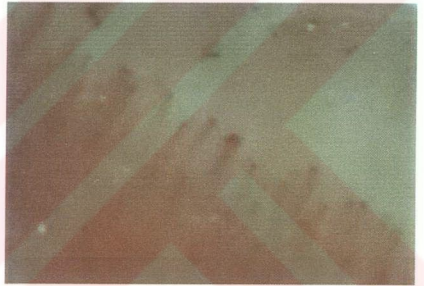
Resim 8. 38 ♀ PSS - Skor: 5

← Dev kapillerler, avasküler alanlar



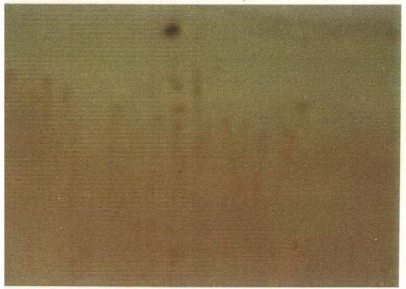
Resim 9. 47 ♀ PSS - Skor: 6

← Bushy kapillerler, ←← Avasküler alan



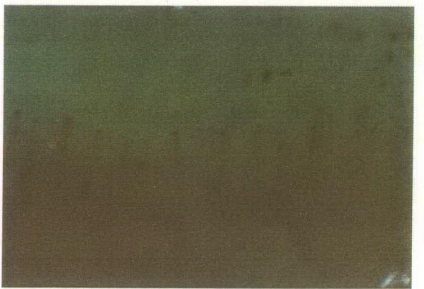
Resim 10. 35 ♀ SLE - Skor: 2

Hafif dilate ve tortuöz kapillerler



Resim 11. 38 ♀ SLE - Skor: 2

ci dizisi kanama



Resim 12. 21 ♀ SLE - Skor: 1

Yaygın mikrohemorajiler

Tablo VI. Total skoru (≥ 3) olan AAA hastalarının özellikleri:

	hastalık/ilaçsız süre(yıl)	6 ay içinde atak	RF	amiloidoz proteinüri	aile öyküsü	skor total(T/D/M)*
1. 30 K	20/18	+	-	-	+	4(1/1/2)
2. 20 K	5/3	+	-	-	+	4(1/1/2)
3. 24 K	7/2	-	-	-	+	3(1/0/2)
4. 23 K	20/8	-	+	-	+	3(0/2/1)
5. 18 K	9/7	+	+	-	+	4(2/2/1)
6. 25 K	5/5	+	+	-	+	3(0/1/2)

*Skorlar total(tortuosite/dilatasyon/mikrohemorajiler) olarak verilmiştir.

Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, ilaçsız geçen süre, amiloidoz veya proteinüri, son 6 ay içinde atak varlığı ve Raynaud fenomeninin değerlendirildiği lojistik regresyon analizinde Raynaud fenomeni ve cinsiyet anlamlı olarak ilişkili bulundu (sırasıyla $p=0.006$ ve $p=0.0235$).

Kapilleroskopik değişiklik (ve RF bulunan) iki AAA hastası kardeşiler ve AAA ile birlikte SD olduğu saptanan olgunun torunu AAA'li hastada da kapilleroskopik bulgular saptandı.

Direkt kapilleroskopik inceleme ile fotoğraf analizinin karşılaştırılması
Tüm gruplardan 82 olgunun direkt mikroskopik değerlendirme sonuçları ile daha sonra yapılan fotoğraf değerlendirmesinin sonuçları karşılaştırıldı. Wilcoxon işaret testi ile yapılan istatistiksel incelemede sadece total parametre anlamlı olarak farklı bulundu (2-kuyruklu $p=0.030$). Tortuosite, dilatasyon, mikrohemoraji ve total(≥ 3) parametrelerinde ise anlamlı farklılık saptanmadı.

Kapilleroskopik değerlendirilmenin tekrarı
21 AAA'li olguda farklı dönemlerde (> bir ay ara ile) uygulanan iki kapilleroskopik incelemenin direkt sonuçları karşılaştırıldı. Karşılaştırmada tortuosite, dilatasyon, mikrohemoraji, total skor ve total (≥ 3) parametreleri dikkate alındı. Wilcoxon işaret testi ile yapılan istatistiksel incelemede anlamlı farklılık saptanmadı. En fazla farklılık mikrohemorajide görüldü.

Tüm gruplar içinde AAA'li grupta 1 (%1.5) ve SLE'li grupta 1 (%5.3) olmak üzere toplam iki splinter hemoraji olgusu saptandı.

5. TARTIŞMA

AAA, ateş ile birlikte bir veya birkaç organda ağrı atakları ile seyreden genetik bir hastalıktır. Klinik tablo peritonit, plörezi, artrit ve deri lezyonları ile karakterizedir. Daha çok doğu Akdeniz havzasında yaşayanlara özgü olup genetik ve etnik sınırlılık göstermektedir. AAA'den sorumlu genin (MEFV) 16 kromozomda 250-kb'lik bir intervalde yer aldığı öne sürülmektedir. Ancak bugün için AAA'deki genetik defekt ve onun ortaya çıkmasına neden olan mekanizmalar bilinmemektedir (5). Tanı esas olarak coğrafi veya etnik olarak sık görülen bölgeden olan olgularda hastalığın şüphelenilmesine ve diğer inflamatuvar durumların ekarte edilmesine dayanmaktadır.

AAA bir çok sistemi tutması ve bazı immunolojik laboratuvar bozuklukları göstermesi nedeniyle uzun yıllar otoimmün etiyojisi ile açıklanmaya çalışılmıştır. Ancak otoantikorların veya tutulan organlarda immün kompleks birikiminin gösterilememesi, MHC haplotipi ile ilişkisinin olmaması, deneysel olarak oluşturulamaması, steroid ve diğer immünosüpresif tedavilere cevap vermemesi, otoimmün hastalıklarda etkisiz olduğu bilinen kolşisine cevap vermesi gibi nedenlerle bugün otoimmün veya "immune-mediated" hastalık olmadığı düşünülmektedir. Etiyojisi henüz bilinmemektedir. İmmunolojik laboratuvar anormalliklerin inflamatuvar cevabın göstergesi olan bir epifenomen olduğu öne sürülmektedir(5)

Bağ dokusu hastalıklarında RF genel popülasyona göre oldukça sık görülmektedir. Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi özellikle RF bulunan hastalarda mikrovasküler yatağın invivo değerlendirilmesini sağlamaktadır. RF'ni bulunan olguları primer veya sekonder olarak ayırırda otoantikorların varlığı ve kapilleroskopik anormallikler önemli ipuçları vermektedir (54). Etiyojide otoimmünite olasılığı bulunmasına rağmen şimdiye kadarki klinik serilerde AAA'li hastalardaki RF sıklığına ait veriler bulunamadı (52). Yine AAA'li hastalarda yapılmış kapilleroskopik bir çalışma saptanamadı.

Romatoloji polikliniğimizde takip edilen 544 AAA olgusu bulunmaktadır. Takiplerimiz sırasında 54 yaşındaki bayan bir AAA hastasında skleroderma bulguları tespit edildi.. Yaklaşık 35 yıldır tipik AAA atakları bulunan ve 2 yıl önce tanı koyularak kolşisin tedavisi başlanan bu hastanın torununda da AAA mevcuttu. Sorgulamada 15 yıldır Raynaud yakınmaları olduğunu saptandı. Bu olgu çalışma dışı bırakıldı.

Etiyojisi bugün için bilinmeyen AAA'de vaskülit olasılığını düşündüren bulguların, "immune-mediated" olasılığını düşündüren laboratuvar anormalliklerin bildirilmesine ve semptomsuz dönemlerde de subklinik inflamasyonun devam ettiğine dair verilerin saptanmasından hareketle AAA'li hastalarda tırnak dibi kapillerlerinin kör olarak incelenerek olası değişikliklerin ortaya koyulması amaçlandı. SD spektrumu hastalıklar sıklıkla kapilleroskopik bulgu oluşturduğundan saptanan AAA ve SD birlikteliğinin de değerlendirilmesi öngörüldü. Bildiğimiz kadarıyla ülkemizde yapılmış herhangi bir kapilleroskopi çalışması bulunmamaktadır.

AAA ve sağlıklı kontrol grupları kadın erkek oranı yönünden benzerdi (sırasıyla %58.2 ve 56.8). SD ve SLE'li grupların zorunlu olarak kadınlardan oluşması bu

grupların farklılığını arttırarak sonucu olumlu yönde saptırmaktadır. İstatistiksel anlamlılık olmasa bile AAA'li grubun yaş ortalamasının daha genç olması bu grupta travmatik ektravazasyonların daha fazla bulunmasının nedeni olabilir. Aynı şekilde uzun süredir Raynaud fenomeni bulunan SD ve SLE'li olguların ellerini daha fazla sakınmaları ve mikrohemorajilerin daha az olasılıkla travmatik olması beklenmelidir.

Sağlıklı kontrol grubunda RF sıklığının %5.4 bulunması daha önceki çalışmalar ile uyumludur(57). Cerrahpaşa Hastanesi dahili hasta popülasyonunda RF sıklığı %6.4 bulunmuştur(58). Bu çalışmada en yüksek oran olan % 20.6 14-20 yaş grubu kadınlarda saptanmıştır. Bu oran AAA'li kadın olgulardaki değere (%23) benzerlik göstermektedir. O nedenle AAA'li grupta RF sıklığının artmış olduğunu söylemek zordur. AAA'in farklı etnik gruplarda klinik heterojenite göstermesinden dolayı bu konuda değişik etnik gruplarda çalışmalar gerekmektedir.

Cerrahpaşa RF çalışmasında kontrol grubu olarak kullanılan SD ve SLE'li hastalardaki RF sıklığı (sırasıyla %100 ve % 39.02) bizim bu gruplardaki bulgularımıza benzerlik göstermektedir (%100 ve % 47.4). SLE'de RF görülme oranının 8 büyük hasta serisinde kümülatif olarak % 10-44 arasında olduğu bildirilmiştir (59). Sklerodermada RF sıklığının %100'e yakın olduğu bilinmektedir(54).

Sağlıklı kontrol grubunda tortuosite artışı (%8.3) ve mikrohemorajinin (%25) saptanmış olması kapiller yataktaki bu tür anormalliklerin ihtiyatla değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir. Bu oranlar luplarda %10'a kadar olan tortuositenin ve travmatik görünümdeki mikrohemorajilerin normal kabul edilmesine rağmen saptanmıştır.

1995'de sadece sağlıklı bireylerin incelendiği bir çalışmada % 94 çaprazlama, % 64 tortuöz luplar, %25 ektravazasyon, % 19 apikal dilatasyon tespit edilmiştir (27). Tek tek lupların değerlendirildiği bu tip çalışmalarda sonuçların abartılı bulunması kaçınılmazdır. Ayrıca bu çalışma 5 yaşın üstünde yapıldığından tırnak kıvrımı kapillerlerinin erişkin forma eriştiği (23) 10-11 yaş öncesi bireyleri de kapsamaktadır. Bizim çalışmamız 12 yaşından büyük olgularda yapıldı ve kapiller değişikliklerinin (dilatasyon hariç) birden fazla parmakta bulunmasına dikkat edilerek patern belirlenmeye çalışıldı. Skorlama yapılarak hafif dereceli değişikliklerin (özellikle tortuosite ve mikrohemorajiler) sonuca etki etmesi önlenmeye çalışıldı.

SLE'li grupta % 26.3 olgunun kapilleroskopisinin normal bulunması, % 47.4 olguda hafif tortuosite artışı ve %47.4 olguda ektravazasyon saptanması öteki çalışmalar ile uyumludur (11,26). Skoru total(≥ 3) olan olguların oranı (%10.5) RF sıklığı (%47.4)'na göre düşük bulunmasına rağmen tortuosite ve ektravazasyon oranları RF oranına benzer bulunmuştur. Buna göre SLE'deki RF'nin sekonder olduğunu göstermede kapilleroskopinin yararlı olduğu söylenebilir.

Skleroderma grubundaki kapilleroskopik bulgular da önceki çalışmalar ile uyumludur (6,18,21). 8 olgunun hepsi anormal bulunmakla birlikte 5'inde (% 62.5) total skor "skleroderma paterni" olarak kabul edebileceğimiz değerlerde (5 veya 6) bulunmuştur. 3 AAA olgusu (%5.1) ile 3 skleroderma olgusunun (%37.5) aynı total değerini alması

skorlamadan avasküler alan parametresinin çıkarılması ile AAA lehine oluşan sapma ile açıklanabilir.

Çalışmamızda AAA'li hastalarda dilatasyon ve total(≥ 3) skoru sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak farklı bulundu ($p < 0.05$). Tortuosite ve ekstrasvazasyon açısından farklılık saptanmadı. Bu durum travmatik mikrohemorajilerin tam ekarte edilememesi ve tortuositenin relatif değerlendirilmesi ile açıklanabilir. Belirgin değişiklikler açısından bakıldığında ise AAA'da daha fazla değişiklik görülmektedir (2 belirgin tortuosite ve 6 belirgin hemoraji). Sağlıklı kontrollerde dilatasyon izlenmemesi bu parametrenin daha objektif veya patolojik olduğunu göstermektedir.

SLE'li olgulardaki kapiller değişiklikleri AAA'li olgulara göre daha sık ancak daha hafif gibi görülmektedir. Bu durum nedeniyle total(≥ 3) değerlendirmesinde istatistiksel farklılık bulunmamaktadır ($p > 0.05$). SLE'li hastalarda hiç saptanmayan total(≥ 4) 'ün AAA'li 3 olguda bulunması da bunu desteklemektedir.

Tek tek kapiller değişiklikler yerine patern değerlendirmesi olarak da kabul edilebilecek olan total(≥ 3) skoru göz önüne alındığında AAA'in sağlıklı kontrollerden farklı olduğu ($p < 0.05$) ve SLE'ye benzediği görülmektedir ($p < 0.05$). Özgül bir kapilleroskopi bulgusu olmayan ve %30 oranında normal olarak saptanan SLE ile AAA'in benzer oranlarda değişiklikler göstermesi ihtiyatla değerlendirmelidir. Herhangi bir başka inflamatuvar hastalıkta da benzer sonuçlar elde edilebileceği beklenmelidir. Ancak yine de AAA'nın SLE gibi otoimmün bir hastalığa benzerlik göstermesi ilginçtir. Kapiller bulgusu en zengin hastalık olan SD belirgin şekilde diğer gruplardan ayrılmaktadır.

Total skoru (≥ 3) olan 6 AAA olgusunun yarısında RF bulunması anlamlıdır. Bu durum lojistik regresyon analizinde AAA bulguları ile RF ve kadın cinsiyeti arasında ilişki bulunması ile ortaya koyulmuştur.

21 AAA'li olguda değişik zamanlarda yapılan iki kapilleroskopik inceleme arasında istatistiksel fark bulunmaması kapilleroskopik değerlendirmenin tekrarlanabilir ve objektif özellik taşıdığını göstermektedir.

Tüm gruplardan 82 olgunun direkt kapilleroskopi ve fotoğraf inceleme sonuçlarının benzer bulunması önemli bir gözlemciler arası değişkenliğin olmadığını ve hastaların fotoğraflar ile takip edilebileceğini göstermektedir. "Wide-field" kapilleroskopik diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır(19,28,43,51).

RF organik mikroanjyopatiler veya vazospastik hastalıklar ile birlikte bulunabilmektedir. AAA hastalığında saptanan bazı immünolojik bulgular, kriyofibrinojen ve katekolamin metabolizması bozuklukları hastalığın patogenezinde rol alması bile RF nedeni olabilirler. Vaskülitlerde kapiller morfoloji değişiklikleri ve daha çok mikrohemorajilerin gösterilmiş olması, AAA'nın olası vaskülit komponenti ile kapilleroskopik bulgularının açıklanabileceğini göstermektedir.

Kapilleroskopik değişiklik (ve RF bulunan) iki AAA hastasının kardeş olması ve AAA ile birlikte SD olduğu saptanan olgunun torunu AAA'li hastada da kapilleroskopik bulgular saptanması kapiller dismorfolojilerin de genetik komponenti olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, AAA'li hastalarda kapiller değişikliklerin sağlıklı kontrollere göre daha fazla bulunduğu ve bunun özellikle Raynaud fenomeni ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Konvansiyonel kapilleroskopi ile mikrovasküler yataktaki bulguların değerlendirildiği bu kalitatif çalışmanın sonuçlarına dayanarak AAA hastalığının patogenezi hakkında yorum yapmak doğru değildir. Ancak kapiller değişiklikler açısından AAA ile SLE arasında benzerlik saptanması AAA'nin kronik ve sistemik özellikleri ile vaskülitik yönlerine de dikkat edilmesi gerektiğini göstermektedir. AAA'daki mikrovasküler yatak değişikliklerinin AAA patogenezi içinde bir neden mi yoksa bir sonuç mu olduğunun araştırılması gerekmektedir. AAA'nın klinik heterojenite gösterebilmesi nedeniyle kapilleroskopi ve Raynaud fenomeni konusunda diğer etnik topluluklarda da benzeri çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünölmektedir.

•



6. ÖZET

AİLEVİ AKDENİZ ATEŞİ HASTALARINDA TIRNAK KIVIRMISI KAPİLLER DEĞİŞİKLİKLERİ

Ailevi Akdeniz ateşi (AAA)'nin etiyolojisi bugün için bilinmemekle birlikte vaskülit özellikleri gösteren kronik sistemik bir hastalık olması dolayısıyla mikrovasküler yatak üzerindeki olası etkilerinin *invivo* olarak incelenmesi amaçlandı.

Bu amaçla 12 yaşından büyük 67 AAA hastasında (E:K, 28:39) tırnak kıvrımı kapilleroskopi ile kör olarak incelenerek kapiller değişikliklerin sıklığı ve derecesi değerlendirildi. Tırnak kıvrımları inceleme için uygun bulunmayan 8 olgu çalışmaya alınmadı. 37 sağlıklı birey (16:21), 19 sistemik lupus eritematозus(SLE) (0:19) ve 8 skleroderma(SD) (0:8) olgusu kontrol olarak alındı. Bütün olgularda Raynaud fenomeni sorgulaması yapıldı.

Konvansiyonel kapiller mikroskopu ile tüm olgularda sekiz parmağın (2-5) kapillerleri AAA veya sağlıklı kontrol olduğu bilinmeden değerlendirilerek fotoğrafları çekildi. Tırnak kıvrımı kapillerleri avasküler alan (0 yok, 2 var), tortuosite (0 normal, 1 hafif artma, 2 belirgin derecede artma veya çaprazlama), dilatasyon (0 normal, 1 fokal veya apikal, 2 yaygın veya megakapillerler) ve ekstrasvazyonlar (0 yok veya travmatik, 1 fokal veya noktasal, 2 yaygın veya küme) parametrelerine göre skorlandı. Her hasta ve kontrol için total skor değeri hesaplanarak skoru üç veya daha fazla olanlar total(≥ 3) anormal kabul edildi. Avasküler alan sadece SD grubunda saptandığından total skorlamadan çıkarıldı.

Tüm gruplardan 82 olgunun direkt kapilleroskopik ve fotoğraf skorlamaları arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. 21 AAA olgusunun farklı dönemlerde (en az bir ay ara) yapılan kapilleroskopik incelemelerinin sonuçları benzer bulundu.

Direkt kapilleroskopik değerlendirme sonuçlarına göre total(≥ 3) skoru sağlıklı kontrollerde saptanmazken AAA, SLE ve SD gruplarında sırasıyla % 10.2, % 10.5 ve % 100 olguda saptandı. AAA hastaları ile sağlıklı kontrollerin karşılaştırılmasında dilatasyon ve total(≥ 3) istatistiksel olarak farklı bulundu ($p < 0.05$). SD bütün gruplardan belirgin derecede farklı bulunurken AAA ile SLE arasında total(≥ 3) değeri açısından farklılık saptanmadı ($p < 0.05$). AAA'lı olgularda incelenen klinik özelliklerden (diğerleri hastalık süresi, ilaçsız geçen süre, son 6 ay içinde atak ve proteinüri) kadın cinsiyeti ve Raynaud fenomeni kapilleroskopik total(≥ 3) skoru ile ilişkili bulundu

Sonuç olarak AAA'de kapilleroskopik değişikliklerin bulunduğu ve skor açısından SLE'den farklı olmadığı saptandı. Mikrovasküler değişikliklerin AAA patogenezi içindeki yerinin araştırılmasının gerektiği düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kastner DL. Intermittent and periodic arthritic syndromes. In Arthritis and Allied Conditions. Koopman WJ (eds.) Williams and Wilkins Company, 1997.
2. Prass M, Sohar E. Familial Mediterranean Fever. In Rheumatology Klippel JH, Dieppe PA (eds). Mosby 1994.
3. Özdoğan H, Arısoy N, Kasapçopur Ö ve ark. Vasculitis in familial Mediterranean fever . J Rheumatol 1997, 24:323-27.
4. Korkmaz C, Özdoğan H. Ailevi Akdeniz ateşi. Klinik Gelişim. Vaskülit sayısı. 10(7-8): 230-232.
5. Ehrenfeld M, Pras M, Shoenfeld Y. Is FMF an autoimmune disease or an immune mediated condition? First International Conference on Familial Mediterranean Fever. p 267-74. Freund Publishing House Ltd., 1997.
6. Maricq HR, Maize JC. Nailfold capillary abnormalities. Rheum Dis Clin North Am 1982; 8(2):455-78.
7. Yazıcı H, Özdoğan H. FMF in Turkey. Familial Mediterranean Fever. First International Conference. 1997, p 66-71 Freund Publishing House Ltd.
8. Kokmaz C. Ailevi Akdeniz ateşinde atakta ve ataklar arası dönemde akut faz reaktantlarının karşılaştırılması. Uzmanlık tezi İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi. 1997
9. Hatip İ, Özdoğan H, Denizci U ve ark. Splenomegaly in familial Mediterranean fever during quiescent phase. Rheumatology in Europe 1995, 24:S3,174.
10. Longevitz P, Zemer D, Livneh A ve ark. Protracted febril myalgia in patients with familial Mediterranean fever. J Rheumatol 21: 1708-9, 1994.
11. Schwartz T, Langevitz P, Zemer D ve ark. Increased incidence of Behçet's disease in familial Mediterranean fever. First International Conference on Familial Mediterranean Fever. p 148-50. Freund Publishing House Ltd. 1997
12. Tekin M, Yalçınkaya F, Tümer N ve ark. Vasculitis in children with familial Mediterranean fever. First International Conference on Familial Mediterranean Fever. p 162-67. Freund Publishing House Ltd. 1997
13. Direskeneli H, Özdoğan H, Korkmaz C ve ark. Ailevi Akdeniz ateşinde çözünür hücreler arası adezyon molekülü (s-ICAM-1) düzeyleri. X. Ulusal Romatoloji Kongresi kitabı. s.101, 1996.
14. Barakat MH, Gumus KA, Malhas LN ve ark. Plasma dopamine beta-hydroxylase : Rapid diagnostic test for recurrent hereditary polyserositis. Lancet 1988, ii: 1280-83.
15. Ben-Chetrit E ve ark. Dopamine beta-hydroxylase activity in familial Mediterranean fever. Lancet 1990, 176 (letter).
16. Braverman IM. Cutaneous Microvasculature. In Textbook of Dermatology Chapter 28: 390-95, 1995
17. Bollinger A, Fagrell A. Clinical Capillaroscopy. A Guide to Its Use in Clinical Research and Practice. Hogrefe and Huber Publishers, 1990.
18. Maricq HR. Widefield capillary Microscopy. Arthritis Rheum 1981;24(9):1159-65.
19. Houtman PM, Kallenberg CGM, Fidler V, Wouda AA. Diagnostic significance of nailfold capillary patterns in patients with Raynaud's phenomenon. J Rheumatol 1986; 13:556-63.
20. Redisch W, Messina EJ, Hughes G, McEwen C. Capillaroscopic observations in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 1970; 29:244-52.

21. Maricq HR, LeRoy EC. Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy. *Arthritis Rheum* 1973; 16(5):619-28.
22. Cervini C, Grassi W. Raynaud Phenomenon . *Rheumatology in Europe* 1996, 25 (30),111-13.
23. Baserga M, Bonacci E, Cammarota MG, D'Amico. Nailfold capillaroscopy in the study of microcirculation in childhood. *Minerva Pediatr*, 48(7-8) : 297-301,1996.
24. Thompson RP, Harper FE, Maize JC ve ark. Nailfold biopsy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1984; 27(1):97-103.
25. Bierbrauer AF, Mennel HD, Schmidt JA ve ark. Intravital microscopy and capillaroscopically guided nail fold biopsy in scleroderma. *Ann Rheum Dis* 55:305-310, 1996.
26. Andrade LECA, Gabriel A, Assad RL ve ark. Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range. *Semin Arthritis Rheum* 1990; 20(1): 21-31.
27. Fahrig C, Heidrich H, Voight B, Wnuk G. Capillary microscopy of the nailfold in healthy subjects. *Int J Microcirc Clin Exp*, 15(6):287-92,1995.
28. Wong ML, Highton J, Palmer DG. Sequential nailfold capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Ann Rheum Dis*.1988; 47:53-61.
29. Lee P, Leung FY-K, Alderdice C, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment. *J Rheumatol* 1983; 10: 930-38.
30. Caspary L, Schmees C, Schoetensack I ve ark. Alterations of the nailfold capillary morphology associated with Raynaud's phenomenon in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1991; 18:559-66.
31. Ganczarczyk ML, Lee P, Armstrong SK. Nailfold capillary microscopy in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(1): 116-19.
32. Blockmans O, Beyens G, Verhaeghe R. Predictive value of nailfold capillaroscopy in the diagnosis of connective tissue diseases. *Clin Rheumatol* 15(2), 148-53, 1996.
33. Zufferey P, Deparion M, Chamot AM, Monti MI. Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities. *Clin Rheumatol* 11(4): 536-41,1992.
34. Sato S, Takehara K, Soma Y ve ark. Diagnostic significance of nailfold bleeding in scleroderma spectrum disorders. *J Am Acad Dermatol* 1993, 28: 198-203.
35. Mannarino E, Pasqualini L, Fedeli F ve ark. Nailfold capillaroscopy in the screening and diagnosis of Raynaud's phenomenon. *Angiology* 1994; 45(1): 37-42.
36. Lefford F, Edwards JCW. Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease: a quantitative morphological analysis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 741-49.
37. Scheja A, Akesson A, Niewierowicz I ve ark. Computer based quantitative analysis of capillary abnormalities in systemic sclerosis and its relation to plasma concentration of von Willebrand factor. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:52-56.
38. Jacobs MJHMJ, Breslau PJ, Slaaf DW ve ark. Nomenclature of Raynaud's phenomenon: a capillary microscopic and hemorheologic study. *Surgery* 1987; 101(2): 136-45.
39. Maeda M, Ichiki Y, Shikano Y. Detection of scleroderma with capilleroscopic abnormalities of nailfolds. *Int J Dermatol* 1996; 35:857-61.
40. Grassi W, Felder M, Thüring-Vollenweider U, Bollinger A. Microvascular dynamics at the nailfold in rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheum* 1989; 7:47-53.
41. Kenik JG, Maricq HR, Bole GG. Blind evaluation of the diagnostic specificity of nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1981; 24(7): 885-91.

42. Chen Z, Silver RM, Ainswoth SK ve ark. Association between flourescent antinuclear antibodies, capillary patterns and clinical fatures in scleroderma spectrum disorders. *Am J Med* 1984, 77:812-22.
43. Groen H, TerBorg EJ, Postma DS ve ark. Pulmonary function in systemic lupus erythematosus is related to distinct clinical, serologic and nailfold capillary patterns. *Am J Med* 1992; 93:619-27.
44. Bongard O, Bounameaux H, Miescher PA, Moerlose P. Association of anticardiolipin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 4(2): 142-4, 1995.
45. Granier F, Vayssairat M, Priollet P, Housset E. Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1986; 29(2): 189-95.
46. Gonzales AI, Pena SR, Vazquez RJ. Capillaroscopy in vasculitis. *An Med Interna* 8(5): 217-20, 1991.
47. Wechsler B, Le Th, Mouthon JM ve ark. Periungual capilleroscopic aspects in Behcet's disease. A propos of 30 cases. *Ann Dermatol Venereol* 111(6-7): 543-50, 33. 1984.
48. Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL ve ark. Evaluation of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud' disease) to connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 1985; 28(1): 87-92.
49. Lee P, Sarkozi J, Bookman AA ve ark. Digital blood flow and nailfold capillary microscopy in Raynaud's phenomenon. *J Rhematol* 1986; 13:564-69.
50. Vayssairat M, Baudot N, Gaitz JP. Raynaud's phenomenon together with antinuclear antibodies: a common subset of incomplete connective tissue disease. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:747-49.
51. Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA ve ark. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980; 23(2): 183-89.
52. Sohar E, Gafni J, Pras M, Heller H. Familial Mediterranean fever . A survey of 470 cases and review of the literature. *Am J Med* 43, 227- 257 , 1967.
53. Lovy M, MacCarter D, Steigerwald JC. Relationship between nailfold capillary abnormalities and organ involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985; 28(5):496-501.
54. Wigley FM, Flavahan NA. Raynaud's Phenomenon. In *Rheumatic Disease Clinics of North America* 22(4): 765-81, 1996.
55. Kahaleh MB. Raynaud phenomenon and the vascular disease in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 7(6), 529-34, 1995.
56. Kallenberg CG. Overlapping syndromes, undifferentiated connective tissue disease, and other fibrosing conditions. *Curr Opin Rheumatol* 7(6), 568-73, 1995.
57. Maricq HR, Carpentier PH, Weinrich MC ve ark. Geographic variation in the prevalance of Raynaud's phenomenon. *J Rhematol* 20: 70-6,1993.
58. Karakurt S, Altıparmak MR, Özgüroğlu M, Yazıcı H. İstanbul'da erişkinlerde Raynaud fenomeni prevalansı. *New European Rheumatology* 1(1993) 1, III-IV.
59. Wallace DJ. Cutaneous and cutaneovascular manifestations of SLE. In *Dubois' Lupus Erythematosus. Fifth Edition.* p 701-704, 1997.
60. Cohen PR, Scher RK. Geriatric nail disorders : diagnosis and treatment. *J AM Acad Dermatol* 1992; 26:521-31.
61. Vayssairat M, Priollet P, Goldberg J, Housset E. Nailfold capillary microscopy as a diagnostic tool and in followup examination. *Letter. Arthritis Rheum* 1982;25(5):597-8.