



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BAĞ DOKUSU HASTALIKLARINDA TIRNAK KIVRIMI
KAPİLLER YAPISININ DERMATOSKOP İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat DOĞDU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hilmi Cevdet ALTINYAZAR

Konya-2015

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**BAĞ DOKUSU HASTALIKLARINDA TIRNAK KIVRIMI
KAPİLLER YAPISININ DERMATOSKOP İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Murat DOĞDU

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Hilmi Cevdet ALTINYAZAR

Konya-2015

UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Murat DOĞDU

Uzmanlık Dalı : Deri ve Zührevi Hastalıkları

Tez Danışmanı : Prof. Dr. H. Cevdet Altınazar

Tezin Adı : Bağ Dokusu Hastalıklarında Tırnak Kıvrımı Kapiller Yapısının Dermatoskop ile Değerlendirilmesi

Araştırma Görevlisi Dr. Murat DOĞDU... hazırlamış olduğu tezini 15.09.2015 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ:


TEZ BAŞARILI

TEZ BAŞARISIZ ()


Jüri

Prof. Dr. H. Cevdet
Altınazar


Jüri

Prof. Dr. H. Cevdet
Altınazar


Jüri

Yrd. Doç. Dr.
Özlem Bilgin


TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince ilgi ve desteğini benden esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, tecrübeleriyle beni yönlendiren, eğitimimin her aşamasında hoşgörölü olan, tezimin hazırlanma sürecinde danışmanlığımı yürüten, benimle birlikte emek ve zaman harcayan, katkılarıyla çalışmama yön veren, örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Hilmi Cevdet ALTINYAZAR'a,

Klinik bilgi ve yaklaşımlarından yararlanma fırsatı bulduğum, tecrübeleriyle beni yönlendiren ve desteklerini benden esirgemeyen değerli hocalarım Yrd. Doç. Dr. Özlem BİLGİÇ'e ve Yrd. Doç. Dr. Fatma TUNÇEZ AKYÜREK'e,

Vaktimin büyük çoğunluğunu birlikte geçirdiğim ve beraber çalışmaktan dolayı mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma ve klinik personelimize,

Hayatımın her aşamasında desteklerini esirgemeyen, sabır ve sonsuz sevgileriyle bana her türlü konuda gerçek anlamda destek olan, haklarını ödeyemeyeceğim fedakâr aileme,

Hayatıma mutluluk katan, benle üzölen, benle sevinen hayat arkadaşşıma,

Saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KISALTMALAR	iv
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Raynaud Fenomeni	2
2.1.1. Giriş ve Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji ve Etyopatogenez	2
2.1.3. Klinik ve Laboratuar	3
2.1.4. Tanı	4
2.2. Sistemik Lupus Eritematozus	4
2.2.1. Giriş ve Tarihçe	4
2.2.2. Epidemiyoloji ve Etyopatogenez	5
2.2.3. Klinik	5
2.2.4. Laboratuar	6
2.2.5. Tanı	7
2.3. Romatoid Artrit	8
2.3.1. Giriş ve Tarihçe	8
2.3.2. Epidemiyoloji ve Etyopatogenez	8
2.3.3. Klinik	8
2.3.4. Laboratuar	9
2.3.5. Tanı	9
2.4. Sistemik Skleroz(Skleroderma)	10
2.4.1. Giriş ve Tarihçe	10
2.4.2. Epidemiyoloji ve Etyopatogenez	11
2.4.3. Klinik	11
2.4.4. Laboratuar	12
2.4.5. Tanı	13
2.5. Sjögren Sendromu	14
2.5.1. Giriş ve Tarihçe	14
2.5.2. Epidemiyoloji ve Etyopatogenez	14
2.5.3. Klinik	14

2.5.4. Laboratuvar	15
2.5.5. Tanı	15
2.6. Undiferansiye Bağ Dokusu Hastalığı	17
2.6.1. Giriş ve Tarihçe	17
2.6.2. Epidemiyoloji	17
2.6.3. Klinik ve Laboratuvar	18
2.6.4. Tanı	18
2.7. Kapilleroskopi	18
2.7.1. Giriş ve Tarihçe	18
2.7.2. Kapilleroskopi Cihazları ve Kapilleroskopi Tekniği	19
2.7.3. Kapilleroskopik Değişiklikler	21
2.7.4. Kapilleroskopi ve Bağ Dokusu Hastalıkları	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. Olgu Seçimi	25
3.2. Etik İzni ve Çalışma Protokolü	25
3.3. Kapilleroskopinin Uygulanması ve Değerlendirilmesi	26
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	29
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	37
6. SONUÇLAR	49
KAYNAKLAR	51
ÖZET	58
SUMMARY	59
ÖZGEÇMİŞ	60

KISALTMALAR

ACA: Anti sentromer antikor

ACPA: Anti cyclic citrullinated protein antikorları

ACR: American College of Rheumatology

ANA: Anti nükleer antikor

anti-dsDNA: Anti-çift sarmallı DNA

anti-Smith: Anti-Smith

CLE: Kutanöz lupus eritematozus

CRP: C-reaktif protein

DM: Dermatomiyozit

ENA: Ekstrable nükleer antijen

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

EULAR: European League Against Rheumatism (EULAR)

kDa: Kilo dalton

MCTD: Mikst konnektif doku hastalığı

mm: Milimetreye

nRNP: Nükleoribonükleoprotein antijen

RA: Romatoid artrit

RF: Romatoid faktör

RNA: Ribonükleik asit

RyF: Raynaud fenomeni

Scl-70: Anti topoizomeraz

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SS: Sjögren sendromu

SSA: Anti SS ilişkili antijen A

SSB: Anti SS ilişkili antijen B

SSk: Sistemik skleroz (skleroderma)

SSkP: Skleroderma paternine

UCTD: Undiferansiye bağ dokusu hastalığı

1. GİRİŞ

Bağ dokusu hastalıkları toplumda sık görülen, inflamatuvar otoimmün hastalıklardır. Etyolojileri tam olarak bilinmemektedir ve birçoğunda mikrovasküler tutulum mevcuttur. Bu tutulumla ilgili olarak derinin farklı bölgelerinde lokal vasküler değişiklikler izlenebilmektedir. Bu vasküler değişiklikler de tırnak kıvrımı kapilleroskopik incelemesi ile değerlendirilebilmektedir [1, 2].

Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi, tırnak kıvrımı mikrosirkülasyonunu değerlendirmeye yarayan non-invaziv ve in vivo bir yöntemdir [3, 4]. Raynaud fenomeni (RyF) başta olmak üzere birçok bağ dokusu hastalığının tanısı ve ayırıcı tanısı bu yöntemden yararlanılabilmektedir .

Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi 20. yüzyılın başlarından bu yana yapılmakta olup son 40 yılda ise bazı bağ dokusu hastalıklarında kapilleroskopik paternlerin tariflenmesiyle kullanımı giderek artmıştır [5, 6]. Başlangıçta stereomikroskopi ile uygulamalar yapılırsa da günümüzde artık videokapilleroskop, oftalmoskop ve dermatoskop da bu amaçla kullanılabilmektedir [3, 7]. Dermatoksopi ile yapılan çalışmalar da bu cihazın kapilleroskopik uygulama amacı ile etkin bir şekilde kullanılabileceğini göstermiştir [1, 8, 9].

Bu çalışmada; primer RyF, sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), sistemik skleroz (SSk), primer Sjögren sendromu (SS) ve undiferansiye bağ dokusu hastalığı (UCTD) tanıları olan hastaların tırnak kıvrımı kapiller yapısının bilgisayarlı dermatoskop ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Raynaud Fenomeni

2.1.1. Giriş ve Tarihçe:

RyF, ekstremitelerde distallerinin soğuga ve emosyonel strese verdiği aşırı vazospatik yanıt olarak tanımlanmaktadır. Bu yanıtla bağı olarak da hastalığın beyazlaşma-solma, morarma ve kızarma şeklinde tariflenen karakteristik trifazik paterni oluşur [10]. RyF altta yatan herhangi bir hastalık olmadan sadece vazokontraksüyon yanıtı şeklinde ise primer RyF, altta yatan başka bir hastalığa bağı oluşuyorsa sekonder RyF olarak adlandırılır.

RyF ilk kez 1862 yılında Maurice Raynaud tarafından tariflenmiştir [11]. 1932 yılında ise Allen ve Brown hastalığı; primer ve sekonder RyF olmak üzere ikiye ayırmıştır [12].

2.1.2. Epidemiyoloji ve Etyopatogenez:

RyF toplumda oldukça sık görülmektedir ve toplumun yaklaşık %3-5'ini etkilemektedir [10]. Prevalansı farklı popülasyonlara göre değişebilmektedir. Türkiye'de yapılan iki farklı çalışmada prevalansı sırasıyla %5.9 ve %3.6 bulunmuştur [13, 14]. Ayrıca RyF kadınlarda daha sık izlenmektedir [13, 15] ve kadınlarda daha erken yaşta başlamaktadır [16].

Soğuk ve emosyonel stres etyolojideki başlıca faktörlerdir. Sistemik skleroz (SSk) başta olmak üzere bağı dokusu hastalıkları, tıkaçıcı arter hastalıkları, beta blokerler, antineoplastikler gibi ilaçlar, paraproteinemiler gibi hematolojik hastalıklar, sigara kullanımı ve vibrasyona maruz kalmaya neden olan meslekler gibi sekonder RyF nedenleri etyolojideki diğer faktörler olarak sayılabilir. Ek olarak genetik yatkınlık da etyolojide sayılabilecek bir faktördür. Ailesinde RyF olan kişilerde RyF gelişme ihtimali daha yüksektir [17].

Hastalığın patogeneğinde hem santral hem de lokal etkenlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Bu etkenler vasküler anormallikler, nöral anormallikler ve intravasküler anormallikler başlığı altında toplanabilir [18]. Vasküler anormalliklere bağı hem damar duvarının yapısında hem de fonksiyonlarında anormallik

izlenebilmektedir. Nörol anormallikler hem santral hem de periferik olabilmektedir ve nörol uyarı sonucu oluşan yanıtlar vazodilatasyondan vazokonstriksiyon lehine kaymıştır. İnvasküler anormalliklerin içinde de platelet aktivasyonu, defektif fibrinolizis, oksidatif stres, artmış viskozite, artmış lökosit aktivasyonu ve eritrosit deformabilitesinde azalma gibi faktörler sayılabilir [18].

2.1.3. Klinik ve Laboratuvar:

RyF genelde el parmaklarını etkiler. Ayak başparmaklarının etkilenmesi de sık görülür ancak genelde klinik yakınma vermez. Bazen burun, çene, kulaklar ve meme başlarında da renk değişimi izlenebilir [16]. Hastalarda soğuğa maruz kaldıktan sonra parmak uçlarında vazospazma bağlı beyazlaşma, sonrasında hipoksiye bağlı mororma görülür, parmak ısıdıktan sonra reperfüzyona bağlı reaktif hiperemi izlenir ve yakınmalar dakikalar veya saatler içinde kaybolur [17]. Ancak çoğu hastada da bu tipik trifazik patern izlenmez. Bazı hastalarda bifazik, bazı hastalarda da monofazik bir patern izlenebilir. Bazı hastalar, renk değişikliğine ek olarak vazospastik ve hipoksik dönemde elde soğukluk, hissizlik; reperfüzyon döneminde ise yanma ve ağrı da tarifler. RyF genelde bir veya birkaç el parmağından başlar ve simetrik bir tutulumla her iki el parmaklarına yayılır.

Primer veya sekonder RyF oluşuna göre klinik ve laboratuvar bulguları farklılık gösterebilir. Primer RyF’de ataklar genellikle simetriktir. Ülserasyon, doku nekrozu, gangren izlenmez, antinükleer antikor (ANA) negatiftir, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) normaldir. Tırnak kıvrımı kapilleri normaldir. Hastanın öyküsünde ikincil bir neden yoktur ve fizik muayenesinde de ikincil bir hastalığa ait bulgular saptanmaz [19]. Ek olarak primer RyF genelde genç yaşlarda başlar, 40 yaş üzerinde nadir izlenir, semptomlar hafif seyreder ve şiddetli ataklar nadirdir [11]. Sekonder RyF ise genelde 30 yaş üzerinde başlar; ataklar şiddetli, asimmetrik ve ağrılıdır; iskemik deri lezyonları izlenebilir; artrit gibi bağ dokusu hastalıklarına ait klinik bulgular izlenebilir; tırnak kıvrımı kapiller incelemesinde anormallik saptanabilir ve özgül otoantikorlar saptanabilir [11].

Yukarıda da değinildiği gibi primer RyF’de hastalıkla ilişkili olarak bozulmuş bir laboratuvar bulgusu saptanamaz. Sekonder RyF’de ise altta yatan hastalığa göre laboratuvar bulguları değişebilir. Bağ dokusu hastalıklarında ANA pozitifliği,

hastalığa spesifik ek otoantikör pozitiflikleri ve ESR'de yükseklik ile anormal tırnak kıvrımı kapilleri izlenebilir.

2.1.4. Tanı:

RyF için altın standart bir tanı testi ve sınıflandırma sistemi şu an için mevcut değildir. Kullanılan ve tariflenen kriterler genelde hasta sorgulanmasına ve doktor gözlemine dayanmaktadır. Hastalar; parmaklarının soğuğa alışılmadık şekilde hassas olup olmadığı, soğukta parmaklarda renk değişikliğinin olup olmadığı, oluyorsa beyaz, mavi, mor ve/veya kırmızıdan hangi rengin veya renklerin oluştuğu (sorgulama renk kartları veya göstergeleri ile desteklenebilir) ve ek olarak ağrı ve hissizlik gibi semptomların gelişip gelişmediği açısından sorgulanır [11, 20, 21]. RyF tanısı alınan cevaplara göre de konmaktadır. Ayrıca LeRoy ve Medsger tarafından da; kriterler arasında tırnak kıvrımı kapiller incelemesinin de yer aldığı primer RyF sınıflandırma kriterleri kullanılmıştır [19]. 2014 yılında ise önceki kriterlerin kısmen revize edildiği uluslararası konsensüs tanı kriterleri geliştirilmiştir [10].

2.2. Sistemik Lupus Eritematozus

2.2.1. Giriş ve Tarihçe:

Sistemik lupus eritematozus (SLE) özellikle hücre nükleer komponentlerine karşı oluşan otoantikörlerin ve bu antikörlerle ilişkili immün komplekslerin birçok dokuyu etkilemesi sonucu gelişen, kronik ve nedeni tam olarak bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır.

SLE, ilk kez 11. yüzyılda, kurt ısırığına benzeyen lezyonları nedeniyle Latince'de kurt anlamına gelen lupus adı ile tanımlanmıştır. O dönemlerde sadece deri lezyonları yaptığı düşünülen hastalığın visseral tutulum da yaptığı ilk kez 1875 yılında Moris Kaposi tarafından belirtilmiştir. 1948 yılında ise Hargraves, Morton ve Richmond LE hücre fenomenini tanımlamışlardır. LE hücre fenomeninin tariflenmesinden sonra otoantikörler de keşfedilmiş ve SLE için modern dönem başlamıştır [22].

2.2.2. Epidemiyoloji ve Etyopatogenez:

SLE her yaş ve cinsiyet grubunda görülebilmektedir. Ancak doğurganlık çağındaki bayanlarda daha sık izlenmektedir [23]. Kadınlarda erkeklere göre dokuz kat daha sık görülmektedir [24]. Hastalığın prevalansı farklı çalışmalara göre 100000’de 5.8-1000 arasında değişmektedir [25].

Hastalığın kesin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik, hormonal ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Monozigot ikizlerde konkordans oranları ve ailesinde SLE olan bir kişide hastalık gelişme ihtimalinin yükselmesi etyolojideki genetik faktörlerin rolünü desteklemedir [26]. Doğurganlık çağındaki kadınlarda hastalığın daha sık görülmesi de hormonal faktörlerin de etyolojide etkin olduğunu göstermektedir. Ultraviyole başta olmak üzere, ilaçlar, sigara, diyetle alınan ürünler ve enfeksiyonlar etyolojide sayılabilecek çevresel faktörlerdir. Hastalığın patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte otoantikorlar, oluşan immün kompleksler ve anormal immün yanıt sonucu oluşan inflamatuvar süreç üzerinde durulan başlıca mekanizmadır.

2.2.3. Klinik:

SLE aktivasyon ve remisyonlarla seyreden multisistemik bir hastalıktır. Hastalığın konstitüsyonel ve sistemik tutulumlara ait semptomları mevcuttur. Ateş, kilo kaybı, halsizlik ve yorgunluk gibi konstitüsyonel semptomları hastalığın başlangıcında ve atak dönemlerinde izlenebilmektedir. Hastalığın deri, kas-iskelet, renal, pulmoner, kardiyovasküler, nöropsikiyatrik, hematolojik, gastrointestinal tutulumu ve bu sistem tutulumlarına ait semptomları mevcuttur.

SLE’de en sık kas-iskelet sistemine ait semptomlar izlenir. En sık izlenen semptomlar artrit ve artralji olup hastaların %95’inde izlenmektedir [27].

SLE’de artrit ve artraljiden sonra en sık tutulan organ deridir. SLE’ye özgül akut kutanöz lupus eritematozus (CLE), subakut CLE ve kronik CLE’e ait deri döküntüleri ve özgül olmayan deri döküntüleri izlenebilir [28]. SLE’ye özgül deri döküntüleri içinde kelebek tarzı malar raş, papüloskuamoz lezyonlar, anüler şekilde eritemli plaklar, diskoid raş ve diskoid raşa sekonder skarlar sayılabilir. Özgül olmayan lezyonlar içinde diffüz alopesi, RyF, kutanöz vaskülit, livedo retikularis,

palmar eritem, tırnak kıvrımı telenjektazileri ve eritemi sayılabilir. Ek olarak deri tutulumu içinde hastalardaki fotosensitivite de sayılabilir. Fotosensitivite hem kutanöz semptomları hem de sistemik semptomları arttırabilmesi nedeniyle önemli bir bulgudur.

Renal tutulumla bağı hastalarda asemptomatik proteinüri ve mikroskopik hematüriden akut böbrek yetmezliğine kadar değişik klinik bulgular izlenebilmektedir [29]. Ek olarak hastalarda pulmoner tutulumla bağı akut lupus pnömonisi, interstisyel akciğer hastalığı, plevral efüzyon, pulmoner hipertansiyon; kardiyovasküler tutulumla bağı perikardit, miyokardit, kalp kapak hastalıkları, koroner arter hastalığı; nöropsikiyatrik tutulumla bağı baş ağrısı, nöbetler, psikoz, demans; hematolojik tutulumla bağı anemi, lökopeni, lenfopeni, trombositopeni ve gastrointestinal tutulumla bağı bulantı, kusma, oral ülserler, farenjit, hepatomegali ve pankreatit izlenebilmektedir.

2.2.4. Laboratuvar:

Anemi aktif hastalık döneminde hastaların büyük bir kısmında mevcuttur ve kronik hastalığa, hemolize, renal yetmezliğe, alınan medikal tedavilere ve gastrointestinal sistemden kayıplara bağı gelişmektedir. Hematolojik olarak lökopeni, lenfopeni ve trombositopeni de sık saptanan bulgular arasındadır. Aktif hastalık döneminde genelde ESR'de artış izlenmektedir. Ancak C-reaktif protein (CRP) değerleri normal aralıklardadır. Böbrek tutulumuna bağı olarak hastalarda proteinüri, hematüri ve idrarda silendirler saptanabilmekte ve kreatinin düzeylerinde yükselme izlenebilmektedir. Serum kompleman seviyelerinde özellikle C3 ve C4'de düşme görülür.

SLE hastalarında belirgin otoantikor pozitifliği saptanmaktadır. ANA hastaların %95'den fazlasında pozitifdir [30]. Ancak ANA pozitifliği SLE için spesifik değildir. % 55 oranında anti-çift sarmallı deoksiribonükleik asit (anti-dsDNA) ve %32 oranında anti-Smith (anti-Sm) antikor pozitifliği de izlenmektedir [31] ve bu antikorlar SLE için daha spesifik antikorlardır. Ek olarak SLE hastalarında %30 oranında anti-Ro ve %10 oranında anti-La antikor pozitifliği saptanabilmektedir. Bu antikorlar özellikle subakut CLE olanlarda, neonatal lupusu

olan bebek ve annelerinde pozitiftir. Ayrıca SLE hastalarında anti-histon ve antifosfolipid antikor pozitifliği de izlenmektedir.

2.2.5. Tanı:

SLE tanısında en çok 1997 yılında güncellenmiş American College of Rheumatology (ACR) sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır ve tablo 2.1’de gösterilmiştir [32]. SLE tanısı için tablo 1’de belirtilen bu 11 kriterden herhangi dördünün sağlanması gerekmektedir.

Tablo 2.1. ACR SLE sınıflandırma kriterleri.

1. Malar Raş	Malar çıkıntılar üzerinde, nazolabial kıvrımları tutmama eğiliminde, düz veya kabarık sabit eritem
2. Diskoid Raş	Yapışık keratotik skuamli ve foliküler tıkaçlı eritematoz kabarık plaklar; eski lezyonlarda oluşabilen atrofik skarlar
3. Fotosensitivite	Hasta öyküsünden ya da doktor gözlemi sonucu saptanan güneş ışığına olağan dışı yanıt olarak oluşan deri döküntüsü
4. Oral Ülserler	Doktor tarafından saptanan genellikle ağrısız oral veya nasofaringeal ülserasyon
5. Noneroziv Artrit	Hassasiyet, şişme veya efüzyonla karakterize 2 veya daha fazla periferel eklemi tutan
6. Plörit veya Perikardit	1. Plörit--plöritik ağrının ikna edici öyküsü veya doktor tarafından sürtünme sesinin duyulması veya plevral efüzyon bulguları 2. Perikardit--elektrokardiyogram ile dökümente edilmiş veya sürtünme sesi veya perikardiyal efüzyon bulguları
7. Renal Hastalık	1. Günlük >0.5 gram persistan proteinüri veya miktarlanması yapılmıyorsa 3+’den fazla 2. Hüresel artıklar-kırmızı hücre, hemoglobin, granüler, tübüler veya karışık olabilir
8. Nörolojik Hastalık	1. Nöbetler--tetikleyen ilaçlar veya üremi, ketoasidoz ya da elektrolit dengesizliği gibi bilinen metabolik düzensizliklerin yokluğunda 2. Psikoz--tetikleyen ilaçlar veya üremi, ketoasidoz ya da elektrolit dengesizliği gibi bilinen metabolik düzensizliklerin yokluğunda
9. Hematolojik Bozukluk	1. Hemolitik anemi--retikülositozlu 2. Lökopeni-- ≥ 2 ölçümde $<4000/\text{mm}^3$ 3. Lenfopeni-- ≥ 2 ölçümde $<1500/\text{mm}^3$ 4. Trombositopeni--tetikleyen ilaçların yokluğunda $<100000/\text{mm}^3$
10. İmmünolojik Bozukluk	1. Anti-DNA: anormal titrelerde doğal DNA’ya karşı antikorlar 2. Anti-Sm: Sm nükleer antijene karşı antikor varlığı 3. Antifosfolipid antikorların pozitif bulguları 1. antikardiyolipin IgG veya IgM antikorlarının anormal serum düzeyleri 2. Standart metot kullanılarak lupus antikoagülanı için pozitif sonuç 3. Treponema pallidum immobilizasyonu veya floresan treponemal antikor absorpsiyon testi ile doğrulanmış en az 6 aydır devam eden yanlış pozitif sfiliz test sonucu
11. ANA pozitifliği	İlaçların yokluğunda ve herhangi bir zamanda immünfloresan veya eşdeğer bir ölçümde ANA’nın anormal titresi

2.3. Romatoid Artrit

2.3.1. Giriş ve Tarihçe:

Romatoid artrit (RA) sebebi bilinmeyen, birçok eklemi etkileyerek, şekil bozukluklarına neden olabilen inflamatuvar, kronik, otoimmün bir hastalıktır.

RA ilk kez 1858 yılında Archibald Garrod tarafından tanımlanmıştır [33]. O dönem poliartrit yapan birçok hastalık bu tanımlama içine katılırken 1922 yılında sadece inflamatuvar poliartritleri kapsayan bir tanımlama yapılmıştır. 1987 yılında ise bu tanımlamada bir düzeltme yapılarak seronegatif artritler bu grup içerisinde çıkarılmıştır [34].

2.3.2. Epidemiyoloji ve Etyopatogenez:

RA'nın prevalansı değişik birçok popülasyonda %0.5-1 arasındadır [35]. Hastalık genelde 30-50 yaşları arasında sık görülmekte ve kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık üç kat daha sık izlenmektedir.

Hastalığın etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte genetik ve genetik dışı faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir. Tek yumurta ikizlerinde hastalığın iki kardeşte görülme oranı, çift yumurta ikizlerine göre belirgin yüksektir. Ayrıca hastaların birinci dereceden akrabalarında da RA sıklığı belirgin artmıştır. Bu bulgular etyolojide genetik faktörleri desteklemektedir. Genetik dışı faktörler arasında da sigara, hormonal faktörler, enfeksiyonlar, sosyoekonomik faktörler, kentleşme ve diyet sayılabilir [36]. Özellikle T hücrelerin ve makrofajların infiltratı ile seyreden ve sinoviyal hiperplazinin izlendiği sinovit patogenezdeki temel mekanizmadır.

2.3.3. Klinik:

RA artiküler ve ekstaartiküler tutulumla bağlı semptomlar verir. Artiküler tutulumla bağlı olarak metakarpofalangeal, proksimal interfalangeal, el bileği, ayak bileği ve omuz eklemi başta olmak üzere birçok eklem etkilenmektedir [37]. Genelde simetrik tutulum mevcuttur. Hastalarda sabah tutukluğu, hareket kısıtlılığı, ağrı ve eklemlerde şişlik sık izlenen artiküler bulgulardır. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde

eklemlerde geri dönüşümsüz hasar oluşmakta ve kuğu boynu deformitesi, düğme iliği deformitesi, unlar deviasyon gibi kalıcı deformiteler izlenebilmektedir.

Ekstraartiküler tutuluma bağlı olarak en sık izlenen bulgu romatoid nodüllerdir ve hastaların yaklaşık %30'unda izlenmektedir [38]. Ek olarak akciğer tutulumuna bağlı plörit, romatoid nodüller, intersitisyel akciğer hastalığı; kardiyak tutuluma bağlı perikardit; nörolojik tutuluma bağlı tuzak nöropatiler; göz tutulumuna bağlı keratokonjonktivitis sikka, episklerit, katarakt; hematolojik tutuluma bağlı anemi ve renal tutuluma bağlı nefropati izlenebilir. Ek olarak hastalarda sekonder amiloidoz ve Felty sendromu da diğer izlenebilen bulgulardır [37].

2.3.4. Laboratuvar:

RA hastalarında anemi sık izlenen bir laboratuvar bulgusudur. Anemi genelde kronik hastalık anemisi ve/veya demir eksikliği anemisi şeklindedir [39]. Atak dönemlerine bağlı olarak lökosit ve trombosit sayısı da değişebilmektedir. CRP ve ESR ise genelde atak dönemlerinde yükselmektedir. Bu yükseliş hastalık aktivitesini göstermektedir.

RA için spesifik bir laboratuvar testi olmamakla birlikte romatoid faktör (RF) RA hastalarının yaklaşık %60-80'inde pozitifdir. Sağlıklı kişilerde ve SLE, Sjögren Sendromu (SS) gibi diğer bağ dokusu hastalıklarında da RF pozitifliği izlenebilmektedir. Proteinlerin sitrülünize formlarına karşı gelişmiş anti-siklik sitrülünlenmiş peptit antikoru (ACPA) RA'da pozitif izlenebilen diğer otoantikordlardır [40]. ACPA'nın spesifitesi yüksek olup kötü prognozla ilişkilidir. Ek olarak RA hastalarında %10-30 oranında ANA pozitifliği de saptanmaktadır.

2.3.5. Tanı:

RA tanısında en sık 2010 yılında ACR ve European League Against Rheumatism (EULAR) oluşturulan kriterler kullanılmaktadır ve bu kriterler tablo 2.2'de gösterilmiştir [41]. Bu skorlama sistemine göre altı ve üzeri puan alan hastalara RA tanısı konmaktadır.

Tablo 2.2. 2010 ACR/EULAR RA sınıflandırma kriterleri

	Skor
Hedef populasyon (kim test edilsin?): 1) belirgin klinik sinovitli (şiş) en az bir eklem sahip olan 2) sinoviti başka bir hastalıkla daha iyi açıklanamayan	
RA için sınıflandırma kriteri (skor dayalı algoritma: A-D kategorilerindeki skorlar toplamı; skor $\geq 6/10$ ise hasta RA tanısı ile sınıflandırılır),	
A. Eklem tutulumu 1 büyük eklem	0
2-10 büyük eklem	1
1-3 küçük eklem (büyük eklem tutumlu veya tutulumsuz)	2
4-10 (büyük eklem tutumlu veya tutulumsuz)	3
>10 eklem (en az bir küçük eklem)	5
B. Seroloji (sınıflandırma için en az bir test sonucu gerekli) Negatif RF ve negatif ACPA	0
Düşük pozitif RF veya düşük pozitif ACPA	2
Yüksek pozitif RF veya yüksek pozitif ACPA	3
C. Akut faz reaktanları (sınıflandırma için en az bir test sonucu gerekli) Normal CRP ve normal ESR	0
Anormal CRP veya anormal ESR	1
D. Semptomların süresi <6 hafta	0
≥ 6 hafta	1

2.4. Sistemik Skleroz(Skleroderma)

2.4.1. Giriş ve Tarihçe:

SSk deri ve iç organların fibrozisi ile karakterize, birçok sistem tutulumuna ait klinik semptom veren kronik, otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır [42].

Hastalığa ait bilgiler Hipokrat'a kadar uzanmasına rağmen ilk kez 1953 yılında Carlo Curzio tarafından derisinde sertleşme olan genç bir kadın tariflenmiştir. 1836 yılında Giovambattisia Fantonetti ilk kez hastalık için skleroderma terimini kullanılmıştır. 1945 yılında ise Robert H. Goetz hastalığın sistemik bir hastalık olduğunu belirtmiş ve progresif sistemik skleroz terimini kullanmıştır [43].

2.4.2. Epidemiyoloji ve Etyopatogenez:

SSk'nin prevalansı ve insidansı toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Amerika'da yapılan bir çalışmada insidans milyonda 19.3, prevalansı milyonda 276 olarak saptanmıştır [44]. SSk en sık 30-50 yaş arasında izlenmekte olup kadın erkek oranı dörde birdir [45].

SSk etyolojisi tam olarak bilmemekle birlikte endojen ve eksojen faktörler üzerinde durulmaktadır. Genetik yatkınlık [46] ve mikrokimerizm [47] endojen faktörler içinde sayılmaktadır. Eksojen faktörleri ise mesleki riskler, enfeksiyonlar ve çevresel faktörler oluşturmaktadır. Silika tozlarına, vinil kloride, plastiğe, benzen, ksilen gibi çözücülere maruziyet mesleki ve çevresel faktörler içinde sayılmaktadır [48].

SSk patogenezi tam olarak anlaşılmasına rağmen; deri ve iç organlarda kollajen birikimi ile sonuçlanan üç mekanizma üzerinde durulmaktadır. Vaskülopati bu mekanizmalardan biri olup hastalığın erken dönemlerinde olduğu düşünülmektedir. Düzensiz vazospazm, intimal kalınlaşma, damar lümeninde daralma, bozulmuş anjiogenez, vasküler kayıp ve iskemi vaskülopatinin başlıca bulgularıdır [49] ve bu bulgular erken dönemde kliniğe RyF ve kapilleroskopik anormallikler şeklinde yansımaktadır. Bir diğer mekanizmada immün aktivasyondur. İmmün aktivasyon sonucu vaskülopatiyi ve fibrozisi arttıran bozulmuş lenfosit fonksiyonları, sitokin salınımında artış ve otoantikolar izlenir. Son mekanizma ise fibrosizdir [50] ve patogenezin son aşamasını oluşturmaktadır. Fibrozis hastalık semptomlarının ve kliniğinin oluşmasındaki başlıca patolojidir.

2.4.3. Klinik:

SSk deri tutulumunun yaygınlığına göre ikiye ayrılır. SSk; ekstremitte distalleri, yüz dahil, ekstremitte proksimallerinde ve gövdede tutulum mevcutsa diffüz SSk, sadece distal ekstremitede ve yüzde tutulum mevcutsa sınırlı SSk olarak sınıflandırılır.

Deri tutulumu SSk'ın en belirgin klinik özelliklerini verir. Deri tutulumu; kaşıntılı, yer yer eritemli, gode bırakmayan ödemin izlendiği ödematöz fazla başlar, sonrasında fibrozisin belirgin olduğu, derinin sertleştiği ve ağrılı dönem olan

endurasyon fazıyla devam eder ve deride atrofi ve kontraktürlerin izlendiği atrofik fazla sonlanır. Deri ve vasküler tutulumuna bağlı olarak hastaların büyük bir kısmında RyF izlenir. RyF hastalığın en erken semptomlarından biridir. Diğer bir vasküler ve deri tutulumuna bağlı gelişen deri değişikliği de tırnak proksimal kıvrımlarındaki kapiller anormalliklerdir. RyF ve tırnak proksimal kıvrımlarındaki anormallikler tanıda SSk düşünülmesi açısından çok önemli yol gösterici faktörlerdir [51]. RyF ve tırnak proksimal kıvrımlarındaki anormalliklere ek olarak avuç içi ve dudakta belirgin olmak üzere telenjektaziler, travma bölgelerinde kalsinozis kutis, hiperpigmentasyon, maske yüz görünümü, parmak uçlarında skarlar ve ülserler diğer deri bulgularıdır.

Deri tutulumuna ek olarak gastrointestinal sistem, akciğer, kalp, böbrek ve kas-iskelet sistem tutulumu da izlenir. Gastrointestinal sistem tutulumuna bağlı disfaji, gastroözofageal reflü, dispepsi ve gastrointestinal sistem kanamaları izlenebilir. Akciğer tutulumu SSk'nin mortalite ve morbiditesinin en önemli nedeni olup kliniğe interstisyel akciğer hastalığı ve/veya pulmoner arter hipertansiyonu şeklinde yansımaktadır [52]. Kardiak tutulumuna bağlı perikardit, miyokard fibrozisi, miyokard disfonksiyonu, aritmi ve iletim bozuklukları izlenebilir [53]. Ancak kardiak tutulum genelde subklinik olup otopside saptanabilmektedir. Renal tutulumuna bağlı renal kriz izlenebilir ve kliniğe ani gelişen hipertansiyon, anemi, trombositopeni ve oligürük böbrek yetmezliği şeklinde yansıyabilir. Renal kriz de akciğer tutulumu gibi mortalite ve morbitidede önemli bir nedenidir.

2.4.4. Laboratuvar:

Diğer bağ dokusu hastalıklarında olduğu gibi SSk'da da anemi görülmektedir. En sık kronik hastalık anemisi, gastrointestinal sistem tutulumuna ve alınan tedaviler nedeniyle kayıplara bağlı demir eksikliği anemisi, B12 vitamin eksikliği anemisi ile renal krize bağlı anemi izlenmektedir. Renal krize giren hastalarda ek olarak trombositopeni, hematüri, proteinüri ve anüri saptanabilmektedir. Ayrıca hastalarda özgül olmamakla birlikte ESR'de de yükseklik saptanabilmektedir.

SSk hastalarında %90'nın üzerinde ANA pozitifliği izlenmektedir [54, 55]. Ek olarak hastalarda %20-40 oranında anti topoizomeraz (Scl-70), %10-30 oranında anti ribonükleik asit (RNA) polimeraz III ve %70-80 oranında anti sentromer antikor

(ACA) pozitifliği izlenmektedir. Anti Scl-70 ve anti RNA polimeraz III antikorlar genelde diffüz tip SSk'de pozitif iken ACA genelde sınırlı tip SSk'de pozitifdir. Anti Scl-70, SSk için özgüllüğü yüksek bir antikor olup pulmoner tutulum riskinde artış ve daha agresif hastalık seyri ile ilişkilidir [56]. Anti RNA polimeraz III ise renal tutulumla ilişkilidir.

2.4.5. Tanı:

SSk tanısı için yaygın olarak 2013 yılında ACR ve EULAR tarafından düzenlenen sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır. Sınıflandırma kriterleri tablo 2.3'de gösterilmiştir [57].

Tablo 2.3. 2013 ACR/EULAR SSk sınıflandırma kriterleri

Öge	Alt öge(ler)	Skor
Her iki el parmaklarının deri kalınlaşmasının metakarpofalangeal eklemlerin proksimaline kadar uzanması	-	9
Parmakların deri kalınlaşması	Şişkin parmaklar	2
	Parmakların sklerodaktilisi (metokarpofalangeal eklemlerin distali fakat proksimal interfalangeal eklemlerin proksimali)	4
Parmak ucu lezyonları (sadece yüksek skor hesaplanacak)	Parmak ucu ülserleri	2
	Parmak ucu pitting (çukurlaşma) skarları	3
Telenjektazi	-	2
Anormal tırnak kıvrımı kapilleri	-	2
Pulmoner arter hipertansiyonu ve/veya interstisyel akciğer hastalığı (maksimum skor 2)	Pulmoner arter hipertansiyonu	2
	İnterstisyel akciğer hastalığı	2
RyF	-	3
SSk ilişkili antikorlar (ACA, anti Scl-70, anti RNA polimeraz III) (maksimum skor 3)	ACA anti Scl-70 anti RNA polimeraz III	3

Bu sınıflandırma kriterleri, parmakların korunduğu deri kalınlaşması varsa veya deri kalınlaşmasını skleroderma benzeri diğer hastalıklar daha iyi açıklıyorsa uygulanmamalıdır. Uygulanan hastalarda da her kategori için maksimum skor toplanmalıdır. Toplam skor ≥ 9 ise hasta SSk olarak kabul edilmelidir.

2.5. Sjögren Sendromu

2.5.1. Giriş ve Tarihçe:

SS lakrimal ve tükürük bezlerinin hipofonksiyonu ile karakterize, başlıca ekzokrin bezleri etkileyen sistemik otoimmün bir hastalıktır. SS altta yatan başka bir hastalık yoksa primer SS; RA, SLE ve ya SSk gibi altta yatan başka bir hastalık varsa sekonder SS olarak isimlendirilir.

SS ilk defa 1892 yılında Mikulicz tarafından 42 yaşında bir erkek hastada bildirilmiş ve benzer bulguları olan olgular Mikulicz hastalığı olarak tanımlanmıştır. 1933 yılında Henrik Sjögren kserostomi, keratokonjunktivis sikka ve artrit triadını tanımlamıştır [58]. 1953 yılında ise Castleman ve Morgan bu iki hastalığın benzer histopatolojik özelliklerinin olduğunu ve benzer hastalığın farklı klinik antiteleri olduğunu bildirmiştir [59]. Sonrasında hastalık SS adıyla anılmaya başlanmıştır.

2.5.2. Epidemiyoloji ve Etyopatogenez:

SS toplumda %0.09-2.7 oranında görülmektedir [60] ve kadın erkek oranı dokuza birdir.

SS'nun etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir. Etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı düşünülmektedir[61, 62]. Çevresel faktörler arasında enfeksiyonlar, hormonal nedenler, ilaçlar, ultraviyole gibi nedenler sayılabilmektedir. Patogenezde temel mekanizma gland dokularının T lenfositler tarafından infiltre edilmesi ve sonrasında inflamatuvar sürecin başlatılmasıdır [63].

2.5.3. Klinik:

SS'de semptomlar glandüler ve ektraglandüler tutulumla bağlı olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

Göz ve ağız kuruluğu glandüler tutulumun başlıca semptomlarıdır. Göz kuruluğu kliniğe gözde kaşıntı, yanma, gözde yabancı cisim hissi ve fotofobi şeklinde yansıyabilirken; ağız kuruluğunda yutma güçlüğü, konuşmada zorluk ve ağızda yanma hissi oluşabilir. Ek olarak ağız kuruluğuna sekonder diş çürüklerinde ve oral kandidiyazis oranında da artış izlenebilmektedir [64].

Ekstraglandüler tutulumla bağlı hastalarda; artralji, artrit, kserozis, kutanöz vaskülit, RyF, interstisyel pnömoni, bronşiolitis obliterans, interstisyel nefrit, renal tübüler bozukluk, disfaji, dispepsi, periferik nöropati, otonom nöropati gibi deriye, kas iskelet, pulmoner, genitoüriner, gastrointestinal ve sinir sistemine ait bulgular izlenebilmektedir. Artralji, ekstraglandüler tutulumla ait en sık semptom olup 110 hastalık bir çalışmada hastaların %75'ünde saptanmıştır [65]. Aynı çalışmada RyF ise hastaların %50'sinde izlenmiştir [65]. RyF, artraljiden sonra en sık görülen ekstraglandüler tutulumla ait semptomdur ve sikka semptomları oluşmadan yıllarca önce izlenebilmektedir.

2.5.4. Laboratuvar:

Tam kan sayımında yaklaşık %14 oranında anemi, %14-42 oranında lökopeni ve %5-15 oranında trombositopeni saptanabilmektedir [66]. Ek olarak hastaların büyük bir kısmında ESR'de artış mevcutken CRP değeri normal aralıktadır

Otoantikörler sıklıkla pozitiftir. Hastaların yaklaşık %60-90'ında ANA ve yaklaşık %30-40'ında RF pozitiftir. Ek olarak ribonükleoprotein antijenlerine karşı oluşan anti-Ro (SSA (anti SS ilişkili antijen A)) ve anti-La (SSB (anti SS ilişkili antijen B)) antikörleri de SS'de yüksek oranda saptanır. Anti-Ro yaklaşık %60-80, anti-La yaklaşık %40-60 oranında pozitiftir. Anti-Ro daha yüksek oranda saptanmasına rağmen anti-La SS için daha spesifik bir antikördür. Ro antijeni 60 kilo dalton (kDa) ve 52 kDa ağırlığında iki proteinden oluşur. SS'de %80'in üzerinde Ro-52 antikörleri bulunmaktadır [67]. Ancak tüm bu antikörlerin negatif olması SS tanısını ekarte ettirmemektedir.

2.5.5. Tanı:

SS tanısı için farklı gruplara ait farklı tanı kriterleri mevcuttur. En sık Amerika-Avrupa uzlaşma grubunu tanı kriteri kullanılmaktadır (Tablo 2.4) [68].

Tablo 2.4. Amerika-Avrupa uzlaşma grubu SS sınıflandırma kriterleri

I. Oküler Semptomlar: Aşağıdaki sorulardan en az birisine pozitif yanıt
1. 3 aydan fazla süren günlük, devamlı, usandırıcı göz kuruluğunuz var mı?
2. Gözlerde tekrarlayan kum ya da çakıl hissiniz var mı?
3. Günde 3 defadan fazla suni gözyaşı kullanıyor musunuz?
II. Oral Semptomlar: Aşağıdaki sorulardan en az birisine pozitif yanıt
1. 3 aydan fazla süren günlük ağız kuruluğunuz var mı?
2. Yetişkin biri olarak sizde tekrarlayan veya sürekli devam eden tükürük bezi şişliği var mı?
3. Kuru gıdaları yutarken sık sık sıvı içme ihtiyacı duyar mısınız?
III. Oküler Semptomlar: Aşağıdaki iki testten en az birinin pozitif sonuçlanması oküler tutulumun objektif kanıtı olarak tanımlanır
1. Anestezisiz yapılmış Schirmer testi (5 dakikada ≤ 5 mm)
2. Rose Bengal skoru veya diğer oküler boya skorları (≥ 4 van Bijsterveld skorlama sistemine göre)
IV. Histopatoloji: Uzman bir histopatolog tarafından değerlendirilmiş minör tükürük bezlerinde (normal görünümlü mukozadan elde edilmiş) ≥ 1 fokus skoru olan fokal lenfositik sialoadenit. Fokus skoru her 4 mm ² glandüler dokudaki lenfosit odaklarının (normal görünümlü mukoza asinüsi komşu ve 50'den fazla lenfosit içeren) sayısıdır.
V. Tükürük Bezi Tutulumu: Aşağıdaki tanı koydurucu iki testten en az birinin pozitif sonuçlanması tükürük bezi tutulumun objektif kanıtı olarak tanımlanır
1. Uyarılmamış tükürük salgısı (15 dakikada ≤ 1.5 ml)
2. Major kanallarda tıkanıklık bulgusu olmadan parotis siyalografisinde diffüz sialektazi (punktat, kaviter veya destrüktif patern) varlığının gösterilmesi
3. Tükürük sintigrafisinde radyoaktif maddenin gecikmiş alımı, azalmış konsantrasyonun ve/veya gecikmiş atılımının gösterilmesi
VI. Otoantikorlar: Aşağıdaki otoantikorların serumdaki varlığı
1. Ro(SSA) veya La(SSB) antijenlerine veya her ikisine karşı antikorlar

Bu semptomlarla ilişkili altta yatan başka bir hastalık yokken altı kriterden herhangi dördünün (IV. veya VI. kriterden birisi muhakkak pozitif olması şartı ile) pozitif olması durumunda veya objektif kriterlerden (III, IV, V ve VI kriterler) herhangi üçünün pozitif olması durumunda hasta primer SS tanısı alır. Altta yatan konnektif doku hastalığı varsa ve ilk iki kriterden birisine ek olarak III., IV. ve V. kriterden herhangi iki tanesi pozitif ise hasta sekonder SS tanısı alır.

2.6. Undiferansiye Bağ Dokusu Hastalığı

2.6.1. Giriş ve Tarihçe:

Undiferansiye bağ dokusu hastalığı (UCTD) terimi; klinik ve serolojik olarak kesin bağ dokusu hastalığı göstergeleri olan ancak tanımlanmış bir bağ dokusu hastalığı için sınıflandırma kriterlerini karşılamayan sistemik otoimmün hastalıkları tanımlamak için kullanılır [69].

UCTD için ilk tanımlama 1969 yılında Sabo tarafından yapılmıştır [70]. Sabo hastalığın 3 farklı gelişiminin olabileceğini belirtmiş ve tanımlanmış bir bağ dokusu hastalığına dönüşebileceğini veya stabil UCTD şeklinde kalabileceğini veya aralıklı devam edebileceğini ifade etmiştir. Daha sonra 1980 yılında LeRoy; RyF ve şiş ellerle karakterize, bir bağ dokusu hastalığının erken fazı şeklinde hastalığı tanımlamıştır ve hastalığın 3 farklı gelişiminin olabileceğini belirtmiştir [70, 71]. Günümüze kadar da minimal farklar olmakla birlikte hastalığın benzer tanımlamaları yapılmıştır.

2.6.2. Epidemiyoloji:

UCTD'nin kesinleşmiş tanımlaması olmadığı için prevalansı tam olarak bilinmemektedir. Bir diğer sorun da hastaların takip edilme süreleridir. Çünkü takip süresi kıaldıkça diğer tanımlanmış bağ dokusu hastalığına dönüşecek UCTD hastaları da prevalansın içine katılacaktır. Ya da süre uzadıkça tanımlanmış bağ dokusu hastalığına dönüşen UCTD hastaları da prevalanstan çıkarılacaktır. Bu nedenle hastalık süresine bağlı bir prevalans belirtmek daha doğru olacaktır [71]. Bir yıldan az süredir bağ dokusu hastalığı olan 410 hastanın takibi sonucu Alarcon ve ark.'ları tarafından hastaların %52'sine UCTD tanısı konmuştur [72]. Mosca ve ark.'ları tarafından bir yıllık süre içinde 304 bağ dokusu hastalığı olan hastanın %18'ine UCTD tanısı konmuştur [71].

UCTD %80'nin üzerinde bayanlarda görülmekte olup ortalama görülme yaşı da 32-44 yaş arasındadır [71].

2.6.3. Klinik ve Laboratuvar:

UCTD hastalarının %5-68'ine, (ortalama %30) ilk beş yıl içinde tanımlanmış bir bağ dokusu hastalığına tanısı konur [71]. En sık konulan tanı SLE'dir [73]. SLE haricinde hastalara SSk, SS, RA, dermatomyozit ve miks konnektif doku hastalığı tanısı da konmaktadır [73]. Beş yıl sonunda diğer bağ dokusu hastalıklarına ilerleyiş nadirdir.

Hastalığın spesifik klinik bulguları yoktur. Diğer bağ dokusu hastalıklarına benzer klinik bulguları mevcuttur. En sık görülen bulguları artralji (%37-80), artrit (%14-86), RyF (%33-56), lökopeni (%11-41), kseroftalmi (%7-41), kserostomi (%12-36), fotosensitivite (%10-24), anemi (%16-23), serözit (%5-16), malar raş (%6-13), oral aft(%3-27) ve trombositopenidir [71]. Hastalığın özellikle böbrek ve santral sinir sistemi olmak üzere major organ tutulumu çok nadirdir ve hafif bir seyri mevcuttur. Hayatı tehdit eden ve ağır organ tutulumu yapan UCTD nadiren bildirilmiştir [74].

UCTD hastalarının %90'ında ANA pozitifliği mevcuttur. Ek olarak hastaların %8-30'unda anti-Ro, %10-30'unda anti RNA antikorları pozitifdir. Daha az oranda anti-dsDNA ve antifosfolipid antikor pozitifliği de bildirilmiştir [75].

2.6.4. Tanı:

Hastalık için kesin kabul görmüş tanı kriterleri mevcut değildir. Diğer sınıflandırma kriterlerine benzer olmakla birlikte Mosca ve ark.'ları tarafından, üç maddeden oluşan bir sınıflandırma kriteri oluşturulmuştur. Bu sınıflandırma kriterine göre; hastalığın işaret ve semptomları bağ dokusu hastalığını düşündürmeli ancak tanımlanmış bir bağ dokusu hastalığı için sınıflandırma kriterlerini karşılamamalı, ANA pozitif olmalı ve hastalık en az 3 yıldır devam etmelidir [69].

2.7. Kapilleroskopi

2.7.1. Giriş ve Tarihçe:

Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi, tırnak kıvrımı mikrosirkülasyonunu değerlendirmeye yarayan non-invaziv ve in vivo bir yöntemdir [3, 4, 76].

İlk kez 1663 yılında Johan Christophorous Kolhaus ilkel bir mikroskop ile tırnak etrafındaki kapiller yapıları değerlendirmiştir [3, 77]. Giovanni Rasori (1766-1873) ise bir büyüteç yardımı ile konjunktivadaki kapiller yapıları incelemiştir. 1911 yılında ise Lombard; tırnak kıvrımına immersiyon yağı damlatılarak mikroskopla, o bölgedeki kapiller yapıların incelenebileceğini göstermiştir. 1916 yılında Weiss kapilleroskopiği tekniği geliştirerek ilkel bir şekilde kamerayla bu kapilleri fotoğraflamıştır. 1925 Brown ve O'Leary kapilleroskopik incelemeyle RyF olan SSklu hastalarda mikrovasküler anormallikleri göstermişlerdir. 1939 yılında da Otfried Müller kendi çizimi kapilleroskopik görüntülerini yayınlamıştır. Sonraları ise kapilleroskopik incelemeler kısmen de olsa göz ardı edilmiştir. Ancak 1973 yılında ise Maricq ve LeRoy [78] tarafından SSk'de kapilleroskopik paternin tariflenmesiyle kapilleroskopik inceleme tekrar gündeme gelmiştir ve günümüzde de halen aktif şekilde uygulanmaktadır [5, 6].

2.7.2. Kapilleroskopi Cihazları ve Kapilleroskopi Tekniği:

Kapilleroskopik inceleme amacıyla 20 kat gibi düşük büyütme özelliği veya 200 kat ve üzeri gibi yüksek büyütme özelliği olan cihazlar kullanılabilir [3]. Düşük büyütme özelliği olan cihazlar panoramik bir görüntü elde ederek aynı anda tüm tırnak kıvrımını incelemeye olanak sağlar [3, 79]. Daha büyük büyütme özelliği olan cihazlar ise her bir kapil için daha detaylı incelemeye olanak sağlamaktadır [3, 80]. Kapilleroskopik inceleme amacıyla kullanılacak cihazlar stereomikroskop, oftalmoskop, dermatoskop ve videokapilleroskoptur [7, 8, 81].

Videokapilleroskop şu an için en sofistike cihaz olarak kabul edilmektedir [7]. 500 kat gibi yüksek büyütme yapabilmektedir [3, 82]. Tırnak kıvrımına sedir yağı gibi bir immersiyon yağı damlatılarak direk prop teması ile inceleme yapılır ve görüntü cihaza aktarılır. Videokapilleroskop ile kapillerin dizilimi, düzeni, boyutu, morfolojik görüntüsü, yoğunluğu gibi kalitatif özellikler değerlendirilebildiği gibi kapillerin çapları, kapillerin uzunlukları, kapiller arası mesafe gibi daha detaylı görüntüleme gerektiren değerlendirmeler de yapılabilmektedir [82]. Görüntünün kaydedilebilmesi, tekrar değerlendirilebilir olması ve portatif bir probunun olması videokapilleroskobun avantajları olarak sayılmaktadır [4]. Portatif prop sayesinde daha kolay bir inceleme yapılabilmekte [4] ve ciddi parmak fleksiyon kontraktürleri olan hastalar gibi durumu elverişsiz hastalar da değerlendirilebilmektedir [3].

Videokapilleroskop detaylı bir inceleme sağlasa da pahalı bir cihazdır [79]. Bu nedenle de her merkezde bulunmamaktadır ve ulaşılması zor olabilmektedir.

Günümüzde dermoskop ile de kapilleroskopi yapılmaktadır. Dermatoskopi, epilüminesan mikroskopi olarak da adlandırılan, melanositik veya non-melanositik deri lezyonlarının in vivo ve non-invaziv değerlendirilmesini sağlayan, epidermis, dermoepidermal bileşke ve papiller dermisteki yapıların incelenmesine imkân veren bir yöntemdir [77]. Dermatoskopi yöntemi, deri yüzeyine belli bir açı ile ışık hüzmeleri düşüren dermoskopla görüntünün elde edilmesine dayanmaktadır. Non-polarize ışığı kullanan dermoskoplarda immersiyon yağı damlatılarak direk temas gerekmekte iken polarize ışık kullanan dermoskoplarda temas gerekmemektedir [83]. Günümüzde kapilleroskopik inceleme amacıyla el dermatoskoplarının veya bilgisayarlı dermatoskopun kullanıldığı yayınlar mevcuttur ve bu yayınlarda da dermatoskopi ile kapilleroskopik incelemenin yapılabileceğine dair olumlu sonuçlar elde edilmiştir [1, 2, 8, 81]. Videokapilleroskop ile dermatoskopun kıyaslandığı çalışmalarda da dermatoskopinin videokapilleroskop kadar etkin olduğu gözlenmiştir [9, 84]. Ek olarak videokapilleroskoba benzer şekilde bilgisayarlı dermatoskoplarda da; görüntünün kaydedilebilmesi, tekrar değerlendirilebilir olması ve portatif bir probunun olması avantaj sağlamaktadır.

Tırnak kıvrımı distal kapilleri deri yüzeyine paralel bir yerleşim gösterirler. Bu yüzden de kapilleroskopik incelemede detaylı bir şekilde görüntülenebilirler [3, 7]. Kapilleroskopik inceleme; hasta 15 dakika dinlendirildikten ve ortama adaptasyonu sağlandıktan sonra, oturur pozisyonda, oda sıcaklığında veya yaklaşık 20-22 °C'de ve başparmaklar hariç her iki elin kalan sekiz parmağına yapılmalıdır [7, 76, 82]. Dördüncü ve beşinci parmak tırnak kıvrımı derisi daha saydam olduğu için bu parmaklarda görüntü daha iyi elde edilir [7, 85]. Bu nedenle, sadece tek parmağın veya iki parmağın değerlendirildiği yayınlar da mevcuttur [4, 8, 84]. Videokapilleroskop ve non-polariza dermoskop kullanılıyor ise immersiyon yağı damlatılarak daha iyi bir görüntü elde edilmesi sağlanmalıdır. Ek olarak temasla görüntü yapılan cihazlarda inceleme esnasında tırnak kıvrımına çok baskı uygulanmamalıdır. Çünkü bu durum görüntü alınmasını engellemekle birlikte psödo-avasküler alanların oluşmasına ve bozuk görüntü elde edilmesine neden olabilmektedir [85]. İnceleme öncesi hastaların parmakları travma, oje kullanımı gibi

görüntüyü bozacak nedenler açısından muayene edilmelidir ve hasta; manikür yaptırma, tırnak yeme, bahçe işleri ile uğraşma, gitar çalma gibi travma nedenleri açısından sorgulanmalıdır [86].

2.7.3. Kapilleroskopik Değişiklikler:

Sağlıklı kişilerde genelde kapillerin uniform düzende bir dağılımı ve deriye paralel gidecek şekilde major bir aksları vardır. Kapiller genelde tel saç tokası (veya firkete veya U harfi) şeklindedir ve kapillerin normal çaplarda ve normal yoğunlukta bir dağılımı mevcuttur. Kapiller yoğunluk genelde milimetre (mm)'ye düşen kapil sayısı olarak tanımlanır [80]. Sağlıklı kişilerde ortalama kapil sayısını; Ingegnoli ve ark.'ları 7 kapil/mm [4], Andrade ve ark.'ları 9.1 kapil/mm [87], Kabasakal ve ark.'ları ise 7.5 kapil/mm [88] olarak saptamışlardır. Farklı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiş olsa da genel kanı olarak ortalama kapil sayısı 7-10 olarak kabul edilebilir [4]. Sağlıklı kişilerin üçte birinde deri saydamlığına bağlı olarak subpapiller venöz pleksus izlenebilir [80]. Subpapiller venöz pleksus beyaz ırkta [87], yaşlılarda ve çocuklarda [86] daha belirgindir. Cinsiyete ve yaşa göre kapiller düzende çok belirgin bir farklılık izlenmemektedir [79, 86]. Sağlıklı kişilerde her ne kadar homojen bir görüntü tariflense de farklı kişiler arasında ve hatta aynı kişinin farklı parmakları arasında bile farklı görüntüler saptanabilmektedir [86].

Kapiller yapıda saptanan en belirgin ve en önemli değişiklikler; genişlemiş kapiller, hemorajiler, torsiyone kapiller, ramifiye/çalı benzeri kapiller, avasküler alanlar ve normal kapiller yapıda bozulmadır [1, 7, 8, 89, 90].

Genişlemiş kapiller; çapları artmış kapiller şeklinde tariflenmektedir. Ancak literatürde birçok öneri olmasına rağmen, kesin kabul görmüş net bir kantitatif tarifi yoktur [89]. Maricq (1981) başlangıçta, çapları 4-10 kat kadar artmış kapilleri kesinlikle dilate ve aşırı derecede dilate kapiller şeklinde tariflemişken, daha sonrasında ise sadece genişlemiş kapiller şeklinde bir tariflemenin daha iyi olacağını belirtmiştir [90]. Genişlemiş kapillerin; endotelyal değişim yüzeyini ve kapiller permabilitiyi arttırarak mikrosirkülasyondaki değişimleri kompanse ettiği düşünülmektedir [89]. Genişlemiş kapiller özellikle SSk spektrumu içindeki hastalıklarda izlenmektedir ve SSk'un erken dönem değişikliklerindedir [7, 89]. Tek

bir genişlemiş kapil bile erken dönem SSk bulguları açısından uyarıcı olmalıdır [3, 89].

Hemorajiler; damar duvarının hasarına bağlı oluşmaktadır [3, 7, 89]. Erken vasküler değişikliklerden olup genişlemiş kapiller ile sonrasında oluşan avasküler alanlar arasında köprü gibi düşünülebilir [3, 7]. İki veya daha fazla parmakta hemoraji saptanmasının; SSk spektrumundaki hastalıkları için spesifitesi %98 civarındadır [89].

Torsiyone kapiller; sağlıklı kişilerde de sık saptanan bir bulgu olup mikroanjiopatinin bir özelliği gibi kabul edilmemelidir. Çaprazlanma (birden fazla sayıda olabilir), glomerüler benzeri, sol anahtar vb gibi şekillerde izlenebilmektedir [89].

Ramifiye/çalı benzeri kapiller; aşırı derecede kıvrımlanmış, dallanan, çalıyı veya fırçayı andıran kapiller şeklinde izlenmektedir. Neoanjiogenezin bir göstergesi olup kapiller kaybı kompanse etmek amacıyla oluştuğu düşünülmektedir [89].

Avasküler alanlar; mm'e düşen kapil sayısında azalma şeklinde veya iki veya daha fazla ardışık kapilde kayıp şeklinde tariflenebilmektedir [89]. Aşırı derecede kapiller kayıplara bağlı geniş avasküler alanlar oluşabilmektedir ve bu da tırnak kıvrımında çöl benzeri görüntüye neden olabilmektedir [3, 7].

Normal kapiller yapıda bozulma ise; mikrovasküler damar ağında morfolojik anormallikler, neoanjiogenez, kapiller kayıp, bozulmuş kapiller dizilim gibi birçok bozukluğun bir arada izlenmesine bağlı oluşmaktadır [89].

2.7.4. Kapilleroskopi ve Bağ Dokusu Hastalıkları:

SSk, kapilleroskopinin uygulandığı başlıca hastalıktır [76, 79]. İlk kez Maricq ve LeRoy, SSk hastalarında genişlemiş dilate kapillerin izlendiği bir patern tariflemişlerdir [78]. Takip eden yıllarda Maricq ve ark.'ları genişlemiş kapilleri, kapiller kayıpları, normal kapiller düzende bozulmayı, distorsiyone-kıvrımlanmış kapilleri ve dallanan-tomurcuklanan kapilleri değişik oranlarda içerebilen skleroderma paterni (SSkP)'ni tariflemiştir [90]. 2000 yılında ise Cutolo ve ark.'ları; birkaç genişlemiş veya dev kapillerin, birkaç hemorajinin izlendiği, kapiller dağılımın nispeten korunduğu, avasküler alanların beklenmediği erken patern,

belirgin genişlemiş kapillerin, hemorajilerin, orta derecede avasküler alanların, hafif düzeyde ramifiye-çalı benzeri kapillerin izlendiği aktif patern ve yoğun avasküler alanların, ramifiye-çalı benzeri kapillerin, belirgin normal kapiller düzende bozulmanın izlendiği geç patern şeklinde bir tarifleme yapmıştır [91]. Erken, aktif ve geç patern şeklindeki bu sınıflama; SSk'daki mikroanjiopatinin evreleri ile uyum göstermektedir. Erken paternden geç paterne ilerleyiş; kapil hasarından kapil kaybına ve neovaskülarizasyona ilerleyişle paralellik göstermektedir [91]. 2003 yılında Bergman ve ark.'ları, Maricq'in paternini revize ederek en az iki tırnak kıvrımında; genişlemiş kapiller, avasküler alanlar, torsiyone-kıvrılmış(twisted) kapiller, ramifiye-çalı benzeri kapiller ve hemorajilerden en az ikisinin saptanması şeklinde SSKP'ni tariflemişlerdir [1]. Yapılan farklı çalışmalarda bu paternler yüksek bir sensitivite gösterip SSK hastalarının %70'den fazlasında saptanmıştır [1, 91, 92]. 2013 yılında da ACR/EULAR tarafından oluşturulan SSK sınıflandırma kriterleri içine anormal tırnak kıvrımı kapilleri eklenmiştir [57].

RyF, birçok bağ dokusu hastalığında ilk semptom olabilmektedir [93]. Bu nedenle de RyF'nin primer mi, sekonder mi olduğunun anlaşılması önem arz etmektedir. Yapılan birçok çalışmada primer ve sekonder RyF'nin ayrımında kapilleroskopinin etkin bir şekilde kullanılabileceği belirtilmiştir [5, 76, 94]. Çalışmalarda kapilleroskopi uygulamasının temel endikasyonlardan birinin RyF olduğu vurgulanmıştır [3, 76, 79]. RyF olanlarda tırnak kıvrımı kapilleroskopisinin, kollajen bağ dokusu hastalığı tanısı için negatif prediktif değerinin %90'ın üzerinde olduğu belirtilmektedir [95]. Primer ve sekonder RyF ayrımındaki önemi nedeniyle de; RyF olan kişilere her altı ayda bir kapilleroskopi uygulanması önerilmektedir [7, 96].

SLE hastalarının %40-90'ında kapilleroskopik değişiklikler izlenebilmektedir [97]. Farklı çalışmalarda görünen bazı kapilleroskopik değişiklikler SLE paterni şeklinde tariflense de [78, 93], günümüzde kabul görmüş bir SLE paterni yoktur [97]. SLE hastalarının çoğunda normal kapilleroskopik bulgular saptanmaktadır [97, 98]. Torsiyone kapiller, uzamış kapiller ve subpapiller pleksusta belirginleşme sık görülen non-spesifik değişikliklerdir [99]. Diğer non-spesifik bir değişiklik ise kapillerde kayıplardır [78] ve özellikle de kayıpların aktif hastalık döneminde

saptandığı vurgulanmaktadır [97]. SLE hastalarının düşük bir kısmında da SSkP izlenebilmektedir [97-99].

RA hastalarında kapilleroskopik incelemede; uzamış kapiller ve subpapiller pleksusta belirginleşme sık gözlenebilecek değişikliklerdir. Ancak bu durum sağlıklı kişilerden çok farklılık göstermemektedir [100]. RA hastalarında SLE'ye benzer şekilde en sık normal kapilleroskopik bulgular saptanmaktadır. Oran çok düşük de olsa RA hastalarında da SSkP saptanabilmektedir [98].

SS'de non-spesifik değişiklikler daha ön planda izlenebilmektedir [98]. Bazı SS hastalarında SSkP saptanabilmektedir. Bu hastalar özellikle ACA pozitifliği açısından değerlendirilmeli ve ACA'da da pozitiflik var ise sınırlı tip SSk'a overlap açısından dikkatli olunmalıdır [98]. Ayrıca SS için spesifik paternler tariflenmese de primer ve sekonder SS ayrımı açısından tüm SS hastalarına kapilleroskopik inceleme önerilmektedir [100].

UCTD hastalarının çoğunda normal kapilleroskopik bulgular izlenmektedir [101]. Genelde hastaların %15'den azında SSkP'nin saptandığı bildirilmektedir [98, 99]. Ancak SSkP'nin %80 gibi yüksek bir oranda saptandığını bildiren yayın da mevcuttur [102]. SSkP izlenen UCTD hastaları; tanımlanmış bir bağ dokusu hastalığına, özellikle de SSk'e ilerleyiş açısından muhakkak yakından takip edilmelidir [99, 101].

Dermatomyozit (DM) ve mikst konnektif doku hastalığı (MCTD), SSkP'nin sık izlendiği iki bağ dokusu hastalığıdır [3, 92, 98]. Maricq ve ark'ları, DM ve MCTD'nı; kapilleroskopik incelemelerinde SSk benzeri bulgular saptanması nedeniyle "skleroderma spektrumu hastalıkları" şeklinde tariflemiştir [92]. SSk için tanımlanmış en az iki tırnak kıvrımında genişlemiş kapiller, avasküler alanlar, torsiyone-kıvrılmış(twisted) kapiller, ramifiye-çalı benzeri kapiller ve hemorajilerden en az ikisinin saptanması şeklindeki paterni; DM paterni olarak da kabul eden otorler de mevcuttur [93, 103]. SSkP'ne ek olarak her iki hastalıkta da, hem non-spesifik değişiklikler hem de normal kapilleroskopik bulgular izlenebilmektedir [101, 104].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Olgu Seçimi:

Çalışmamıza, 01.04.2015-31.07.2015 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran veya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı polikliniğince tırnak kıvrımı kapilleroskopisi yapılması amacıyla Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine yönlendirilen farklı bağ dokusu hastalıkları tanısı olan toplamda 72 hasta ile herhangi bir hastalığı olmayan, sigara kullanmayan 33 sağlıklı kontrol dahil edildi. 72 hasta içinde primer RyF, SLE, RA, SSk, primer SS ve UCTD tanısı olan hastalar mevcuttu. Primer RyF tanısı LeRoy ve Medsger'in [19] tanımladığı kritere göre, UCTD tanısı Mosca ve ark.'larının [69] tanımladığı kritere göre, diğer bağ dokusu hastalıkları tanısı ise ACR kriterlerine göre belirlendi.

Onsekiz yaşından küçük olanlar, son 3 hafta içerisinde manikür yaptırınlar, tırnak yeme alışkanlığı olanlar, tırnak kıvrımında travması olanlar, oje, kına gibi tırnak kıvrımını boyayan uygulamaları olanlar, kemoterapi alan hastalar, alkol ve madde bağımlılığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışma ve uygulanan işlem hakkında bilgi verilerek, çalışmaya katılan gönüllülerin hem sözel hem de yazılı aydınlatılmış onamları alındı.

3.2. Etik İzni ve Çalışma Protokolü:

Çalışmanın etik kurul onayı, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 31.03.2015 tarihli ve 2015/127 sayılı kararı ile alındı.

Çalışmaya dahil olan gönüllüler yaş, meslek, şikâyet süresi, tanı süresi ve RyF, malar raş, diskoid raş, fotosensitivite, oral ülser, artrit, ağız kuruluğu, göz kuruluğu gibi semptomlar açısından sorgulandı. Hastaların parmaklarda şişlik ve ödem, ellerde deri kabalaşması ve sertleşmesi, telenjektazi, digital ülser ve pitting skar açısından dermatolojik muayenesi yapıldı. Hastaların bağ dokusuna sekonder gelişen böbrek tutulumu, pulmoner tutulum, kardiyak tutulum, nörolojik tutulum gibi ek sistem tutulumları sorgulandı ve bu açıdan yapılan hastane tetkik sonuçları

incelendi. Hastaların hipertansiyon, diyabetes mellitus, hipotirodi gibi ek hastalıklar açısından öyküleri alındı. Ek olarak hastaların hastane kayıtlarındaki hemogram, ANA, ekstrale nükleer antijen (ENA) antikor, RF, ACPA, CRP, ESR, kompleman C3 ve C4 değerleri incelendi ve kaydedildi.

3.3. Kapilleroskopinin Uygulanması ve Değerlendirilmesi:

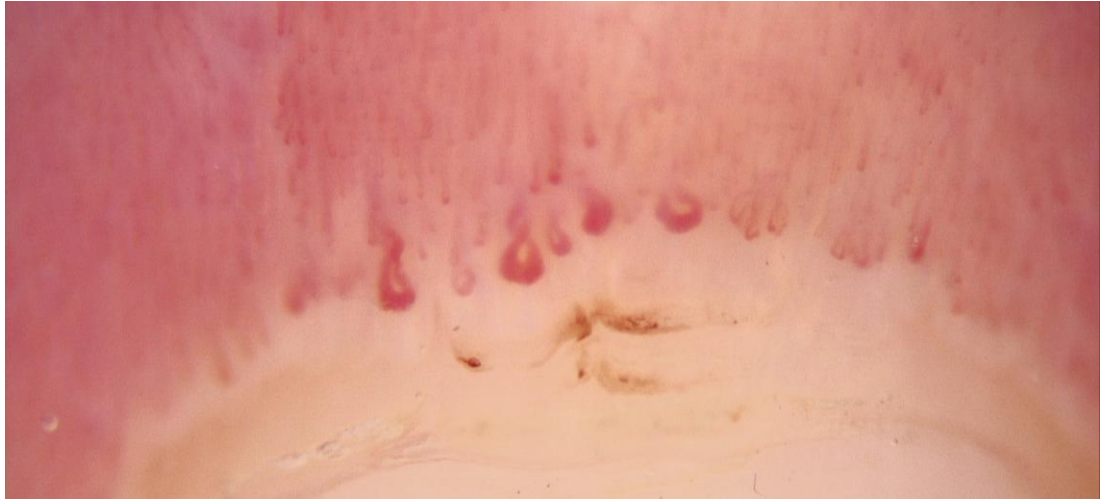
Kapilleroskopik incelenme 20-24 °C sıcaklıktaki bir odada, gönüllüler 15 dakika dinlendirildikten ve ortama uyumu sağlandıktan sonra gerçekleştirildi. Uygulama esnasında hastaların elleri kalp seviyesinde tutuldu. Işığın yansımaları engellemek ve daha net görüntü elde etmek amacıyla tırnak kıvrımlarına ultrason jeli damlatılarak işlem gerçekleştirildi. İşlem esnasında görüntüyü bozabilmesi nedeniyle tırnak kıvrımına basınç uygulanmasından özellikle kaçınıldı. Uygulama her iki elin başparmakları hariç, kalan sekiz parmağa yapıldı. Uygulamada $\times 10$ - $\times 70$ arası büyütme yapabilen, görüntü kaydı sağlayan FotoFindermedicam 500 model video kamerası olan, FotoFinderdermoscope (FotoFinder Systems GmbH, Bad Birnbach, Germany) modeli bilgisayarlı dermatoskop (videodermatoskop) cihazı kullanıldı. Sekiz parmağın $\times 20$, $\times 30$, $\times 40$ büyütmede görüntüleri incelendi ve bu büyütmelemlerde her parmağın en az bir görüntüsü bilgisayarlı dermatoskop cihazına kayıt edildi. Görüntüler hem kayıt esnasında hem de farklı bir zamanda aynı araştırmacı tarafından tekrar değerlendirildi.

Kapilleroskopik incelemede tırnak kıvrımı; genişlemiş kapiller, avasküler alanlar, torsiyone-kıvrılmış (twisted) kapiller, ramifiye-çalı benzeri kapiller ve hemorajiler açısından değerlendirildi. Normal sınırlarda kapilleroskopik görüntüye ve bakılan parametrelere ait görüntü örnekleri şekil 3.1-3.5’de verildi. Bakılan bu beş parametrenin belirlenmesinde, Bergman ve ark.’ları tarafından revize edilen Maricq kriterlerinden [1] faydalanıldı. Avasküler alanlar en az iki ardışık kapil alanında kayıp olması şeklinde değerlendirildi. Kapilde çaprazlanma, glomerüler benzeri, sol anahtar vb gibi tüm kıvrımlanma şekilleri torsiyone-kıvrılmış kapil grubu içinde kabul edildi. Bir tane bile çaprazlanma olması kapilin torsiyone-kıvrılmış kapil grubuna dahil edilmesine yeterli görüldü. Aşırı derecede kıvrımlanmış, dallanan, çalıyı veya fırçayı andıran kapiller ramifiye-çalı benzeri kapiller grubuna dahil edildi. Ayrıca incelemede; en az iki tırnak kıvrımında bu beş parametreden en az ikisinin pozitif olması ile oluşan Bergman ve ark.’ları tarafından tariflenmiş SSKP’ne [1] ve

torsiyone-kıvrılmış kapiller hariç tutularak benzer şekilde en az iki tırnak kıvrımında en az iki parametrenin pozitif olması şeklinde tariflediğimiz revize-SSkP'ne bakıldı.



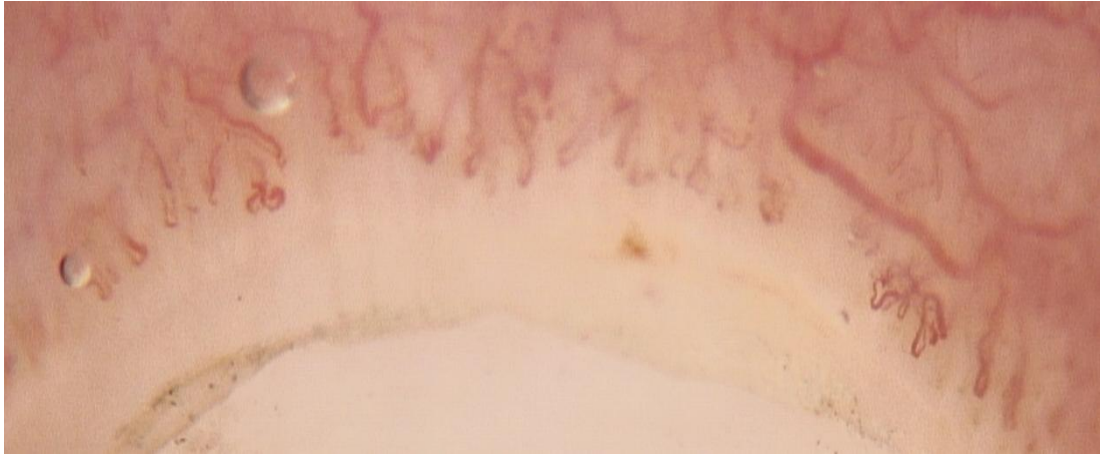
Şekil 3.1. Normal sınırlarda bir görüntü; uniform düzende tel saç tokası şeklinde kapiller.



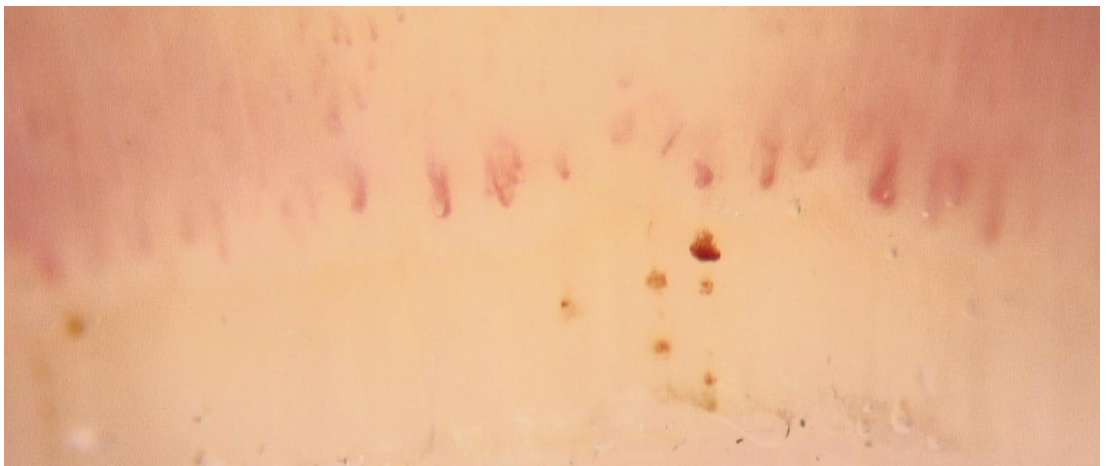
Şekil 3.2. Genişlemiş kapillerin belirgin şekilde izlendiği bir görüntü.



Şekil 3.3. Torsiyone-kıvrılmış (twisted) kapillere ait bir görüntü.



Şekil 3.4. Ramifiye-çalı benzeri kapillerin ve yer yer avasküler alanların izlendiği bir görüntü.



Şekil 3.5. Hemorajilerin ve belirgin avasküler alanların izlendiği bir görüntü.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme:

Çalışmamızın istatistiksel analizleri için IBM SPSS Statistics 20 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı metotlara ek olarak verilerin kendi aralarında değerlendirilmesinde Pearson ki-kare, Fisher, Spearman, Mann Whitney U ve Student T testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 72 hasta ve 33 sağlıklı kontrol dâhil edildi. Yapılan istatistiksel analiz sonucu hasta ve sağlıklı kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı (p değerleri>0.05). Çalışmaya dâhil edilen hastaların ve sağlıklı kontrollerin demografik bulguları aşağıdaki tablolarda verilmiştir (Tablo 4.1, 4.2).

Tablo 4.1. Katılımcıların yaş ve cinsiyet dağılımı.

	Sayı	Cinsiyet		En düşük yaş	Ortalama yaş	En büyük yaş
		Kadın	Erkek			
Hasta	72	65	7	18	40.85	69
Sağlıklı Kontrol	33	28	5	18	40	71

Tablo 4.2. Hasta tanıları ve yüzdeleri.

	Primer RyF	SLE	RA	SSk	Primer SS	UCTD
Sayı	18	14	12	14	7	7
Yüzde	%25	%19.4	%16.7	%19.4	%9.7	%9.7

Hastaların ortalama şikâyet süresi 8.85 yıl iken ortalama tanıları oldukları süre 3.75 yıldır. Hastaların şikâyet başlangıcından tanı konmasına kadar geçen ortalama süre 5.04 yıl olarak saptandı. 18 primer RyF hastasının sadece 2 tanesi eski tanılı iken kalan 16 tanesine yeni tanılı idi. Benzer şekilde 7 tane UCTD tanılı hastanın da bir tanesi eski tanılıydı. Diğer hasta gruplarında ise eski tanılı hastalar daha çoğunlukta idi.

Hastalar RyF açısından değerlendirildiğinde 61 hastada RyF mevcuttu. 61 hastanın 18'inde primer kalan 43'ünde ise sekonder RyF mevcuttu. Sekonder RyF; SLE'de %71.4, RA'da %58.3, SSk'de %92.9, primer SS'de %85.7, UCTD'de ise %100 oranında saptandı. En yüksek oranlar UCTD ve SSk'de mevcuttu. Kontrol hastalarında RyF olan hasta yoktu.

Artralji ve/veya atrit hastaların 48'inde mevcuttu. RA hastalarının %100'de artralji ve/veya atrit mevcut iken primer RyF olan hastaların hiçbirinde artrit şikâyeti yoktu. Diğer dört hastalık grubunda ise %85.7 oranında artralji ve/veya atrit saptandı. Kontrol grubunda ise hiçbir hastada artralji ve/veya atrit şikâyeti yoktu.

Malar raş, diskoid raş ve fotosensitivite açısından bakıldığında; 5 hastada malar raş, 2 hastada diskoid raş ve 30 hastada fotosensitivite saptandı. Malar raş ve diskoid raş saptanan tüm hastaların tanısı SLE idi. Çoğunluğu SLE'de (12 hastada) olmak üzere tüm hasta gruplarında fotosensitivitesi olan hasta mevcuttu. Kontrol grubunda ise 5 hastada fotosensitivite mevcuttu. Hasta grubunda fotosensitivite anlamlı olarak daha yüksekti ($p < 0,05$).

Tekrarlayan oral aft 11 hastada izlendi. UCTD hastaları hariç, SLE başta olmak üzere her hasta alt grubunda en az bir hastada tekrarlayan oral aft saptandı. Kontrol grubunda ise sadece bir kişide oral aft mevcuttu.

Hastaların %37.5'inde göz kuruluğu ve %12.5'de ağız kuruluğu mevcuttu. Primer SS hastalarının %100'de göz kuruluğu, %57.1'de ağız kuruluğu mevcuttu. Kontrol grubunda ise ağız ve göz kuruluğu olan hasta yoktu.

Parmaklarda şişlik ve ödem, ellerde deri kabalaşması ve sertleşmesi, telenjektazi, digital ülser ve pitting skar açısından hastalar değerlendirildiğinde 10 hastada parmaklarda şişlik ve ödem, 8 hastada ellerde deri kabalaşması ve sertleşmesi, 16 hastada telenjektazi, 3 hastada digital ülser ve 5 hastada da pitting skar saptandı. Parmaklarda şişlik ve ödemi olanların %50'sini, ellerde deri kabalaşması ve sertleşmesi olanların %100'ünü, telenjektazisi olanların %68'ini, digital ülseri olanların %100'ünü ve pitting skarı olanların da %80'ni SSk hastalarının oluşturduğu görüldü.

Beş hastada renal hastalık saptandı. Dördünde SLE'e bağlı renal tutulum mevcuttu. Bir tane RA hastasında da kronik böbrek yetmezliği mevcuttu. 10 hastada interstisyel akciğer hastalığı saptandı. Bu on hastanın 8'i SSk, bir tanesi SLE ve bir tanesi de SS hastası idi. Psikoz ve nöbet geçirme gibi santral sinir sistemini ilgilendiren rahatsızlıklar üç hastada izlendi. İki tanesi SLE'nin nöral tutulumuna bağlı idi. Bir tane RA hastasında da şizofreni öyküsü mevcuttu. Diğer ek hastalıklar

açısından bakıldığında ise beş hastada diyabetes mellitus, 12 hastada hipertansiyon ve sekiz hastada da hipotiroidi saptandı.

Yetmiş iki hastanın 68 tanesinin ANA ve 65 tanesinin ENA değeri mevcuttu. Hastaların ANA ve ENA değerleri tablo 4.3’de verildi. ENA antikorları açısından bakıldığında SLE’de en fazla anti-dsDNA antikor (7 hasta), SSk’de en fazla Scl-70 antikor (4 hasta), SS’de en fazla anti-SSA antikor ile anti-Ro52 antikor (6 hasta) ve UCTD’de en fazla ACA (4 hasta) pozitifliği saptandı. Ayrıca UCTD’de 3 hastada anti nükleoribonükleoprotein (nRNP)/Sm antikor pozitifliği de mevcuttu.

Tablo 4.3. ANA, ENA, RF, ACPA, CRP, ESR, kompleman C3 ve C4 değerlerinin pozitif (*P*) ve negatif (*N*) izlendiği hasta sayıları.

		Primer RyF	SLE	RA	SSk	Primer SS	UCTD
ANA	<i>N</i>	18	0	8	0	0	0
	<i>P</i>	0	13	4	12	6	7
AMA_M2	<i>N</i>	18	12	11	9	6	5
	<i>P</i>	0	0	0	2	0	2
Histones	<i>N</i>	18	11	11	11	6	7
	<i>P</i>	0	1	0	0	0	0
Nucleosomes	<i>N</i>	18	10	11	11	6	7
	<i>P</i>	0	2	0	0	0	0
dsDNA	<i>N</i>	18	5	11	11	6	7
	<i>P</i>	0	7	0	0	0	0
ACA	<i>N</i>	18	10	11	9	6	3
	<i>P</i>	0	2	0	2	0	4
Scl_70	<i>N</i>	18	12	11	7	6	7
	<i>P</i>	0	0	0	4	0	0
SS_B	<i>N</i>	18	12	11	10	2	7
	<i>P</i>	0	0	0	1	4	0
Ro_52	<i>N</i>	18	11	11	10	0	5
	<i>P</i>	0	1	0	1	6	2
SS_A	<i>N</i>	18	9	11	11	0	6
	<i>P</i>	0	3	0	0	6	1
Sm	<i>N</i>	18	12	11	11	6	7
	<i>P</i>	0	0	0	0	0	0
nRNP_Sm	<i>N</i>	18	12	11	10	6	4
	<i>P</i>	0	0	0	1	0	3

RyF olan 61 hastanın 57'sinin ANA değeri mevcuttu. Primer RyF olan 18 hastanın hepsinin ANA değeri negatifti. Ek olarak primer RyF olan hastaların hepsinde; RF, ACPA, CRP, ESR, kompleman C3 ve C4 değerleri normal aralıklarda saptandı. Sekonder RyF olan hastaların ise 6 tanesinin ANA değeri negatifti, 4 tanesinin ANA değeri mevcut değildi ve kalan 33 hastanın ANA değeri pozitifli.

Kapilleroskopide en net incelenebilen parmaklar değerlendirildiğinde; bir tane SSk hastasının tırnak kıvrımlarının neredeyse tamamen avasküler olduğu görüldü ve bu açıdan değerlendirmeye alınmadı. Hasta ve kontrol grubunda en net değerlendirmenin yapıldığı parmakların sayısı tablo 4.4'de verildi. En net görüntü hem sol elde hem de sağ elde sırasıyla 4. ve 5. parmaklardan elde edildi. Sekiz parmak birden ele alındığında ise hem hasta hem de kontrol grubunda en net görüntüler sol 4. ve 5. parmaktan elde edildi.

Tablo 4.4. En net görüntü elde edilen parmakları.

	Sol el parmaklar				Sağ el parmaklar			
	2.	3.	4.	5.	2.	3.	4.	5.
Kontrol grubunda	-	2	16	15	-	1	17	15
Hasta grubunda	5	4	40	22	1	5	45	20

Kapilleroskopik incelemede bakılan genişlemiş kapillerin, avasküler alanların, torsiyone-kıvrılmış(twisted) kapillerin, ramifiye-çalı benzeri kapillerin ve hemorajilerin hastalarda görülme yüzdeleri; sırasıyla %25, %22.2, %79.2, %23.6 ve %43.1 olarak saptandı. Hasta alt gruplarında ve kontrol grubunda parametrelerin görülme yüzdeleri ile saptandıkları ortalama parmak sayısı tablo 4.5'de verildi. SSk hastalarının bir tanesinin tüm parmaklarında genişlemiş kapiller, bir tanesinin tüm parmaklarında ramifiye-çalı benzeri kapiller ve beş tanesinin de tüm parmaklarında avasküler alanlar izlendi. Hem yüzdesel hem de tutulan parmak sayısı açısından bakıldığında genişlemiş kapiller, avasküler alanlar ve ramifiye-çalı benzeri kapiller en fazla SSk hastalarında saptandı. Bir tane RA hastasının tüm parmaklarında torsiyone-kıvrılmış kapiller izlendi. Hiçbir hastanın tüm parmaklarında hemorajiler izlenmedi. En fazla 6 parmakta birden hemorajiler izlenmiş olup o da 2 tane SSk

hastasında saptandı. Kontrol grubundan hiç kimsede genişlemiş kapiller ve avasküler alanlar izlenmedi.

Tablo 4.5. Kapilleroskopik değişikliklerin görülme yüzdeleri ve tutulan ortalama parmak sayısı

	Genişlemiş kapiller	Avasküler alanlar	Torsiyone-kıvrılmış kapiller	Ramifiye-çalı benzeri kapiller	Hemorajiler
Primer RyF	-	-	77.8 (2.94)	5.6 (0.05)	22.2 (0.33)
SLE	-	7 (0.07)	78.6 (3)	21.4 (0.28)	21.4 (0.28)
RA	8.3 (0.08)	-	75 (3.08)	33.3 (0.41)	50 (1)
SSk	71.4 (2.85)	85.7 (5)	71.4 (1.78)	42.9 (1.92)	64.3 (2.14)
Primer SS	42.9 (1.71)	14.3 (0.28)	85.7 (4)	14.3 (0.14)	57.1 (1.28)
UCTD	57.1 (1.71)	28.6 (1.57)	100 (2.14)	28.6 (0.42)	71.4 (2.14)
Kontrol grubu	-	-	84.8 (2.24)	3 (0.03)	27.3 (0.45)

Hasta ve kontrol grubu, bakılan beş parametrenin saptanması açısından kıyaslandığında; genişlemiş kapiller, avasküler alanlar ve ramifiye-çalı benzeri kapiller oranı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Genişlemiş kapillerin, avasküler alanların ve ramifiye-çalı benzeri kapillerin hasta grubunda daha yüksek oranda izlendiği görüldü. Hasta gruplarına ayrı ayrı bakıldığında ise kontrol grubu ile primer RyF ve SLE hastalarında parametrelerin izlenme oranlarında farklılık saptansa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. RA hastaları ile kontrol grubu arasında sadece ramifiye-çalı benzeri kapillerin oranı arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). SS hastaları ile kontrol grubu arasında sadece genişlemiş kapillerin oranı arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). SSk hastaları ile kontrol grubu arasında ise torsiyone-kıvrılmış(twisted) kapiller hariç diğer dört parametre arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.05$). UCTD hastaları ile kontrol grubu arasında da genişlemiş kapillerin, avasküler alanların ve hemorajilerin oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

Hem tüm gönüllülerde, hem hastalarda hem de kontrol grubunda değerlendirilen beş parametrenin saptanması açısından bakıldığında; $\times 30$ ve $\times 40$

büyütmeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ve saptanan pozitiflikler ile negatifliklerin tamamen aynı olduğu görüldü. ×20 ile ×40 kıyaslandığında da hem tüm gönüllülerde, hem hastalarda hem de kontrol grubunda; genişlemiş kapillerin, avasküler alanların, ramifiye-çalı benzeri kapillerin ve hemorajilerin saptanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ve saptanan pozitiflikler ile negatifliklerin tamamen aynı olduğu görüldü. Ancak torsiyone-kıvrılmış kapillerin saptanması açısından ×20 ile ×40 büyütmeye kıyaslandığında hem pozitiflik saptanan gönüllü sayısı olarak hem de pozitiflik saptanan ortalama parmak sayısı açısından; hem tüm gönüllülerde, hem hastalarda hem de kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.001$). Hasta gruplarına ayrı ayrı bakıldığında ise UCTD hariç tüm hasta gruplarında torsiyone-kıvrılmış kapillerin saptanması açısından ×20 ile ×40 büyütmeye arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$).

En az iki tırnak kıvrımında, beş parametreden en az ikisinin pozitif olması ile tanımlanan SSkP; hastaların %29.2'sinde (21 hasta), kontrol grubunun %3'ünde (1 hasta) izlendi. Hasta gruplarını ayrı ayrı değerlendirdiğimizde ise primer RyF ve SLE hastalarının hiçbirinde bu patern izlenmedi. RA hastalarının %25'inde (3 hasta), SSk hastalarının %78.6'sında (11 hasta), SS hastalarının %42.9'unda (3 hasta) ve UCTD hastalarının %57.1'inde (4 hasta) bu patern saptandı. SSkP'nin sensitivitesi ve spesifitesi; SSk ile kontrol grubu içinde değerlendirildiğinde sırasıyla %78.57 ve %96.97 olarak saptandı. 72 kişilik hasta grubu içinde değerlendirildiğinde ise SSk için sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %78.57 ve %82.76 olarak saptandı.

En az iki tırnak kıvrımında, torsiyone-kıvrılmış kapiller haricindeki kalan dört parametreden en az ikisinin pozitif olması ile tanımlanan revize-SSkP; hastaların %19.4'ünde (14 hasta) izlendi. Kontrol grubunda ise hiç kimsede revize-SSkP saptanmadı. Hasta gruplarını ayrı ayrı değerlendirdiğimizde ise primer RyF, SLE ve RA hastalarının hiçbirinde bu patern izlenmedi. SSk hastalarının %64.3'ünde (9 hasta), SS hastalarının %28.6'sında (2 hasta) ve UCTD hastalarının %42.9'unda (3 hasta) bu patern saptandı. Revize-SSkP'nin sensitivitesi ve spesifitesi; SSk ile kontrol grubu içinde değerlendirildiğinde sırasıyla %64.29 ve %100 olarak saptandı. 72 kişilik hasta grubu içinde değerlendirildiğinde ise SSk için sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla %64.29 ve %91.38 olarak saptandı.

SSkP ve revize-SSkP sonuçları kıyaslandığında iki patern arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p<0.05$).

Primer ve sekonder RyF olan hastalar, bakılan beş parametre açısından kıyaslandığında; torsiyone-kıvrılmış kapiller hariç, diğer dört parametre açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Torsiyone-kıvrılmış kapiller hariç diğer dört parametrenin sekonder RyF olan hastalarda daha fazla oranda görüldüğü saptandı. Ayrıca hem SSkP hem de revize-SSkP sadece sekonder RyF olan hastalarda izlendi. Hastalık alt gruplarına ayrı ayrı bakıldığında ise RyF ile SSkP ve revize-SSkP saptanması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

Hastaların şikâyet süreleri ile bakılan beş parametrenin saptanma oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı belirgin bir korelasyon saptanmadı. Hastalık alt gruplarına ayrı ayrı bakıldığında da şikâyet süresi ile parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon görülmedi. Benzer şekilde hem tüm hasta grubunda hem de ayrı ayrı hastalık alt gruplarında; SSkP ve revize-SSkP saptanma oranları ile şikâyet süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

5. TARTIŞMA

Bağ dokusu hastalıklarında derinin birçok bölgesinde lokal vasküler değişiklikler izlenebilmekte ve bu değişiklikler de tırnak kıvrımı kapilleroskopik incelemesi ile değerlendirilebilmektedir [1, 2]. SSk ve skleroderma spektrumu hastalıklarında kapilleroskopik incelemede tipik değişiklikler izlenebilmektedir [3, 90, 92]. Primer ve sekonder RyF ayrımında kapilleroskopik incelemenin yapılabileceğini [5, 76, 94] ve kapilleroskopik incelemenin de temel endikasyonlarından birinin RyF olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [3, 76, 79]. Günümüze kadar da, farklı bağ dokusu hastalıklarında kapilleroskopik incelemenin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır [1, 8, 78, 92, 93, 99].

Kapilleroskopik inceleme klasik uygulama olarak stereomikroskop ile yapılmaktadır [78, 79, 90, 92, 105]. Ancak oftalmoskop, dermatoskop ve videokapilleroskop ile yapılan çalışmalar da mevcuttur [1, 2, 4, 9, 106-110]. Bazı yayınlar altın standart uygulamanın stereomikroskop olduğunu [84, 107] belirtse de günümüzde artık altın standart yöntem olarak videokapilleroskop kabul edilmektedir [106, 111, 112]. Dermatroskop ile yapılan çalışmalar az sayıda olup bunların çoğu da el dermatoskopisi ile yapılmıştır [1, 2, 9, 81, 84, 106, 107, 113-116]. Bilgisayarlı dermatoskop ile yapılan çalışma sayısı ise çok azdır [8, 117-119].

Dermatroskop ile ilk yayın 1997 yılında Bauersachs ve Lössner tarafından yapılmıştır. 5 primer RyF, 7 SSk, 3 SLE, 2 RA ve 1 Sharp Sendromu hastası olmak üzere toplamda 18 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bu hastaların da toplamda 136 parmağı stereomikroskop ve el dermatoskopisi ile değerlendirilmiştir. Ancak Bauersachs ve Lössner tarafından el dermatoskopisi modifiye edilerek büyütme özelliği $\times 10$ 'den $\times 12$ 'e yükseltmiş ve ışık kaynakları değiştirilerek kullanılmıştır. Her iki yöntemle elde edilen sonuçlar kıyaslanmıştır. Kıyaslanma sonucu kapilleroskopik değişikliklerin görüldüğü parmak sayısında farklılıklar olsa da pozitiflik saptanan hastaların birebir aynı olduğu saptanmıştır. Örneğin avasküler alanlar stereomikroskop ile 31 parmakta saptanırken dermatoskop ile 28 parmakta saptanmıştır. Ancak hasta düzeyinde bakıldığında hem stereomikroskop hem de dermatoskopi aynı 7 hastada avasküler alanlar izlenmiştir. Benzer şekilde her iki yöntemle megakapiller açısından aynı 6 hastada, ramifiye kapiller açısından aynı 8 hastada, kıvrımlanmış kapiller açısından aynı 6 hastada ve hemorajiler açısından da

aynı 7 hastada pozitiflik saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca dermatoskopik incelemenin stereomikroskopik incelemeye göre daha kısa sürdüğü saptanmıştır. Tüm bu sonuçlarla dermatoskopinin kapilleroskopik inceleme için kullanılabilceği belirtilmiştir [113].

Bergman ve ark.'ları tarafından 2003 yılında; 27 SSk, 11 DM, 22 SLE, 8 MCTD ve 38 RyF hastası olmak üzere toplamda 106 hastanın ve 170 sağlıklı kontrolün $\times 9.3$ büyütme özelliği olan el dermatoskobu ile kapilleroskopik incelemesi yapılmıştır. Bu inceleme sonucu farklı cihazlarla uygulanan kapilleroskopik incelemelere benzer sonuçlar elde edilmiş ve el dermatoskobunun bu uygulama için kullanılabilceği belirtilmiştir [1].

Sontheimer tarafından 2004 yılında; $\times 10$ büyütme özelliği olan el dermatoskobunun, kapilleroskopik incelemede kullanılıp kullanılmayacağı değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonucu el dermatoskobunun kapilleroskopik inceleme için uygun ve ucuz bir cihaz olduğu belirtilmiştir [114].

Baron ve ark.'ları tarafından 2007 yılında; oftalmoskop ve el dermatoskobu ile yapılan iki farklı araştırmanın değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada sınırlı sayıda SSk hastasının (13 ve 6 hasta) ve normal kişilerin (2 kişi) parmakları incelenmiştir. Bu çalışmada dermatoskobun oftalmoskoba göre daha kolay uygulandığı ve bu iki cihazın kapilleroskopik anormalliklerin saptanmasında kullanışlı olabileceği belirtilmiştir [107].

Moore ve ark.'larının 2010 yılında yaptıkları çalışmada, $\times 10$ büyütme özelliği olan el dermatoskobunun kapilleroskopik incelemedeki güvenilirliği araştırılmıştır. Çalışmada 4'ü sağlıklı ve 12'si hasta toplamda 16 kişinin 10 parmağından dermatoskop ile elde edilen toplamda 160 görüntü kullanılmıştır. Bu görüntüler slayt gösterisi şeklinde 28 romatologa gösterilmiştir. Araştırma sonucunda dermatoskobun bağ dokusu hastalıklarını saptamada tırnak dibi kapilleroskopik incelemesi amacıyla kullanılabilceği ve de iyi bir güvenilirliğinin olduğu belirtilmiştir [81].

Akay ve ark.'ları tarafından 2010 yılında yapılan bir çalışmada $\times 10$ büyütme özelliği olan el dermatoskobisi ile sklerodermoid tip graft versus host hastalarının kapilleroskopik bulguları değerlendirilmiştir [115].

Muroi ve ark.'ları tarafından 2011 yılında yapılan çalışmada $\times 10$ büyütme özelliği olan el dermatoskopi ile 83 SSk hastası ve 68 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. Değerlendirme sonucu el dermatoskobunun; SSk hastalarının tırnak kıvrımı incelemesinde kullanılabilir hızlı, kolay ve uygun bir cihaz olduğu belirtilmiştir [2]. Hasegawa tarafından 2011 yılında yapılan diğer bir yayında da dermatoskobun kapilleroskopik inceleme amacıyla kullanılabilirliği belirtilmiştir [116].

Dogan ve ark.'ları tarafından 2013 yılında yapılan, 39 SSk hastasının 382 tırnak kıvrımının değerlendirildiği çalışmada videokapilleroskop ve el dermatoskobu karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma sonucu iki method arasında tırnak kıvrımı kapiller paternlerini saptama açısından fark izlenmemiştir [9].

Mazzotti ve ark.'ları tarafından 2014 yılında; 45 SSk hastasının değerlendirildiği, stereomikroskop ile polarize ve nonpolarize el dermatoskobunun kıyaslanacağı bir çalışma yapılmıştır. Kıyaslama sonucu hem polarize hem de nonpolarize dermatoskobun tırnak kıvrımı kapilleroskopik incelemesinde kullanılabilir güvenilir bir yöntem olduğu belirtilmiştir [84].

Hughes ve ark.'ları tarafından 2015 yılında; 3 primer RyF, 21 SSk hastasının, 8 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği ve videokapillersokop ile $\times 10$ büyütme özelliği olan el dermatoskobunun kıyaslandığı bir çalışma yapılmıştır. Çalışma sonucu dermatoskobinin videokapilleroskop ile kıyaslanabilecek bir cihaz olduğu ve videokapillersokoba ulaşamadığı durumlarda kullanılabilirliği belirtilmiştir [106].

Yukarıda bahsedilen dermatoskop çalışmaları, ortalama büyütme özelliği $\times 10$ olan el dermatoskopları ile yapılmıştır. Daha büyük büyütme özelliği olan bilgisayarlı dermatoskop ile yapılan çalışma sayısı ise çok azdır. 2007 yılında Beltran ve ark.'ları tarafından yapılan çalışmada 5 primer ve 51 sekonder RyF olan hasta ile 10 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. Sekonder RyF olanların 26'sının SSk, 12'sinin pre-SSk, 1'inin DM, 1'inin MCTD, 2'sinin SS, 2'sinin overlap sendromu, 1'inin RA ve 11 tanesinin de farklı bağ dokusu hastalığı tanısı olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada $\times 30$ büyütmede değerlendirme yapılmıştır ve sonuç olarak bu cihaz ile değerlendirmenin kapilleroskopik uygulama için güvenilir metod olduğu belirtilmiştir [8].

Ohtsuka tarafından 2012 yılında yapılan çalışmada 62 SSk, 28 SLE, 10 DM ve 18 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. Bu çalışmada portable prob (Macromax EV-4D USB; Goko Camera) şeklindeki bilgisayarlı dermatoskop kullanılmıştır. $\times 40$ büyütmede değerlendirme yapılmıştır ve elde edilen görüntü başka bir bilgisayara aktarılmıştır [119].

Bağ dokusu hastalıkları dışında farklı hastalıklarda da, bilgisayarlı dermatoskop ile kapilleroskopik incelemenin yapıldığı çalışmalar mevcuttur. 2014 yılında AYTEKİN ve ark.'ları tarafından; 40 Behçet hastası ve 40 sağlıklı kontrolün, $\times 30$ büyütmede değerlendirildiği bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada da bilgisayarlı dermatoskopun kapilleroskopik incelemede efektif bir şekilde kullanılabileceği görülmüştür [117]. 2014 yılında da YÜKSEL ve ark.'ları tarafından koroner yavaş akım hastalarında tırnak kıvrımı kapilleroskopik bulgularının bilgisayarlı dermatoskop ile $\times 30$ büyütmede değerlendirildiği başka bir çalışma yapılmıştır [118].

Dermatoskopla yapılan bu çalışmaların çoğunda videokapilleroskopiye ya da stereomikroskopya göre dermatoskopinin daha ulaşılabilir bir cihaz olduğu belirtilmiştir [1, 2, 8, 81, 84, 106, 107]. Ek olarak bilgisayarlı dermatoskopinin videokapilleroskopiye benzer şekilde; görüntüyü eş zamanlı değerlendirme, kayıt yapma, farklı zamanlarda kaydedilmiş görüntüleri kıyaslama özelliği ve incelemeyi kolaylaştırabilecek portable bir videokamerası da mevcuttur [8]. Bu nedenle de bilgisayarlı dermatoskop hem büyütme açısından hem de bu ek avantajları nedeniyle el dermatoskopuna göre kapilleroskopik inceleme açısından daha avantajlı gözükmektedir. Bizim çalışmamız da, bağ dokusu hastalıklarının kapilleroskopik incelemesinde, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı dermatoskopun kullandığı nadir çalışmalardan biri olmuştur.

Çalışmamızda, diğer çalışmalardan farklı olarak aynı cihazda 20X, 30X ve 40X'de değerlendirme ve kayıt yapılmıştır. Buna yakın farklı büyütmelerde değerlendirme yapılan çalışmalar vardır; ancak farklı cihazlar kullanılmıştır [9, 84, 107]. Farklı büyütmelerde; genişlemiş kapiller, avasküler alanlar, torsiyone-kıvrılmış kapiller, ramifiye-çalı benzeri kapiller ve hemorajiler değerlendirilmiştir. Değerlendirilen beş parametrenin saptanması açısından bakıldığında; $\times 30$ ve $\times 40$ büyütmeler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ve saptanan

pozitiflikler ile negatifliklerin tamamen aynı olduğu görülmüştür. $\times 20$ ile $\times 40$ kıyaslandığında ise diğer dört parametre hariç, torsiyone-kıvrılmış kapillerin saptanması açısından iki büyütme arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.001$). Ayrıca çalışmamızda uygulamacı tarafından; hastalar değerlendirilirken diğer büyütmelelere göre $\times 20$ büyütmede daha dikkatli bir inceleme ve daha uzun bir süre gerektiği belirtilmiştir. Ek olarak uygulamacı tarafından, $\times 20$ büyütmede kapil lupunun distaline yakın kıvrımlanmanın tecrübesiz bir kişi tarafından dilate veya genişlemiş kapiller ile karıştırılabileceğine dikkat çekilmiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızda; mümkünse $\times 30$ ve üzere büyütmelelerde uygulamanın daha elverişli olacağı fikrine varılmıştır.

Kapilleroskopik incelemenin yapıldığı bazı çalışmalarda hastaların tüm parmakları değerlendirilirken [1, 78, 81, 111]; bazı çalışmalarda da ya tek elin bir parmağı [84, 105, 120] ya iki parmağı [107] ya da iki elin iki parmağı [4, 8, 107] değerlendirilmiştir. Ancak daha güncel çalışmalarda genelde başparmaklar hariç kalan sekiz parmak değerlendirilmiştir [3, 98, 108, 110, 121, 122]. On parmağın da incelendiği bir çalışmada da başparmakların değerlendirilebilme oranları diğer sekiz parmağa göre daha düşük saptanmıştır [106]. Bu nedenle çalışmamızda başparmaklar hariç kalan sekiz parmağı değerlendirdik. Ayrıca tek ya da iki parmak değerlendirilen çalışmalarda genelde hep 4. ya da 4.-5. parmaklar değerlendirilmiştir [8, 84, 105]. Bunun nedeni de bu parmakların tırnak kıvrımı derisinin daha saydam olması nedeniyle daha net bir görüntü elde edilmesidir [7, 85]. On parmağın incelendiği bir çalışmada da en net görüntü sol el 4. parmaktan elde edilmiştir [2]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde en net görüntü hem sol hem de sağ el için sırasıyla 4. ve 5. parmalardan elde edilmiştir. Tüm parmaklar birden kıyaslandığında ise en net görüntü sol el 4. parmaktan elde edilmiştir.

Bağ dokusu hastalıklarında kapilleroskopik inceleme 20. yüzyılın başlarından bu yana uygulansa da; günümüzdeki etkin kullanımı yaklaşık 40 yıl önce, Maricq ve LeRoy'un [78] bazı bağ dokusu hastalıklarında kapilleroskopik paternleri tariflemesiyle başlamıştır [5, 6].

Maricq ve LeRoy 1973 yılında; RA, SSk, DM ve SLE tanıları olan toplamda 75 hastanın kapilleroskopik bulgularını değerlendirmişler ve SSk ile DM hastalarında genişlemiş dilate kapillerin izlendiği bir patern tariflemişlerdir [78]. Takip eden

yıllarda Maricq ve ark.'ları; genişlemiş kapilleri, kapiller kayıpları, normal kapiller düzende bozulmayı, distorsiyone-kıvrımlanmış kapilleri ve dallanan-tomurcuklanan kapilleri değişik oranlarda içerebilen skleroderma paterni (SSkP)'ni tariflemişlerdir [90].

Cutolo ve ark.'ları ise 2000 yılında; 97 hasta ile yaptıkları bir çalışmada erken, aktif ve geç patern şeklinde SSkP'ni tariflemişlerdir. Erken paternde birkaç genişlemiş veya dev kapillerin, birkaç hemorajinin izlendiğini, kapiller dağılımının nispeten korunduğunu, avasküler alanların beklenmediğini; aktif paternde belirgin genişlemiş kapillerin, hemorajilerin, orta derecede avasküler alanların, hafif düzeyde ramifiye-çalı benzeri kapillerin izlendiğini ve geç paternde de yoğun avasküler alanların, ramifiye-çalı benzeri kapillerin, belirgin normal kapiller düzende bozulmanın izlendiğini belirtmişlerdir [91].

Bergman ve ark.'ları da 2003 yılında, Maricq'in paternini revize ederek en az iki tırnak kıvrımında; genişlemiş kapiller, avasküler alanlar, torsiyone-kıvrılmış kapiller, ramifiye-çalı benzeri kapiller ve hemorajilerden en az ikisinin saptanması şeklinde SSkP'ni tariflemişlerdir [1].

Bağ dokusu hastalıklarında kapilleroskopik incelemenin değerlendirildiği birçok çalışmada da ya bu otörlerin paternlerinden ya da paternlerini tariflerken kullandıkları parametrelerden yararlanılmıştır [8, 84, 98, 99, 107, 109, 121-123]. Çalışmamızda da, kapilleroskopik inceleme yaparken bu otörlerin kullandığı parametrelerden faydalanılmış olup; hastalar genişlemiş kapiller, avasküler alanlar, torsiyone-kıvrılmış kapiller, ramifiye-çalı benzeri kapiller ve hemorajiler açısından değerlendirildi. SSkP tariflerken Bergman ve ark.'larının tanımladığı SSkP'nden[1] yararlandı.

Ancak literatürde torsiyone kapillerin tanımı tartışmalıdır [79]. Andrade ve ark.'ları yaptıkları çalışmada torsiyone kapillerin luplarında kıvrımlanma olduğunu ancak lupların kolları arasında çaprazlanma olmadığını belirtmiştir. En az bir çaprazlanma olan kapilleri çapraz (crossed) kapiller olarak tariflemiştir. Ek olarak kendi üzerinde veya başka kapiller üzerine defalarca bükülmüş kapilleri ise dolambaçlı (meandering) kapiller olarak tanımlamıştır [87]. Redisch ve ark.'ları torsiyone kapilleri kapildeki dalgalanma şekli olarak tariflemiştir. Torsiyone

kapillerle çapraz kapillerin farklı anlamları olduğunu ancak çoğu zamanda eş anlamlı olarak kullanıldığını belirtmişlerdir. Dolambaçlı kapilleri ise kendi üzerine ve etrafa doğru sarılmış kapiller olarak tariflemiştir [124]. Wu ve ark.'ları da yaptıkları çalışmada Andrade ve ark.'larınıninkine benzer bir tanımlama kullanmıştır [93]. Jung ve Trautinger torsiyone kapilleri en az iki çaprazlama yapmış kapiller olarak tanımlamıştır [76]. Angelis ise torsiyone kapillerin bir veya daha fazla çaprazlama yapmış kapiller şeklinde, sol anahtarı benzeri, glomerül benzeri gibi şekillerde olabileceğini belirtmiştir. Ayrıca çok torsiyone kapilleri dolambaçlı kapillerle eş anlamlı kullanıp aşırı kıvrımlanmış kapiller olarak tanımlamıştır [89]. Çalışmamızda da dallanan ramifiye kapiller dışındaki kıvrımlanma artışı olan kapiller; yani bir veya daha çaprazlanma yapmış kapiller, sol anahtarı benzeri ve glomerül benzeri tüm kapiller torsiyone-kıvrılmış kapiller grubu içinde tanımlandı.

Tanımlanmasında netlik olmaması nedeniyle de torsiyone kapillerin bulunma oranları çalışmalara göre farklılık göstermektedir. 2012 yılında, 120 sağlıklı katılımcı üzerinden yapılan bir çalışmada torsiyone kapillerin oranı %43 saptanmıştır [125]. 1995 yılında, 100 sağlıklı katılımcı üzerinde yapılan bir çalışmada ise torsiyone kapillerin oranı %64, dolambaçlı kapillerin oranı %95 saptanmıştır [126]. Bizim çalışmamızda ise torsiyone-kıvrılmış kapillerin oranı genel hasta grubunda (n:72) ve kontrol grubunda (n:33) sırasıyla %79.2 ve %84.8 olarak saptanmıştır. Çalışmamızda oranların diğer çalışmalara göre yüksek çıkmasının nedeni; dallanan ramifiye kapiller hariç, çaprazlanmış kapiller dahil kıvrımlanma artışı olan tüm kapillerin torsiyone-kıvrılmış kapiller grubu içinde değerlendirilmesidir.

Ayrıca sağlıklı kişilerde en fazla saptanan minor morfolojik değişikliklerden birinin torsiyone kapiller olduğu belirtilmektedir [80, 89]. Bizim çalışmamızda da torsiyone-kıvrılmış kapillerin bulunması açısından hasta ile kontrol grubu kıyaslandığında; iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Benzer şekilde sadece SSk hastaları ile kontrol grubu kıyaslandığında torsiyone-kıvrılmış kapillerin oranları açısından fark gözlemlenmemiştir. Ek olarak Cutolo ve ark.'ları SSKP'ni tariflerken kullandıkları parametrelerin içine torsiyone-kıvrılmış kapilleri dahil etmemiştir [3, 7, 91]. Hem bu nedenle hem de torsiyone kapillerin sağlıklı kişilerde sık görülmesi nedeniyle çalışmamızda Bergman ve ark.'larının

tariflediği SSKP'ne ek olarak; parametreler içinden torsiyone-kıvrılmış kapiller çıkarılarak revize-SSkP tariflenmiştir.

Yukarda da belirttiğimiz gibi SSK, kapilleroskopik incelemenin yapıldığı başlıca hastalık olup farklı dönemlerde hastalığa özgü paternler tariflenmiştir [1, 90, 91]. Paternlerin temel kapilleroskopik bulgularının; genişlemiş kapiller ve kapiller yoğunlukta azalma (avasküler alanlar) olduğu belirtilmektedir [5, 103]. Bu nedenle sadece bu iki parametrenin değerlendirildiği veya sadece bu iki parametreye bağlı olarak SSKP tarifleyen yayınlar bile mevcuttur [84, 99, 107, 121]. Yapılan birçok çalışmada da SSKP'nin sensitivite ve spesifitesinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Farklı çalışmalarda sensitivite oranlarının %65 ile %94 arasında değiştiği; spesifite oranlarının ise %80 ile %100 arasında değiştiği saptanmıştır [1, 2, 8, 93, 98, 99, 120]. Çalışmamızda, yukarıdaki bahsettiğimiz çalışmalara benzer sonuçlar elde edildi. Bakılan parametreler açısından kontrol grubu ile SSK hastaları kıyaslandığında en fazla pozitiflik saptanan parametrelerin avasküler alanlar ve genişlemiş kapiller olduğunu gözlemlendi. Ayrıca torsiyone-kıvrılmış kapiller hariç diğer dört parametrenin SSK hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek oranda izlendiği saptandı ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Bu parametrelerin de Cutolo ve ark.'larının [91] SSKP'ni tanımlarken kullandığı parametreler ile benzer olduğu görüldü. Yukarıdaki çalışmalardaki sensitivite ve spesifite oranlarına yakın sonuçlar elde edildi. SSKP'nin sensitivitesi %78.57, spesifitesi %96.97; revize-SSkP'nin ise sensitivitesi %64.29, spesifitesi %100 olarak saptandı. Torsiyone-kıvrılmış kapillerin, patern parametreleri arasından çıkarıldığında sensitivitenin düştüğü ancak spesifitenin arttığı gözlemlendi.

Ek olarak SSK hastalarında; kapilleroskopik incelemedeki bulgular ile hastalık süresi arasında korelasyon olup olmadığına dair çalışmaların da mevcut olduğu ancak çalışma sonuçlarının ise çelişkili olduğu belirtilmiştir [79]. Yapılan bazı çalışmalarda SSKP ile hastalık süresinin korelasyon gösterdiği belirtilmiştir [5, 127]. Maricq ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise SSKP ile hastalık süresi arasında korelasyon saptanmamıştır [92]. Benzer şekilde Caramaschi ve ark.'larının yaptığı çalışmada da SSKP ile hastalık süresi arasında ilişki saptanmamıştır [128]. Bizim yaptığımız çalışmada da son iki çalışmaya benzer şekilde hastalık süresi ile SSKP ve revize-SSkP arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır.

RyF, kapilleroskopik incelemenin temel endikasyonlarından birini oluşturmaktadır [3, 76, 79]. Yapılan bir çalışmada primer RyF'nden sekonder RyF'ne geçişte en iyi belirleyicinin kapilleroskopik inceleme olduğu belirtilmiş ve pozitif prediktif değerinin %47 olduğu saptanmıştır [129]. Lambova ve ark.'larının yaptıkları çalışmada 20 primer RyF hastasının hiçbirinde mikroanjiopati lehine kapilleroskopik bulgu izlenmemiştir [112]. Beltran ve ark.'larının yaptıkları; 56 RyF hastası ile 10 sağlıklı gönüllünün değerlendirildiği çalışmada bakılan parametreler açısından primer RyF olan hastalarla, sağlıklı gönüllüler arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ve primer RyF olan hiçbir hastada SSKP izlenmemiştir [8]. Pavlov-Dolijanovic ve ark.'larının yaptığı çalışmada primer RyF olan hastaların hepsinde normal kapilleroskopik bulgular izlenmiştir ve benzer şekilde SSKP izlenmemiştir [98]. Bu çalışmalara benzer şekilde birçok çalışmada da primer RyF olan hastalarda normal sınırlarda kapilleroskopik bulguların izlendiği belirtilmektedir [5, 103, 111]. Bizim yaptığımız çalışmada da primer RyF hastalarında; kontrol grubuna benzer kapilleroskopik bulgular saptandı. İstatistiksel olarak iki grup arasında fark gözlemlenmedi. Primer RyF olan hastalarının hiçbirinde genişlemiş kapiller, avasküler alanlar, SSKP ve revize- SSK saptanmadı. Ek olarak primer ve sekonder RyF olan hastalar, bakılan beş parametre açısından kıyaslandığında; torsiyone-kıvrılmış kapiller hariç, diğer dört parametre açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Torsiyone-kıvrılmış kapiller hariç diğer dört parametrenin sekonder RyF olan hastalarda daha fazla oranda görüldüğü saptandı.

SLE hastalarında yapılan çalışmalarda, hastadan hastaya çok farklı kapilleroskopik bulgular izlenebileceği ve hatta hastalığın aktif dönemine göre bulguların değişebileceği belirtilmiştir [78, 97]. Ingegnoli ve ark.'ları tarafından yapılan bir çalışmada 143 SLE hastasının %35.8'inde major kapilleroskopik değişiklikler saptanmış ancak SLE hastalarına özgü bir patern saptanmamıştır [130]. Maricq ve ark.'larının yaptıkları çalışmada SLE hastalarının %2'sinde SSKP saptanmıştır. Aynı çalışmada Redisch ve ark.'larının tanımladığı torsiyone kapiller SLE hastalarının %42'sinde izlenmiştir [92]. Bergman ve ark.'larının yaptıkları çalışmada 22 SLE hastasının 1 tanesinde (%4.5) SSKP, 4 tanesinde (%18.2) kıvrılmış kapiller ve hemorajiler saptanmıştır [1]. Wu ve ark.'larının yaptıkları çalışmada 15 SLE hastasının 4'ünde SSKP saptanmıştır [93]. Pavlov-Dolijanovic ve ark.'larının yaptıkları çalışmada 143 SLE hastasının %10'nunda SSKP saptanmıştır ve sadece

RyF pozitif olan hastalar bu çalışmaya dahil edildiği için SSKP'nin yüksek saptanmış olabileceği belirtilmiştir [98]. Nagy ve Czirjak'ın yaptığı çalışmada ise 47 SLE hastasının 4'ünde (%8.5) SSKP ve 6'sında da avasküler alanlar izlenmiştir [99]. Lambova ve Muller-Ladner'in yaptıkları çalışmada ise 30 SLE hastasının %70'inde torsiyone kapiller, %6.6'sında dev kapiller, %16.6'sında hemorajiler ve %13.3'ünde SSKP izlenmiştir [131]. Ricceri ve ark.'larının yaptıkları çalışmada ise 44 SLE hastasının %9'unda genişlemiş kapiller, %6.8'inde kapiller kayıp, %59'unda torsiyone kapiller, %7'sinde ramifiye-çalı benzeri kapiller ve %9'unda hemorajiler saptanmıştır [132]. Ohtsuka'nın yaptığı çalışmada ise SLE hastalarının hiçbirinde SSKP izlenmemiştir [120]. Yaptığımız çalışmada avasküler alanlar açısından Nagy ve Czirjak'ın [99] yaptığı çalışmaya, torsiyone-kıvrılmış kapiller ve hemorajiler açısından Lambova ve Muller-Ladner'in [131] yaptığı çalışmaya ve SSKP açısından Ohtsuka'nın [120] yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar elde edilse de; kendi çalışmamız dahil bahsettiğimiz tüm çalışmalar bir arada değerlendirildiğinde parametrelerin saptanma oranlarının çalışmalarda çok farklı olduğu görüldü. Bu durumun da; birçok yayında belirtildiği gibi SLE hastalarında çok değişken morfolojik bulguların izlenebileceği bulgusu ile uyumlu düşünülür.

RA hastalarında non-spesifik değişiklikler gözlenebilmektedir ancak bu değişiklikler sağlıklı kişilerde de saptanabilen bulgulardır. RA hastalarında hemorajilerin sağlıklı kişilere göre daha fazla oranda saptanabileceği belirtilmektedir [100]. Maricq ve LeRoy'un yaptıkları çalışmada 28 RA hastasının 6'sında hemoraji izlenmiştir [78]. Redisch ve ark.'larının yaptıkları çalışmada RA hastalarının %48'inde torsiyone kapiller izlenmiştir [124]. Altomonte ve ark.'larının yaptıkları çalışmada RA hastalarında izlenen başlıca değişikliklerden birinin torsiyone kapiller olduğu belirtilmiştir [133]. Nagy ve Czirjak'ın yaptığı çalışmada 14 RA hastasının hiçbirinde SSKP izlenmemiştir [99]. Pavlov-Dolijanovic ve ark.'larının yaptıkları çalışmada ise 106 RA hastasının %7'sinde SSKP izlenmiştir [98]. Lambova ve Muller-Ladner'in yaptıkları çalışmada da 62 RA hastasının %14.5'inde (9 hasta) SSKP saptanmıştır [134]. Yukarıda bahsettiğimiz gibi bazı çalışmalarda RA hastalarında hemorajilerin sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda saptanabileceği belirtilse de, bizim çalışmamızda hemorajiler açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı. İki grup arasında değerlendirildiğinde parametreler açısından, istatistiksel olarak anlamlı tek fark ramifiye-çalı benzeri kapillerin

bulunma oranlarında saptandı. Yani diğer çalışmalara benzer şekilde bizim çalışmamızda da RA hastalarındaki değişikliklerin sağlıklı kişilerdeki değişikliklere benzer olduğu gözlemlendi. Ek olarak RA hastalarında SSkP izlenmesi çok beklenen bir durum olarak belirtilmesi de; çalışmamızda daha yüksek oranda da olsa, Lambova ve Muller-Ladner [134] ile Pavlov-Dolijanovic ve ark.'larının [98] yaptığı çalışmalara benzer şekilde hastalarımızda SSkP saptandı. Ancak diğer çalışmalara benzer şekilde revize-SSkP saptanmadı.

Primer SS'nun kendine özgü kapilleroskopik bir paterni bulunmamasıyla birlikte primer SS'nda normalden SSkP'ne kadar farklı kapilleroskopik bulgular izlenebilmektedir [100, 121]. Tektonidou ve ark.'larının yaptığı çalışmada RyF olmayan 14, RyF olan 16 ve ACA pozitif 10 primer SS hastası, 20 SSk hastası ile 40 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. RyF olmayan SS hastalarının %21.4'ünde çapraz kapiller, %35.7'sinde torsiyone kapiller izlenmiştir ve hiç birinde SSkP saptanmamıştır. RyF olan hastaların ise %43.7'sinde çapraz kapiller, %37.5'inde torsiyone kapiller ve %12.5'de SSkP saptanmıştır. ACA pozitif olan hastaların ise %80'ninde SSkP saptanmıştır. Toplamda ise 40 primer SS hastasının 10'unda (%25) SSkP saptanmıştır [135]. Capobianco ve ark.'larının yaptığı çalışmada 61 primer SS hastası ile 21 sağlıklı kontrol değerlendirilmiştir. Hastaların %11.5'inde (7 hasta) megakapiller, %36.1'inde hemorajiler ve %11.5'inde SSkP saptandığı belirtilmiştir [121]. Başka bir çalışmada ise primer SS hastalarının %11'inde SSkP saptandığı belirtilmiştir [98]. Çalışmamızda primer SS hastalarında torsiyone-kıvrılmış kapil oranını %85.7 olarak saptandı. Ancak Tektonidou ve ark.'larının [135] yaptığı gibi çapraz kapiller ayrı bir parametre olarak değerlendirmede ve hastalar da RyF var ya da yok diye ayrıldı. Bizim sınıfladığımız gibi, Tektonidou ve ark.'larının [135] çalışmasında torsiyone kapiller sınıflandırıldığında; RyF olan primer SS hastalarının torsiyone kapil oranının %80'nin üzerine çıktığı gözlemlendi. Genişlemiş kapiller ve hemoraji oranları açısından da Capobianco ve ark.'larının [121] yaptığı çalışmadaki oranlara yakın sonuçlar elde edildiği görüldü. Ancak çalışmamızda primer SS hastalarında diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda SSkP saptandı. Ama revize-SSkP açısından değerlendirildiğinde oranın Tektonidou ve ark.'larının [135] saptadığı orana yakın olduğu görüldü.

UCTD hastalarında tırnak dibi kapilleroskopik incelemesinin, tanımlanmış bir bağ dokusu hastalığına ilerleyişin saptanması açısından önemli bir uygulama olduğu belirtilmiştir [101]. Ohtsuka ve ark.'larının yaptığı çalışmada; anormal kapilleroskopik bulguların ve ANA pozitifliğinin SSk'e ilerleyiş açısından prediktif değerlerinin olduğu belirtilmiştir [136]. Pavlov-Dolijanovic ve ark.'larının yaptıkları çalışmada UCTD hastalarının %9'unda SSkp izlenmiştir [98]. Nagy ve Czirjak'ın yaptığı çalışmada 65 UCTD hastasının %13.8'inde SSkP izlenmiştir. Fakat bu çalışmada SSkP tariflenirken hastalar dev kapiller, kapiller kayıplar ve avasküler alanlar açısından değerlendirilmiştir [99]. Lambova ve Müller-Ladner'in yaptıkları çalışmada ise 31 UCTD hastasının %38'inde SSkP izlenmiştir. Ancak bu çalışmada da SSkP tariflenirken parametreler arasına torsiyone-kıvrılmış kapiller dahil edilmemiştir [131]. Tüm bu çalışmalarda SSkP oranlarının çok farklı olduğu gözlemlendi. Bizim yaptığımız çalışmada ise UCTD hastalarının %57.1'inde SSkP ve %42.9'unda revize-SSkP saptandı. Çalışmamızda; tüm UCTD hastalarında ANA pozitifliğinin olması ve paternler tariflenirken daha çok parametrenin kullanılması nedeniyle patern yüzdelerinin yüksek saptandığı düşünüldü. Çünkü torsiyone-kıvrılmış kapiller hariç tutularak tariflenen revize-SSkP oranının, Lambova ve Müller-Ladner'in [131] saptadığı orana yakın olduğu gözlemlendi.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız kapilleroskopik incelemede bilgisayarlı dermatoskobun kullanıldığı az sayıdaki çalışmaların içinde yer almıştır. Çalışmamızda bilgisayarlı dermatoskobun videokapilleroskoba benzer; eş zamanlı kayıt yapma, farklı zamanlarda bu kayıtları değerlendirme, farklı büyütme oranlarında değerlendirme imkanı tanıma ve portable bir videokameraya sahip olma özelliklerinden yararlanılabileceği görülmüştür. Bu avantajların da kapilleroskopik incelemeyi kolaylaştırabileceği fikrine varılmıştır.

Kapilleroskopik inceleme açısından $\times 30$ ve $\times 40$ büyütme oranlarında fark olmadığı saptanmıştır. Ancak $\times 20$ büyütmede torsiyone-kıvrılmış kapillerin daha az sayıda saptandığı görülmüştür ve bu açıdan $\times 20$ ile $\times 40$ büyütme oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda hastalar değerlendirilirken diğer büyütme oranlarına göre, $\times 20$ büyütmede daha dikkatli bir inceleme ve daha uzun bir süre gerektiği belirtilmiştir. Ek olarak $\times 20$ büyütmede kapil lupunun distaline yakın kıvrımlanmanın tecrübesiz bir kişi tarafından dilate veya genişlemiş kapiller ile karıştırılabileceğine dikkat çekilmiştir. Bu nedenle çalışmamızda; mümkünse $\times 30$ ve üzeri büyütme oranlarında uygulamanın daha elverişli olacağı fikrine varılmıştır.

En net görüntünün her iki elden de sırasıyla dördüncü ve beşinci parmaklardan elde edildiği görülmüştür. İki el kıyaslandığında ise en net görüntünün sol el 4. parmaktan alındığı saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grubu, bakılan beş parametrenin saptanması açısından kıyaslandığında; genişlemiş kapiller, avasküler alanlar ve ramifiye-çalı benzeri kapiller oranı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Genişlemiş kapillerin, avasküler alanların ve ramifiye-çalı benzeri kapillerin hasta grubunda daha yüksek oranda izlendiği görülmüştür. SSk hastaları ile kontrol grubu arasında ise torsiyone-kıvrılmış hariç diğer dört parametre (hemorajiler de dahil) arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır.

Primer RyF ve sekonder RyF açısından kapilleroskopik incelemede belirgin fark olduğu gözlemlenmiştir. Primer RyF olanlarla sağlıklı kişilerin benzer kapilleroskopik bulgularının olduğu ve iki grup arasında istatistiksel fark olmadığı

saptanmıştır. SSkP; primer RyF olanlarda saptanmayıp sekonder RyF olanlarda izlenmiştir.

SSkP'nin yüksek sensitivite ve spesifitesiye sahip olduğu ve torsiyone-kıvrılmış kapiller hariç tutularak revize-SSkP tariflendiğinde sensitivitenin düştüğü ancak spesifitenin arttığı saptanmıştır. SSk ek olarak RA, primer SS ve UCTD hastalarında da SSkP'nin izlenebileceği görülmüştür. Ancak sağlıklı kontrol grubunda SSkP saptanmamıştır.

Tüm bu bulgular ışığında bilgisayarlı dermatoskopun; kapilleroskopik inceleme amacıyla, primer-sekonder RyF'nin ayırımında ve bağ dokusu hastalığı tanısı olanlarda etkin bir şekilde kullanılabilceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Bergman, R., et al., *The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument*. Arch Dermatol, 2003. **139**(8): p. 1027-30.
2. Muroi, E., et al., *A portable dermatoscope for easy, rapid examination of periungual nailfold capillary changes in patients with systemic sclerosis*. Rheumatol Int, 2011. **31**(12): p. 1601-6.
3. Cutolo, M., A. Sulli, and V. Smith, *How to perform and interpret capillaroscopy*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2013. **27**(2): p. 237-48.
4. Ingegnoli, F., et al., *Nailfold capillary patterns in healthy subjects: a real issue in capillaroscopy*. Microvasc Res, 2013. **90**: p. 90-5.
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. Cutolo, M., *Capillaroscopy in Rheumatic Diseases From the XVIII to the XXI Century*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo. Vol. I. 2010, Milan. 3-5.
7. Cutolo, M., et al., *Capillaroscopy*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2008. **22**(6): p. 1093-108.
8. Beltran, E., et al., *Assessment of nailfold capillaroscopy by x 30 digital epiluminescence (dermoscopy) in patients with Raynaud phenomenon*. Br J Dermatol, 2007. **156**(5): p. 892-8.
9. Dogan, S., A. Akdogan, and N. Atakan, *Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: is there any difference between videocapillaroscopy and dermatoscopy?* Skin Res Technol, 2013. **19**(4): p. 446-9.
10. Maverakis, E., et al., *International consensus criteria for the diagnosis of Raynaud's phenomenon*. J Autoimmun, 2014. **48-49**: p. 60-5.
11. Wigley, F.M., *Clinical practice. Raynaud's Phenomenon*. N Engl J Med, 2002. **347**(13): p. 1001-8.
12. Priollet, P., M. Vayssairat, and E. Housset, *How to classify Raynaud's phenomenon. Long-term follow-up study of 73 cases*. Am J Med, 1987. **83**(3): p. 494-8.
13. Onbasi, K., et al., *Raynaud's phenomenon in a healthy Turkish population*. Clin Rheumatol, 2005. **24**(4): p. 365-9.
14. Cakir, N., et al., *Prevalence of Raynaud's phenomenon in healthy Turkish medical students and hospital personnel*. Rheumatol Int, 2008. **29**(2): p. 185-8.
15. Silman, A., et al., *Prevalence of symptoms of Raynaud's phenomenon in general practice*. BMJ, 1990. **301**(6752): p. 590-2.
16. Goundry, B., et al., *Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon*. BMJ, 2012. **344**: p. e289.
17. O'Connor C, M., *Raynaud's phenomenon*. J Vasc Nurs, 2001. **19**(3): p. 87-92; quiz 93-4.
18. Herrick, A.L., *Pathogenesis of Raynaud's phenomenon*. Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(5): p. 587-96.
19. LeRoy, E.C. and T.A. Medsger, Jr., *Raynaud's phenomenon: a proposal for classification*. Clin Exp Rheumatol, 1992. **10**(5): p. 485-8.
20. Maricq, H.R. and M.C. Weinrich, *Diagnosis of Raynaud's phenomenon assisted by color charts*. J Rheumatol, 1988. **15**(3): p. 454-9.

21. Brennan, P., et al., *Validity and reliability of three methods used in the diagnosis of Raynaud's phenomenon. The UK Scleroderma Study Group.* Br J Rheumatol, 1993. **32**(5): p. 357-61.
22. Hepburn, A.L., *The LE cell.* Rheumatology (Oxford), 2001. **40**(7): p. 826-7.
23. Pons-Estel, G.J., et al., *Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus.* Semin Arthritis Rheum, 2010. **39**(4): p. 257-68.
24. Jarukitsopa, S., et al., *Epidemiology of systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus erythematosus in a predominantly white population in the United States.* Arthritis Care Res (Hoboken), 2015. **67**(6): p. 817-28.
25. Petri, M., *Epidemiology of systemic lupus erythematosus.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2002. **16**(5): p. 847-58.
26. Mok, C.C. and C.S. Lau, *Pathogenesis of systemic lupus erythematosus.* J Clin Pathol, 2003. **56**(7): p. 481-90.
27. Cojocar, M., et al., *Manifestations of systemic lupus erythematosus.* Maedica (Buchar), 2011. **6**(4): p. 330-6.
28. Kuhn, A., V. Ruland, and G. Bonsmann, *[Skin manifestations in lupus erythematosus: clinical aspects and therapy].* Z Rheumatol, 2011. **70**(3): p. 213-26; quiz 227.
29. Molino, C., F. Fabbian, and C. Longhini, *Clinical approach to lupus nephritis: recent advances.* Eur J Intern Med, 2009. **20**(5): p. 447-53.
30. Hochberg, M.C., *Systemic lupus erythematosus.* Rheum Dis Clin North Am, 1990. **16**(3): p. 617-39.
31. Arbuckle, M.R., et al., *Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus.* N Engl J Med, 2003. **349**(16): p. 1526-33.
32. Hochberg, M.C., *Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus.* Arthritis Rheum, 1997. **40**(9): p. 1725.
33. Bart, H.R., *Rheumatoid Arthritis; Its Causation and Treatment.* Can Med Assoc J, 1925. **15**(9): p. 889-96.
34. Arnett, F.C., et al., *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum, 1988. **31**(3): p. 315-24.
35. Silman, A.J. and J.E. Pearson, *Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis.* Arthritis Res, 2002. **4 Suppl 3**: p. S265-72.
36. Hoovestol, R.A. and T.R. Mikuls, *Environmental exposures and rheumatoid arthritis risk.* Curr Rheumatol Rep, 2011. **13**(5): p. 431-9.
37. Kobak, S., *Demographic, clinical, and serological features of Turkish patients with rheumatoid arthritis: evaluation of 165 patients.* Clin Rheumatol, 2011. **30**(6): p. 843-7.
38. Young, A. and G. Koduri, *Extra-articular manifestations and complications of rheumatoid arthritis.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007. **21**(5): p. 907-27.
39. Bloxham, E., et al., *Anaemia in rheumatoid arthritis: can we afford to ignore it?* Postgrad Med J, 2011. **87**(1031): p. 596-600.
40. Kokkonen, H., et al., *Antibodies of IgG, IgA and IgM isotypes against cyclic citrullinated peptide precede the development of rheumatoid arthritis.* Arthritis Res Ther, 2011. **13**(1): p. R13.

41. Aletaha, D., et al., *2010 rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative*. *Ann Rheum Dis*, 2010. **69**(9): p. 1580-8.
42. Varga, J. and D. Abraham, *Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder*. *J Clin Invest*, 2007. **117**(3): p. 557-67.
43. Jimenez, S.A., *Scleroderma*, H.S. Diamond, Editor. 2014: <http://emedicine.medscape.com/article/331864>.
44. Mayes, M.D., et al., *Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(8): p. 2246-55.
45. Cutolo, M., *Capillaroscopy in Systemic Sclerosis*. *Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases*, ed. M. Cutolo. Vol. 13. 2010, Milan. 103-113.
46. 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.
47. Jimenez, S.A. and C.M. Artlett, *Microchimerism and systemic sclerosis*. *Curr Opin Rheumatol*, 2005. **17**(1): p. 86-90.
48. Nietert, P.J. and R.M. Silver, *Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors*. *Curr Opin Rheumatol*, 2000. **12**(6): p. 520-6.
49. Abraham, D. and O. Distler, *How does endothelial cell injury start? The role of endothelin in systemic sclerosis*. *Arthritis Res Ther*, 2007. **9 Suppl 2**: p. S2.
50. Pattanaik, D., et al., *Pathogenesis of Systemic Sclerosis*. *Front Immunol*, 2015. **6**: p. 272.
51. Koenig, M., et al., *Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis: a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 2008. **58**(12): p. 3902-12.
52. Hassoun, P.M., *Lung involvement in systemic sclerosis*. *Presse Med*, 2011. **40**(1 Pt 2): p. e3-e17.
53. Mueller, K.A., et al., *Clinical and histopathological features of patients with systemic sclerosis undergoing endomyocardial biopsy*. *PLoS One*, 2015. **10**(5): p. e0126707.
54. Steen, V.D., *Autoantibodies in systemic sclerosis*. *Semin Arthritis Rheum*, 2005. **35**(1): p. 35-42.
55. Mierau, R., et al., *Frequency of disease-associated and other nuclear autoantibodies in patients of the German Network for Systemic Scleroderma: correlation with characteristic clinical features*. *Arthritis Res Ther*, 2011. **13**(5): p. R172.
56. Hu, P.Q., et al., *Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis*. *Arthritis Rheum*, 2003. **48**(5): p. 1363-73.
57. van den Hoogen, F., et al., *2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative*. *Arthritis Rheum*, 2013. **65**(11): p. 2737-47.
58. Himi, T., et al., *A novel concept of Mikulicz's disease as IgG4-related disease*. *Auris Nasus Larynx*, 2012. **39**(1): p. 9-17.
59. Morgan, W.S. and B. Castleman, *A clinicopathologic study of Mikulicz's disease*. *Am J Pathol*, 1953. **29**(3): p. 471-503.
60. Patel, R. and A. Shahane, *The epidemiology of Sjogren's syndrome*. *Clin Epidemiol*, 2014. **6**: p. 247-55.

61. Ramos-Casals, M. and J. Font, *Primary Sjogren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts*. Rheumatology (Oxford), 2005. **44**(11): p. 1354-67.
62. Nikolov, N.P. and G.G. Illei, *Pathogenesis of Sjogren's syndrome*. Curr Opin Rheumatol, 2009. **21**(5): p. 465-70.
63. Xanthou, G., et al., "*Lymphoid*" chemokine messenger RNA expression by epithelial cells in the chronic inflammatory lesion of the salivary glands of Sjogren's syndrome patients: possible participation in lymphoid structure formation. Arthritis Rheum, 2001. **44**(2): p. 408-18.
64. Hamburger, J., *Sjogren's syndrome -- managing oral and systemic symptoms via a multi-disciplinary approach*. Oral Dis, 2004. **10**(5): p. 306-9.
65. Pertovaara, M., et al., *A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjogren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects*. Ann Rheum Dis, 2001. **60**(5): p. 467-72.
66. Asmussen, K., et al., *A new model for classification of disease manifestations in primary Sjogren's syndrome: evaluation in a retrospective long-term study*. J Intern Med, 1996. **239**(6): p. 475-82.
67. St Clair, E.W., J.A. Burch, Jr., and M. Saitta, *Specificity of autoantibodies for recombinant 60-kd and 52-kd Ro autoantigens*. Arthritis Rheum, 1994. **37**(9): p. 1373-9.
68. Vitali, C., et al., *Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(6): p. 554-8.
69. Mosca, M., R. Neri, and S. Bombardieri, *Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a review of the literature and a proposal for preliminary classification criteria*. Clin Exp Rheumatol, 1999. **17**(5): p. 615-20.
70. Mosca, M., et al., *Undifferentiated CTD: a wide spectrum of autoimmune diseases*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2012. **26**(1): p. 73-7.
71. Mosca, M., C. Tani, and S. Bombardieri, *Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD): a new frontier for rheumatology*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007. **21**(6): p. 1011-23.
72. Alarcon, G.S., et al., *Early undifferentiated connective tissue disease. I. Early clinical manifestation in a large cohort of patients with undifferentiated connective tissue diseases compared with cohorts of well established connective tissue disease*. J Rheumatol, 1991. **18**(9): p. 1332-9.
73. Mosca, M., et al., *The diagnosis and classification of undifferentiated connective tissue diseases*. J Autoimmun, 2014. **48-49**: p. 50-2.
74. Danieli, M.G., et al., *Five-year follow-up of 165 Italian patients with undifferentiated connective tissue diseases*. Clin Exp Rheumatol, 1999. **17**(5): p. 585-91.
75. Mosca, M., et al., *Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD)*. Autoimmun Rev, 2006. **6**(1): p. 1-4.
76. Jung, P. and F. Trautinger, *Capillaroscopy*. J Dtsch Dermatol Ges, 2013. **11**(8): p. 731-6.
77. Campos-do-Carmo, G. and M. Ramos-e-Silva, *Dermoscopy: basic concepts*. Int J Dermatol, 2008. **47**(7): p. 712-9.
78. Maricq, H.R. and E.C. LeRoy, *Patterns of finger capillary abnormalities in connective tissue disease by "wide-field" microscopy*. Arthritis Rheum, 1973. **16**(5): p. 619-28.
79. Grassi, W. and R. De Angelis, *Capillaroscopy: questions and answers*. Clin Rheumatol, 2007. **26**(12): p. 2009-16.

80. Allen, J., *Capillaroscopy in Healthy Subjects of Different Ages*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo. Vol. 7. 2010, Milan. 49-59.
81. Moore, T.L., et al., *Reliability of dermoscopy in the assessment of patients with Raynaud's phenomenon*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(3): p. 542-7.
82. Smith, V.P., C., *The Videocapillaroscopic Technique*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo. Vol. 4. 2010, Milan. 25-31.
83. Benvenuto-Andrade, C., et al., *Differences between polarized light dermoscopy and immersion contact dermoscopy for the evaluation of skin lesions*. Arch Dermatol, 2007. **143**(3): p. 329-38.
84. Mazzotti, N.G., et al., *Assessment of nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis by different optical magnification methods*. Clin Exp Dermatol, 2014. **39**(2): p. 135-41.
85. Medico, P.D., *How to Obtain Good Capillaroscopic Pictures*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo. Vol. 6. 2010, Milan. 43-48.
86. Riccieri, V., *The Most Frequent Unusual Capillaroscopic Pictures in Healthy Subjects*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo. Vol. 8. 2010, Milan. 55-59.
87. Andrade, L.E., et al., *Panoramic nailfold capillaroscopy: a new reading method and normal range*. Semin Arthritis Rheum, 1990. **20**(1): p. 21-31.
88. 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.
89. Angelis, R.D., *The Most Important Capillaroscopic Parameters in Normal and Pathological Conditions*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo. Vol. 9. 2010, Milan. 61-69.
90. Maricq, H.R., *Wide-field capillary microscopy*. Arthritis Rheum, 1981. **24**(9): p. 1159-65.
91. Cutolo, M., et al., *Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis*. J Rheumatol, 2000. **27**(1): p. 155-60.
92. Maricq, H.R., et al., *Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders*. Arthritis Rheum, 1980. **23**(2): p. 183-9.
93. Wu, P.C., et al., *Clinical applicability of quantitative nailfold capillaroscopy in differential diagnosis of connective tissue diseases with Raynaud's phenomenon*. J Formos Med Assoc, 2013. **112**(8): p. 482-8.
94. Cutolo, M. and V. Smith, *State of the art on nailfold capillaroscopy: a reliable diagnostic tool and putative biomarker in rheumatology?* Rheumatology (Oxford), 2013. **52**(11): p. 1933-40.
95. Cortes, S. and M. Cutolo, *Capillaroscopic patterns in rheumatic diseases*. Acta Reumatol Port, 2007. **32**(1): p. 29-36.
96. Smith, V., *When and How to Perform Capillaroscopy* Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo. Vol. 5. 2010, Milan. 33-42.
97. Ingegnoli, F., *Capillaroscopy in Systemic Lupus Erythematosus*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo. Vol. 16. 2010, Milan. 131-139.
98. Pavlov-Dolijanovic, S., et al., *Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon*. Rheumatol Int, 2012. **32**(10): p. 3039-45.
99. 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.

100. Hermann, W., *Capillaroscopy in Rheumatoid Arthritis and Sjögren's Syndrome*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo. Vol. 20. 2010, Milan. 161-168.
101. Damjanov, N.S., *Capillaroscopy in Mixed and Undifferentiated Connective Tissue Diseases*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo. Vol. 15. 2010, Milan. 121-129.
102. Ohtsuka, T., A. Yamakage, and T. Tamura, *Image analysis of nailfold capillaries in patients with undifferentiated connective tissue syndromes*. J Dermatol, 1995. **22**(12): p. 921-5.
103. Cutolo, M., et al., *The contribution of capillaroscopy to the differential diagnosis of connective autoimmune diseases*. Best Pract Res Clin Rheumatol, 2007. **21**(6): p. 1093-108.
104. Angelis, R.D., *Capillaroscopy in Dermatomyositis*. Atlas of Capillaroscopy in Rheumatic Diseases, ed. M. Cutolo. Vol. 14. 2010, Milan. 115-120.
105. Wildt, M., et al., *Assessment of capillary density in systemic sclerosis with three different capillaroscopic methods*. Clin Exp Rheumatol, 2012. **30**(2 Suppl 71): p. S50-4.
106. Hughes, M., et al., *A study comparing videocapillaroscopy and dermoscopy in the assessment of nailfold capillaries in patients with systemic sclerosis-spectrum disorders*. Rheumatology (Oxford), 2015. **54**(8): p. 1435-42.
107. Baron, M., et al., *Office capillaroscopy in systemic sclerosis*. Clin Rheumatol, 2007. **26**(8): p. 1268-74.
108. Fichel, F., et al., *Systemic sclerosis with normal or nonspecific nailfold capillaroscopy*. Dermatology, 2014. **228**(4): p. 360-7.
109. Ghizzoni, C., et al., *Prevalence and evolution of scleroderma pattern at nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis patients: Clinical and prognostic implications*. Microvasc Res, 2015. **99**: p. 92-5.
110. Sulli, A., et al., *Scoring the nailfold microvascular changes during the capillaroscopic analysis in systemic sclerosis patients*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(6): p. 885-7.
111. Lambova, S.N. and U. Muller-Ladner, *The role of capillaroscopy in differentiation of primary and secondary Raynaud's phenomenon in rheumatic diseases: a review of the literature and two case reports*. Rheumatol Int, 2009. **29**(11): p. 1263-71.
112. Lambova, S.N., W. Hermann, and U. Muller-Ladner, *Comparison of qualitative and quantitative analysis of capillaroscopic findings in patients with rheumatic diseases*. Rheumatol Int, 2012. **32**(12): p. 3729-35.
113. 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.
114. 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.
115. Akay, B.N., et al., *Nailfold capillary abnormalities are prevalent in sclerodermoid graft-versus-host disease and readily detected with dermoscopy*. Br J Dermatol, 2010. **162**(5): p. 1076-82.
116. Hasegawa, M., *Dermoscopy findings of nail fold capillaries in connective tissue diseases*. J Dermatol, 2011. **38**(1): p. 66-70.
117. Aytekin, S., et al., *Nailfold capillaroscopy in Behcet disease, performed using videodermoscopy*. Clin Exp Dermatol, 2014. **39**(4): p. 443-7.
118. Yuksel, S., et al., *Abnormal nail fold capillaroscopic findings in patients with coronary slow flow phenomenon*. Int J Clin Exp Med, 2014. **7**(4): p. 1052-8.

119. Ohtsuka, T., *Dermoscopic detection of nail fold capillary abnormality in patients with systemic sclerosis*. J Dermatol, 2012. **39**(4): p. 331-5.
120. Ohtsuka, T., *Quantitative analysis of nailfold capillary abnormalities in patients with connective tissue diseases*. Int J Dermatol, 1999. **38**(10): p. 757-64.
121. 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.
122. Smith, V., et al., *Reliability of the qualitative and semiquantitative nailfold videocapillaroscopy assessment in a systemic sclerosis cohort: a two-centre study*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(6): p. 1092-6.
123. Ingegnoli, F., et al., *Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis: data from the EULAR scleroderma trials and research (EUSTAR) database*. Microvasc Res, 2013. **89**: p. 122-8.
124. Redisch, W., et al., *Capillaroscopic observations in rheumatic diseases*. Ann Rheum Dis, 1970. **29**(3): p. 244-53.
125. Hoerth, C., et al., *Qualitative and quantitative assessment of nailfold capillaries by capillaroscopy in healthy volunteers*. Vasa, 2012. **41**(1): p. 19-26.
126. Fahrig, C., et al., *Capillary microscopy of the nailfold in healthy subjects*. Int J Microcirc Clin Exp, 1995. **15**(6): p. 287-92.
127. Cutolo, M., et al., *Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis*. Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(6): p. 719-26.
128. Caramaschi, P., et al., *Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(10): p. 1566-9.
129. Spencer-Green, G., *Outcomes in primary Raynaud phenomenon: a meta-analysis of the frequency, rates, and predictors of transition to secondary diseases*. Arch Intern Med, 1998. **158**(6): p. 595-600.
130. Ingegnoli, F., et al., *Evaluation of nailfold videocapillaroscopic abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus*. J Clin Rheumatol, 2005. **11**(6): p. 295-8.
131. Lambova, S.N. and U. Muller-Ladner, *Capillaroscopic pattern in systemic lupus erythematosus and undifferentiated connective tissue disease: what we still have to learn?* Rheumatol Int, 2013. **33**(3): p. 689-95.
132. 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.
133. Altomonte, L., et al., *Microvascular capillaroscopic abnormalities in rheumatoid arthritis patients*. Clin Exp Rheumatol, 1995. **13**(1): p. 83-6.
134. Lambova, S.N. and U. Muller-Ladner, *Capillaroscopic pattern in inflammatory arthritis*. Microvasc Res, 2012. **83**(3): p. 318-22.
135. Tektonidou, M., et al., *Microvascular abnormalities in Sjogren's syndrome: nailfold capillaroscopy*. Rheumatology (Oxford), 1999. **38**(9): p. 826-30.
136. Ohtsuka, T., et al., *The predictive value of quantitative nailfold capillary microscopy in patients with undifferentiated connective tissue disease*. Br J Dermatol, 1998. **139**(4): p. 622-9.

ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Bağ Dokusu Hastalıklarında Tırnak Kıvrımı Kapiller Yapısının Dermatoskop ile Değerlendirilmesi

Murat Doğdu

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık Tezi / Konya, 2015

Amaç: Bu çalışmanın amacı; bağ dokusu hastalıklarındaki tırnak kıvrımı kapiller anormalliklerini, videodermatoskop kullanılarak $\times 20$, $\times 30$ ve $\times 40$ büyütmelerde değerlendirmektir.

Metot: Bu çalışma farklı bağ dokusu hastalıkları olan 72 hasta ve 33 sağlıklı kontrol içermektedir. 18 hasta primer RyF'ne, 14'ü SLE'e, 12'si RA'a, 14'ü SSK'e, 7'si primer SS'e ve 7'si UCTD'e sahipti. Genişlemiş kapiller, avasküler alanlar, torsiyone-kıvrılmış kapiller, ramifiye-çalı benzeri kapiller ve hemorajiler videodermatoskop kullanılarak $\times 20$, $\times 30$ ve $\times 40$ büyütmelerde değerlendirildi. Daha önce tariflendiği gibi SSKP, bu parametrelerden iki veya daha fazlasının en az tırnak kıvrımında olması şeklinde tanımlandı. Ek olarak torsiyone-kıvrılmış kapiller hariç tutularak, revize-SSKP aynı yolla tanımlandı.

Bulgular: Hastaların altmış biri RyF'ne sahipti, bunların 43'de sekonder RyF'ne sahipti. SSKP %78.57 sensitivite, %96.97 spesifite gösterdi. RAlı olguların %25, primer SSli olguların %42.9'u ve UCTDli olguların %57.1'i SSKP'ni gösterdi. Fakat primer RyFli ve SLEli olguların hiçbiri aynı paterni sergilemedi. Revize-SSKP %64.29 sensitivite, %100 spesifite gösterdi. Primer SSli olguların %28.6'sı ve UCTDli olguların %42.9'u revize-SSKP'ni gösterdi. Fakat primer RyFli, SLEli ve RAlı olguların hiçbiri aynı paterni sergilemedi. Sağlıklı kontrollerden bir tanesi (%3) SSKP'ni gösterdi ama hiçbiri revize-SSKP'ni göstermedi. Hastalar ve sağlıklı kontroller kıyaslandığında, iki grup arasında torsiyone-kıvrılmış kapillerin saptanmasında anlamlı fark gözlemlenmedi ($p > 0.05$). Ancak kalan dört parametrenin saptanmasında anlamlı fark vardı ($p < 0.05$). Ek olarak $\times 30$ ve $\times 40$ büyütme kıyaslandığında, iki büyütme arasında anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$). Fakat $\times 20$ ve $\times 40$ büyütme kıyaslandığında, torsiyone-kıvrılmış kapillerin saptanmasında anlamlı fark gözlemlendi ($p < 0.05$).

Sonuçlar: Bulgular gösterdi ki;

- tırnak kıvrımı kapillerinin değerlendirilmesinde videodermatoskop güvenilir ve kullanışlı bir alettir.
- videodermatoskop uygulaması $\times 30$ veya üzeri büyütmelerde daha uygundur.
- tırnak kıvrımı kapiller incelemesi primer ve sekonder RyF ayırımında kullanılabilir.
- SSKP yüksek sensitivite ve spesifite oranlarına sahiptir.
- SSKP tariflenirken torsiyone-kıvrılmış kapillerin hariç tutulması, sensitivite oranını düşürüyor ancak spesifite oranını artırıyor.

Anahtar Sözcükler: bağ dokusu hastalıkları, kapilleroskopi, videodermatoskop.

SUMMARY

The Assessment of Nailfold Capilleries Structure in Connective Tissue Diseases with Dermatoscope

Objective: The purpose of this study was to assess the nailfold capillary abnormalities in connective tissue diseases by using videodermatoscope at magnifications of $\times 20$, $\times 30$ and $\times 40$.

Methods: The study included seventy-two consecutive patients with different connective tissue diseases and thirty-three healthy controls. 18 patients had primer Raynaud phenomenon (RP), 14 had systemic lupus erythematosus (SLE), 12 had rheumatoid arthritis (RA), 14 had systemic sclerosis (SSc), 7 had Sjögren's syndrome (SS) and 7 had undifferentiated connective tissue disease (UCTD). Enlarged capillaries, avascular areas, tortuous-twisted capillaries, ramified-bushy like capillaries and haemorrhages were evaluated by using videodermatoscope at magnifications of $\times 20$, $\times 30$ and $\times 40$. The presence of two or more these parameters in at least two nailfolds was defined as scleroderma pattern (SScP) which was identified previously. Also excluding tortuous-twisted capillaries, the revised-SScP was defined again with the same way.

Results: Sixty-one of patients had RP and 43 of them had seconder RP. The SScP exhibited a sensitivity of 78.57% and a specificity of 96.97%. 25% of cases with RA, 42.9% of cases with primer SS and 57.1% of UCTD showed the SScP. But none of the cases with primer RP and SLE exhibited the same pattern. The revised-SScP exhibited a sensitivity of 64.29% and a specificity of 100%. 28.6% of cases with primer SS and 42.9% of UCTD showed the revised-SScP. But none of the cases with primer RP, SLE and RA exhibited the same pattern. One (3%) of the healty controls showed the SScP but none of them showed revised-SScP. No statistically significant difference was observed ($p > 0.05$), when comparing the patients and healthy controls in terms of determining tortuous-twisted capillaries. However, there was a statistically significant difference to determine the remaining four parameters ($p < 0.05$). Also when comparing magnifications of $\times 30$ and $\times 40$, there was not a significant difference ($p > 0.05$). But when comparing magnifications of $\times 20$ and $\times 40$, a significant difference was observed when determining tortuous-twisted capillaries ($p < 0.05$).

Conclusions: The results showed that;

- videodermatoscope is a reliable and useful tool for evaluating the nailfold capillaries.
- videodermatoscope application is more suitable at magnifications of $\times 30$ or more fold.
- the nailfold capillaries examination can be use to differantiate the primer RP and seconder RP.
- SScP has high sensitivity and specifity rate
- excluding tortuous-twisted capillaries when the defining SScP, decreases sensitivity rate but increases specifity rate.

Key words: capillaroscopy, connective tissue disease, videodermatoscope

ÖZGEÇMİŞ

26 Aralık 1984 tarihinde Nijmegen/Hollanda'da doğdu. İlkokulu Konya Barbaros İlkokulunda, orta ve lise öğrenimini ise Meram Anadolu Lisesinde tamamladı. 2003 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı ve bir yıllık İngilizce hazırlık eğitimi sonrasında tıp eğitimini tamamlayarak 2010 yılında mezun oldu. Mezuniyet sonrası Sağlık Bakanlığının devlet hizmet yükümlülüğü ataması gereğince Konya 12 nolu Acil Sağlık Hizmetleri istasyonunda göreve başladı. Aralık 2010'da girdiği tıpta uzmanlık sınavı sonucunda Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümüne atandı. Halen Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğinde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır. Yabancı dili İngilizcedir.