

Sistemik skleroz hastalarında mevcut kapilleroskopik bulgular ve hastalık tutulumları arası ilişkinin değerlendirilmesi

Evaluation of association between capillaroscopic findings and organ involvements in Turkish systemic sclerosis patients

Louai Karayusuf¹, Ali Akdoğan², Levent Kılıç², Ömer Karadağ², Umut Kalyoncu², Şule Apraş Bilgen², İhsan Ertenli², Sedat Kiraz²

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara; ²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Romatoloji Bilim Dalı, Ankara

Özet

Amaç: Tırnak yatağı kapilleroskopik değişikliklerinin belirlenmesi sistemik skleroz tanısı için yararlı olmak ile birlikte kapilleroskopik bulgular ve sistemik skleroz tutulumları arasındaki ilişki tartışmalıdır. Bu çalışmanın amacı kapilleroskopik skleroderma paternleri ile sistemik skleroz tutulumları ilişkisinin araştırılmasıdır.

Yöntem: Çalışma 68 (kadın/erkek: 62/6) sistemik skleroz hastası ile yapıldı. Hastaların medikal kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi. Hastalar kapilleroskopik bulgulara göre erken, aktif, geç skleroderma paterni olanlar olarak 3 gruba kategorize edildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri gruplar arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Yirmi sekiz (%41.2) hastanın difüz sistemik sklerozu vardı. Kapilleroskopik bulgulara göre 23 (%33.8) hastanın erken skleroderma paterni, 24'ünün (%35.3) aktif skleroderma paterni, 18'inin (%26.5) geç skleroderma paterni vardı. Sadece 3 (%4.4) hastada normal kapilleroskopik bulgular saptandı. İnterstitiyel akciğer hastalığı, pulmoner hipertansiyon veya dijital ülseri olan hasta sayıları gruplar arasında farklı değildi (hepsi için, $p > 0.05$). Ortalama hastalık süresi geç skleroderma paterni olan hastalarda (11.8 ± 7.8 yıl), normal/erken (6.5 ± 3.7 yıl) ve aktif (8.2 ± 5.9 yıl) skleroderma paterni olan hastalar ile karşılaştırıldığında daha uzundu ($p = 0.016$). Ortalama modifiye Rodnan deri skoru yine geç skleroderma paterni olan hastalarda (12.5 ± 7.4), normal/erken (7.6 ± 4.4) ve aktif (7.5 ± 4.4) skleroderma paterni olan hastalar ile karşılaştırıldığında daha yüksekti ($p = 0.005$). Anti sentromer antikor pozitifliği aktif skleroderma paterni olan hastalarda (9 hasta; %37.5) normal/erken (2 hasta; %7.7) ve geç (1 hasta; %5.6) skleroderma paterni olan hastalar ile karşılaştırıldığında daha sıkı ($p = 0.01$).

Sonuç: Bu çalışmada deri tutulumu şiddeti kapilleroskopik geç skleroderma paterni ile ilişkili bulunmuştur. Kapilleroskopik bulguların sistemik skleroz hasta takibinde değerinin doğru olarak saptanabilmesi için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar sözcükler: Sistemik skleroz, kapilleroskopik bulgular, otoantikorlar

Summary

Objective: Although determination of nailfold capillary changes is useful for the diagnosis of systemic sclerosis (SSc), the associations between capillaroscopic findings with clinical features are controversial. The aim of this study was to investigate the association of capillaroscopic scleroderma patterns with clinical features of SSc.

Methods: We studied 68 (female/male: 62/6) SSc patients. Medical records of the patients were reviewed retrospectively. Patients were categorized according to their capillaroscopy findings into 3 groups as having early, active or late scleroderma patterns. Demographic characteristics, clinical features and laboratory results of the patients were compared between the groups.

Results: Twenty-eight (41.2%) patients had diffuse SSc. According to the nailfold capillaroscopy findings 23 (33.8%) patients had early scleroderma pattern, 24 (35.3%) active scleroderma pattern, and 18 (26.5%) late scleroderma pattern. Only 3 (4.4%) patients had normal capillaroscopy findings. The number of the patients with interstitial lung disease, pulmonary arterial hypertension or digital ulceration was not different between the groups ($p > 0.05$, for all). The mean disease duration was longer in patients with late scleroderma pattern (11.8 ± 7.8 years) as compared to patients with normal/early (6.5 ± 3.7 years) and active (8.2 ± 5.9 years) scleroderma patterns ($p = 0.016$). The mean modified Rodnan skin score was also higher in patients with late scleroderma pattern (12.5 ± 7.4) as compared to patients with normal/early (7.6 ± 4.4) and active (7.5 ± 4.4) scleroderma patterns ($p = 0.005$). Anti-centromere antibody positivity was more frequent in patients with active (9 patients; 37.5%) scleroderma patterns as compared to patients with normal/early (2 patients; 7.7%) and late (1 patient; 5.6%) scleroderma patterns ($p = 0.01$).

Conclusion: In this study severity of skin involvement was found to be associated with capillaroscopic late scleroderma pattern. Prospective studies are needed for defining the value of capillaroscopy findings in the follow-up of SSc patients accurately.

Keywords: Systemic sclerosis, capillaroscopy, auto-antibodies

İletişim / Correspondence:

Dr. Levent Kılıç, Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Yenimahalle Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Kliniği, Ankara.
Tel: 0312 587 20 00 • e-posta: drleventkili@yahoo.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

www.raeddergisi.org
doi:10.2399/raed.14.81300
Karekod / QR code:



Tırnak yatağı kapilleroskopik incelemesi kapiller morfolojik değişikliklerin tanımlanmasında kullanılan ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Primer/sekonder Raynaud fenomeni ayırımında ve sistemik skleroz tanısında kapillerde olan değişikliklerin tespiti önemli katkı sağlamaktadır.^[1,2] Sistemik sklerozda kapilleroskopik değişiklikler erken, aktif ve geç skleroderma paternleri şeklinde sınıflandırılmıştır.^[1] Kapilleroskopik değişikliklerin değerlendirilmesi yolu ile sistemik skleroz hastalık aktivitesinin ve/veya organ tutulumları açısından risk taşıyan hastaların belirlenmesinin mümkün olduğu öne sürülmüştür.^[3-5] Kapilleroskopik bulgular ve sistemik skleroz organ tutulumları arası ilişkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçlarında farklılıklar vardır.^[6,7] Bu çalışmanın amacı sistemik skleroz hastalarında kapilleroskopik skleroderma paternleri ile hastalık tutulumları arası ilişkisinin araştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Romatoloji Bilim Dalı'nda sistemik skleroz tanısı ile izlenmekte olan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi. Kapilleroskopik inceleme yapılan hastaların klinik özellikleri belirlendi. Hastaların klinik özellikleri belirlenirken kapilleroskopik incelemenin yapıldığı döneme ait veya son 6 ay içerisinde gerçekleştirilmiş fizik muayene ve laboratuvar bulguları kullanıldı. Çalışma protokolü yerel etik kurul tarafından onaylandı.

Kapilleroskopik bulguların sınıflandırılması

Hastalar kapilleroskopik inceleme bulgularına göre; erken, aktif ve geç dönem skleroderma paternleri olan hastalar olarak gruplandırıldı.^[1] Normal veya spesifik olmayan kapilleroskopik bulgulara sahip hastalar erken skleroderma paterni hasta grubuna dahil edilerek istatistiksel analiz yapıldı.

Sistemik skleroz hastaların klinik özelliklerinin belirlenmesi

Sistemik skleroz hastalık süresi Raynaud fenomeni dışı hastalık ilişkili ilk semptom veya bulgunun ortaya çıkması sonraki geçen zaman olarak hesaplandı. Sistemik skleroz hastaları cilt tutulumlarının yaygınlığına göre difüz veya limitli sistemik skleroz hastaları olarak gruplandırıldı.^[8] Sistemik skleroz ilişkili interstisyel akciğer hastalığı (İAH) varlığı tespitinde yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) sonuçları kullanıldı. Hastalara ait solunum fonksiyon testi sonuçlarından zorlu vital kapasite (FVC) istatistiksel analizde kullanılmak üzere kaydedildi. Pulmoner arteriyel hipertansiyonu (PAH) olan hastalar sağ kalp kateterizasyonu sonrası ortalama pulmoner arter basıncı 25 mmHg'dan yüksek bulunan (ka-

ma basıncı <15 mmHg) ve pulmoner arter basınç artışı başka bir nedenle açıklanamayan hastalar olarak tanımlandı. Gastroözefageal reflü semptomu olan ve/veya gö-rüntüleme yöntemleri ile özefagus tutulumu doküman-te edilmiş hastalar, kronik ishal ve/veya malabsorbsiyon sendromu nedeni ile izlenen hastalar gastrointestinal sistem tutulumu olan hastalar olarak kabul edildi. Semptomatik olan ve laboratuvar yöntemleri ile (ekokardiyografi, elektrokardiyografi, anjiyografi vb.) doküman-te edilmiş sistemik skleroz ilişkili kardiyak tutulumu olan hastalar; kardiyak tutulumu olan hastalar olarak kaydedildi.

İstatistik yöntem

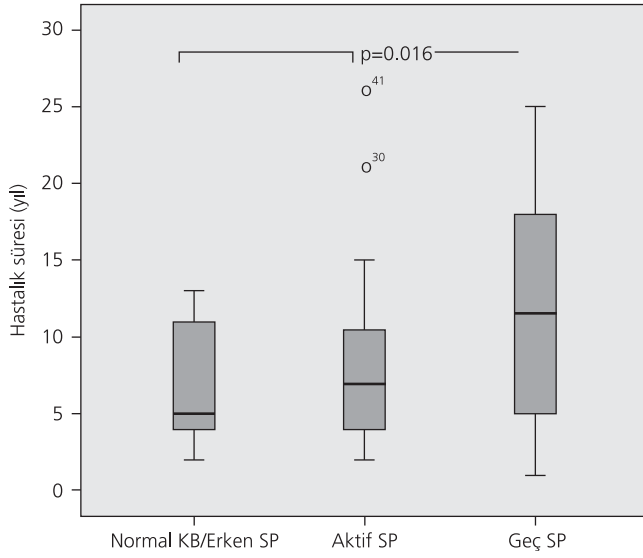
Veriler SPSS 11.0 for Windows yazılımı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) ile analiz edildi. Çalışma gruplarda verilerinin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Nümerik verilerin karşılaştırılması bağımsız örneklerde ANOVA testi, nominal verilerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma sonuçlarında $p \leq 0.05$ değerler anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

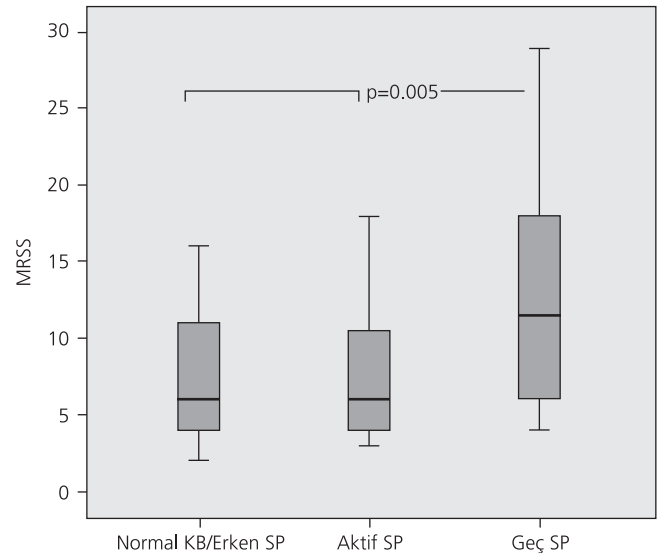
İncelenen 92 sistemik skleroz hasta dosyasının 68 tanesinde kapilleroskopik inceleme kaydı vardı. Çalışma 68 sistemik sklerozlu hastanın verileri ile yapıldı. Hastaların %91.2'si (62 hasta) kadındı, ortalama yaşları 48.7 ± 12.4 idi. Ortalama hastalık süresi 8.5 ± 6.1 yıldır, %58.8 (40 hasta) hasta limitli, %41.2 (28) hasta difüz sistemik skleroz tanısı ile izlenmekte idi.

Sistemik sklerozlu hastaların %95.6'sında (65 hasta) kapilleroskopik incelemelerinde patolojik bulgular saptanmıştı. Kapilleroskopik inceleme sonuçlarına göre; hastaların %4.4'ü (3 hasta) spesifik olmayan kapilleroskopik bulgulara, %3.8'i (23 hasta) erken skleroderma paternine, %35.3'ü (24 hasta) aktif skleroderma paternine, %26.5'i (18 hasta) geç skleroderma paternine sahipti. Hastalık süresi normal/erken skleroderma paterni, aktif skleroderma paterni ve geç skleroderma paternine sahip hasta gruplarında sırası ile; 6.5 ± 3.7 , 8.2 ± 5.9 , 11.8 ± 7.8 yıldır. Hastalık süresi geç skleroderma paterni olan hasta grubunda, normal/erken skleroderma paterni ve aktif skleroderma paterni olan hasta grupları ile karşılaştırıldığında daha uzundu ($p=0.016$) (**Şekil 1**). Hasta gruplarının ortalama yaşları farklı değildi ($p>0.05$).

Tüm hastalarda cilt tutulumu ve Raynaud fenomeni vardı. **Tablo 1**'de kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında hastalık tutulumları sıklığı gösterilmektedir. Normal kapilleroskopik bulgulara sahip hastalar erken skleroderma paterni olan hasta grubuna eklenerek yapılan istatistiksel analizde, sistemik skleroz kapilleroskopik paternleri arasında İAH, PAH, gastrointes-



Şekil 1. Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında hastalık süreleri. **KB:** Kapilleroskopik bulgular, **SP:** Skleroderma paterni.



Şekil 2. Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında modifiye Rodnan deri skorları. **KB:** Kapilleroskopik bulgular, **mRSS:** Modifiye Rodnan deri skoru, **SP:** Skleroderma paterni.

tinal tutulum, artrit/artralji yakınmaları olan hasta sayıları farklı değildi (hepsi için $p>0.05$). Ortalama FVC değerleri geç skleroderma paterni olan grupta (77.6 ± 18.4), normal/erken skleroderma paterni (88.8 ± 16.1) ve aktif skleroderma paterni (83.1 ± 19.5) gruplara göre düşük bulunsa da gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Difüz ve limitli hastalık tipleri arasında kapilleroskopik paternler arasında fark yoktu ($p>0.05$). Ortalama mRSS değerleri geç skleroderma paterni grupta (12.5 ± 7.4), normal/erken skleroderma paterni (7.6 ± 4.4) ve aktif skleroderma paterni (7.5 ± 4.4) olan gruplara göre daha yüksekti ($p=0.005$) (Şekil 2).

Dijital ülseri olan 34 hastanın 4 (%11.8) tanesinde dijital gangren gelişmişti. Bu hastalardan 2 tanesinde aktif skleroderma paterni, diğer 2 tanesinde ise geç skleroderma paterni saptanmıştı. Kapiller kaybın belirgi olduğu aktif skleroderma paterni ve geç skleroderma paterni hasta grupları birleştirildi ve geri kalan hastalarla karşılaştırıldı. Dijital gangren gelişen tüm hastalar aktif/geç skleroderma paterni grubunda olmasına karşın iki grup arasında istatistiksel fark yoktu (0/26 hastaya karşı 4/42 hasta; $p>0.05$).

Sistemik sklerozlu hastaların %91.2'sinde (62 hasta) ANA pozitifliği. Anti topoizomeraz I antikor hastaların %63.2'sinde (43 hasta), Anti sentromer antikor %17.5'in-

Tablo 1. Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında hastalık tutulumları sıklığı.

| Tutumum | Normal KB n=3 | Erken SP n=23 | Aktif SP n=24 | Geç SP n=18 | Toplam n=68 | P değeri |
|-----------|------------------|------------------|------------------|----------------|----------------|-------------|
| İAH | 2 (%66.7) | 13 (%56.5) | 14 (%58.3) | 15 (%83.3) | 44 (%64.7) | >0.05 |
| PAH | 0 (%0.0) | 2 (%8.7) | 1 (%4.2) | 2 (%11,1) | 5 (%7.4) | >0.05 |
| Kardiyak | 0 (%0.0) | 1 (%4.3) | 1 (%4.2) | 1 (%5.6) | 3 (%4.4) | >0.05 |
| GIS | 2 (%66.7) | 20 (%87.0) | 21 (%87.5) | 18 (%100.0) | 61 (%89.7) | >0.05 |
| ÖİH | 0 (%0.0) | 0 (%0.0) | 2 (%8.3) | 1 (%5.6) | 3 (%4.4) | >0.05 |
| Artrit/A. | 3 (%100.0) | 14 (%60.9) | 14 (%58.3) | 7 (%38.9) | 38 (%55.9) | >0.05 |
| DÜ | 0 (%0.0) | 10 (%43.5) | 14 (%58.3) | 10 (%55.6) | 34 (%50.0) | >0.05 |
| S Kalsi. | 0 (%0.0) | 1 (%4.3) | 1 (%4.2) | 1 (%5.6) | 3 (%4.4) | >0.05 |

Aktif SP: Aktif skleroderma paterni, **Artrit/A.:** Artrit/ Artralji, **DÜ:** Dijital ülser, **Erken SP:** Erken skleroderma paterni, **Geç SP:** Geç skleroderma paterni, **GIS:** Gastrointestinal, **İAH:** İnterstiyel akciğer hastalığı, **Normal KB:** Normal kapilleroskopik bulgular, **ÖİH:** Otoimmün hepatit, **PAH:** Pulmoner arteriyel hipertansiyon, **S Kalsi.:** Subkütan kalsifikasyon.

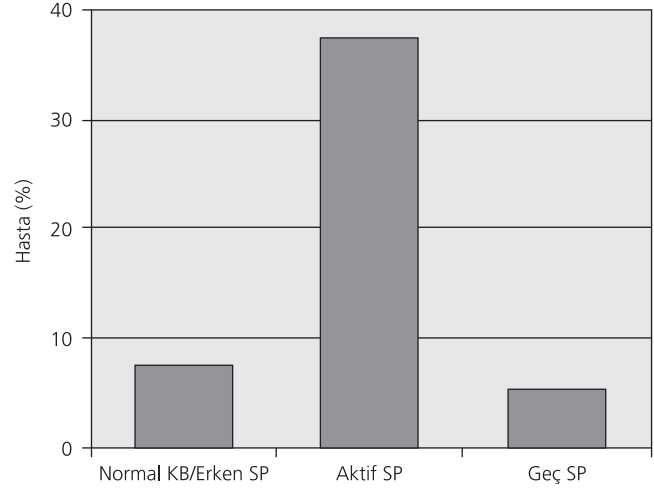
de (12 hasta) saptandı. Normal kapilleroskopik bulgulara sahip hastalar erken skleroderma paterni olan hasta grubuna eklenerek yapılan istatistiksel analizde; sistemik skleroz kapilleroskopik paternleri arasında ANA ve anti topoizomeraz I pozitif hasta sayıları farklı değildi (hepsi için $p>0.05$). Antisentromer antikor pozitif hasta sayısı aktif skleroderma paterni grubunda (9/24 hasta), normal/erken skleroderma paterni (2/24 hasta) ve geç skleroderma paterni (1/18 hasta) gruplarına göre daha fazlaydı ($p=0.01$) (Şekil 3).

Tartışma

Bu çalışmada sistemik sklerozlu hastaların kapilleroskopik incelemesinde %95.6 oranında hastalığa özgü bulgular vardı. Kapiller kaybın belirgin olduğu geç skleroderma paternine sahip hasta grubu diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha uzun hastalık süresine sahipti. Sistemik sklerozun organ tutulumları sıklığı açısından kapilleroskopik skleroderma paternleri arasında farklılık saptanmadı. Cilt tutulumunun şiddetini belirlemek için kullanılan modifiye Rodnan deri skoru ortalaması geç skleroderma paternine sahip grupta diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha yüksekti. Anti sentromer antikor pozitif hasta sayısı aktif skleroderma paternine sahip hasta grubunda daha fazlaydı.

Vaskülopatinin sistemik skleroz patogenezinde ilk basamak olduğu kabul edilmektedir.^[9] Vaskülopatiye sekonder tırnak yatağı kapillerinde morfolojik değişiklikler hastalığın diğer semptom ve bulgularından yıllar önce tespit edilebilmektedir. Raynaud fenomeni nedeni ile 15 yıldan fazla izlenen hastalarda yalnızca sistemik skleroza özü kapilleroskopik değişikliklerin varlığı durumunda %25'inde, sistemik skleroza özü otoantikorlar ile birlikte saptanmaları durumunda ise %80'inde sistemik skleroz geliştiği bildirilmiştir.^[2] Sistemik sklerozda kapilleroskopik değişikliklerin hastaların %88–94'ünde saptandıkları bildirilmiştir.^[2,10,11] Bizim çalışmamızda sistemik sklerozlu hastalarda kapilleroskopik değişiklikler %95.6 oranında bulunmuştur ve literatürle uyumludur. Kapilleroskopik değişikliklerin birçok hastalığa özgü organ tutulumu sıklığından daha yüksek oranda görülmesi ve hastalığın erken dönemlerinde tespit edilebilir olma özelliği nedenleri ile sistemik sklerozun tanısında kullanılması akılcıdır. Kapilleroskopik bulgular yeni sistemik skleroz sınıflandırma kriterleri içine alınmıştır.^[12]

Tırnak yatağı kapillerindeki morfolojik değişikliklerin ilerleyici karakterde olduğu; erken dönemde saptanan dev kapiller ve kanama alanları gibi bulguların zaman içinde kaybolarak, kapiller kaybın daha belirgin hale geldiği düşünülmektedir.^[1,2] Bu çalışmada da kapiller kaybın en belirgin olduğu geç skleroderma paternine sahip hasta grubunda hastalık süresi diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha uzun bulunmuştur.



Şekil 3. Kapilleroskopik paternlere göre gruplandırılmış sistemik skleroz hastalarında anti sentromer antikor sıklığı. KB: Kapilleroskopik bulgular, SP: Skleroderma paterni.

Sistemik sklerozda kapilleroskopik bulgular ve hastalık tutulumları arası ilişkisi konusunda yapılan çalışma sonuçlarında farklılıklar vardır. Kapiller kayıp difüz hastalık ve anti topoizomeraz I antikor ilişkisi her çalışmada aynı şekilde gösterilememiştir.^[6,7] Hastaların başlangıç değerlendirilmesi sırasında saptanan kapilleroskopik bulguların gelecekteki periferik vasküler tutulumların sıklığı ve PAH şiddetinin kapiller kayıp ile ilişkili oldukları bildirilmiştir.^[13,14] Bizim çalışmamızda skleroderma paternleri ve organ tutulumları veya hastalık tipleri arasında bir ilişki mevcut değildi. Skleroderma paternleri grupları arasında ortalama FVC değerleri açısından fark saptanmadı. Ancak daha önceki verileri destekler şekilde cilt tutulumunun şiddetini belirlemek için kullanılan modifiye Rodnan deri skoru ortalaması geç skleroderma paternine sahip grupta diğer gruplar ile karşılaştırıldığında daha yüksekti. Sistemik sklerozda cilt tutulumu yaygınlığı ve şiddetinin birçok hastalık tutulumu ile olan ilişkisi ve prognostik önemi göz önüne alındığında bu bulgu kapilleroskopik değişikliklerin tanı dışında hasta takibinde önemli yeri olduğu düşüncesini desteklemektedir. Kapilleroskopik bulguların değerlendirilmesi yolu ile hastalık aktivitesi konusunda bilgi sahibi olunabileceği, dijital ülser gelişimi için risk altındaki hastaların belirlenebilecekleri öne sürülmüştür.^[3–5]

Anti sentromer antikor ve anti topoizomeraz I antikor sistemik sklerozda en sık saptanan ve araştırılan antikorlardır.^[15,16] Daha önceki çalışmalarda anti topoizomeraz I antikor ve kapiller kayıp arası ilişki bildirilmiş ancak her çalışmada sonuçlar tekrar edilememiştir.^[6,7] Anti sentromer antikor pozitifliği dev kapiller gelişimi ve kapiller kayıp gelişimi ile ilişkilendirilmiştir.^[2] Bizim çalışmamızda

anti topoizomeraz I antikorları ve skleroderma kapilleroskopik paternleri arası ilişki saptanmamış ancak anti sentromer antikör sıklığı aktif skleroderma paterni olan hasta grubunda daha fazla sayıda hastada pozitif bulunmuştur. Anti sentromer antikör pozitifliği limitli hastalık tipi ile ilişkilidir. Bu tipte cilt tutulumu yaygınlığı kısıtlı ve İAH görülme sıklığı daha azdır.^[17] Aktif skleroderma paternine sahip hastalarda bu antikörün, geç paterne sahip olanlara göre daha sık bulunması yine hastalık şiddetinin bir yansıması olabilir.

Çalışmamızda hasta sayısının kısıtlı oluşu, hastalık tutulumlarını sınıflandırılma şeklimiz, tek bir dönemdeki kapilleroskopik bulguları kullanmış olmamız daha önce yapılmış çalışmalar ile farklı sonuçlar elde etmemize neden olmuş olabilir. Diğer taraftan genetik ve çevresel faktörlerin sistemik skleroz üzerine etkileri de bu farklılıkların nedeni olabilir.^[16,18]

Kapiller değişiklikler ve sistemik skleroz tutulumları arası ilişki halen aktif bir araştırma konusudur. Kapilleroskopik bulguların otolog kemik iliği nakli ve siklofosfamid tedavisi sonrası iyileşme göstermesi, bu morfolojik değişikliklerin vaskülopati şiddetinin bir göstergesi olarak dinamik özellikler taşıdıklarını göstermektedir.^[19,20] Bu çalışmada sistemik sklerozlu hastalarda kapilleroskopik bulguların hastalık süresi ile progresyon gösterdiği ve cilt tutulumunun şiddeti ile ilişkili olduğunu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. Sistemik sklerozda kapilleroskopik değişiklikler ve organ tutulumları arası ilişkinin daha doğru olarak belirlenebilmesi ve bu bulguların hasta takibindeki yerinin tayini amaçları ile çok sayıda ve daha uzun süreli hasta takibinin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22:1093–108.
2. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, 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):3902–12.
3. Sambataro D, Sambataro G, Zaccara E, et al. Nailfold videocapillaroscopy micro-haemorrhage and giant capillary counting as an accurate approach for a steady state definition of disease activity in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2014;16:462.
4. Smith V, De Keyser F, Pizzorni C, et al. Nailfold capillaroscopy for day-to-day clinical use: construction of a simple scoring modality as a clinical prognostic index for digital trophic lesions. *Ann Rheum Dis* 2011;70:180–3.
5. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 2009;61:688–94.
6. Sato LT, Kayser C, Andrade LE. Nailfold capillaroscopy abnormalities correlate with cutaneous and visceral involvement in systemic sclerosis patients. *Acta Reumatol Port* 2009;34(2A):219–27.
7. Almeida I, Faria R, Vita P, Vasconcelos C. Systemic sclerosis refractory disease: from the skin to the heart. *Autoimmun Rev* 2011;10:693–701.
8. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23:581–90.
9. Saketkoo LA, Distler O. Is there evidence for vasculitis in systemic sclerosis? *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:516–25.
10. Meier FM, Frommer KW, Dinser R, et al. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1355–60.
11. Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM, Vujasinovic Stupar NZ, Stanislavljevic DM. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. *Rheumatol Int* 2012;32:3039–45.
12. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737–47.
13. Smith V, Decuman S, Sulli A, et al. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? A pilot study. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1636–9.
14. Hofstee HM, Vonk Noordegraaf A, Voskuyl AE, et al. Nailfold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:191–5.
15. van Bon L, Cossu M, Radstake TR. An update on an immune system that goes awry in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:505–10.
16. Krzyszcak ME, Li Y, Ross SJ, et al. Gender and ethnicity differences in the prevalence of scleroderma-related autoantibodies. *Clin Rheumatol* 2011;30:1333–9.
17. Steen VD. The lung in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 2005;11:40–6.
18. Bacher A, Mittoo S, Hudson M, Tatibouet S; Canadian Scleroderma Research Group, Baron M. Systemic sclerosis in Canada's North American Native population: assessment of clinical and serological manifestations. *J Rheumatol* 2013;40:1121–6.
19. Aschwanden M, Daikeler T, Jaeger KA, et al. Rapid improvement of nailfold capillaroscopy after intense immunosuppression for systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1057–9.
20. Caramaschi P, Volpe A, Pieropan S, et al. Cyclophosphamide treatment improves microvessel damage in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2009;28:391–5.