



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SKLERODERMALİ HASTALARDA PERİFERİK
VASKÜLER TUTULUMA BAĞLI CİLT BULGULARI
VE KAPİLLEROSKOPIK DEĞERLENDİRMENİN,
SKLERODERMAYA BAĞLI AKCİĞER HASTALIĞI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nehir Fidan ŞİŞMAN

Antalya, 2023



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SKLERODERMALİ HASTALARDA PERİFERİK
VASKÜLER TUTULUMA BAĞLI CİLT BULGULARI
VE KAPİLLEROSKOPIK DEĞERLENDİRMENİN,
SKLERODERMAYA BAĞLI AKCİĞER HASTALIĞI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nehir Fidan ŞİŞMAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mustafa Ender TERZİOĞLU

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2023

TEŐEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalında uzmanlık eğitimim süresince engin bilgi birikimi ve tecrübelerinden yararlanma fırsatını bulduğum tez danışmanım Sayın Prof. Dr. M. Ender TERZİOĞLU olmak üzere tüm değerli öğretim üyelerine,

Bu süreçte tanıştığım hem istatistiksel analizimde hem de dostluğundan büyük destek gördüğüm Akdeniz Üniversitesi İstatistik Danışmanlık Uygulama ve Araştırma merkezi biriminden Sayın Öğr. Gör. Dr. Deniz ÖZEL'e,

Hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük emeği olan aileme,

Her koşulda yanımda olan varlığıyla bana güç veren dostlarıma

Sonsuz teşekkürler ...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tanım	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etiyoloji	3
2.4. Patogenez	5
2.5. Sınıflandırma	7
2.6. Tanı Kriterleri	9
2.7. Klinik Bulgular	11
2.7.1. Cilt Tutulumu	11
2.7.2. Raynaud Fenomeni	11
2.7.3. Pulmoner Tutulum	12
2.7.4. Kardiyak Tutulum	13
2.7.5. Renal Tutulum	14
2.7.6. Kas-İskelet Tutulumu	15
2.8. Tedavi	15
2.9. Kapilleroskopi	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışma Grubu	20
3.2. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	23
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	30
6. ÖZET	32

7. ABSTRACT	35
8. KAYNAKLAR	38
9. EKLER	43
Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	43



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACA	Antisentromer Antikor
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
ACEi	Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri
ACR	American College of Rheumatology
CMV	Sitomegalovirüs
DLCO	Helyum Diffüzyon Testi
ESM	Ekstraselüler Matriks
ET-1	Endotelin-1
EULAR	European League Against Rheumatism
FVC	Zorlu Vital Kapasite
GİS	Gastrointestinal Sistem
GÖRH	Gastroözofageal Reflü Hastalığı
HCQ	Hidroksiklorokin
HLA	İnsan Lökosit Antijeni
HRCT	High Resolution Computerized Tomography
IL	İnterlökin
İAH	İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İPF	İdiyopatik Pulmoner Fibrozis
KKB	Kalsiyum Kanal Blokerleri
MAHA	Mikroanjyopatik Hemolitik Anemi
MCP-1	Monosit Kemoatraktant Protein 1
MKF	Metakarpofalangeal
MMF	Mikomenolat Mofetil

mRss	Modifiye Rodnan Cilt Skoru
NO	Nitrik Oksit
PAH	Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PPI	Proton Pompa İnhibitörleri
RCT	Randomize Kontrollü Çalışma
RF	Raynaud Fenomeni
RNA	Ribonükleik Asit
SFT	Solunum Fonksiyon Testi
SRC	Skleroderma Böbrek Krizi
Ssk	Skleroderma
TGF-β	Transforme Edici Büyüme Faktörü- β
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör- α
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)
YÇBT	Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografisi

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Ssk'de sık görülen otoantikolar ve ilişkili olduğu klinik tablolar	7
2.2.	Sistemik skleroz alt grupları tipik özellikleri	8
2.3.	Skleroderma tanı kriterleri	10
2.4.	Ssk kapilleroskopi bulgularının sınıflandırılması	18
4.1.	Hastaların demografik verileri ile tanımlayıcı tablo	23
4.2.	Sklerodermalı hastalar, hastalığa bağlı YÇBT tutulumu olan ve olmayanların belirli değişkenlere göre karşılaştırılması	24
4.3.	Dijital ülser olan ve olmayan hastaların belirli değişkenlere göre karşılaştırılması	25
4.4.	ANA boyanma tipi sentromerik ve nükleolar olanların belirli değişkenlere göre karşılaştırılması	26
4.5.	Tedavi grupları	28

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Ssk patofizyolojisi	5
2.2.	Ssk kapilleroskopi bulgu örnekleri	19
4.1.	Dijital ülser / DLCO grafiği	26
4.2.	YÇBT tutulumu ve kapilleroskopi grupları grafiği - 1	27
4.3.	YÇBT tutulumu ve kapilleroskopi grupları grafiği - 2	27
4.4.	Kapilleroskopi grupları / DLCO grafiği	28

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Skleroderma (Ssk, sistemik skleroz) deri ve çeşitli organlarda inflamatuvar, vasküler ve fibrotik değişikliklerle karakterize bir bağ dokusu hastalığıdır. Fibrozise bağlı ciltte kalınlaşma olabileceği gibi iç organlarda ve akciğerlerde de fibrozise ilerleme söz konusudur. Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olup, kronik progresif ilerleyen sistemik bir hastalıktır.

Hastalığı erken evrelerinde inflamatuvar özellikler baskınken, zamanla vasküler tutulumu bağlı fonksiyonel değişiklikler ve visseral organların fibrozisi ön plana çıkmaktadır.

Sklerodermalı hastalarda akciğer tutulumu sık görülmektedir ve mortalitenin en önemli sebebidir.

Hastalık etyopatogenezinde vaskülopati önemli bir yer kaplamaktadır. Vazokonstrüksiyon ve obliteratif vaskülopati; Raynaud fenomeni (RF), pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) gibi hastalığın patognomik tutulumlarına ve diğer iç organ tutulumuna katkıda bulunur. Tanı anında dahi saptanabilen kapiller değişikliklerin gösterilmesi hastalığın seyri hakkında yol gösterici olduğu düşünülmektedir. Kapiller tutulumun gösterilmesinde ucuz ve kolay bir yöntem olan tırnak yatağı kapilleroskopisinin hastalığa bağlı akciğer tutulumu ile ilişkisi üzerine çalışılan konulardandır.

Çalışmamızın amacı kapiller tutulumun fizik muayene ve kapilleroskopi ile değerlendirip akciğer tutulumu ile arasındaki ilişkiyi retrospektif olarak değerlendirmektir. Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilmekte olan akciğer tutulumu olan Ssk hastaları retrospektif olarak incelenmiş olup, hastalığa bağlı akciğer tutulumu ile en sık görülen cilt bulgularından olan sklerodaktili, Raynaud fenomeni ve dijital ülser varlığıyla ve de kapilleroskopik değerlendirmesi analiz edilmiştir.

Skleroderma ile tarafımızca takipli hastaların önceden yapılan kapilleroskopik değerlendirmeleri belirli parametrelere göre erken, aktif, geç olarak sınıflara ayrılmıştır.

Normal kapiller yapı, nonspesifik bulgular ve minimal kapiller dilatasyon erken evre bulgu olarak değerlendirilmiştir. Kapiller mimarinin bozulmaya başladığı, dev kapillerin oluştuğu, kapiller hemoraji bulguları aktif dönem olarak değerlendirilmiştir. İleri derece kapiller hemorajinin olması, kapiller kayba bağlı geniş avasküler alanların görüldüğü hastalar geç evre olarak değerlendirilmiştir.

Cilt bulguları olarak sklerodaktili gelişimi, Raynaud fenomeni ve dijital ülser oluşumu fizik muayene takiplerine göre çalışmaya kaydedilmiştir.

Hastaların akciğer tutulumu ve derecesi fonksiyon testleri, laboratuvar ve görüntülemeleri geçmişe yönelik olarak taranmıştır. Sistemik skleroz ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (İAH) varlığı tespitinde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) sonuçları kullanıldı. Hastalara ait solunum fonksiyon testi sonuçlarından zorlu vital kapasite (FVC) ve helyum diffüzyon testi (DLCO) istatistiksel analizde kullanılmıştır.

Hastaların takiplerinde yapılan transtorasik ekokardiyografilerine göre; pulmoner arteriyel hipertansiyonu (PAH) olan hastalar sağ kalp kateterizasyonu sonrası ortalama pulmoner arter basıncı 25 mmHg'dan yüksek bulunan ve pulmoner arter basınç artışı başka bir nedenle açıklanamayan (pro BNP normal aralıkta) hastalar olarak tanımlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Ssk, etiyojisi tam aydınlatılmamış, mikrovasküler hasar, immün aktivasyon ve fibrozisin rol oynadığı, deride progresif kalınlaşma karakterize, sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır (1).

2.2. Epidemiyoloji

Skleroderma nadir görülen bir hastalıktır. Genel insidans oranları, yılda milyon kişi başına 8 ila 56 yeni vaka arasında değişmektedir ve prevalans oranları, yılda milyon kişi başına 38 ila 341 vaka arasında düşmektedir (2).

Skleroderma hastaların büyük çoğunluğu kadındır (Kadın/erkek: 7/1). Hastalık prezentasyonu cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. Kadınlar genelde limitli tutulumda daha meyillidir. Hastalık erkeklerde daha nadir görülmektedir fakat erkeklerde sistemik tutulum eğilimi fazladır. Erkeklerde şiddetli interstisyel akciğer tutulumu ve artmış kardiyovasküler mortalite mevcuttur.

Hastalık her yaşta gelişebilir; 30–50 yaşlar arası başlangıç en fazladır. Erken yaşta başlayan hastalık, artmış periferik vasküler hastalık ve pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) riski ile ilişki bulunmuştur (3).

2.3. Etiyoloji

Sklerodermanın, belirli çevresel maruziyetler ve/veya diğer etkenler (enfeksiyöz ve ya non enfeksiyöz) karşılaşan genetik olarak yatkın bireylerde meydana gelen karmaşık bir poligenik hastalık olduğuna inanılmaktadır (4).

Skleroderma etiyojisinde genetik faktörlerin rolü yoğun bir şekilde araştırılmıştır. Birinci derece yakınlarında skleroderma bulunan bireylerde, skleroderma gelişme olasılığı artmaktadır. Birinci derece akrabalarda genetik geçiş %1,6 olarak saptanmıştır (5).

Ssk ile ilişkili olduğu gösterilen ilk genler insan lökosit antijeni (HLA) lokuslarına ait olup hastalığa özgü antikor ekspresyonu ile ilişkilidir. Etnik kökene göre değişim göstermektedir. Choctaw Yerli-Amerikan popülasyonunda, anti-topoizomeraz I antikorlarının varlığı, HLA haplotipi DQ7, DR2 (DRB1*1602) 5,6 ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. Diğer riskle ilişkili aleller DQA1*0501 ve DQB1*0301'dir (4).

Transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β), monosit kemoatraktant protein 1 (MCP-1), interlökin (IL)-1 α , tümör nekroz faktör (TNF)- α , ekstraselüler matriks (ESM) proteinleri (fibronektin, fibrillin vb.), nitrik oksit (NO), endotelin-1 ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) genlerindeki bazı polimorfizmler sklerodermaya duyarlılık ile ilişkilendirilmiştir (6).

Konakçı proteinlerde bulunanlara benzer amino asit dizilerini barındıran virüslerin genetik yatkın bireylerde Ssk gelişimine yol açabildiği düşünülmektedir. Hastalık sürecini konakçı HLA haplotip-sınırlı bir şekilde başlatabildiği düşünülmektedir bu fenomene moleküler taklit denmektedir. Bir çalışma, Ssk'de önemli bir hedef otoantijen olan topoizomeraz I ve belirli retrovirüsler arasında paylaşılan ortak bir epitopu tanımlamıştır (7).

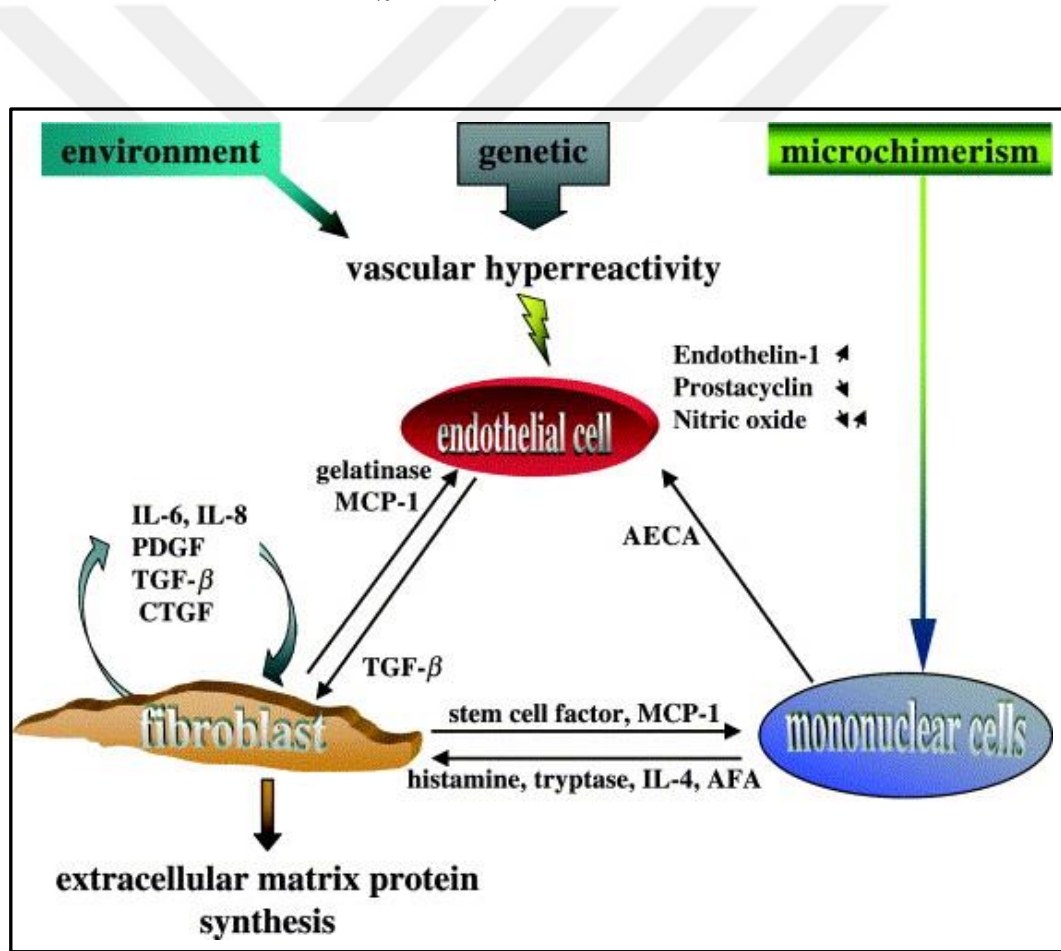
Retrovirüsler, Parvovirus B19 ve Sitomegalovirüs (CMV) gibi virüsler de Ssk patogenezinde rol almaktadır. Latent viral enfeksiyonlar da duyarlı konakçıda hastalığın oluşumuna yol açabilmektedir. Örneğin CMV enfeksiyonunun TGF-1 β ve PDGF-A ve B gibi 6 büyüme faktörü düzeylerini arttırdığı, vasküler intimal tabakada apoptozisi tetiklediği fareler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (8).

Silika tozları, vinil klorid, L-triptofan, meme silikon implantları ve organik çözücüler skleroderma ile ilişkilendirilen non enfeksiyöz çevresel faktörlerdir (9) Sigara hastalık için bir risk faktörü değildir fakat çalışmalar Ssk ile takipli hastalarda vasküler ve solunumsal kötüleşmeyi hızlandırdığı görülmüştür (10). Sigaranın bırakılmasının da Raynaud fenomeni başta olmak üzere cilt bulguları ve akciğer fonksiyon testleri üzerinde olumlu etkisi görülmüştür (10).

2.4. Patogenez

Ssk'nin patofizyolojisi immün sistem aktivasyonu ve vasküler hasarı (endotelial hiperaktivasyon) içerir ve fibroblastik aktivasyon gelişir.

Fibroblast aktivasyonu ile kollajen I, III, V, VI ve VII, tenascin, proteoglikanlar, fibronektin, laminin ve fibrillin-1 gibi ECM proteinlerini aşırı üretilir. Trombin varlığında fibroblastlardan farklılaşabilen miyofibroblastlar, artan kollajen üretiminden esas olarak sorumludur. Kollajen sentezi, fibroblastlar tarafından üretilen bir sitokin olan transforme edici büyüme faktörü-beta'ya (TGF- β) bağlıdır. Bu nedenle, Ssk hastalarında TGF- β fibrotik lezyonların oluşması ve korunmasından sorumludur (Şekil 2.1) (11).



Şekil 2.1. Ssk patofizyolojisi

Ssk'de endoteldeki immün-inflamatuvar hasar vasküler tonus disregülasyonu ve vasküler mimaride progresif bozulmaya yol açar. ECM'de proliferasyon, intimal kalınlaşma ve vasküler oklüzyon gelişir. EC hasarı şu şekilde karakterize edilir: sitoplazma vakuolizasyonu, sitoplazmik membran parçalanma, nükleolar dejenerasyon ve hücrel nekroz.

Bu fenomenler, artan vasküler geçirgenlik ve perivasküler inflamatuvar infiltrat oluşumu, fibrozisin başlamasına katkıda bulunur. Vasküler endotel disfonksiyonu Ssk'de artmış endotelyal ile karakterizedir (11). Endotel disfonksiyonunun 2 etkene bağlı ilerlediği düşünülmektedir; vazokonstrüktör bir sitokin olan ET-1 (endotelin-1)'in cilt, akciğer ve serumda artışı ve vazodilatör madde olan NO ve prostasiklinin düzeyinin azalması.

ET-1 düzeyi hem vaskülopati baskın grupta hem de fibrozis baskın grupta yüksek bulunduğundan hem vasküler disfonksiyon hem fibroblast aktivasyonundan sorumlu tutulmaktadır (12).

Ssk hastalarında vazodilatör bir madde olan NO plazma seviyeleri düzeyi düşük saptanmıştır. Skleroderma ve diğer sebeplere bağlı gelişmiş İAH'a sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon hastaları karşılaştırıldığında ekshale edilen NO konsantrasyonu Ssk grubunda daha düşük bulunmuştur (13).

VEGF ve VEGFR sistemik sklerozda defektif angiogenez ve profibrotik etkilerden sorumludur (14).

Ssk'li hastaların serumunda birçok otoantikor saptanmıştır. Çoğunun patogenezdeki rolleri aydınlatılamamıştır. Hastaların yaklaşık %95'i bir veya daha fazla sayıda antijene karşı otoantikora sahiptir. Bunlar arasında topoizomeraz I (eski adıyla Scl-70) (%20 ila %45) sentromer antijenleri (%12 ila %44), fibrillarin, ribonükleik asit (RNA) polimeraz, PM-Scl ve fibrillin-1 bulunur (11, 15).

Antitopoizomeraz-I (Scl-70) antikorlarının sensitivitesi düşüktür, fakat hastalık için spesifitesi yüksektir. Scl-70 Ssk için oldukça spesifiktir ve daha yüksek İAH riski ile ilişkilidir (16).

Daha yüksek titreler daha yaygın cilt tutulumu ve daha yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkilidir. Antisentromer antikolar (ACA) sınırlı kutanöz tutulum ile ilişkilidir.

Ssk'de sık görülen otoantikolar ve ilişkili olduğu klinik tablolar Tablo 2.1'de verilmiştir (17).

Tablo 2.1. Ssk'de sık görülen otoantikolar ve ilişkili olduğu klinik tablolar

Diffüz Ssk	
Anti-DNA Topoizomeraz 1	İnterstisyel akciğer hastalığı
Anti-RNA Polimeraz 3	Renal kriz ve kanser
Anti-Fibrillarin	Pulmoner arteriyel hipertansiyon, myozit
Limitli Ssk	
Anti-Sentromer	İskemik dijital ülserler ve telenjiektazi
Anti-Th/To Ribonükleoprotein	İnterstisyel akciğer hastalığı

2.5. Sınıflandırma

Ssk'li hastalar, klinik ve laboratuvar özellikleriyle diffüz kutanöz ve sınırlı kutanöz tutulumlu olarak sınıflandırılmıştır. Diffüz kutanöz Ssk parmaklardan başlayıp distalden proksimal ekstremitelere ve gövdeye doğru çıkan geniş cilt sertleşmesi ile karakterizedir.

Sınırlı kutanöz Ssk'si olan hastalarda cilt tutulumu yavaş ilerler, parmaklar (sklerodaktili), distal ekstremiteler ve yüz ile sınırlı kalır ve iç organlar pek etkilenmez. Göreceli olarak iyi seyirlidir. Hastalar tipik olarak metakarpofalangeal eklemlerin (MKF) distalinde ödemli parmaklarla başvururlar. Progresif hastalıkta dirsek ve diz distali nadiren boyun yüzde skleroz gelişse de proksimal ekstremiteler ekseriyetle korunmuştur.

Nadiren sınırlı kutanöz Ssk hastalarında kalsinozis kutis, RF, özofagus dismotilitesi, sklerodaktili ve telenjektazi görülebilir. Bu durum CREST sendromu olarak adlandırılır. Hastaların küçük bir kısmında cilt tutulumu olmaksızın Raynoud fenomeni bulunabilir buna sistemik tutulumun da eşlik ettiği klinik tabloya sine skleroderma denir (18).

Ssk'de sınıflandırmanın kolayca yapılamadığı, klinik tabloların iç içe geçtiği veya benzer klinikle gelebilecek ek hastalıkların olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Sistemik skleroz alt grupları tipik özellikleri Tablo 2.2'de verilmiştir.

Tablo 2.2. Sistemik skleroz alt grupları tipik özellikleri

Alt Grup Tipik Özellikleri	İlişkili Otoantikor
<p>Limitli Sistemik Skleroz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diz ve dirsek distalinde cilt tutulumu olması • Raynaud fenomeni öyküsünün uzun süreli olması • Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve gastrointestinal sistem tutulumunun daha sık olması 	Anti-sentromer
<p>Diffüz Sistemik Skleroz</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diz, dirsek distal ve proksimali ile gövdede tutulum olması • Raynaud fenomeni öyküsünün kısa süreli olması • Renal kriz ve interstisyel akciğer hastalığı tutulumunun daha sık olması 	Anti-topoizomerez I Anti-RNA polimeraz III
<p>Sine Skleroderma</p> <ul style="list-style-type: none"> • Raynaud fenomeni varlığı • Cilt tutulumu yokluğu • Tipik Ssk serolojisi ve kapilleroskopi bulgularının varlığı • Organ tutulumlarının olması 	Anti-nükleer antikor Anti-sentromer
<p>Sistemik Skleroz Overlap Sendromlar</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diğer otoimmün hastalık klinik ve laboratuvar özelliklerin görülmesi 	U1-RNP Anti-Ro, Anti-La

2.6. Tanı Kriterleri

Sistemik skleroz tanısında ACR/EULAR tarafından 2013 yılında belirlenmiş olan Sistemik Skleroz Sınıflandırma Kriterleri kullanılır. Bu kriterlerde vaskülopati açısından kapilleroskopi bulguları, fibrozis bulguları ve otoantikorlar esas alınmıştır.

ACR/EULAR kriterlerinde tanı kriterlerini derinleştirecek olursak, deri kalınlaşması; travma bağımsız gelişen deride kalınlaşmayı, şiş parmaklar ise parmaklarda distale uzanan konturların silindiği şişliği ifade eder. Hastalık için önemli bir bulgu olan dijital ülserler ise yine travma bağımsız gelişen dijital uçlarda çökük alanlardır. Telenjiektaziler, yüzeysel damarların özellikle el ve ağız bölgesinde çökmesiyle oluşur.

Anormal tırnak yatağı kapillerleri, kapilleroskopi ile tespit edilen kanamalı veya kanamasız, dilate hatta dev kılcak damar oluşumu, ileri dönemde kapiller kaybına yol açan durumdur. Raynaud fenomeni; soğuğa sekonder gelişen el ve ayak parmaklarında hekim tarafından tespit edilmiş bifazik renk değişikliğidir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon sağ kalp kateterizasyonu ile teşhis edilen pulmoner arteriyel hipertansiyonu, interstisyel akciğer hastalığı ise tomografi veya akciğer grafisinde özellikle bazallerde pulmoner fibrozis ya da fizik muayenede velcro rallerin tespit edildiği akciğer hastalığını kapsamaktadır (19).

Tablo 2.3. Skleroderma tanı kriterleri

		Skor
Her iki el MKF eklemlerin proksimaline kadar uzanan deri kalınlaşması (yeterli kriterdir)		9
Parmaklarda deri kalınlaşması (sadece daha yüksek puan sayılır)	Şiş (puffy) parmaklar Sklerodaktili	2 4
Parmak ucu lezyonları (sadece daha yüksek puan sayılır)	Parmak ucu ülserleri Pitting skar	2 3
Telenjektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
PAH ve/veya İnterstisyel Akciğer Hastalığı (maksimum skor 2)	PAH İAH	2 2
Raynaud fenomeni		3
Sistemik skleroz ilişkili otoantikörler (maksimum skor 3)	Anti-sentromer Anti-Scl 70 Anti-RNA polimeraz III	3

Sistemik skleroz klasifikasyonu için toplam skor ≥ 9 olmalı (Sensitivite %91, Spesifite %92) **ACR:** American College of Rheumatology, **EULAR:** European League Against Rheumatism, **PAH:** pulmoner arteriyel hipertansiyon)

2.7. Klinik Bulgular

2.7.1. Cilt Tutulumu

Skleroderma cilt bulguları erken başlayan ve karakteristik seyreden bir hastalıktır. Hastalığa bağlı cilt tutulumunun ilk bulgusu el ve ayaklarda proksimale doğru ilerleyen şişliktir (20).

Ödematöz evre genelde 6-12 kadar sürer sonra yerini fibrozis evresine bırakır. Zamanla fibrozise bağlı ciltte kalınlaşma başladıkça ödem bulgusu azalır. Cilt kalınlaşması hastalığa özgü, diğer bağ doku hastalıklarından ayıran önemli bir bulgudur.

Özellikle metokarpofalangial eklem bölgesindeki ciltte gelişen sertleşme sklerodaktili olarak adlandırılır. Yüz derisi gerilmiş, kırışıklıklar azalmıştır, fibrozise bağlı oral açıklık azalır (mikrostomi), maske yüz gelişebilir. Ter bezi tutulursa pruritis gelişebilir. Hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyon da hastalıkta görülebilen cilt bulgularındandır.

Sklerodaktili ve tendon fibrozisine bağlı fleksiyon kontraktürü uzun dönemde hareket kısıtlılığı yaratmaktadır.

Fibrotik evre 1-4 yıl civarı bir süre sonunda atrofik evreye dönüşür. Atrofik evrede genişlemiş kapiller sebebiyle basmakla solan telenjiektaziler ön plandadır. Atrofik deride özellikle kemik çıkıntı bölgelerinde ülserler gelişebilir. Kronik ülserler enfeksiyonla seyredebilir, uzun dönemde uzuvda amputasyona ilerleyebilmektedir.

Cilt tutulumu genişliği ve derecesinin değerlendirilmesinde modifiye Rodnan cilt skoru (mRss) kullanılır (21).

2.7.2. Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni, soğuk, sıcak ve duygusal stresle tetiklenen dijital arter ve arteriyollerin vazospazmına bağlı olarak ciltte önce beyaz sonra mavi değişimdir. Genelde 15-20 dakika sürer, tetikleyici faktörün düzeltilmesiyle yerini eriteme bırakarak kaybolur. Sırasıyla beyaz veya solgun (iskemik faz), mavi ya da siyanotik

(deoksijenasyon fazı), ardından kırmızı veya eritemli (reperfüzyon fazı) görünümler olmak üzere üç faza ayrılmıştır (22).

Tek parmakta başlar, simetrik olarak diğer parmaklara ilerler, baş parmak tutulumu beklenmez (23).

Skleroderma hastalarının tamamına yakınında görülmekte olup, atak sıklığı da diğer bağ doku hastalıklarına göre fazladır. Sık ve uzun süren ataklara bağlı kapiller akışta kalıcı azalmalar görülür, bu da iskemik ağrı ve ülserlere neden olmaktadır.

2.7.3. Pulmoner Tutulum

Ssk'de akciğer yüksek oranda tutulan bir organ olup, mortalitenin önemli bir nedenidir.

Tutulum interstisyel akciğer hastalığı ya da pulmoner arteriyel hipertansiyon şeklinde veya iki klinik tablonun birlikteliği şeklinde görülebilir.

Akciğer tutulumu klinik, fizik muayene, yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ve solunum fonksiyon testleri (SFT) ile saptanmaktadır. İlk semptomlar genelde efor dispnesi, kuru öksürük şeklindedir. Fizik muayenede velcro rallerin saptanması hastalığa spesifik sayılabilmektedir.

Asemptomatik hastalarda da radyolojik tutulum veya akciğer fonksiyonlarında azalma görülebilir.

İAH PAH'a göre daha sık görülmekte olup, özellikle diffüz Ssk'de ve anti-Scl-70/antitopoizomeraz 1 pozitif bireylerde görülür (24). İnterstisyel tutulum yaygın olarak nonspesifik interstisyel pnömoni ve usual interstisyel pnömoni şeklinde görülür. Periferik buzlu cam alanları NSIP'i, bal peteği görünümü UIP'i düşündürür.

Fonksiyonel vital kapasite ölçümü, karbonmonoksit diffüzyon testi ve 6 dakika yürüme testi akciğerin fonksiyonlarını ölçmekte kullanılmaktadır. Total akciğer kapasitesi ve vital kapasitede düşme görülmekte olup, restriktif patern hakimdir.

Ssk'ye bağlı PAH; hipoksiye sekonder oluşan pulmoner vazokonstriksiyon, fibrozise sekonder vasküler dolaşımın baskılanması, vasküler yatağın kaybı ve perivasküler fibrozise ve hepsinin sonucu olarak lümeninde daralmaya bağlı gelişmektedir. PAH tanısında sağ kalp kateterizasyonu altın standart olup, istirahat ve sırtüstü bu yöntemle ölçülen pulmoner arter basıncının 25 mmHg ve üzerinde olması tanı koydurmaktadır. Klinikte PAH tanısı ve takibinde transtorasik ekokardiyografi daha sık kullanılmaktadır.

Bir çalışmada transtorasik ekokardiyografi ölçümlerine göre Ssk'ye sekonder gelişen PAH prevalansı diffüz Ssk hastalarında %22,3, limitli Ssk'lerde %20,5 saptanmıştır (25).

Sklerodermaya sekonder gelişen pulmoner hipertansiyon çoğu taramada saptanmış olup asemptomatiktir, %15'lik bir grupta klinik semptom (sağ kalp yetmezliği bulguları, dispne, senkop) göstermektedir (26). Bu sebeple tanıda PAH açısından asemptomatik olsalar dahi transtorasik eko planlanmaktadır.

Chang ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada şiddetli PAH olan hastaların DLCO ölçümleri hafif orta PAH grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (27).

2.7.4. Kardiyak Tutulum

Ssk hastalarında pulmoner hipertansiyon veya renal krize sekonder kardiyak patolojiler dışında primer kalp tutulumu da gelişmektedir.

Hastalığa bağlı primer kardiyak tutulumda mikrovasküler koroner arter hastalığı, sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyon, perikardiyal hastalığa, iletim anormallikleri (bradi ve taşiaritmiler) ve daha az yaygın olarak kapak hastalığı görülebilmektedir. Otopsi alışmaları ve kardiyak MRG alışmaları, subklinik kardiyak tutulumun ciddi bir morbidite sebebi olduğu gösterilmiştir (28).

Hastalarda pulmoner hipertansiyona bağlı özellikle sağ kalp yetmezliği gelişmektedir. Fibrozis ise dal blokları ve atriyoventriküler blok gibi iletim defektlerine sebep olmaktadır.

Perikardiyal tutulum miyokardiyal fibrozise göre daha sık görülmektedir fakat büyük çoğunlukla asemptomatik effüzyona sebep olmaktadır (29).

2.7.5. Renal Tutulum

Sistemik sklerozlu hastaların büyük çoğunluğunda kreatinin artışı, proteinuri ve hipertansiyon ile giden kronik böbrek hastalığı mevcuttur, renal kriz ise mortalitesi yüksek ani başlangıçlı böbrek tutulum şeklidir.

Skleroderma böbrek krizi (SRC), ani başlangıçlı hipertansiyon ve buna bağlı end organ hasarı (ensefalopati, retinopati, akciğer ödemi), akut böbrek yetmezliği, anuri/oliguri, baş ağrısı, ateş, halsizlik kliniğiyle ortaya çıkmakta olup, Ssk'li hastaların %5-10'unda görülür (30).

Genelde hastalığın başlangıcından itibaren ilk 5 yılda saptanmaktadır. Diffüz kutanöz tutulumu olanlar veya progresif ilerleyen Ssk formlarında ve yakın zamanda yüksek dozda kortikosteroid tedavisi alan veya kardiyak tutulumu olan hastalarda SRC riskinin arttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmalar SRC'nin pozitif ANA benekli paterni, RNA polimeraz I ve II'ye karşı antikolar ve anti-sentromer antikolarının yokluğu ile de bağlantılı olduğunu göstermiştir (30).

Laboratuvar bulguları kreatinin artışı, mikroanjiyopatik hemolitik anemi (MAHA), trombositopeni ve hiperreninemi, proteinuri (<1 gr) şeklinde olup, idrar sedimentleri genelde normaldir.

Özellikle normotansif seyreden (%10) hastalarda tanıda böbrek biyopsisi önemli yer tutmaktadır. Normotansiyon SRC'li hastalarda kötü prognostik faktör olarak saptanmıştır, bunun tanıdaki gecikme mi yoksa normotansif SRC'de farklı bir patogeneze olup olmadığı henüz açık değildir (31).

Tedavide anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ile dramatik yanıtlar alınmaktadır. Bu tedavinin etkinliği iki sebebe bağlanmıştır; birincisi, renin düzeylerinin çok yüksek olduğu bu hastalıkta renin-anjiyotensin sistemini kesintiye uğratmak, ikincisi ise yüksek anjiyotensin II'nin neden olduğu vazokonstrüksiyonu azaltması ve bradikinin yıkımına müdahale ederek ve böylece böbrek damarlarında faydalı bir vazodilatasyon sağlamasına bağlanmıştır (31).

SRC'nin mortalitesi 1 yılda %20-35 düzeyindedir, diyaliz gereksinim oranı %40'larda olup, eğer hastada diyaliz bağımlılığı geliştirse mortalite %40-55'e yükselmektedir (31).

2.7.6. Kas-İskelet Tutulumu

Kas iskelet sistemi tutulumuna bağlı en sık görülen semptom artraljidir (32). Fibrozise bağlı artrit, tendinit, kontraktür gelişebilir. Artritler poliartrit şeklinde ve simetriktr.

2.8. Tedavi

Sistemik sklerozda hastalığı kontrol altına alan ve ilerlemesini durduran tek bir tedavi protokolü yoktur. Multiorgan tutulumu ile giden çeşitli klinik tablolara sebep olabilen bu hastalığın tedavisi tutulan organ ve gelişen komplikasyona spesifik düzenlenmektedir.

Hasta eğitimi tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır. Soğuk, stres, travmadan kaçınmak ve sigaranın bırakılması Raynaud fenomeni ve dijital ülser gelişimini engelleyen önemli faktörlerdir.

Ciltte kalınlaşmaya bağlı kaşıntı ve kuruluk için topikal kortikosteroidli kremler kullanılmaktadır. Diffüz cilt tutulumu olan ve visseral tutulumu olmayan hastalarda tanı anından itibaren ilk üç yılda metotreksat ve ua mikofenolat mofetil kullanılmaktadır. Eşlikçi semptomu göre tercih yapılır; artrit eşlik etmesi halinde metotreksat tercih edilirken interstisyel akciğer hastalığı olması halinde mikofenolat mofetil verilir (33).

Telenjektaziler hastalar için büyük kozmetik problem oluşturmaktadır, lazer ve diğer ışık tedavileri büyük lezyonlarda yararlıdır (33).

Raynaud fenomeni tedavisinde kullanılan farmakolojik ajanları arasında dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (KKB) birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (PDE-5) ve ilioprost tedavide kullanılan diğer ajanlardır. 2017 EULAR konsensusunda ilioprost infüzyonunun KKB ve PDE-5 inhibitörlerine dirençli olgularda kullanılması gerektiğini önermektedir (34). Yine aynı konsensusta RP tedavisine fluoksetin de seçenek olarak eklenmiştir (34).

Dijital ülser tedavisinde yara bakımı ilk basamağı oluşturmaktadır. Farmakolojik tedavide EULAR önerilerine göre PDE-5i hem gelişen yaranın tedavisinde hem de yeni ülser oluşmasının engellemesinde etkili bulunmuştur. İntravenöz ilioprost da dijital ülser tedavisinde kullanılan bir diğer Kategori A farmakolojik ajandır. Diğer vazodilatörlere dirençli seyreden veya sürekli tekrarlayan dirençli dijital ülser olgularında oral ET-1 inhibitörü olan bosentan önerilmektedir (34).

Artrit tedavisinde düşük dozlu glukokortikoidler (günde 10 mg'dan az prednizon veya eş değeri) ve hidrosiklorokin (HCQ) başlangıç tedavisidir. Dirençli olgularda ya da yaygın cilt tutulumu olan hastalarda tedaviye MTX eklenir.

GİS tutulumu tedavisinde GÖRH semptomu olanlara PPI tedavisi, motilite bozukluğu semptomları olanlara ise prokinetik ajanlar (metoklorpramid, domperidon vb) önerilmektedir.

Skleroderma renal tutulumu tedavisinde konservatif tedaviler (hidrasyon, tansiyon regülasyonu, nefrotoksisiteden kaçınılması) önerilir, farmakolojik tedavi olarak ise SRC'de ACEi altın standart kabul edilmektedir.

PAH tedavisi için EULAR kılavuzunda endotelin reseptör antagonistleri (bosentan, ambrisentan ve macisentan), PDE-5 inhibitörleri (sildenafil, tadalafil) ya da riociguat (guanilat siklaz stimülatörü) sınıf B kanıt düzeyinde önerilmektedir (34). Şiddetli Ssk-PAH olgularında intravenöz epoprostenolün fonksiyonel kapasiteyi arttırdığı kanıtlanmıştır (35).

İnterstisyel akciğer hastalığı olan hastalarda tedaviye başlanması ajanların toksisite riski de göz önünde bulundurulduğunda zor bir karardır. Hangi hastaların tedaviden fayda göreceğini belirlenmesine yardımcı olması için görüntüleme ve fonksiyonel kapasiteye dayalı bir algoritma önerilmiştir. YRBT'de parankimin %20'den fazla tutulum olması ve FVC'nin %70'in altında olması yüksek mortalite ile ilişkili bulunmuş ve tedavi önerilmiştir (36). Çok merkezli, çift kör, randomize kontrollü bir çalışma (RCT) olan Skleroderma Akciğer Çalışması I'de (SLS I), tedavinin ilk yılında siklofosfamid FVC üstünde plaseboya göre anlamlı bir fark yaratmıştır, fakat bu fark 48 ay sonuçlarında kaybolmuştur. Bu ve benzeri

çalışmalarda oral ve iv siklofosfamid formlarının etkinliğinin benzer olduğu ve yan etki açısından iv formun daha üstün olduğu saptanmıştır (36).

MMF, İAH tedavisinde daha güvenilir profili olan alternatif bir tedavidir. Çok merkezli, çift kör bir RCT (Skleroderma Akiğer alışması II), 142 hastalık bir grupta, 2 yıllık MMF ile 1 yıllık oral siklofosfamid ve ardından 1 yıllık plaseboyu karşılaştırmış, MMF grubunda 2 yılda FVC'deki değişiklikler, siklofosfamid grubundakilerden daha düşük olmadığı görülmüştür. MMF grubunda ilaç bırakanların ve yan etkilerin daha az olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlar hem MMF hem de siklofosfamidin Ssk-İAH tedavisinde etkin olduğunu, MMF'nin siklofosfamidden potansiyel olarak daha az yan etkiye sahip olduğundan birinci basamak tedaviye uygun olduğunu düşündürmektedir. Azotioprin akciğer tutulumunda kullanılan bir başka ajandır fakat etkinliğine dair sağlam kanıtlar daha az sağlamdır. MMF ve siklofosfamidin kontrendike veya dirençli olduğu hastalarda kullanılmaktadır.

Glukokortikoidler, siklofosfamid ve azotiyoprine kombinasyon olarak tercih edilmektedir fakat tek başına yüksek doz steroidin rolü, renal krizi de tetiklediği göz önünde bulundurulduğunda, Ssk-İAH'ta sınırlıdır.

Nintedanib idiyopatik pulmoner fibrozis (İPF) tedavisinde ne çıkan bir ilaçtır, yanıtız ve hızlı progrese hastalarda kullanılmaktadır.

Tocilizumab, anti-interlökin (IL)-6 reseptör antikoru fonksiyonel kapasitedeki düşüşü azalttığı FDA tarafından onaylanmıştır.

Rituksimab da CD20 antikoru olup Ssk- İAH tedavisinde kullanılmaktadır.

2.9. Kapilleroskopi

Tırnak yatağı kapilleroskopisi, tırnaktaki küçük damarların mikrosirklasyonunun değerlendirilmesine yönelik yapılan invaziv olmayan, ucuz ve kolay bir yöntemdir (37).

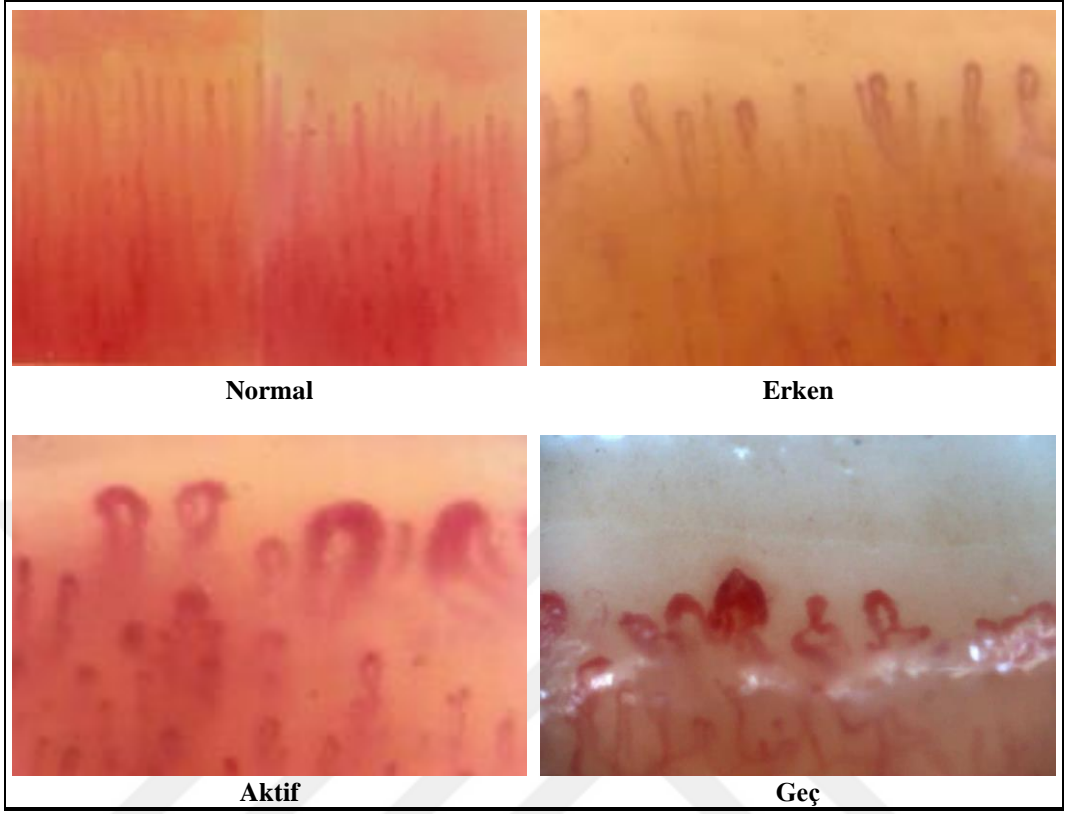
Kapilleroskopide, kapiller dilatasyon, dev kapiller oluşumu, mikrohemorojiler, avasküler alanların eşlik ettiği veya etmediği kapiller kaybı

saptanabilmektedir. Ssk kapilleroskopi bulguları "erken", "aktif" ve "geç" olarak sınıflandırılmaktadır (Tablo 2.4) (38).

Tablo 2.4. Ssk kapilleroskopi bulgularının sınıflandırılması (38)

Sınıf	Bulgu
Erken patern	Birkaç (milimetre başına dörten az kapiller) genişlemiş/dev kapiller, birkaç mikrohemoraji, nispeten iyi korunmuş kılcacık dağılımı, kapiller kaybı yok
Aktif patern	Yaygın (milimetrede altıdan fazla) dev kapiller, yaygın kapiller hemoraji, orta derece (milimetrede dört – altı arası kapiller) kapiller kaybı, kapiller mimarinin bozulmuş görünümü, hafif dallanmış kapiller görünümü veya kapiller kaybı
Geç patern	Kılcacık damarların düzensiz genişlemesi, az sayıda veya hiç olmayan dev kapiller ve mikrohemorajiler, geniş avasküler alanlara sahip ciddi kılcacık damar kaybı, normal kapillerlerin düzensizliği ve dallanmış kapiller yapı

EULAR 2020 kapilleroskopi kursu (38)



Şekil 2.2. Ssk kapilleroskopi bulgu örnekleri (38)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilmekte olan 78 sistemik skleroz tanılı hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Çalışma için Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 04.10.22 tarih 70904504/631 sayılı Etik Kurul onayı alındı (Ek 1).

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen, 18 yaş ve üzerinde olan, 2013 American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) sınıflandırma kriterlerine göre sistemik skleroz tanısı alan hastalar dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, klinik ve muayene bulguları, kapilleroskopik değerlendirmeleri, laboratuvar ve radyoloji sonuçları, solunum fonksiyon testleri, transtorasik ekokardiyografi raporları ve aldıkları tedavilere ilişkin bilgiler hasta dosyaları ve hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi. Yeterli veriye ulaşılamayan on hasta çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların takip süresince cilt tutulum ve vaskülopati bulguları, kapilleroskopik değerlendirmeleri, solunumsal parametreleri, transtorasik ekokardiyografi bulguları ve aldıkları tedaviler incelendi. Cilt tutulumu ve kapilleroskopik değerlendirmeleri ile akciğer tutulumunun radyolojik, fonksiyonel farklılık olup olmadığı incelendi.

Hastaların muayenede Raynaud fenomeni, sklerodaktili, dijital ülser varlığı, kapilleroskopik değerlendirmesi ile eşzamanlı akciğer değerlendirmesi baz alındı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS 23.0 programı ile yapılmıştır. Araştırmada ilk olarak veri toplama araçlarının normal dağılım hipotezine uyup uymadığı çarpıklık ve basıklık katsayılarına bakılmak suretiyle tespit edilmiş, veri seti aykırı değerleri kontrol edilmiş ve parametrik test yöntemleri tercih edilmiştir.

Tanımlayıcı istatistikler frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, %25-%75 percentile (Q1-Q3) değerleri ile sunulmuştur. Normallik varsayımı Shapiro Wilk Testi ile histogram, q-q plot, çarpıklık ve basıklık değerleri incelenerek kontrol edilmiştir. İki grubun sayısal verileri arasındaki farkın analizinde veriler normal dağılıma uyduğu durumda Independent Samples t test (Bağımsız İki Örneklem t Testi), uymadığı durumda Mann-Whitney U Testi kullanılmıştır. Kategorik veriler arasındaki ilişkiler, beklenen değeri 5'ten küçük hücre oranı %20'den düşük olduğu için Pearson Chi-Square testi ile değerlendirilmiştir. Etki büyüklükleri aşağıdaki referans aralıklarına göre yorumlanmıştır. p değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Etki büyüklüğü değerleri JAMOVİ 2.3 programı kullanılmıştır.

Value of ϕ or Cramer's V Description for cross tables (categorical variables)

Rea, L. M., & Parker, R. A. (1992). *Designing and conducting survey research*. San Francisco: Jossey-Boss.

.00 and under .10	Negligible association
.10 and under .20	Weak association
.20 and under .40	Moderate association ion
.40 and under .60	Relatively strong association
.60 and under .80	Strong association
.80 to 1.00	Very strong association

Cohen's d Description for difference between continuous variables

Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2 ed.). Hillsdale, nd NJ: Lawrence Erlbaum Associates

0.2	Small
0.5	Medium
0.8	Large

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 78 skleroderma hastasının 74'ü kadın (%94,9), 4'ü erkek (%5,1) idi. Hastaların ortalama yaşı 52 bulundu, ortalama hastalık yaşı 63 hastada (%80,8) 5 yıldan fazlaydı.

Kapilleroskopik inceleme sonuçlarına göre; hastaların 35'i (%44,9) erken skleroderma paternine, 23'ü (%29,5) aktif skleoderma paternine, 20'si (%25,6) geç skleroderma paternine sahipti.

Hastaların 72'sinde (%92,3) sklerodaktili mevcuttu. 68 hastada (%87,2) Raynaud fenomeni mevcuttu. Dijital ülser 25 hastada (%32,5) gözlemlendi.

Serolojik değerlendirmede 67 hastada (%87) ANA pozitif saptandı. ANA pozitifliği olan hastalarda alt tip olarak 34 hastada (%49,3) sentromerik, 24 hastada (%34,8) nükleolar, 8 hastada (%11,6) granüler paternde boyanma görüldü.

Hastaların 55'inde (%70,5) YÇBT'de hastalığa bağlı akciğer bulguları görüldü (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri ile tanımlayıcı tablo

		n	% Ort (SS)	Medyan (Q1-Q3)
Yaş		78	52,78 (10,89)	52 (47-60)
Cinsiyet	<i>Erkek</i>	4	5,1%	
	<i>Kadın</i>	74	94,9%	
Hastalık Yaşı	<i><5 Yıl</i>	15	19,2%	
	<i>>5 Yıl</i>	63	80,8%	
YÇBT Tutulumu	<i>Yok</i>	23	29,5%	
	<i>Var</i>	55	70,5%	
PAB		73	36,46 (7,57)	35 (33-39)
ANA Sentromerik Boyanma	<i>Yok</i>	24	41,4%	
	<i>Var</i>	34	58,6%	
Kapilleroskopi	<i>Erken Patern</i>	35	44,9%	
	<i>Aktif Patern</i>	23	29,5%	
	<i>Geç Patern</i>	20	25,6%	
Dijital Ülser	<i>Yok</i>	52	67,5%	
	<i>Var</i>	25	32,5%	

Sklerodermalı hastalar, hastalığa bağlı YÇBT tutulumu olan ve olmayanlar, belirli değişkenlere göre Tablo 4.2’de karşılaştırılmıştır. YÇBT tutulumu olanlarda ANA boyanma tipi sentromerik olma oranı (%76,9), olmayanlardan (%21,1) yüksek bulunmuştur (p<0,001).

YÇBT tutulumu olanlarda FVC değeri (Ort: 69,2) olmayanlardan (Ort: 80,13) düşük bulunmuştur (p:0,009). YÇBT gruplarının DLCO değerleri arasındaki fark sınırdan anlamsız bulunsa da etki büyüklüğünün orta düzey olduğu (Cohen’s d=0,506), örneklem sayısı yetersizliği nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı farkın ortaya konulamadığı söylenebilir.

YÇBT ile kapilleroskopi paternleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunsa da etki büyüklüğü orta düzeydedir (Φ : 0,252).

Tablo 4.2. Sklerodermalı hastalar, hastalığa bağlı YÇBT tutulumu olan ve olmayanların belirli değişkenlere göre karşılaştırılması

	YÇBT						Etki Büyüklüğü	Test	p	
	Tutulum yok			Tutulum var						
	n	% Ort (SS)	Medyan (Q1-Q3)	n	% Ort (SS)	Medyan (Q1-Q3)				
Kapilleroskopi paterni^c	<i>Erken</i>	13	56,5%	22	40,0%		Φ : 0,252	4,795	0,084	
	<i>Aktif</i>	8	34,8%	15	27,3%					
	<i>Geç</i>	2	8,7%	18	32,7%					
ANA sentromerik boyanma	<i>Yok</i>	15	78,9%	9	23,1%		Φ : 0,532	16,44	<0,001	
	<i>Var</i>	4	21,1%	30	76,9%					
FVC^d		23	80,13 (12,08)	81 (75-88)	55	69,2 (23,88)	73 (49-87)	d: 0,517	2,67	0,009
DLCO^d		21	67,67 (18,68)	69 (58-77)	51	58,41 (18,15)	56 (45-73)	Φ : 0,506	1,95	0,055
PAB^e		20	35,6 (6,57)	37 (33-38)	53	36,79 (7,95)	35 (31-39)	d: 0,157	489	0,614

c. Pearson Chi-Square Test. d. Independent Samples t Test. e. Mann Whitney U Test

Dijital ülser olan ve olmayan hastalar belirli değişkenlere göre Tablo 4.3’de karşılaştırılmıştır. Dijital ülser ve kapilleroskopi paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (p<0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda (Bonferroni düzeltmesi ile) dijital ülser olmayanlarda Kapilleroskopi erken dönem olma oranı (%67,3) dijital ülser olanlardan (%0),

dijital ülser olanlarda ise kapilleroskopi geç dönem olma oranı (%64) dijital ülser olmayanlardan (%7,7) yüksek olduğu görülmüştür. Dijital ülser olanlarda FVC değeri (Medyan: 62) ve DLCO değeri (Ort: 51), dijital ülser olmayanların FVC (Medyan: 83) ve DLCO değerinden (Ort: 65) daha düşüktür ($p<0,05$).

Tablo 4.3. Dijital ülser olan ve olmayan hastaların belirli değişkenlere göre karşılaştırılması

	Dijital Ülser					Effect Size	Test	p
	Yok			Var				
	n	% Mean (SS)	Median (Q1-Q3)	n	% Mean (SS)			
YÇBT^c	<i>Tutulum Yok</i>	18	34,6%		4	16,0%		Φ: 0,193 2,87 0,09
	<i>Tutulum Var</i>	34	65,4%		21	84,0%		
Kapilleroskopi	<i>Erken</i>	35	67,3% ^a		0	0,0% ^b		Φ: 0,704 39,15 <0,001
	<i>Aktif</i>	13	25,0% ^a		9	36,0% ^a		
	<i>Geç</i>	4	7,7% ^a		16	64,0% ^b		
FVC^e		52	78,11 (20,4)	83 (71-90,5)	25	60,44 (19,82)	62 (44-78)	d: 0,874 326 <0,001
DLCO^d		49	65,47 (17,3)	69 (53-77)	22	51,09 (18,48)	48 (39-57)	d: 0,814 3,17 0,002
PAB^e		48	36,19 (7,34)	35 (32-37)	24	37 (8,3)	37 (31,5-41)	d: 0,106 482,5 0,261

a, b. Different letters mean difference in column percentages (Bonferroni Correction).

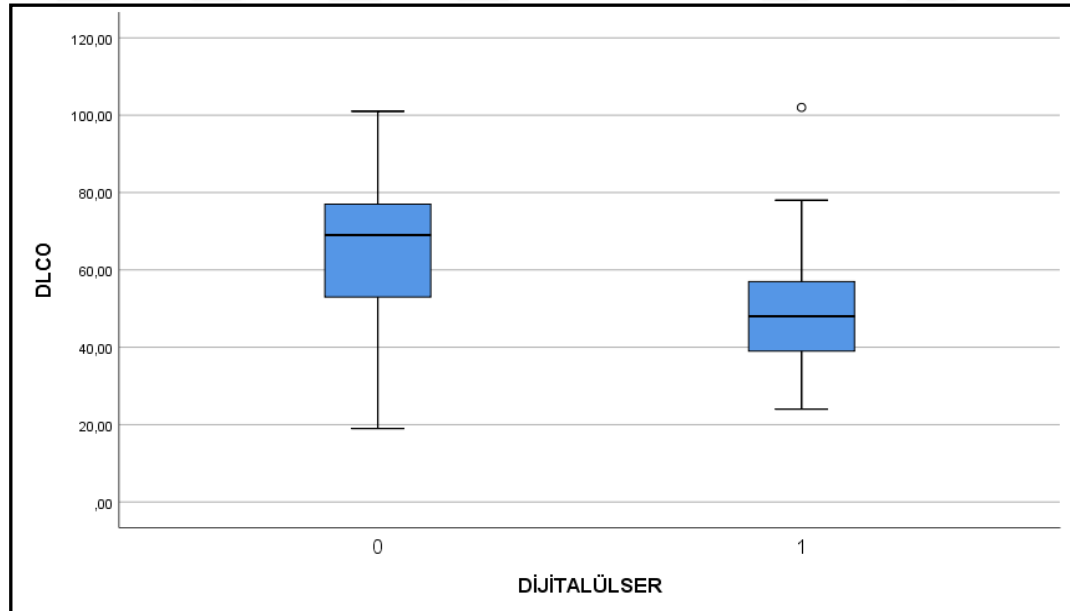
c. Pearson Chi-Square Test. **d.** Independent Samples t Test. **e.** Mann Whitney U Test

ANA boyanma tipi sentromerik ve nükleolar olanlar belirli değişkenlere göre Tablo 4.4'te karşılaştırılmıştır. Nükleolar boyanma olanlarda YÇBT'de tutulum olma oranı (%88,2) boyanma tipi sentromerik olanlardan (%37,5) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Nükleolar boyanma olanlarda dijital ülser görülme oranı (%41,2) sentromerik tutulumu olanlardan (%17,4) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmasa da etki büyüklüğü orta düzeydedir (Φ: 0,251). Sentromerik boyanma olanların FVC değeri (Medyan:73), nükleolar boyanma olanlardan (Medyan:83,5) anlamlı şekilde düşüktür ($p=0,002$).

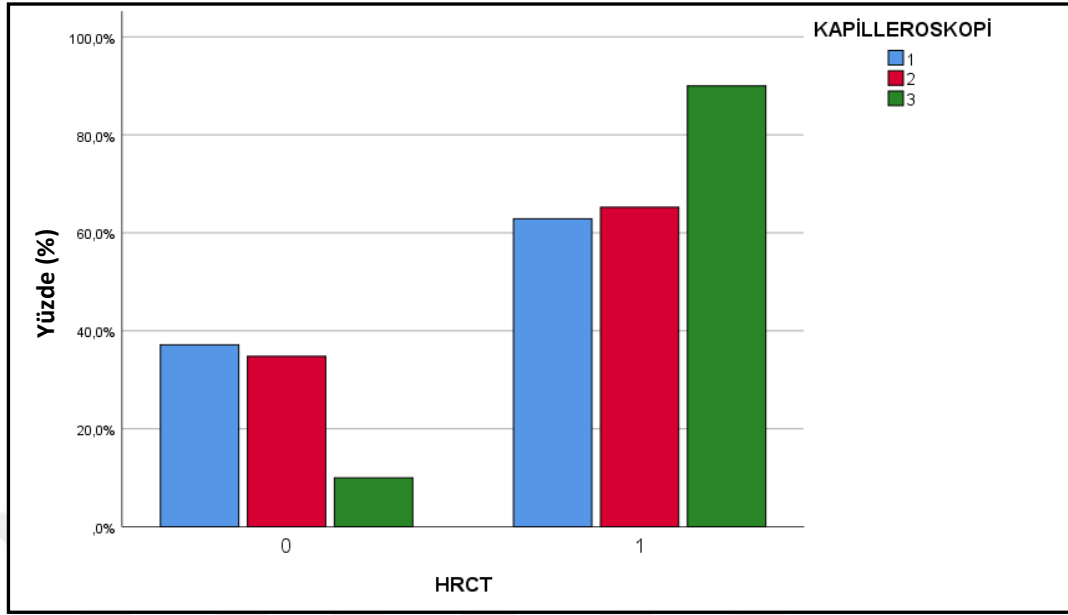
Tablo 4.4. ANA boyanma tipi sentromerik ve nükleolar olanların belirli değişkenlere göre karşılaştırılması

		ANA Sentromerik Boyanma Subtipi						Etki Büyüklüğü	Test	p
		Sentromerik			Nükleolar					
		n	% Ort (SS)	Medyan (Q1-Q3)	n	% Ort (SS)	Medyan (Q1-Q3)			
YÇBT^c	<i>Yok</i>	15	62,5%		4	11,8%		Φ: 0,532	16,44	<0,001
	<i>Var</i>	9	37,5%		30	88,2%				
Dijital ülser	<i>Yok</i>	19	82,6%		20	58,8%		Φ: 0,251	3,59	0,058
	<i>Var</i>	4	17,4%		14	41,2%				
Kapilleroskopi	<i>Erken</i>	13	54,2%		13	38,2%		Φ: 0,177	1,81	0,404
	<i>Aktif</i>	6	25,0%		9	26,5%				
	<i>Geç</i>	5	20,8%		12	35,3%				
FVC^e		24	82,37 (12,99)	83,5 (75,5-91)	34	66,56 (21,87)	73 (51-80)	d: 0,844	210,5	0,002
DLCO^d		23	65,48 (19,17)	69 (57-77)	30	57,33 (18,09)	53,5 (45-73)	d: 0,439	1,58	0,12
PAB		22	34,23 (6,37)	35 (31-37)	33	37,51 (8,07)	35 (33-41)	d: 0,442	307,5	0,337

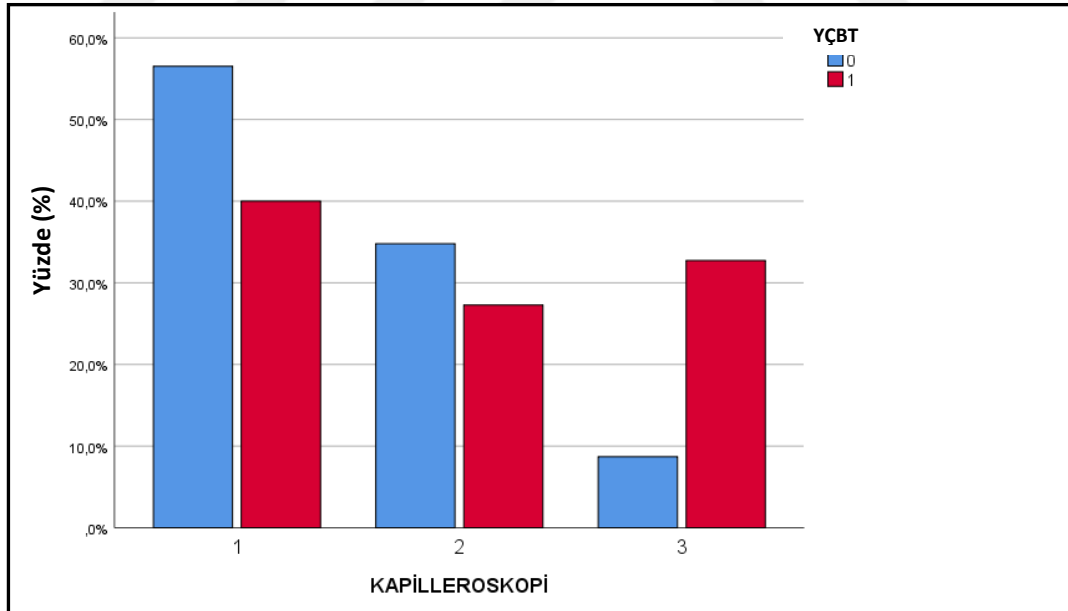
c. Pearson Chi-Square Test. d. Independent Samples t Test. e. Mann Whitney U Test



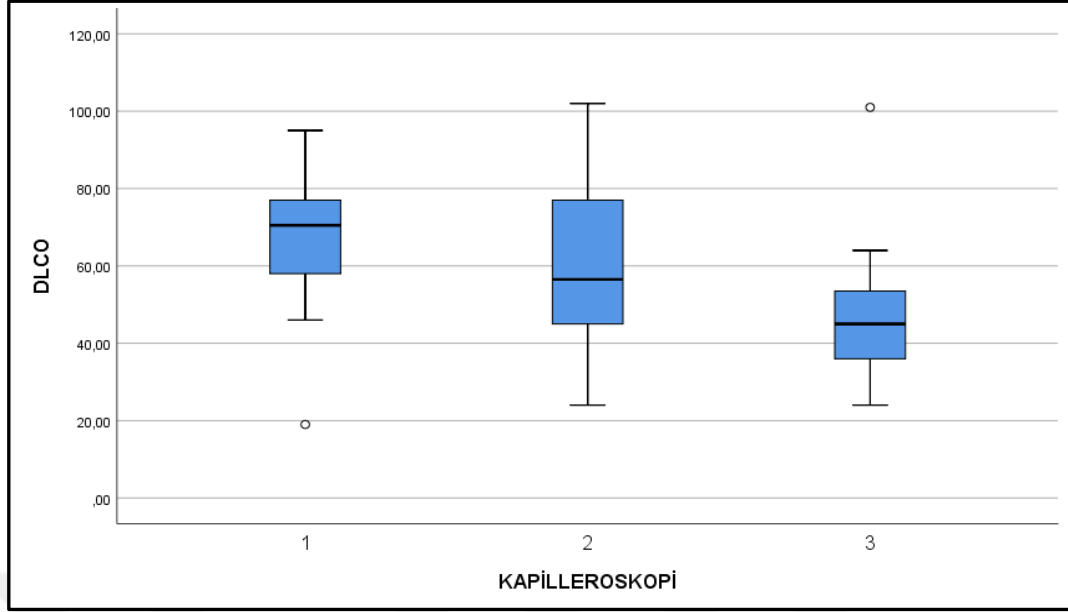
Şekil 4.1. Dijital ülser/DLCO grafiği



Şekil 4.2. YÇBT tutulumu ve kapilleroskopi grupları grafiği - 1



Şekil 4.3. YÇBT tutulumu ve kapilleroskopi grupları grafiği - 2



Şekil 4.3. Kapilleroskopi grupları / DLCO grafiği

Tablo 4.5. Tedavi grupları

		YÇBT				p
		0		1		
		Count	Column N %	Count	Column N %	
MMF	<i>Yok</i>	19	82,6%	26	47,3%	0,004
	<i>Var</i>	4	17,4%	29	52,7%	
Azotioprin	<i>Yok</i>	22	95,7%	47	85,5%	0,268
	<i>Var</i>	1	4,3%	8	14,5%	
Rituximab	<i>Yok</i>	23	100,0%	47	85,5%	0,097
	<i>Var</i>	0	0,0%	8	14,5%	
Sildenafil	<i>Yok</i>	18	78,3%	40	72,7%	0,610
	<i>Var</i>	5	21,7%	15	27,3%	
Bosentan	<i>Yok</i>	21	91,3%	38	69,1%	0,037
	<i>Var</i>	2	8,7%	17	30,9%	
Kalsiyum kanal blokörü	<i>Yok</i>	8	34,8%	17	30,9%	0,738
	<i>Var</i>	15	65,2%	38	69,1%	
İlioprost	<i>Yok</i>	21	91,3%	53	96,4%	0,577
	<i>Var</i>	2	8,7%	2	3,6%	
Pentoksifilin	<i>Yok</i>	20	87,0%	41	74,5%	0,226
	<i>Var</i>	3	13,0%	14	25,5%	
Metotreksat	<i>Yok</i>	20	87,0%	52	94,5%	0,353
	<i>Var</i>	3	13,0%	3	5,5%	
Metilprednizolon	<i>Yok</i>	21	91,3%	46	83,6%	0,492
	<i>Var</i>	2	8,7%	9	16,4%	
Antifibrotik Tedavi	<i>Yok</i>	23	100%	44	80%	0,028
	<i>Var</i>	0	0%	11	20%	

Hastaların aldıkları tedaviler YÇBT’de akciğer bulguları olmasına göre gruplandıklarında mikomenolat mofetil (MMF) kullanımının (p: 0.004), bosentan kullanımının (p:0.037), nintedanib (p:0.028) kullanımının anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur.



5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Skleroderma, sistemik, kronik inflamatuvar, bir bağ dokusu hastalığıdır. Hastalık vasküler ve fibrotik değişikliklerle karakterize olup Ağırlıklı olarak deriyi tutmakla birlikte damar endoteli ve akciğer parankimini de etkileyen bir hastalıktır. Hastalık tutulumuna bağlı pulmoner venler veya akciğer parankimdeki değişiklikler ve bunun klinik sonuçları mortalite ve morbidite üzerinde etkilidir. Bu çalışmada; hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiş ve FVC, DLCO gibi solunum testlerinde bozulma ile beraber YÇBT ile gösterilen skleroderma akciğer tutulumu olan hastalarda akciğer tutulumu olmayan hastalar ile kıyaslandığında kapilleroskopi ve klinik Raynoud fenomeni ve dijital ülserde istatistiksel olarak anlamlı daha fazla bozulma gözlenmiştir. YÇBT ile akciğer tutulumu özellikle hastalık yaşı ilerlemiş olanlarda gözlenmiş ve bu kişilerde kapilleroskopi bulguları da ileri düzeyde bulunmuştur. 2020’de yapılan sistematik bir literatür incelemesinde YÇBT’de İAH tutulumu ile kapilleroskopide düşük kapiller yoğunluk arasında doğrudan bir ilişki olduğu gösterilmiştir (39). Bizim çalışmamızda ayrıca istatistiksel olarak anlamlı olmasa da etki büyüklüğü açısından YÇBT normal olan hastalarda kapilleroskopik tutulumu istatistiksel olarak normal bulundu. Bu bulgular, hastalık yaşı ilerledikçe akciğer tutulumunun daha sık görüldüğünü ve bu hastalarda kapilleroskopi bulgularının yani vasküler tutulumun daha fazla görüldüğünü ve akciğer fonksiyonlarının zamanla kötüleştiğini göstermektedir.

Dijital ülser varlığı da ileri kapilleroskopi bulgularıyla ilişkili görülmüş olup, dijital ülser varlığında akciğer fonksiyon testleri daha düşük bulunmuştur. Akciğer parankimal tutulumunun bulgusu olan FVC ve DLCO gibi testlerin dijital ülser ve kapilleroskopi ile pozitif korelasyonu periferik vasküler tutulum ile akciğer parankim tutulumu arasında bir ilişki olabileceğini ve daha fazla ile yapılacak çalışmalarla belki de vasküler yatak tutulumunun uzun dönemde akciğer fonksiyonlarını öngörmeye bir marker olabileceğini akla getirebilir. 2022 yılında Brezilya’da yapılan 24 aylık monosentrik çalışmada hastaların kapilleroskopik değişimleri ve FVC ve DLCO’daki değişimleri karşılaştırılmıştır (40). Başlangıçta geç kapilleroskopi paterni ile anormal FVC DLCO bulguları arasında anlamlı bir

ilişki bulunmuştur. Fakat kapilleroskopi ve akciğer fonksiyon testlerinin takiplerde kötüleşme arasında bir ilişki bulunamamış olup, bunun hasta sayısının yetersiz olmasıyla ilişkilendirilmiştir.

Kapilleroskopi ve YÇBT arasındaki -pulmoner arter basıncından etkilenmeyen- ilişki, kapilleroskopinin akciğer progresyonu için bağımsız bir prediktif faktör olabileceği fikrini akla getirmektedir. Hastalığa bağlı mortalitenin en sık sebebi olan organın, akciğerin tutulumunun özellikle kapilleroskopi gibi noninvasif bir yolla daha erken dönemde akla getirilebilmesi bu hastalarda akciğer tutulumuna yönelik erken tedavi ile progresyonun yavaşlatabileceği fikrini akla getirmektedir.

Hastaların aldıkları tedaviler akciğer tutulumuna göre gruplandırdıklarında mikomenolat mofetil, bosentan ve nintedanibin akciğer tutulumu olanlarda anlamlı daha yüksek oranda kullanıldığı görülmüştür. Tedavi öncesi ve sonrası akciğer fonksiyonları ve görüntülemelerde tutulum oranı karşılaştırmasının olmaması araştırmanın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Tedavi sonrası akciğer fonksiyonlarındaki ve kapilleroskopik paternde değişim açısından değerlendirmenin dahil olduğu bir prospektif çalışma tedavi etkinliğine ışık tutulması açısından faydalı olacaktır.

6. ÖZET

Sklerodermalı Hastalarda Periferik Vasküler Tutulumla Bağlı Cilt Bulguları ve Kapilleroskopik Değerlendirmenin, Sklerodermaya Bağlı Akciğer Hastalığı Arasındaki İlişkinin Belirlenmesi

Giriş: Skleroderma deri ve çeşitli organlarda inflamatuvar, vasküler ve fibrotik değişikliklerle karakterize bir bağ dokusu hastalığıdır. Hastaların %70-85'inde akciğer tutulumu geliştiği öngörülmektedir ve mortalitenin önemli bir sebebidir.

Amaç: Sistemik skleroz hastalarında cilt tutulum fizik muayene ve kapilleroskopik değerlendirme bulguları ve serolojik alt tipler ile akciğer tutulumları arası ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalı'nda takip edilen 78 sistemik skleroz hastası retrospektif olarak değerlendirildi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bölümü'nde takip edilen, 2013 Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ve Avrupa Romatizma Ligi (EULAR) sınıflandırma kriterlerine göre sistemik skleroz tanısı alan 18 yaş ve üzeri hastalar çalışmaya dahil edildi.

Hastaların demografik özellikleri, yandaş hastalıkları, klinik ve muayene bulguları, kapilleroskopi değerlendirmeleri, laboratuvar ve radyoloji sonuçları, solunum fonksiyon testleri, transtorasik ekokardiyografi raporları ve tedavilerine ilişkin bilgiler hasta dosyalarından ve hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi.

Takip sürecinde deri tutulumu ve vaskülopati bulguları, kapilleroskopik değerlendirmeler, solunum parametreleri, transtorasik ekokardiyografi bulguları ve aldıkları tedaviler incelendi. Deri tutulumu ve kapilleroskopi değerlendirmeleri ile akciğer tutulumunda radyolojik ve fonksiyonel farklılık olup olmadığı araştırıldı.

Hastaların muayenesinde Raynaud fenomeni, sklerodaktili, dijital ülser varlığı, kapilleroskopi ve eş zamanlı akciğer değerlendirmesi esas alındı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 78 skleroderma hastasının 74'ü kadın (%94,9), 4'ü erkek (%5,1) idi. Hastaların ortalama yaşı 52 bulundu, ortalama hastalık yaşı 63 hastada (%80,8) 5 yıldan fazlaydı. Kapilleroskopik inceleme sonuçlarına göre; hastaların 35'i (%44,9) erken skleroderma paternine, 23'ü (%29,5) aktif skleoderma paternine, 20'si (%25,6) geç skleroderma paternine sahipti. Hastaların 72'sinde (%92,3) sklerodaktili mevcuttu.

Hastaların 68'inde (%87,2) Raynaud fenomeni mevcuttu. Dijital ülser 25 hastada (%32,5) gözlemlendi.

Serolojik değerlendirmede 67 hastada (%87) ANA pozitif saptandı. ANA pozitifliği olan hastalarda alt tip olarak 34 hastada (%49,3) sentromerik, 24 hastada (%34,8) nükleolar, 8 hastada (%11,6) granüler paternde boyanma görüldü. 55 hastada (%70,5) YÇBT'de hastalığa bağlı akciğer bulguları görüldü.

YÇBT tutulumu olanlarda FVC değeri (Ort: 69,2) olmayanlardan (Ort: 80,13) düşük bulunmuştur (p:0,009). HRTC ile kapilleroskopi paternleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamsız bulunsa da etki büyüklüğü orta düzeydedir (Φ : 0,252).

Dijital ülser ve kapilleroskopi paternleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bulunmuştur (p:0,001). Yapılan ikili karşılaştırmalarda (Bonferroni düzeltmesi ile) dijital ülser olmayanlarda kapilleroskopi 1 olma oranı (%67,3) dijital ülser olanlardan (%0), dijital ülser olanlarda ise kapilleroskopi 3 olma oranı (%64) dijital ülser olmayanlardan (%7,7) yüksek olduğu görülmüştür. Dijital ülser olanlarda FVC değeri (Medyan: 62) ve DLCO değeri (Ort: 51), dijital ülser olmayanların FVC (Medyan: 83) ve DLCO değerinden (Ort: 65) daha düşüktür (p:0,05).

YÇBT tutulumu olanlarda ANA boyanma tipi sentromerik olma oranı (%76,9), olmayanlardan (%21,1) yüksek bulunmuştur (p:0,001).

Nükleolar boyanma olanlarda YÇBT'de tutulum olma oranı (%88,2) boyanma tipi sentromerik olanlardan (%37,5) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p:0,001). Nükleolar boyanma olanlarda dijital ülser görülme oranı (%41,2) sentromerik tutulumu olanlardan (%17,4) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmasa da etki büyüklüğü orta düzeydedir (Φ : 0,251). Sentromerik boyanma olanların FVC değeri (Medyan:73), nükleolar boyanma olanlardan (Medyan:83,5) anlamlı şekilde düşüktür (p=0,002).

Hastaların aldıkları tedaviler YÇBT’de akciğer bulguları olmasına göre gruplandırdıklarında mikomenolat mofetil (MMF) kullanımının (p:0.004), bosentan kullanımının (p:0.037), nintedanib (p:0.028) kullanımının anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Bu çalışmada retrospektif olarak değerlendirildiğinde, kapilleroskopi ve FVC, DLCO gibi solunum testlerinde akciğer tutulumu olmayan hastalara göre YÇBT ile gösterilen skleroderma akciğer tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bozulma gözlemlendi. Özellikle hastalık yaşı ilerlemiş olanlarda YÇBT ile daha fazla akciğer tutulumu gözlemlenmiş ve bu kişilerde kapilleroskopi bulguları ileri düzeyde bulunmuştur. Bu bulgular, hastalık yaşı ilerledikçe akciğer tutulumunun daha sık görüldüğünü ve bu hastalarda kapilleroskopi bulgularının ve akciğer fonksiyonlarının kötüleştiğini göstermektedir. Dijital ülser varlığı da ileri kapilleroskopi bulgularıyla ilişkili görülmüş olup, dijital ülser varlığında akciğer fonksiyon testleri düşük bulunmuştur. Kapilleroskopi ve YÇBT arasındaki -pulmoner arter basıncından etkilenmeyen- ilişki, kapilleroskopinin akciğer progresyonu için bağımsız bir prediktif faktör olabileceği fikrini akla getirmektedir.

Anahtar Kelimeler: Skleroderma, Kapilleroskopi, İnterstisyel Akciğer Hastalığı

7. ABSTRACT

The Relationship Between Skin Findings and Capillaroscopic Evaluation Due to Peripheral Vascular Involvement and Lung Disease in Patient with Scleroderma

Introduction: Scleroderma is a connective tissue disease characterized by inflammatory, vascular and fibrotic changes in the skin and various organs. Lung involvement is estimated to develop in 70-85% of patients and is an important cause of mortality.

Objective: To investigate the relationship between skin involvement, physical examination and capillaroscopic evaluation findings and serological subtypes and lung involvement in patients with systemic sclerosis.

Materials and Methods: In this study, 78 patients with systemic sclerosis, who are being followed up in the Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine of Akdeniz University Faculty of Medicine, were evaluated retrospectively. Patients aged 18 years and older, followed in the Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Akdeniz University Medical Faculty Hospital, diagnosed with systemic sclerosis according to the 2013 American College of Rheumatology (ACR) and European League Against Rheumatism (EULAR) classification criteria were included in the study. Information on demographic characteristics, comorbidities, clinical and examination findings, capillaroscopy evaluations, laboratory and radiology results, pulmonary function tests, transthoracic echocardiography reports and treatments of the patients were obtained from patient files and hospital information management system.

During the follow-up period, skin involvement and vasculopathy findings, capillaroscopic evaluations, respiratory parameters, transthoracic echocardiographic findings and the treatments they received were examined. It was examined whether there was a radiological and functional difference in lung involvement with skin involvement and capillaroscopy evaluations.

The examination of the patients was based on Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, presence of digital ulcer, capillaroscopy and simultaneous lung evaluation.

Results: Of the 78 scleroderma patients included in the study, 74 (94.9%) were female and 4 (5.1%) were male. The mean age of the patients was 52.7 and 80.8% of the patients were more than 5 years old disease age.

According to the results of capillaroscopy; 44.9% (35 patients) of the patients had early scleroderma pattern, 29.5% (23 patients) had active scleroderma pattern, 25.6% (20 patients) had late scleroderma pattern.

There was sclerodactyly in 72 of the patients (92.3%). Raynaud's phenomenon was present in 68 patients (87.2%). Digital ulcer was observed in 25 patients (52.5%).

In serological evaluation, ANA was positive in 67 patients (87%). In patients with ANA positivity, as subtypes, centromeric staining was observed in 24 patients (34.8%), nucleolar staining in 34 patients (49.3), and granular staining in 8 patients (11.6%).

In 55 patients (70.5%), lung findings related to the disease were seen on HRCT. The FVC value (Mean: 69.2) in patients with HRCT was lower than those without (Mean:80.13) (p:0.009). Although the relationship between HRTC and Capillaroscopy variables was found to be statistically insignificant, the effect size was moderate (Φ : 0.252). A statistically significant relationship was found between digital ulcer and capillaroscopy variables (p:0.001). In paired comparisons (with Bonferroni correction), the rate of capillaroscopy 1 was found (67.3%) in patients without digital ulcer. In those with digital ulcers, the rate of capillaroscopy 3 (64%) was higher than those without digital ulcers (7.7%). The FVC value (Median: 62) and DLCO value (Mean: 51) in those with digital ulcers were lower than the FVC (Median: 83) and DLCO values (Mean: 65) in those without digital ulcers (p:0.05).

The rate of ANA subtype centromeric staining in patients with HRCT findings (76.9%) was found to be higher than in other involvements (21.1%) (p:0.001).

The rate of having HRTC findings in patients with six types of nucleolar (88.2%) was found to be statistically significantly higher than those with subtype

centromeric (37.5%) (p:0.001). Although the incidence of digital ulcers in patients with nucleolar staining (41.2%) was not statistically significantly higher than in those with centromeric involvement (17.4%), the effect size was moderate (Φ : 0.251). FVC values (Median: 73) of those with ANA nucleolar involvement were significantly lower than those with centromeric (Median: 83.5) (p=0.002).

When the treatments received by the patients were grouped according to the presence of pulmonary findings in HRCT, the use of mycomenolate mofetil (MMF) (p:0.004), bosentan use (p:0.037), and nintedanib (p:0.028) were found to be significantly higher.

Conclusion: When evaluated retrospectively in this study, a statistically significant deterioration in capillaroscopy and respiratory tests such as FVC and DLCO was observed in patients with scleroderma lung involvement demonstrated by HRCT compared to patients without lung involvement. More lung involvement was observed with HRCT, especially in people with advanced disease age, and capillaroscopy findings were found to be advanced in these people. These findings show that lung involvement is more common as the disease progresses and that capillaroscopy findings and lung functions worsen in these patients. The presence of a digital ulcer was also seen to be associated with advanced capillaroscopy findings, and lung function tests were found to be low in the presence of a digital ulcer. The relationship between capillaroscopy and HRCT -which was not affected by pulmonary artery pressure- suggests that capillaroscopy may be an independent predictive factor for lung progression.

Key Words: Scleroderma, Capillaroscopy, Interstitial Lung Disease

8. KAYNAKLAR

1. Liakouli V, Cipriani P, Marrelli A, Alvaro S, Ruscitti P, Giacomelli R. Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2011; 10(10): 590-4. doi: 10.1016/j.autrev.2011.04.019
2. Ingegnoli F, Ughi N, Mihai C. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of systemic sclerosis. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2018; 32(2): 223-40. doi: 10.1016/j.berh.2018.08.005
3. Peoples C, Medsger TA, Lucas M, Rosario BL, Feghali-Bostwick CA. Gender differences in systemic sclerosis: Relationship to clinical features, serologic status and outcomes. *J Scleroderma Relat Disord* 2016; 1(2): 204-12. doi:10.5301/jsrd.5000209
4. Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. Genetics and Genomic Studies in Scleroderma (Systemic Sclerosis). *Rheum Dis Clin North Am* 2008; 34(1): 17-40. doi:10.1016/j.rdc.2007.10.001
5. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum* 2001; 44(6): 1359-62. doi: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1359::AID-ART228>3.0.CO;2-S
6. Allanore Y, Wipff J, Kahan A, Boileau C. Genetic basis for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* 2007; 74: 577-83. doi: 10.1016/j.jbspin.2007.04.005
7. Maul GG, Jimenez SA, Riggs E, Ziemnicka-Kotula D. Determination of an epitope of the diffuse systemic sclerosis marker antigen DNA topoisomerase I: sequence similarity with retroviral p30gag protein suggests a possible cause for autoimmunity in systemic sclerosis. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America* 1989; 86(21): 8492-6. PMID: 2479024.

8. Hamamdžić D, Harley RA, Hazen-Martin D, LeRoy EC. MCMV induces neointima in IFN- γ R^{-/-} mice: intimal cell apoptosis and persistent proliferation of myofibroblasts. *BMC Musculoskelet Disord* 2001; 2: 3. doi: 10.1186/1471-2474-2-3
9. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Curr Opin Rheumatol* 2000; 12(6): 520-6. doi: 10.1097/00002281-200011000-00008
10. Hudson M, Lo E, Lu Y, Hercz D, Baron M, Steele R, et al. Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(1): 230-8. doi: 10.1002/art.30071
11. Tamby MC, Chauseaud Y, Guillevin L, Mouthon L. New insights into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2003; 2(33): 152-7. doi: 10.1016/s1568-9972(03)00004-1
12. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, Olsen I, Penny R, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction?. *J Rheumatol* 1994; 21(10): 1838-44. PMID: 7837147
13. Rolla G, Colagrande P, Scappaticci E, Chiavassa G, Dutto L, Connizzo S, et al. Exhaled nitric oxide in systemic sclerosis: relationships with lung involvement and pulmonary hypertension. *J Rheumatol* 2000; 27(7): 1693-8. PMID: 10914853
14. Kayser C, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions. *Front Immunol* 2015; 6: 167. doi: 10.3389/fimmu.2015.00167
15. Reveille JD, Solomon DH, Am Coll Rheumatol Hoc Committ Immunol Testing Guid. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: Anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Rheum* 2003; 49(3): 399-412. doi:10.1002/art.11113
16. Black CM. The Aetiopathogenesis of Systemic Sclerosis: Thick Skin-Thin Hypotheses (The Parkers Weber Lecture 1994) *J R Coll Physicians Lond* 1995; 29(2): 119-130. PMID: 7595885

17. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton CP, et al. Systemic sclerosis. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1(1): 15002. doi: 10.1038/nrdp.2015.2
18. Diab S, Dostrovsky N, Hudson M, Tatibouet S, Fritzler MJ, Baron M, et al. Systemic Sclerosis Sine Scleroderma: A Multicenter Study of 1417 Subjects. *J Rheumatol* 2014; 41(11): 2179-85. doi: 10.3899/jrheum.140236
19. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(11): 1747-55. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204424
20. Pearson DR, Werth VP, Pappas-Taffer L. Systemic sclerosis: Current concepts of skin and systemic manifestations. *Clin Dermatol* 2018; 36(4): 459-74. doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.004
21. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: An assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993; 20(11): 1892-6. PMID: 8308774
22. Temprano KK. A review of Raynaud's disease. *Mo Med* 2016; 113(2): 123-6. PMID: 27311222
23. Wigley FM. Clinical manifestations and diagnosis of the Raynaud phenomenon. *UpToDate*; 2012.
24. Cottin V, Brown K. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respir Res* 2019; 20(1): 13. doi: 10.1186/s12931-019-0980-7
25. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(6): 754-63. doi: 10.1136/ard.2006.062901

26. Ramirez A, Varga J. Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis: Clinical Manifestations, Pathophysiology, Evaluation, and Management. *Treat Respir Med* 2004; 3(6): 339-52. doi: 10.2165/00151829-200403060-00002
27. Chang B, Schachna L, White B, Wigley FM, Wise RA. Natural History of MildModerate Pulmonary Hypertension and the Risk Factors for Severe Pulmonary Hypertension in Scleroderma. *J Rheumatol* 2006; 33(2): 204-6. PMID: 16465657
28. Coghlan JG, Denton CP. Chapter 13 - Cardiac Involvement in Scleroderma. *Handbook Syst Autoimmune Dis* 2017; 14: 323-33. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-803997-7.00013-2>
29. Hung G, Mercurio V, Hsu S, Mathai SC, Shah AA, Mukherjee M. Progress in Understanding, Diagnosing, and Managing Cardiac Complications of Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2019; 21(12): 68. doi: 10.1007/s11926-019-0867-0
30. Denton CP, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(suppl 3): iii32-5. doi: 10.1093/rheumatology/ken483
31. Ghossein C, Varga J, Fenves AZ. Recent Developments in the Classification, Evaluation, Pathophysiology, and Management of Scleroderma Renal Crisis. *Curr Rheumatol Rep* 2016; 18(1): 5. doi: 10.1007/s11926-015-0551-y
32. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2015; 41(3): 507-18. doi: 10.1016/j.rdc.2015.04.011
33. Denton CP. Denton CP. Overview of the treatment and prognosis of systemic sclerosis (scleroderma) in adults. 2022.
34. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76(8): 1327-39. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209909

35. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000; 132(6): 425-34.
36. Schoenfeld SR, Castelino FV. Evaluation and management approaches for scleroderma lung disease. *Ther Adv Respir Dis* 2017; 11(8): 327-40. doi: 10.1177/1753465817713680
37. Tavakol ME, Fatemi A, Karbalaie A, Emrani Z, Erlandsson B-E. Nailfold Capillaroscopy in Rheumatic Diseases: Which Parameters Should Be Evaluated? *Biomed Res Int* 2015; 2015:974530. doi: 10.1155/2015/974530
38. Cosimo Bruni, Carina Mihai YA. EULAR on-line course on Rheumatic Diseases. 2020.
39. Smith V, Vanhaecke A, Guerra MG, Melsens K, Vandecasteele E, Paolino S, et al. May capillaroscopy be a candidate tool in future algorithms for SSC-ILD: are we looking for the holy grail? A systematic review. *Autoimmun Rev* 2020; 19(9): 102619. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102619
40. Vilela VS, Vanhaecke A, Antunes da Silva BR, da Costa C, Lopes AJ, Rufino R, et al. Is There a Link Between Nailfold Videocapillaroscopy and Pulmonary Function Tests in Systemic Sclerosis Patients?: A 24-Month Follow-up Monocentric Study. *J Clin Rheumatol* 2022; 28(1): 26-32. doi: 10.1097/RHU.0000000000001798

9. EKLER

Ek 1. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

*“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”*