

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

ROMATOLOJİK HASTALIKLARDA DİJİTAL
DERMATOSKOPİ İLE TIRNAK DİBİ KAPİLLER
YAPILARININ ARAŞTIRILMASI

Dr. Haticetül Kübra SARI

Uzmanlık Tezi

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şevki Özdemir

ERZURUM-2017

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Haticetül Kübra SARI'nın "Romatolojik Hastalıklarda Dijital Dermatoskopi ile Tırnak Dibi Kapiller Yapılarının Araştırılması"** konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine **jüri üyeleri, 10 Şubat 2017** tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin **19. maddesi gereğince** yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi **jüri üyelerince oy birliği / oy çokluğu** ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.


Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
10.02.2017


Prof. Dr. Ali KARAKUZU
Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
10.02.2017


Yrd. Doç. Dr. Handan BİLEN
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ
10.02.2017

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ	i
ŞEKİLER DİZİNİ	ii
GRAFİKLER DİZİNİ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
1. GENEL BİLGİLER	1
1.1. Kapilleroskopi.....	1
1.1.1. Uygulama.....	3
1.1.2. Normal Kapiller Anatomi	3
1.1.3. Genişlemiş Kapiller (Dev Kapiller).....	4
1.1.4. Kıvrımlı Kapiller.....	4
1.1.5. Mikrohemoraji	4
1.1.6. Ödem.....	4
1.1.7. Dallanmış/Fırçamsı (Ramified/Bushy) Kapiller (Anjiogenezis)	5
1.1.8. Kapiller Kayıp ve/veya Avasküler Alanlar.....	5
1.1.9. Sistemik Skleroz	5
1.1.10. Epidemiyoloji.....	5
1.1.10.1. Etiyopatogenez.....	6
1.1.10.2. Klinik Belirtiler.....	7
1.1.11. Cilt Tutulumu.....	7
1.1.11.1. Reynoud Fenomeni	8
1.1.11.2. Gastrointestinal Tutulum	8
1.1.11.2.1. Akciğer Tutulumu.....	8
1.1.11.2.2. Kardiyak Tutulum.....	9
1.1.11.2.3. Böbrek Tutulumu.....	9
1.1.11.2.4. Kas-Eklemler Tutulumu.....	9
1.1.11.2.5. Tanı	10
1.1.11.2.6. Tedavi	11
1.1.11.2.7. Sistemik Lupus Eritematozus	14

1.1.11.3. Belirti ve Bulgular	14
1.1.11.3.1. Tanı	15
1.1.11.3.2. Tedavi	16
1.1.11.4. SLE ve Kapilleroskopi.....	17
1.2. Romatoid Artrit.....	17
1.2.1. Belirti ve Bulgular	18
1.2.2. Tanı	18
1.2.2.1. Tedavi	19
1.2.2.2. Romatoid Artrit ve Kapilleroskopi	19
1.3. Ankilozan Spondilit	20
1.3.1. Belirti ve Bulgular	20
1.3.2. Tanı	21
1.3.3. Tedavi	21
1.3.3.1. Ankilozan Spondilit ve Kapilleroskopi.....	21
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3. BULGULAR.....	23
3.1. Normal Patern	24
3.2. Ödem.....	25
3.3. Kıvrımlı Kapiller.....	26
3.4. Genişlemiş Kapiller (Dev Kapiller).....	27
3.5. Mikrohemoraji	28
3.6. Dallanmış/Fırçamsı (Ramified/Bushy) Kapiller (Anjiogenezis	29
3.7. Kapiller Kayıp ve/veya Avasküler Alanlar.....	30
4. TARTIŞMA.....	33
5. SONUÇ	38
6. KAYNAKLAR	39

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. ACR Sistemik Sklerozis Sınıflandırma Kriterleri.....	10
Tablo 2. Sistemik Sklerozis Sınıflandırması	11
Tablo 3. Sistemik Sklerozda Güncel Tedavi Yaklaşımları	13
Tablo 4. Grupların Cinsiyet Oranları.....	23
Tablo 5. Tanı Gruplarının Kapillarskopik Bulgularının Karşılaştırılması	32
Tablo 6. Grupların Kapillarskopik Bulgularının Karşılaştırılması.....	32



ŞEKİLER DİZİNİ

Şekil 1. Normal tırnak dibi kapiller görüntüsü	1
Şekil 2. Videokapilleroskop.....	2
Şekil 3. Normal tırnak dibi kapilleri	25
Şekil 4. Tırnak dibinde ödem.....	26
Şekil 5. Kıvrımlı kapiller	27
Şekil 6. Dev kapiller	28
Şekil 7. Mikrohemoraji	29
Şekil 8. Dallanmış/fırçamsı kapiller	30
Şekil 9. Avasküler alan	31
Şekil 10. SLE’de kıvrımlı kapiller ve subpapiller pleksusta belirginleşme.....	35

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Hastaların Tanılarına Göre Sınıflandırılması	24
---	----



SİMGELER VE KISALTMALAR

TDK	Tırnak dibi kapilleroskopisi
KDH	Konnektif doku hastalığı
MKDH	Miks konnektif doku hastalığı
SSc	Sistemik Skleroz
DM	Dermatomiyozit
RF	Reynoud Fenomeni
CMV	Sitomegalo virus
NSAİİ	Nonsteroid anti-inflamatuar ilaç
C	Kompleman
ACR	Amerikan Romatizma Koleji
İM	İntramüsküler
İV	İntravenöz
PO	Peroral
SLE	Sistemik lupus eritematozus
RA	Romatoid artrit
AS	Ankilozan spondilit
ACEİ	Anjiotensin konveterting enzim inhibitörleri
SLICC	Sistemik Lupus Uluslararası Klinikler Birliğinin
DMARD	Hastalığı-modifiye eden antiromatizmal ilaç
anti-CCP	Anti-siklik sitriline peptid antikorlar
anti-MCV	anti-mutasyona uğramış sitrulinlenmiş vimentin
HLA	insan lökosit antijeni
MR	Manyetik rezonans
BT	Bilgisayarlı tomografi
ANA	Anti-nükleer antikor
TNF	Tümör nekrozis faktör

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince ve yaptığım tez çalışmalarım sırasında bana destek ve yön vererek önemli yardımlarda bulunan, iyi ve kötü günümde yanımda olan, meslek hayatımda teorik ve pratik bilgiler kadar mesleki disiplin kazanmamı da sağlayan saygıdeğer hocam, kıymetli insan, anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR 'e teşekkürü bir borç bilirim.

Tüm asistanlığım boyunca beraber çalışmadığım, fakat geçmiş yıllarda anabilim dalımızda görev yapan, engin bilgilerinden yararlandığım ve uzmanlık eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım, Prof. Dr. Akın AKTAŞ'a, Prof. Dr. Ali KARAKUZU'ya, Prof. Dr. Mustafa ATASOY'a ve Prof. Dr. Necmettin AKDENİZ'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, alçak gönüllülüğü öğreten, sabrı gösteren hocam, rehberim, ablam Yrd. Doç. Dr. Handan BİLEN'e emeklerinden dolayı teşekkür ederim.

Tecrübeleri ile klinik ve teorik bilgilerimi geliştirmemde yardımcı olan, kongre ve kurslarla eğitimimi destekleyen hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet MELİKOĞLU'na teşekkür ederim.

Çalışma arkadaşlarım olarak birlikte aynı ortamı paylaştığımız kliniğimizin doktor, hemşire ve personeline ayrıca teşekkür ediyorum.

Hayatımın her aşamasında maddi manevi desteğini esirgemeyen, fedakâr babam Sinan EFE'ye canım annem Müzeyyen EFE'ye, kardeşlerime ve sevgili eşim Fatih Mehmet SARI 'ya şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Haticetül Kübra SARI

ÖZET

Romatolojik Hastalıklarda Dijital Dermatoskopi ile Tırnak Dibi Kapiller Yapılarının Araştırılması

Giriş: Kapilleroskopi, proksimal tırnak katlantısındaki kapiller damarları görüntülemeye yönelik bir işlemdir. Çeşitli büyütmeleler kullanılarak (x100, x200) proksimal tırnak katlantısındaki kapiller damarlar görüntülenebilir.

Kapiller mimaride organizasyon bozukluğu sistemik skleroz, dermatomyozit ve sistemik lupus eritematozusta gözlenmektedir. Genişlemiş kapiller yapıları; Raynaud sendromu, sistemik skleroz ve dermatomyozitte görülebilir. Avasküler alanlar sistemik skleroz ve dermatomyozitte saptanabilir. Bu değişikliklerden özellikle genişlemiş dev kapiller yapılar konnektif doku hastalıklarında öncül bir bulgu olabilir.

Amaç: Biz çalışmamızda romatolojik hastalıklarda tırnak dibi kapilleroskopisi ile tanıyı destekleyecek ve kolaylaştıracak patolojik bulguları ve bu bulguların farklı romatolojik hastalıklardaki sıklığını ortaya koymayı amaçlıyoruz.

Gereç ve yöntem: Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesine Şubat 2016- Nisan 2016 tarihleri arasında romatoloji polikliniğine başvurup dermatoloji polikliniğine yönlendirilen daha öncesinde romatizmal hastalık öyküsü mevcut olan 200 hasta ve 50 sağlıklı gönüllü hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmamızda hastaların dosya numarası, yaşı, cinsiyeti, romatizmal hastalık tanısı not edildi. Hastaların tümünde proksimal tırnak katlantısı dijital dermatoskop ile incelenip fotoğraflandı.

İstatiksel değerlendirmede SPSS bilgisayar programı kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Sonuç: Çalışmaya alınan 200 hastanın 101 tanesi RA, 42 tanesi SLE, 46 tanesi AS ve 11 tanesi SSc idi. 156 hastada (% 78) patoloji tespit edilmiştir. En sık tespit edilen patolojiler sırasıyla ödem, kıvrımlı kapiller avasküler alan ve fırçamsı kapillerlerdir.

Anahtar Kelimeler: Tırnak dibi kapilleroskopisi, romatoid artrit, ankilozan spondilit, sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz

ABSTRACT

Eveluation of Nailfold Capillaroscopy by Digital Dermatoscope in Rheumatologic Diseases

Background: Capillaryoscopy is a procedure for imaging capillary vessels in the proximal nail fold. Capillary vessels in the proximal nail fold can be visualized by using various magnifications (x100, x200).

Capillary organization disorder can observe in systemic sclerosis, dermatomyositis and systemic lupus erythematosus. Giant capillary structures can be seen in Raynaud syndrome, systemic sclerosis and dermatomyositis. Avascular areas can be seen in systemic sclerosis and dermatomyositis. Especially enlarged giant capillary structures from these changes may be a preliminary finding in connective tissue diseases.

Aim: In our study, with nail fold capillaroscopy, we aim to reveal the pathologic findings and the frequency of these findings in different rheumatologic diseases to support and facilitate the recognition of diagnosis.

Materials and methods: Between February 2016 and April 2016 at Erzurum Atatürk University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, 200 patients who had a history of rheumatic disease and 50 healthy volunteers were included in the study. In our study, the patient's file number, age, sex, and rheumatic disease were noted. All patients proximal nail fold was examined and photographed with a digital dermatoscope.SPSS was used for statistical evaluation. P <0.05 was considered significant.

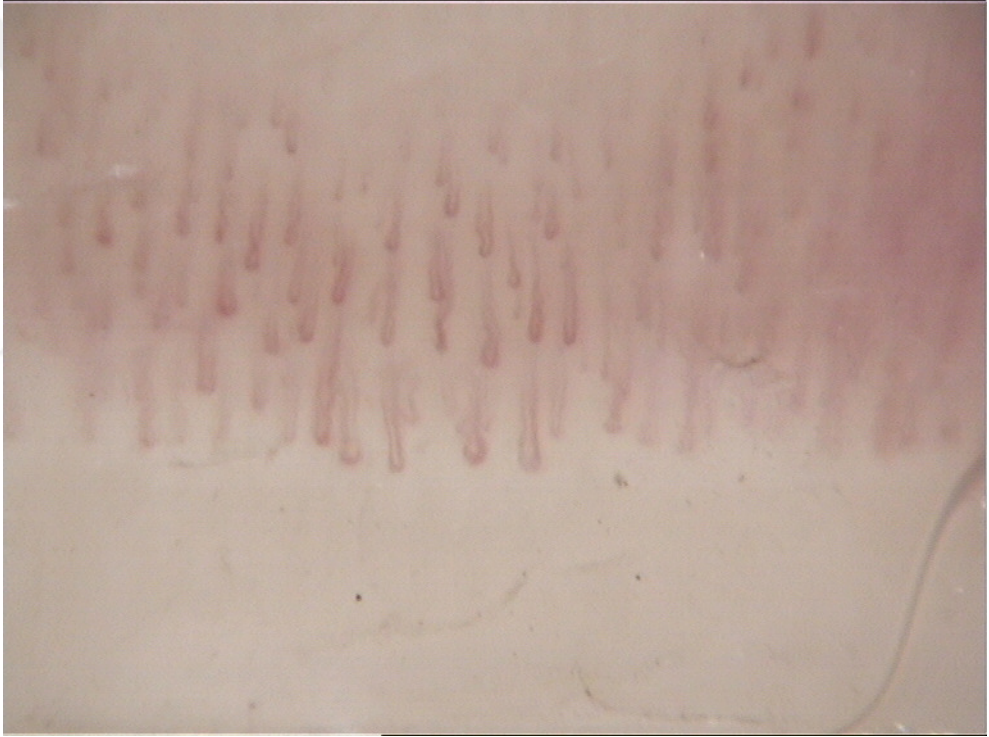
Results: Of the 200 patients included in the study, 101 were RA, 42 were SLE, 46 were AS and 11 were SSc. Pathology was detected in 156 patients (78%). The most common pathologies are edema, curved capillary, avascular areas and brush capillaries, respectively.

Key Words: Nailfold capillaroscopy, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Kapilleroskopi

Tırnak yatağı kapilleroskopisi, invivo olarak mikrosirkülasyonu ve tırnak yatağı kapillerinin beslenmesini değerlendirmek için değerli bir ölçüm olup invaziv olmayan, ucuz ve kolay tekrarlanabilen bir tekniktir. Tırnak yatağındaki kapillerler bir arteryal, bir venöz pleksustan ve de bir apikal kaviden oluşmaktadırlar. Loop olarak adlandırılan bu kapiller kavisler cilt yüzeyine paralel seyrederek. Normal tırnak yatağı kapillerleri keskin dönüşlü, paralel, düzgündürler [1] (Şekil 1).



Şekil 1. Normal tırnak dibi kapiller görüntüsü

Birçok enstrüman tırnak yatağı kapiller morfolojilerinin değerlendirilmesinde ve tanımlanmasında kullanılmıştır. En yaygın kullanılan kapilleroskopik cihaz, kameraya bağlı optik bir mikroskop ve eksternal soğutuculu bir ışık kaynağından oluşmaktadır (Şekil 2). 30X ve 50X lik büyütme genellikle tırnak yatağı kapiller pleksusun morfolojik yapısını değerlendirmek için yeterlidir [2-4]. Monitöre bağlı

video kapilleroskoplar, 100X, 200X büyütme sağlayarak spesifik bir program yardımıyla depolama ve görüntüleme sağlayabilmektedirler [5].



Şekil 2. Videokapilleroskop

İnvivo tırnak yatağı kapilleroskopisinin fotografik doküman için külfetli ekipman gerekliliği nedeniyle romatoloji ve dermatoloji kliniklerinde standart olarak yatak başında rutin kullanımı klinik pratiğe henüz entegre olamamıştır. Son yıllardaki çalışmalarda bu amaçla el dermatoskopunun kapilleroskopik bir cihaz olarak kullanılabilceği öne sürülmüştür [6-9].

Otoimmün konnektif doku hastalıklarında tırnak yatağı vasküler pleksusun mikroskop ile invivo ortamda çalışılması 25 yıldan uzun süredir icra edilmektedir. Skleroderma, dermatomiyozit (DM) ve mikst konnektif doku hastalıkları (MKDH) gibi birçok konnektif doku hastalıklarında (KDH) sıklıkla karakteristik kapiller anormallikler görülmektedir. Romatolojik hastalıklar içerisinde en önemli spesifik kapilleroskopik patern Sistemik Skleroz (SSc) paternidir. Mikrodolaşım, SSc'de patolojik sürecin ana merkezidir[1]. SSc'da en sık değişiklikler genişlemiş kapillerler

[10], kanama [11] ve avasküler alanlardır. Kıvrımlı, uzamış ve dilate kapillar DM, MKDH ve sistemik lupus eritematozis (SLE) tede bulunabilir [12-14].

Kapilleroskopi, Reynoud Fenomenli (RF) hastalarda hem hastalığın şiddetine ilişkin güvenilir bilgiler verebilen hem de primer ve sekonder ayırımını yapabilen kolay ve kullanışlı bir tekniktir [15, 16]. Aynı zamanda KDH ile ilişkili RF'de takibin değerlendirilmesinde kullanışlı bir cihaz olabileceği bildirilmiştir [2, 17, 18]

1.1.1. Uygulama

Kapillerlerin ana ekseninin cilt yüzeyine paralel olması (diğer bölgelerde dik durumdadır) ve örnekleme için kolay ulaşılabilir olması nedeniyle cilt kapillerinin morfolojik olarak değerlendirilmesi genellikle tırnak yatağından yapılır. Değerlendirme öncesi tüm hastalar test odasında en az 15 dakika beklemelidir. Uygulama için ideal oda sıcaklığı 20-22 °C'dir. Travmatik parmaklar değerlendirilmez. Dominant olmayan eldeki dördüncü ve beşinci tırnak yatağı kapilleri değerlendirme için en uygun bölgelerdir çünkü bu parmaklardaki cilt diğer alanlardan daha saydamdır. Tırnak yatağı videokapilleroskopisi kullanmadan önce tırnak yatağına immersiyon yağı damlatılır ve çok az bir basınç uygulayarak 100x veya 200x büyütme ile kapiller yapılar değerlendirilir [19].

Otoimmün bağdoku hastalıklarında görülen erken dönem kapilleroskopik değişiklikler geniş ve büyük kapiller, mikro hemorajiler, kapiller kayıp, ödem, dallanmış-fırçamsı kapiller (anjiogenezis), damar sırasında düzensizlikler, kapiller kayıp ve/veya avasküler alanlar ve vasküler çevrede düzensizliktir [19].

1.1.2. Normal Kapiller Anatomi

Normal kapiller morfolojide kapillerin birbirine benzer şekilde oldukları, parmak aksisine paralel seyrettikleri, tırnak dibinden distale kadar seçilebildikleri, kırmızı renkte olduğu, genel morfolojilerinin saç tokası teline benzer yapıda oldukları ve tırnak yatağında düzenli dağıldıkları görülür [19, 20].

1.1.3. Genişlemiş Kapiller (Dev Kapiller)

Sekonder RF'nin en erken ve en dikkat çekici bulgusu homojen olarak genişlemiş mikrovasküler kavislerdir. Karakteristik olarak genişlemeler simetriktir ve bu özellik dermatomyozit ve akrosiyonoz gibi diğer patolojik durumlarda görülenlerden farklı bir özelliktir. Dev kapiller aynı zamanda normal şekilli ve çaplı kapillerle birlikte görülebilir. Yalnızca bir tane kaviste 50 µm çapından daha büyük çap artışının olması bile SSc benzeri hastalıklarla ilişkili mikroanjiopatinin erken bir göstergesi olarak düşünülebilir. Kapillerdeki genişlemenin doku hipoksisine otoregülatör olarak oluştuğu düşünülmektedir [19].

1.1.4. Kıvrımlı Kapiller

SLE, skleroderma ve dermatomyozitide içeren hastalıklarda kapiller loopların inen ve çıkan kollarında kıvrımlanma artışı görülebilir [19].

1.1.5. Mikrohemoraji

Skleroderma spektrumlu hastalıklarda ve dermatomyozit hastalarında kapillerlerin etrafında, nokta gibi ya da lineer mikrohemorajiler bulunabilir. (Her bir parmak için ikiden fazla punktat kanama yada birleşen kanama alanları). Mikrohemorajiler damar duvarının hasarı sonrası kırmızı kan hücrelerinin ekstrasvasyonu ile oluşur. Kanama alanlarının şekilleri tamamen farklıdır. Basit kanamalar nadiren sağlıklı bireylerde de bulunabilir. Megakapillerle birlikte görülmesi ileride oluşacak kapiller kaybın habercisidir [19].

1.1.6. Ödem

Sekonder RF'de kapilleroskopik görüntü hasarlanmış damarlardan ötürü bulanık hal alır. Dermal papilla ekstrasellüler matriks proteinlerinin artmış sentezine bağlı olarak boş görünebilir [19].

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

Sekonder RF hastalarında anjiogenezis nedeniyle morfolojik bulgularda çeşitlilik görülebilir. Anjiogenezis bulgusu için fazla kıvrımlı ve dallanmış kapiller kavis kümeleri karakteristiktir. Anjiogenezisin ana morfolojik özelliği belirgin heterojenite gösteren ince ve kalın kapillerden oluşan (ramified kapiller) büküntülü kapiller kümeleridir [19].

1.1.8. Kapiller Kayıp ve/veya Avasküler Alanlar

Sekonder RF de kavis (loop) sayısında azalma (tırnak yatağının distal sırasında $5 \text{ mm} < 30 \text{ loop}$) sekonder RF için oldukça spesifik sayılabilir.

Tırnak yatağında kapillerin yaygın olarak kaybolması sonucu gelişen geniş avasküler alanlar çöl benzeri (desert-like) görünüm oluşturabilir. Kapillerin progresif kaybı kötü prognozla ve cilt tutulumunun yaygın olmasıyla ilişkilendirilir [19].

1.1.9. Sistemik Skleroz

Sistemik skleroz, idiopatik, genellikle progresif, gelişiminde vaskülopati, immün aktivasyon ve fibrozisin rol oynadığı, deri ve iç organların bağ dokularında fibrozis ile karakterize kronik, nadir görülen sistemik bir bağ dokusu hastalığıdır [21, 22]. Yunanca skleroz (sert) ve derma (deri) kelimelerinden türetilmiş olup derideki sertleşmeyi tanımlayan bir kelimedir. Deri bulguları ile beraber iç organ tutulumu da olduğu için sistemik skleroz olarak adlandırılmıştır [23, 24].

1.1.10. Epidemiyoloji

SSc'un görülme sıklığı bölgesel olarak değişmesine rağmen nadir görülen bir hastalıktır. Amerika kıtasında Avrupa kıtasına göre daha sık görülmektedir. Prevalansının 3-24/1000000 civarında olduğu tahmin edilmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla 7 kat daha sık görülen hastalık yine siyah ırkta beyaz ırka oranla

daha fazla tanı almaktadır. Her yaş grubunda görülebilmemesine rağmen en fazla 30-50 yaş arası başlangıç görülmektedir [25, 26].

1.1.10.1. Etiyopatogenez

SSc etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen, etiyojiden genetik ve çevresel faktörler sorumlu tutulmaktadır. Patogenezinde vaskülopati, immün reaksiyon ve fibrozisin rol oynadığı multifaktöriyel bir hastalıktır. Hastalığın gelişiminde en erken bulgunun vaskülopati olduğu düşünülmektedir. Daha sonra gelişen immün reaksiyon, cilt başta olmak üzere diğer organlardaki fibrozisten sorumlu tutulmaktadır [27, 28].

Hastalığa neden olarak silika, plastik, yapay reçine, vinil klorid, trikloretilen, benzen, ksilen, tolven gibi kimyasallar, viral enfeksiyonlar ve bazı ilaçlar öne sürülmüş olmasına rağmen hastalıkla tam bir ilişki belirlenememiştir [29].

Genetik faktörlerin rolü ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır. Ailesel birliktelik sık olmamasına rağmen otoantikör pozitifliği daha yüksek oranda saptanmıştır. İkiz çalışmalarında klinik konkordans oranı düşük bulunmasına rağmen anti-nükleer antikör konkordans oranı çok daha yüksek bulunmuştur [30]. Birinci derece akrabalarında SSc bulunan bireylerde SSc gelişme riski % 1,6 olarak bulunmasına rağmen normal popülasyonda bu oran % 0,026 olarak belirlenmiştir [31].

Bu bulgulara göre hastalığın oluşumunda genetik faktörlerin tek başına sorumlu tutulamayacağı, genetik yatkınlığa ek olarak çevresel faktörlerinde rol oynayabileceği düşünülebilir [31].

SSc'un başlangıç aşaması olan vaskülopatiyi tetikleyen etkenler net olarak bilinmemesine rağmen epitoplari endotel hücre yüzey moleküllerine benzeyen CMV, anti-endotel hücre antikörleri ya da serbest oksijen radikallerinin endotel hücre hasarına neden olduğu ve buna bağlı olarak endotel hücrelerinde apoptoz geliştiği düşünülmektedir [32, 33]. Endotel öncül hücrelerinin sayısının az olması ya da fonksiyonun bozuk olması da mikrovasküler hasarın nedeni olarak düşünülmektedir.

Mikrovasküler hasar hastaların tamamına yakınında kapilleroskopik inceleme ile gösterilebilir [34].

Histopatolojik olarak hastalığın erken döneminde perivasküler alanda hücre infiltrasyonunun varlığı dikkati çeker. Vaskülitlerden farklı olarak SSc'da peri vasküler hücre infiltrasyonu damar duvarından ziyade damar çevresinde görülür. Geç dönemde ise mikrovasküler alanda kapiller kayıp belirgindir [19, 35]. SSc'li hastalarda yeni damar oluşumu bozulmuştur ve kapiller damarların kaybına bağlı olarak dokularda gelişen hipoksi düzeltilemez. Hastalığın karakteristik özelliği olan fibrozisin gelişimine neden olan önemli uyarılardan biriside hipoksidir [35, 36]. SSc hastalarında görülen skleroderma, renal kriz, Pulmoner arteriyel hipertansiyon ve dijital ülserlerin gelişimindeki ana mekanizmanın vaskülopati olduğu düşünülmektedir [34, 36].

1.1.10.2. Klinik Belirtiler

1.1.11. Cilt Tutulumu

Hastalığın karakteristik özelliği olan cilt tutulumu erken dönemde ellerde ve ayaklarda şişlikle kendini gösterir. Ödematöz faz olarak adlandırılan bu evrede ödeme eritemde eşlik edebilir. Deri tutulumu ekstremitelerin distalinden başlayıp proximale doğru ilerler. Zaman içinde deri sertleşir, kalınlaşır ve subkutan dokuya sıkı bir şekilde yapışır. Endüratif faz olarak adlandırılan bu evrede cildi hareket ettirmek, tutmak zorlaşır ve deri eklerinin (ter bezleri, kıl folikülleri, yağ bezleri) sayısı azalır. Hastalığın geç dönemlerinde deri sertliğini kaybedip yumuşar ve normal kalınlığına döner veya ince ve atrofik hale gelebilir.

Sistemik skleroz hastalarına ait en sık tanımlanan cilt bulguları el parmaklarında değişiklik (sklerodaktili), gözde palpebral aralıkta daralma, dudaklarda incelme, oral orifis açıklığında azalma, dudak çevresinde kırışıklıklardır (fare yüz). Aynı zamanda ciltte hipo-hiperpigmentasyon (tuz-biber görünümü) ve cilt altı kalsifikasyonlar görülebilir [37, 38].

Cilt tutulumuna göre hastalık lokalize ve diffüz skleroderma olarak iki ana formda sınıflandırılır. En sık görülen lokalize skleroderma tipi ise morfeadır [39]. Cilt tutulumunun genişliği ve progresif karakterde olması iç organ tutulumunun şiddeti ile ilişkilidir [40, 41].

1.1.11.1. Reynoud Fenomeni

Reynoud fenomeni (RF) özellikle el ayak parmaklarında bazen de burun ve kulak loblarının uç bölgelerinde soğukta ve emosyonel stres ile ortaya çıkan renk değişikliği olarak tanımlanır. Hastalar solukluk ve/veya siyanozu takiben etkilenen bölge yeniden normal sıcaklığına ulaştıktan sonra kızarıklık tarif ederler. RF sistemik sklerozlu hastaların tamamına yakınında saptanabilen bir bulgudur. RF deri değişikliklerinden aylar hatta yıllar önce var olabilir [42].

1.1.11.2. Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal tutulum SSc hastalarının çoğunda görülür. En sık özefagus tutulumu görülür. Özefagus alt uçtaki kasların tutulumuna bağlı gelişen semptomlar hastaların %50'sinden fazlasında görülmektedir. Bu hastalarda gastroözefageal sfinkter yetersizliği, disfaji, özefajit, pirozis, regürjitasyon, boğaz ağrısı, larenjit, dişlerde erozyon, ses kısıklığı görülebilir [41, 43]. Nöromusküler disfonksiyona bağlı gelişen özellikle katı gıdalara karşı disfaji diğer özefageal semptomlardan bağımsız olarak gelişir. Özefagus tutulumundan ayrı olarak mide, ince barsak, kolon ve anorektal tutulum görülebilir. İnce barsak dismotilitesi intestinal obstrüksiyon veya paralitik ileus düşündürecek şişkinliğe ve karın ağrısına neden olabilir (psödo-obstrüksiyon) [44, 45].

1.1.11.2.1. Akciğer Tutulumu

Pulmoner tutulum SSc'li hastalarda önemli morbidite ve mortaliteden sorumlu organ tutulumudur. Renal hastalığın etkili bir şekilde tedavi edilebilmesi nedeniyle Pulmoner tutulum artık en sık ölüm nedeni olmuştur [46]. Erken dönemde alveolit, membranda incelmeye ve/veya mikrovasküler yapının değişimi ile karakterizedir. İleri

dönemlerde interstisyel akciğer hastalığı görülebilir ve en son olarak ta Pulmoner hipertansiyona ilerleyebilir. İntersitisyel akciğer hastalığı olan tüm hastalarda tutulumun progresif vasıfta olduğu düşünülmektedir [47, 48].

Hastalarda en sık somptomlar dispne ve kuru öksürüktür. Hastalığın tanısında yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi altın standarttır [49, 50].

1.1.11.2.2. Kardiyak Tutulum

SSc'li hastalarda kardiyak kas dokusu ve ileti sistemi fibrozisten etkilenir. Buna bağlı olarak hastalarda efüzyonlu veya efüzyonsuz perikardit, kalp yetmezliği ve aritmiler görülür ancak hastaların çoğu asemptomatiktir [51]. Yapılan bir çalışmada perikardiyal efüzyon varlığı SSc'li hastaların %43'ünde bildirilmiştir [52]. Hafif ve asemptomatik perikardit için spesifik bir tedavi gerekmemekle birlikte tekrarlayan perikardiyal efüzyonlar renal kriz, kardiyak aritmiler, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve hastalığın progresyonu açısından önemli olduğu için etkin bir biçimde tedavi edilmelidir.

1.1.11.2.3. Böbrek Tutulumu

SSc'li hastalarda renal kriz hızlı başlangıçlı ve tedavi edilmediğinde renal yetmezliğe neden olan önemli bir tutulumdur. Renal tutulum SSc'li hastalarda etkin tedavi bulunana kadar başta gelen ölüm nedeniydi. SSc tanısı alan hastalarda ani kan basıncında yükselme (Hipertansif kriz), yeni tanı alan anemi (mikroanjiopatik hemolitik anemi) ve böbrek fonksiyonlarında bozukluk gelişirse renal kriz akla gelmelidir [53, 54]. Hipertansif kriz renin anjiotensin sisteminin aktivasyonu sonrası gelişir [55].

1.1.11.2.4. Kas-Eklemler Tutulumu

SSc'li hastaların %50'sinden fazlasında el-ayak küçük eklemlerinde ve dizlerde ağrı, şişlik ve katılık şikâyeti mevcuttur. Cilt tutulumuna sekonder hastalarda fleksiyon kontraktürleri ve hareket kısıtlılığına bağlı olarak kas

gruplarında atrofiler saptanabilir [56]. Romatoid artrit benzeyen simetrik poliartrit görülebilir. Hastalığın ileri dönemlerinde eklemlerde krepitasyonlar görülebilir.

1.1.11.2.5. Tanı

Sistemik skleroz tanısı için uzun zamandır Amerikan Romatizma Koleji (ACR) tarafından geliştirilmiş sistemik skleroz sınıflandırma kriterleri kullanılmıştır (tablo 1) [39]. Aynı zamanda klinik özelliklere göre sistemik sklerozlu hastaların gruplandırıldığı diğer bir sınıflama yaygın olarak kullanılmıştır (tablo 2) [57]. Bu sınıflamalar klinik olarak aşikâr SSc bulgularının ortaya çıktığı dönemi içerdiği için, erken dönemdeki hastaların tanısında yetersizdir [58-61]. Hastalığın erken döneminde tanı konulabilmesi için otoantikör pozitifliği ve kapilleroskopik bulguları da içeren yeni tanı kriterleri üzerinde çalışılmaktadır [62].

Tablo 1. ACR Sistemik Sklerozis Sınıflandırma Kriterleri

Majör Kriter
Parmaklarda ve metakarpofalangeal ya da metatarsofalangeal eklemlerin proksimalinde ciltte simetrik kalınlaşma, sertleşme ve indurasyon bulunması. Bu değişiklikler ekstremitelerin tümünü, yüz -boyun ve gövdeyi etkileyebilir.
Minör kriterler
Sklerodaktili Dijital 'pitting' skar ya da pulpa atrofi Bibaziller pulmoner fibrozis
Bir major kriter veya iki ya da daha fazla minör kriterin varlığı 97% duyarlılık, 98% özgüllükle tanı konmasını sağlar.

Tablo 2. Sistemik Sklerozis Sınıflandırması

Diffüz Sistemik Sklerozis: Yüzde, distal-proksimal ekstremitelerde ayrıca gövdede cilt tutulmuştur.

Limitli Sistemik Sklerozis: Cilt kalınlaşması dirsek ve diz altındadır,yüz ve boyun tutulabilir. CREST sendromuda limitli sklerodermadır.

Sine Skleroderma: Vasküler tutulum ve organ tutulumuna seroloji de eşlik eder, ama belirgin cilt tutulumu yoktur.

Çakışma (Overlap) Sendromu: Sistemik sklerozisin tüm bulguları karşılanırken SLE, RA veya inflamatuvar kas hastalıklarının da özellikleri eklenir.

Ayırdelemeyen Kollajen Doku Hastalığı: Raynaud fenomeni ile birlikte sistemik sklerozisin klinik ve/veya labaratuvar özellikleri eşlik eder. Bunlar sklerodermaya özgü antikorların varlığı, anormal tırnak yatağı kapilleroskopisi, parmak ödemi ve iskemik zedelenme şeklinde olabilir.

1.1.11.2.6. Tedavi

Sistemik skleroz için kesin ve kapsamlı bir tedavi olmamasına rağmen tutulum görülen yerlerin tedavisine yönelik birçok kabul görmüş tedavi mevcuttur. SSc önceden seyrinin kestirilemediği heterojen bir hastalık olduğu için tedavi planlaması her hasta için ayrı ayrı semptom ve tutulum alanlarına yönelik yapılmalıdır. Düşük dozlarda oral metotreksat'ın cilt tutulumunda etkili olduğu fakat iç organ tutulumunda etkili olmadığı bilinmektedir. Siklofosfamid tedavisinin ciltteki sertleşmeye ve alveolite etkili olduğu ve sağ kalım üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle progresyon gösteren interstisyel akciğer hastalığında

kullanılması önerilmektedir. Konvansiyonel tedavilere yeterli cevabın alınmadığı vakalarda otolog kök hücre nakli sonrası cilt skorunun, solunumsal fonksiyonların ve pulmoner arter basıncının düzelmesi umut vericidir [63-66].

Özafagus tutulumu görülen hastalarda gastroözafageal reflüyü azaltmaya yönelik yaşam tarzı değişiklikleri, proton pompa inhibitörleri ve prokinetikler önerilmektedir. Malabsorpsiyon ve enterit için beslenme solüsyonları, diyet modifikasyonu ve antibiyotik kullanılabilir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyonda kalsiyum kanal blokörleri (diltiazem, nifedipin) verilmektedir. Bosentan (endotelin reseptör antagonisti) kullanımı sonrası hastalarda dispnenin gerilediği gösterilmiştir [67-71]. Sildenafil ve tadalafil (fosfodiesteraz enzim inhibitörleri), epoprostenol ve iloprost (intravenöz prostosiklin analogları), subkutan teprostenil pulmoner arteriyel hipertansiyon tedavisinde kullanılabilen diğer ilaçlardır [72-74].

Renal kriz tanısı alan hastalarda agresif hipertansiyon kontrolü, ACE inhibitörlerinin kullanılması ve steroid tedavi kullanılması konusunda dikkatli olunması önerilmektedir [75].

Reynaud fenomeni mevcut hastalarda dijital iskemiye azaltmaya yönelik nifedipin ve intravenöz iloprost kullanımları sonrası atak sıklığının ve şiddetinin azaldığı gösterilmiştir. Bosentan kullanımı sonrası yeni ülser gelişiminde azalma gözlenmiştir [76-78].

Kas-iskelet sisteminde tutulumunda non-steroid antiinflamatuar ilaçlar, düşük doz steroid tedavisiyle başlanabilir. Dirençli vakalarda metotreksat veya azathioprin denenebilir. Kalsinozis için etkili bir medikal tedavi mevcut değildir. Gereğinde ülser, kontraktür ve kalsinozis için cerrahi tedavi seçenekleri değerlendirilebilir [79-81]. SSc hastaları için etkinlikleri randomize kontrollü çalışmalarla kanıtlanmış hedefe yönelik tedaviler Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Sistemik Sklerozda Güncel Tedavi Yaklaşımları

Klinik bulgular	Tedavi opsiyonları
Reynoud fenomeni	Kalsiyum kanal blokerleri, alfa blokerler, serotonin inhibitörleri, anjiotensin II reseptör inhibitörleri, lokal nitratlar, ilioprost
Dijital ülser iyileşmesi	İlioprost, fosfodiesteraz inhibitörleri
Yeni dijital ülser oluşumu	Bosentan
Skleroderma	Metotreksat
Alveolit	Siklofosamid (siteroidle birlikte veya tek), azatiopürin
Özefageal reflü	Proton pompa inhibitörleri, prokinetikler
İntestinal bakterilerin fazla çoğalması	Geniş spektrumlu antibiyotikler
Artrit	Kortikosteroid, metotreksat
Myosit	Kortikosteroid, metotreksat, immünoglobülin
Serozit (perikadit, plörit)	Kortikostreoid, siklofosomid
Skleroderma renal kriz	ACE inhibitörleri, anjiotensin II reseptör inh.

1.1.11.2.7. Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE), kronik ve sebebi bilinmeyen birçok organ ve sistemi tutan bir otoimmün bağ dokusu hastalığıdır. SLE vakalarının% 90'ından fazlası kadınlarda görülür, sıklıkla doğurganlık çağında başlar.

1.1.11.3. Belirti ve Bulgular

SLE hemen hemen her organ sistemini etkileyebilen kronik otoimmün bir hastalıktır, bu nedenle başlangıcı ve seyri son derece değişkendir.

Doğurganlık çağındaki bir kadında ateş, eklem ağrısı ve döküntü içeren klasik triad SLE tanısını akla getirmelidir [82, 83].

Malar döküntü, cilt ülserleri(mukokutanöz tutulum), böbrek tutulumu, proteinüri, nöbetler, trombositopeni, hemolitik anemi ve lenfadenopati gibi klinik semptomlar çocukluk çağında başlayan SLE vakalarında erişkinlerdekinden daha sık gözlenmektedir [84].

Multisistemik tutulum gösteren SLE hastaları aşağıdaki belirtilerin herhangi biriyle başvurabilir [85]

- Non-spesifik (yorgunluk/halsizlik, ateş, artralji, kilo değişikliği)
- İskelet/kas (artralji, artropati, miyalji, avasküler nekroz)
- Dermatolojik (malar raş, fotosensitivite, diskoid lupus)
- Renal (akut ya da kronik böbrek yetmezliği, akut nefritik hastalık)
- Nörolojik/psikiyatrik (nöbet, psikoz)
- Akciğer (plörezi, plevral efüzyon, pnömoni, pulmoner hipertansiyon, intersitisyel akciğer hastalığı)
- Gastrointestinal (bulantı, dispepsi, karın ağrısı)
- Kardiyak (perkardit, miyokardit)
- Hematolojik (lökopeni, lenfopeni, anemi ya da trombositopeni)

Klinik olarak SLE düşünölen vakalarda otoimmün hastalık açısından aile hikâyesi varlığı tanı açısından destekleyicidir.

1.1.11.3.1. Tam

SLE'nin tanısı klinik ve laboratuvar bulguların kombinasyonuna dayanmaktadır. Tanı kriterlerini iyi bilme klinisyenlerin SLE'yi tanınmasına ve hedef organ tutulumuna göre bu kompleks hastalığın sınıflandırılmasına yardımcı olur.

2012 de Sistemik Lupus Uluslararası Klinikler Birliğinin (SLICC) yayınladığı tanı kriterleri SLE tanısı konulurken artık hastaların klinik ve immünolojik bulgularının ayrı ayrı değerlendirilmesini ve her iki bulgudan da en az bir tane bulunması gerektiğini belirtmiştir [86].

- Klinik kriterler:

1. Akut deri lupusu
 - a) Lupus malar raşı, büllöz lupus, toksik epidermal nekroliz SLE varyantı, makülopapüler lupus raşı, fotosensitif lupus raşı (dermatomiyozit dışlanacak)
 - b) Subakut deri lupusu
2. Kronik deri lupusu
 - a) Klasik diskoid lupus, hipertrofik lupus, lupus panniküliti, mukoza lupusu, LE tumidus, *chillblains* lupus, diskoid lupus/liklen planus “overlap”
3. Oral veya nazal ülser
4. Alopesi
5. Sinovit (şişlik veya hassasiyet)
6. Serozit (plörit, perikardit)
7. Böbrek tutulumu (proteinüri, hematüri)

8. Nörolojik tutulum (nöbet, psikoz, miyelit, periferik/kranyal nöropati, akut konfüzyon)
9. Hemolitik anemi
10. Lökopeni veya lenfopeni
11. Trombositopeni

• İmmünolojik kriterler:

1. ANA
2. Anti-DNA
3. Anti-Sm
4. Antifosfolipit antikoru
5. Düşük kompleman seviyesi (C3,C4,CH50)
6. Hemolitik anemi olmaksızın Direk Coombs pozitifliği

En az bir klinik ve bir immünolojik kriter olmak üzere en az 4 kriterin mevcut olması ya da biyopsi ile kanıtlanmış lupus nefritiyle birlikte ANA pozitifliği veya anti- dsDNA pozitifliği SLE tanısını koydurur [86].

1.1.11.3.2. Tedavi

SLE'yi tedavi etmek amacıyla aşağıdaki ilaçlar kullanılır;

- Anti-malaryal (ör. hidroksiklorokin)
- Kortikosteroidler (ör. Metilprednizolon, prednizon), özellikle kısa etkili önerilmektedir.
- Biyolojik olmayan DMARD (Hastalığı-modifiye eden antiromatizmal ilaç) (siklofosfamid, metotreksat, azotioprin, mikofenolat, siklosporin)
- Nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar (ibuprofen, naproxen, diklofenak)
- Biyolojik DMARD (belimumab, rituximab, İV immün globülin)

1.1.11.4. SLE ve Kapilleroskopi

SLE hastalığında mikrovasküler tutulum önemli bir özelliktir [87]. Bu yüzden tırnak dibi kapilleroskopisi (TDK), SLE'li hastalardaki mikrovasküler değişiklikleri değerlendirmede yararlı bir yöntem olabileceği ve hastalığın prognozunu değerlendirme amacıyla uygulanabileceği bildirilmiştir [87, 88]. SLE hastalarında tırnak dibi kapilleroskopik değişiklikleri geniş bir yelpazede yer almaktadır. TDK çalışmaları birçok farklı kılcal form ve kalıp tanımlamış ve kapiller anormalliklerin değişken prevalansı bildirilmiştir [89]. Bununla birlikte, SLE hastalarında kapilleroskopik yöntemin sensitivitesi skleroderma ile ilgili hastalıklara göre daha düşüktür, ancak teşhis için yardımcı olabileceği bildirilmiştir [90]. SSc'de görülen genişlemiş, dev kapillerler, kanama alanları ve avasküler alanlar SLE'de çok daha nadir görülür [6, 12, 17, 91]. Bazı araştırmacılara göre, çoğunlukla kapilleroskopik bulgular nonspesifiktir [92]. SLE hastalarında en sık tariflenen spesifik tırnak dibi değişiklikleri kapillerlerin dolambaçlı ya da kıvrımlı hale gelmesi, boyunun ya da çapının artması, loopların garip formlara dönüşmesi ve subpapiller pleksusun belirgin hale gelmesi olarak tanımlanmıştır [91, 93, 94]. Çalışmaların bir bölümünde SLE'ye özgü bu değişiklikler SLE tipi kapilleroskopik desen (SLE paterni) olarak adlandırılmıştır [6, 93, 94]. SLE paterni temelde kılcal kıvrımlılığın artmasıyla oluşur [95]. TDK, hastalığın tanısını koymada yardımcı olabileceği gibi tırnak yatağı kapilleroskopisindeki anormallikler SLE'deki mikrovasküler tutulumun boyutunu yansıtabileceği için sistemik organ yetersizliği durumlarında tedavi stratejilerinde de yardımcı olabilir. Yapılan bir çalışmada iç organ tutulumu olan SLE hastalarında aynı zamanda tırnak yatağı kapillerlerinde şiddetli ya da orta derecede patolojik değişiklikler saptanmıştır [96].

1.2. Romatoid Artrit

Romatoid artrit (RA), nedeni bilinmeyen, kronik sistemik bir inflamatuvar hastalıktır. Genetik olarak duyarlı bireylerde otoimmün reaksiyonu başlatan bir tetikleyici sonrası (ör. sigara içimi, enfeksiyon veya travma) sinovyal hipertrofi ve kronik eklem inflamasyonu oluşur ve daha sonrasında da eklem dışı belirtiler ortaya çıkar [97, 98].

1.2.1. Belirti ve Bulgular

RA'lı hastalarda tipik olarak birden çok eklemden ağrı ve sertlik görülür. En sık etkilenen eklemler bilekler, proksimal interfalangeal eklemler ve metakarpofalangeal eklemlerdir. RA'lı hastalarda genelde bir saatten fazla süren sabah sertliği görülür. Sinovitten dolayı eklemlerde şişlik görülebilir ya da eklem muayenesinde sinovyal kalınlaşma palpe edilebilir. Hastalar klinik olarak eklemlerde belirgin ödem başlamadan önce şiddetli artralji ile başvurabilirler. Aktif hastalık sırasında yorgunluk, kilo kaybı ve ateş gibi sistemik semptomlar ortaya çıkabilir [99].

1.2.2. Tanı

Hiçbir test sonucu patognomonik değildir. Bunun yerine tanı klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin bir kombinasyonu kullanılarak yapılır. Şüpheli RA'da potansiyel olarak yararlı laboratuvar çalışmaları arasında aşağıdakiler bulunmaktadır [100];

- Eritrosit sedimentasyon hızı
- C-reaktif protein seviyesi
- Tam kan sayımı
- Romatoid faktör analizi
- Antinükleer antikor deneyi
- Anti-siklik sitriline peptid antikorlar (anti-CCP) ve anti-mutasyona uğramış sitrülünlenmiş vimentin (anti-MCV) analizleri

RA'lı hastalarda eklem değerlendirmesi açısından görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Potansiyel olarak yararlı görüntüleme yöntemleri aşağıdakileri içerir [101];

- Radyografi (birinci seçenek): Eller, bilekler, dizler, ayaklar, dirsekler, omuzlar, kalçalar, servikal omurga ve diğer eklemler
- Manyetik rezonans görüntüleme: Başlıca servikal omurga

- Eklemlerin ultrasonografisi: Eklemlerin yanı sıra tendon kılıfları, sinovyal membranın vaskülarizasyon derecesi ve değişimi

Eklemlerde şişliğe ve ağrıya neden olan sinovitin tanısında ve inflamasyonun derecesini belirtmede alınan sinovyal sıvının genel görünüşünün değerlendirilmesi ve laboratuvar olarak (gram boyama, hücre sayısı, kültür) incelenmesi önerilmektedir [102].

1.2.2.1. Tedavi

RA'lı hastaların optimal bakımı, hem farmakolojik hem de farmakolojik olmayan tedavileri içeren entegre bir yaklaşımdan oluşur. Bu hastalık için egzersiz, diyet, masaj, danışmanlık, stres azaltma, fizik tedavi ve cerrahi gibi birçok farmakolojik olmayan tedavi mevcuttur .

Farmakolojik tedaviler, NSAİİ'ler biyolojik olmayan ve biyolojik DMARD, immünesüpresan ajanlar ve kortikosteroidler de dahil olmak üzere çeşitli ilaçlardan oluşur. Hastalığın ilerlemesini yavaşlatmakla kalmayıp aynı zamanda potansiyel olarak daha fazla remisyonu indükleyebildiği için DMARD'lar ile erken terapi tedavinin standardı haline gelmiştir [103-105].

RA'lı gebelerde normal obstetrik bakım için yapılması gerekenin ötesinde herhangi bir özel obstetrik izleme önerilmemektedir. Bununla birlikte, RA tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar fetüs üzerinde olumsuz etkilere neden olabilir ve gebelik planlanmadan birkaç ay önce durdurulması gerekebilir [106].

1.2.2.2. Romatoid Artrit ve Kapilleroskopi

Romatoid artritte tırnak dibi kapilleroskopisiyle ilgili yeterli çalışma bulunmamakla birlikte literatürdeki verilerde çelişkilidir. Redish ve ark. 31 RA hastasıyla yaptıkları bir çalışmada hastalarda kapillerlerde uzama, kıvrımlarda artış ve subpapiller pleksusta belirginleşme bulmuşlardır. Aynı zamanda bu çalışmada RA hastalarının hiçbirinde skleroderma paterni görülmemiştir [107].

Romatoid artrit hastalarında mikroanjiopati lehine bulgular saptandığında hastalığı alt gruplarına ayırmada ve/veya diğer konnektif doku hastalıkları ile overlap sendromu açısından takibinde tırnak dibi kapillarioskopisinin kullanılabileceği bildirilmiştir [108].

1.3. Ankilozan Spondilit

Ankilozan spondilit (AS), esas olarak sakroilyak eklemleri ve aksiyal iskeleti tutan, kronik, multisistemik bir romatizmal hastalıktır [109, 110]. AS, aynı zamanda reaktif artrit, psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalığı ile ilişkili spondiloartropati, Behçet hastalığı ve Whipple hastalığında içeren spondiloartropati ailesinin bir örneğidir. Spondiloartropatiler genetik olarak (insan lökosit antijeni - HLA) ve bir patoloji (entezit) ile birbirleriyle bağlantılıdır [111].

Genetik olarak güçlü bir yatkınlık mevcut olmasına rağmen AS'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir [112]. Her ne kadar AS hastalarında HLA-B27 geni arasında doğrudan bir ilişki bulunmuş olsa da hastalıktaki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır [111, 113]. Bununla birlikte HLA-B27'nin bakteriler gibi uyarıcı antijen gibi davrandığına inanılmaktadır [114, 115].

1.3.1. Belirti ve Bulgular

Ankilozan spondilit hastaları en sık bel ağrısı şikâyetiyle başvururlar. Genellikle şikâyetler 40 yaşından önce başlar ve belirtiler en az üç aydır devam etmektedir. Hastalar sabah saatlerinde ve istirahatle ağrılarının arttığını ve egzersizle azaldığını belirtir. Hastaların % 65'inde yorgunluk şikâyeti mevcuttur. Fizik muayenede periferik eklemlerde artrit bulgularına rastlanabilir. AS hastalarında ekstra-artiküler olarak üveit, kardiyovasküler, pulmoner, renal, nörolojik, gastrointestinal ve metabolik hastalık lehine de bulgular saptanabilir [116-118].

1.3.2. Tanı

Ankilozan spondilit tanısı entezit ya da artritın radyolojik olarak kanıtlanmasına ek olarak inflamatuvar bel ağrısının kombinasyonu ile birlikte konulmaktadır [119].

- Radyografi: sakroiliak eklemlerdeki ve omurgadaki inflamatuvar değişikliklerin değerlendirilmesinde ve takibinde yararlıdır. Vertebraların ön ve alt kenarlarındaki erozyonlar nedeniyle kare şeklini alması ve vücut ön yüzeyinin normal içbükey kontürünü kaybetmesi entezitin erken bulgularındandır. Aktif enteziti belgelemek için Power Doppler ultrasonografi kullanılabilir. Aynı zamanda bu yöntem sayesinde inflamatuvar aktivitedeki değişikliklerin takibi ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesi mümkün olabilmektedir [120].
- MR ve BT tarama: sakroiliak eklemlerin, omurga ve periferik eklemlerin MR veya BT ile incelenmesi standart direkt grafilerde belirgin olmayan erken sakroileit, erozyon ve entezit bulgularını ortaya çıkarabilir [121, 122].

1.3.3. Tedavi

Ankilozan spondilit hastalarında günlük egzersizler, fizik tedavi, farmakolojik tedavi ve cerrahi tedavi gibi hastalığın şiddetine göre tedavi seçenekleri mevcuttur. Farmakolojik tedavide NSAİİ, sülfasalazin, TNF- α antagonistleri ve kortikosteroidler kullanılmaktadır.

1.3.3.1. Ankilozan Spondilit ve Kapilleroskopi

Ankilozan spondilit hastalarında tırnak dibi kapilleroskopisiyle ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Wendling ve ark. 32 AS hastası ile yaptıkları çalışmada tırnak dibinde kontrol grubuna göre daha fazla ödem ve mikroanjiopati olduğundan bahsetmişlerdir [123].

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Erzurum Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesine Şubat 2016- Nisan 2016 Tarihleri arasında romatoloji polikliniğine başvurup dermatoloji polikliniğine yönlendirilen daha öncesinde romatizmal hastalık öyküsü mevcut olan 268 tane hasta değerlendirildi. Komorbid hastalık, sigara kullanımı ve vazokonstriktif ajan kullanımı dışlama kriteri olarak kabul edildi. Dışlama kriterilerine sahip olmayan 200 adet romatizmal hastalık tanısı olan hasta ve kontrol grubunu oluşturmak amacıyla 50 adet gönüllü çalışmaya dahil edildi. Çalışmamızda hastaların dosya numarası, yaşı, cinsiyeti, romatizmal hastalık tanısı not edildi. Kapilleroskopi yapılmadan önce hastalar test odasında en az 15 dakika bekletildi ve oda ısısı 20-22°C civarında tutuldu. Lokal travma olan parmaklarda işlem yapılmadı. Dominant olmayan parmağın dördüncü ve beşinci tırnak yatağı kapillerleri öncelikli olarak değerlendirildi. Kapillaroskop (FotoFinder® dermoscope, FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Almanya) çok az basınç yapılarak uygulandı. Homojen genişlemiş kapiller, dev kapiller, irregüler genişlemiş kapiller, mikrohemorajiler, fırçamsı kapiller, ödem,kıvrımlı kapiller ve avasküler alanların mevcudiyeti araştırıldı ve not edildi.

İstatiksel değerlendirme, SPSS Statistics 22.0© yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde frekans, yüzde, ortanca, standart sapma, median, minimum, maksimum değerleri kullanılmıştır. Kategorik verilerin analizinde Fisher's exact testi veya Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin analizlerinde Mann-Whitney U testi ve Student's T-test kullanılmıştır. $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

3. BULGULAR

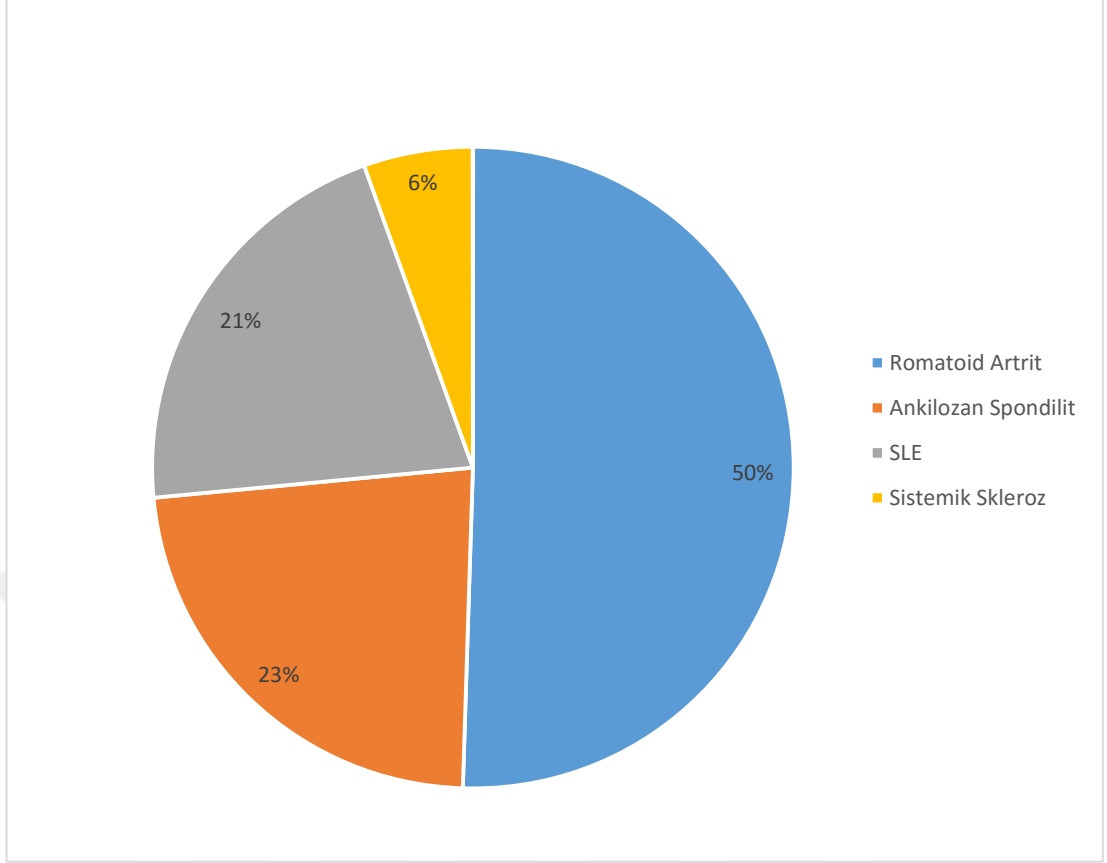
Daha öncesinden romatizmal hastalık hikâyesi olan 200 hasta ve herhangi bir hastalık hikâyesi olmayan 50 sağlıklı gönüllünün tırnak yatağı kapillaroskopik olarak değerlendirildi.

Çalışma kapsamına alınan hastalardan 56'sı (% 28) erkek, 144 (% 72) tanesi kadındı (ortalama yaş $43,01 \pm 12,6$), kontrol grubundaki gönüllülerin 26 (% 52) tanesi bayan, 24 (% 48) tanesi erkekti" (ortalama yaş $29,56 \pm 8,8$) (Tablo 4).

Tablo 4. Grupların Cinsiyet Oranları

Cinsiyet	Hasta (%)	Kontrol
Erkek	56 (% 28)	24 (% 48)
Kadın	144 (% 72)	26 (% 52)

Daha öncesinden romatizmal hastalık tanısı alıp çalışmaya dahil edilen hastaların % 50'sini romatoid artrit hastaları, % 23'ünü ankilozan spondilit hastaları, % 21'ini SLE hastaları ve % 6'sını sistemik skleroz hastaları oluşturmuştur (Grafik 1).

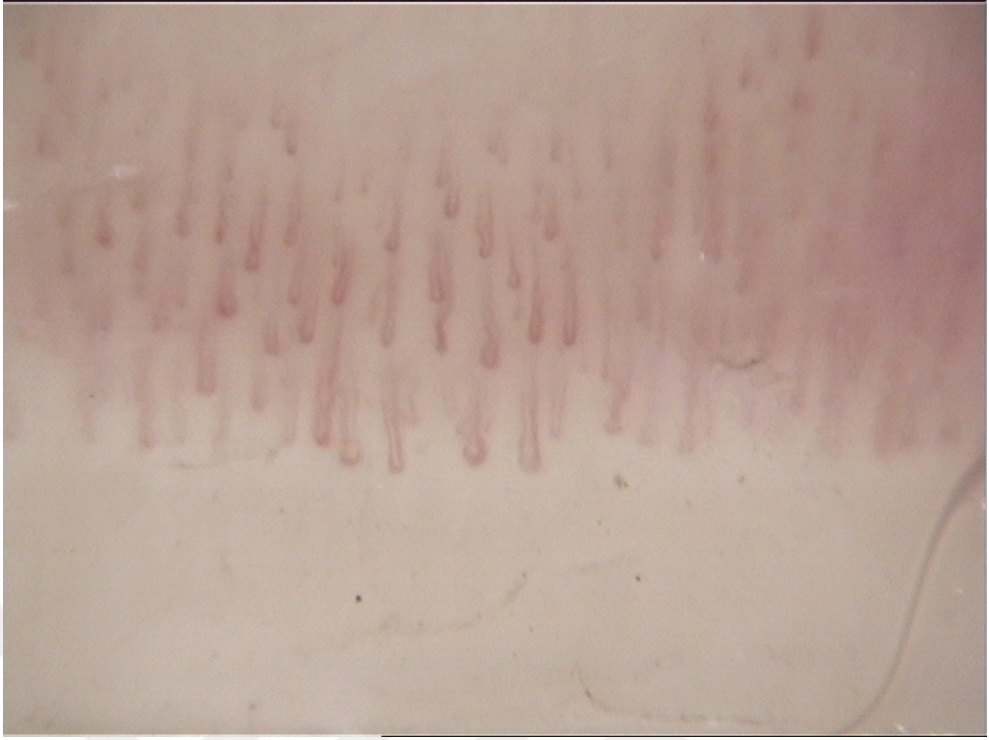


Grafik 1. Hastaların Tanılarına Göre Sınıflandırılması

Tüm hastaların tırnak yatağı ödem, kıvrımlı kapiller, uzamış kapiller, genişlemiş dev kapiller, mikrohemoraji ve avasküler alan açısından kapillaroskop ile değerlendirildi.

3.1. Normal Patern

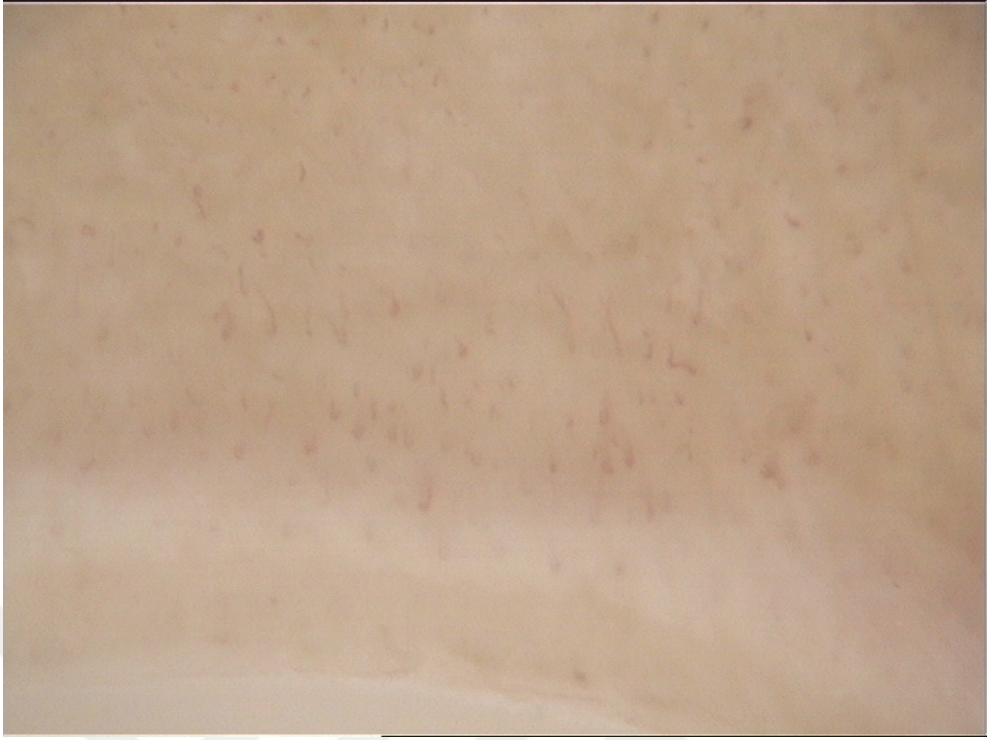
Tırnak kıvrımında kapiller kayıp (5 mm de lineer 30 kapiller) ve morfolojik değişim olmaksızın homojen kapiller dağılım olan hastalar normal olarak değerlendirildi (Şekil 3).



Şekil 3. Normal tırnak dibi kapilleri

3.2. Ödem

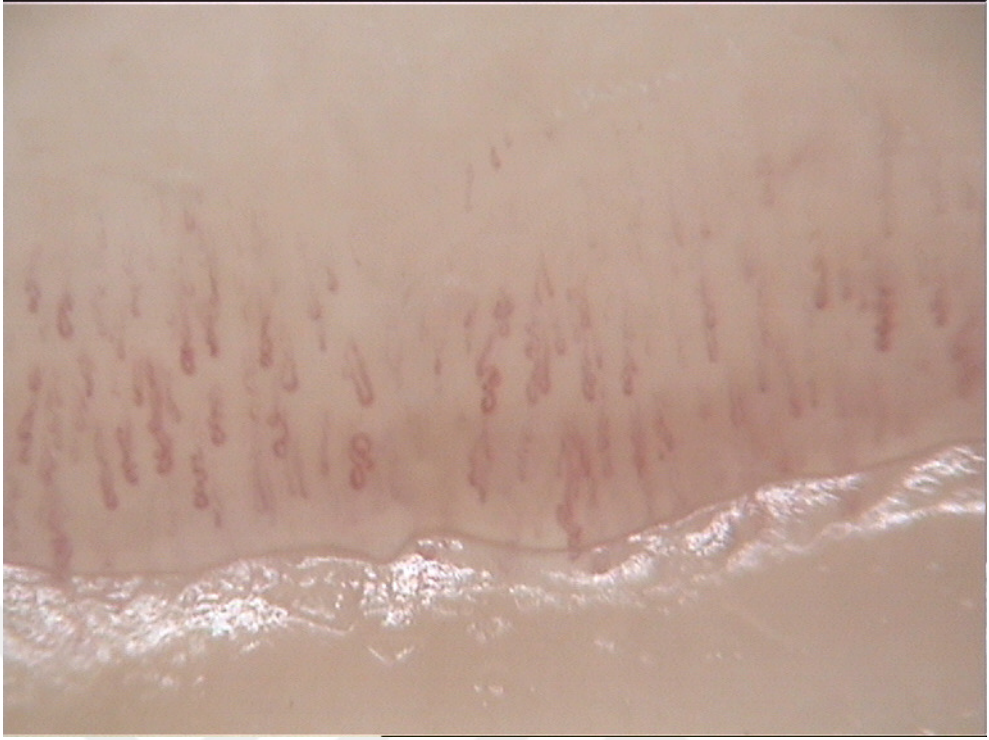
Kapilleroskopik görüntü hasarlanmış damarlardan ötürü bulanık hal almış ise veya dermal papilla ekstrasellüler matriks proteinlerinin artmış sentezine bağlı olarak boş görünüyorsa ödem olarak değerlendirildi (Şekil 4).



Şekil 4. Tırnak dibinde ödem

3.3. Kıvrımlı Kapiller

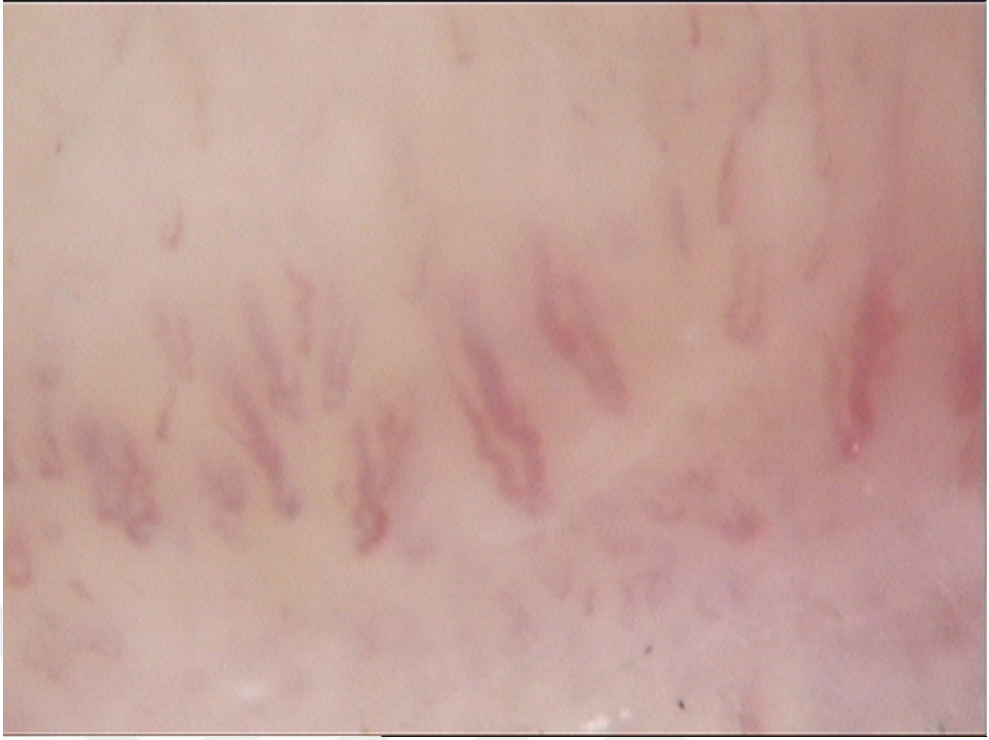
Kapiller loopların inen ve çıkan kollarında kıvrımlanmada artış görülen hastalar kıvrımlı kapiller olarak sınıflandırıldı (Şekil 5).



Şekil 5. Kıvrımlı kapiller

3.4. Genişlemiş Kapiller (Dev Kapiller)

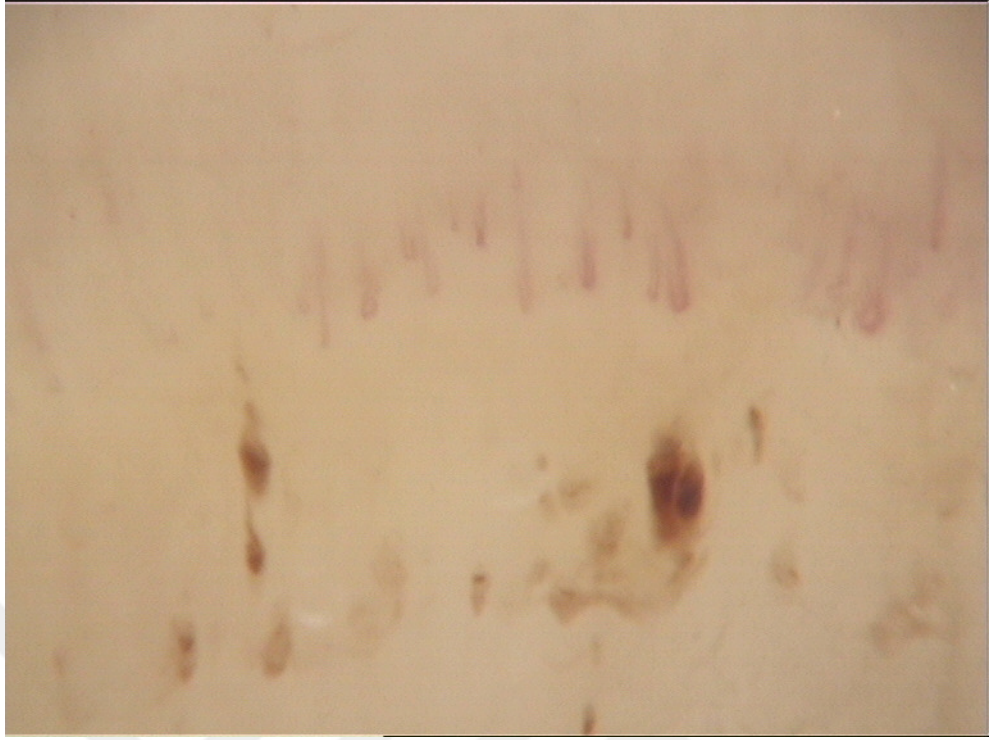
Kapillerde simetrik dev genişlemeler ($>50 \mu\text{m}$ genişleme) görülen hastalar genişlemiş kapiller olarak sınıflandırıldı (Şekil 6).



Şekil 6. Dev kapiller

3.5. Mikrohemoraji

Kapillerlerin etrafında, nokta gibi ya da lineer mikrohemorajiler bulunabilir. (Her bir parmak için ikiden fazla punktat kanama yada birleşen kanama alanları). Mikrohemorajiler damar duvarının hasarı sonrası kırmızı kan hücrelerinin ekstrasvazasyonu sonrası oluşur. Bu görüntülerin görüldüğü hastalar mikrohemoraji olarak sınıflandırıldı (Şekil 7).



Şekil 7. Mikrohemoraji

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

Anjiogenezis bulgusu için fazla kıvrımlı ve dallanmış kapiller kavis kümeleri karakteristiktir. Anjiogenezisin ana morfolojik özelliği belirgin heterojenite gösteren ince ve kalın kapillerden oluşan (ramified kapiller) büküntülü kapiller kümelerinin görüldüğü hastalar dallanmış/fırçamsı kapiller olarak sınıflandırıldı (Şekil 8).



Şekil 8. Dallanmış/fırçamsı kapiller

3.7. Kapiller Kayıp ve/veya Avasküler Alanlar

Tırnak yatağında kapillerin yaygın olarak kaybolması sonucu gelişen geniş avasküler alanların (tırnak yatağının distal sırasında 5 mm < 30 loop) görüldüğü hastalar avasküler olarak sınıflandırıldı. (Şekil 9).



Şekil 9. Avasküler alan

42 SLE hastasının yapılan kapilleraskopik değerlendirmesinde en sık görülen patolojiler sırasıyla kıvrımlı kapiller, ödem ve fırçamsı kapillerdir.

101 romatoid artrit hastasının yapılan kapilleraskopik değerlendirmesinde en sık görülen patolojiler sırasıyla ödem, kıvrımlı kapiller ve uzamış kapillerdir.

46 ankilozan spondilit hastasının yapılan kapilleroskopik değerlendirmesinde en sık görülen patolojiler sırasıyla ödem, avasküler alan ve kıvrımlı-uzamış kapillerdir.

11 sistemik skleroz hastasının yapılan kapilleroskopik değerlendirmesinde en sık görülen patolojiler sırasıyla genişlemiş dev kapiller ve fırçamsı kapillerdir (tablo 5).

Tablo 5. Tanı Gruplarının Kapillaroskopik Bulgularının Karşılaştırılması

Hastalık	Kapillaroskopi Bulgusu								Total
	Normal kapiller	Ödem varlığı	Kıvrımlı kapiller	Uzamış kapiller	Genişlemiş kapiller	Fırçamsı kapiller	Mikro-hemoraji	Avasküler alan	
SLE	9	6	11	2	3	6	3	2	42
RA	29	32	21	10	3	1	4	1	101
AS	7	21	3	3	0	1	1	10	46
SSC	0	1	0	0	6	3	0	1	11

Hasta grubunun tırnak yatağı kapilleroskopik değerlendirilmesinde herhangi bir patoloji tespit edilme, ödem, kıvrımlı kapiller, uzamış kapiller, fırçamsı kapiller ve mikrohemoraji görülme ihtimali kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Grupların Kapillaroskopik Bulgularının Karşılaştırılması

Kapilleroskopi bulgusu	Hasta Grubu (n=200)		Kontrol (n=50)		p
	Var (%)	Yok (%)	Var (%)	Yok (%)	
Normal kapiller	44 (% 22)	156 (% 78)	41 (% 82)	9 (% 18)	< 0,01
Ödem	63 (% 32)	137 (% 68)	3 (% 6)	47 (% 94)	< 0,01
Kıvrımlı kapiller	52 (% 26)	148 (% 74)	5 (% 10)	45 (% 90)	0,02
Uzamış kapiller	15 (% 7,5)	185 (% 92,5)	0 (% 0)	50 (% 100)	0,04
Genişlemiş dev kapiller	12 (% 6)	188 (% 94)	1 (% 2)	49 (% 98)	0,47
Fırçamsı kapiller	18 (% 9)	182 (% 91)	0 (% 0)	50 (% 100)	0,03
Mikrohemoraji	16 (% 8)	184 (% 92)	0 (% 0)	50 (% 100)	0,04
Avasküler alan	18 (% 9)	182 (% 91)	1 (% 2)	49 (% 98)	0,13

4. TARTIŞMA

Tırnak yatağı kapilleroskopisi, tırnak yatağının beslenmesini, kapillerin morfolojisini o alanın mikrosirkülasyonunu değerlendirmek için kullanılan ucuz, kolay ve invaziv olmayan bir tekniktir.

Birçok enstrüman tırnak yatağı kapiller morfolojilerinin değerlendirilmesinde ve tanımlanmasında kullanılmıştır. En yaygın kullanılan kapilleroskopik cihaz, kameraya bağlı optik bir mikroskop ve eksternal soğutuculu bir ışık kaynağından oluşmaktadır. 30X ve 50X lik büyütme genellikle tırnak yatağı kapiller pleksusun morfolojik yapısını değerlendirmek için yeterlidir [2-4]. Monitöre bağlı video kapilleroskoplar, 100X, 200X büyütme sağlayarak spesifik bir program yardımıyla depolama ve görüntüleme sağlayabilmektedirler [5].

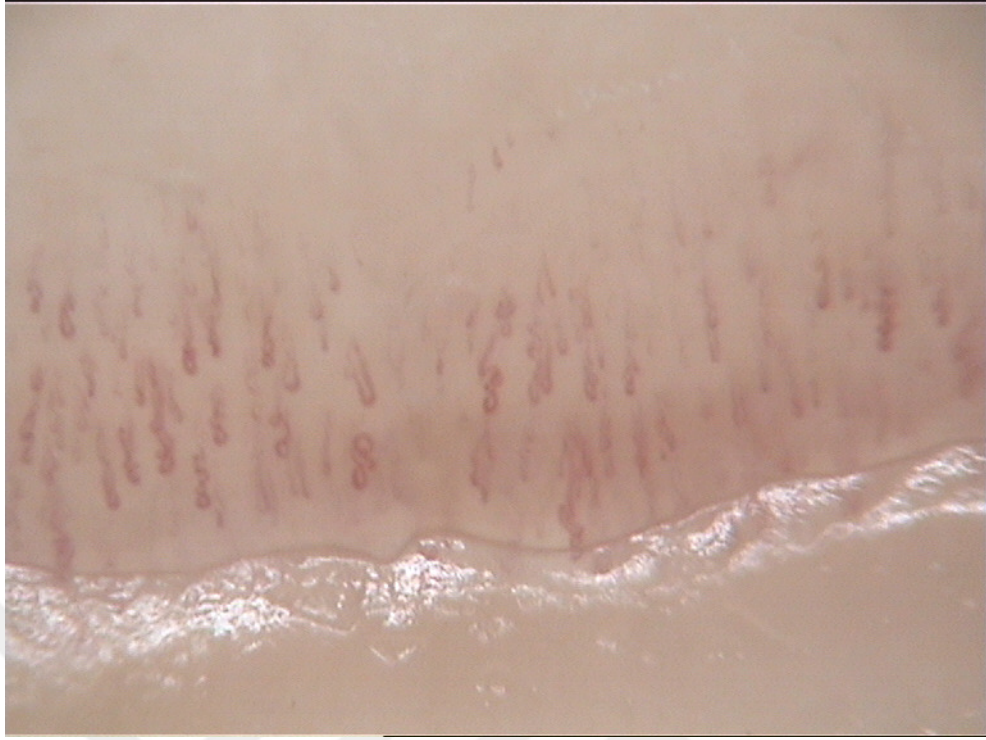
Otoimmün konnektif doku hastalıklarında tırnak yatağı vasküler pleksusun mikroskop ile invivo ortamda çalışılması 25 yıldan uzun süredir icra edilmektedir. Skleroderma, dermatomiyozit (DM) ve mikst konnektif doku hastalıkları (MKDH) gibi bir çok konnektif doku hastalıklarında (KDH) sıklıkla karakteristik kapiller anormallikler görülmektedir. Romatolojik hastalıklar içerisinde en önemli spesifik kapilleroskopik patern Sistemik Skleroz (SSc) paternidir.

SSc'un başlangıç aşaması olan vaskülopatiyi tetikleyen etkenler net olarak bilinmemesine rağmen epitoplari endotel hücre yüzey moleküllerine benzeyen CMV, anti-endotel hücre antikorları ya da serbest oksijen radikallerinin endotel hücre hasarına neden olduğu ve buna bağlı olarak endotel hücrelerinde apoptoz geliştiği düşünülmektedir [32, 33]. Endotel öncül hücrelerinin sayısının az olması ya da fonksiyonun bozuk olması da vaskülogenez bozukluğunun nedeni olarak düşünülmektedir [34]. Mikrovasküler hasar hastaların tamamına yakınında kapilleroskopik inceleme ile gösterilebilir. Mikrodolaşım, SSc'de patolojik sürecin ana merkezidir [1]. SSc'da en sık değişiklikler genişlemiş kapillerler [10], kanama [11] ve avasküler alanlardır. Kıvrımlı, uzamış ve dilate kapillar DM, MKDH ve SLE'de de [12-14] bulunabilir.

Bizim çalışmamızda da 11 sistemik skleroz hastasının tırnak yatağı kapilleroskopik olarak incelenmiş olup hastaların 6 tanesinde genişlemiş kapiller, 3 tanesinde fırçası kapiller görülmüştür. Hastaların 1 tanesinde ödem ve 2 tanesinde de avasküler alan görülmüştür. Literatürle uyumsuz olarak mikrohemoraji hastaların hiçbirinde tespit edilememiştir.

Bizim SSc hastalarımızda literatürle uyumlu olarak genişlemiş kapiller en sık bulgu olarak kaydedildi. SSc hastalarımızın hiç birinde normal kapiller yatak olmadığı gözlemlendi.

SSc'de görülen genişlemiş, dev kapillerler, kanama alanları ve avasküler alanlar SLE'de çok daha nadir görülür [6, 12, 17, 91]. Bazı araştırmacılara göre, çoğunlukla kapilleroskopik bulgular nonspesifiktir [92]. SLE hastalarında en sık tariflenen spesifik tırnak dibi değişiklikleri kapillerlerin dolambaçlı ya da kıvrımlı hale gelmesi, boyunun ya da çapının artması, loopların kıvrımlarının artması ile looplarının düzensiz şekle dönüşmesi ve subpapiller pleksusun belirgin hale gelmesi olarak tanımlanmıştır [91, 93, 94]. Çalışmaların bir bölümünde SLE'ye özgü bu değişiklikler SLE tipi kapilleroskopik desen (SLE paterni) olarak adlandırılmıştır [6, 93, 94]. SLE paterni temelde kılcal kıvrımlılığın artmasıyla oluşur [95].



Şekil 10. SLE’de kıvrımlı kapiller ve subpapiller pleksusta belirginleşme

Çalışmamızda da 42 SLE hastasının yapılan kapilleroskopik değerlendirmesinde en sık görülen patolojiler sırasıyla kıvrımlı kapiller (n=11), ödem (n=6) ve fırçamsı kapillerdir (n=6). Hastaların 33 tanesinde patoloji tespit edilmiş olup SLE hastalarının tırnak yatağı kapillerinde sırasıyla kıvrımlı kapiller (n=11), ödem (n=6), fırçamsı kapiller (n=6), genişlemiş kapiller (n=3), mikrohemoraji (n=3), uzamış kapiller (n=2), avasküler alanlar (n=2) olmak üzere her türlü patoloji görülebilmektedir. Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak en sık kıvrımlı ve fırçamsı kapiller tespit edilmiştir.

Romatizma veya romatizmal hastalık eklemleri ve / veya bağ dokusunu etkileyerek ağrıya neden olan 200 den fazla farklı kronik hastalık için kullanılan bir terimdir. Romatizmal hastalıklarda hastalığın başlangıcı genelde eklemlerde olmasına ve şikayetlerinde en sık eklem ağrısı olmasına rağmen birçok hastalıkta multisistemik tutulum görülmektedir.

Romatoid Artrit romatizmal hastalıkların içerisinde en sık görülenidir. Günümüzde hala sebebi bulunamamış olan RA’da herhangi bir patognomonik tanı

yönteminin olmaması, tanının laboratuvar, klinik ve görüntüleme yöntemlerinin kombinasyonu ile konulabilmesi nedeniyle ek tanı yöntemlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Romatolojik hastalıklarda kapilleroskopinin kullanımı 1980 yılında Maricq ve ark. tarafından SSc hastalarında skleroderma paternini dev kapiller, avasküler alanlar ve mikrohemoraji olarak tanımlamasıyla başlamıştır. Daha sonraki çalışmalarda DM ve MKDH'da da mevcut değişikliklerin görülmesinden sonra skleroderma benzeri patern tanımı kullanılmaya başlanmıştır.

Tanıya yardımcı olup olamayacağı yönünde romatoid artrit hastalarında yapılan tırnak dibi kapilleroskopisiyle ilgili yeterli çalışma bulunmamakla birlikte literatürdeki verilerde çelişkilidir. Redish ve ark. 31 RA hastasıyla yaptıkları bir çalışmada hastalarda kapillarlarda uzama, kıvrımlarda artış ve subpapiller pleksusta belirginleşme bulmuşlardır. Aynı zamanda bu çalışmada RA hastalarının hiçbirinde skleroderma paterni görülmemiştir (2706819).

Lambova ve ark. 62 RA hastasıyla yaptıkları bir çalışmada ise 9 hastada (% 14,5) skleroderma benzeri patern tespit ettiklerini raporlamışlardır. Aynı zamanda en sık patolojik değişikliğin kapillerde genişleme ve uzama olduğunu belirtmişlerdir [124].

Bizim çalışmamıza ise 101 RA tanılı hasta dahil edilmiş olup 72 (%71,3) hastada tırnak yatağı kapillerinde patolojik görüntüler tespit edilmiştir. En sık görülen patolojiler sırasıyla ödem (n=32, %31,7), kıvrımlı kapiller (n=21, %20,8) ve uzamış kapillerdir (n=10, %9,9). Ayrıca 9 (% 8,9) tane hastamızda ise sistemik skleroz tanısı olmamasına rağmen sistemik skleroz benzeri patern tespit edilmiştir.

Ankilozan spondilit (AS), multisistemik bir romatizmal hastalık olup esas olarak sakroilyak eklemleri ve omurgaları tutan, kronik, multisistemik bir romatizmal hastalıktır [109, 110]. AS spondiloartropati ailesinin bir örneğidir. Spondiloartropati ailesini oluşturan hastalıklar genetik olarak (insan lökosit antijeni - HLA) ve bir patoloji (entezit) ile birbirleriyle bağlantılıdır [111]. Ankilozan spondilit tanısı için

spesifik bir tanı yöntemi bulunmamakla birlikte tanı entezit ya da artritin radyolojik olarak kanıtlanmasına ek olarak inflamatuvar bel ağrısının kombinasyonu ile birlikte konulmaktadır [119].

Ankilozan spondilit hastalarında tırnak dibi kapilleroskopisiyle ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Wendling ve ark. 32 AS hastası ile yaptıkları çalışmada tırnak dibinde kontrol grubuna göre daha fazla ödem, dev kapiller, fırçamsı ve kıvrımlı kapillerin olduğundan bahsetmişlerdir [123].

Bizim çalışmamıza da 46 ankilozan spondilit hastası dahil edilmiş olup 39 (% 84,8) hastanın tırnak yatağı kapillerinde patoloji tespit edilmiştir. En sık tespit edilen patolojiler sırasıyla ödem (n= 21, % 45,6), avasküler alan (n=10, %21,7), kıvrımlı kapiller (n=3, % 6,5) ve uzamış kapillerdir (n=3, % 6,5). Aynı zamanda AS hastalarımızın 12 (%26,1) tanesinde skeleroderma benzeri patern tespit edilmiştir.

Yaptığımız literatür taramasında daha öncesinden tüm romatizmal hastalıkların kontrol grubuyla tırnak dibi kapilleroskopik görüntüleri açısından karşılaştırılan herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamız sonucunda 200 adet romatizmal hastalık tanısı olan hasta incelenmiş olup 156 hastada (% 78) patoloji tespit edilmiştir, bu oran kontrol grubunda % 9 olarak tespit edilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında romatizmal hastalıklarda tırnak dibi kapilleroskopik incelemesinde patoloji tespit edilme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p < 0.01). Aynı zamanda tırnak dibi kapilleroskopik incelenmesinde ödem varlığı (% 32 ye % 6), kıvrımlı kapiller (% 26 ya % 10), uzamış kapiller (% 7,5 e % 0), fırçamsı kapiller (% 9 a % 0) ve mikrohemoraji (% 8 e % 0) varlığı kontrol grubuna göre romatizmal hastalık tanılı hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p< 0.05).

5. SONUÇ

Çalışma kapsamına alınan hastalardan 56'sı erkek, 144 tanesi kadındı, kontrol grubundaki gönüllülerin 26 tanesi bayan, 24 tanesi erkekti. Daha öncesinden romatizmal hastalık tanısı alıp çalışmaya dahil edilen hastaların % 50'sini romatoid artrit hastaları, % 23'ünü ankilozan spondilit hastaları, % 21'ini SLE hastaları ve % 6'sını sistemik skleroz hastaları oluşturmuştur. Tüm hastaların tırnak yatağı ödem, kıvrımlı kapiller, uzamış kapiller, genişlemiş dev kapiller, mikrohemoraji ve avasküler alan açısından kapilleroskop ile değerlendirildi.

Hasta grubunun tırnak yatağı kapilleroskopik değerlendirilmesinde herhangi bir patoloji tespit edilme, ödem, kıvrımlı kapiller, uzamış kapiller, fırçamsı kapiller ve mikrohemoraji görülme ihtimali kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek çıkmıştır.

Tırnak dibi kapilleroskopik incelemesinin 1980 li yıllarda sistemik skleroz tanısında ve takibindeki öneminin vurgulanmasından sonra romatizmal hastalıklarda kapilleroskopinin önemi üzerine birçok çalışmalar yapılmıştır. Yapılan çalışmalar birçok romatizmal hastalık çeşidinde sağlıklı bireylere oranla daha çok patoloji tespit etmiştir. Bu bulguların hali hazırda sistemik skleroz hastalarındaki tırnak dibi kapilleroskopik patolojileri kadar tanı ve takipteki önemi bulunamamıştır.

Bizim yaptığımız çalışmada da romatizmal hastalık tanısı olan hastalarda yapılan tırnak dibi kapilleroskopik incelemesinde sağlıklı bireylere oranla daha fazla patoloji mevcut olduğu tespit edilmiştir. Bu bulguların tanı ve takipteki önemini anlayabilmek için daha detaylı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Lambova, S.N. and U. Muller-Ladner, *Capillaroscopic pattern in systemic sclerosis - an association with dynamics of processes of angio- and vasculogenesis*. *Microvasc Res*, 2010. **80**(3): p. 534-9.
2. Silver, R.M. and H.R. Maricq, *Childhood dermatomyositis: serial microvascular studies*. *Pediatrics*, 1989. **83**(2): p. 278-83.
3. Maricq HR, Harper FE, Khan MM et al. *Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subset in Raynaud's phenomenon and early connective tissue disease*. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1:195–205.
4. Gerbracht DD, Steen VD, Ziegler GL et al. *Evolution of primary Raynaud's phenomenon to connective tissue disease*. *Arthritis Rheum* 1985; 28:87–92.
5. Cutolo, M., W. Grassi, and M. Matucci Cerinic, *Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(11): p. 3023-30.
6. Bergman, R., et al., *The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument*. *Arch Dermatol*, 2003. **139**(8): p. 1027-30.
7. Sontheimer, R.D., *A portable digital microphotography unit for rapid documentation of periungual nailfold capillary changes in autoimmune connective tissue diseases*. *J Rheumatol*, 2004. **31**(3): p. 539-44.
8. Bauersachs, R.M. and F. Lossner, *The poor man's capillary microscope. A novel technique for the assessment of capillary morphology*. *Ann Rheum Dis*, 1997. **56**(7): p. 435-7.
9. Micali, G. and F. Lacarrubba, *Possible applications of videodermoscopy beyond pigmented lesions*. *Int J Dermatol*, 2003. **42**(6): p. 430-3.
10. Grassi, W., et al., *Microvascular involvement in systemic sclerosis: capillaroscopic findings*. *Semin Arthritis Rheum*, 2001. **30**(6): p. 397-402.
11. Sulli A, Burroni A, Tuccio M et al. *La videocapillaroscopia periungueale nella sclerosi sistemica: parametri diagnostici e di followup della malattia e correlazione con il tipo di impegno cutaneo e con gli autoanticorpi specifici*. *Reumatismo* 2004; 56:34–45.

12. Nagy, Z. and L. Czirjak, *Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004. **18**(1): p. 62-8.
13. Hoffman, R.W. and E.L. Greidinger, *Mixed connective tissue disease*. Curr Opin Rheumatol, 2000. **12**(5): p. 386-90.
14. Keberle, M., et al., *Assessment of microvascular changes in Raynaud's phenomenon and connective tissue disease using colour doppler ultrasound*. Rheumatology (Oxford), 2000. **39**(11): p. 1206-13.
15. Anders, H.J., T. Sigl, and M. Schattenkirchner, *Differentiation between primary and secondary Raynaud's phenomenon: a prospective study comparing nailfold capillaroscopy using an ophthalmoscope or stereomicroscope*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**(4): p. 407-9.
16. Wigley, F.M., *Clinical practice. Raynaud's Phenomenon*. N Engl J Med, 2002. **347**(13): p. 1001-8.
17. Maricq, H.R., et al., *Microvascular abnormalities as possible predictors of disease subsets in Raynaud phenomenon and early connective tissue disease*. Clin Exp Rheumatol, 1983. **1**(3): p. 195-205.
18. Gerbracht, D.D., et al., *Evolution of primary Raynaud's phenomenon (Raynaud's disease) to connective tissue disease*. Arthritis Rheum, 1985. **28**(1): p. 87-92.
19. Cutolo, M., et al., *Capillaroscopy*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008. **22**(6): p. 1093-108.
20. Cutolo, M., et al., *Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis*. J Rheumatol, 2000. **27**(1): p. 155-60.
21. Bhattacharyya, S., J. Wei, and J. Varga, *Understanding fibrosis in systemic sclerosis: shifting paradigms, emerging opportunities*. Nat Rev Rheumatol, 2011. **8**(1): p. 42-54.
22. Liakouli, V., et al., *Angiogenic cytokines and growth factors in systemic sclerosis*. Autoimmun Rev, 2011. **10**(10): p. 590-4.
23. Smith, V., et al., *Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study*. Ann Rheum Dis, 2012. **71**(10): p. 1636-9.

24. ed., K.M.I.B.K., *İç Hastalıkları 2. Cilt. 1. Baskı İstanbul: Nobel Matbaacılık* **2007; 2849-57.**
25. Ranque, B. and L. Mouthon, *Geoepidemiology of systemic sclerosis*. *Autoimmun Rev*, 2010. **9**(5): p. A311-8.
26. Nikpour, M., et al., *Epidemiology of systemic sclerosis*. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2010. **24**(6): p. 857-69.
27. Varga, J. and D. Abraham, *Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder*. *J Clin Invest*, 2007. **117**(3): p. 557-67.
28. Wigley, F.M., *Vascular disease in scleroderma*. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2009. **36**(2-3): p. 150-75.
29. Kettaneh, A., et al., *Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies*. *J Rheumatol*, 2007. **34**(1): p. 97-103.
30. Feghali-Bostwick, C., T.A. Medsger, Jr., and T.M. Wright, *Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(7): p. 1956-63.
31. Arnett, F.C., et al., *Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts*. *Arthritis Rheum*, 2001. **44**(6): p. 1359-62.
32. Sgonc, R., et al., *Endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis is induced by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity via CD95*. *Arthritis Rheum*, 2000. **43**(11): p. 2550-62.
33. Gabrielli, A., et al., *Oxidative stress and the pathogenesis of scleroderma: the Murrell's hypothesis revisited*. *Semin Immunopathol*, 2008. **30**(3): p. 329-37.
34. Rabquer, B.J. and A.E. Koch, *Angiogenesis and vasculopathy in systemic sclerosis: evolving concepts*. *Curr Rheumatol Rep*, 2012. **14**(1): p. 56-63.
35. Saketkoo, L.A. and O. Distler, *Is there evidence for vasculitis in systemic sclerosis?* *Curr Rheumatol Rep*, 2012. **14**(6): p. 516-25.
36. Gabrielli, A., E.V. Avvedimento, and T. Krieg, *Scleroderma*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(19): p. 1989-2003.

37. Krieg, T. and K. Takehara, *Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48 Suppl 3**: p. iii14-8.
38. Daoussis, D., et al., *Treatment of systemic sclerosis-associated calcinosis: a case report of rituximab-induced regression of CREST-related calcinosis and review of the literature*. Semin Arthritis Rheum, 2012. **41**(6): p. 822-9.
39. *Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee*. Arthritis Rheum, 1980. **23**(5): p. 581-90.
40. Steen, V.D. and T.A. Medsger, Jr., *Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(12): p. 2828-35.
41. Domsic, R.T., et al., *Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(1): p. 104-9.
42. Ueda-Hayakawa, I., et al., *Circulating gamma/delta T cells in systemic sclerosis exhibit activated phenotype and enhance gene expression of proalpha2(I) collagen of fibroblasts*. J Dermatol Sci, 2013. **69**(1): p. 54-60.
43. Gyger, G. and M. Baron, *Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management*. Curr Rheumatol Rep, 2012. **14**(1): p. 22-9.
44. Savarino, E., et al., *Gastrointestinal motility disorder assessment in systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2013. **52**(6): p. 1095-100.
45. Ingraham, K.M., et al., *Gastric antral vascular ectasia in systemic sclerosis: demographics and disease predictors*. J Rheumatol, 2010. **37**(3): p. 603-7.
46. Steen, V.D. and T.A. Medsger, *Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(7): p. 940-4.
47. McMahan, Z.H. and L.K. Hummers, *Systemic sclerosis--challenges for clinical practice*. Nat Rev Rheumatol, 2013. **9**(2): p. 90-100.
48. De Santis, M., et al., *Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis*. Respir Res, 2005. **6**: p. 96.

49. Bouros, D., et al., *Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(12): p. 1581-6.
50. Travis, W.D., et al., *Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. **177**(12): p. 1338-47.
51. Kahan, A., G. Coghlan, and V. McLaughlin, *Cardiac complications of systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48 Suppl 3**: p. iii45-8.
52. Maione, S., et al., *Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study*. Semin Arthritis Rheum, 2005. **34**(5): p. 721-7.
53. Almeida, I., et al., *Systemic sclerosis refractory disease: from the skin to the heart*. Autoimmun Rev, 2011. **10**(11): p. 693-701.
54. Denton, C.P., et al., *Renal complications and scleroderma renal crisis*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48 Suppl 3**: p. iii32-5.
55. Phan, T.G., et al., *Anti-RNA polymerase III antibodies in the diagnosis of scleroderma renal crisis sine scleroderma*. J Rheumatol, 1999. **26**(11): p. 2489-92.
56. Clements, P.J., et al., *Arthritis in systemic sclerosis: systematic review of the literature and suggestions for the performance of future clinical trials in systemic sclerosis arthritis*. Semin Arthritis Rheum, 2012. **41**(6): p. 801-14.
57. Medsger, T.A., Jr., *Progressive systemic sclerosis*. Clin Rheum Dis, 1983. **9**(3): p. 655-70.
58. Lonzetti, L.S., et al., *Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(3): p. 735-6.
59. LeRoy, E.C. and T.A. Medsger, Jr., *Criteria for the classification of early systemic sclerosis*. J Rheumatol, 2001. **28**(7): p. 1573-6.
60. Walker, U.A., 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): p. 754-63.

61. LeRoy, E.C., et al., *Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis*. J Rheumatol, 1988. **15**(2): p. 202-5.
62. Avouac, J., et al., *Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(3): p. 476-81.
63. Tashkin, D.P., et al., *Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease*. N Engl J Med, 2006. **354**(25): p. 2655-66.
64. Hoyles, R.K., et al., *A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(12): p. 3962-70.
65. Kowal-Bielecka, O., et al., *EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR)*. Ann Rheum Dis, 2009. **68**(5): p. 620-8.
66. Farge, D., et al., *Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry*. Ann Rheum Dis, 2004. **63**(8): p. 974-81.
67. Joglekar, A., et al., *Bosentan in pulmonary arterial hypertension secondary to scleroderma*. J Rheumatol, 2006. **33**(1): p. 61-8.
68. Ahmadi-Simab, K., P. Lamprecht, and W.L. Gross, *Successful therapy of bosentan-refractory pulmonary arterial hypertension (PAH) with inhalative iloprost*. Clin Exp Rheumatol, 2005. **23**(3): p. 402-3.
69. Barst, R.J., et al., *Treatment of pulmonary arterial hypertension with the selective endothelin-A receptor antagonist sitaxsentan*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(10): p. 2049-56.
70. Oudiz, R.J., et al., *Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(21): p. 1971-81.
71. Olschewski, H., et al., *Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 2002. **347**(5): p. 322-9.

72. Galie, N., et al., *Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension*. N Engl J Med, 2005. **353**(20): p. 2148-57.
73. Badesch, D.B., 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): p. 425-34.
74. Simonneau, G., et al., *Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(6): p. 800-4.
75. Steen, V.D., et al., *Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors*. Ann Intern Med, 1990. **113**(5): p. 352-7.
76. Thompson, A.E., et al., *Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(8): p. 1841-7.
77. Pope, J.E., *The diagnosis and treatment of Raynaud's phenomenon: a practical approach*. Drugs, 2007. **67**(4): p. 517-25.
78. Matucci-Cerinic, M., et al., *Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial*. Ann Rheum Dis, 2011. **70**(1): p. 32-8.
79. Nacci, F., et al., *Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study*. Ann Rheum Dis, 2007. **66**(7): p. 977-9.
80. Allanore, Y., et al., *Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab*. Ann Rheum Dis, 2006. **65**(6): p. 834-5.
81. Smith, V., et al., *Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(1): p. 193-7.
82. Dubois, E.L. and D.L. Tuffanelli, *Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. Computer Analysis of 520 Cases*. JAMA, 1964. **190**: p. 104-11.

83. Harvey, A.M., et al., *Systemic lupus erythematosus: review of the literature and clinical analysis of 138 cases*. *Medicine (Baltimore)*, 1954. **33**(4): p. 291-437.
84. Livingston, B., A. Bonner, and J. Pope, *Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis*. *Lupus*, 2011. **20**(13): p. 1345-55.
85. Edworthy SM. *Clinical Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus*. Harris ED, et al, eds. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2005. 1201-24.
86. Petri, M., et al., *Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 2012. **64**(8): p. 2677-86.
87. Ricciari, V., et al., *Nailfold capillaroscopy changes in systemic lupus erythematosus: correlations with disease activity and autoantibody profile*. *Lupus*, 2005. **14**(7): p. 521-5.
88. Ingegnoli, F., et al., *Evaluation of nailfold videocapillaroscopic abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus*. *J Clin Rheumatol*, 2005. **11**(6): p. 295-8.
89. Caspary, L., et al., *Alterations of the nailfold capillary morphology associated with Raynaud phenomenon in patients with systemic lupus erythematosus*. *J Rheumatol*, 1991. **18**(4): p. 559-66.
90. Cantatore, F.P., et al., *[Morphologic study of the microcirculation in connective tissue diseases]*. *Ann Ital Med Int*, 2000. **15**(4): p. 273-81.
91. Kabasakal, Y., et al., *Quantitative nailfold capillaroscopy findings in a population with connective tissue disease and in normal healthy controls*. *Ann Rheum Dis*, 1996. **55**(8): p. 507-12.
92. Lefford, F. and J.C. Edwards, *Nailfold capillary microscopy in connective tissue disease: a quantitative morphological analysis*. *Ann Rheum Dis*, 1986. **45**(9): p. 741-9.
93. Redisch, W., et al., *Capillaroscopic observations in rheumatic diseases*. *Ann Rheum Dis*, 1970. **29**(3): p. 244-53.

94. Granier, F., et al., *Nailfold capillary microscopy in mixed connective tissue disease. Comparison with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus*. *Arthritis Rheum*, 1986. **29**(2): p. 189-95.
95. Capobianco, K.G., et al., *Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjogren's syndrome: clinical and serological correlations*. *Clin Exp Rheumatol*, 2005. **23**(6): p. 789-94.
96. Kuryliszyn-Moskal, A., et al., *Vascular endothelial growth factor in systemic lupus erythematosus: relationship to disease activity, systemic organ manifestation, and nailfold capillaroscopic abnormalities*. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2007. **55**(3): p. 179-85.
97. Bang, S.Y., et al., *Smoking increases rheumatoid arthritis susceptibility in individuals carrying the HLA-DRB1 shared epitope, regardless of rheumatoid factor or anti-cyclic citrullinated peptide antibody status*. *Arthritis Rheum*, 2010. **62**(2): p. 369-77.
98. Wilder, R.L. and L.J. Crofford, *Do infectious agents cause rheumatoid arthritis?* *Clin Orthop Relat Res*, 1991(265): p. 36-41.
99. Wasserman, A.M., *Diagnosis and management of rheumatoid arthritis*. *Am Fam Physician*, 2011. **84**(11): p. 1245-52.
100. Varache, S., et al., *Is routine viral screening useful in patients with recent-onset polyarthritis of a duration of at least 6 weeks? Results from a nationwide longitudinal prospective cohort study*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2011. **63**(11): p. 1565-70.
101. van der Heijde, D.M., *Radiographic imaging: the 'gold standard' for assessment of disease progression in rheumatoid arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2000. **39 Suppl 1**: p. 9-16.
102. Anderson, J., et al., *Rheumatoid arthritis disease activity measures: American College of Rheumatology recommendations for use in clinical practice*. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2012. **64**(5): p. 640-7.
103. Verstappen, S.M., et al., *A good response to early DMARD treatment of patients with rheumatoid arthritis in the first year predicts remission during follow up*. *Ann Rheum Dis*, 2005. **64**(1): p. 38-43.

104. Aletaha, D., et al., *Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients*. *Arthritis Rheum*, 2007. **56**(10): p. 3226-35.
105. Verschueren, P., G. Esselens, and R. Westhovens, *Predictors of remission, normalized physical function, and changes in the working situation during follow-up of patients with early rheumatoid arthritis: an observational study*. *Scand J Rheumatol*, 2009. **38**(3): p. 166-72.
106. Branch, D.W., *Pregnancy in patients with rheumatic diseases: obstetric management and monitoring*. *Lupus*, 2004. **13**(9): p. 696-8.
107. Grassi, W., et al., *Microvascular dynamics at the nailfold in rheumatoid arthritis*. *Clin Exp Rheumatol*, 1989. **7**(1): p. 47-53.
108. Rozboril, M.B., et al., *Capillary microscopy in eosinophilic fasciitis. A comparison with systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 1983. **26**(5): p. 617-22.
109. Cawley, M.I., et al., *Destructive lesions of vertebral bodies in ankylosing spondylitis*. *Ann Rheum Dis*, 1972. **31**(5): p. 345-58.
110. Hanson, J.A. and S. Mirza, *Predisposition for spinal fracture in ankylosing spondylitis*. *AJR Am J Roentgenol*, 2000. **174**(1): p. 150.
111. Schlosstein, L., et al., *High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis*. *N Engl J Med*, 1973. **288**(14): p. 704-6.
112. van der Linden, S. and D. van der Heijde, *Clinical aspects, outcome assessment, and management of ankylosing spondylitis and postenteric reactive arthritis*. *Curr Opin Rheumatol*, 2000. **12**(4): p. 263-8.
113. Brewerton, D.A., et al., *Ankylosing spondylitis and HL-A 27*. *Lancet*, 1973. **1**(7809): p. 904-7.
114. Caffrey, M.F. and D.C. James, *Human lymphocyte antigen association in ankylosing spondylitis*. *Nature*, 1973. **242**(5393): p. 121.
115. Alvarez, I. and J.A. Lopez de Castro, *HLA-B27 and immunogenetics of spondyloarthropathies*. *Curr Opin Rheumatol*, 2000. **12**(4): p. 248-53.
116. Passalent, L.A., et al., *Exercise in ankylosing spondylitis: discrepancies between recommendations and reality*. *J Rheumatol*, 2010. **37**(4): p. 835-41.

117. Jones, S.D., et al., *Fatigue in ankylosing spondylitis: its prevalence and relationship to disease activity, sleep, and other factors*. J Rheumatol, 1996. **23**(3): p. 487-90.
118. Mengshoel, A.M. and O. Forre, *Pain and fatigue in patients with rheumatic disorders*. Clin Rheumatol, 1993. **12**(4): p. 515-21.
119. van der Heijde, D. and A. Spoorenberg, *Plain radiographs as an outcome measure in ankylosing spondylitis*. J Rheumatol, 1999. **26**(4): p. 985-7.
120. Naredo, E., et al., *Power Doppler ultrasonography assessment of entheses in spondyloarthropathies: response to therapy of enthesal abnormalities*. J Rheumatol, 2010. **37**(10): p. 2110-7.
121. Vinson, E.N. and N.M. Major, *MR imaging of ankylosing spondylitis*. Semin Musculoskelet Radiol, 2003. **7**(2): p. 103-13.
122. Geijer, M., G.G. Gothlin, and J.H. Gothlin, *The clinical utility of computed tomography compared to conventional radiography in diagnosing sacroiliitis. A retrospective study on 910 patients and literature review*. J Rheumatol, 2007. **34**(7): p. 1561-5.
123. Wendling, D. and J.C. Risold, *[Nailfold capillaroscopy and ankylosing spondylarthritis: incidence of anomalies, but absence of diagnostic and prognostic value]*. Rev Med Interne, 1994. **15**(7): p. 448-51.
124. Lambova, S. and U. Muller-Ladner, *Capillaroscopic pattern in paraneoplastic Raynaud's phenomenon*. Rheumatol Int, 2013. **33**(6): p. 1597-9.