



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİT HASTALARINDA TIRNAK DİBİ
KAPİLLEROSKOPİ BULGULARININ HASTALIK
AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Büşra ARSLAN KAYA

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

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

**ANKARA
2022**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİT HASTALARINDA TIRNAK DİBİ
KAPİLLEROSKOPİ BULGULARININ HASTALIK
AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Büşra ARSLAN KAYA

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

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

**ANKARA
2022**

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı'na

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “ANCA-ilişkili Vaskülit Hastalarında Tırnak Dibi Kapilleroskopi Bulgularının Hastalık Aktivasyonu ile İlişkisi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere 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, 13.01.2022 tarihinde, İ01-10-22 kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Büşra ARSLAN KAYA

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU



Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen:	Büşra Arslan
Ödev başlığı:	Tıpta Uzmanlık Tezleri
Gönderi Başlığı:	ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİT HASTALARINDA TIRNAK DİBİ KAPİLLER...
Dosya adı:	tezb.docx
Dosya boyutu:	3.71M
Sayfa sayısı:	43
Kelime sayısı:	10,306
Karakter sayısı:	73,934
Gönderim Tarihi:	13-Haz-2022 10:13ÖÖ (UTC+0300)
Gönderim Numarası:	1855883895

ANCA İLİŞKİLİ VASKÜLİT HASTALARINDA TIRNAK DİBİ KAPİLLEROSKOPI BULGULARININ HASTALIK AKTİVASYONU İLE İLİŞKİSİ

ORJİNALLİK RAPORU

% **11**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **11**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **4**

YAYINLAR

% **2**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

KABUL ONAY SAYFASI

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN	
Adı, Soyadı: Dr. Büşra ARSLAN KAYA	Sınav tarihi: 21 / 06 / 2022
Anabilim/Bilim Dalı: İç Hastalıkları A.B.D	
Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY	

II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Tezin Başlığı: ANCA-ilişkili Vaskülit Hastalarında Tırnak Dibi Kapilleroskopi Bulgularının Hastalık Aktivasyonu ile İlişkisi	
Tezin Niteliği: <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu: <input checked="" type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3	

III. KARAR	
Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne <input type="checkbox"/> Reddine <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.	

IV. AÇIKLAMALAR	
<i>Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız.</i>	

Prof. Dr. Gülay KINIKLI
Jüri Başkanı
Romatoloji Bilim Dalı

Prof. Dr. Murat TURGAY
Jüri Üyesi
Tez Danışmanı
Romatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Hamit KÜÇÜK
Jüri Üyesi
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Romatoloji Bilim Dalı

ÖNSÖZ

Uzmanlık tez sürecimde engin bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösterdiği ve değerli katkılarını sunduğu için çok değerli danışmanım Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY'a,

Tıp fakültesi öğrenciliğim ile başlayıp tıpta uzmanlık eğitimim ile devam eden bu süreçte emeği geçen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

Tezimin her aşamasında yardımcı olan, desteğini ve emeğini her zaman hissettiğim Uzm. Dr. Recep YILMAZ'a, tez çalışmama çok değerli katkıları için Uzm. Dr. M. Enes YAYLA'ya ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda görev yapan diğer uzmanlarımıza,

İç Hastalıkları asistanlığım süresince çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarıma; benim için aileden farksız olan, eğitim hayatımda hep yanımda bulunan dostlarıma,

Tüm başarılarımda sonsuz emeği olan, desteklerini ve sevgilerini her zaman hissettiğim sevgili anne ve babama, ablama ve eşine,

Tez çalışmam ve asistanlığım süresince varlığı ile destek olan, beni her daim motive eden canım eşim Sefa'ya sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Büşra ARSLAN KAYA

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
Fotoğraflar Dizini	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. ANCA-ilişkili Vaskülit	7
4.1.1. Patogenez	8
4.1.2. Tanı	8
4.1.3. Klinik Bulgular	10
4.1.4. Laboratuvar Bulguları	11
4.1.5. Radyolojik Bulgular	12
4.1.6. Histopatolojik Bulgular	12
4.1.7. Ayırıcı Tanı	13
4.1.8. Tedavi	13
4.1.8.1. Remisyon-indüksiyon tedavisi	14
4.1.8.2. Remisyon-idame tedavisi	15
4.1.8.3. Relaps hastalık tedavisi	16
4.1.9. Prognoz	19
4.1.9.1. Hastalık şiddeti ve aktivitesi	19
4.2. Kapilleroskopi	20
4.2.1. Kapilleroskopi Tanımı ve Genel Bilgiler	20
4.2.2. Videokapilleroskopi Uygulaması	20
4.2.3. Kapilleroskopik Bulgular	21

4.2.3. Skorlama Yöntemleri	23
4.2.4. Kapilleroskopinin Klinik Kullanımı	26
5. GEREÇ ve YÖNTEM	27
5.1. Araştırmanın Amacı	27
5.2. Yöntem	27
5.3. Gereçler	28
5.3.1. Hasta Takip Bilgi Formu	28
5.3.2. Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS) Formu	28
5.3.2. Kapilleroskopik Görüntüleme	29
5.3.3. Kapilleroskopik Bulguların Değerlendirilmesi	29
5.3. İstatistiksel Analizler	30
6. BULGULAR	31
7. TARTIŞMA	39
8. SONUÇ ve ÖNERİLER	44
9. KAYNAKLAR	45

SİMGELER VE KISALTMALAR

AİV	: ANCA-ilişkili vaskülit
ACR	: Amerikan Romatoloji Derneği
ALT	: Alanin aminotransferaz
ANCA	: Anti-nötrofil sitoplazma antikorları
AST	: Aspartat aminotransferaz
AZA	: Azatiopürin
BAL	: Bronkoalveolar lavaj
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BVAS	: Birmingham Vaskülit Aktivite Skorlaması
CHCC	: Chapell Hill Konsensusu
CRP	: C-reaktif protein
CSS	: Churg-Strauss sendromu
CYC	: Siklofosamid
DHA	: Dev hücreli arterit
DM	: Diyabetes mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
EUVAS	: Avrupa Vaskülit Çalışma Grubu
EULAR	: Avrupa Romatizma Birliği
FFS	: Beş faktör skorlama sistemi
GK	: Glukokortikoid
GİS	: Gastrointestinal sistem
GPA	: Granülomatöz polianjitis
IF	: İmmünfloresan
IIF	: İndirekt immünfloresan
İS	: İmmüsupresif
KBB	: Kulak, burun ve boğaz
KVS	: Kardiyovasküler sistem
LEF	: Leflunomid
MMF	: Mikofenolat mofetil
MPA	: Mikroskopik polianjitis
MPO	: Miyeloperoksidaz

MR	: Manyetik rezonans görüntüleme
MTX	: Metotreksat
PAH	: Periferik arter hastalığı
PCS	: Peri-kapiller noktalanma
PCP	: Pneumocystis jirovecii (P. carinii) pnömonisi
PR3	: Proteinaz-3
PSSSV	: Primer Santral Sinir Sistemi Vaskülit
RTX	: Rituksimab
SDBY	: Son dönem böbrek yetmezliği
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
UV	: Ultraviyole
VKİ	: Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 4.1. AİV için önerilen tedavi algoritması (A ve B)	18
Şekil 4.2. Kapiller yapının şematik çizimi.....	22
Şekil 4.3. Dilate kapiller	22



TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1.	2022 ACR/EULAR GPA Sınıflandırma Kriterleri.....	9
Tablo 4.2.	2022 ACR/EULAR MPA Sınıflandırma Kriterleri.....	9
Tablo 4.3.	2022 ACR/EULAR EGPA Sınıflandırma Kriterleri	10
Tablo 4.4.	FFS (Beş Faktör Skoru).....	20
Tablo 4.5.	Kapiller dansite skora sistemi.....	24
Tablo 4.6.	Genişlemiş kapiller skora sistemi	24
Tablo 4.7.	Avasküler alan skora sistemi	25
Tablo 4.8.	Kapilleroskopi paternleri skora sistemi	25
Tablo 6.1.	ANCA-ilişkili vaskülit hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri.....	31
Tablo 6.2.	ANCA-ilişkili vaskülit hastalarının demografik ve klinik özellikleri	32
Tablo 6.3.	ANCA-ilişkili vaskülit hastalarının serolojik ve laboratuvar özellikleri.....	33
Tablo 6.4.	ANCA-ilişkili vaskülit hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun tırnak yatağı kapilleroskopi bulgularının kalitatif değerlendirme sonuçları.....	34
Tablo 6.5.	ANCA-ilişkili vaskülit hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun tırnak yatağı kapilleroskopi bulgularının kantitatif değerlendirme sonuçları	35
Tablo 6.6.	ANCA-ilişkili vaskülit hastalarının toplam kapilleroskopi skoru ile bazı klinik ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi	37
Tablo 6.7.	ANCA-ilişkili vaskülit hastalarının organ ve sistem tutulumlarının ve ANCA pozitifliğinin olup olmamasıyla toplam kapilleroskopi skorlarının karşılaştırılması.....	38

FOTOĞRAFLAR DİZİNİ

Fotoğraf 6.1. Geniş kapiller	36
Fotoğraf 6.2. Tortioze kapiller.....	36
Fotoğraf 6.3. Mikrohemoraji	37



1. ÖZET

Arslan Kaya B. ANCA ilişkili vaskülit hastalarında tırnak dibi kapilleroskopi bulgularının hastalık aktivasyonu ile ilişkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara 2022.

ANCA-ilişkili vaskülitler (AİV), dolaşımdaki anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) varlığı ve küçük damarların inflamasyonu ile karakterize bir vaskülit grubudur. Klinik olarak granülomatöz polianjitis (GPA), mikroskobik polianjitis (MPA) ve eozinofilik granülomatöz polianjitis (EGPA) alt gruplarından oluşan AİV'lerde multisistemik tutulum görülür. İmmünesupresif tedavilerle prognozu önemli ölçüde iyileşmiştir, mortalite ise aktif hastalık veya tedavi komplikasyonlarından kaynaklanmaktadır. Tırnak yatağındaki kapiller yapının morfolojik değerlendirilmesinde ve mikrovasküler hasarlarını tespit etmede kullanılan, invaziv olmayan, ucuz ve kolay bir görüntüleme tekniği olan kapilleroskopi; Raynaud sendromu, sistemik skleroz, dermatomyozit ve bazı bağ doku hastalıklarının tanı ve takibinde kullanılmaktadır. AİV'de kapilleroskopik bulgular ile ilgili oldukça sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. AİV hastalık seyrindeki organ/sistem disfonksiyonun küçük damar tutulumu ile ortaya çıkmasından yola çıkarak yaptığımız bu çalışmada; AİV hastalarındaki tırnak dibi kapilleroskopi bulgularının hastalık aktivasyonu ile ilişkisini inceledik.

Araştırmaya Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı'nda takipli olan Ocak 2022- Nisan 2022 arasında polikliniğe başvuran 40 AİV tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmanın sonucunda hasta popülasyonunda, kapilleroskopik bulguların hastalık aktivitesi, organ/sistem tutulumu ve diğer özellikler ile ilişkisi belirlendi. AİV hastalarının verileri, benzer yaş ve cinsiyetteki 40 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslandı. Skleroderma, sistemik lupus eritematozus, diğer tip vaskülit, dermatomyozit, Sjögren sendromu, mikst konnektif doku hastalığı, antifosfolipid sendromu, hipertiroidi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, gebelik, malignite ve Raynaud fenomenine sahip olanlar dışlandı. Hastaların başvurusunda hastalığın klinik özellikleri ile sosyodemografik veriler, sigara, ilaç kullanımı, VKİ kayıt altına alındı. Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS) ile hastalığın aktif olup olmadığı belirlendi. Hastalardan rutin olarak gönderilen hemoglobin, trombosit, beyaz küre, crp, serum kreatinin, alt, ast, tam idrar tetkiki ve 24 saatlik idrar protein değerleri kayıt altına alındı. AİV hastalarının ve sağlıklı kontrol grubunun her iki elinin 2.-5. Parmaklarının kapilleroskopik görüntülemeleri yapıldı. Elde edilen kapilleroskopik bulguların, hastalık aktivitesini belirleyen BVAS skoru ile ilişkili olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışmamıza 40 AİV hastası ve 40 sağlıklı birey dahil edildi. Hastaların %57,5'i (23 hasta), kontrol grubunun %70'i (28 hasta) kadındı. Yaş ortalaması AİV hasta grubunda 52,1±16,2, sağlıklı kontrol grubunda 50±6,5 yıl saptandı. Yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0.459, p=0,245). Hastaların 33'ü (%82,5) GPA, 3 hasta EGPA (%7,5) 3 hasta MPA (%7,5), 1 hasta (%2,5) renal sınırlı vaskülit tanılıydı. Kapiller dansite, dev kapiller ve mikrohemoraji varlığı açısından yapılan kalitatif değerlendirmede gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. AİV hastalarında çalı kapiller %32,5 (13 hasta), tortioze kapiller %60 (24 hasta), geniş kapiller %42,5 (17 hasta) oranında görüldü ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde (p <0,001) düzeyde yüksekti. Kantitatif değerlendirme ile hasta grubunda geniş kapiller, mikrohemoraji, kapiller düzensizlik, kapiller dallanma artışı, toplam kapilleroskopi skorları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve bulgular anlamlı olarak yüksek görüldü (p<0,001). AİV hastalarında saptanan toplam kapilleroskopi skoru ile klinik ve laboratuvar özellikler arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı. Toplam kapilleroskopi skoru ile yaş, hastalık süresi, CRP ve BVAS skoru karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. BVAS skoru ile karşılaştırıldığında CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. AİV hastalarının organ ve sistem tutulumları ile toplam kapilleroskopi skorları arasında ilişkiye bakıldı. Artrit/artralji, deri, göz, KBB, pulmoner, renal, periferik sinir tutulumları, ANCA pozitifliği ile toplam kapilleroskopi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi.

Sonuç olarak, AİV hastalarında çalı kapiller, tortioze kapiller, geniş kapiller, mikrohemoraji, kapiller düzensizlik, dallanma artışı ve toplam kapilleroskopi skorları sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Klinik bulgular ve organ tutulumları ile kapilleroskopi skorları arasında anlamlı ilişki görülmedi. Bu veriler sonucunda, AİV hastalarında kapilleroskopik bulguların spesifik olmadığını ancak tanıda destekleyici olabileceğini düşünmekteyiz. AİV'de kapilleroskopi bulguları ve tanısal değerini daha fazla aydınlatmak için iyi planlanmış, daha geniş serilerde çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: ANCA-ilişkili vaskülit, kapilleroskopi, tırnak yatağı, vaskülit

2. ABSTRACT

Arslan Kaya B. The relationship between Nailfold Capillaroscopy findings in ANCA-associated vasculitis patients and course of the disease.

ANCA-associated vasculitides (AAV) are a group of vasculitides characterized by the presence of circulating Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and inflammation of small vessels. Multisystemic involvement is seen in AAVs clinically consisting of granulomatous polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic polyangiitis (EGPA) subgroups. Its prognosis has improved significantly with immunosuppressive treatments, with mortality from active disease or treatment complications. Nailfold capillaroscopy, which is a non-invasive, inexpensive and easy imaging technique used in the morphological evaluation of the capillary structure in the nailfold and in detecting microvascular damage; It is used in the diagnosis and follow-up of Raynaud's syndrome, systemic sclerosis, dermatomyositis and some connective tissue diseases. There are very limited studies on capillaroscopic findings in AAV. In this study, which we conducted based on the fact that organ/system dysfunction in the course of AAV disease occurs with small vessel involvement; We examined the association of nailfold capillaroscopy findings with disease activity of AAV patients.

This study included 40 volunteer patients with a diagnosis of AAV who visited the Department of Rheumatology Polyclinic at the Faculty of Medicine at Ankara University between January 2022 and April 2022. The relationship of nailfold capillaroscopic findings with disease activity, organ/system involvement and other characteristics was determined in the patient population. Data of AAV patients were compared with 40 healthy controls of similar age and gender. Our study is important because it examines the relationship between capillaroscopic findings and disease activity in AAV patients, and the sample size is much larger than previous studies. Those with scleroderma, systemic lupus erythematosus, other types of vasculitis, dermatomyositis, Sjögren's syndrome, mixed connective tissue disease, antiphospholipid syndrome, hyperthyroidism, diabetes mellitus, hypertension, pregnancy, malignancy, and Raynaud's phenomenon were excluded. Clinical features of the disease, sociodemographic data, smoking, medication and BMI were recorded at the admission of the patients. Disease activity was assessed by the Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS). Hemoglobin, thrombocyte, white blood cell, CRP, serum creatinine, ALT, AST, urinalysis and 24-hour urine protein values were recorded. The capillaroscopic findings of the AAV patients

and healthy control group were included in the analysis. It was evaluated whether the capillaroscopic findings obtained were related to the BVAS score.

40 AAV patients and 40 healthy individuals were included in our study. 57.5% of the patients (23 patients) and 70% of the control group (28 patients) were female. The mean age of the AAV patient's was 52.1 ± 16.2 years and 50 ± 6.5 years in the healthy group. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age and gender ($p=0.459$, $p=0.245$, respectively). 33 patients (82.5%) were diagnosed with GPA, 3 patients with EGPA (7.5%), 3 patients with MPA (7.5%), 1 patient (2.5%) with renal limited vasculitis. There was no difference between the groups in the qualitative analysis on capillary density, giant capillaries and microhemorrhage. In AAV patients, bushy capillaries 32.5% (13 patients), tortuous capillaries in 60% (24 patients) and dilated capillaries in 42.5% (17 patients) rates were significantly higher than those in the healthy control group ($p < 0.001$). In the quantitative analysis, dilated capillaries, microhemorrhage, increased capillary branching, capillary irregularity and total capillaroscopy scores in AAV patients were significantly higher in the AAV patients than those in the healthy control group ($p < 0.001$). The correlation between the total capillaroscopy score and clinical and laboratory features was investigated. Total capillaroscopy score was compared with age, duration of disease, CRP and BVAS score, but it was not found statistically significant. There was no significant correlation between CRP and BVAS score. The relationship between organ and system involvement of AIV patients and total capillaroscopy scores was examined. No statistically significant correlation was found between arthritis/arthralgia, cutaneous, eyes, ear, nose and throat, pulmonary, renal, peripheral nervous system, ANCA positivity and total capillaroscopy scores.

In conclusion, bushy capillaries, tortuous capillaries, dilated capillaries, microhemorrhage, capillary irregularity, increased branching and total capillaroscopy scores were found to be significantly higher in AAV patients compared to the healthy control group. There was no statistically significant correlation between the presence of other clinical findings and organ involvement and capillaroscopy scores. As a result of these data, we believe that the capillaroscopic findings in AAV patients are not specific, but may support clinical diagnosis when AAV disease is considered as a probability. There is a need for well-planned, larger series studies to determine the findings and diagnostic value of capillaroscopy in AAV.

Key Words: ANCA-associated vasculitis, capillaroscopy, nailfold, vasculitis

3. GİRİŞ VE AMAÇ

ANCA-ilişkili vaskülitler (AİV), dolaşımdaki anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) varlığı ve küçük damarların inflamasyonu ile karakterize bir vaskülit grubudur. Klinik olarak granümatöz polianjitis (GPA), mikroskopik polianjitis (MPA) ve eozinofilik granümatöz polianjitis (EGPA) alt gruplarından oluşur (1). Vaskülit alt grupları 2012 Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) ile güncellenmiş olup, günümüzde ANCA-ilişkili vaskülitler için de bu tanımlama ve sınıflandırma kullanılmaktadır (2).

ANCA-ilişkili vaskülit patogenezi multifaktöriyeldir. Genetik, çevresel faktörler ile doğal ve kazanılmış immün sistemin anormal yanıtlarının patogeneziye katkısı vardır. Akciğer, üst solunum yolları, böbrek, cilt, göz, gastrointestinal ve sinir sistemi tutulumu görülebilir ve bu tutulumlar hayatı tehdit eden komplikasyonlar ile seyredebilir (3).

Tanıda tutulan sisteme yönelik biyopsi önemli yere sahiptir (4). Ağır hastalık varlığında tedaviye erken başlanmalıdır. Tedavi edilmeyen vakalarda prognoz oldukça kötüdür (5,6). ANCA-ilişkili vaskülitlerde tedavi; başlangıçta verilen yüksek doz immüsupresif ajan ile remisyon indüksiyonu ve relapsı önlemek için uygulanan remisyon idamesi olarak 2 ana komponentten oluşur. Tedavide immüsupresif ajanların kullanımından önce kötü prognozlu olan vaskülitler, siklofosamid gibi sitotoksik ajanların kullanımıyla nüks ve remisyon ile seyreden kronik hastalıklara dönüşmüştür (7). Mortalite verileri, vaskülit hastalarında ölümlerin hem aktif hastalıktan hem de tedavinin komplikasyonlarından kaynaklandığını ve son yıllarda uzun vadeli sonuçlar mortalite oranlarında azalma olduğunu göstermektedir (8).

Kapilleroskopi, tırnak yatağındaki kapiller yapının morfolojik değerlendirilmesinde ve otoimmün hastalıkların mikrovasküler hasarlarını tespit etmede kullanılan, invaziv olmayan, ucuz, tekrarlanabilir bir görüntüleme tekniğidir (9). Romatolojide yaygın bir sorun olan Raynaud sendromu ve primer/sekonder Raynaud fenomeni ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Miks bağ doku hastalığı, overlap sendromları, dermatomyozit ve polimiyozit gibi diğer bağ dokusu hastalıklarında benzer değişiklikler gözlemlenmesi sebebiyle bu hastalıklarda da kullanım alanı bulmuştur (10).

Bu çalışmadaki amacımız; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran ANCA-ilişkili vaskülit hasta grubunda tırnak yatağı kapilleroskopi bulgularını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmak; bu bulguların hastalık aktivitesi, organ/sistem tutulumu ve diğer özellikler ile ilişkisini göstermektir. Araştırmamız, literatürde ANCA-ilişkili vaskülit ve kapilleroskopi ilişkisini inceleyen az

sayıda çalışma bulunması, kapilleroskopik değerlendirmenin kalitatif değerlendirmeye ek olarak kantitatif olarak da değerlendirilmesi nedeni ile önemlidir.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. ANCA-ilişkili Vaskülit

AİV, küçük-orta çaplı damar tutulumu ile seyreden, granüloamatöz polianjitis (GPA), mikroskopik polianjitis (MPA) ve eozinofilik granüloamatöz polianjitis (EGPA) alt gruplarından oluşan, dolaşımında ANCA varlığı ile multisistemik tutulum saptanan vaskülitlerdir (1). Chapel Hill Konsensusu (CHCC) ile 1994 yılında yapılan vaskülit sınıflaması 2012 yılında güncellenerek mevcut isimlendirmeye geçilmiştir (2). AİV sınıflandırmasındaki güncel tartışmalardan biri klinik fenotipe (GPA-MPA) dayalı hastalık tanımıdır, çünkü bu 2 hastalık arasında klinik olarak önemli bir örtüşme vardı(3). Bu sebeple AİV'lerin ANCA alt gruplarına göre sınıflandırılması önerilmiş (PR3-ANCA hastalığı, MPO-ANCA hastalığı) ve CHCC 2012'de isimlendirmede ANCA grubuna göre ön ek eklenmesi (örneğin, PR3-ANCA GPA veya MPO-ANCA GPA) savunulmuştur (2,3).

Nadir görülen bir hastalık grubu olan AİV insidansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da yılda yaklaşık 1 milyon kişide 20 vaka olarak bildirilmiştir (3). GPA ve MPA insidansı coğrafyaya bağlı olarak büyük ölçüde değişir. GPA, nüfusun ağırlıklı olarak Avrupa kökenli olduğu bölgeleri etkiler; MPA daha baskın olarak Çin ve Japonya gibi Asya ülkelerinde gözlenmektedir (11,12). Bu farklı coğrafi dağılım ve enlem farklılıklarında, UV radyasyon maruziyetinin etkisi olduğu belirtilmiştir (13,14). Her yaş grubundan bildirilen hastalık mevcuttur ancak insidans yaşla birlikte artar ve 60-70 yaş aralığında zirve yapar (15–17). Kadın ve erkek cinsiyeti eşit oranda tutar (4).

AİV'nin ailesel formları tanımlanmıştır ancak nadirdir. Avrupa ve Kuzey Amerika popülasyonlarında yapılan genom ilişkilendirme çalışmalarıyla AİV'de hastalığa yatkınlık yaratan bazı gen lokusları tanımlanmıştır. Buna göre, HLA-DP, PRTN3 (PR3 kodlayan gen) ve SERPINA1 (PR3'ün majör inhibitör proteazı olan a1-antitripsin'i kodlayan gen) genlerindeki tek nükleotid polimorfizmi GPA ile, HLA-DQ polimorfizimleri MPA ile ilişkilendirilmiştir (18).

İlaçlar AİV indükleyicisi olabilir. İlaça bağlı AİV olarak bildirilen vakalarda MPO-ANCA pozitifliği, PR3-ANCA'ya göre daha sık ve çok yüksek titrelerde bulunmuştur (19). İlaç ilişkili AİV propiltiourasil, metimazol, hidralazin, minosiklin ile bildirilmiştir (20–29).

4.1.1. Patogenez

AİV patogenezinde, tanı ve sınıflandırmasında, sitoplazmik antijenlere karşı gelişmiş anti proteinaz-3 (PR3-ANCA veya c-ANCA) veya anti-miyeloperoksidaz (MPO-ANCA veya p-ANCA) antikorları kritik rol oynamaktadır. ANCA'lar nötrofillerin aktivasyonu ve aktive nötrofillerin damar endoteline göç etmesinde rol oynar. Bu olay sonucunda salınan sitokinler ile inflamasyon ve hücre hasarı meydana gelir (30). Alternatif kompleman yolunun aktivasyonuna sebep olan faktörler (properdin) salınır. Membran atak kompleksinin (MAC; C5b-9) rolü sınırlı olsa da anafilatoksin C5a'nın daha fazla nötrofil çekmesi önemlidir. C5a reseptörüne (CD88) bağlanma, nötrofil aktivasyonu artırır ve inflamasyonun artışına yol açan bir döngü başlatır (31,32). Sonuçta multisistemik vaskülit kliniği oluşur. Aktif hastalık durumunda ANCA'lar tipik olarak immünoglobulin G (IgG) yapısındadır. Ancak diğer immünoglobulin sınıfları da (IgM ve IgA) tanımlanmıştır (3). ANCA IgG'nin pauci-immun kresentik glomerulonefrit ve vaskülite yol açması MPO-ANCA ile hayvan modellerinde gösterilmiştir (33,34).

4.1.2. Tanı

Küçük damar vaskülitleri sınıflandırmasında kullanılan CHCC 2012 kriterlerinde bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. CHCC hastalıkları tanımlamış ancak sınıflandırma kriterleri sağlamamıştır. Bu kısıtlılıklar sebebi ile hastalıkların ANCA alt gruplarına göre sınıflandırılması önerilmiş ve "PR3-ANCA hastalığı", "MPO-ANCA hastalığı" ve "seronegatif ANCA hastalığı" terimleri gündeme gelmiştir. ANCA negatif pauci-immun glomerulonefritler GPA ve MPA ile benzer bulgu ve prognoza sahiptir. Bazı klinik farklılıklar olsa da GPA ve MPA spektrumunda düşünülmektedir (35).

ANCA tarama testi olarak indirekt immüno Floresan (IIF) yöntemi kullanılır. Etanol fiksasyonu primer granüllerin çözünmesine yol açar. Katyonik MPO, perinükleer patern (p-ANCA) oluşturarak negatif yüklü nükleer membrana bağlanırken, PR3 sitoplazmik patern (c-ANCA) gösterir. IIF ile ANCA pozitif tespit edildiğinde, ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) ile doğrulanır. ANCA testiyle ilgili 2017'de gerçekleşen uluslararası konsensusta, ilk test olarak IIF yerine PR3-ANCA ve MPO-ANCA ELISA testi yapılması önerilmiştir (36). AİV için ANCA duyarlılığı %80-90'dır. Özellikle hastalığın şiddetli olduğu ve çoklu organ sistem tutulumu olan durumlarda, PR3-ANCA'nın duyarlılığı %95'ten fazladır (4). ANCA'lar, aynı zamanda anti-GBM kresentik glomerulonefritlerin %10-40'ında ve idiopatik kompleks kresentik glomerulonefritlerin %25'inde pozitifdir (37-39). CHCC kriterlerinde de ANCA serolojisinin potansiyel değeri üzerinde durulmuştur. AİV tanısında

ANCA serolojisi ve doku biyopsi bulguları bir arada kullanılmaktadır. 2022’de yayınlanan ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerinde antiproteinaz-3 (PR3-ANCA) antikor pozitifliği GPA için pozitif kriter (+5 ile en yüksek puan), EGPA için negatif kriter (-3 puan) ve MPA için negatif kriter (-1 puan) olarak belirtilmiştir. Anti-miyeloperoksidaz (MPO-ANCA) pozitifliği MPA için pozitif kriter (+6 puan), GPA için negatif kriter (-1 puan) olarak değerlendirilmiştir (40–42).

Tablo 4.1. 2022 ACR/EULAR GPA Sınıflandırma Kriterleri

Klinik Kriterler	Puan
Kanlı burun akıntısı, ülser, kabuklanma, konjesyon veya tıkanıklık, nazal septal defekt/perforasyon	+3
Kıkırdak doku tutulumu (kulak veya burun kartilaj inflamasyonu, stridor, endobronşial tutulum, eyer burun deformitesi)	+2
İletim tipi veya sensörinöral işitme kaybı	+1
Laboratuvar, Görüntüleme ve Biyopsi Kriterleri	
Antiproteinaz-3 antikor pozitifliği	+5
Pulmoner nodül, kitle veya kavitasyon (akciğer görüntülemesi)	+2
Granülom, ekstravasküler granümatöz inflamasyon veya dev hücreler (biyopsi)	+2
Nazal/paranasal sinüs inflamasyonu, konsolidasyon veya efüzyon veya mastoidit	+1
Pauci-immun glomerulonefrit (biyopsi)	+1
Anti-miyeloperoksidaz antikor pozitifliği	-1
Serum eozinofil sayısı $\geq 1 \times 10^9 / L$	-4

Total skor ≥ 5 puan ise GPA olarak sınıflandırılır.

Tablo 4.2. 2022 ACR/EULAR MPA Sınıflandırma Kriterleri

Klinik Kriterler	Puan
Kanlı burun akıntısı, ülser, kabuklanma, konjesyon veya tıkanıklık, nazal septal defekt/perforasyon	-3
Laboratuvar, Görüntüleme ve Biyopsi Kriterleri	
Anti-miyeloperoksidaz antikor pozitifliği	+6
Pulmoner fibrozis veya interstisyel akciğer hastalığı (akciğer görüntülemesi)	+3
Pauci-immun glomerulonefrit (biyopsi)	+3
Antiproteinaz-3 antikor pozitifliği	-1
Serum eozinofil sayısı $\geq 1 \times 10^9 / L$	-4

Total skor ≥ 5 puan ise MPA olarak sınıflandırılır.

Tablo 4.3. 2022 ACR/EULAR EGPA Sınıflandırma Kriterleri

Klinik Kriterler	Puan
Obstrüktif hava yolu hastalığı	+3
Nazal polip	+3
Mononöritis multipleks	+1
Laboratuvar ve Biyopsi Kriterleri	
Kanda eozinofil sayısı $\geq 1 \times 10^9 /L$	+5
Ekstravasküler eozinofilik predominant inflamasyonu (biyopsi)	+2
Antiproteinaz-3 antikor pozitifliği	-3
Hematüri	-1

Total skor ≥ 6 puan ise EGPA olarak sınıflandırılır.

4.1.3. Klinik Bulgular

GPA'nın klasik triadı üst, alt solunum yolu hastalığı ve glomerulonefrittir (4). GPA kliniği; konstitusyonel semptomlar, kronik sinüzit, artralji, lökositoklastik cilt döküntüsü, akciğer nodülleri, nekrotizan ve kresentik pauci-immun glomerulonefrit ile karakterizedir (3). Hastaların %90'ında üst solunum yolu, %60'ında alt solunum yolu semptomları gelişir. Üst solunum yolu semptomları burun tıkanıklığı, kanlı burun akıntısı, sinüzit, geniz akıntısı, otitis media, mastoiditi içermektedir. Kronik rinosinüzit, nazal septal perforasyona ve semer burun deformitesine sebep olabilir (4,43). İletim tipi ve/veya sensörinöral işitme kaybı gelişebilir ve her ikisi de kalıcı işitme bozukluğuna yol açabilir (16). Hastalar ses kısıklığı, öksürük, dispne, subglottik stenoza bağlı stridor, hemoptizi veya plöretik ağrıya neden olan alt solunum yolları tutulumu ve pulmoner tutulum ile başvurabilir. Akciğer nodülleri, AİV için iyi bilinen ve sık görülen (%20-90) bir radyolojik bulgudur (44-46). AİV, akciğer dışında tümör benzeri kitleler ile kendisi gösterebilir. Ekstratorasik yerleşim yerleri en sık meme ve böbrektir ve bu tutulumlarda vaskülit düşünülmediğinde nefrektomi gibi gereksiz cerrahi müdahaleler ile sonuçlanabilir (47,48). Böbrek GPA'da en sık tutulan (%80) organdır ve tanı koydurucu histopatolojik bulguları sebebi ile kritik öneme sahiptir. Böbrek tutulumu tipik olarak; subnefrotik düzeyde proteinüri, mikroskopik hematüri ve hipertansiyonun eşlik ettiği, renal fonksiyonda günler veya aylar içinde kayıp gözlenen hızlı ilerleyen glomerulonefrittir. Böbreğin korunduğu sınırlı GPA formları tanımlanmış olsa da tedavi edilmeyen hastaların çoğunda renal tutulum gelişmektedir (4).

MPA ve GPA klinik olarak birçok yönden örtüşmektedir ancak MPA'da farklı olarak granülomatöz tutulum bulunmamaktadır. MPA nekrotizan bir vaskülitir, diğer bir nekrotizan AİV olan EGPA'dan astım, eozinofili ve nazal polipozis olmaması ile ayrılır. MPA pulmoner-renal sendromun (diffüz alveolar hemoraji ve glomerulonefrit) en sık sebebidir (4). Akciğerde

GPA'dan farklı olarak nodüler-kaviter lezyonlar beklenmez. Akciğer tutulumu pulmoner ödem, plörit, interstisyel fibrozis şeklinde ortaya çıkar. İnterstisyel akciğer fibrozisi UIP (usual interstisyel pnömoni)'i taklit edebilir ve bu durum kötü prognostiktir (49,50). Vaskülitik nöropati (mononöritis multipleks) MPA'da sık görülen (%70) bir bulgudur ancak santral sinir sistemi tutulumu nadirdir (51). Hastaların %30'unda kutanöz vaskülit belirtileri vardır, purpura en sık görülen lezyondur (52).

EGPA, eozinofili, nazal polipozis, sinüzit, astım, gezici yamasal pulmoner infiltratlar, purpura gibi vaskülitik cilt döküntüleri ve mononöritis multipleks ile karakterize nekrotizan bir vaskülitir. Renal tutulum diğer AİV'lere göre daha düşük (%20-30) orandadır (53,54). Kardiyak tutulum, EGPA'nın ciddi tutulumlarından biridir ve EGPA'ya bağlı ölümlerin yarısından sorumludur (55,56). Kardiyak tutulum ile ANCA arasında ilişki olduğuna dair çalışmalar mevcuttur, buna göre ANCA negatif olan ve tanı anında eozinofil sayısı yüksek olan hastalarda kardiyak tutulum daha sık bulunmuştur (55). Periferik nöropati hastaların %75'inde görülür, diğer AİV'lere göre EGPA'da mononöritis multipleks daha sıktır (57,58).

4.1.4. Laboratuvar Bulguları

Vaskülit düşündürülen semptomlarla başvuran hastaya ANCA testi yapılmalıdır. İndirekt immüno Floresan (IIF) veya ELISA yöntemi kullanılarak PR3-ANCA ve MPO-ANCA saptanabilir. IIF testi daha sensitif, ELISA ise daha spesifiktir (36). Tüm pozitif immüno Floresan ANCA sonuçları, PR3 ve MPO ELISA testleri ile doğrulanmalıdır. ANCA pozitifliği, GPA ve MPA hastalarında %80-90, EGPA hastalarında %30-50 oranında saptanmaktadır (53,59-61). GPA %65-75 PR3-ANCA ile, MPA %55-65 oranında MPO-ANCA ile ilişkilidir. EGPA'daki ANCA pozitifliğinin %75'i MPO-ANCA'dır (62,63). EGPA'da ANCA pozitif ve ANCA negatif hastalar arasında klinik farklılık tespit edilmiştir. ANCA pozitifliği kilo kaybı, miyalji, artralji, glomerülonefrit, mononöritis multipleks ile ilişkilendirilmiştir (53,61). ANCA negatif hastalar ise çoğunlukla polip, akciğer infiltrasyonu, kardiyomiopati ile prezente olur (53).

ANCA dışında rutin laboratuvar testlerinde lökositoz, trombositoz, normokrom normositer anemi, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) seviyelerinde artış saptanabilir. EGPA'da ek olarak eozinofili, IgE yüksekliği saptanabilir; bu yükseklikler spesifik olmamakla birlikte vaskülit aktivitesi ile ilişkili bulunmuştur (64). Anormal böbrek fonksiyonu, mikroskopik hematüri, nefrotik düzeyde olmayan proteinüri veya aktif idrar sedimenti (dismorfik eritrositler, silendirler) olan hastalarda böbrek biyopsisi ile ileri değerlendirme gerekebilir.

4.1.5. Radyolojik Bulgular

Pulmoner semptomları olan AİV'de akciğer bilgisayarlı tomografisine başvurulur. Akciğer grafisinde görülemeyen lezyonlar, nodüller, kaviteler, alveolar opasiteler, buzlu cam opasiteleri, bronş duvar kalınlaşmaları ve bronşlarda genişlemeler bilgisayarlı tomografide görülebilir. Orbita, paranasal sinüs, trakea, böbrek gibi organ tutulumlarına yönelik ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntülemeleri sıklıkla kullanılmaktadır. EKG veya ekokardiyogramda anormallikler görülürse kardiyak MR görüntülemesi yapılabilir. Kardiyak MR'daki gadolinyum artışının, EGPA'da endomiyokardiyal biyopsideki eozinofilik infiltrasyon ile korele olduğu bildirilmiştir (65).

4.1.6. Histopatolojik Bulgular

AİV tanısı için çoğu vakada tanının doku biyopsisi ile doğrulanması gerekmektedir. Tanı ve prognoz için genellikle cilt veya böbrek biyopsisi yapılır, daha nadir olarak akciğer biyopsisi de uygulanabilir. Biyopsi yeri, tanı koyma olasılığı en yüksek ve en az invaziv bölgeden seçilir.

GPA histolojik özellikleri arasında vaskülit, granülomatöz inflamasyon, nekroz, akut ve kronik inflamasyon bulunur. Tüm patolojik değişiklikler genellikle torakoskopik akciğer biyopsisinde belirgindir. Granülomlar böbrekte nadir olarak gözlenirken, akciğer biyopsi örneklerinde daha yaygın görülür (4,66). Böbrek biyopsisinde, glomerüllerde IgG, IgM, IgA ve kompleman proteinlerinin yokluğu ile karakterize olan pauci-immun kresentik glomerülonefrit gözlenir. Daha az sıklıkla, medüller vasküler yapıların nötrofilden zengin inflamasyonu (medüller anjitis) ve renal korteks tutulumu gibi ekstraglomeruler renal vaskülit bulguları görülebilir (3).

MPA hastalarında akciğer biyopsisinde tipik histolojik lezyon pulmoner kapillerittir. Bronkoalveolar lavaj (BAL), alveolar hemoraji tanısında, enfeksiyon ve malignitenin dışlanması yardımcı olur ancak spesifik etiyolojiyi belirlemede yetersizdir. Doku biyopsisinde küçük-orta boyuttaki damarları tutan nekrotizan vaskülit saptanır, pauci-immun glomerülonefrit sıklıkta tespit edilir. GPA'daki patolojik bulguların aksine granülomatöz inflamasyon görülmemektedir.

GPA ve MPA'nın aksine EGPA, eozinofilden zengin inflamasyon ile karakterizedir. Ayrıca, inflamasyon alanlarında nekrotizan vaskülit çevreleyen granülomlar mevcuttur (3). Periferik nöropati varlığında periferik sinir biyopsisinde nekrotizan vaskülit görülmesi tanıyı destekleyici olabilir (67). Kardiyak tutulumda, endomiyokardiyal biyopsi ile eozinofilik infiltrasyon gösterilirse, vaskülit olmadan EGPA ve endomiyokardit tanısı konabilir (55).

4.1.7. Ayırıcı Tanı

ANCA-ilişkili vaskülitlerin diğer sistemik romatizmal hastalıklardan ayırt edilmesi sık karşılaşılan bir sorundur. AİV alt gruplarının da ayrımı yapılmalıdır. Astım ve eozinofili, EGPA'yı GPA ve MPA'dan ayırt edebilir. Biyopsi ile tespit edilen granümatöz inflamasyon veya nekroz alt grup ayrımında önem kazanmaktadır. AİV'ler, benzer bulgu ve semptomları olan diğer küçük damar vaskülitlerden ayırt edilmelidir. GPA, SLE, MPA ve anti-glomerüler bazal membran (Anti-GBM) hastalığı pulmoner-renal sendrom ile ortaya çıkan hastalıklardır. Anti-GBM hastalığında %10-40 oranında ANCA pozitifliği saptanabilir (39). İlaça bağlı AİV formlarında az sayıda PR3-ANCA pozitifliği vardır ancak yüksek titrelerde MPO-ANCA saptanmaktadır. Serolojide hem MPO, hem PR3 pozitif saptandığında levamizolden (kokain ile karıştırılmış olarak bulunur) şüphelenilmelidir. Levamizol ilişkili AİV, organların vaskülitik tutulumu yanında nekrotik cilt lezyonları (ekstremiteler, kulak ve cildi etkileyen kutanöz nekroz ve purpura) ile prezente olur (68). GPA'nın aksine Levamizol ilişkili AİV'de pulmoner tutulum görülmez (4). Bazı hastalarda aynı anda iki farklı tipte glomeruler hastalık bulunur. Bu nedenle ANCA ilişkili glomerülo nefrit durumunda klinik şüpheli ise lupus nefriti, IgA nefropatisi, anti-GBM antikor hastalığı gibi ayırıcı tanıları akla gelmelidir. Böyle durumlarda seroloji ve patoloji yönlendirici olabilir. EGPA ayırıcı tanısında, aspirin ile alevlenen hava yolu hastalığı (AERD), eozinofilik pnömoni, allerjik brokopulmoner aspergilloz (ABPA), hipereozinofilik sendrom ön planda düşünülmelidir (69).

4.1.8. Tedavi

AİV tedavisinin iki ana bileşeni vardır: immünsupresif tedavi ile remisyon indüksiyonu (ilk 3-6 ay) ve relapsı önlemek için remisyon idame (takip eden 24-48 ay) tedavisidir. Tedavide hedef, uzun süreli remisyon sağlamak ve hastalık veya tedaviye bağlı komplikasyonları en aza indirmektir. Glukokortikoidler, özellikle renal tutulumda AİV tedavisinin ana bileşenidir (3,4). Böbrek yetmezliği gibi şiddetli renal tutulum, sinir sistemi tutulumu, pulmoner hemoraji gibi yaşamı tehdit eden durumlarda agresif tedavi uygulanmaktadır.

Tam remisyon, aktif vaskülitte bağlı herhangi bir klinik bulgunun olmaması olarak tanımlanır. Tüm parametrelerin başlangıç düzeyine döndüğü anlamına gelmez, kalıcı anormallikler olsa bile remisyon kabul edilebilir. Parsiyel remisyon tanımlanması daha zor bir durumdur. Renal tutulum varlığında parsiyel remisyon, kreatininde düzelme veya stabilizasyona rağmen dismorfik hematüri ve silendirlerin devam etmesi anlamına gelir. Benzer şekilde, persistan proteinüri irreversibl glomeruler hasarı yansıtabilir, aktif hastalığın mutlak göstergesi değildir (70).

4.1.8.1. Remisyon-indüksiyon tedavisi

Şiddetli hastalığı olan hastalar için, remisyon indüksiyonunda tedavi seçenekleri, glukokortikoidlere ek olarak rituksimab veya siklofosfamiddir. Başlangıçta glukokortikoid monoterapisi ile yüksek olan mortalite, siklofosfamidin kullanıma girmesiyle belirgin olarak azalmıştır (71). Siklofosfamid ve glukokortikoid kombinasyonu ile hastaların %75-90'ında remisyon sağlanmış ve %50-70 hastada 6 ayda tam remisyon elde edilmiştir (71-73). Diğer yandan, enfeksiyon riski ve bununla ilişkili mortalite rituksimab veya siklofosfamid bazlı indüksiyon tedavisinde sorun olmaya devam etmektedir. Bu hem yüksek doz glukokortikoid kullanımı, hem de rituksimab/kümülatif siklofosfamid maruziyeti ile ilgilidir. Bu sebeple AİV tedavisinde hem remisyon sağlayıp relapsı azaltmak, hem de minimum yan etki profiline ulaşmak önceliklidir. Bu amaca yönelik mevcut ve yeni tedavi ajanları, dozları ve rejimleriyle ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Glukokortikoid başlangıç dozu olarak 3 gün 500-1000 mg metilprednizolon verilir, takibinde 1 mg/kg/gün prednizon (maksimum 60-80 mg/gün) veya eşdeğeri ile tedaviye 2-4 hafta devam edilir. Dozun hızlı azaltıldığı rejimlerde benzer etkinlik görülmekle birlikte enfeksiyon gibi glukokortikoide bağlı komplikasyonla daha az karşılaşmıştır (3,4).

Siklofosfamidin kullanım formuyla ilgili olarak, günlük oral ve aylık iv kullanımının karşılaştırıldığı CYCLOPS çalışmasında benzer remisyon oranları saptanmıştır (72). Tedavide siklofosfamid verilirken, CYCLOPS çalışmasında kullanılan 2 mg/kg/gün oral veya 2-3 haftada bir 15 mg/kg iv siklofosfamid dozu 3-6 ay süresince uygulanır. Remisyon oranlarında fark saptanmayan bu uygulama sonucunda, oral siklofosfamidde kümülatif doz daha yüksek, iv siklofosfamidde ise daha az lökopeni saptanmıştır (72).

RAVE (The Rituximab for ANCA-associated Vasculitis) ve RITUXVAS çalışmaları ile rituksimabın GPA ve MPA remisyon indüksiyonunda kullanımı değerlendirilmiştir. Hem yeni hem de relaps hastalığı olanların değerlendirildiği RAVE çalışmasında, 4 doz 375 mg/m² rituksimab ve prednizolon alan hastalar ile oral siklofosfamid ve prednizolon alan hastalar karşılaştırılmıştır. Diyaliz ihtiyacı olan hastaların da olduğu, yalnızca yeni tanı alan GPA/MPA hastalarının alındığı RITUXVAS çalışmasında ise, 2-3 doz IV siklofosfamid ile 4 doz rituksimab karşılaştırılmıştır. Her iki çalışmada da rituksimab, remisyon ve yan etki oranları açısından siklofosfamid ile benzer bulunmuştur (74,75).

Şiddetli AİV'li hastalarda plazmaferezin değerlendirildiği, standart ve düşük doz glukokortikoid rejimlerinin karşılaştırıldığı PEXIVAS (Plasma Exchange and Glucocorticoids for Treatment of ANCA-associated Vasculitis) çalışmasında plazmaferezin ölüm veya son

dönem böbrek yetmezliği insidansını azaltmadığı gösterilmiştir (76). Ciddi enfeksiyon riskinde artışa yol açtığından, GPA ve MPA'lı hastaların çoğunda artık rutin plazmaferez önerilmemektedir. Ayrıca, metilprednizolon ve rituksimabın plazmaferez seanslarıyla etkinliğinin azalabileceğine dair endişeler de sürmektedir. Ancak remisyon indüksiyon tedavisine yanıt vermeyen, şiddetli diffüz alveolar hemorajisi olan ve SDBY riski yüksek olan (hızlı ilerleyen glomerulonefrit, kreatinin düzeyi > 5,6 mg/dl veya diyaliz ihtiyacı) hastalarda uzman görüşü ile plazmaferez düşünülebilir.

Şiddetli olmayan GPA ve MPA'lı hastalarda remisyon indüksiyonunda metotreksat veya mikofenolat mofetil (MMF) glukokortikoidlerle kombine edilerek kullanılabilir. Organı ve yaşamı tehdit etmeyen veya yaygın hastalığı olmayan hastalarda siklofosfamid ile MMF'in karşılaştırıldığı MYCYC çalışmasında 6 aylık remisyon oranları benzer görülmüştür. Bununla birlikte, çoğunlukla PR3-ANCA pozitif hastalarda olmak üzere MMF grubunda nüksler daha sık saptanmıştır (77). Sonuç olarak, özellikle şiddetli böbrek tutulumu olmayan MPA/MPO-ANCA pozitif hastalarda remisyon indüksiyonunda MMF uygun bir seçenek olabilir.

AİV patogenezinde kompleman yolu aktivasyonunun rolünün anlaşılması, glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımına alternatif olabilecek kompleman hedefli tedavi (Avacopan) çalışmalarının yapılmasına yol açmıştır (78–80). C5a inhibitörü olan Avacopan ile yeni tanı ve relaps GPA ve MPA'lı hastalarda hastalık remisyonu sağlanmıştır.

GPA ve MPA hastalarında abatacept, belimumab, vilobelimumab gibi çeşitli ilaçlar araştırılmaktadır (81,82). Bir IL-5 inhibitörü olan mepolizumab (4 haftada bir 300 mg subkutan) şiddetli olmayan (kardiyomyopati, glomerulonefrit, diffüz alveolar hemoraji olmayan), glukokortikoid bağımlı refrakter veya relaps EGPA'lı hastalarda önerilmektedir (83,84).

4.1.8.2. Remisyon-idame tedavisi

İndüksiyon tedavisindeki ilerlemeler, AİV'yi yaşamı tehdit eden bir hastalıktan tekrarlayan, kronik seyirli bir hastalığa dönüştürmüştür. Relapsın önlenmesi; hastanın yaşam kalitesini korumak, hastalık ve tedaviye bağlı morbidite ve mortaliteyi önlemek için çok önemlidir. Başarılı remisyon indüksiyonunu takiben relapsın önlenmesi için idame tedavisine geçilir. Bunun tek istisnası, indüksiyon tedavisine yanıt vermeyen ve böbrek yetmezliği nedeni ile diyaliz uygulanan renal sınırlı vaskülit hastalarıdır (3).

Remisyon idamesinde sıklıkla azatiopürin, rituksimab, metotreksat kullanılır. Randomize kontrollü çalışmalar, AİV'de remisyonun sürdürülmesi için siklofosfamid dışı ajanların

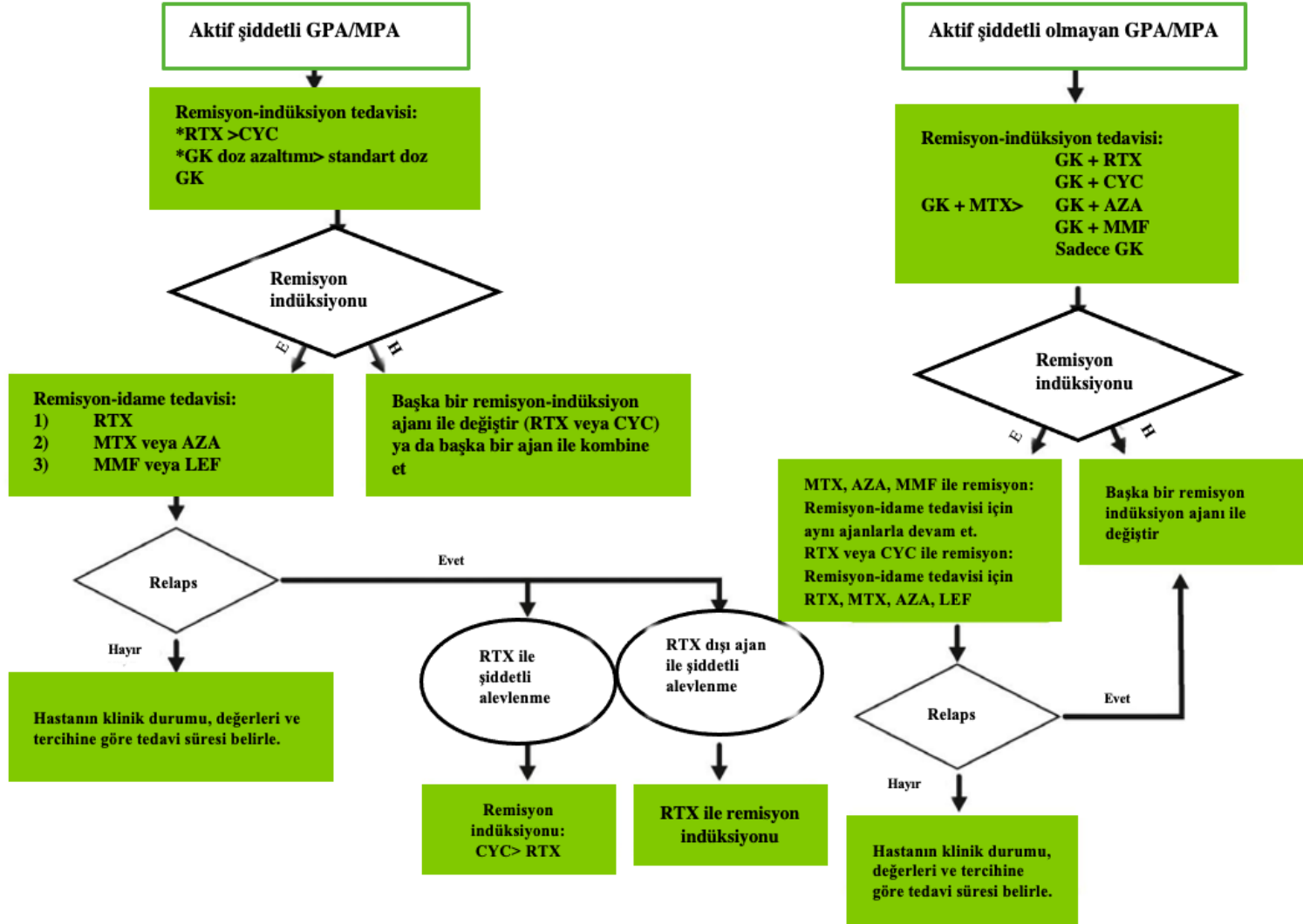
etkinliğini doğrulamıştır. CYCAZAREM çalışmasında, oral siklofosfamid ile remisyona ulaşan AİV hastalarında, siklofosfamid idamesi ve azatiopürin tedavileri karşılaştırılmış ve 18. ayda relaps oranları benzer görülmüştür (85). MMF ile azatiopürinin karşılaştırıldığı IMPROVE çalışmasında, MMF ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek relaps oranları saptanmıştır(86). Azatiopürin intoleransı olan hastalarda remisyon idamesi için yine de MMF düşünülebilir. İdame tedavisinde rituksimabı destekleyen veriler rituksimabı azatiopürinle karşılaştıran MAINRITSAN (Maintenance of Remission using Rituximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis) ve MAINRITSAN-2 (uzun dönem) çalışmalarından gelmektedir. Bu çalışmalar ile yeni tanı, şiddetli relaps GPA, MPA veya renal sınırlı ANCA pozitif hastalarda rituksimab ile daha düşük relaps oranı saptanmıştır (87,88). Remisyon idamesinde rituksimab üstünlüğünü gösteren bu çalışmalarda indüksiyon için siklofosfamid kullanıldığına dikkat etmek önemlidir. RITAZAREM çalışması ile glukokortikoid ve rituksimab indüksiyonu sonrası remisyon idamesinde, azatiopürine kıyasla rituksimab yine üstün bulunmuştur (89). İdeal idame tedavi süresi bilinmemektedir. Mevcut önerilere göre kalıcı remisyon indüksiyonundan sonra en az 24 ay idame tedaviye devam edilmelidir (83).

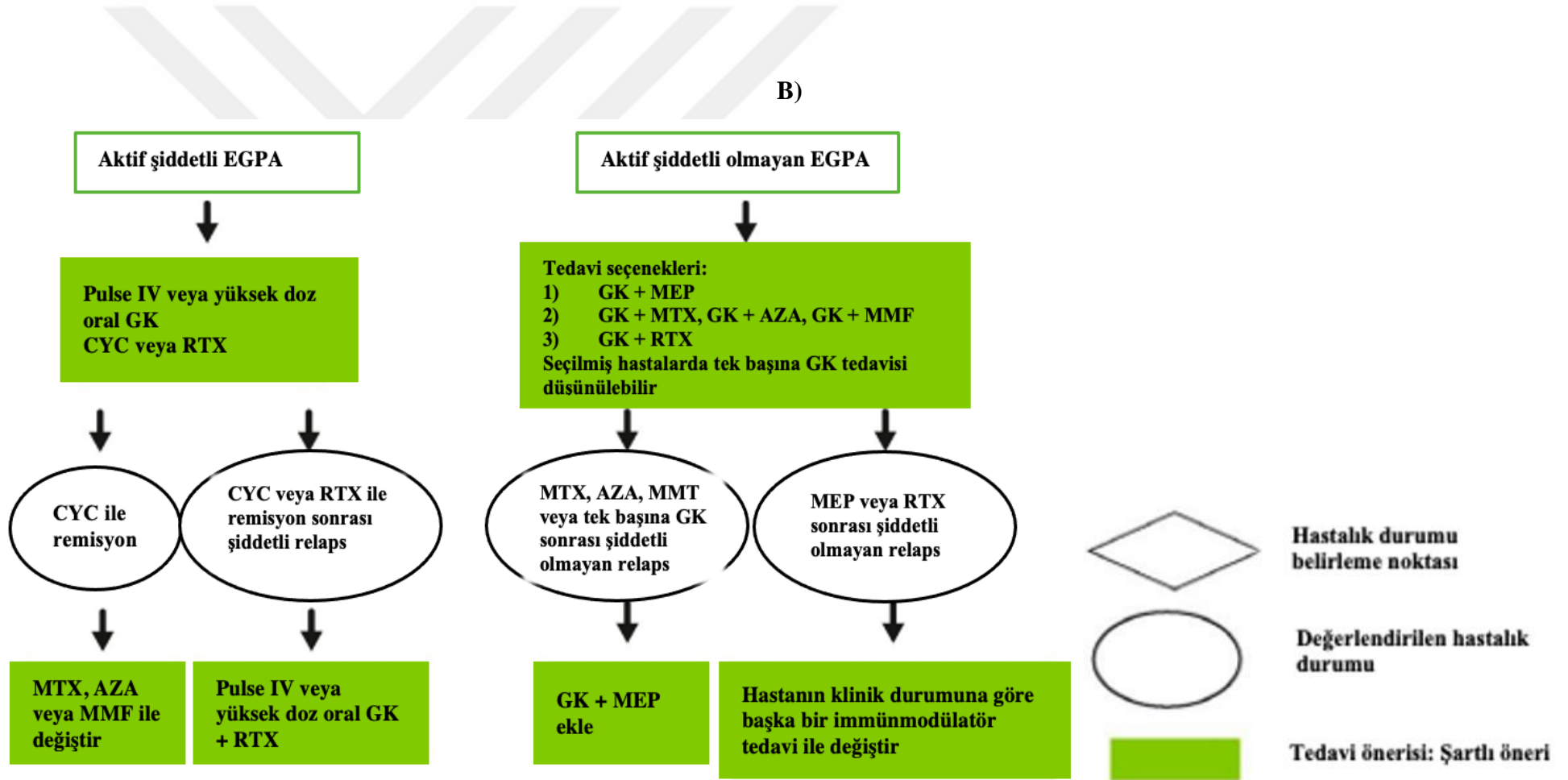
4.1.8.3. Relaps hastalık tedavisi

AİV'li hastaların %30-50'sinde immüsupresif tedavinin kesilmesinden 12-18 ay sonra relaps meydana gelir. Relaps için risk faktörleri arasında PR3-ANCA serotipi, GPA fenotipi, korunmuş böbrek fonksiyonu, üst solunum yolları tutulumu, pulmoner ve kardiyak tutulum, indüksiyonda düşük kümülatif siklofosfamid dozu, glukokortikoid tedavisinin kesilmesi yer almaktadır (3). Relaps tespitinde ANCA titresinde artış, hastalığın klinik ve patolojik bulguları kullanılır. ANCA titrelerinin relapsı öngörmedeki durumu tartışmalıdır. Bu konudaki en iyi veriler, remisyon sırasında ANCA titresindeki artışın relaps olasılığı ile ilişkisini inceleyen meta-analizden gelmektedir. Buna göre ANCA titresindeki artışın duyarlılığı %56, özgüllüğü %82; kalıcı pozitif titrenin ise duyarlılığı %38, özgüllüğü %78 saptanmıştır. Sonuçta artan titre ve kalıcı pozitif titre durumunun tedavi kararını yönlendirmek için yeterince güvenilir olmadığı sonucuna varılmıştır (90).

Relaps tedavisinde rituksimabın siklofosfamide üstün olduğunu destekleyen kanıtlar vardır (74). Siklofosfamid, ileri ve progresif kresentik glomerulonefrit veya masif hemoraji ile seyreden pulmoner tutulum için bir alternatiftir. Siklofosfamid veya rituksimab tolere edilemezse MMF, azatiopürin, metotreksat ile tedavi edilebilir. Trimetoprim-sulfametoksazol üst solunum yolu ile sınırlı relapsların tedavisinde ve PCP proflaksisinde kullanılabilir ancak ilaç toksisitesi önemli bir sorundur (83).

A)





Şekil 4.1. AİV için önerilen tedavi algoritması (A ve B) (83)

AZA: Azatiopürin, CYC: Siklofosfamid, GK: Glukokortikoid, LEF: Leflunomid, MEP: Mepolizumab, MMF: Mikofenolat Mofetil, MTX: Metotreksat, RTX: Rituksimab

4.1.9. Prognoz

AİV'li hastaların sağkalımı, indüksiyon tedavisi için siklofosfamidin kullanılmasından bu yana büyük ölçüde iyileşmiştir. Buna rağmen, AİV'li hastaların mortalitesi, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır. İmmünespresif tedavinin yan etkileri AİV'de erken mortalitenin çoğunluğunu oluştururken; enfeksiyon, malignite ve kardiyovasküler hastalık geç mortalitenin nedenleridir. GPA ve MPA'lı hastalarda mortalitenin genel popülasyona kıyasla 2,7 kat arttığı bildirilmiştir (91). Bu hastalarda melanom dışı deri karsinomları, hematolojik maligniteler, meme, akciğer, prostat, mesane ve kolorektal karsinom olmak üzere malignite riski atmıştır. Son 10 yılda daha az siklofosfamid içeren tedavi rejimleri kullanıldığı için malignite riskinin azaldığı düşünülmektedir (92).

AİV hastalarında hastalık aktivitesi ve hasar durumu uzun dönemdeki prognozun belirleyicileridir. Uygun dönemde etkin tedavi ile hastalığın prognozu önemli ölçüde değişmektedir. Hastalık aktivasyonunun ve relapsın tespiti bu konuda önem kazanmaktadır.

4.1.9.1. Hastalık şiddeti ve aktivitesi

Tedaviye yaklaşım vaskülitin şiddeti ve organ tutulumuna bağlıdır. Organı ve yaşamı tehdit eden özellikler: aktif glomerulonefrit, pulmoner hemoraji, serebral vaskülit, progresif periferik veya kranial nöropati, sklerit, vaskülite bağlı GIS kanaması, vaskülite bağlı kardiyak patolojiyi (perikardit, miyokardit) içermektedir. AİV'de hastalık aktivitesini değerlendirmek için "Beş Faktör Skoru (FFS)" ve "Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS)" isimli iki skora sistemi kullanılır. Klinik araştırmalarda yaygın olarak kullanılan, 9 organ/sistemini kapsayan BVAS ile her tutulum bölgesinde semptomların ve bulguların kalıcı veya yeni/kötüleşmiş olmasına göre puanlama yapılır. Skor 0 (tam remisyon) ile maksimum 68 puan arasında değişir ancak pratikte yüksek skorlara rastlanmamaktadır (93,94). 1994 yılında kullanılmaya başlanan BVAS için takip eden yıllarda 2. ve 3. versiyon geliştirilmiştir. Aynı zamanda GPA için uyarlanmış ve BVAS/WG formu geliştirilmiştir (95,96).

Tablo 4.4. FFS (Beş Faktör Skoru)

Yaş >65 olması	1
Kalp Yetmezliği	1
Böbrek Yetmezliği (kreatinin >1.7 mg/dl)	1
Gastrointestinal Tutulum	1
KBB belirtilerinin olmaması (KBB tutulumu daha iyi prognoz ile ilişkilidir)	1

FFS skoru 0-2 arasındadır. Faktörlerden hiçbiri yoksa ise skor 0, bir faktör varsa skor 1, ≥ 2 faktör varsa skor 2 olarak hesaplanır.

4.2. Kapilleroskopi

4.2.1. Kapilleroskopi Tanımı ve Genel Bilgiler

Kapilleroskopi, tırnak yatağındaki kapiller yapının morfolojik değerlendirilmesinde ve otoimmün hastalıkların mikrovasküler hasarlarını tespit etmede kullanılan, invaziv olmayan, ucuz, tekrarlanabilir bir görüntüleme tekniğidir (97).

Kapiller; tek sıra endotel hücrelerden oluşan kalınlığı 0,5 mikrometre ve çapı 4-9 mikrometre olan yapılardır (98). Kapillerin tırnak kıvrımında paralel seyretmesi sayesinde mikrodolaşım kolayca değerlendirilebilir hale gelir (99). Raynaud fenomenini tanımlayan Maurice Raynaud lokal iskemik hasarı mikrovasküler düzeyde kapilleroskopi ile göstermiştir. Anormal kapilleroskopi bulgularının romatizmal hastalık gelişimini öngörmedeki değeri yapılan çalışmalarla vurgulanmıştır (100,101).

Kapilleroskopi uygulamasında mikroskop, dermatoskop, oftalmoskop gibi çeşitli cihazlar kullanılabilir ancak günümüzde videokapilleroskop ile görüntü bilgisayar ortamına aktarılmakta ve dansite, kapiller çapı gibi ölçümlerle ayrıntılı veri sağlanmaktadır (102).

4.2.2. Videokapilleroskopi Uygulaması

Kapilleroskopik muayeneye başlamadan önceki 4 saatte kafein içeren içeceklerin içilmemesi, sigara kullanılmaması ve 15-20 dakika boyunca 20-25 °C'lik ortamda beklenmesi gerekmektedir. Bu önlemler, çevresel faktörlerin fizyolojik kontraksiyon etkisini ortadan kaldırmak açısından önemlidir. İşlem yapılırken ellerin kalp seviyesinde olmasına dikkat edilmelidir (103,104). Daha iyi görüntü elde etmek için tırnak yatağına bitkisel yağlar (fıstık, ceviz, sedir ağacı) sürülebilir.

Kapilleroskopik muayene için hangi parmağın seçileceği ya da kaç parmak için değerlendirme yapılacağı net olmamakla birlikte; klinik pratikte baş parmak hariç tüm el parmaklarındaki kapillerden ikişer görüntü alınacak şekilde görüntüleme yapılmaktadır (105,106).

4.2.3. Kapilleroskopik Bulgular

Kapilleroskopik muayenede değerlendirilen başlıca parametreler şunlardır:

- Kapillerin şekli, dağılımı;
- Kapiller dansite;
- Kapiller genişlik ve kıvrım çapı;
- Arteriyel ve venöz kolların çapları;
- Kapiller uzunluk;
- Subkapiller venöz pleksus görünümü;
- Tortioz kapiller, dilate kapiller, dev kapiller, uzun veya kısa kapiller, hemoraji, avasküler alanlar, neoanjiyogenez gibi anormalliklerin varlığı (107).

Genişlik, uzunluk, kapiller dansite gibi kantitatif parametreler bilgisayar programı ile ölçülebilir ancak kapiller şekli, hemoraji varlığı gibi özellikler kalitatif veya semikantitatif ölçümlerdir.

Normal kapiller yapı; birbirine paralel uzanım gösteren, “hairpin” (saç tokası) veya ters U görünümünde, homojen dağılım gösteren, her dermal papillada 1-3 kapiller yapı ile karakterizedir. Venöz kol arteriyel koldan daha geniştir.

Kapiller Dansite

Kapiller dansite, bağ dokusu hastalıklarında riskli bireylerin erken teşhisi için en önemli parametrelerden biridir (108). Kapiller dizilimde distal sıranın 1 mm’lik uzunluğundaki kapiller sayısı olarak tanımlanır ve >9 /mm olması normal olarak değerlendirilir (109). Ayrıca bu parametre, sklerodermalı hastaların takibinde kullanılan kapilleroskopik cilt ülseri risk indeksinin (CSURI) hesaplanmasında temel rol oynar (110). Kapiller dansitenin yüksek olduğu durumlarda distal sırayı seçmek zordur. Bu seçim için çeşitli yöntemler önerilse de standart bir yaklaşım yoktur.

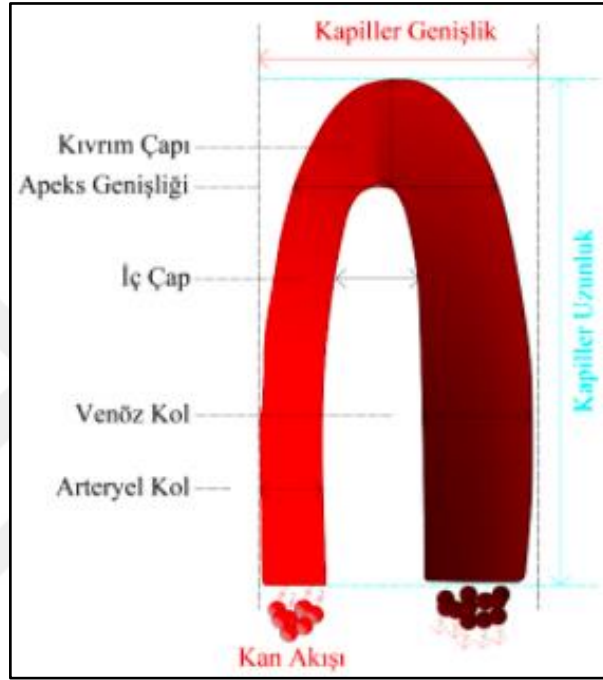
Kapiller Genişlik ve Kıvrım Çapı

Kapiller genişlik, kapillerin sağ ve sol kolları arasındaki en uzun mesafedir. Dilate kapiller venöz kol çapının >20 μm ve arteriyel kol çapının >15 μm olmasıdır. Arteriyel veya venöz kol 50 μm ’den daha büyükse dev kapiller olarak tanımlanır (9,97). Kapiller dilatasyon

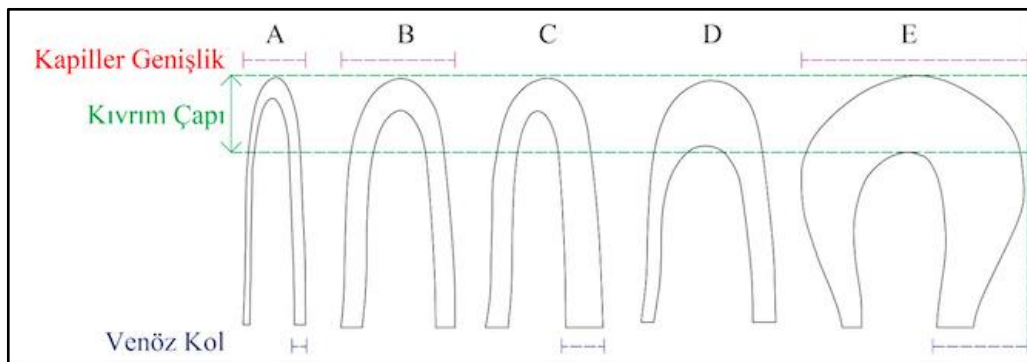
endotel hasarının işaretidir, homojen olarak genişlemiş kapiller Raynaud fenomeninin erken bulgusudur. Skleroderma, miks bağ doku hastalığı ve dermatomyozit için tipiktir (111).

Kapiller Uzunluk

Kapillerin tepe noktası ile kapiller halkanın artık görünmediği nokta arasındaki mesafedir. Ortalama uzunluk en uzun üç kapillerin ortalama değeri olarak hesaplanabilir. Diyabet hastalarının genellikle daha kısa kapillerleri vardır, bazen sadece 10 μm uzunluktadır (112).



Şekil 4.2. Kapiller yapının şematik çizimi (97)



Şekil 4.3. Dilate kapiller

(A) normal kapiller, (B) genişlemiş afferent kapiller, (C) genişlemiş efferent kapiller, (D) genişlemiş apeks, (E) at nalı şeklinde dev kapiller (97)

Avasküler Alan

Yan yana iki kapiller arasındaki mesafenin 500 µm'den büyük olması avasküler alan olarak adlandırılır. Normal kapiller mesafe 96-166 µm arasında değişir. Avasküler alan ile kapiller dansite kaybı arasında ayırım yapmak önemlidir. Bu açıdan avasküler alanlar, tırnak yatağında iki veya daha fazla kapillerin eksik olduğu alanları ifade eder (113). Ayrıca kapiller dansite kaybı distal sırada görülürken, avasküler alan tırnak yatağının farklı alanlarında görülebilir. GPA'lı hastaların %92'sinde, sklerodermada %22-67 oranında, SLE'de değişen oranlarda avasküler alan saptanmıştır (114). Doku hipoksisi ile ilişkisi olduğu düşünülen ve progresif hastalıklarda bildirilen avasküler alanlar, prognostik öneme sahiptir (99).

Tortioze ve Dallanmış Kapiller

Tortiozite, kapillerin kıvrımlı yapı göstermesidir. Dallanmış kapiller arteriyel veya venöz kolda birden fazla kıvrımlanmış, dallanmış yapı izlenmesidir. Dallanmış, çalı benzeri kapiller anjiyogenez ile ilişkilidir (9).

Mikrohemoraji

Eritrositlerin vasküler hasara bağlı ekstrasvazasyonu sonucunda oluşur. Küçük siyah nokta şeklinde görünür, erken vasküler hasarı yansıtır (9).

Neoanjiyogenez

Kapiller dansite kaybı ve lokal hipoksiye bağlı kompensasyon olarak düşünülebilir. Neoanjiyogenezin morfolojik görüntüsü tortiozite, dallanma, çalı tipi kapiller ile karakterizedir. Sklerodermanın geç dönem bulgusudur (115).

4.2.3. Skorlama Yöntemleri

Kapilleroskopik değerlendirmede farklı skorlama sistemleri değiştirilmiştir. Ingegnoli ve arkadaşları kalitatif ve kantitatif parametreleri birleştirerek bir puanlama sistemi geliştirmiştir. Parametleri; kapiller dansite, uzunluk, şekil, kapiller düzen ve patolojik hemorajilerdir (116) (bkz. Tablo 4.8). Kapilleroskopik değerlendirmenin tanısal ve prognostik gücünü geliştirmek için Pavlov-Dolijanovic ve arkadaşları, hastalık progresyonu ile ilgili özellikler eklemiştir. Buna göre normal, non-spesifik ve skleroderma benzeri paternler sınıflandırılmıştır (117).

Kapiller dansite için alınan görüntülerdeki kapiller sayısının ortalaması alınır. Cutolo ve Smith puanlamasına göre; kapiller sayı >9 ise 0 puan, 7-9 ise 1 puan, 4-6 ise 2 puan 1-3 ise 3 puan ile skorlanır (118). Ingegnoli ve arkadaşları (108), Hoerth ve arkadaşları (119) tarafından farklı skorlamalar da mevcuttur.

Kapiller genişlik 1 mm alandaki en büyük 3 kapillerin ortalaması alınarak hesaplanır. Venöz kol çapı >20 µm ve arteriyel kol çapı >15 µm ise genişlemiş, >50 µm ise dev kapiller olarak adlandırılır. Koenig ve arkadaşları ile Dinç ve arkadaşlarının kapiller genişliği için geliştirdikleri sistem Tablo 4.6’te gösterilmiştir (120,121)

Kapiller mesafe ile ilgili Lefford ve arkadaşları, Ingegnoli ve arkadaşları, Lee ve arkadaşları benzer puanlama sistemi oluşturmuştur. Buna göre kapiller mesafe <110 µm ise 0, hafif artış varsa 1, belirgin artış varsa 2, >190 µm ise 3 puan verilir (108,122,123).

Avasküler alan Cutolo ve arkadaşları (124) ile Ingegnoli ve arkadaşlarına (108) göre 0-3 arasında puanlanır. Avasküler alan yok ise 0, 1-2 avasküler alan var ise 1 puan, >2 ise 2 puan, şiddetli bulgular (geniş veya birleşik avasküler alanlar) varsa 3 puan şeklinde skora yapılır.

Tablo 4.5. Kapiller dansite skorlama sistemi

Referans	Puan	Kapiller sayısı/mm	
Lefford ve Edwards (122) Ingegnoli ve ark. (108)	0	>9	
	1	>7-9	
	2	>4-7	
	3	≤4	
Cutolo ve Smith (118)	0	>9	
	1	Kapillerde <%33 azalma (7-9)	
	2	Kapillerde %33-66 azalma (4-6)	
	3	Kapillerde >%66 azalma (1-3)	
Referans	Puan	≤ 40 yaş	> 40 yaş
Hoerth ve ark. (119)	0	>7.75	>8.5
	1	>7.25-7.75	>7.75-8.5
	2	>6-7.25	>6-7.75
	3	≤6	≤6

Tablo 4.6. Genişlemiş kapiller skorlama sistemi

Referans	Puan	Genişlemiş kapiller
Koenig ve ark. (120)	0	Normal
	1	<normal genişlikten 2 kat artış
	2	2-4 kat artış
	3	>4 kat artış
Dinç ve ark. (121)	0	Genişlemiş kapiller yok
	1	Fokal veya apikal genişlemiş kapiller
	2	Dev kapiller var veya çok sayıda genişlemiş kapiller

Tablo 4.7. Avasküler alan skorlama sistemi

Referans	Puan	Avasküler alan
Cutolo ve ark. (124)	0	Avasküler alan yok
Ingegnoli ve ark. (108)	1	Hafif (1-2 avasküler alan)
	2	Orta (>2 avasküler alan)
	3	Şiddetli (daha ağır ve birleşen avasküler alanlar)
Anders ve ark. (114)	1	1-3 kapillerden daha az kayıp
	2	4-6 kapiller kayıp
	3	>6 kapiller kayıp
Hofstee ve ark. (130)	1	2 veya daha fazla ardışık kapiller kayıp
	2	2-4 ardışık kapiller kayıp
	3	>4 ardışık kapiller kayıp veya >2 kapiller kayıp olan 2'den fazla alan

Tablo 4.8. Kapilleroskopi paternleri skorlama sistemi

Çalışma	Paternler	Tanımlama
Ingegnoli ve ark. (116)	Normal	6-8 kapiller/mm, kapiller uzunluk 200-500 µ, paralel sıralanmış hair-pin kıvrımlar, hemoraji yok
	Minör anormallik	6-8 kapiller/mm, <%10 kapiller normalden uzun, <%50 tortioze kapiller, paralel kıvrımlar, hemoraji yok
	Major anormallik	<6-8 kapiller/mm,>%10 kapiller normalden uzun ve >%50 tortioze, genişlemiş, dallanmış düzensiz kapiller, hemoraji
	Skleroderma paterni	<6 kapiller/ mm,>%10 kapiller normalden uzun, tortioze, genişlemiş, dallanmış, düzensiz çalı kapiller, dev kapiller, hemoraji
Pavlov-Dolijanovic ve ark. (117)	Normal	Tipik hair-pin yapısı, dağılımda veya kıvrım yapılarında minör morfolojik değişiklikler
	Non-spesifik	Kıvrımlı ve çapraz kapiller, kapiller incelmeye ve uzama, fokal kapiller hemorajiler, belirgin subpapiller pleksus, non-homojen dağılım, kapiller genişleme
	Skleroderma	Erken: birkaç genişlemiş/dev kapiller, hemoraji, kapiller kayıp yok, kapiller mimari korunmuş Aktif: çok sayıda hemoraji, çok sayıda dev kapiller, kapiller mimaride hafif derecede bozukluk, orta derecede kapiller kayıp Geç: düzensiz kapiller genişlemeler, az sayıda dev kapiller ve hemoraji veya yok, dallanmış/çalı kapiller, geniş avasküler alanlar, ciddi kapiller kayıp

4.2.4. Kapilleroskopinin Klinik Kullanımı

Romatoloji’de yaygın bir sorun olan Raynaud sendromu ve primer /sekonder Raynaud fenomeni ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Patolojik kapilleroskopi bulgularının olmaması primer Raynaud fenomeni için bir tanı kriteridir (125). Raynaud fenomeni olan hastalarda anormal kapilleroskopik patern olması bağ doku hastalığı gelişimi için risk faktörüdür (102,126). Miks bağ doku hastalığı, overlap sendromları, dermatomyozit gibi diğer bağ dokusu hastalıklarında benzer değişiklikler gözlemlenmesi sebebiyle kapilleroskopi bu hastalıklarda da kullanım alanı bulmuştur (119).

Sistemik sklerozda, hastaların büyük çoğunluğunda spesifik bir kapilleroskopik görünüm bulunur. Kapilleroskopik değişiklikler tanısız olarak sınıflanmış ve EULAR-ACR skleroderma tanı kriterlerine dahil edilmiştir. Skleroderma paternleri erken, aktif ve geç dönem olarak 3 evreden oluşur. Erken dönemde dilate ve dev kapillerin varlığı dikkat çeker ancak kapiller mimari korunmuştur. Aktif dönemde kapiller mimari bozulmaya başlamıştır. Kapiller kayıp görülebilir, çok sayıda dev kapiller ve mikrohemorajiler görülür. Geç dönemde ise kapiller kayıp alanları belirginleşmiştir. Düzensiz genişlemiş kapiller, dev kapiller ve mikrohemorajiler bulunur ancak bu bulgularda sayısal azalma dikkat çeker (124). Kapiller kayıp, sklerodermada cilt bulgularının şiddeti, digital ülser ve PAH gibi tutulumlarla ilişkilidir (127,128). Geliştirilen kapilleroskopik cilt ülserasyonu risk indeksi (CSURI) ile digital ülser gelişiminin tahmin edilebileceği gösterilmiştir (110).

Kapilleroskopik bulguların sistemik skleroz aktivitesi ve çeşitli klinik tutulumları öngördüğünün tespit edilmesi üzerine diğer bağ doku hastalıkları için araştırmalar söz konusu olmuştur. Dev kapiller ve dallanmış kapiller gibi anjiyogenezis bulguları dermatomyozit hastalarında yaygındır. Dermatomyozitli hastalarda kapilleroskopik bulguların sklerodermaya benzer amaçlar ile kullanabileceği düşünülmektedir (129–131). Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit tanılı hastalarda da tortiozitede artış ve uzamış kapiller gibi hafif değişiklikler bildirilmiştir (132). Behçet hastalığı olanlarda dilate kapiller, mikrohemorajiler tespit edilmiş ve kapilleroskopik anormalliklerin hastalığın vasküler özellikleriyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (133).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Araştırmanın Amacı

Çalışmamızda, hastanemizde takipli ANCA-ilişkili vaskülit hastaları grubunda tırnak yatağı kapilleroskopi bulgularını sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırmak ve bu bulguların hastalık aktivitesi, organ/sistem tutulumu ve diğer özellikler ile olan ilişkisini göstermek amaçlanmıştır.

5.2. Yöntem

Bu çalışmaya, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı/Romatoloji Bilim Dalı Polikliniğine Ocak 2022-Nisan 2022 tarihleri arasında başvuran ve ANCA-ilişkili vaskülit tanılı 40 hasta ve polikliniğe başvuran rastgele seçilmiş, araştırmaya engel herhangi bir hastalığı bulunmayan 40 gönüllü sağlıklı kişi dahil edilmiştir. Bu tek merkezli çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 13/01/2022 tarihli İ01-10-22 nolu etik kurul onayı alınmıştır.

ANCA-ilişkili vaskülit grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstünde olmak
- ANCA-ilişkili vaskülit tanısı almış olmak
- Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formunu imzalamış olmak
- Skleroderma, sistemik lupus eritematozus, diğer tip vaskülit, dermatomyozit, Sjögren sendromu, mikst konnektif doku hastalığı, antifosfolipid sendromu, hipertiroidi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, gebelik, malignite ve Raynaud fenomenine sahip olmamak

Sağlıklı kontrol grubu için çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş üstünde olmak
- ANCA-ilişkili vaskülit hastalığı tanısı olmamak
- Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunu imzalamış olmak
- Skleroderma, sistemik lupus eritematozus, diğer tip vaskülit, dermatomyozit, Sjögren sendromu, mikst konnektif doku hastalığı, antifosfolipid sendromu, hipertiroidi, diyabetes mellitus, hipertansiyon, gebelik, malignite ve Raynaud fenomenine sahip olmamak

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılamayan ve onam formunu imzalamayanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

ANCA-ilişkili vaskülit (AİV) hastaları Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS) formu ile değerlendirildi. Poliklinik başvurularında hastaların eşlik eden hastalıkları, kullanılan ilaçlar, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara ve alkol kullanım öyküsü, demografik özellikleri, sistem sorgulamaları ayrıntılı değerlendirildi. Poliklinik kontrolünde rutin olarak gönderilen laboratuvar tetkikleri kayıt edildi. Hastanın mevcut başvurusundaki tetkik sonuçları ve kaydedilen bilgilerle BVAS formu dolduruldu.

AİV hastaları GPA, MPA ve EGPA alt tiplerine ayrıldı. Tüm hastalık gruplarında BVAS total skoru ile kapilleroskopik bulgular arasında anlamlı ilişki olup olmadığına bakıldı. AİV grubundaki kapilleroskopik bulguların anlamlılığını kontrol etmek için sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırma yapıldı.

5.3. Gereçler

5.3.1. Hasta Takip Bilgi Formu

AİV grubundaki hastaların poliklinik kontrolleri sırasında yaş, cinsiyet, meslek, kullandığı ilaçlar, ek hastalık durumu, sigara ve alkol öyküsü, VKİ kayıt altına alındı. Hastalık tanı tarihi, alt tipi ve tutulan organ/sistem ile ilişkili ayrıntılı sistem sorgulamaları yapıldı. Rutin olarak gönderilen hemoglobin, hematokrit, trombosit, beyaz küre sayısı, CRP, kreatinin, ALT, AST, TİT (tam idrar tetkiki) ve 24 saatlik idrar protein değerleri not edildi. Proteinüri 24 saatlik idrarda 250 mg üstü protein varlığı olarak tanımlandı.

Sağlıklı kontrol grubunda yaş, cinsiyet, meslek, kullanılan ilaçlar, ek hastalık durumu, sigara ve alkol öyküsü, VKİ kaydedildi.

5.3.2. Birmingham Vaskülit Aktivite Skoru (BVAS) Formu

BVAS formu kullanılarak hastalığın aktif olup olmadığı belirlendi. Miyalji, artralji, artrit, ateş, kilo kaybı gibi genel semptomlar, cilt tutulumu, muköz membran/göz tutulumu, KBB tutulumu, akciğer, kardiyovasküler, abdominal, renal, sinir sistemi tutulumu değerlendirilerek 9 organ/sistemi kapsayan skorlama yapıldı. BVAS sonucuna göre skoru 0 olan hastalar inaktif hasta grubunu, skoru 1 ve üzerinde olanlar aktif hasta grubunu oluşturdu.

5.3.2. Kapilleroskopik Görüntüleme

AİV hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda, Romatoloji kliniğimizde bulunan Dino-lite Capillaroscope Pro 200 (MEDLAN Pro) videokapilleroskop ile 200x büyütme altında kapilleroskopik değerlendirme yapıldı. Her iki elin 2.-5. parmaklarından ve her parmakta 1 mm mesafe aralıklarda 2 kapilleroskopik görüntü ($8 \times 2 = 16$ görüntü) olacak şekilde kayıt altına alındı. Çalışmaya katılan gönüllülerin işlemleri oturur pozisyonda, oda sıcaklığında, tırnak dibi üzerine bitkisel yağ sürülmesinden sonra yapıldı.

5.3.3. Kapilleroskopik Bulguların Değerlendirilmesi

Veriler, görüntüleri alan araştırmacı ve hastaların klinik ve demografik bilgilerini bilmeyen başka bir araştırmacı olmak üzere, kapilleroskopi konusunda eğitimli ve tecrübeli iki ayrı doktor tarafından şekilde değerlendirildi. Kapilleroskopi bulgularının değerlendirilmesi 'Romatolojik Hastalıklarda Kapilleroskopi Atlası'ndaki skorlamalar ile yapıldı (131).

Kapiller görünürlük, kapiller dansite, dev kapiller, genişlemiş kapiller, tortiozite, çalı kapiller, mikrohemoraji, kapiller dallanma, sıra düzensizliği, avasküler alan gibi özellikler kayıt edildi. Bulgular kalitatif ve kantitatif değerlendirmeye alındı. Semi-kantitatif değerlendirmeye kapiller sayı azalması, genişlemiş kapiller, dev kapiller, kapiller dallanma, mikrohemoraji ve kapiller düzensizlik bulguları dahil edildi. Değerlendirmeye alınan parmaklarda çekim tekniği nedeni ile bulanık görüntü elde edilen görüntüler değerlendirme dışı bırakıldı ve diğer parmaklardan elde edilen görüntüler ile değerlendirme yapıldı.

Skorlama yapılırken her parmak için izlenen morfolojik değişimlerin her birine 0-3 arasında puan verildi (0 = değişiklik yok, 1 = $\leq 33\%$ kapillerin etkilenmesi, 2 = $33-66\%$ kapillerin etkilenmesi, 3= $\geq 66\%$ kapillerin etkilenmesi). Her tırnak dibi için ayrı olacak şekilde, iki görüntüdeki bulguların aritmetik ortalaması alınarak puan hesaplandı. Örneğin; sol 2. Parmak genişlemiş kapiller skoru için 1. fotoğraf 3 puan, 2. fotoğraf 1 puan ise toplam puan $(3+1) / 2 = 2$ puan olarak elde edildi. Sonrasında kantitatif skorlama yapıldı ve toplam 8 parmağın puanları toplanarak aritmetik ortalaması alındı. Örneğin; sağ el 2. parmak 1 puan, 3. parmak 3 puan, 4. parmak 1 puan, 5. parmak 2 puan, sol el 2. parmak 2 puan, 3. parmak 0 puan, 4. parmak 3 puan, 5.parmak 2 puan ise toplam puan $(1+3+1+2+2+0+3+2) / 8 = 1.75$). Bu şekilde her iki uzman tarafından skorlama yapıldıktan sonra, iki değerlendirmenin ortalaması alınarak esas puan elde edildi. Kapilleroskopik bulguların her biri için puanlar ayrı ayrı hesaplanarak total skor hesaplandı (örneğin; genişlemiş kapiller 1.75, dev kapiller 1, mikrohemoraji 1.25,

kapiller dallanma 0.8, kapiller düzensizlik 2.25 puan ise total kapilleroskopi skoru $(1.75 + 1 + 1.25 + 0.8 + 2.25) / 5 = 1.41$ olarak hesaplandı (131).

5.3. İstatistiksel Analizler

Çalışmada tanımlayıcı istatistikler; nicel değişkenler için verilerin normal dağılıma uygunluk durumuna göre ortalama±standart sapma veya ortanca(minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise frekans (yüzde) olarak sunuldu. ANCA-ilişkili vaskülit ve sağlıklı kontrol gruplarına ilişkin demografik, BVAS, tırnak dibi kapilleroskopik inceleme bulgu karşılaştırmaları, nicel değişkenler için parametrik test varsayımlarının sağlanma durumuna göre Student's t veya Mann Whitney U Testi, nitel değişkenler için ise Ki-kare veya Fisher'ın Kesin Testi ile gerçekleştirildi. ANCA-ilişkili vaskülit grubunda, BVAS ve kapilleroskopik inceleme bulguları arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman Korelasyon katsayısından yararlanıldı. Analizlerin gerçekleştirilmesinde Statistical Package For Social Sciences (SPSS Versiyon 11.5 Chicago, IL.) kullanıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlı olması için p değeri sınırı 0,05 olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmamızda 40 AİV tanılı hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubunun verileri analiz edildi. Hastaların %57,5'i (23 hasta), kontrol grubunun %70'i (28 hasta) kadındı. Yaş ortalaması AİV hasta grubunda 52,1±16,2, sağlıklı kontrol grubunda 50±6,5 yıl saptandı. İstatistiksel olarak yaş ve cinsiyet açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu (sırasıyla p=0.459, p=0,245). Benzer şekilde iki grup arasında VKİ, sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı (sırasıyla p değerleri 0,154 ve 0,329). (**Tablo 6.1**; ANCA-ilişkili vaskülit hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri).

Tablo 6.1. ANCA-ilişkili vaskülit hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleri

	ANCA-ilişkili vaskülit hastaları N=40	Sağlıklı kontrol N=40	p
Yaş, yıl (ortalama±ss)	52,1±16,2	50±6,5	0.459
Cinsiyet, kadın, n (%)	23 (57,5)	28 (70)	0,245
VKİ (ortalama±ss)	26,5±4,6	25,1±3,9	0.154
Sigara kullanımı, n (%)	10 (25)	14 (35)	0,329

VKİ: Vücut kitle indeksi

AİV hastaları hastalık tipi ve organ tutulumuna göre sınıflandırıldı. 33 hasta (%82,5) GPA, 3 hasta EGPA (%7,5), 3 hasta MPA (%7,5) ve 1 hasta (%2,5) renal sınırlı vaskülit tanısıyla izlenmekteydi. Hastaların tanı yaşı, ortanca 49 yıl, hastalık süresi, ortanca 66 aydı. Klinik bulgular değerlendirildiğinde hastaların 35'inde (%87,5) pulmoner tutulum, 13'ünde (%32,5) kulak, burun ve boğaz tutulumu, 12'sinde (%30) renal tutulum, 10'unda (%25) artrit/artralji, 5'inde (%12,5) periferik sinir sistemi tutulumu, 5'inde (%12,5) göz tutulumu, 4'ünde (%10) deri tutulumu, 2'sinde (%5) kardiyovasküler sistem tutulumu, 2'sinde (%5) konstitüsyonel semptomlar, 1'inde (%2,5) gastrointestinal sistem tutulumu mevcuttu. Santral sinir sistemi tutulumu hiçbir hastada saptanmadı. İmmüsupresif tedavileri incelendiğinde hastaların 31'i (%77,5) glukokortikoid, 7'si (%17,5) siklofosfamid, 8'i (%20) rituksimab, 16'sı (%40) azatiopürin, 6'sı (%15) mikofenolat mofetil ve 6'sı (%15) metotreksat tedavisi almaktaydı. EGPA tanılı 2 hasta (%66) ise mepolizumab tedavisi ile izlenmekteydi (Tablo 6.2; ANCA-ilişkili vaskülit hastalarının demografik ve klinik özellikleri).

Tablo 6.2. ANCA-ilişkili vaskülit hastalarının demografik ve klinik özellikleri

	ANCA-ilişkili vaskülit hastaları N=40 (%)
Cinsiyet, kadın	23 (57,5)
Yaş, yıl (ortalama ± ss)	52,1±16,2
Tanı yaşı, yıl (ortanca, ÇAA)	49 [30]
Hastalık süresi, ay (ortanca, ÇAA)	66 [93]
Sigara kullanımı	10 (25)
Alkol kullanımı	1 (2,5)
Boy, m (ortalama ± ss)	1,64±0,09
Kilo, kg (ortalama ± ss)	71,7±11,3
VKİ, kg/m ² (ortalama ± ss)	26,5±4,6
Hastalık tipi	
GPA	33 (82,5)
EGPA	3 (7,5)
MPA	3 (7,5)
Renal Sınırlı Vaskülit	1 (2,5)
Klinik bulgular (Kümülatif)	
Pulmoner tutulum	35 (87,5)
Kulak, burun ve boğaz tutulumu	13 (32,5)
Renal tutulum	12 (30)
Artralji/Artrit	10 (25)
Göz tutulumu	5 (12,5)
Periferik sinir sistemi tutulumu	5 (12,5)
Deri tutulumu	4 (10)
Kardiyovasküler sistem tutulumu	2 (5)
Konstitüsyonel semptomlar	2 (5)
Gastrointestinal sistem tutulumu	1 (2,5)
Santral sinir sistemi tutulumu	0
İlaçlar	
İmmünespresif ilaç kullanımı	36 (90)
Glukokortikoid	31 (77,5)
Azatiopürin	16 (40)
Ritüksimab	8 (20)
Siklofosamid	7 (17,5)
Mikofenolat Mofetil	6 (15)
Metotreksat	6 (15)
Mepolizumab	2 (5)

ÇAA; çeyrekler arası aralık, EGPA; eozinofilik granümatöz polianjitis, GPA; granümatöz polianjitis, MPA: mikroskopik polianjitis, N; hasta sayısı, ss; standart sapma, VKİ; vücut kitle indeksi.

Çalışmadaki hastaların serolojik ve laboratuvar özellikleri incelendi. 34 hastada (%85) ANCA pozitifliği mevcuttu. 22 hastada (%55) PR3-ANCA, 10 hastada (%25) MPO-ANCA pozitif saptandı. Hastaların ortanca CRP değeri 3,9 mg/L saptandı. Ortanca hemoglobin 13,2 g/dL, trombosit $284,5 \times 10^9$ /L ve beyaz süre sayısı $7,9 \times 10^9$ /L olarak hesaplandı. İdrar tetkiklerinde proteinüri ve hematüri varlığı değerlendirildi. Hastaların 7'sinde (%17,5) hematüri, 11'inde (%27,5) proteinüri görüldü (Tablo 6.3; ANCA-ilişkili vaskülit hastalarının serolojik ve laboratuvar özellikleri).

Tablo 6.3. ANCA-ilişkili vaskülit hastalarının serolojik ve laboratuvar özellikleri

	ANCA-ilişkili vaskülit hastaları N=40 (%)
ANCA Tipi	
ANCA pozitifliği	34 (85)
PR3-ANCA pozitifliği	22 (55)
MPO-ANCA pozitifliği	10 (25)
Akut faz belirteci	
C-reaktif protein, mg/L (ortanca, ÇAA)	3,9 [7,3]
Kan biyokimyasal tetkikleri	
ALT, U/L (ortanca, ÇAA)	17,5 [22]
AST, U/L (ortanca, ÇAA)	19 [11]
Kreatinin, mg/dL (ortanca, ÇAA)	0,89 [0,54]
İdrar tetkikleri	
Hematüri varlığı	7 (17,5)
Proteinüri varlığı	11 (27,5)
Tam kan tetkiki	
Beyaz küre $\times 10^9$ /L (ortanca, ÇAA)	7,9 [3,1]
Hemoglobin, g/dL (ortanca, ÇAA)	13,2 [1,6]
Trombosit $\times 10^9$ /L (ortanca, ÇAA)	284,5 [143]

ÇAA; çeyrekler arası aralık, N; hasta sayısı.

AİV hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubunun kapilleroskopik görüntüleri hem kalitatif hem de kantitatif değerlendirmeye alındı. Kapiller dansite, dev kapiller ve mikrohemoraji varlığı açısından yapılan kalitatif değerlendirmede gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. AİV hastalarında çalı kapiller %32,5 (13 hasta), tortioze kapiller %60 (24 hasta), geniş kapiller %42,5 (17 hasta) oranında görülürken, sağlıklı kontrol grubunda çalı kapiller görülmemiş olup tortioze kapiller %17,5 (7 sağlıklı gönüllü), geniş kapiller %7,5 (3 sağlıklı gönüllü) olarak saptandı. Tortioze kapiller, çalı kapiller ve geniş kapiller varlığı AİV hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ($p < 0,001$) düzeyde yüksek tespit edildi (Tablo 6.4; ANCA-ilişkili

vaskülit hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun tırnak yatağı kapilleroskopi bulgularının **kalitatif** değerlendirme sonuçları).

Tablo 6.4. ANCA-ilişkili vaskülit hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun tırnak yatağı kapilleroskopi bulgularının **kalitatif** değerlendirme sonuçları

	ANCA-ilişkili vaskülit hastaları N=40 (%)	Sağlıklı kontrol N=40 (%)	p
Kapiller dansite azalması	0	0	-
Çalı kapiller varlığı	13 (32,5)	0	<0,001
Dev kapiller varlığı	2 (5)	0	0,494
Tortioze kapiller varlığı	24 (60)	7 (17,5)	<0,001
Geniş kapiller varlığı	17 (42,5)	3 (7,5)	<0,001
Mikrohemoraji varlığı	7 (17,5)	3 (7,5)	0,176

Tırnak yatağı kapilleroskopi bulguları kantitatif olarak da değerlendirildi. **AİV hastalarında geniş kapiller, mikrohemoraji, kapiller dallanma artışı ve kapiller düzensizlik skorları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı ve anlamlı olarak yüksek görüldü (p<0,001).** AİV hastalarında geniş kapiller skoru 0,125, mikrohemoraji varlığı skoru 0,031, kapiller dallanma artışı skoru 0,125, kapiller düzensizlik skoru 0,031 olarak saptandı. Toplam kapilleroskopi skoru 0,437 olarak hesaplandı ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek görüldü (p<0,001). Kapiller sayısında azalma skoru ve dev kapiller skoru değerlendirildiğinde iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. (**Tablo 6.5;** ANCA-ilişkili vaskülit hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun tırnak yatağı kapilleroskopi bulgularının **kantitatif** değerlendirme sonuçları).

Tablo 6.5. ANCA-ilişkili vaskülit hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun tırnak yatağı kapilleroskopi bulgularının **kantitatif** değerlendirme sonuçları

	ANCA-ilişkili vaskülit hastaları* N=40	Sağlıklı kontrol* N=40	p
Kapiller sayısında azalma skoru	0 [0] 0,002±0,011	0 [0] 0,019±0,060	0,354
Geniş kapiller skoru	0,125 [0,250] 0,199±0,201	0 [0] 0,009±0,033	<0,001
Dev kapiller skoru	0 [0] 0,011±0,041	0 [0] 0	0,011
Mikrohemoraji varlığı skoru	0,031 [0,094] 0,060±0,082	0 [0] 0,012±0,047	<0,001
Kapiller dallanma artışı skoru	0,125 [0,094] 0,147±0,091	0 [0] 0,019±0,045	<0,001
Kapiller düzensizlik skoru	0,031 [0,117] 0,058±0,075	0 [0] 0,006±0,028	<0,001
Toplam kapilleroskopi skoru	0,437 [0,347] 0,477±0,324	0 [0,125] 0,065±0,090	<0,001

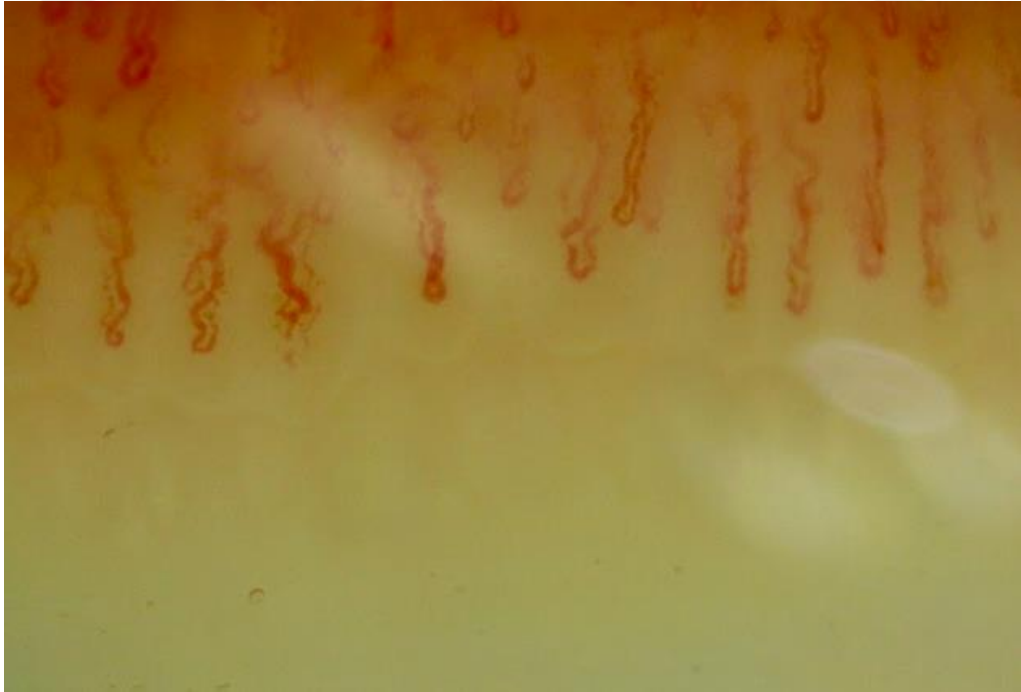
†Analizler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

*Veriler hem ortanca ve çeyrekler arası aralık hem de ortalama standart sapma olarak sunulmuştur

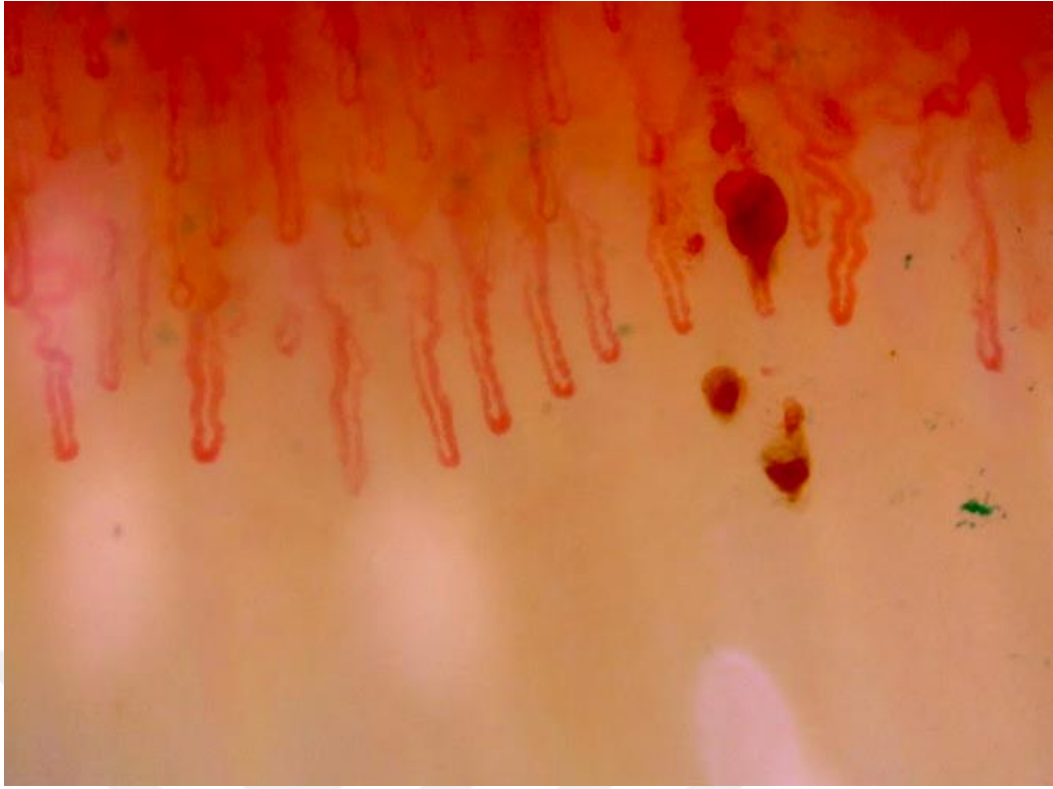
Çalışmamıza ait bazı kapilleroskopik bulguların görüntüleri aşağıda verilmiştir.



Fotoğraf 6.1. Geniş kapiller



Fotoğraf 6.2. Tortioze kapiller



Fotoğraf 6.3. Mikrohemoraji

AİV hastalarında saptanan toplam kapilleroskopi skoru ile klinik ve laboratuvar özellikler arasında korelasyon olup olmadığına bakıldı. Toplam kapilleroskopi skoru ile yaş, hastalık süresi, CRP ve BVAS skoru karşılaştırıldı, istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. BVAS skoru ile karşılaştırıldığında CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmadı (**Tablo 6.6** ANCA-ilişkili vaskülit hastalarının toplam kapilleroskopi skoru ile bazı klinik ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi).

Tablo 6.6. ANCA-ilişkili vaskülit hastalarının toplam kapilleroskopi skoru ile bazı klinik ve laboratuvar özellikleri arasındaki ilişkinin incelenmesi†

	Yaş	Hastalık süresi	CRP	BVAS skoru
Toplam kapilleroskopi skoru	Rho=-0.296 p=0.064	Rho=0.128 p=0.431	Rho=-0.124 p=0.445	Rho=0.038 p=0.818
Yaş, yıl		Rho=0.110 p=0.500	Rho=-0.115 p=0.479	Rho=-0.127 p=0.436
Hastalık süresi, ay			Rho=-0.269 p=0.093	Rho=-0.308 p=0.053
CRP, mg/L				Rho=0.249 p=0.122

† Analizler için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. $p < 0.05$
BVAS; Birmingham vaskülit aktivite skoru, CRP; C-reaktif protein

AİV hastalarının organ ve sistem tutulumlarının ile toplam kapilleroskopi skorları arasında ilişki olup olmadığına bakıldı. Klinik değerlendirmesinde artrit/artralji, deri, göz, KBB, pulmoner, renal, periferik sinir tutulumları olan ve olmayanlar ile toplam kapilleroskopi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. GİS tutulumu (1 hasta) ve kardiyovasküler tutulum (2 hasta) hasta sayısının az olması nedeniyle değerlendirmeye alınmadı. ANCA pozitifliği ile toplam kapilleroskopi skoru arasındaki ilişki değerlendirildi, istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (**Tablo 6.7** ANCA-ilişkili vaskülit hastalarının organ ve sistem tutulumlarının ve ANCA pozitifliğinin olup olmamasıyla toplam kapilleroskopi skorlarının karşılaştırılması).

Tablo 6.7. ANCA-ilişkili vaskülit hastalarının organ ve sistem tutulumlarının ve ANCA pozitifliğinin olup olmamasıyla toplam kapilleroskopi skorlarının karşılaştırılması†

	Toplam kapilleroskopi skorları*		p
	Var	Yok	
Artralji/Artrit (n=10/30)	0.343 [0.328] 0.375±0.224	0.453 [0.359] 0.511±0.347	0.396
Deri tutulumu (n=4/36)	0.594 [0.203] 0.625±0.111	0.391 [0.336] 0.461±0.336	0.060
Göz tutulumu (n=5/35)	0.344 [0.234] 0.362±0.130	0.469 [0.406] 0.493±0.340	0.498
KBB tutulumu (n=13/27)	0.500 [0.391] 0.524±0.324	0.437 [0.369] 0.455±0.327	0.493
Pulmoner Tutulum (n=35/5)	0.469 [0.344] 0.499±0.338	0.312 [0.219] 0.325±0.128	0.298
Renal Tutulum (n=12/28)	0.484 [0.412] 0.559±0.349	0.391 [0.336] 0.442±0.312	0.247
Periferik sinir tutulumu (n=5/35)	0.312 [0.360] 0.306 0.188	0.469 [0.344] 0.502 0.334	0.198
ANCA pozitifliği (n=34/6)	0.453 [0.331] 0.480 0.307	0.344 [0.500] 0.458 0.442	0.470

† Analizler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

* Veriler ortanca ve çeyrekler arası aralık, ortalama ve standart sapma olarak sunulmuştur.

7. TARTIŞMA

ANCA-ilişkili vaskülitler (AİV); küçük ve orta büyüklükteki damarların inflamasyonu ve destrüksiyonuyla giden, dolaşımında anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) varlığıyla karakterize, GPA, MPA ve EGPA alt tiplerini barındıran vaskülit grubudur (3,4). Bu hastalıklarda mikrovasküler hasar önemli bir yer tutmaktadır (3). Kapilleroskopi ile bu hastalıklara sahip kişilerde tırnak dibindeki mikrovasküler mimariyi değerlendirip, elde edilen bulguların hastalık aktivitesi, organ/sistem tutulumu ve diğer özellikleriyle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

AİV hastalığı her yaşta bildirilmiştir, 60-70 yaş aralığında zirve yapmaktadır (16). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması 52,1 ve tanıdan itibaren geçen süre 66 ay olarak tespit edildi. AİV'lerin her iki cinsiyeti eşit oranda tuttuğu bilinmektedir (4). Çalışmamızda kadın cinsiyet biraz daha ön plandaydı (%57,5'i kadındı). Sigara kullanımı ile AİV arasında anlamlı ilişki görülen bir çalışmada 473 hasta 1419 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır (134). AİV hastalarında sigara kullanımı oranı %54 saptanmış, özellikle MPO-ANCA pozitif AİV ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmamızda AİV hastalarında sigara içme oranı %25 olarak hesaplandı ve sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark saptanmadı. Bu sonuç çalışmamızdaki örneklem sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Bugüne kadar yapılmış birçok çalışmada Raynaud fenomeni, sistemik skleroz ve dermatomyozitte kapilleroskopinin tanısallık ve prognostik rolü gösterilmiştir (125,130). Patogenezinde vasküler hasarın yer aldığı sistemik hastalıklarda hastalığın aktivasyonu, evresi ve prognozunda kapilleroskopi yol gösterici olabilmektedir (135). Buna rağmen, vaskülit gibi diğer romatizmal hastalıklarda kapilleroskopi yeterince ilgi görmemiştir. Sistemik vaskülitlerin kapillerler de dahil olmak üzere damarları aktif olarak tutması nedeniyle, bu hastalıkların kapilleroskopi kullanımı için uygun hastalıklar olduğunu vurgulayan yayınlar mevcuttur (136). Literatürde Behçet hastalığı, Henoch Schönlein purpurası, Takayasu arteriti gibi çeşitli boyuttaki damarları tutan primer vaskülitlerde de anormal kapilleroskopi bulguları saptandığı belirtilmiştir (137–139). Bu durum, kapilleroskopinin vaskülit hastalarının yönetiminde yararlı bilgiler sağlayabileceğini düşündürmektedir.

İmmünkompleks vaskülitleri olarak sınıflandırılan diğer küçük damar vaskülitlerinde kapiller değişiklikleri bildiren sadece birkaç çalışma bulunmaktadır. Zampetti ve arkadaşları tarafından 31 IgA vaskülit tanılı hastanın akut fazda ve 6 ay sonra kapilleroskopik değerlendirilmesini yapılmış (140). Bu bulguların 20 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırılması

şeklinde tasarlanan çalışmada hastaların %40'ında avasküler alanlar, %20'sinde neoanjiogenez, %46,7'sinde morfolojik değişiklikler ve %10'unda mikrohemoraji saptanmış. 6 aylık takipte çoğu kapilleroskopik bozukluğun (hastaların %10'unda minimal mimari ve şekil anormallikleri dışında) normale döndüğü görülmüştür. Bu çalışma hastaların longitudinal olarak incelenmesi ve 6 aylık takip bulgularının değerlendirilmesi yönünden diğer çalışmalardan ayrılmaktadır.

Movasat ve arkadaşlarının 128 Behçet hastasıyla yaptıkları bir çalışmada kapilleroskopik değişikliklerin prevalansı ve hastalığın klinik özellikleriyle olası ilişkisi incelenmiştir. Değerlendirme sonucunda hastalarda %40 oranında anormal kapilleroskopik bulgu saptanmış ve hastaların %26'sında genişlemiş kapiller, %16'sında mikrohemoraji ve 1 hastada kapiller kayıp tespit edilmiş (141). Aytekin ve arkadaşları tarafından yapılan, 40 Behçet hastası ve 40 sağlıklı gönüllü içeren araştırmada hastaların %35'inde kapiller dilatasyon, %15'inde mikrohemoraji ve %7,5'inde (3 hasta) avasküler alan saptanmış (142). Mikrohemoraji ve kapiller dilatasyon kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş.

AİV hastalarında kapilleroskopik bulguların kalitatif olarak değerlendirildiği az sayıda çalışma vardır. Sendino ve arkadaşları tarafından 1991 yılında ışık mikroskobu kullanılarak 2 PAN, 3 EGPA, 6 DHA, 2 hipersensitivite vaskülit ve 2 overlap sendromu bulunan 15 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 11 hastada izole kapilleroskopik değişiklikler izlenmiş (143). Bu çalışmada AİV dışında diğer vaskülitlerin olması ve kontrol grubunun olmayışı önemli bir dezavantaj oluşturmuştur. Bir başka çalışmada 10 GPA hastasında olası kapilleroskopik patern varlığını araştırılmış. Hastaların 8'inde mikrosirkülasyon anormallikleri saptanmış. Bu patolojik mikrosirkülasyona sahip hastaların %62,5'inde yapısal değişiklikler (tortioze kapiller), %50'sinde mikrohemoraji, %37,5 avasküler alan ve %75'inde düşük kapiller dansite görülmüş (144). Sadece AİV hastalarının alındığı ve sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı çalışmamızda ise hasta grubumuzda çalı kapiller %32,5, tortioze kapiller %60, geniş kapiller %42,5 oranında görüldü ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Farklı olarak kapiller dansite, dev kapiller ve mikrohemoraji varlığı açısından kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamız hasta sayısının görece yüksek olması ve saptanan kapilleroskopik değişikliklerin kontrol grubuyla karşılaştırılmış olması nedeniyle daha güvenilirdir.

GPA'lı hastaların %92'sinde avasküler alan saptanan Anders ve arkadaşlarının araştırmasında, küçük damar vaskülitinden şüphelenilen hastalarda kapilleroskopideki avasküler alanların GPA veya bağ doku hastalığını düşündürebileceğinden bahsedilmiş (114). 116 hastanın kapilleroskopi bulgularının incelendiği bu çalışmada hastaların Raynaud sendromu, küçük damar vaskülit şüphesi, skleroderma, dermatomiyozit tanıları ile takipte

olduğu ve 12 hastada GPA tanısı olduğu belirtilmiş. Bu araştırma, önceki çalışmalarda belirtilen tortiozite, çalı kapiller, mikrohemoraji, genişlemiş kapiller gibi non-spesifik kapiller değişikliklerden ziyade avasküler alan gibi spesifik bir kapilleroskopik değişikliği göstermesi bakımından öne çıkmaktadır. GPA vakalarında kapilleroskopik bulguların tanıyı doğrulamada faydalı olabileceğini düşündürmüştür. Ancak bu düzeyde yüksek oranda avasküler alan gösterilen bu çalışmada, avasküler alan ile ilgili kantitatif tanımlama yapılmamıştır. Çalışmamızda avasküler alan hastaların hiçbirinde saptanmamıştır. Anders ve arkadaşlarının araştırmasıyla, çalışmamız arasındaki bu farklılığın nedeninin çalışmadaki örneklem sayısı ve avasküler alan tanımlamasındaki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmüştür. Keret ve arkadaşları tarafından, vaskülitte tırnak dibi kapilleroskopi paternini tanımlamak amacıyla, vaskülit hastalarındaki kapilleroskopik bulguları, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran yakın zamanlı bir çalışma yayınlanmıştır (145). Aktif vaskülitli olan 17 hasta ve remisyondaki 8 hasta (11 PAN, 7 AİV, 2 Takayasu, 3 Sjögren ve 1 SLE, 1 PSSSV), 25 sağlıklı kontrol ve 10 Ankilozan Spondilit tanılı hasta ile karşılaştırılmıştır. Aktif vaskülitli hastalarda daha yüksek neo-anjiyogenez bulguları saptanmış ve 17 hastanın 14'ünde (%82,4) belirgin olan “vaskülit paterni” tanımlanmıştır. “Rolling (yavaş kapiller dolum)” ve “Peri-kapiller noktalanma (PCS)” şeklinde iki yeni kapilleroskopik anomali belirtilmiştir. Araştırmamızda da kalitatif değerlendirme sonucunda AİV hastalarında tortioze, geniş ve çalı kapiller gibi bazı değişiklikler kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptandı. Bu sonuçlar, bulguların değişken oranlarda saptandığı AİV hastalarında kapilleroskopik değerlendirmenin tanıda yardımcı olabileceğini düşündürmüştür.

Yapılan literatür taramasında AİV’de kapilleroskopik bulguların kantitatif olarak skorlandığı bir çalışmaya rastlamadık. AİV hastalarında kapilleroskopik bulguların kantitatif olarak da değerlendirildiği ve bu açıdan bir ilk olma özelliği taşıyan araştırmamızda; geniş kapiller, mikrohemoraji, kapiller dallanma artışı ve kapiller düzensizlik skorları istatistiksel anlamlı olarak yüksek görüldü.

Kapilleroskopinin vaskülitlerde organ tutulumu ile ilişkili olabileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur. Miks kriyoglobulinemi tanılı 29 hastanın incelendiği çalışmada renal tutulumlu hastalarda nefritik olmayan hastalara göre daha yüksek kapilleroskopik skor saptanmıştır (146). IgA vaskülitli (Henoch Schönlein purpurası) tanılı çocuk hasta grubunda Greenberg ve arkadaşları tarafından yapılan kesitsel çalışmada 28 hasta ve 76 sağlıklı kontrol grubunun bulguları karşılaştırılmış. Kapilleroskopik anormal bulgular IgA vaskülitli hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek görülse de organ tutulumu veya hastalık aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış (147). Organ/sistem tutulumunun

değerlendirildiği başka bir araştırmada, Behçet hastalarının kapilleroskopik bulguları sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak hastalık aktivasyonu ilişkisi değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 153 Behçet hastası ve 165 sağlıklı bireyin kapilleroskopik bulguları kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların klinik özellikleri ile kapilleroskopik değişiklikler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiş (139). Uceda ve arkadaşları tarafından, 2013 yılında yayımlanan 10 vakalık seriden oluşan araştırmada GPA hastalarında kapilleroskopik değişiklikler incelenmiş ve sistem tutulumları ile ilişkisi araştırılmış. Bu araştırmada çalışmamıza göre daha sık hemoraji, avasküler alan ve kapiller dansitede azalma gözlenirse de, bu değişiklikler herhangi bir spesifik organ tutulumu ile ilişkili bulunmamış (144). Araştırmamızda artrit/artralji, deri, göz, KBB, pulmoner, renal, periferik sinir tutulumları ile toplam kapilleroskopi skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık.

Vaskülit hastalarının klinik aktivite takibinde CRP, ESH, fibrinojen gibi laboratuvar testlerin önemli yeri vardır. AİV hastalık aktivitesi ile CRP'nin korele olduğu bildirilmiştir (148,149). Ancak, çalışmamızda BVAS skoru ile CRP arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Toplam kapilleroskopi skoru ile BVAS ve CRP arasındaki ilişki değerlendirildi, BVAS ve CRP ile toplam kapilleroskopi skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Kapilleroskopik anormal bulguların AİV hastalık aktivasyonu ve akut faz reaktanları ile korelasyonunun gösterilmesi için daha iyi tasarlanmış, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde AİV hastalarında kapilleroskopik bulgular ile hastalık aktivite skorunu karşılaştıran bir çalışmaya rastlamadık. Çeşitli vaskülit hastalarının olduğu bir çalışmada, aktif hastalarda mikrohemoraji başta olmak üzere bazı değişiklikler daha sık gözlenirse de bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış (143). Behçet hastalarında yapılan çalışmada da hastalık aktivitesiyle kapilleroskopik değişiklikler arasında ilişki saptanmamış (139). Araştırmamızda hastalık aktivitesi ile kapilleroskopi skoru arasındaki ilişki sorgulandı ancak BVAS skoru ile toplam kapilleroskopi skoru arasında anlamlı bir korelasyon görülmedi. Bu durum kapilleroskopik değişikliklerin mevcut aktiviteden ziyade, daha önce gelişen hasarlarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür.

Araştırmamızın güçlü yanları; ANCA-ilişkili vaskülitlerde kapilleroskopik bulguları sağlıklı kontrol grubu ve hastalık aktivite skoru (BVAS) ile karşılaştıran bir çalışma olması ve örneklem sayılarının daha fazla olmasıdır. Araştırmamızda aynı zamanda kapilleroskopik bulgular kalitatif değerlendirmeye ek olarak kantitatif olarak da incelenmiş ve tanımlamalar net olarak belirtilmiştir. Araştırmamızın kısıtlı yanı kesitsel olmasıdır. Bu sebeple elde edilen verilerin neden sonuç ilişkisi net olarak söylenemez. Diğer kısıtlayıcı yanı, çalışmamızda AİV hasta grubunun birlikte değerlendirilmesidir. GPA, MPA ve EGPA hastalıklarının farklı klinik

özellikleri nedeni ile kapilleroskopik değerlendirme açısından ayrı ayrı değerlendirilmesi daha uygun olabilir.



8. SONUÇ ve ÖNERİLER

AİV hastalık seyrindeki organ/sistem disfonksiyonun küçük damar tutulumu ile ortaya çıkmasından yola çıkarak yaptığımız bu çalışmada; 40 AİV tanılı hastada kapilleroskopik bulguların hastalık aktivitesi, organ/sistem tutulumu ve diğer özellikler ile ilişkisini araştırdık. AİV hastalarında yapılan kalitatif değerlendirmede çalı kapiller, tortioze kapiller, geniş kapiller; kantitatif değerlendirmede ise geniş kapiller, mikrohemoraji, kapiller dallanma artışı, kapiller düzensizlik ve toplam kapilleroskopi skorları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptadık. Ancak klinik bulgular ve organ/sistem tutulumları ile kapilleroskopi skorları arasında anlamlı ilişki saptamadık. Bu veriler ışığında, AİV hastalarında kapilleroskopik bulguların spesifik olmasa da tanı koymada destekleyici olabileceğini düşünmekteyiz. Ancak AİV'de kapilleroskopi bulguları ve kapilleroskopinin tanısal değerini daha fazla aydınlatmak için prospektif, iyi planlanmış, daha geniş serilerde çalışmalara ihtiyaç vardır.

9. KAYNAKLAR

1. EULAR Textbook on Rheumatic Diseases, Vasculitis: Classification, Secondary Forms and Mimics.
2. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Apr 21];65(1):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23045170/>
3. Geetha D, Jefferson JA. ANCA-Associated Vasculitis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Apr 3];75(1):124–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31358311/>
4. Papadakis MA, McPhee SJ, Rabow MW, McQuaid KR, Associate W, York N, et al. *Current Medical Diagnosis and Treatment* 61st edition. 2022.
5. Pagnoux C, Hogan SL, Chin H, Jennette JC, Falk RJ, Guillevin L, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated small-vessel vasculitis: comparison of two independent cohorts. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Apr 22];58(9):2908–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18759282/>
6. Kostianovsky A, Hauser T, Pagnoux T, Cohen P, Daugas E, Mouthon L, et al. Alveolar haemorrhage in ANCA-associated vasculitides: 80 patients' features and prognostic factors. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012;30(SUPPL. 70).
7. Flossmann O, Berden A, de Groot K, Hagen C, Harper L, Heijl C, et al. Long-term patient survival in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2011 Mar [cited 2022 Apr 22];70(3):488–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21109517/>
8. Rhee RL, Hogan SL, Poulton CJ, McGregor JAG, Richard Landis J, Falk RJ, et al. Trends in Long-Term Outcomes Among Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis With Renal Disease. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2022 Apr 22];68(7):1711–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26814428/>
9. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2008 Dec [cited 2022 Apr 22];22(6):1093–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19041079/>

10. Kuryliszyn-Moskal A, Kita J, Hryniewicz A. Raynaud's phenomenon: new aspects of pathogenesis and the role of nailfold videocapillaroscopy. *Reumatologia* [Internet]. 2015 [cited 2022 Mar 17];53(2):87. Available from: [/pmc/articles/PMC4847279/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/264447279/)
11. Liu LJ, Chen M, Yu F, Zhao MH, Wang HY. Evaluation of a new algorithm in classification of systemic vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2008 May [cited 2022 Apr 22];47(5):708–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18390585/>
12. Watts RA, Scott DGI, Jayne DRW, Ito-Ihara T, Muso E, Fujimoto S, et al. Renal vasculitis in Japan and the UK--are there differences in epidemiology and clinical phenotype? *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2008 Dec [cited 2022 Apr 22];23(12):3928–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18565978/>
13. Ntatsaki E, Watts RA, Scott DGI. Epidemiology of ANCA-associated vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2010 Aug [cited 2022 Apr 22];36(3):447–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20688243/>
14. Kobayashi S, Fujimoto S. Epidemiology of vasculitides: differences between Japan, Europe and North America. *Clin Exp Nephrol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Apr 22];17(5):611–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23715862/>
15. Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* [Internet]. 1997 Nov 20 [cited 2022 Apr 22];337(21):1512–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9366584/>
16. Seo P, Stone JH. The antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Am J Med* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2022 Apr 22];117(1):39–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15210387/>
17. Lionaki S, Blyth ER, Hogan SL, Hu Y, Senior BA, Jennette CE, et al. Classification of antineutrophil cytoplasmic autoantibody vasculitides: the role of antineutrophil cytoplasmic autoantibody specificity for myeloperoxidase or proteinase 3 in disease recognition and prognosis. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2012 Oct [cited 2022 Apr 22];64(10):3452–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23023777/>
18. Lyons PA, Rayner TF, Trivedi S, Holle JU, Watts RA, Jayne DRW, et al. Genetically distinct subsets within ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Jul 19 [cited 2022 Apr 22];367(3):214–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22808956/>
19. Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. DRUG-ASSOCIATED ANTINEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY-POSITIVE VASCULITIS

- Prevalence Among Patients with High Titers of Antimyeloperoxidase Antibodies. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2000;43(2):405–13.
20. Pendergraft WF, Niles JL. Trojan horses: drug culprits associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibody (ANCA) vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2022 Apr 22];26(1):42–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24276086/>
 21. Mathieson PW, Peat DS, Short A, Watts RA. Coexistent membranous nephropathy and ANCA-positive crescentic glomerulonephritis in association with penicillamine. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 1996 [cited 2022 Apr 22];11(5):863–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8671912/>
 22. Gunton JE, Stiel J, Clifton-Bligh P, Wilmshurst E, McElduff A. Prevalence of positive anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) in patients receiving anti-thyroid medication. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2000 [cited 2022 Apr 22];142(6):587–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10822221/>
 23. Lee E, Hirouchi M, Hosokawa M, Sayo H, Kohno M, Kariya K. Inactivation of peroxidases of rat bone marrow by repeated administration of propylthiouracil is accompanied by a change in the heme structure. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 1988 Jun 1 [cited 2022 Apr 22];37(11):2151–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2837228/>
 24. Hasegawa J, Hoshino J, Sekine A, Hayami N, Suwabe T, Sumida K, et al. Clinical and histological features of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis related to antithyroid drugs. *Clin Nephrol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2022 Apr 22];89(6):438–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29648530/>
 25. Kumar B, Strouse J, Swee M, Lenert P, Suneja M. Hydralazine-associated vasculitis: Overlapping features of drug-induced lupus and vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2022 Apr 22];48(2):283–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29519741/>
 26. Short AK, Lockwood CM. Antigen specificity in hydralazine associated ANCA positive systemic vasculitis. *QJM* [Internet]. 1995 [cited 2022 Apr 22];88(11):775–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8542262/>
 27. Al-Abdoun A, Siyal AM, Seid H, Bekele A, Garcia P. Hydralazine-induced antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with pulmonary-renal syndrome: A case report. *Journal of Medical Case Reports* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2022 Apr 22];14(1):1–5. Available from:

<https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-020-02378-w>

28. Elkayam O, Levartovsky D, Brautbar C, Yaron M, Burke M, Vardinon N, et al. Clinical and immunological study of 7 patients with minocycline-induced autoimmune phenomena. *Am J Med* [Internet]. 1998 Dec [cited 2022 Apr 22];105(6):484–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9870833/>
29. Sethi S, Sahani M, Oei LS. ANCA-positive crescentic glomerulonephritis associated with minocycline therapy. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003 Aug [cited 2022 Apr 22];42(2):e9.1-e9.5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12900849/>
30. van der Woude FJ, Lobatto S, Permin H, van der Giessen M, Rasmussen N, Wiik A, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* [Internet]. 1985 Feb 23 [cited 2022 Apr 22];1(8426):425–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2857806/>
31. Hutton HL, Holdsworth SR, Kitching AR. ANCA-Associated Vasculitis: Pathogenesis, Models, and Preclinical Testing. *Semin Nephrol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Apr 22];37(5):418–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28863790/>
32. Predecki M, Pusey CD. Recent advances in understanding of the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Res* [Internet]. 2018 [cited 2022 Apr 22];7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30079228/>
33. Xiao H, Heeringa P, Hu P, Liu Z, Zhao M, Aratani Y, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies specific for myeloperoxidase cause glomerulonephritis and vasculitis in mice. *J Clin Invest* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2022 Apr 22];110(7):955–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12370273/>
34. Little MA, Smyth CL, Yadav R, Ambrose L, Cook HT, Nourshargh S, et al. Antineutrophil cytoplasm antibodies directed against myeloperoxidase augment leukocyte-microvascular interactions in vivo. *Blood* [Internet]. 2005 Sep 15 [cited 2022 Apr 22];106(6):2050–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15933057/>
35. Woodworth TG, Gary Abuelo J, Austin HA, Esparza A. Severe glomerulonephritis with late emergence of classic Wegener's granulomatosis. Report of 4 cases and review of the literature. *Medicine* [Internet]. 1987 [cited 2022 Apr 22];66(3):181–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3574116/>

36. Bossuyt X, Cohen Tervaert JW, Arimura Y, Blockmans D, Flores-Suárez LF, Guillevin L, et al. Position paper: Revised 2017 international consensus on testing of ANCA in granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2017 [cited 2022 Apr 22];13(11):683–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28905856/>
37. Jennette JC, Harrington JT, Kausz A, Narayan G, Ucci AA, Levey AS, et al. Rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2022 Apr 22];63(3):1164–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12631105/>
38. Rutgers A, Slot M, van Paassen P, van Breda Vriesman P, Heeringa P, Tervaert JWC. Coexistence of anti-glomerular basement membrane antibodies and myeloperoxidase-ANCA in crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2005 Aug [cited 2022 Apr 22];46(2):253–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16112043/>
39. Levy JB, Hammad T, Coulthart A, Dougan T, Pusey CD. Clinical features and outcome of patients with both ANCA and anti-GBM antibodies. *Kidney Int* [Internet]. 2004 [cited 2022 Apr 22];66(4):1535–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15458448/>
40. Suppiah R, Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Craven A, Khalid S, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for microscopic polyangiitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Jun 11];81(3):321–6. Available from: <https://ard.bmj.com/content/81/3/321>
41. Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis & Rheumatology* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 11];74(3):386–92. Available from: <http://onlinelibrary.wiley>.
42. Robson JC, Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Craven A, Judge A, et al. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology classification criteria for granulomatosis with polyangiitis. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2022 Jun 11];81(3):315–20. Available from: <https://ard.bmj.com/content/81/3/315>

43. Jayne D. The diagnosis of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2022 Apr 22];23(3):445–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19508950/>
44. Pesci A, Manganelli P. Respiratory system involvement in antineutrophil cytoplasmic-associated systemic vasculitides: Clinical, pathological, radiological and therapeutic considerations. *Drugs in R and D*. 2007;8(1):25–42.
45. Patchefsky AS, Israel HL. Pulmonary Wegener’s granulomatosis. *Annals of Clinical and Laboratory Science* [Internet]. 1973 [cited 2022 Apr 22];3(4):249–58. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2323259/>
46. Ananthakrishnan L, Sharma N, Kanne JP. Wegener’s granulomatosis in the chest: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* [Internet]. 2009 Mar [cited 2022 Apr 22];192(3):676–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19234263/>
47. Kariv R, Sidi Y, Gur H. Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. *Medicine* [Internet]. 2000 [cited 2022 Apr 22];79(6):349–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11144033/>
48. Reinhold-Keller E, Beuge N, Latza U, de Groot K, Rudert H, Noelle B, et al. Long-Term Outcome in 155 Patients. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2000;43(5):1021–32.
49. Fernandez Casares M, Gonzalez A, Fielli M, Caputo F, Bottinelli Y, Zamboni M. Microscopic polyangiitis associated with pulmonary fibrosis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2015 Jul 23 [cited 2022 Apr 22];34(7):1273–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24863847/>
50. Tzelepis GE, Kokosi M, Tzioufas A, Toya SP, Boki KA, Zormpala A, et al. Prevalence and outcome of pulmonary fibrosis in microscopic polyangiitis. *Eur Respir J* [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 22];36(1):116–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19926741/>
51. Suppiah R, Hadden RDM, Batra R, Arden NK, Collins MP, Guillevin L, et al. Peripheral neuropathy in ANCA-associated vasculitis: outcomes from the European Vasculitis Study Group trials. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2011 Dec [cited 2022 Apr 22];50(12):2214–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21890618/>
52. Micheletti RG, Chiesa Fuxench Z, Craven A, Watts RA, Luqmani RA, Merkel PA. Cutaneous Manifestations of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated

- Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Apr 22];72(10):1741–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32419292/>
53. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Apr 22];65(1):270–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23044708/>
 54. Sinico RA, Toma L di, Maggiore U, Tosoni C, Bottero P, Sabadini E, et al. Renal involvement in Churg-Strauss syndrome. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2006 May [cited 2022 Apr 22];47(5):770–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16632015/>
 55. Brucato A, Maestroni S, Masciocco G, Ammirati E, Bonacina E, Pedrotti P. Cardiac involvement in Churg-Strauss syndrome. *Giornale Italiano di Cardiologia* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Apr 22];16(9):493–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19593229/>
 56. Corradi D, Maestri R, Facchetti F. Postpartum Churg-Strauss syndrome with severe cardiac involvement: description of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Apr 22];28(6):739–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19238502/>
 57. Samson M, Puéchal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. *J Autoimmun* [Internet]. 2013 Jun [cited 2022 Apr 22];43:60–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23590801/>
 58. Santos-Pinheiro F, Li Y. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) presenting with polyneuropathy--a case series. *J Clin Neuromuscul Dis* [Internet]. 2015 Mar 6 [cited 2022 Apr 22];16(3):125–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25695917/>
 59. Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, Gayraud M, Lhote F, Callard P, et al. Microscopic polyangiitis: Clinical and laboratory findings in eighty- five patients. *Arthritis and Rheumatism*. 1999;42(3):421–30.
 60. Finkelstein JD, Lee AS, Hummel AM, Viss MA, Jacob GL, Homburger HA, et al. ANCA are detectable in nearly all patients with active severe Wegener's granulomatosis. *Am J Med* [Internet]. 2007 Jul [cited 2022 Apr 22];120(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17602941/>

61. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Apr 22];16(1):1–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27671089/>
62. Keogh KA, Specks U. Churg-Strauss syndrome: clinical presentation, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and leukotriene receptor antagonists. *Am J Med* [Internet]. 2003 [cited 2022 Apr 22];115(4):284–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12967693/>
63. Sinico RA, di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2005 Sep [cited 2022 Apr 22];52(9):2926–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16142760/>
64. Wu EY, Hernandez ML, Jennette JC, Falk RJ. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: Clinical Pathology Conference and Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Apr 22];6(5):1496–504. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30197069/>
65. Marmursztejn J, Vignaux O, Cohen P, Guilpain P, Pagnoux C, Gouya H, et al. Impact of cardiac magnetic resonance imaging for assessment of Churg-Strauss syndrome: a cross-sectional study in 20 patients. *Clin Exp Rheumatol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Apr 22];27(1 Suppl 52). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19646350/>
66. Schnabel A, Holl-Ulrich K, Dalhoff K, Reuter M, Gross WL. Efficacy of transbronchial biopsy in pulmonary vasculitides. *Eur Respir J* [Internet]. 1997 Dec [cited 2022 Apr 22];10(12):2738–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9493653/>
67. Hattori N, Ichimura M, Nagamatsu M, Li M, Yamamoto K, Kumazawa K, et al. Clinicopathological features of Churg-Strauss syndrome-associated neuropathy. *Brain* [Internet]. 1999 [cited 2022 Apr 22];122 (Pt 3)(3):427–39. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10094252/>
68. Emil NS, Cisneros DR, Penmetsa S, Duchesne JH, Sibbitt WL, Gibb JJ, et al. Atypical Chronic Inflammatory ANCA-Positive Deforming Arthritis After

- Cocaine-Levamisole Exposure. *J Clin Rheumatol* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2022 Jun 3];26(1):24–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30273264/>
69. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergy International*. 2019 Oct 1;68(4):430–6.
 70. Rhee RL, Davis JC, Ding L, Fervenza FC, Hoffman GS, Kallenberg CGM, et al. The Utility of Urinalysis in Determining the Risk of Renal Relapse in ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2018 Feb 7 [cited 2022 Apr 22];13(2):251–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29371340/>
 71. Hoffman GS, Kerr GS, Leavitt RY, Hallahan CW, Lebovics RS, Travis WD, et al. Wegener granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* [Internet]. 1992 [cited 2022 Apr 22];116(6):488–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1739240/>
 72. de Groot K, Harper L, Jayne DRW, Suarez LFF, Gregorini G, Gross WL, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* [Internet]. 2009 May 19 [cited 2022 Apr 22];150(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19451574/>
 73. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, et al. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM* [Internet]. 1997 [cited 2022 Apr 22];90(6):401–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9205678/>
 74. JH S, PA M, R S, P S, CA L, GS H, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 [cited 2022 Apr 22];363(3):168. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20647199/>
 75. Jones RB, Furuta S, Tervaert JWC, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis: 2-year results of a randomised trial. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2022 Apr 22];74(6):1178–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25739829/>
 76. Walsh M, Merkel PA, Peh CA, Szpirt WM, Puéchal X, Fujimoto S, et al. Plasma Exchange and Glucocorticoids in Severe ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Feb 13 [cited 2022 Apr 22];382(7):622–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32053298/>
 77. Jones RB, Hiemstra TF, Ballarin J, Blockmans DE, Brogan P, Bruchfeld A, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for remission induction in ANCA-associated vasculitis: a randomised, non-inferiority trial. *Ann Rheum Dis*

- [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 22];78(3):399–405. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30612116/>
78. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 18 [cited 2022 Apr 22];384(7):599–609. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33596356/>
79. Merkel PA, Niles J, Jimenez R, Spiera RF, Rovin BH, Bomback A, et al. Adjunctive Treatment With Avacopan, an Oral C5a Receptor Inhibitor, in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *ACR Open Rheumatol* [Internet]. 2020 Nov [cited 2022 Apr 22];2(11):662–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33128347/>
80. Jayne DRW, Bruchfeld AN, Harper L, Schaefer M, Venning MC, Hamilton P, et al. Randomized Trial of C5a Receptor Inhibitor Avacopan in ANCA-Associated Vasculitis. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Apr 22];28(9):2756–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28400446/>
81. Langford CA, Monach PA, Specks U, Seo P, Cuthbertson D, McAlear CA, et al. An open-label trial of abatacept (CTLA4-IG) in non-severe relapsing granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2014 [cited 2022 Apr 22];73(7):1376–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24323392/>
82. Jayne D, Blockmans D, Luqmani R, Moiseev S, Ji B, Green Y, et al. Efficacy and Safety of Belimumab and Azathioprine for Maintenance of Remission in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Study. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2019 Jun 1 [cited 2022 Apr 22];71(6):952–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30666823/>
83. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2022 Apr 22];73(8):1088–105. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34235880>
84. Bettiol A, Urban ML, Dagna L, Cottin V, Franceschini F, del Giacco S, et al. Mepolizumab for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: A European Multicenter Observational Study. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Apr 22];74(2):295–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34347947/>

85. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JWC, Dadoniené J, et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Jul 3 [cited 2022 Apr 22];349(1):36–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12840090/>
86. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2022 Apr 22];304(21):2381–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060104/>
87. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumâtre O, Cohen P, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Nov 6 [cited 2022 Apr 22];371(19):1771–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25372085/>
88. Charles P, Terrier B, Perrodeau É, Cohen P, Faguer S, Huart A, et al. Comparison of individually tailored versus fixed-schedule rituximab regimen to maintain ANCA-associated vasculitis remission: results of a multicentre, randomised controlled, phase III trial (MAINRITSAN2). *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2022 Apr 22];77(8):1144–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29695500/>
89. Smith RM, Jones RB, Specks U, Bond S, Nodale M, Aljayyousi R, et al. Rituximab as therapy to induce remission after relapse in ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Apr 22];79(9):1243–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32581088/>
90. Tomasson G, Grayson PC, Mahr AD, LaValley M, Merkel PA. Value of ANCA measurements during remission to predict a relapse of ANCA-associated vasculitis—a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 Apr 22];51(1):100–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22039267/>
91. Tan JA, Dehghan N, Chen W, Xie H, Esdaile JM, Avina-Zubieta JA. Mortality in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2022 Apr 22];76(9):1566–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28468793/>
92. Rahmattulla C, Berden AE, Wakker SC, Reinders MEJ, Hagen EC, Wolterbeek R, et al. Incidence of Malignancies in Patients With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Diagnosed Between 1991 and 2013. *Arthritis*

- Rheumatol [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Apr 22];67(12):3270–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26246307/>
93. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians [Internet]. 1994 Nov 1 [cited 2022 Apr 22];87(11):671–8. Available from: <https://europepmc.org/article/med/7820541>
 94. Stone JH, Hoffman GS, Merkel PA, Min YI, Uhlfelder ML, Hellmann DB, et al. A Disease-Specific Activity Index for Wegener’s Granulomatosis Modification of the Birmingham Vasculitis Activity Score. ARTHRITIS & RHEUMATISM [Internet]. 2001 [cited 2022 Apr 22];44(4):912–20. Available from: <http://vasculitis.med.jhu.edu>.
 95. Luqmani RA, Exley AR, Kitas GD, Bacon PA. Disease assessment and management of the vasculitides. Bailliere’s clinical rheumatology [Internet]. 1997 [cited 2022 Apr 22];11(2):423–46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9220084/>
 96. Mukhtyar C, Lee R, Brown D, Carruthers D, Dasgupta B, Dubey S, et al. Modification and validation of the Birmingham Vasculitis Activity Score (version 3). Ann Rheum Dis [Internet]. 2009 Dec [cited 2022 Apr 22];68(12):1827–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19054820/>
 97. Tavakol ME, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson BE. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? Biomed Res Int [Internet]. 2015 [cited 2022 Apr 22];2015. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26421308/>
 98. Hall JE 1946 (John E, Guyton AC, Çağlayan Yeğen Berrak, Alican İnci, Solakoğlu Zeynep. Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, Onikinci Baskı. 2013. 177–189 p.
 99. Lin KM, Cheng TT, Chen CJ, Gung Memorial Hospital C. 內科學誌 2009 ; 20 : 238-247 Clinical Applications of Nailfold Capillaroscopy in Different Rheumatic Diseases.
 100. Meli M, Gitzelmann G, Koppensteiner R, Amann-Vesti BR. Predictive value of nailfold capillaroscopy in patients with Raynaud’s phenomenon. Clin Rheumatol [Internet]. 2006 Mar [cited 2022 Apr 22];25(2):153–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15951918/>
 101. Kallenberg CGM. Early detection of connective tissue disease in patients with Raynaud’s phenomenon. Rheum Dis Clin North Am [Internet]. 1990 [cited 2022 Apr 22];16(1):11–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2406802/>

102. Anderson ME, Allen PD, Moore T, Hillier V, Taylor CJ, Herrick AL. Computerized Nailfold Video Capillaroscopy-A New Tool for Assessment of Raynaud's Phenomenon. 2005 [cited 2022 Apr 22]; Available from: www.jrheum.org
103. 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. *Adv Rheumatol* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 22];59(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30670098/>
104. Hou MC, Huang SC, Wang HM, Tseng · Cheng-Lung, Lo · Lun-Chien, Chen YL, et al. A computerized system of nail-fold capillaroscopy for dry eye disease diagnosis. *Multidim Syst Sign Process*. 2012;23:515–24.
105. Selva-O'Callaghan A, Fonollosa-Pla V, Trallero-Araguás E, Martínez-Gómez X, Simeon-Aznar CP, Labrador-Horrillo M, et al. Nailfold capillary microscopy in adults with inflammatory myopathy. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2010 Apr [cited 2022 Apr 22];39(5):398–404. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19022479/>
106. Sekiyama JY, Camargo CZ, Andrade LEC, Kayser C. Reliability of widefield nailfold capillaroscopy and video capillaroscopy in the assessment of patients with Raynaud's phenomenon. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2013 Nov [cited 2022 Apr 22];65(11):1853–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23754794/>
107. Cortes S, Cutolo M. CAPILLAROSCOPIC PATTERNS IN RHEUMATIC DISEASES.
108. Ingegnoli F, Gualtierotti R, Lubatti C, Zahalkova L, Meani L, Boracchi P, et al. Feasibility of different capillaroscopic measures for identifying nailfold microvascular alterations. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Apr 22];38(4):289–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18166220/>
109. Jung P, Trautinger F. Capillaroscopy of toes. *J Dtsch Dermatol Ges* [Internet]. 2013 [cited 2022 Apr 22];11(9):855–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23763650/>
110. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, Damico R, Malagoli V, Giuggioli D, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2009 May 15 [cited 2022 Apr 22];61(5):688–94. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19405007/>

111. Gayraud M. Raynaud's phenomenon. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2007 [cited 2022 Apr 22];74(1):e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17218139/>
112. Cicco G, Cicco S. Hemorheological aspects in the microvasculature of several pathologies. *Adv Exp Med Biol* [Internet]. 2007 [cited 2022 Apr 22];599:7–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17727241/>
113. Schiavon F, Maffei P, Martini C, de Carlo E, Fais C, Todesco S, et al. Morphologic Study of Microcirculation in Acromegaly by Capillaroscopy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* [Internet]. 1999 Sep 1 [cited 2022 Apr 22];84(9):3151–5. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/84/9/3151/2864352>
114. Anders HJ, Haedecke C, Sigl T, Krüger K. Avascular areas on nailfold capillary microscopy of patients with Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2000 [cited 2022 Apr 22];19(2):86–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10791616/>
115. Cutolo M, Sulli A, Smith V. How to perform and interpret capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2013 [cited 2022 Apr 22];27(2):237–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23731933/>
116. Ingegnoli F, Zeni S, Gerloni V, Fantini F. Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls. *Clinical and Experimental Rheumatology* [Internet]. 2005 Nov 1 [cited 2022 Apr 22];23(6):905–11. Available from: <https://europepmc.org/article/med/16396714>
117. 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* [Internet]. 2012 Oct [cited 2022 Apr 22];32(10):3039–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21901350/>
118. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, de Angelis R, Denton CP, et al. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2022 Apr 22];19(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31927087/>
119. Hoerth C, Kundi M, Katzenschlager R, Hirschl M. Qualitative and quantitative assessment of nailfold capillaries by capillaroscopy in healthy volunteers. *VASA*

- Zeitschrift fur Gefasskrankheiten [Internet]. 2012 [cited 2022 Apr 22];41(1):19–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22247056/>
120. 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* [Internet]. 2008 Dec [cited 2022 Apr 22];58(12):3902–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19035499/>
 121. Dinç A, Melikoglu M, Korkmaz C, Fresko I, Özdoğan H, Yazici H. Nailfold capillary abnormalities in patients with familial Mediterranean fever. Vol. 19, *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2001.
 122. Lefford F, Edwards JCW. Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease: a quantitative morphological analysis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1986 [cited 2022 Apr 22];45(9):741–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3490228/>
 123. Nailfold capillary microscopy in the connective tissue diseases: a semiquantitative assessment - PubMed [Internet]. [cited 2022 Apr 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6663597/>
 124. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burroni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2004 Jun [cited 2022 Apr 22];43(6):719–26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15026581/>
 125. Herrick AL. Raynaud’s phenomenon. *J Scleroderma Relat Disord* [Internet]. 2019 Jun [cited 2022 Apr 22];4(2):89–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35382391>
 126. Bukhari M, Hollis S, Moore T, Jayson MIV, Herrick AL. Quantitation of microcirculatory abnormalities in patients with primary Raynaud’s phenomenon and systemic sclerosis by video capillaroscopy. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2000 [cited 2022 Apr 22];39(5):506–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852981/>
 127. Hofstee HMA, Noordegraaf AV, Voskuyl AE, Dijkmans BAC, Postmus PE, Smulders YM, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2009 Feb [cited 2022 Apr 22];68(2):191–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18375538/>

128. Sato LT, Kayser C, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. *Acta Reumatol Port*. 2009;219–27.
129. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Horie S, Yahata T, et al. Association between nail-fold capillary findings and disease activity in dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2011 [cited 2022 Apr 22];50(6):1091–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21258053/>
130. Manfredi A, Sebastiani M, Cassone G, Pipitone N, Giuggioli D, Colaci M, et al. Nailfold capillaroscopic changes in dermatomyositis and polymyositis. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2015 Jan 27 [cited 2022 Apr 22];34(2):279–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25318613/>
131. de Angelis R. *Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases*. Elsevier, Milan 2010 [Internet]. Available from: www.intechopen.com
132. Chojnowski MM, Felis-Giemza A, Olesińska. Capillaroscopy - a role in modern rheumatology. *Reumatologia* [Internet]. 2016 [cited 2022 Apr 22];54(2):67–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27407282/>
133. Movasat A, Shahram F, Carreira PE, Nadji A, Akhlaghi M, Naderi N, et al. Nailfold capillaroscopy in Behçet's disease, analysis of 128 patients. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Apr 22];28(5):603–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19219480/>
134. McDermott G, Fu X, Stone JH, Wallwork R, Zhang Y, Choi HK, et al. Association of Cigarette Smoking With Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2022 Jun 11];180(6):870–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32282021/>
135. Hofstee HMA, Serné EH, Roberts C, Hesselstrand R, Scheja A, Moore TL, et al. A multicentre study on the reliability of qualitative and quantitative nail-fold videocapillaroscopy assessment. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2012 Apr [cited 2022 Apr 22];51(4):749–55. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22190689/>
136. Bertolazzi C, Gallegos-Nava S, Villarreal-Treviño AV, Alfaro-Rodriguez A, Clavijo-Cornejo D, Gutierrez M. The current role of capillaroscopy in vasculitides. *Clinical Rheumatology*. 2019 Sep 1;38(9):2299–307.
137. Martino F, Agolini D, Tsalikova E, Bederti O, Principessa L, Martino E, et al. Nailfold capillaroscopy in Henoch-Schönlein purpura: a follow-up study of 31

- cases. *J Pediatr* [Internet]. 2002 [cited 2022 Apr 22];141(1):145. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091868/>
138. Akdoğan A, Erden A, Firat Şentürk E, Kiliç L, Sari A, Armağan B, et al. Capillaroscopic findings in Turkish Takayasu arteritis patients. *Turk J Med Sci* [Internet]. 2019 [cited 2022 Apr 22];49(5):1303–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31648432/>
 139. Yılmaz R, Yayla ME, Torgutalp M, Kınıklı G. AB1091 THE RELATIONSHIP BETWEEN NAILFOLD CAPILLAROSCOPY FINDINGS IN BEHÇET'S PATIENTS AND COURSE OF THE DISEASE. 2019 Jun;2009.3-2010.
 140. Zampetti A, Rigante D, Bersani G, Rendeli C, Feliciani C, Stabile A. Longitudinal study of microvascular involvement by nailfold capillaroscopy in children with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jun 5];28(9):1101–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19462155/>
 141. Movasat A, Shahram F, Carreira PE, Nadji A, Akhlaghi M, Naderi N, et al. Nailfold capillaroscopy in Behçet's disease, analysis of 128 patients. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2009 [cited 2022 Jun 6];28(5):603–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19219480/>
 142. Aytekin S, Yuksel EP, Aydin F, Senturk N, Ozden MG, Canturk T, et al. Nailfold capillaroscopy in Behçet disease, performed using videodermoscopy. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 2014 [cited 2022 Jun 6];39(4):443–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24825134/>
 143. [Capillaroscopy in vasculitis] - PubMed [Internet]. [cited 2022 Jun 4]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1912187/>
 144. Uceda J, Martinez R, Velloso ML, Marengo JL. Changes in nailfold videocapillaroscopy in patients with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's): an observational study. *Journal of Translational Medicine* [Internet]. 2012 Nov [cited 2022 Jun 4];10(Suppl 3):P29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22811114/>
 145. Keret S, Mazzawi J, Slobodin G, Rimar O, Rosner I, Rozenbaum M, et al. Nailfold Video Capillaroscopy as a Useful Diagnostic Tool in Systemic Vasculitis. *SSRN Electronic Journal* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 4]; Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=4070217>
 146. Rossi D, Mansouri M, Baldovino S, Gennaro M, Naretto C, Alpa M, et al. Nail fold videocapillaroscopy in mixed cryoglobulinaemia. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2004 Sep [cited 2022 Jun 7];19(9):2245–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15238627/>

147. Greenberg LW (1983). Nailfold capillary abnormalities in HenochSchönlein purpura. *J Pediatr* 103:665–666 [Internet]. [cited 2022 Jun 5]. Available from: [https://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(83\)80626-X/pdf](https://www.jpeds.com/article/S0022-3476(83)80626-X/pdf)
148. Mosakowska M, Kania DB, Szamotulska K, Rymarz A, Niemczyk S. Assessment of the correlation of commonly used laboratory tests with clinical activity, renal involvement and treatment of systemic small-vessel vasculitis with the presence of ANCA antibodies. *BMC Nephrol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Jun 12];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34445984/>
149. Lee LE, Pyo JY, Ahn SS, Song JJ, Park YB, Lee SW. Fibrinogen to albumin ratio reflects the activity of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *J Clin Lab Anal* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Jun 12];35(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33591581/>