



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**ABILHAND EL FONKSİYONU ANKETİ'NİN  
SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA EL FONKSİYONUNU  
DEĞERLENDİRMEDEKİ ETKİNLİĞİ**

**DR. ASLI DUYGU KARADUMAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ  
KOCAELİ, 2024**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**ABILHAND EL FONKSİYONU ANKETİ'NİN**  
**SİSTEMİK SKLEROZ HASTALARINDA EL FONKSİYONUNU**  
**DEĞERLENDİRMEDEKİ ETKİNLİĞİ**

**DR. ASLI DUYGU KARADUMAN**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**  
**PROF. DR. AYŞE ÇEFLE**

**KOÜ GOKAEK-2023/46**  
**KOCAELİ, 2024**

## İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	1
TEŞEKKÜR.....	3
KISALTMALAR DİZİNİ.....	4
TABLolar DİZİNİ.....	8
1. AMAÇ ve KAPSAM.....	9
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. Sistemik Skleroz.....	10
2.1.1. Epidemiyoloji.....	10
2.1.2. Etiyoloji.....	11
2.1.3. Patogenez.....	14
2.1.4. Otoantikolar.....	17
2.1.5. Sınıflama Kriterleri.....	19
2.1.6. Sistemik Skleroz Klinik Alt Tipleri.....	20
2.1.7. Klinik Bulgular.....	23
2.1.8. Tedavi.....	33
2.2. Sistemik Sklerozda El Fonksiyonunu Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler.....	36
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.1. Hasta Seçimi.....	38
3.2. Klinik Değerlendirme.....	38
3.3. Laboratuvar Verileri.....	40
3.4. Ölçeklerin Tanımları.....	40
3.4.1. Modifiye ABILHAND.....	40
3.4.2. Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeks.....	41
3.4.3. Skleroderma- Sağlık Değerlendirme Anketi.....	42
3.4.4. Kısa Form 36.....	44
3.5. Çeviri ve Uyarlama.....	48
3.6. Ölçeklerin Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışmaları.....	48
3.6.1. Yakınsak Geçerlilik.....	48
3.6.2. Ayırt Edici Geçerlilik.....	49

3.6.3. Test-Tekrar Test Güvenilirliği .....	49
3.6.4. İç Tutarlılık.....	49
3.7. İstatistiksel Analiz.....	50
4. BULGULAR .....	51
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ ve ÖNERİLER .....	59
7. ÖZET .....	60
8. ABSTRACT .....	61
9. KAYNAKÇA .....	62



## TEŞEKKÜR

Değerli görüş ve önerilerini aktaran, tecrübe ve bilgi birikimiyle bana yol gösteren saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Ayşe Çefle'ye

Tez çalışma süresi boyunca bana her konuda yardımcı olan, ilgisi ve emeğini üzerimden eksik etmeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Duygu Temiz Karadağ'a,

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimiz boyunca sorunlarımızı önemseyip çalışma koşullarımızın daha iyi olması adına uğraşan, eğitimimize önem veren İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Berrin Arslan'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve uzmanlarımıza,

Tez hazırlık sürecimdeki katkılarından dolayı başta Uzm. Dr. Andaç Komaç olmak üzere tüm romatoloji bilim dalı yan dal asistanlarına ve uzmanlarına,

Dört yıl boyunca güzel bir çalışma ortamı sunan, desteğini ve yardımını eksik etmeyen başta Dr. Sibel Kıcır Dilbaz olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Beni sonsuz bir emek ve fedakarlıkla yetiştiren, verdiğim her kararda arkamda duran annem Nurcan Karaduman'a, babam Ahmet Karaduman'a ve ablam Sezin Karaduman'a,

Her konuda yanımda olan sevgili arkadaşım İlayda Mutuoğlu'na,

Ona layık bir Türk hekimi ve Türk genci olabilmek adına çok çalıştığım Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk'e,

Sonsuz saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

## KISALTMALAR DİZİNİ

ACA: Anti-sentromer antikor

ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

ACR: Amerikan Romatoloji Koleji (American College of Rheumatology)

AHFT: Artrit el fonksiyon testi (Arthritis hand function test)

ANA: Anti-nükleer antikor

ANCA: Anti-nötrofil sitoplazmik antikor

Anti-CCP: Anti siklik sitrülünlenmiş peptid

Anti-hUBF (NOR 90): Anti-human upstream-binding factor (nucleolar organizing region 90)

ARA: Anti-RNA polimeraz III antikor

ASCT: Otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonu

ASTIS: Otolog kök hücre transplantasyonu uluslararası skleroderma

ATA: Anti-topoizomeraz antikor

CHFS: Cochin el fonksiyon ölçęęi

CMV: Sitomegalovirüs

CPK: Kreatin kinaz

DkSSk: Diffüz kutanöz sistemik skleroz

DLCO: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi

EBV: Epstein-Barr virüsü

EKG: Elektrokardiyogram

EKO: Ekokardiyografi

EMG: Elektromiyografi

ENA: Ekstrekte edilebilir nükleer antijen

ET-1: Endotelin-1

EULAR: Avrupa Romatizma Derneği (European League Against Rheumatism)

FVC: Zorlu vital kapasite

Gİ: Gastrointestinal

GİS: Gastrointestinal sistem

GlyCAM-1: Glikozilasyona bağımlı hücre adezyon molekülü-1

GÖR: Gastroözofageal reflü

HAMIS: Sklerodermada el hareketliliği (Hand mobility in scleroderma)

HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi (Health Assessment Questionnaire)  
HAQ-DI: Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeks (Health Assessment Questionnaire Disability Index)  
HIF-1: Hipoksi ile indüklenebilir faktör-1  
HLA: İnsan lökosit antijeni (Human leukocyte antigen)  
HRCT: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi  
ICAM-1: Hücreler arası adezyon molekülü-1  
ICC: Sınıf içi korelasyon katsayısı (Intra-Class Correlation Coefficient)  
IFN: İnterferon  
IIF: İndirek immünofloresan  
IL: İnterlökin  
IRF: İnterferon düzenleyici faktör  
İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı  
KKB: Kalsiyum kanal blokerleri  
mABILHAND: Modifiye ABILHAND  
mHAMIS: Modifiye Sklerodermada el hareketliliği (Hand mobility in scleroderma)  
MKF: Metakarpofalangeal  
MMF: Mikofenolat mofetil  
MMP-1: Metalloproteinaz 1  
mRCS: Modifiye Rodnan cilt skoru  
mRNA: Mesajcı ribonükleik asit  
MTX: Metotreksat  
NO<sup>•</sup>: Nitrik oksit  
NSIP: Nonspesifik interstisyel pnömoni  
NT-proBNP: N-Terminal Pro-B-tipi Natriüretik Peptid  
O<sub>2</sub><sup>•-</sup>: Süperoksit  
ONOO<sup>-</sup>: Peroksinitrit  
OPAB: Ortalama pulmoner arter basıncı  
PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon  
PAKB: Pulmoner arter kama basıncı  
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu  
PDE-5: Fosfodiesteraz 5

PDGF: Platelet kaynaklı büyüme faktörü  
PDM: Polimiyozit/dermatomiyozit  
PH: Pulmoner hipertansiyon  
PİF: Proksimal interfalangeal  
PPİ: Proton pompa inhibitörü  
PTPN22: Protein tirozin fosfataz nonreseptör 22  
PVR: Pulmoner vasküler rezidans  
RA: Romatoid artrit  
RF: Raynaud fenomeni  
RNP: Ribonükleoprotein  
ROS: Reaktif oksijen radikalleri  
RRT: Renal replasman tedavisi  
SCC: Skuamöz hücreli karsinom  
SDF-1: Stromal hücre kaynaklı faktör-1  
SF-36: Kısa Form-36 (Short Form-36)  
SFT: Solunum fonksiyon testi  
sHAQ: Skleroderma-Sağlık Değerlendirme Anketi  
SKK: Sağ kalp kateterizasyonu  
SkSSk: Sınırlı kutanöz SSk  
SLE: Sistemik lupus eritematozus  
SRK: Skleroderma renal kriz  
SSk: Sistemik skleroz  
STAT4: Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 4 aktivatörü (Signal transducer and activator of transcription 4)  
TCR: T-hücre reseptörü  
TGF: Transforme edici büyüme faktör  
TLR: Toll benzeri reseptör (Toll like receptor)  
TNF: Tümör nekroz faktörü  
TRIM21: Tripartite motif-containing protein 21  
VAS: Vizüel Analog Skala  
VAS-DÜ: Vizüel Analog Skala – Dijital ülser  
VAS-GİS: Vizüel Analog Skala – Gastrointestinal sistem

VAS-RF: Vizüel Analog Skala – Raynaud fenomeni

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VEGFR-1: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü-1

WU: Wood Units



## TABLÖLAR DİZİNİ

<b>Tablo 1.</b> SSk'da Saptanan Otoantikörler ve Klinik Bulgularla İlişkisi.....	18
<b>Tablo 2.</b> ACR/EULAR Sistemik Skleroz Sınıflama Kriterleri 2013 .....	20
<b>Tablo 3.</b> Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflaması .....	26
<b>Tablo 4.</b> Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımları .....	27
<b>Tablo 5.</b> DETECT Algoritması.....	29
<b>Tablo 6.</b> Modifiye ABILHAND .....	40
<b>Tablo 7.</b> Sağlık değerlendirme anketi ve cevap seçenekleri.....	42
<b>Tablo 8.</b> Kısa Form-36 (SF-36) anketinin soruları ve cevap seçenekleri .....	44
<b>Tablo 9.</b> Hastaların demografik klinik ve laboratuvar sonuçları .....	51
<b>Tablo 10.</b> HAQ, VAS, SF-36 ve mABILHAND sonuçları .....	52
<b>Tablo 11.</b> Yakınsak geçerliliği değerlendirmek için yapılan korelasyon analizleri.....	53
<b>Tablo 12.</b> Ayırt edici geçerlilik.....	54

## 1. AMAÇ ve KAPSAM

Sistemik skleroz (SSk) vaskülopati, otoimmünite ve fibrozis ile karakterize kronik otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır. SSk hastalarında pek çok faktör el fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir. Bunlardan en önemlileri inflamatuvar artrit, cilt sklerozu ve sertleşmesi (sklerodaktili), eklem kontraktürleri, Raynaud fenomeni (RF), parmak ucu yaraları (dijital ülserler), akro-osteolizis ve kalsinozistir (1). SSk el fonksiyon kaybı günlük hayatta işlev kaybına sebep olarak hayat kalitesini düşürmektedir (2). Diğer organ tutulumlarına göre daha az önemsenmekle birlikte SSk hastalarında el fonksiyonunun azalması toplam özürlülüğün yaklaşık %75'ine neden olmaktadır (3). SSk hastalarında klinik pratikte veya araştırma amaçlı el fonksiyonlarını objektif olarak değerlendirmeyi sağlayan ölçek sayısı azdır. Bunun başlıca nedenlerinden birisi SSk hastalarında çalışmaların daha çok visseral organ tutulumlarına bağlı morbidite ve mortaliteye odaklanmış olmasıdır.

ABILHAND, el bileği artrodezi geçiren romatoid artrit (RA) hastalarında el fonksiyonlarının yeterliliğini ölçmek amacıyla geliştirilen, en temsili el faaliyetlerini araştıran, tek ve çift el fonksiyonlarını değerlendiren 57 maddeden oluşan bir ankettir (4). SSk'da geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış ve ankette birtakım değişikliklere gidilmiştir. Bunlardan bir tanesinde, takiplerine düzenli gelen sınırlı cilt tutulumlu 10 SSk hastası ve diffüz cilt tutulumlu 10 SSk hastasından ilgili ankette yer almayan başka aktiviteleri önermeleri istenmiştir. Hastaların önerileri doğrultusunda orijinal sete 25 madde eklenerek anket genişletilmiş ve ABILHAND'ın deneysel versiyonu geliştirilmiştir. Bu 81 maddeden 26'sı Rasch analizi ile korunmuştur. Bunlar arasında tek ve çift elle yapılan aktivitelerin yanı sıra güç gerektiren görevler ve el becerisi ile ilgili çok çeşitli aktiviteler kapsamıştır (5). Böylelikle SSk hastalarında el fonksiyonlarının değerlendirilmesinde hastalığa özgü başlıkları da içeren, objektif değerlendirme sağlayan ve hastaların tedavilerini yönetmede de kullanılabilecek bir anket olan modifiye ABILHAND (mABILHAND) elde edilmiştir.

Çalışmamızda; SSk hastalarında mABILHAND el fonksiyonu ölçeğinin Türkçe versiyonunun validasyonunu yapmak, SSk hastalarında önemli bir morbidite nedeni olan el fonksiyon kaybının objektif değerlendirilmesini sağlayan bir araç geliştirmek ve bunun hem klinik pratikte hem araştırma amacıyla Türk hastalarda kullanılmasına katkıda bulunmak amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sistemik Skleroz

SSk; vasküler disfonksiyon, deri ve iç organlarda fibrozis ve otoantikor varlığı ile karakterize kronik otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır. Skleroderma, Yunanca “scleros” sert, “derma” deri kelimelerinin birleşmesiyle oluşturulmuştur. "Skleroderma" kelimesi ilk olarak 1836'da Giovambattista Fantonetti tarafından "Skleroderma Generale" başlıklı yazısında bir yetişkindeki cilt değişikliklerini tanımlamak için kullanılmıştır (6). SSk'nın yaygın klinik bulgularından biri olan RF ise ilk kez 1862 yılında Maurice Raynaud tarafından, doktora tezinde, vazospazma bağlı şiddetli vakalarda gangren gelişimine yol açabilen ekstremitelerde aralıklı solukluk ve siyanoz ile karakterize bir dizi semptom olarak tanımlanmıştır (7).

Sklerodermanın patofizyolojisinin anlaşılmasında son yıllarda önemli ilerlemeler kaydedilmesine rağmen hastalık hala önemli bir morbidite ve mortalite sebebidir.

#### 2.1.1. Epidemiyoloji

Farklı coğrafi bölgede yapılan prevalans çalışmalarının dahil edildiği bir meta-analiz çalışmasında SSk'nın prevalansı 100.000 kişide 17,6; insidansı ise 100.000 kişide ortalama 1,4 olarak bulunmuştur (8). Ülkemizde yapılan bir araştırmada ise prevalans 23,2/100.000, insidans 2,1/100.000 saptanmıştır (9).

Çoğu otoimmün hastalık gibi SSk da kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Dünya çapında kadın ve erkeklerde SSk insidansı oranının 3:1 ile 8:1 arasında değiştiği kabul edilmektedir (10). Erkeklerin SSk geliştirme riski daha düşük olsa da daha şiddetli hastalık seyrine ve kadınlardan daha yüksek ölüm oranlarına sahip oldukları gösterilmiştir (10, 11).

Yapılan prevalans ve insidans çalışmalarında tanı anındaki ortalama yaş, cinsiyetler arasında anlamlı farklılık göstermemesine rağmen ırklar arasında farklılık göstermiştir. Siyah ırkın, beyaz ırka göre daha erken yaşta tanı aldığı görülmüştür. Kadın cinsiyette siyah ırkta en yüksek insidans 45-54 yaş arasıdayken beyaz ırkta 65-74 yaş arasında bulunmuş ve erkek cinsiyette de buna paralellik göstermiştir (12).

## 2.1.2. Etiyoloji

SSk'nın etiyojisi net olarak aydınlatılamamış olup genetik ve çevresel faktörler ile enfeksiyöz ajanların etkili olduğu düşünülmektedir.

### 2.1.2.1. Genetik Faktörler

SSk'da pozitif aile öyküsü nadir olmakla birlikte bu grupta, genel popülasyona oranla daha sık SSk görülmüştür (13). SSk geliştirme riskini açıklayabilecek tanımlanmış genlerin çoğunun, aynı zamanda diğer otoimmün hastalıklarla da bağlantılı olduğu bilinmektedir (ortak immünite). Anti-sentromer antikor (ACA) pozitif sınırlı kutanöz SSk (skSSk) hastalarının aile bireylerinde otoimmün hastalık sıklığının arttığı saptanmıştır. Bunlar arasında en sık görülenler hipotiroidizm (%4), RA (%1,5), hipertiroidizm (%1,3) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) (%0,4) olmuştur (14).

Genetik faktörler arasında en iyi bilineni İnsan Lökosit Antijeni (HLA)'dir. Beyaz ve Hispanik ırkta HLA sınıf II ile en güçlü pozitif ilişki DRB1\*1104, DQA1\*0501, DQB1\*0301 haplotip ve DQB1 26 epitopu; siyah ırkta ise DRB1\*0804, DQA1\*0501, DQB1\*0301 arasında bulunmuştur. ACA ile en güçlü ilişki HLA-DQB1\*0501 ve DQB1\*26 epitoplarında, anti topoizomeras I antikor (ATA) ile en güçlü ilişki ise HLA-DPB1\*1301 ile saptanmıştır (15).

Protein tirozin fosfataz nonreseptör 22 ( PTPN22 ) geni, T-hücre reseptörü (TCR) sinyalinin kritik bir bekçisi olan protein tirozin fosfataz lenfoid tirozin fosfatazı kodlar. Otoimmünite için önemli bir genetik risk faktörüdür. PTPN22 ekson 14'teki R620W polimorfizminin tip 1 diyabetes mellitus (16), RA (17) ve SLE (18) gibi otoimmün hastalıklarla ilişkili saptanması üzerine yapılan çalışmalarda SSk gelişiminde de duyarlılığı arttırdığı görülmüştür (19). R620W CT/TT genotipinin ATA ve ACA pozitifliği ile ilişkili olduğu da yapılan başka bir çalışmada gösterilmiştir (20). SSk etiyojisinde sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon 4 aktivatörü (STAT4) (21), CD247 (22), interferon düzenleyici faktör (IRF) 5 (23), TBX21 (24), NLRP1 (25) genetik faktörleri de suçlanmıştır.

### 2.1.2.2. Çevresel Faktörler

1957'de Erasmus, silikaya maruziyetin olduğu altın madenciliği meslek grubuna üye bir grupta silika ile SSk arasındaki ilişkiyi incelemiştir (26). Bu nedenle silika maruziyeti ve SSk birlikteliği günümüzde Erasmus Sendromu olarak adlandırılmaktadır. Ardından ise SSk gelişiminde silikaya maruziyet ile ilgili çok fazla çalışma yapılmış, en çok suçlanan çevresel risk faktörü silika olarak değerlendirilmiştir. Silika maruziyetinin SSk oluşturma mekanizması olarak; monosit-alveolar makrofajlarının proliferasyonunun uyarılması, interlökin (IL) 1 ve fibroblast büyüme faktörü gibi sitokinlerin salınması ve buna bağlı fibroblast aktivasyonunun kollajen ve glikozaminoglikan sentezini arttırması olduğu düşünülmüştür (27, 28). Silika ile SSk ilişkisi gösterildikten sonra diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisi de incelenmiştir. RA, SLE, anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ilişkili vaskülit, Sjögren sendromu prevalanslarında genel popülasyona göre artış görülmüştür (29, 30). SSk geliştirme riski açısından suçlanan diğer faktörler arasında beyaz ispiroto, klorlu çözücüler, trikloretilen, aromatik çözücüler, ketonlar ve kaynak dumanı vardır (31).

Sigara içmek SSk gelişiminde bir risk faktörü olarak saptanmamış olup hastalığın şiddeti üzerine etkisi vardır (32). Yapılan bir çalışma sigara içenlerin, hiç sigara içmeyenlere göre 3-4 kat daha fazla dijital vasküler komplikasyonlara sahip olduğunu ortaya koymuştur (33). Daha geniş sistemik tutulumlar üzerine yapılan bir araştırmada ise sigara içmenin hemen hemen tüm vasküler, gastrointestinal ve respiratuvar sonuçlar üzerinde olumsuz etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (34).

Bazı ilaçlar SSk benzeri sendromların gelişimi ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında bleomisin, paklitaksel ve dosetaksel vardır. Bleomisin deride ve akciğerde fibrozis yapabilen antitümöral bir ajandır. Bleomisin ile tedaviden sonra SSk'da görülenden ayırt edilemeyen kutanöz fibrozis geliştiren hastalardan birinin dermal fibroblastları üzerinde yapılan in vitro çalışmada, bu hücrelerin SSk'lı bireylerdekine benzer şekilde artan miktarlarda kollajen sentezlediği gösterilmiştir (35). Paklitaksel tedavisi alan bir hastada ise RF ve kalsinozis kutis olmaması dışında SSk ile benzer klinik özellikler, kapillaroskopi ve cilt biyopsisinde histolojik bulgular görülmüştür (36).

### 2.1.2.3. Enfeksiyöz Faktörler

Enfeksiyöz ajanlar ile SSk arasında ilişkiyi destekleyen çalışmalar olmasına rağmen kesin bir nedensel ilişki gösterilememiştir. Patojenik hipotezler daha çok moleküler taklit mekanizmasını, endotel hasarını ve süper antijen varlığını içerir.

Sitomegalovirüs (CMV), vasküler endotele zarar vermesi ile bilinen bir viral ajandır. Epidemiyolojik veriler, insanlarda kronik CMV enfeksiyonunun ateroskleroz (37) ve SSk (38, 39) gibi vasküler hastalıkların patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. CMV'ye bağlı vasküler hasarın patogenezi olarak transforme edici büyüme faktör (TGF)- $\beta$ 1, platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF)-A ve B gibi SSk patogenezinde de yer alan büyüme faktörlerinin up-regülasyonu ve buna bağlı damar duvarında miyofibroblast aktivasyonu olabileceği düşünülmüştür (40, 41). Bu çalışmalara ek olarak yakın zamanda yapılan bir çalışma, SSk otoantikörlerinin CMV geç proteini UL94'e bağlandığını ve endotel hücrelerde apoptozu indüklediğini ortaya koymuştur (42). Bu çalışmada SSk ve CMV arasındaki olası ilişki, moleküler taklit mekanizması olarak açıklanmıştır.

Toll benzeri reseptör 9 (TLR9) sinyal aktivasyonu, SSk dahil olmak üzere birçok otoimmün hastalığın patogenezinde rol oynamıştır (43-45). Son çalışmalarda TLR9 ligand CpG ile uyarılan sağlıklı insan dermal fibroblastlarında, otokrin TGF- $\beta$  üretimi ile profibrotik yanıtın indüklendiği ve kontrol grubuna kıyasla SSk hastalarının derisinde TLR9 ekspresyonunda artış olduğu görülmüştür (46). Başka bir çalışmada ise Epstein-Barr virüsünün (EBV), enfekte endotel hücrelerinde TLR9 mRNA (mesajcı ribonükleik asit) ve TLR9 doğal bağışıklık mediatörlerini up-regüle ettiği gösterilmiştir. Bu nedenle EBV DNA'nın TLR9 yolunun aktivasyonunda yer aldığı ve bu viral DNA'nın endotel hücrelerindeki TLR9 tarafından tanınabileceği öne sürülmüştür (47).

SSk hastalarının kemik iliği örneklerinde parvovirus B19 varlığına dair yapılan bir çalışmada SSk hastalarından alınan kemik iliği biyopsilerinin %57'sinde B19 DNA varlığı saptanmış, kontrol grubu biyopsilerinin ise hiçbirinde saptanmamıştır. Persistan enfeksiyonun olası belirteçlerinden olan serum anti-B19 NS1 antikörleri SSk hastalarında kontrol grubuna göre daha sık (%33'e karşı %13) görülürken her iki durumda da viremi gözlenmemiştir (48). Yapılan çalışmalara rağmen parvovirus B19'un SSk etiolojisindeki rolü aydınlatılamamıştır.

#### 2.1.2.4. Mikrokimerizm

Mikrokimerizm bir bireye ait az sayıda hücre veya DNA'nın başka bir bireyde bulunmasıdır. Gebelik, kemik iliği/solid organ transplantasyonu, kan transfüzyonu mikrokimerizm sebeplerindedir. SSk'nın klinik olarak graft versus host hastalığına benzemesi ve doğum sonrası yıllarda kadınlarda daha sık görülmesi nedeniyle SSk etiyojisinde mikrokimerizm rolü araştırılmıştır. En az bir erkek çocuk doğurmuş SSk tanılı ve sağlıklı kadınların dahil edildiği çalışmada periferik kandan polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemi ile erkek DNA'sının varlığı araştırılmıştır. SSk hastalarında, sağlıklı gruba kıyasla daha fazla erkek DNA'sı tespit edilmiştir (49). Bu sonuçlar otoimmün hastalıkların kadınlarda daha fazla görülmesinde fetal hücre varlığının rol oynadığını düşündürse de bunu desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. SLE tanılı kadın hastalar ve sağlıklı grup ile yapılan bir çalışmada mikrokimerizm oranları hemen hemen aynı bulunmuş, hastalık aktivitesi ile mikrokimerizm arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (50).

#### 2.1.3. Patogenez

SSk'nın patogenezini karmaşıktır. Patogenezine dair hipotezlerin çoğu SSk'nın genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle gelişen vasküler hasar ile başladığını öne sürmektedir. Bu ilk vasküler hasar endotel hücre aktivasyonuna yol açar. Aktive edilmiş endotel hücreleri TGF- $\beta$  aracılığıyla güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1 (ET-1) salınmasına sebep olur. TGF- $\beta$  ve ET-1, SSk patogenezinde yer alan başlıca mediatörler olarak öne sürülmüştür (51). Bazı araştırmalar, SSk gibi vaskülopatinin ön planda olduğu durumlarda ET-1 ve TGF- $\beta$ 'nin endotel hücrelerde aşırı ekspresyon edildiğini ve vazokonstriksiyon ile devamında fibrozis gelişimini artırabileceğini göstermiştir (52, 53). SSk hastalarının cilt biyopsilerinde TGF- $\beta$ , ET-1, RAS genlerinin yüksek ekspresyonu, hastalık şiddeti ile aralarında pozitif ilişki bulunmuştur (54). TGF- $\beta$  ayrıca kollajen tip I-III-VI-VII, fibronektin ve  $\alpha$ -düz kas aktininin güçlü bir uyarıcısı olmakla birlikte fibroblastlar aracılığıyla matris metalloproteinaz 1'in (MMP-1) up-regülasyonunu azaltır (55). TGF- $\beta$  artışıyla miyofibroblastlardaki  $\alpha$ -düz kas aktini sayısı artar ve dermis atrofik hale gelir. Epidermis incilir ve küçük kan damarları azalır. Vasküler azalma doku hipoksisine yol açar ve hipoksi ile indüklenebilir faktör-1 (HIF-1) artar.

Hipoksiyi takiben fibroblast aktivasyonu indüklenir ve fibrozis ilerler. Ortaya çıkan fibrozis, dokuların fizyolojik yapısının bozulmasına ve dolayısıyla SSk'nın erken evresinde etkilenen organlarda disfonksiyona neden olur (56).

Oksidatif stres, reaktif oksijen radikallerinin (ROS) oluşumundaki artışa veya antioksidan yetersizliğe bağlı oksidatif dengenin bozulmasına yol açar. ROS, uygun redoks homeostazını sürdürmek için çeşitli fizyolojik süreçleri düzenleyen önemli sinyal molekülleri olarak hizmet eder. ROS, tüm vasküler hücre tipleri (endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblastlar) tarafından üretilebilir. Vasküler sistemde ROS, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon dahil olmak üzere vasküler düz kas hücrelerinin temel işlevinde yer alan anahtar sinyal molekülleri olarak tanımlanmıştır (57). Murrell, SSk vaskülopatisinin ROS ile ilişkili olduğu hipotezini öne sürmüştür (58). Sonrasında yapılan çalışmalarda oksidatif stresin SSk'da endotel hücre hasarına ve aktivasyonuna neden olabileceği düşünülmüştür (59). Endotel hücre hasarı sonrası ET-1 artışı gerçekleşir. Ayrıca süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ ) ve nitrik oksit ( $NO^{\cdot}$ ), peroksinitrit ( $ONOO^-$ ) oluşturmak için birbirleriyle kolayca etkileşime girebilir. Bu reaksiyon sonucu azalan  $NO^{\cdot}$  seviyeleri, artan ROS üretimi tarafından gelişen vazokonstriksiyonu açıklar (60). Bu sonuçlara paralel olarak, artan izoprostan düzeylerinin (okside lipidler ve oksidatif stres belirteçleri) SSk'daki vasküler hasarın derecesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur (61).

Vasküler tonusun doğrudan düzenlenmesine ek olarak ROS, HIF-1'in aktivasyonu yoluyla vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ekspresyonunu up-regüle eder ve anjiyogeneze yol açar (62, 63). SSk hastalarının derisinde ve serumunda VEGF'in aşırı eksprese edildiği görülmüştür (64). Ancak artmış VEGF izoformunun aslında VEGF165 için pro-anjiyogenik olmaktan çok VEGF165-b'ye karşı anti-anjiyogenik olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık, dolaşımdaki çözünür bir VEGF reseptörü-1 (VEGFR-1), VEGF için bir tuzak reseptörü olarak çalışır ve SSk hastalarında azalır (65). Ek olarak, SSk hastalarında azalmış pro-anjiyogenik anjiyopietin-1 seviyeleriyle birlikte anjiyopietin-1'in bir antagonisti olan anjiyopietin-2'nin artan seviyeleri görülmüştür. Güçlü anjiyogeneze modülatörleri olan kallikrein 1, 9, 11 ve 12'nin ekspresyonu, SSk hastalarının cildindeki endotel hücrelerinde down-regüle edilmiştir (66, 67). Anjiyostatin, trombospondin-1, endostatin, anjiyostatin, trombosit faktörü 4/CXCL4 ve pentraksin 3 gibi dolaşımdaki anti-anjiyogenik faktörler SSk hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla artmıştır (68-71). Endostatin hastalığın tüm evrelerinde yükselirken anjiyostatin seviyeleri

sadece geç evrede yükselmiş ve interstisyel akciğer hastalığının şiddeti ile korele bulunmuştur (72). SSk hastalarında endotel hücrelerinin pro-anjiyogenik faktörlere eksik yanıtları, kısmen reseptörlerinin down-regülasyonu veya bozulmuş hücre içi sinyalizasyonu ile açıklanabilir. Stromal hücre kaynaklı faktör-1 (SDF-1, CXCL12 olarak da bilinir) reseptörü olan CXCR4'ün ekspresyonu ileri evre hastalıkta azalmış bulunmuştur (73).

Hasara uğrayan SSk endotel hücrelerinin bazıları hücre adezyon moleküllerini, kemokinleri, sitokinleri ve büyüme faktörlerini aşırı eksprese ederek lökositler ve trombositler gibi dolaşımdaki hücrelerle etkileşimi artırarak lökositlerin bağlanması, yuvarlanması, ekstrasvazasyonunu ve doku infiltrasyonunu artırır. Endotel hücreleri üzerindeki hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve glikozilasyona bağımlı hücre adezyon molekülü-1 (GlyCAM-1) Th2/Th17 hücrelerinin, makrofajların ve mast hücrelerinin birikimini düzenler (74). Erken diffüz kutanöz SSk (dkSSk)'nın derisinde, tüm bu hücre adezyon moleküllerinin özellikle E-selektin ve P-selektin üzerinde baskın olan ICAM-1 ve GlyCAM-1'in yüksek oranda eksprese edildiği görülmüştür (75).

İnterferonlar (IFN), virüslere karşı hücreyel direnç oluşturmaktan sorumlu olan sitokinlerdir. SSk'da belirgin bir IFN etkisi olduğuna dair göstergeler vardır. Örneğin, SSk hastalarının periferik tam kan hücrelerinde, interstisyel akciğer hastalığı (İAH) olan SSk hastalarının ise akciğer dokularında IFN ve IFN tarafından düzenlenen gen ekspresyonu artmıştır (76). IRF, doğal ve edinsel immün yanıtları düzenlemeye yardımcı olan IFN ve IFN ile indüklenebilir genleri koordine etmekte olup IRF5, IRF7 ve IRF8 SSk ile ilişkili bulunmuştur (77, 78).

TLR'ler proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin, interferonların salınması ile sonuçlanan çeşitli hücre içi yolları tetiklerler ve ayrıca istilacı mikroorganizmalara karşı koruma sağlamak için yardımcı uyarıcı moleküllerin ekspresyonunu sağlarlar (79). TLR'lerin anormal aktivasyonu, artmış inflamatuvar yanıtlarla sonuçlanabilir. Birçok çalışma, TLR'lerin otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynadığını göstermektedir (80).

SSk hastalarından alınan örneklerde TLR4 aktivasyonu ile dendritik hücreler tarafından salgılanan IL-10 seviyelerinde artış ve bu artışa bağlı olarak SSk hastalarında sağlıklı kontrol grubuna kıyasla bir profibrotik kemokin olan CCL18 seviyelerinin daha yüksek olduğu görülmüştür (81).

Erken SSk'lı hastalardan alınan dendritik hücre alt kümelerinin TLR2 veya TLR4 ligandları tarafından uyarılması IL-6, IL-10 ve tümör nekroz faktörü (TNF)  $\alpha$ 'nın salgılanmasında artışa ve IL-12 üretiminde azalmaya yol açar (82). Dendritik hücrelerin yanı sıra TLR4 ayrıca fibroblastların yüzeyinden eksprese edilir ve TLR4'ün aktivasyonu, fibroblastlar tarafından profibrotik ve proanjyogenik kemokinlerin üretiminin düzenlenmesine katkıda bulunur (83). Hasar ilişkili endojen ligandlarla birlikte fibroblast TLR4 sinyal aktivasyonu, fibroblastların TGF  $\beta$ 1 duyarlılığını arttırabilir ve fibrojenik gen ekspresyonunu arttırıp anti-fibrotik mikroRNA ekspresyonunu inhibe ederek matriks üretimini ve bağ dokusunun yeniden yapılanmasını destekler. Bu da TLR4'ün, kendi kendini sınırlayan doku onarımını inatçı fibrozise dönüştürmedeki rolünü ortaya koyar (84).

Siglec-1 (CD169, sialoadhesin), makrofaj belirteci olarak kabul edilen IFN tarafından düzenlenen bir gen dir. TLR7 ve TLR9 dahil olmak üzere belirli TLR agonistleri, dolaşımdaki monositlerde ve doku makrofajlarında Siglec-1 mRNA'nın indüklenmesini ve yüzey protein ekspresyonunu tetikler. SSk hastalarının derisinde, sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek miktarlarda Siglec-1+ hücresi gözlemlenmiştir (85).

#### **2.1.4. Otoantikörler**

Otoantikörler, SSk hastalarının %90'ından fazlasında pozitif saptanır (86). SSk'lı hastalarda ATA prevalansı %14-71 (%24 duyarlılık ve %99,6 özgüllük), anti-RNA polimeraz III antikor (ARA) %4-20 (%16 duyarlılık ve %97,5 özgüllük), ACA ise %20-57,8 (%33 uyarlılık ve %93 özgüllük) saptanmıştır (87-89). Diğer otoimmün hastalıklarda ATA ve ARA pozitifliği nadir olmasına rağmen ACA pozitifliği SLE, Sjögren sendromu, RA gibi otoimmün hastalıklarda görülebilir (90). Bu hastalıklardaki ACA pozitifliğinin, SSk çakışma sendromlarının oluşmasında etkili olabileceği düşünülmüştür (91). 2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR), bu antikörleri SSk sınıflama kriterlerine hastalığa özgü otoantikörler olarak dahil etmiştir (87).

Yapılan çalışmalar otoantikörlerin SSk'nın klinik alt tiplerinde etkili olabileceğini ortaya çıkarmıştır (92). ACA, skSSk (veya CREST sendromu) için daha spesifiktir (93).

ACA'lar, ATA'lara kıyasla pulmoner hipertansiyon (PH), uzun süreli RF, dijital ülser, erken/aktif tırnak yatağı video kapillaroskopi paterni gibi vasküler disfonksiyonu saptamak için kullanılır (94) ve sağkalım açısından iyi prognoz ile ilişkilidir (95). Yüksek ATA seviyeleri ise esas olarak dkSSk'da görülür (96). Özellikle İAH olmak üzere ciddi organ tutulumu ile ilişkilidir (97, 98). ARA pozitifliği, dkSSk hastalarında daha sık görülmekle birlikte dkSSk'daki daha yüksek modifiye Rodnan cilt skoru (mRCS) (99) ile ilişkili bulunmuştur (100). ARA pozitif hastalarda daha yüksek kas-iskelet tutulumu, İAH, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) ve skleroderma renal krizi bildirilmiştir (101-103). Anti-U3 RNP (fibrillarin) pozitifliği Afro-Amerikan hastalarda daha sık görülmüş olup kötü prognoz ile ilişkilidir. Kas-iskelet sistemi tutulumu anti-U3 RNP pozitif hastalarda negatif olanlara oranla daha sık saptanmıştır (104). Diğer otoimmün romatolojik hastalıklarda saptanan otoantikolar SSk'da mevcut olabilir (105) ve bu otoantikoların klinik bulgularla ilişkisi Tablo 1'de gösterilmiştir.

Otoantikoların SSk tanısı koyma dışında SSk patogenezinde de etkili olabileceğine dair hipotezler mevcuttur ancak bunların patogenezdaki kesin rolü açıklanamamıştır (106).

**Tablo 1.** SSk'da Saptanan Otoantikolar ve Klinik Bulgularla İlişkisi (105)

Otoantikör	SSk'daki sıklığı (%)	Hastalık alt tipi	Klinik	Prognoz
Anti-sentromer	20-38	Sınırlı SSk	PAH	İyi prognoz
Anti-topoizomeraz I	15-42	Diffüz SSk	Pulmoner fibrozis ve kardiyak tutulum	Kötü prognoz
Anti-RNA polimeraz III	5-31	Diffüz SSk	Renal kriz, tendon sürtünmesi, eklem kontraktürü, miyozit, sinovit	Artmış mortalite
Anti-U3-RNP (fibrillarin)	4-10	Diffüz SSk	Renal kriz ve kardiyak tutulumu	Özellikle Afro-Amerikalarda kötü prognoz
Anti-Th/To	1-13	Sınırlı SSk	Pulmoner fibrozis ve renal kriz	Kötü prognoz
Anti-U11/U12 RNP	3.2	-	RF, GİS tutulumu, pulmoner fibrozis	Artmış mortalite
Anti-U1-RNP	2-14	Sınırlı SSk	RF, puffy parmaklar, artrit, miyozit, çakışma sendromu	İyi prognoz
Anti-PM-Scl	4-11	Sınırlı SSk, polimiyozit ile	RF, artrit, miyozit, pulmoner tutulum,	İyi prognoz

		çakışma	kalsinozis, sikka semptomları	
Anti-Ku	2-4	-	Miyozit, artrit, eklem kontraktürü	-
Anti-hUBF (NOR 90)	<5	Sınırlı SSk	Hafif organ tutulumu	İyi prognoz
Anti-Ro52/TRIM21	15-20	Diğer otoimmün hastalıklar ile ilişkili	Geç başlangıç yaşı, pulmoner fibrozis	-

Anti-hUBF (NOR 90): Anti-human upstream-binding factor (nucleolar organizing region 90); GİS: Gastrointestinal sistem; RF: Raynaud fenomeni; RNP: Ribonükleoprotein; SSk: Sistemik skleroz; TRIM21: Tripartite motif-containing protein 21

### 2.1.5. Sınıflama Kriterleri

SSk sınıflama kriterleri olarak 1980 yılında ACR tarafından ön kriterler önerilmiştir. Majör kriter olarak proksimal skleroderma; minör kriterler olarak sklerodaktili, bibaziler pulmoner fibrozis ve pitting skar ya da parmak ucu bütünlüğünün kaybı yer alır. Sınıflama için tek majör ya da en az iki minör kriter yeterli olmaktadır (107). 1980 kriterlerinin duyarlılığının düşük olması ve SSk hakkındaki bilgilerde ilerlemeler nedeniyle ACR ve EULAR, yeni sınıflama kriterleri sunmak üzere bir komite kurmuştur. Günümüzde SSk tanısında ACR/EULAR tarafından 2013 yılında belirlenmiş olan Sistemik Skleroz Sınıflama Kriterleri kullanılır.

ACR/EULAR sınıflama kriterleri arasında SSk ilişkili otoantikolarlar (ATA, ACA, ARA), travma sonrası oluşan skara bağlı olmadan gelişen cilt sertleşmesi, parmak eklemlerinde konturların silindiği ve normalde olması gereken distale doğru incelmeyen olmadığı şiş parmaklar, iskemi sonucu parmak uçlarında deprese alanlar şeklinde gelişen pitting skar, distal veya proksimal interfalangeal eklemden travmaya bağlı olmadan gelişen ülserler, özellikle yüzde ve ellerde görülen telenjiektaziler, tırnak yatağında görülen kanama odakları veya kanama olmaksızın gelişen kılcıl damarda genişleme/kılcıl damar kaybını içeren kapillaroskopi bulguları, sağ kalp kateterizasyonu ile teşhis edilmiş PAH, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (HRCT) veya akciğer grafisinde özellikle akciğerlerin bazallerinde fibrozisin görüldüğü veya oskültasyonda velcro rallerin duyulduğu İAH ve parmaklarda soğuk ya da emosyonel stresle tetiklenen solukluk, siyanoz ve reaktif hiperemiden oluşan en az iki aşamalı renk değişikliğinin görüldüğü RF

yer alır. Kalsinozis, tendon krepitasyonu, el parmaklarında fleksiyon kontraktürü varlığı, özofagus dilatasyonu ve skleroderma renal kriz yeni kriterler oluşturulurken değerlendirilmiş ve bu klinik özelliklerin bulunmayışının mevcut sınıflama kriterlerinin duyarlılığını ve özgüllüğünü etkilemediği görülmüştür (87).

2013 ACR/EULAR SSk sınıflama kriterlerini karşılayan ve toplam dokuz puan ve üzerinde alan hastalar SSk olarak sınıflanır. Sınıflama kriterlerini karşılamayan hasta grubunu tanımlamak için preskleroderma terimi kullanılmıştır. Preskleroderma; vaskülopatiyeye bağlı RF, anormal tırnak yatağı kapillaroskopisi bulguları ve SSk'ya özgü otoantikörlerin eşlik ettiği hasta grubunu kapsar. Organ veya cilt tutulumu görülmez.

**Tablo 2.** ACR/EULAR Sistemik Skleroz Sınıflama Kriterleri 2013 (87)

Maddeler	Alt Maddeler	Skor
Her iki elin parmaklarında MKF eklemlerin proksimaline uzanan deri kalınlaşması (yeterli kriter)		9
Parmaklarda cilt kalınlaşması (yalnızca yüksek puan olan skorlanır)	“Puffy” parmak Sklerodaktili (MKF eklemlerin distalinde ancak PİF eklemlerin proksimalinde)	2 4
Parmak ucu lezyonları (yalnızca yüksek puan olan skorlanır)	Dijital ülser Pitting skar	2 3
Telenjiektazi		2
Anormal tırnak yatağı kapilleri		2
PAH veya İAH (maksimum puan 2'dir)	PAH İAH	2 2
Raynaud fenomeni		3
SSk ile ilişkili otoantikörler (maksimum puan 3'tür)	Anti-sentromer antikor Anti-topoizomerez I antikor Anti-RNA polimeraz III antikor	3

İAH: interstisyel akciğer hastalığı; MKF: metakarpofalangeal; PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; PİF: proksimal interfalangeal; SSk: Sistemik skleroz

### 2.1.6. Sistemik Skleroz Klinik Alt Tipleri

Skleroderma grubu hastalıklar klinik özelliklerine göre lokalize skleroderma ve sistemik skleroderma (sistemik skleroz) olmak üzere iki gruba ayrılır.

### 2.1.6.1. Lokalize Skleroderma

Lokalize skleroderma olarak da adlandırılan morfea, cilt ve cilt altı dokusunun nadir görülen inflamatuvar bir hastalıdır. Çocuklarda ve yetişkinlerde eşit sıklıkta görülür. Morfea, hafif seyirli soliter deri lezyonlarından jeneralize veya lineer morfea gibi ciddi alt tiplere kadar değişen geniş bir klinik spektruma sahiptir. Peterson ve arkadaşları tarafından morfeanın plak (plak, guttat, Pasini ve Pierini atrofoderması, keloidal ve liken skleroz ve atrofikus dahil), jeneralize (ikiden fazla vücut bölgesini içeren), büllöz, lineer (ekstremitelerde, en coup de sabre ve ilerleyici yüz hemiatrofisi dahil) ve derin (morfea profunda/deri altı morfea, eozinofilik fasiit ve pansklerotik morfea dahil) olmak üzere beş alt grupta sınıflaması önerilmiştir (108). Bu sınıflama sistemi birden fazla morfea klinik varyantları içeren hastaları sınıflamaması ve morfea spektrumunda kabul görmeyen tanıları içerdiğinden yeni sınıflama kriterleri düzenlenmiştir. Bu yeni sınıflama sınırlı (yüzeysel ve derin varyantları), lineer (gövde/uzuv ve baş varyantı), jeneralize, pansklerotik ve karışık olmak üzere beş alt grup içerir (109).

Sınırlı morfea (eski sınıflamadaki plak morfeayı kapsar) erişkinlerde en sık görülen gruptur ve daha çok gövdede olmak üzere üçten az sertleşmiş plak vardır (110, 111). Yüzeysel varyant en yaygın olanıdır ve epidermis ve dermis ile sınırlıdır. Derin varyant (öncesinde deri altı morfea veya morfea profunda olarak adlandırılmıştır) altta yatan fasya ve kas dahil olmak üzere dermisi ve deri altı dokuları değişken şekilde etkiler (112).

Jeneralize morfea; yüz ve elleri içermeyen en az iki vücut bölgesinde veya üç santimetreden büyük en az dört sertleşmiş plak olarak tanımlanır. Morfeanın nadir görülen bir alt grubudur. Jeneralize morfeası olan hastaların otoantikör özellikle de anti-nükleer antikör (ANA) pozitifliği ve miyalji, artralji, yorgunluk gibi sistemik semptomlara sahip olma olasılığı daha yüksektir (113). Jeneralize morfeayı SSk'dan ayırmak zor olabilir. Jeneralize morfealı hastalarda RF, sklerodaktili veya anormal tırnak yatağı kapilleri olmamalıdır.

Lineer morfea, çocuklarda en yaygın alt tip olarak bildirilmektedir (113). Yaygın olarak ekstremiteleri etkileyerek kas atrofisine ve eklem kontraktürlerine neden olur (110).

Pansklerotik morfea, deri altı yapıları sıklıkla kemik dahil olmak üzere etkiler. Hastalık kas atrofisi, eklem kontraktürleri ve iyileşmeyen ülserler olarak kendini gösteren önemli morbidite ile sonuçlanır. Pansklerotik morfealı hastalar, özellikle kronik yaraları olanlar, cildin skuamöz hücreli karsinomu (SCC) açısından yüksek risklidir (114).

Karışık morfea, morfealı hastaların %15 kadarında görülür ve iki veya daha fazla alt tipin kombinasyonudur (115).

### 2.1.6.2. Sistemik Skleroderma

**Diffüz kutanöz sistemik skleroz (DkSSk):** Diz ve dirseklerin proksimali ile gövdeyi tutan cilt fibrozisi vardır. RF cilt tutulumuyla eş zamanlı veya ondan kısa bir süre önce ortaya çıkar. Kardiyovasküler sistem, akciğer, böbrek, gastrointestinal sistem dahil olmak üzere cilt ve organ tutulumu hızlı ilerler. Bu nedenle prognozu kötüdür. DkSSk'lı hastalarda ATA daha sık saptanır ve bunlar pulmoner komplikasyonlar, dijital ülserler ve el fonksiyon kaybının ilerlemesi ile ilişkilidir (116). DkSSk hastalarının bazılarında, artmış renal kriz riski ile ilişkili olan ARA da saptanmıştır (116, 117).

**Sınırlı kutanöz sistemik skleroz (SkSSk):** Vücudun akral kısımlarını (diz ve dirseklerin distalini) etkileyen cilt fibrozisi görülür. RF cilt fibrozisinden çok daha önce gelişir. Kalsinozis, RF, özofagus dismotilitesi, sklerodaktili ve telenjiektazi ile karakterize CREST sendromu skSSk ile birliktelik gösteren hastalık formudur. Organ tutulumu geç gelişir ve yavaş seyirlidir. Bu nedenle skSSk dkSSk'ya göre daha iyi prognoza sahiptir. Yapılan bir çalışmada 10 yıllık sağkalım oranı skSSk hastalarında yaklaşık %90 iken dkSSk'da %65 olarak görülmüştür. ANA pozitifliği her iki grupta da benzer saptanmıştır (118). ACA ise skSSk'da yaygın olarak görülmektedir ve PAH gelişme riskinde artış ile ilişkilidir (105).

**Sine skleroderma sistemik skleroz:** Ciltte fibrozis olmadan iç organlarda gelişen fibrozis ile karakterize nadir görülen bir alt gruptur. Bu grupta sklerodaktili görülmezken SSk için tipik olan diğer cilt bulguları (telenjiektazi, kalsinozis, pitting) görülebilir. RF vaskülopatiye bağlı olduğundan gelişebilir. Hastaların %40'ında ATA, %35'inde ACA saptanmıştır. Kapillaroskopi ile anormal tırnak yatağı kapilleri bulguları olması tanı koymada önemlidir (119).

**Çakışma sendromları:** SSk'nın diğer romatolojik hastalıklarla birlikte bulunduğu alt gruptur. Toplam 6610 SSk vakasının incelendiği bir çalışmada hastaların 282'sinin polimiyozit/dermatomyozit (PDM) ile, 175'inin RA ile, 127'sinin Sjögren sendromu ile, 86'sının SLE ile birliktelik gösterdiği raporlanmıştır (120). Otoantikörlerden anti-PM-Scl,

SSk+PDM'li hastaların %33.1'inde pozitif saptanmış olup hastalıkla ilişkili görülmektedir (121).

## **2.1.7. Klinik Bulgular**

### **2.1.7.1. Cilt Tutulumu**

SSk'nın en karakteristik özelliği ciltte gelişen sertleşmedir ve her hastada farklı şiddette cilt tutulumu görülür. SSk'nın cilt tutulumu için üç aşama tarif edilmiştir. İlk aşamada inflamasyona bağlı şiş “puffy” parmaklar görülür. Etkilenen cilt bölgelerinde ağrı ve kaşıntı şikayeti gelişebilir. Bu aşama ortalama 6-12 ay sürdükten sonra ciltte sertleşmenin ortaya çıktığı uzamış fibrotik aşamaya geçilir. Bu aşamada ilk önce sklerodaktili gelişir. Ellerde ve ayak parmaklarında görülen fibrozis ve cilt altı yağ dokusunda azalmaya bağlı cilt ülserleri ve eklem kontraktürleri oluşabilir. Bu durum hastaların yaşam kalitesinde önemli ölçüde azalmaya yol açar. Zamanla fibrozis gelişimi MKF eklemlerin proksimaline yayılım gösterir. Yüzde gelişen cilt sertleşmesi alın bölgesindeki pililerde silinme, dudaklarda incelme, ağız açıklığında azalmaya sebep olabilir (maske yüz görünümü). Ciltte ortaya çıkan inflamasyon ve fibrozis pigmentasyon bozukluklarına yol açabilir (122). Bu ikinci aşama yaklaşık 1-4 yıl veya daha uzun sürebilir. Üçüncü aşama ise cildin yumuşaması veya atrofi olarak adlandırılan aşamasıdır. Bu aşamada cilt altı doku fibrotik olmasına rağmen ciltte klinik olarak yumuşama görülür (123). Deri sertleşmesinin gidişatı, serum otoantikörlerine göre de farklılık gösterir. ARA ve ATA pozitif olan hastalarda hızlı ve yaygın cilt tutulumu görülme eğilimi vardır. ACA pozitif olan hastalarda cilt tutulumu sınırlı saptanır ve bu grupta deri sertleşmesindeki artış daha azdır (124).

Kalsinozis kutis, normal serum kalsiyum ve fosfat seviyelerinde özellikle hasarlı bölgelerde cilt ve cilt altı dokularda beyaz/sarı renkli papül, plaklar veya nodüller şeklinde ortaya çıkan çözünmeyen kalsiyum birikimidir (distrofik kalsifikasyon). SSk'lı hastalarda kalsinozis genelde geç bir bulgudur ve ortalama olarak tanıdan 7.5 yıl sonra ortaya çıkar (125). En sık ellerde görülür. Lezyonların ağırlı olması ve lezyon çevresinde tekrarlayan enfeksiyonların görülebilmesi yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkilidir. Tanı fizik muayene ile konulabilse de görülmeyen ve palpe edilmeyen lezyonlar için direkt grafiler kullanılabilir. Yapılan geniş çaplı bir çalışmada SSk hastalarının %24.7'sinde kalsinozis

kutis saptanmıştır. Otoantikorlardan ACA ve anti-PM/Scl kalsinozis ile ilişkili bulunmuştur. Kalsinozu olan hastalarda dijital ülser, telenjektazi ve akro-osteoliz bulunma olasılığı daha yüksek görülmüştür (126).

### **2.1.7.2. Dijital Vaskülopati**

RF, özellikle el ve ayak parmaklarında soğuk veya emosyonel stres ile tetiklenen epizodik cilt rengi değişiklikleriyle kendini gösteren vasküler bir olaydır. Klasik olarak üç fazı vardır. İlk olarak prekapiller arteriyollerin vazokonstriksiyonuna bağlı solukluk (beyaz renk) görülür. Ardından deoksijenasyona bağlı siyanoz (mavi-mor renk) ve en sonunda ise postiskemik hiperemi (kırmızı renk) oluşur (127). Primer RF 30 yaş altında ve kadınlarda daha sık görülür. Genelde simetrik tutulum olur. Tırnak yatağı kapillarioskopisi normaldir. Eşlik eden başka bir bağ dokusu hastalığı saptanamaz. Bu nedenle hastalar klinik (dijital ülser, pitting skar, gangren, oto-ampütasyon,...) ve laboratuvar bulguları (otoantikor pozitifliği, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı,...) açısından sorgulanmalı ve tetkik edilmelidir. Sekonder RF romatolojik hastalıklardan SSk, SLE, Sjögren sendromu, mikst bağ dokusu hastalığı, undiferansiye bağ dokusu hastalığı, idiyopatik inflamatuvar miyozitlerde görülebilir. 40 yaş üstü, erkek cinsiyet, asimetric tutulum, eşlik eden dijital ülser/pitting skar olması sekonder RF lehinedir. Tedavi planını etkileyeceği için RF ile başvuran her hasta sekonder RF yönünden araştırılmalı; tırnak yatağı video kapillarioskopi ucuz, noninvaziv ve tanı koymada etkin olduğu için mutlaka yapılmalıdır. SSk'lı hastaların %95'inde RF öyküsü vardır. Sınırlı ve diffüz kutanöz SSk gruplarında RF görülme sıklıkları arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (128) ancak skSSk'da RF ile cilt tutulumu arasında geçen süre daha uzundur (129).

Dijital ülser SSk'nın her iki grubunda da yaygın görülen bir klinik bulgudur. SSk hastalarının %36-58'inde hastalık seyri boyunca en az bir kez dijital ülser ortaya çıktığı görülmüştür (130, 131). ATA pozitif hastalarda ACA pozitif hastalara göre daha erken ve daha sık dijital ülser gelişir (132). Dijital ülserler ağırlı lezyonlardır. Enfeksiyon veya gangren oluşumu ile komplike hale gelebilir. Enfeksiyonda en sık etken Staphylococcus aureus'tur. Enterik organizmalar (örn. Escherichia coli ve Enterococcus faecalis) ise enfeksiyonların %25'inden sorumludur. Gelişen enfeksiyonlar kemik dokuya kadar ulaşarak osteomyelite neden olabilir (133). Dijital gangren ise SSk'daki en şiddetli doku

iskemisidir ve parmaklarda ampütasyona neden olabilir (134, 135). Yapılan çalışmalarda kapillaroskopi bulguları ile dijital ülser gelişimi arasındaki ilişki incelenmiştir ve kapillaroskopide hızla ilerleyen kapiller kaybın dijital ülserlerin ortaya çıkışı ile ilişkili olduğu görülmüştür (136).

Telenjiektaziler, enflamasyon veya neovaskülarizasyon kanıtı olmayan vazodilate postkapiller venüllerden oluşur (137) ve SSk'da mikrovasküler değişikliklerin yaygın belirtileridir. Esas olarak parmaklarda, ellerde, yüzde ve muköz membranlarda; daha nadir olarak da ekstremitelerde ve gövdede görülür. SkSSk hastalarında erken dönem dkSSk hastalarından daha sık görülmesine rağmen hastalık süresi uzadıkça her iki grupta da sıklığı belirgin bir şekilde artar. Telenjiektazi ile PH gelişimi arasındaki ilişki incelendiğinde artan sayıda telenjiektazi ile PAH arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu da telenjiektazilerin pulmoner vasküler hastalık için klinik bir biyobelirteç görevi görebileceğini düşündürmüştür (138, 139).

### **2.1.7.3. Akciğer Tutulumu**

SSk ile ilişkili İAH genellikle SSk olduğundan şüphelenilen veya SSk tanısı konulan bir hastanın değerlendirilmesi sırasında saptanır ancak nadiren hastalığın ilk prezentasyonu olabilir (140). SSk'lı hastaların otopsi raporlarında %90'a kadar varan oranlarda İAH saptanabildiği halde hastaların yalnızca %30-40'ında klinik olarak anlamlı İAH gelişir (141, 142). İAH prevalansı hastalığın seyri boyunca artış gösterse de çoğunlukla RF dışı semptom gelişiminin ilk 5 yılı içinde başlar ve SSk tanısından sonraki 15 yılı geçmez (143). Tanıdan sonraki ilk 3 yıl içinde gelişen İAH, agresif bir klinik seyir ile ilişkilendirilebilir (144). SSk'lı hastalarda İAH gelişmesi veya ilerlemesi için risk faktörleri arasında erkek cinsiyet (145), hastalığın başlangıcında ileri yaşta olmak, ATA pozitifliği ve/veya ACA yokluğu, dkSSk (146), Afro-Amerikan etnik köken (147), daha kısa hastalık süresi (148) yer alır. İAH, anormal tırnak yatağı kapillaroskopi bulguları olan hastalarda daha yaygındır (149).

Klinik olarak en sık bulguları dispne ve non-produktif öksürüktür ancak hastaların önemli bir kısmı hastalığın erken evrelerinde asemptomatiktir. Fizik muayenede spesifik olarak bilateral bazallerde inspiryumda velcro ralleri saptanabilir. SSk ilişkili İAH hastalarının solunum fonksiyon testlerinde (SFT) genellikle azalmış zorlu vital kapasite

(FVC) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) görülür (150) ancak hastalığın erken döneminde SFT normal olabilir (151). HRCT’de gözlemlenen en yaygın patern nonspesifik interstisyel pnömonidir (NSIP) (152). Hem HRCT’deki fibrozisin yaygınlığı hem de düşük FVC mortalitenin bağımsız belirteçleridir (145, 153). SSk’lı hastalarda mortalite nedenlerini araştıran bir çalışmada, pulmoner fibrozise bağlı ölümler %33 ile SSk ilişkili ölümlerin en sık nedeni olarak görülmüştür (154). Bu nedenle SSk tanısı konulan tüm hastalar İAH’ın erken tanısı için solunum semptomları, HRCT ve SFT ile değerlendirilmelidir.

PAH, SSk hastalarının %8-12’sinde görülen ciddi bir komplikasyondur (155, 156) ve yüksek mortalite ile ilişkilidir. PH etiyojolojiye göre beş alt grupta incelenir. Grup 1 PAH, grup 2 sol kalp hastalıklarına bağlı PH, grup 3 akciğer hastalıkları veya hipoksiye bağlı PH, grup 4 pulmoner arter obstrüksiyonuna bağlı PH, grup 5 multifaktöryel mekanizmalara bağlı PH’dur. SSk’da başta PAH olmak üzere tüm PH tipleri görülebilir (157).

**Tablo 3. Pulmoner hipertansiyonun klinik sınıflaması (157)**

**GRUP 1: Pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH)**

1.1. İdiopatik

1.1.1. Vazoreaktivite testine yanıt vermeyenler

1.1.2. Vazoreaktivite testine akut yanıt verenler

1.2. Kalıtsal

1.3. İlaçlarla ve toksinlerle ilişkili

1.4. Aşağıdakilerle ilişkili:

1.4.1. Bağ doku hastalığı

1.4.2. İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu

1.4.3. Portal hipertansiyon

1.4.4. Konjenital kalp hastalığı

1.4.5. Şistozomiyaz

1.5. Venöz/kapiller tutulum özellikleri taşıyan PAH

1.6. Yenidoğanın kalıcı pulmoner hipertansiyonu

**GRUP 2: Sol kalp hastalığına bağlı pulmoner hipertansiyon**

2.1. Kalp yetmezliği:

2.1.1. Korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile

---

2.1.2. Azalmış ejeksiyon fraksiyonu ile

2.2. Valvüler kalp hastalığı

2.3. Postkapiller PH'a yol açan konjenital/edinilmiş kardiyovasküler durumlar

---

**GRUP 3: Akciğer hastalığı veya hipoksiye bağlı pulmoner hipertansiyon**

3.1. Obstrüktif akciğer hastalığı veya amfizem

3.2. Restriktif akciğer hastalığı

3.3. Mikst restriktif/obstrüktif akciğer hastalığı

3.4. Hipoventilasyon sendromları

3.5. Akciğer hastalığı olmadan hipoksi (örneğin yüksek rakım)

3.6. Gelişimsel akciğer hastalıkları

---

**GRUP 4: Pulmoner arter obstrüksiyonlarına bağlı pulmoner hipertansiyon**

4.1. Kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyon

4.2. Diğer pulmoner arter obstrüksiyonlarına bağlı pulmoner hipertansiyon

---

**GRUP 5: Belirsiz veya multifaktöryel mekanizmalara bağlı pulmoner hipertansiyon**

5.1. Hematolojik bozukluklar

5.2. Sistemik bozukluklar

5.3. Metabolik bozukluklar

5.4. Hemodiyalizli veya diyalizsiz kronik böbrek yetmezliği

5.5. Pulmoner tümör trombotik mikroanjyopatisi

5.6. Mediastinal fibrozis

---

**Tablo 4.** Pulmoner hipertansiyonun hemodinamik tanımları (157)

Tanım	Hemodinamik Özellikler
PH	oPAB >20 mmHg
Prekapiller PH	oPAB >20 mmHg PAKB ≤15 mmHg PVR >2 WU
İzole Postkapiller PH	oPAB >20 mmHg PAKB >15 mmHg PVR ≤2 WU

Kombine Post ve Prekapiller HT	oPAB >20 mmHg PAKB >15 mmHg PVR >2 WU
Egzersiz PH	Dinlenme ve egzersiz arasındaki oPAB/CO eğimi >3 mmHg/L/dak

CO: Kardiyak output; oPAB: Ortalama pulmoner arteriyel basıncı; PAKB: Pulmoner arteriyel kama basıncı; PH: Pulmoner hipertansiyon; PVR: Pulmoner vasküler rezistans

PAH gelişiminde risk faktörleri ileri yaş, erkek cinsiyet, uzun hastalık süresi, telenjiektazi, dijital ülser, kalsinozis, anormal tırnak yatağı kapillaroskopisidir (158). Otoantikorlardan ise ACA, anti-U3-RNP, anti-Th/To pozitifliği PAH ile ilişkili bulunmuştur (159). SSk ilişkili PAH hastaları, hastalığın erken evrelerinde asemptomatik olma eğilimindedir. Semptomatik olduklarında ise genellikle efor dispnesi ve yorgunluk gibi nonspesifik semptomlar görülür. Daha nadir olarak göğüs ağrısı ve senkop gelişebilir. İlerleyen dönemde fizik muayenede sağ kalp yetmezliği bulguları, triküspit regurjitasyona bağlı sistolik üfürüm ve S2 pulmoner komponentinde sertleşme görülebilir (160).

PAH tanısında altın standart sağ kalp kateterizasyonudur. Sağ kalp kateterizasyonu (SKK) ile istirahat halinde ölçülen ortalama pulmoner arter basıncı (oPAB) >20 mmHg, pulmoner vasküler rezidans (PVR)  $\geq 2$  Wood Units (WU), pulmoner arter kama basıncı (PAKB)  $\leq 15$  mmHg olması PAH tanısı koydurur (161). SKK invaziv bir işlem olması nedeniyle taramada başta ekokardiyografi (EKO) olmak üzere, elektrokardiyogram (EKG), DLCO SFT, N-Terminal Pro-B-tipi Natriüretik Peptid (NT-proBNP) gibi tetkiklerin yapılması önerilir. EKO ile triküspit hızı üzerinden tahmini PAB hesaplanabilir ancak yalancı yüksek veya düşük sonuçlar sık görülür. EKG'de sağ aks sapması ve p pulmonale görülebilir (162). SFT'de DLCO'nun  $< 60$  olması, bir yılda DLCO'da  $20$ 'den fazla azalma olması veya FVC/DLCO  $> 1,6$  olması PH düşündürür (163). Yüksek NT-proBNP seviyeleri ise SSk ilişkili PAH'ta  $90$  duyarlılık ve özgüllük göstermiştir (164). Bu tarama yöntemlerinin tek kullanılması hastaların önemli bir kısmının atlanması ile sonuçlanması nedeniyle DETECT algoritması geliştirilmiştir. Bu algoritma iki basamaklı olup ilk basamakta EKO yapılacak hasta grubu belirlenir, ikinci basamakta ise SKK yapılacak hasta grubu belirlenir (Tablo 5). DETECT algoritmasının yüksek riskli SSk hastalarında (DLCO  $< 60$  ve 3 yıldan uzun hastalık süresi olanlarda) kullanılması önerilmiştir (165).

**Tablo 5. DETECT Algoritması**

---

**1. Basamak**

FVC/DLCO  
Telenjiektazi varlığı  
Anti-sentromer antikor pozitifliği  
NT-proBNP düzeyi  
Serum ürat düzeyi  
EKG'de sağ aks deviasyonu

**Total risk skoru > 300 ise EKO önerilir.**

---

**2. Basamak**

1. basamak total risk skoruna ek;  
Sağ atrium hacmi  
Triküspit regürjitasyon hızı

**Total risk skoru > 35 ise SKK önerilir.**

---

DLCO: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi; EKG: Elektrokardiyogram; EKO: Ekokardiyografi; FVC: Zorlu vital kapasite; NT-proBNP: N-terminal B tip natriüretik peptid; SKK: Sağ kalp kateterizasyonu

#### **2.1.7.4. Kalp Tutulumu**

SSk kalbin tüm yapılarını etkileyerek kardiyak fibroz, miyokardiyal disfonksiyon, iletim sistemi bozuklukları, koroner arter hastalığı, perikardiyal hastalık, kapak hastalıkları ve kalp yetmezliğine neden olabilir (166). Otopsi çalışmaları, ante-mortem kardiyak semptomları olmayan hastalar da dahil olmak üzere SSk'lı hastaların %80'ine varan oranda yaygın inflamatuvar, fibrotik ve vaskülopatik miyokard anormallikleri olabildiğini göstermiştir (167, 168). Otopside kalp tutulumunu gösteren histopatolojik bulgular sık olmasına rağmen klinik bulgular nadirdir. Klinik olarak belirgin hale geldiğinde SSk ilişkili kalp tutulumunun prognozu kötüdür ve son dönem kalp yetmezliği veya ani kardiyak ölümle kendini gösterebilir. SSk ile ilişkili ölümlerin %26'sında kardiyak patolojiler etkili bulunmuştur (169). Semptomatik kardiyomiyopati, tedavi gerektiren aritmi veya semptomatik perikardit daha çok hastalığın erken döneminde ortaya çıkar (116). ATA, SSk ilişkili kalp tutulumu ile en sık birliktelik gösteren otoantikordur (170). Sistolik disfonksiyon gelişmesi açısından en büyük risk altında olan hastalar erkekler, ileri yaşta olanlar, dijital ülserleri ve iskelet kası tutulumu olan hastalardır (171, 172).

Kalp tutulumunun varlığını belirlemek için kullanılan tanı yöntemleri arasında yer alan 12 derivasyonlu EKG veya ambulatuvar EKG ile sıklıkla iletim bozuklukları ve

aritmler yakalanabilir (173). Özellikle sağ dal bloğu, SSk'lı hastalarda %27'ye varan oranda görülebilir ve önemli prognostik etkisi vardır (174). EKO ile saptanan sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu SSk'lı hastalarda yaygın bir bulgudur. Sağ ventrikül disfonksiyonu da sık görülmesine rağmen genelde pulmoner vasküler hastalık veya eşlik eden sol ventrikül işlev bozukluğuna sekonderdir. Kardiyak MR hem fokal hem diffüz fibrotik ve inflamatuvar miyokard değişikliklerinin karakterize edilmesini sağlamanın yanı sıra sağ ve sol kalp fonksiyonlarını değerlendirmede etkilidir. Daha çok miyokardit şüphesinde kullanılmaktadır. Troponin I, kreatin kinaz ve NT-proBNP ise diğer kalp hastalıklarında kullanımlarını destekleyen literatürlere dayanarak SSk ilişkili kalp tutulumunun teşhisinde kullanılan kılavuzlara girmiştir (175).

#### **2.1.7.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

Gastrointestinal (Gİ) sistem, SSk hastalarının %90'ından fazlasını etkileyerek SSk'da en sık tutulan sistem olma özelliğini taşımasına rağmen (176) hastaların %8'inde şiddetli Gİ komplikasyonlar görülür (116). SSk ile otoantikör ilişkisini inceleyen çalışmalarda anti-U11/U12 RNP antikörleri orta/şiddetli Gİ tutulum ile ilişkili bulunmuştur (177). Daha yüksek cilt skorları olan hastalarda da ciddi Gİ dismotilite riskinin arttığı gösterilmiştir (178).

SSk'nın gastrointestinal belirtileri sıklıkla hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkar (179). Üst Gİ sistem tutulumu olan hastalar ses kısıklığı, orofaringeal disfaji, reflü ve gastroparezi semptomları (erken doyma, şişkinlik, bulantı) ile başvurabilirler. Manometri testi disfaji ve klinik komplikasyonlarının değerlendirilmesinde etkilidir. Manometride tutulum ile ilgili tipik bulgular peristaltizm olmaması, etkisiz peristaltizm ve hipotansif alt özofageal sfinkter basıncını içerir (180).

Üst Gİ sistemden farklı olarak alt Gİ sistem tutulumu ileri dönem SSk hastalarında daha sık görülür (181). Kabızlık, kalın bağırsak tutulumunun en yaygın klinik bulgusudur. Nöropatik ve miyopatik süreçlerin disfonksiyonu gecikmiş kolonik geçişe katkıda bulunur (182). Gecikmiş kolonik geçiş için risk faktörleri arasında kadın cinsiyet, telenjiektazi varlığı, ACA varlığı, sigara içme öyküsü ve Medsger Gİ şiddet skorunun en az 3 olması yer alır (183). İshal, SSk'da kabızlıktan sonra kalın bağırsak tutulumunun ikinci en yaygın klinik özelliğidir. Paradoksal (taşma) ishal veya kabızlığa bağlı laksatiflerin aşırı

kullanımına bağılı olabilir. SSk'lı hastalarının %50-70'inde ise anorektal disfonksiyon görülür (184). Fekal inkontinans en yaygın semptomdur ve büyük oranda nöronal disfonksiyona bağılıdır (185).

#### **2.1.7.6. Böbrek Tutulumu**

Renal tutulum SSk'lı hastalarda kötü prognoz ile ilişkilidir. Otopsi çalışmalarında SSk hastalarının %60-80'inde böbrek tutulumunu gösteren bulgular saptanmıştır (186). SSk ilişkili böbrek tutulumu asemptomatik hastaların %50'ye yakınında artmış serum kreatinini, proteinüri veya hipertansiyon şeklinde kendini gösterir (187). Böbrek tutulumunun en spesifik olanı ise akut böbrek hasarı ve şiddetli hipertansiyon ile karakterize skleroderma renal kriz (SRK) tablosudur. PAH'ın aksine (yavaş ilerleyen vaskülopati ile karakterizedir), SRK'daki vasküler değişiklikler genellikle hızlı gelişir (188). SRK'lı hastalar baş ağrısı, hipertansif retinopati, ensefalopati, nöbet geçirme, ateş, halsizlik ve oligüriye bağılı hipervolemi bulgularıyla başvurabilir. Laboratuvar olarak kreatinin yüksekliği, mikroanjiyopatik hemolitik anemiye bağılı hemoliz, renin yüksekliği, proteinüri ve hematüri görülür (189). SRK, hastaların yaklaşık %10'unda hipertansiyon olmadan ortaya çıkar (normotansif SRK). Normotansif SRK daha yüksek mortalite oranı ve daha erken renal replasman tedavisi ihtiyacı ile kötü prognozludur (190).

SRK gelişiminde en büyük risk dkSSk grubundadır (191). Otoantikörlerden en yüksek ilişki ARA ile birliktelik görülmüştür (192). Genel olarak skSSk'da görülen ACA'nın SRK'ya karşı koruyucu olduğu düşünülmektedir (193). Diğer prediktif risk faktörleri arasında anemi, kardiyak patolojiler (perikardiyal efüzyon, konjestif kalp yetmezliği gibi) (194), azalmış DLCO, SRK öncesi gelişen proteinüri veya hipertansiyon (192), eklem kontraktürleri, pitting skar, miyopati yer alır (195). İlaçlardan ise siklosporin (196) ve altı aydan uzun süre glukokortikoid kullanımı (197) risk faktörü olarak değerlendirilmiştir.

#### **2.1.7.7. Kas ve İskelet Tutulumu**

Kas iskelet sistemi tutulumu SSk'da yaygındır ve atralji, artrit, eklem kontraktürü, tendon sürtünmeleri, miyozit şeklinde görülebilir. Eklem tutulumu RF başlangıcından önce

veya RF ile eş zamanlı ortaya çıkabilir. Bu nedenle SSk'nın erken dönem göstergesi olarak kabul edilebilir (198, 199). SSk'lı hastaların yaklaşık %30-50'sinde romatoid faktör pozitif saptanır ancak spesifik değildir (121). Anti siklik sitrülünlenmiş peptid (anti-CCP) antikorları, SSk'lı hastaların %2,6-%8,3'ünde görülür (200, 201) ve eroziv artropati geliştirme riski daha yüksek olan SSk-RA çakışma sendromu olan hastaları belirleyebilir. Eklem tutulumu ile ilişkili olan diğer antikorlar arasında anti-U1-RNP, anti-U3-RNP ve ARA bulunur (202). Tendon tutulumu, dkSSk alt grubu ve erken hastalığı olan hastalarda daha yaygındır (203, 204).

SSk'lı hastalarda miyopati prevalansı için farklı oranlar bildirilmiştir ve bu durum çalışmalar arasında miyopati tanımının farklılığından kaynaklanıyor olabilir. Miyopati tanısı sıklıkla proksimal kas güçsüzlüğü ile gelen hastalarda artmış serum kreatin kinaz (CPK), elektromiyografi (EMG) ve kas biyopsisi ile konulur. Ancak bunların hiçbiri SSk'ya bağlı miyopatiye spesifik değildir ve tek başlarına tanı koydurmazlar. Özellikle polimiyozit veya dermatomiyozit ile birçok ortak noktaları vardır.

Yapılan çalışmalarda dkSSk'da skSSk'ya oranla, erkeklerde ise kadınlara oranla daha sık miyopati saptanmıştır (205, 206). Aynı zamanda miyopatisi olan SSk hastalarında kalp tutulumunun (aritmler, iletim bozuklukları veya sol ventrikül disfonksiyonu), deride pigmentasyonun ve eklem kontraktürlerinin daha sık olduğu görülmüştür (171, 205). Otoantikorlardan ise anti-PM-Scl, anti-U1-RNP ve anti-U3-RNP miyozit gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (171, 202).

#### **2.1.7.8. Nörolojik Tutulum**

SSk ile nöropati gelişimi arasındaki ilişki zayıftır ve SSk'nın kendi doğal yapısında mı, hastaların komorbiditelerinden kaynaklı mı olduğu bazı çalışmalarda net değerlendirilememiştir. SSk'da nörolojik tutulumu değerlendiren bir meta-analizde trigeminal nevralji, karpal tünel sendromu, ulnar nöropati, mononöritis multipleks, pleksopatiler, miyopatiler veya duyusal polinöropati gibi periferik nöropati için %14,4'lük bir prevalans bildirmiştir (207). Nöropatisi olan SSk hastalarında skSSk grubu ve anti-U1-RNP pozitifliği nöropatisi olmayanlara oranla daha sık görülmüştür (208). Karpal tünel sendromunun SSk tanısından önce görüldüğü vakalar da mevcuttur. Bu nedenle idiyopatik karpal tünel sendromu olan hastalarda SSk açısından klinik değerlendirme önerilir (209).

### 2.1.7.9. Seksüel Disfonksiyon

SSk'nın cinsel işlev bozukluğu üzerine etkilerini inceleyen çok az sayıda çalışma vardır. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre erkeklerde cinsel işlev bozukluğunun ana belirtisi olan erektil disfonksiyon, SSk'lı erkeklerde %76,9 ile %81,4 arasında mevcuttur (210). Eretil disfonksiyon gelişmesinde etkisi olan SSk ilişkili potansiyel risk faktörleri EULAR SSk aktivite skoru  $\geq 3$ , komplikasyon sayısı  $\geq 2$ , yüksek mRCS ve otoantikorlar (ACA, anti-U1- RNP ve ARA) olarak görülmüştür (211). Tırnak yatağı kapilleri anormallikleri ile erektil disfonksiyon arasında ilişki saptanmamıştır (212). Kadınlarda yapılan çalışmalarda ise cinsel işlev bozukluğu prevalansı %46,7 ile %86,6 arasında değişmektedir (210). Uzamış hastalık süresi ve dkSSk potansiyel risk faktörleri olarak gösterilmiş olsa da bu konudaki sonuçlar tutarsızdır. Hem erkeklerde hem kadınlarda yapılan çalışmalar yetersiz olup daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

### 2.1.8. Tedavi

SSk'da tedavi planı aktif organ tutulumlarının tedavisini, ilerlemesinin durdurulmasını ve komplikasyon gelişimini önleyecek profilaktik yaklaşımları içermektedir.

Kutanöz tutulumun tedavisinde özellikle erken dönem dkSSk hastalarında (üç yıldan az hastalık süresi olanlarda) tedavi seçenekleri arasında metotreksat (MTX), mikofenolat mofetil (MMF) ve siklofosfamid yer alır. Bu üç immünosupresif ilaçta da mRCS'de düzelme görülmüş olup sağkalım açısından üç tedavi arasında fark saptanmamıştır (213). Erken dönem dkSSk hastalarında MTX'in 0,3 mg/kg/hafta dozundan en az iki yıl süreyle kullanımı EULAR tarafından önerilmektedir (214). MMF'in dkSSk hastalarında cilt fibrozisine etkisini inceleyen direkt çalışma olmayıp sonuçlar İAH hastalarından elde edilen verilerle gösterilmiştir (215). MMF için hedef doz günde 2-3 gramdır. Siklofosfamid ile ilgili veriler de SSk ilişkili İAH hastaları ile yapılan SLS I (Scleroderma Lung Study I) çalışmalarından elde edilmiştir. 1 mg/kg/gün dozundan tedaviye başlanıp maksimum 2 mg/kg/gün dozunda siklofosfamid tedavisinin plaseboya kıyasla cilt kalınlaşması ve yaşam kalitesi üzerine pozitif etkisi olduğu görülmüştür (150).

Raynaud fenomeninde soğuk, travma, emosyonel stres, kafein ve sigara gibi tetikleyici faktörlerden kaçınma öncelikli yaklaşımdır. Önlem almanın yeterli olmadığı

durumlarda farmakolojik tedaviye geçilir. Farmakolojik tedavide ise atak sıklığını, atağın şiddetini ve süresini azaltan vazodilatör etkili dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri (KKB) ilk tercihtir. Bir KKB olan nifedipinin RF tedavisinde etkinliğine ek olarak dijital ülser tedavisindeki rolü bir prostasiklin analogu olan iloprost ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Her iki ilacın da ortalama dijital ülser sayısını azalttığı ve dijital ülser iyileşmesinde etkin oldukları görülmüştür. Ancak örneklemin küçük olması nedeniyle sonuçlar karşılaştırılabilir düzeyde olmamıştır (216, 217). Başka bir çalışmada nifedipin kolunda dijital ülserler iyileşirken plasebo kolunda yeni ülserler ortaya çıkmıştır (218). Sınırlı verilere rağmen dijital ülser tedavisinde KKB kullanımının devamı ve mümkünse doz arttırımı önerilmektedir. İloprostun trombosit agregasyonunu inhibe etme ve vazodilatör etkileri nedeniyle oral tedavilere yanıtız RF hastalarında, dijital ülser iyileşmesinde ve dijital ülser öyküsü olan hastalarda yeni ülser gelişimini önlemede kullanılması önerilmiştir (219). Fosfodiesteraz 5 (PDE-5) inhibitörlerinin, vazodilatör tedaviye dirençli RF olan hasta grubunda atak sıklığını azalttığı gösterilmiştir (220). Dijital ülser tedavisinde ise dijital ülseri iyileştirdiği, yeni ülser gelişimini ise önleyebileceği görülmüştür ve iloprost tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda kullanımı önerilmiştir (214). Botulinum toksin A, soğuşun indüklediği vazokonstriksiyonu bloke ederek vazospazmı engeller. RF'de parmak arası enjeksiyon şeklinde uygulamanın RF semptomlarında ve atak sıklığında azalma ile dijital ülserde iyileşme sağladığı görülmüştür (221). Endotelin reseptör antagonisti olan bosentan özellikle KKB, PDE-5 inhibitörleri veya iloprost tedavisine rağmen birden fazla dijital ülseri olan hastalarda yeni dijital ülser gelişimini azaltmak için kullanılabilir. RF üzerine etkisi için ise yeterli kanıt bulunmamaktadır (214). Cerrahi tedavi, medikal tedavilere yanıtız hastalarda lokal debridman, amputasyon, vasküler rekonstrüksiyon şeklinde uygulanabilir.

SSk'ya bağlı İAH hastalarında siklofosfamidin etkinliğine dair kanıtlar esas olarak iki randomize kontrollü çalışmadan ve bunların alt analizlerinden elde edilmiştir (150, 222). 1-2 mg/kg/gün dozunda oral olarak verilen siklofosfamidin plaseboya kıyasla 12 ay boyunca akciğer hacmini, dispne skorunu ve yaşam kalitesini iyileştirdiği gösterilmiştir (150). FVC'deki düzelmelerin siklofosfamid tedavisinin 18. ayında (tedavi kesildikten 6 ay sonra) maksimuma ulaştığı, tedavinin kesilmesinden bir yıl sonra ise etkisinin ortadan kalktığı görülmüştür (223). Daha ciddi akciğer veya cilt tutulumu olanlarda daha etkili bulunmuştur (223, 224). Kemik iliği supresyonu, teratojenite, gonadal yetmezlik ve

hemorajik sistit gibi yan etkileri göz önünde bulundurulmalıdır (225). Plaseboyla karşılaştırıldığında MMF için ortalama FVC ve DLCO yüzdeleri başlangıçtan 12. ve 24. aylara kadar önemli ölçüde iyileşmiştir. MMF ve siklofosfamid arasında ise radyolojik ölçümler, FVC ve DLCO yüzdelerindeki değişim benzer oranda görülmüştür (226). Yüksek IL-6 konsantrasyonlarının, SSk patogenezinde yer alması nedeniyle IL-6 reseptörünü hedef alan bir monoklonal antikor olan tosilizumab, tedavi etkinliği açısından değerlendirilmiştir. Plasebo grubu ile karşılaştırmalı yapılan çalışmada tosilizumab FVC üzerinde etkili görülse de öncelikli tedavi olarak önerilmemektedir (226, 227). Bir tirozin kinaz inhibitörü olan nintedanibin SSk ilişkili İAH'ta plasebo koluna göre yıllık FVC'deki düşüş oranının daha az olduğu görülürken mortalite açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ancak kanıt kalitesi düşük olarak değerlendirilmiştir (226). SSk ilişkili İAH'ta rituksimab kullanımı, MMF tedavisine rağmen akciğer tutulumunda progresyon görülen hastalarda genellikle kurtarma tedavisi olarak kullanılır ancak bu konuda yeterli çalışma yapılmamıştır. Rituksimab kullanımı için en uygun zamanı belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (226).

Otolog Kök Hücre Transplantasyonu Uluslararası Skleroderma (ASTIS) çalışmasında otolog hematopoietik kök hücre transplantasyonuna (ASCT) bağlı erken ölüm oranlarına (%10,1) ve ciddi yan etkilere rağmen nakil kolunda uzun vadeli bir sağkalım faydası olduğu gösterilmiştir. Transplantasyonu tolere edecek kadar yeterli renal ve kardiyak rezervi olan ciddi, dirençli çoklu sistemik hastalığı olanlar için ASCT düşünülebilir (228). Son olarak medikal tedavilerin başarısız olduğu ve terapötik alternatiflerin tükendiği, şiddetli solunum yetmezliği durumunda iyi seçilmiş hastalara bilateral akciğer nakli önerilebilir. SSk'nın multisistemik tutulumu nakil için kontrendikasyon olarak düşünülse de birçok çalışma SSk nedenli nakil ve diğer akciğer hastalıklarına bağlı nakiller arasında sağkalımın benzer olduğunu göstermiştir (229, 230).

SSk ile ilişkili PAH tedavisinde endotelin reseptör antagonisti, prostasiklin analogu, seçici PDE-5 inhibitörleri ve çözünür guanilat siklaz stimülanı riociguat tedavi seçenekleri arasındadır (231). Sürekli intravenöz epoprostenolun, SSk ilişkili PAH'ta egzersiz kapasitesini ve hemodinamik ölçümleri iyileştirdiği gösterilmiştir. Şiddetli SSk ilişkili PAH hastalarının tedavisinde kullanılabilir.

SSk'ya bağlı gastroözofageal reflü (GÖR) hastalığında nonfarmakolojik önlemler (reflüyü arttıracak besinlerden kaçınma, sigarayı bırakma, yatmadan 2-3 saat önce yemek

yememek, yatak başının yükseltilmesi...) önceliklidir. Medikal tedavide en çok tercih edilen proton pompa inhibitörleridir (PPI). PPI kullanımına rağmen şikayetleri devam eden ve özofageal motilite bozukluğu olan hastalara prokinetik ajan olan metoklopramid ya da domperidon başlanabilir. Bunlar aynı zamanda kronik bağırsak psödoobstrüksiyonu tedavisinde de sınırlı etkiye sahiptir. Prokinetik ajanlar yemekten en az 30 dakika önce alınmalıdır.

Kas-iskelet sistemi tutulumu artralji, artrit, eklem kontraktürü, tendon sürtünmesi, miyalji, miyopati şeklinde olabilir. Bunlar çoğunlukla düşük doz glukokortikoid (<10-15 mg/gün prednizon) ile kontrol altına alınabilir.

Yüksek doz glukokortikoid (>15 mg/gün) SRK gelişimi riskini arttırdığından mümkünse bu dozlara çıkılmaması önerilmektedir. SRK tedavisinde ilk hedef kan basıncını normal aralığa (120-130/70-80 mmHg) çekmektir. Bu amaçla ilk tercih anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleridir. ACE inhibitörlerinin profilakside kullanımı tartışmalıdır ve EULAR kılavuzları tarafından önerilmemektedir (214). Maksimum doz ACE inhibitörleri ile kan basıncı kontrolü sağlanamazsa tedaviye KKB eklenmelidir. ACE inhibitörleri ile tedaviye erken başlanmasına rağmen hastaların yaklaşık yarısında renal replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı gelişir. RRT'den sonra böbrek fonksiyonu düzelen ve diyalizden çekilen hastalar %14 ile %27 arasındadır (232). Hastaların %3-17'si ise kronik diyalize girenlere göre daha iyi sağkalımla sonuçlanan renal transplantasyondan fayda görmektedir (233).

## **2.2. Sistemik Sklerozda El Fonksiyonunu Değerlendirmede Kullanılan Ölçekler**

SSk hastalarında el fonksiyonları, yaşam kalitesi ve işlevselliğin önemli bir parçasıdır. Klinik pratikte veya araştırma amaçlı el fonksiyonlarını objektif olarak değerlendirmeyi sağlayan ölçek sayısı azdır. Bunun başlıca nedenlerinden birisi SSk hastalarında çalışmaların daha çok visseral organ tutulumlarına bağlı morbidite ve mortaliteye odaklanmış olmasıdır.

Cochin El Fonksiyon Ölçeği (CHFS); SSk'daki günlük aktivitelerle ilgili 18 sorudan oluşan, güvenilir ve geçerli ölçüm sağlayan bir ankettir. Tamamlanması yaklaşık üç dakika sürer. Her sorunun puanlaması 0'dan (zorlanmadan yapılır) 5'e (yapılması imkansız) olacak şekilde yapılır (234). SSk'da el fonksiyonunun değerlendirilmesinde el kuvveti ve el

becerisini ölçen performansa dayalı Artrit El Fonksiyon Testi (AHFT: Arthritis Hand Function Test) günlük aktivitelerle korelasyonlar göstermesine rağmen cilt tutulumuyla korelasyon göstermez (235).

Sklerodermada El Hareketliliği (HAMIS: Hand Mobility in Scleroderma) testi, parmakların ve bileğin hareketliliğini esas alan 9 maddeden oluşur (236). El hareketlerindeki değişiklikleri izleme ve hastalara el egzersizleri konusunda eğitim vermede faydalıdır. Tamamlaması yaklaşık on dakika sürer. Güvenilirliği yüksektir. Ellerdeki cilt tutulumu ve günlük aktivitelerle önemli korelasyon göstermiştir (237, 238) ancak bazı ekipmanlar gerektirmesi testin klinik araştırmalarda kullanılmasını kısıtlamaktadır. Modifiye HAMIS (mHAMIS) testi; orijinal HAMIS testinden daha kısadır, gerçekleştirilmesi daha kolaydır, ihtiyaç duyulan ekipmanlar daha basittir ancak tamamen HAMIS testi yerine kullanılamaz. mHAMIS testi, el hareketliliğini taramak için bir araç olarak faydalıdır ancak hastalara el egzersizleri eğitimi vermede HAMIS testi kadar değerli değildir (239).

mABILHAND en temsili el faaliyetlerini araştıran tek ve çift el fonksiyonlarını değerlendiren 57 maddeden oluşan bir anket olarak geliştirilmiştir. Anket el bileği artrodezi geçiren RA hastalarında el fonksiyonlarının yeterliliğini ölçmek amacıyla geliştirilmiştir (4). El fonksiyonlarını etkileyen bir sistemik hastalık olan SSk'da geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları yapılmış ve ankette birtakım değişikliklere gidilmiştir. Bunlardan bir tanesinde, takiplerine düzenli gelen sınırlı cilt tutulumlu 10 SSk hastası ve yaygın cilt tutulumlu 10 SSk hastasından ilgili ankette yer almayan başka aktiviteleri önermeleri istenmiştir. Takip edilen hastaların önerileri doğrultusunda orijinal sete 25 madde eklenerek anket genişletilmiş ve mABILHAND'in deneysel versiyonu geliştirilmiştir. Bu 81 maddeden 26'sı Rasch analizi ile korunmuştur. Bunlar arasında tek ve çift elle yapılan aktivitelerin yanı sıra güç gerektiren görevler ve el becerisi ile ilgili çok çeşitli aktiviteler kapsamıştır (5). Böylelikle SSk hastalarında el fonksiyonlarının değerlendirilmesinde hastalığa özgü başlıkları da içeren, objektif değerlendirme sağlayan ve hastaların tedavilerini yönetmede de kullanılabilecek bir anket elde edilmiştir.

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Seçimi**

Mart 2023-Ağustos 2023 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde SSk tanısı ile takip edilen ve 2013 ACR/EULAR SSk sınıflama kriterlerini karşılayan 77 hasta çalışmaya alındı (87). Rutin takip günlerinde klinik muayeneleri sonrasında hastalara çalışmaya katılmak isteyip istemedikleri soruldu. Çalışmanın içeriği ve amaçları her bir hastaya açıklandı. Katılımcılar onay verdikten sonra mABILHAND, Kısa Form-36 (SF-36:Short Form-36), Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ:Health Assessment Questionnaire) ve skleroderma-HAQ (sHAQ) anketlerinin Türkçe versiyonlarını kendi kendilerine doldurmaları istendi. Her üç anketi doldurmak için gereken ortalama süre yaklaşık 30 dakikaydı. Otuz beş hasta, hastalıklarıyla ilgili durumlarının stabil kaldığı varsayılarak ilk kontrolden iki hafta sonra mABILHAND anketini tekrar doldurdu.

Çalışma, yerel etik kurulu tarafından (Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu, Kocaeli, TÜRKİYE) GOKAEK-2023/05.03 araştırma protokolünde belirtildiği şekilde onaylandı.

#### **3.2. Klinik Değerlendirme**

Klinik ve laboratuvar verileri, klinik muayene ve hastaların tıbbi kayıtlarından elde edildi. Cinsiyet, yaş, meslek, organ tutulumları, SSk'nın alt tipleri (diffüz ya da sınırlı) ve hastalık süresi kaydedildi. Hastalık süresi, SSk ile ilgili ilk Raynaud fenomeni dışındaki semptomun ortaya çıkışından itibaren çalışmaya alınma zamanına kadar geçen süre olarak tanımlandı. Hastalar cilt tutulumlarına göre LeRoy'un kriterleri esas alınarak dkSSk ya da skSSk olarak sınıflandırıldı (129). Cilt tutulumunun derecesi, tüm hastalar için aynı romatolog tarafından mRCS kullanılarak değerlendirildi (99).

SSk'ya bağlı organ tutulumları için klinik, radyolojik veya laboratuvar kriterlerine dayanan tanımlamalar yapıldı. GİS tutulumu manometrik çalışma ile gösterilmiş distal özofagus hipomotilitesi ya da aperistaltizm; göğüs kafesinde yanma hissi, disfaji, psödo-oklüzyon atakları, ishal, kabızlık veya anal inkontinans gibi gastrointestinal semptomlar; endoskopik olarak gösterilmiş hastalık ilişkili bulguların varlığı olarak tanımlanmıştır.

Solunum sistemi tutulumu HRCT'de buzlu cam, bal peteği görünümü veya traksiyon bronşiektazisi ile  $FVC < \%70$  veya  $DLCO < \%80$  ile karakterize restriktif akciğer hastalığı paternini gösteren solunum fonksiyon testiyle kanıtlanmış akciğer tutulumu olarak tanımlandı. Kalp tutulumu sağ kalp kateterizasyonu ile güçlü korelasyon göstermesi nedeniyle EKO'daki triküspit regürjitasyon jet akım hızına dayanarak hesaplanan sistolik pulmoner arter basıncının 45 mmHg'dan yüksek olması veya sağ kalp kateterizasyonunda istirahatte ortalama pulmoner arter basıncının  $\geq 20$  mmHg ve pulmoner kama basıncının  $\leq 15$  mmHg olması ile gösterilen pulmoner hipertansiyon (157), EKG'de gözlenen aritmi, doppler EKO'da perikardit veya miyokardiyal fonksiyon bozukluğunun varlığıyla tanımlandı. Kas-iskelet sistemi tutulumu bulguları artrit, sklerodaktili, puffy el, eklem kontraktürü, ekstremitte ampütasyonu, aktif veya kronik dijital ülser, kalsinozis, karpal tünel sendromu, pitting skar, miyalji, tendon sürtünme sesi olarak tanımlandı.

Hastaların el fonksiyonlarını ölçmede sayısal değerlendirme parametreleri elde etmek için maksimum el ekstansiyonu ve parmak ucu-el ayası mesafesi ölçümleri yapıldı. Maksimum el ekstansiyonu hastalardan ellerini maksimum düzeyde açmaları ve tüm parmakları birbirinden uzaklaştırmaları istendikten sonra 1. ve 5. parmak uç noktaları arasındaki mesafenin santimetre cinsinden ölçülmesi ile hesaplandı. Bu işlem sırasında sağ ve sol el için ayrı ölçüm yapıldıktan sonra aritmetik ortalaması alınarak bir maksimum el ekstansiyon puanı elde edildi. Parmak ucu-el ayası mesafesi için hastalardan el parmaklarını fleksiyona getirmeleri istendi. Maksimum fleksiyon sonrasında üçüncü parmak ucu ile distal palmar çıkıntı arasındaki mesafe santimetre cinsinden ölçüldü. Bu ölçüm sağ ve sol el için ayrı yapıldıktan sonra aritmetik ortalaması alındı ve parmak ucu-el ayası ortalama mesafesi hesaplandı.

Katılımcıların el kavrama kuvvetinin ölçümü için 300 pound (136.078 kilogram) kapasiteli Baseline Digital Hand Dynamometer 300 libre dijital el dinamometresi kullanılmıştır. El kavrama kuvvetinin ölçümü Amerikan El Terapistleri Derneği'nin önerdiği standartlara uygun olarak oturur pozisyonda, omuz adduksiyonda, dirsek 90° fleksiyonda, ön kol midrotasyonda ve destekliyen ölçüm yapılmıştır. Her ölçüm arasında 1-1,5 dakika ara verilmiş olup her el için yapılan 3 ölçümün ortalaması kilogram cinsinden kaydedilmiştir (240, 241).

Organ tutulumları hastaların çalışmaya alındığı zaman kümülatif olarak var olan tutulumlar, bulgular ise çalışmaya alındıkları sırada fizik muayene sırasında saptanan bulgular olarak alındı.

### 3.3. Laboratuvar Verileri

Hastaların tıbbi kayıtlarından tanı sırasında bakılmış olan oto-antikörler alındı. Hastalara tanı konulduğu sırada yapılan kan tetkiklerinde indirek immünofloresan (IIF) yöntemi ile ANA ve ekstrekte edilebilir nükleer antijen (ENA) testleri yapılmaktadır. ENA paneli standart olarak DFS70, SSA, SSB, Sm, SmRNP, Jo-1, ATA, Ro-52, ACA, Nükleosom, AMA-M2, dsDNA, Ribosomal P Protein, Histon, PCNA, PM, Ku, Mi-2 antijenlerine karşı antikörleri içermektedir. Hastaların oto-antikör sonuçları hastane elektronik kayıt sisteminden elde edildi.

### 3.4. Ölçeklerin Tanımları

#### 3.4.1. Modifiye ABILHAND

mABILHAND anketi hastaların muayenesinden sonra uygulandı. Hastalardan ankette yer alan 26 soruyu cevaplamaları istendi. Her sorunun cevap karşılığı olan “imkansız, zor, kolay” sırasıyla “3,2,1” olarak skorlandı. Toplam mABILHAND puanı her bir soruya verilen cevap puanları toplanarak soru sayısına bölünerek ve böylece aritmetik ortalaması bulunarak hesaplandı. Soru başına puan en düşük 1 ve en yüksek 3 arasında değişmekteydi. Tablo 6’da mABILHAND anketinin içerdiği sorular ve cevap seçenekleri ile karşılık gelen puanları görülmektedir.

**Tablo 6.** Modifiye ABILHAND (5)

	Aşağıdakileri aktiviteleri yapmak sizin için ne kadar zor?	İmkansız (3)	Zor (2)	Kolay (1)
1	Kavanozun kapağını açmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Dikiş iğnesine ip geçirmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Takı takmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Kol saatini ayarlamak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5	Kabuklu kuruyemiřlerin kabuęunu soymak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	şişenin kapağını amak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Bıakla patates soymak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Pantolon dęmesini iliklemek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Tırnaklarını kesmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Camları silmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Ayakkabı bağcıklarını bağlamak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Sebzeleri yıkamak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Soęan soymak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Bir ceket veya antanın ititini kapatmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Ceketin fermuarını ekmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Cips paketini amak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Cepten bozuk para ıkarmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Makas kullanmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Et kesmek	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	ikolata paketini amak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Zimba makinesi kullanmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Musluęu kapatmak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Cildine krem srme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Mektup zarfını amak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Salarını taramak	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26	Ekmeęe tereyaę srme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### 3.4.2. Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeks

Standart Sağlık Değerlendirme Anketi Engellilik İndeks (HAQ-DI:Health Assessment Questionnaire Disability Index) giyinme ve bakım, ayağa kalkma, yemek yeme, yürüme, hijyen, uzanma, kavrama ve aktivitelerden oluşan, kendi içinde sekiz gruba bölünmüş 20 maddeden oluşan bir ankettir (242). Her sorunun yanıtı “hiç zorlanmadan (0)”, “biraz zorlanarak (1)”, “ok zorlanarak (2)”, ve “imkansız (3)” arasında değişmektedir. HAQ-DI'yi belirlemek için her alandaki soruların en yüksek puanı toplanır

ve 8'e bölünür. Hastanın herhangi bir alandaki aktivite için herhangi bir cihaza veya birisinin yardımına ihtiyacı olduğunda otomatik olarak 2 puan alınır.

### 3.4.3. Skleroderma- Sağlık Değerlendirme Anketi

SHAQ, standart HAQ-DI'ye semptomlarla ilgili beş sorunun eklenmesiyle oluşturulmuştur. Bu sorular “Geçen hafta Raynaud fenomeni günlük aktivitenizi ne kadar etkiledi?”, “Dijital ülserler günlük aktivitenizi ne kadar etkiledi?”, “Gastrointestinal semptomlar günlük aktivitenizi ne kadar etkiledi?”, “Akciğer semptomları günlük aktivitenizi ne kadar etkiledi?” ve “Genel skleroderma semptomları günlük aktivitenizi ne kadar etkiledi?” şeklindedir. Yanıt 15 santimetre (cm) uzunluğunda bir Vizüel Analog Skala (VAS) üzerinde işaretlenir. Çizginin uçları “etkilemedi” ve “çok ciddi kısıtladı” olarak belirtilmiştir. Nihai VAS puanı, çizgi üzerindeki değer 0,2 ile çarpılmasıyla hesaplanır. Puan, sırasıyla minimumdan maksimum kısıtlanmaya kadar 0 - 3 arasında değişir. Her bir VAS skorunun değeri ayrı ayrı rapor edilir. HAQ ve cevap seçenekleri Tablo 7’de gösterilmiştir.

**Tablo 7.** Sağlık değerlendirme anketi ve cevap seçenekleri

<b>SAĞLIK DEĞERLENDİRME ANKETİ</b>				
Hastalığınızın günlük hayatınızda işlev görme yeteneğinizi nasıl etkilediğini öğrenmek istiyoruz. Lütfen, sorulara günlük işleri yapabilme gücünüzü en iyi tanımlayan seçeneği işaretleyerek yanıt veriniz <b>Son yedi günde aşağıda belirtilenleri yapabiliyor musunuz?</b>				
	<b>Hiç zorlanmadan</b>	<b>Biraz zorlukla</b>	<b>Çok zorlukla</b>	<b>İmkansız</b>
<b><i>GIYİNME/GENEL BAKIM</i></b>				
1. Ayakkabı bağlamak ve düğme iliklemek dahil kendiniz giyinebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Saçınızı yıkayabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b><i>DOĞRULMA</i></b>				
3. Kolluğu olmayan dik bir sandalyeden kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Yatağa uzanmışken kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b><i>YEMEK YEME</i></b>				
5. Bıçakla et kesebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Dolu bir bardağı ağzınıza götürebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Açılmamış karton süt kutusunu açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>YÜRÜME</b>				
8. Düz yolda yürüyebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Beş kat merdiven çıkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>HİJYEN</b>				
10. Kendi kendinize yıkanıp kurulabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Küvette banyo yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Tuvalete oturup kalkabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>UZANMA</b>				
13. Başınızın üzerindeki seviyede 2-3 kg'lık bir nesneye uzanıp, aşağıya indirebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Eğilip yerden giysilerinizi alabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>KAVRAMA</b>				
15. Araba kapılarını açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Daha önceden açılmış olan kavanoz kapağını açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Muslukları kapatıp açabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>DİĞER AKTİVİTELER</b>				
18. Ev dışındaki günlük işleri, örneğin alışveriş, yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Arabaya binip inebiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Yerleri süpürme/bahçe işleri gibi günlük işleri yapabiliyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Toplam puan:</b>				

**GEÇTİĞİMİZ HAFTA İÇERİSİNDE**, el parmaklarındaki renk değişikliğine (Raynaud fenomeni) bağlı şikayetleriniz günlük aktivitelere ne kadar engel oldu? (Lütfen sayı olarak işaretleyiniz)

0

15

**GEÇTİĞİMİZ HAFTA İÇERİSİNDE**, parmaklarındaki yaralara (dijital ülser) bağlı şikayetleriniz günlük aktivitelere ne kadar engel oldu? (Lütfen sayı olarak işaretleyiniz)

0

15

**GEÇTİĞİMİZ HAFTA İÇERİSİNDE**, skleroderma hastalığınızla ilgili tüm şikayetleriniz günlük aktivitelere ne kadar engel oldu? (Lütfen sayı olarak işaretleyiniz)

0

15

**GEÇTİĞİMİZ HAFTA İÇERİSİNDE**, sindirim sisteminizle ilgili tüm şikayetleriniz günlük aktivitelerinize ne kadar engel oldu? (Lütfen sayı olarak işaretleyiniz)

0

15

**GEÇTİĞİMİZ HAFTA İÇERİSİNDE**, solunum sisteminizle ilgili tüm şikayetleriniz günlük aktivitelerinize ne kadar engel oldu? (Lütfen sayı olarak işaretleyiniz)

0

15

### 3.4.4. Kısa Form 36

SF-36, sekiz alanda yaşam kalitesini değerlendiren ve 36 maddeden oluşan bir ankettir. Bu sekiz alan fiziksel işlevler, fiziksel rol, bedensel ağrı, genel sağlık, canlılık, sosyal işlevler, duygusal rol ve zihinsel sağlıktan oluşur. Her alan, daha kötü sağlık durumundan daha iyi sağlık durumuna kadar 0 ile 100 arasında değişen kendine özgü puanlarla değerlendirildi. SF-36 versiyon 2'nin Türkçe versiyonu daha önce kas-iskelet araştırmalarında kullanılmak üzere doğrulanmış ve güncellenmiştir (243). SF-36 soruları Tablo 8'de gösterilmiştir.

**Tablo 8.** Kısa Form-36 (SF-36) anketinin soruları ve cevap seçenekleri

<b>Kısa Form-36 (SF-36)</b>	
Aşağıdaki sorular sizin kendi sağlığınız hakkındaki görüşünüzü, kendinizi nasıl hissettiğinizi ve günlük aktivitelerinizi ne kadar yerine getirebildiğinizi öğrenmek amacıyla. Herhangi bir sorunun yanıtı hakkında emin değilseniz bile size en uygun yanıtı verin. Ayrıca 10 uncu sorudan sonraki boşluğa yorumlarınızı yazabilirsiniz.	
1- Genel sağlık durumunuz hakkında aşağıdaki tanımlardan hangisi doğrudur? Lütfen tek bir yanıt veriniz.	
Mükemmel <input type="checkbox"/>	
Çok iyi <input type="checkbox"/>	
İyi <input type="checkbox"/>	
Orta (fena değil) <input type="checkbox"/>	
Kötü <input type="checkbox"/>	
2- Bir yıl öncesi ile karşılaştığınızda genel sağlık durumunuzu nasıl değerlendirirsiniz?	
Bir yıl öncesinden çok daha iyi <input type="checkbox"/>	
Bir yıl öncesinden biraz iyi <input type="checkbox"/>	
Hemen hemen aynı <input type="checkbox"/>	
Bir yıl öncesinden biraz daha kötü <input type="checkbox"/>	
Bir yıl öncesinden çok	

daha kötü <input type="checkbox"/>			
<b>SAGLIK VE GÜNLÜK AKTİVİTELER</b>			
3- Aşağıdaki sorular bir gün içinde yapabileceğiniz işlerle (aktivitelerle) ilgilidir. Sağlığınız bu aktiviteleri kısıtlıyor mu? Eğer kısıtlıyorsa, ne kadar?			
	Evet, çok kısıtlı	Evet, birazkısıtlı	Hayır, hiç kısıtlı değil
a) Zorlu aktiviteler; örneğin koşma, ağır eşyaları kaldırma, zor sporlara katılma vb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Orta derecede aktiviteler; örneğin bir masayı kaldırma, elektrikli süpürgeyi itme, hafif sporlara katılma vb	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Ağır kaldırma ve yük taşıma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Çok sayıda merdiven basamağını çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Tek bir merdiven basamağını çıkma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Öne eğilme, çömelme veya diz çökme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) İki kilometreden çok yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Bir kilometre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) 100 metre yürüme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Kendi başına banyo yapma ve giyinme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4- Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı? ( <i>Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.</i> )			
	Evet	Hayır	
a) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c) Çalışma veya diğer yaptığımız işlerin çeşidinde kısıtlama yaptınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

d) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizi yapmakta güçlük çektiniz mi? (aşırı efor gösterdiniz mi?)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
5- Son 4 hafta içinde çalışma sırasında veya günlük aktiviteleriniz sırasında duygusal sorunlar nedeniyle (depresyon veya sıkıntı gibi nedenlerle) aşağıdaki problemlerden herhangi birini yaşadınız mı? (Her bir soruya evet veya hayır yanıtı verin.)					
	Evet	Hayır			
a) Çalışma yaşamınızda veya diğer aktivitelerinizde geçirdiğiniz zamanı kısalttınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
b) Arzu ettiğinizden daha az şey mi yaptınız?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
c) Çalışma veya diğer aktivitelerinizi her zamanki gibi dikkatlice yapabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			
6- Son 4 hafta içinde fizik sağlığınız veya duygusal sorunlarınız sizin ailenizle, arkadaşlarınızla, komşularınızla olan sosyal ilişkilerinizi ne ölçüde etkiledi? (Lütfen tek bir yanıt veriniz.)					
Hiç etkilemedi <input type="checkbox"/>					
Çok az <input type="checkbox"/>					
Orta derecede <input type="checkbox"/>					
Epeyce <input type="checkbox"/>					
Çok fazla <input type="checkbox"/>					
7- Son 4 hafta içinde ne kadar ağrınız oldu? (Lütfen tek bir yanıt veriniz.)					
Hiç olmadı <input type="checkbox"/>					
Çok az <input type="checkbox"/>					
Az <input type="checkbox"/>					
Orta derecede <input type="checkbox"/>					
Çok <input type="checkbox"/>					
8- Son 4 hafta içinde ağrınız sizin normal çalışmanızı ne kadar etkiledi (hem ev dışında, hem de ev işi olarak)? (Lütfen tek bir yanıt veriniz.)					
Hiç etkilemedi <input type="checkbox"/>					
Biraz etkiledi <input type="checkbox"/>					
Orta derecede etkiledi <input type="checkbox"/>					
Epey etkiledi <input type="checkbox"/>					
Çok etkiledi <input type="checkbox"/>					
<b>GENEL SAĞLIK</b>					
9- Aşağıdaki cümlelerin sizin için ne kadar doğru veya yanlış olduğunu belirtiniz.					
	Kesinlikle	Çoğunlukla	Emin	Çoğunlukla	Kesinlikle

	doğru	doğru	değilim	yanlış	yanlış	
a) Ben diğer insanlara göre daha kolay hastalanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
b) Tanıdığım kişiler kadar sağlıklıyım	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
c) Sağlığımın kötüleşmekte olduğunu sanıyorum	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
d) Sağlığım mükemmel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
<b>DUYGULARINIZ</b>						
10-Aşağıdaki sorular duygularınızı ve son bir ay içinde nasıl olduğunuzu anlamak için düzenlenmiştir. Her bir soru için lütfen size en uygun tek bir yanıtı işaretleyin.						
	Sürekli	Çoğu zaman	Epey zaman	Bazen	Ara sıra	Hiçbir zaman
a) Kendinizi yaşam dolu olarak mı hissediyorsunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Çok sinirli biri mi oldunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Kendinizi lağım çukuruna düşmüş gibi hissettiğiniz ve hiçbir şeyin moralinizi düzeltemeyeceğini düşündüğünüz oldu mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Kendinizi sakin ve barışçı hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Çok enerjik oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Kendinizi kalbi kırık ve üzgün hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Kendinizi yıpranmış hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Mutlu bir insan oldunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Yorgunluk hissettiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Sağlığınız sosyal aktivitelerinizi sınırladı mı? (Arkadaşları veya yakın akrabaları ziyaret etmek gibi)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>YORUM:</b>						

### **3.5. Çeviri ve Uyarlama**

mABILHAND anketi kültürler arası adaptasyon sürecine yönelik kılavuzlara göre tercüme edildi. İlk olarak İngilizce versiyonu, anketin amacı hakkında bilgi sahibi olan ve olmayan iki tercüman tarafından Türkçe'ye çevrildi. Hem çevirmenler hem de çalışmaya katılan bir hekim bu iki çevirinin sentezi üzerinde çalışmıştır. Ortak bir çeviri üzerinde anlaşılabilir. Geri çeviri, kaynak dili (İngilizce) ana dili olan ve anketin konusu hakkında bilgisiz iki tercüman tarafından gerçekleştirildi. Bu sürecin ardından çeviriler, bir metodolojist ve deneyimli bir romatologdan oluşan bir uzman grubu tarafından herhangi bir tutarsızlık konusunda fikir birliğine varmak için gözden geçirildi. Daha sonra orijinal ve geri çeviri versiyonları karşılaştırıldı ve fikir birliğine varıldıktan sonra son versiyon yeniden yazıldı. Görüş birliğine göre mABILHAND'ın Türkçe versiyonu yeterince açık ve anlaşılabilir ve herhangi bir ek düzeltme gerektirmiyordu. Kendi kendine uygulanan anket kurallarına uymaya dikkat ederek hastaların anlamakta zorlandıkları terimler konusunda kısa bir açıklama yapıldı.

### **3.6. Ölçeklerin Geçerlilik ve Güvenilirlik Çalışmaları**

#### **3.6.1. Yakınsak Geçerlilik**

mABILHAND skorları ile HAQ, sHAQ ve SF-36'nın arasındaki ilişkinin analizi değerlendirildi. mABILHAND ve sHAQ'ın el fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilecek VAS ölçekleri VAS-dijital ülser (VAS-DÜ) ve VAS-Raynaud fenomeni (VAS-RF) arasında yüksek korelasyon beklenmekteydi. Ancak mABILHAND ile SF-36'nın fiziksel komponentleri arasında orta düzeyde bir korelasyon olacağı varsayıldı. Bunun başlıca nedeni SF-36 anketinin fiziksel fonksiyonlarla ilişkili soruları arasında el fonksiyonlarını ölçmeyi hedefleyen soruların bulunmaması ve genel fiziksel durumu sorgulayan soruların yer almasıydı. mABILHAND ile SF-36'nın mental komponentleri arasında daha zayıf bir korelasyon olacağı varsayıldı. SSK hastalarında el fonksiyonları başlıca sklerodaktili sebebiyle bozulduğundan ve özellikle kontraktürlere bağlı olarak el parmaklarının kavrama yeteneği azaldığından, mABILHAND ile el kavrama kuvveti ölçümleri ve ellerin ortalama mRCS arasında yüksek korelasyon beklenmekteydi. Total mRCS el parmakları ve el sırtı gibi distal üst ekstremitayı de içine alan 17 farklı bölgenin değerlendirilmesine

dayandığından ve el mRCS'nin toplam puan içinde ağırlığı az olduğundan, mABILHAND ile total mRCS arasındaki korelasyonun zayıf olacağı varsayıldı.

### **3.6.2. Ayırt Edici Geçerlilik**

mABILHAND anketinin el fonksiyonlarını ciddi derecede bozacak hastalık ilişkili tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı değişeceğini ve iki hasta grubunu ayırt edeceğini varsaydık. mABILHAND skorlarının hastalık sınırlı cilt tutulumlu, yaygın cilt tutulumlu ve cilt tutulumu olmayan alt tipleri arasında el fonksiyonlarında bozulmayı ayırt edebileceği beklenmekteydi. Benzer şekilde SSk'ya bağlı gelişen diğer kas-iskelet sistemi tutulumları olan ve olmayan hastalar arasında mABILHAND anketinin puanlarını karşılaştırdık. Bu tutulumlar arasında el eklemlerinde artrit, dijital ülser, pitting skar, karpal tünel sendromu, el parmak cerrahi veya oto-ampütasyonu, el parmak kontraktürü ve kalsinozisi aldık.

### **3.6.3. Test-Tekrar Test Güvenilirliği**

mABILHAND'in test-tekrar test güvenilirliğini tüm anketleri hastalara çalışmanın başında uyguladıktan iki hafta sonra mABILHAND anketini bir grup hastaya tekrar uygulayarak değerlendirdik. Tekrar uygulamada iki haftanın seçilmesinin temel nedenleri arasında; hastaların bu süre içerisinde el fonksiyonunda büyük bir değişimin olmayacağı ve bu süre sonunda ilk anketteki yanıtlarını kopyalamayacaklarını varsaymamızdı. Tekrar anket uygulaması, çalışmanın başlangıcında anketi dolduran hastalar arasından 35'inin anketi tekrar doldurmasıyla yapıldı. İlk uygulanan anket sonuçları ile tekrarlanan anket sonuçları arasındaki uyum düzeyini değerlendirmek için sınıf içi korelasyon katsayısı (ICC: Intra-Class Correlation Coefficient) kullanıldı. ICC'nin 0,7 veya daha yüksek olması, yüksek düzeyde bir test-tekrar test güvenilirliğini temsil etmektedir.

### **3.6.4. İç Tutarlılık**

mABILHAND anketinin bir kavramı ölçmek için ölçekte yer alan maddeler arasındaki korelasyona bakarak iç tutarlılık analizi yaptık. İç tutarlılık yönteminin amacı

bir testin her bir sorusunun aynı niteliği ne kadar ölçtüğünü hesaplamaktır. İç tutarlılığı değerlendirmek için Cronbach alpha yöntemini kullandık ve sonuç 1'e ne kadar yakınsa iç tutarlılığı o kadar yüksek olarak değerlendirdik.

### 3.7. İstatistiksel Analiz

Hastaların klinik ve demografik özelliklerine ait tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için frekans ve yüzde (%) olarak ve sürekli değişkenlerin dağılımına göre ortalama ile standart sapma (ortalama  $\pm$  SD) veya medyan ile çeyrekler arası aralık [medyan (IQR = Q3-Q1)] olarak gösterildi. Sayısal verilerin normallik analizi Kolmogorov-Smirnov testi ve aynı zamanda sayısal verilerin dağılımının görsel olarak histogram grafiğinde değerlendirilmesi ile yapıldı.

mABILHAND anketinin yakınsak geçerlilik analizleri, hastalara uygulanan diğer anketler olan SF-36, sHAQ, VAS-DÜ, VAS-RF, el parmakları mRCS ortalaması, el kavrama kuvveti dinamometre ölçüm sonucu, parmak ucu-el ayası mesafesinin ortalama sonucu, el ekstansiyon ölçümünün ortalama sonucu korelasyonu ile değerlendirildi. mABILHAND anketinin toplam puan sayısal değişkeninin normal dağılım göstermemesi nedeniyle korelasyon analizlerinde Pearson testi kullanıldı.

mABILHAND anketinin ayırt edici geçerlilik analizleri, el fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilecek aktif dijital ülser, el parmak ampütasyonu, el kontraktürü, hastalık alt tipleri (sınırlı-diffüz cilt tutulumu) arasında puanın istatistiksel olarak anlamlı değişimi test edilerek değerlendirildi. Bu değerlendirme için mABILHAND anketi toplam puanının normal dağılmaması sebebiyle Mann-Whitney U testi kullanıldı.

mABILHAND anketinin iç tutarlılık ve tekrar test güvenilirliğini değerlendirmek için güvenilirlik analizlerinden Cronbach's alfa güvenilirlik katsayısı hesaplandı. İç tutarlılık için mABILHAND sorularının her birine verilen yanıtların puanları; tekrar-test güvenilirlik için ilk uygulanan mABILHAND anketi ile iki hafta sonra uygulanan anket sonuçları analiz edildi. Katsayının 0,7 ve üstü bulunması durumunda ölçeğin güvenilirliği iyi olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler "SPSS 20.0 yazılım paketi" (IBM Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. İki yönlü p değerleri 0.05'ten küçükse istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi ( $p < 0.05$ ).

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 77 hastanın 11'i (%14,3) erkek, 66'sı (%85,7) kadındı. Yaş ortalaması 55,2 ( $\pm 11$ ) idi. Hastaların büyük bir kısmı (%64,9) ev hanımıydı. 11 hasta mavi yakalı (el emeği veya bedensel güç gerektiren işlerde çalışan), 7 hasta beyaz yakalı (düşünsel etkinliklerde bulunan, idari işlerde çalışan), 9 hasta ise işsizdi (emekli veya çalışmayan). Hastalık süresi ortalama 10,8 ( $\pm 6,11$ ) yıldır. Çalışmaya katılan hastaların SSk alt gruplarına göre dağılımında 52 hasta (%67,5) skSSk, 25 hasta (%32,5) dkSSk alt grubuna dahildi. Çakışma sendromuna dahil olan hasta sayısı ise 6 (%7,8) idi. Klinik özelliklerine göre yapılan dağılımda hastaların 5 tanesinde (%6,49) PAH mevcutken, İAH 33 hastada (%42,9) mevcuttu. GİS tutulumu 45 hastada (%58,4) bulunmaktaydı. Çalışmaya katılan hastaların hiçbirinde artrit saptanmadı. Sklerodaktili, hastaların 69 tanesinde (%89,6) varken puffy el sadece 4 hastada (%5,2) vardı. El parmak ampütasyonu 11 hastada (%14,3), el parmak kontraktürü 24 hastada (%31,2) mevcuttu. Hastaların 7 tanesinde (%9,1) çalışmaya alındıkları sırada aktif dijital ülser vardı. 20 hastada (%26) dijital ülser skarı görüldü. Pitting skar 18 hastada (%23,4), kalsinozis 10 hastada (%13), karpal tünel sendromu ise sadece 1 hastada (%1,3) mevcuttu.

Hastaların toplam mRCS ortalama  $6,01 \pm 4,03$ , ortalama el mRCS  $1,66 (\pm 0,91)$  idi. Ortalama parmak ucu-el ayası mesafesi  $1,4 (\pm 1,07)$  cm, ortalama el ekstansiyonu  $17,8 (\pm 2,26)$  cm'ydı. Başlangıç Digital Hand Dynamometer 300 libre dijital el dinamometresi ile ölçülen el kavrama kuvveti ortalama  $21 (\pm 8,15)$  kilogramdı.

Hastaların laboratuvar bulgularında 76 hastada (%98,7) ANA pozitif, 25 hastada (%32,5) ATA pozitif, 37 hastada (%48,1) ACA pozitif. Tırnak yatağı kapillaroskopisinde 23 hastada (%29,9) erken patern, 33 hastada (%42,9) aktif patern, 11 hastada (%14,3) geç patern izlenirken 9 hastada (%11,7) ise nonspesifik değişiklikler izlendi. 1 hastanın (%1,3) kapillaroskopisi normal olarak değerlendirildi (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hastaların demografik klinik ve laboratuvar sonuçları

Cinsiyet (Erkek/Kadın)	11/66 (%14,3/%85,7)	
Yaş	55,2 $\pm$ 11	
Meslek		
	İşsiz	9/77 (%11,7)
	Ev hanımı	50/77 (%64,9)
	Mavi yakalı	11/77 (%14,3)
	Beyaz yakalı	7/77 (%9,1)

Hastalık süresi (yıl)	10,8 ± 6,11	
Hastalık alt tipi (sınırlı/diffüz)	52/25 (%67,5/%32,5)	
Çakışma sendromu	6/77 (%7,8)	
Pulmoner hipertansiyon	5/77 (%6,49)	
İnterstisyel akciğer hastalığı	33/77 (%42,9)	
Gastrointestinal sistem tutulumu	45/77 (%58,4)	
Artrit	0/77	
Sklerodaktili	69/77 (%89,6)	
Puffy el	4/77 (%5,2)	
El parmak ampütasyonu	11/77 (%14,3)	
El parmak kontraktürü	24/77 (%31,2)	
Aktif dijital ülser	7/77 (%9,1)	
Dijital ülser skarı	20/77 (%26)	
Pitting skar	18/77 (%23,4)	
Kalsinozis	10/77 (%13)	
Karpal tünel sendromu	1/77 (%1,3)	
Toplam mRCS	6,01 ± 4,03	
Ortalama el mRCS	1,66 ± 0,91	
Ortalama parmak ucu-el ayası mesafesi (cm)	1,4 ± 1,07	
Ortalama el ekstansiyonu (cm)	17,8 ± 2,26	
Ortalama el kavrama kuvveti (kg)	21 ± 8,15	
ANA	76/77 (%98,7)	
ATA	25/77 (%32,5)	
ACA	37/77 (%48,1)	
Tırnak yatağı kapillaroskopisi		
	Normal	1/77 (%1,3)
	Erken	23/77 (%29,9)
	Aktif	33/77 (%42,9)
	Geç	11/77 (%14,3)
	Nonspesifik	9/77 (%11,7)

mRCS: Modifiye Rodnan Cilt Skoru; ANA: Anti-nükleer antikor; ATA: Anti-topoizomeraz antikor; ACA: Anti-sentromer antikor; cm: santimetre

Çalışmaya katılan hastalardan HAQ, VAS, SF-36 ve mABILHAND anketlerini doldurmaları, ilk anketten iki hafta sonra mABILHAND anketini tekrar doldurmaları istendi. Anketlerden aldıkları puanların ortalaması Tablo 10'da belirtildiği şekildedir.

**Tablo 10.** HAQ, VAS, SF-36 ve mABILHAND sonuçları

HAQ	0,69 ± 0,65
VAS-Raynaud Fenomeni	0,82 ± 0,91
VAS-Dijital Ülser	0,52 ± 0,93
VAS-Gastrointestinal Sistem	0,89 ± 0,94
VAS-Solunum Sistemi	0,7 ± 0,84
VAS-Genel Sağlık	0,93 ± 0,85

SF-36-Fiziksel Fonksiyon	52,8 ± 24
SF-36-Fiziksel Rol Güçlüğü	51,3 ± 42
SF-36-Ağrı	64,5 ± 29,4
SF-36-Genel Sağlık Algısı	43,3 ± 21,5
SF-36-Canlılık	46,2 ± 23
SF-36-Sosyal İşlevsellik	69,3 ± 26
SF-36-Duygusal Rol Güçlüğü	60,3 ± 33
SF-36-Ruhsal Sağlık	61 ± 21
mABILHAND (Başlangıç Anketi)	1,27 ± 0,32
mABILHAND (Tekrar Anketi)	1,24 ± 0,33

HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi; VAS: Vizüel Analog Skala; SF-36: Kısa Form 36; mABILHAND: Modifiye ABILHAND

mABILHAND ortalama parmak ucu-el ayası mesafesi ile pozitif yönde orta derecede korelasyon gösterdi ( $r=0,428$ ,  $p<0,001$ ). Ortalama el kavrama kuvveti ile negatif yönde zayıf düzeyde ( $r=-0,272$ ,  $p=0,017$ ); HAQ, VAS-RF, VAS-DÜ ile pozitif yönde orta düzeyde koreleydi. SF-36'nın sekiz alt grubu ile de korelasyon sağlanmış olup negatif yönde orta derecedeydi. Hastalık süresi, toplam mRCS, ortalama el mRCS ve ortalama el ekstansiyonu ile korelasyon sağlanamadı (Tablo 11).

**Tablo 11.** Yakınsak geçerliliği değerlendirmek için yapılan korelasyon analizleri

	mABILHAND	
	r	p
Hastalık süresi	-0,116	0,315
Toplam mRCS	0,091	0,432
Ortalama el mRCS	0,134	0,247
Ortalama parmak ucu-el ayası mesafesi	0,428	<0,001
Ortalama el ekstansiyonu	-0,192	0,097
Ortalama el kavrama kuvveti	-0,272	0,017
HAQ	0,687	<0,001
VAS-Raynaud Fenomeni	0,351	0,002
VAS-Dijital Ülser	0,372	<0,001
VAS-Gastrointestinal Sistemi	0,247	0,031
VAS-Solunum Sistemi	0,327	0,004
VAS-Genel Sağlık	0,457	<0,001
SF-36-Fiziksel Fonksiyon	-0,484	<0,001
SF-36-Fiziksel Rol Güçlüğü	-0,533	<0,001
SF-36-Ağrı	-0,609	<0,001
SF-36-Genel Sağlık Algısı	-0,317	0,005
SF-36-Canlılık	-0,362	0,001
SF-36-Sosyal İşlevsellik	-0,504	<0,001
SF-36-Duygusal Rol Güçlüğü	-0,526	<0,001
SF-36-Ruhsal Sağlık	-0,325	0,004

mABILHAND: Modifiye ABILHAND; mRCS: Modifiye Rodnan Cilt Skoru; HAQ: Sağlık Değerlendirme Anketi; VAS: Vizüel Analog Skala; SF-36: Kısa Form 36

mABILHAND skorları skSSk alt grubunda ( $1,21 \pm 0,27$ ) dkSSk alt grubuna ( $1,40 \pm 0,38$ ) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ( $p=0,03$ ). Çalışmaya alındıkları sırada aktif dijital ülseri olan hastalarda ( $1,58 \pm 0,48$ ) mABILHAND skorları aktif dijital ülseri olmayanlardan ( $1,24 \pm 0,29$ ) daha yüksekti ( $p=0,04$ ). Sonuçlar; dijital ülser skarı, pitting skarı ve PAH'ı olan hastaları olmayan hastalardan ayırt etmekteydi (sırasıyla  $p= 0,011$ ,  $p=0,036$  ve  $p=0,021$ ). Otoantikor pozitifliği, sklerodaktili, parmak ampütasyonu, kontraktür, kalsinozis, İAH ve GİS tutulumu olan ve olmayan grupta ise anlamlı fark saptanmadı (Tablo 12).

**Tablo 12.** Ayırt edici geçerlilik

		mABILHAND	p
Hastalık alt tipi	Sınırlı kutanöz SSk	$1,21 \pm 0,27$	0,03
	Diffüz kutanöz SSk	$1,40 \pm 0,38$	
Organ tutulumu	PAH var	$1,61 \pm 0,36$	0,021
	PAH yok	$1,24 \pm 0,30$	
	İAH var	$1,27 \pm 0,32$	0,776
	İAH yok	$1,27 \pm 0,32$	
	GİS tutulumu var	$1,28 \pm 0,29$	0,255
	GİS tutulumu yok	$1,26 \pm 0,37$	
Otoantikorlar	ACA pozitif	$1,23 \pm 0,29$	0,154
	ACA negatif	$1,31 \pm 0,34$	
	ATA pozitif	$1,26 \pm 0,27$	0,592
	ATA negatif	$1,28 \pm 0,34$	
Klinik bulgular	Sklerodaktili var	$1,29 \pm 0,33$	0,401
	Sklerodaktili yok	$1,15 \pm 0,14$	
	Parmak ampütasyonu var	$1,33 \pm 0,42$	0,775
	Parmak ampütasyonu yok	$1,26 \pm 0,30$	
	Kontraktür var	$1,37 \pm 0,37$	0,059
	Kontraktür yok	$1,23 \pm 0,29$	
	Aktif DÜ var	$1,58 \pm 0,48$	0,040
	Aktif DÜ yok	$1,24 \pm 0,29$	
	DÜ skarı var	$1,43 \pm 0,39$	0,011
	DÜ skarı yok	$1,22 \pm 0,27$	
	Pitting skar var	$1,37 \pm 0,34$	0,036
	Pitting skar yok	$1,24 \pm 0,31$	
	Kalsinozis var	$1,48 \pm 0,45$	0,111
	Kalsinozis yok	$1,24 \pm 0,29$	

SSk: Sistemik skleroz; PAH: Pulmoner arteriyel hipertansiyon; İAH: İnterstisyel akciğer hastalığı; GİS: Gastrointestinal sistem; ACA: Anti-sentromer antikor, ATA: Anti-topoizomeraz antikor; DÜ: Dijital ülser

mABILHAND anketinin iç tutarlılığı güvenilirlik testleriyle değerlendirildi. Cronbach's alfa değeri 0,956 bulundu. Test-tekrar test tutarlılığı aynı testle analiz edildi. Cronbach's alfa değeri 0,944 hesaplandı.



## 5. TARTIŞMA

SSk vaskülopati, otoimmünite ve fibrozis ile karakterize kronik otoimmün bir bağ dokusu hastalığıdır. SSk hastalarında inflamatuvar artrit, sklerodaktili, eklem kontraktürleri, RF, dijital ülser, otoampütasyon, pitting skar, karpal tünel sendromu ve kalsinozis gibi pek çok faktör el fonksiyonlarında bozulmaya yol açabilir (1). SSk hastalarında klinik pratikte veya araştırma amaçlı el fonksiyonlarını objektif olarak değerlendirmeyi sağlayan ölçek sayısı azdır. Çalışmamızda mABILHAND el fonksiyonu ölçeğinin Türkçe versiyonunun validasyonunu SSk hastalarında yapmak, bu hastalarda günlük pratikte ve araştırma amacıyla kullanılabilir, el fonksiyonlarının objektif ve kantitatif değerlendirmesini sağlayacak, hasta bildirimli bir ölçeğin kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

HAQ'ın giyinme, yemek yeme, kavrama gibi alt başlıklarında yer alan soruların mABILHAND'de yer alan sorularla olan benzerliği nedeniyle mABILHAND ile HAQ arasında yüksek düzeyde pozitif korelasyon sağlandı ( $r=0,687$ ,  $p<0,001$ ). El fonksiyonlarının değerlendirildiği bir başka ölçek olan CHFS'nin Hint toplumunda validasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada da çalışmamızla benzer olarak HAQ ile korelasyon sağlanmıştır (244). VAS-DÜ ile mABILHAND arasında ise orta derecede korelasyon sağlandı ( $r=0,372$ ,  $p<0,001$ ). VAS-DÜ'de hastaların dijital ülsere bağlı günlük aktivitelerinde ne kadar kısıtlama yaşadıkları derecelendirilmiş olup el fonksiyonlarını değerlendirmeye yönelik özellikli eylemler yer almamaktadır. Hastaların ağırlı dijital ülser döneminde daha basit günlük aktivitelere yöneldiği göz önüne alındığında orta derecede korelasyon sağlanması açıklanabilir. mABILHAND sHAQ'ın diğer komponentleri olan VAS-GİS ile düşük; VAS-RF, VAS-solunum sistemi, VAS-genel sağlık ile orta derecede korele görüldü ancak mABILHAND organ tutulumlarını değerlendirmeye yönelik soru içermemesi nedeniyle bu sonuçlar anlamlı bulunmadı. SF-36 ile yapılan korelasyon analizlerinde mABILHAND'in SF-36-ağrı ile yüksek derecede negatif yönlü korelasyon sağladığı ( $r=-0,609$ ,  $p<0,001$ ), diğer alt gruplarıyla ise korelasyonun orta derecede olduğu görüldü. Bu da mABILHAND'in daha çok akut ağırlı komplikasyonlara bağlı el fonksiyon kaybını değerlendirmedeki etkinliğini destekler niteliktedir.

Ortalama el ekstansiyonu ölçümü ile korelasyon sağlanamamış olup ( $p>0,05$ ) bunun nedeni olarak fonksiyon kaybı olmadan da el ekstansiyonlarının hastalar arasında değişken olması, komplikasyon gelişimi sonrası el ekstansiyonu ölçümlerinde gelişebilecek olan farkların çalışmada kullanılması yerine kesitsel çalışma olması nedeniyle anketlerin

doldurulduğu sırada tek ölçüm yapılması olabilir. Ortalama parmak ucu-el ayası mesafesi ile orta düzeyde korelasyon sağlandı ( $r=0,428$ ,  $p<0,001$ ). Ortalama el kavrama kuvveti ile de korelasyon sağlanmış olup negatif yönde zayıf düzeydeydi ( $r=-0,272$ ,  $p=0,017$ ). ABILHAND'in RA tanılı ve inme geçirme öyküsü olan hastalarda uygulandığı diğer çalışmalarda da kavrama kuvveti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (245-247). Ortalama el kavrama kuvveti daha çok kontraktür gelişimine bağlı azalmakta olup kas gücü farkına göre hastalar arasında önemli farklar çıkabilmektedir. Bu da korelasyonun zayıf düzeyde olmasını açıklayabilir.

Total mRCS'de 17 farklı bölge değerlendirildiğinden toplam mRCS ile mABILHAND skoru arasında beklentimizle uyumlu olarak korelasyon sağlanamadı ( $p>0,05$ ). Toplam el mRCS ile istatistiksel olarak anlamlı korelasyon sağlanamamış olup ( $p>0,05$ ) bunun nedeni olarak cilt sertleşmesinin derecesini ölçen bir skorum sistemi olan mRCS'nin el fonksiyonlarında kısıtlamaya sebep olacak komplikasyonları değerlendirmede etkin olmaması olarak düşünüldü. Bu sonucun bir başka nedeni ise hastalığa bağlı el cildinde tutulumun ağır olduğu durumlarda cildin çoğu kez atrofik olması ve atrofinin mRCS'na göre sıfır puan ile skorlanmasından kaynaklanan bias olabilir. Hastalık süresi ile korelasyon sağlanamamasının ( $p=0,315$ ) nedeni ise çalışmaya alınan hastaların daha çok skSSk alt grubuna dahil olması, bu hastalarda uzun süreli hastalıkta bile cilt tutulumunun daha ılımlı seyretmesi olarak düşünüldü. Benzer şekilde, RA hastalarında ABILHAND'in Türkçe versiyonunun geçerliliğine yönelik yapılan bir çalışmada da hastalık süresi ile ilişkili bulunmamıştır (245). HAMIS testinin İtalyan versiyonu ile yapılan bir çalışmada ise çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olarak hem hastalık süresi hem cilt skoru ile korelasyon sağlanamamıştır (248).

SkSSk alt grubunda cilt tutulumu daha ılımlı seyretmesi ile uyumlu olarak mABILHAND skorları skSSk alt grubunda ( $1,21 \pm 0,27$ ) dkSSk alt grubuna ( $1,40 \pm 0,38$ ) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ( $p=0,03$ ). mABILHAND'ın içeriği iç organ tutulumunu değerlendirmeye yönelik olmadığından GİS ve İAH tutulumu olan hastaları ayırt etmemektedir. PAH'ı olan ve olmayan hasta grubunda ayırt edici görülmesine rağmen çalışmamızda PAH'ı olan hasta sayısı azdır. Bu nedenle sonuç istatistiksel olarak anlamlı olsa da PAH hastalarını ayırt edici olarak yorumlanmamıştır. ATA pozitifliği ve ACA pozitifliği olan ile olmayan grupta anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla  $p=0,592$  ve  $p=0,154$ ). Bu da otoantikörlerin birebir cilt

tutulumunu yansıtmamasıyla açıklanabilir. mABILHAND skorları sklerodaktili ve parmak otoampütasyonu olan ile olmayan hasta grubu için ayırt edici değildi (sırasıyla  $p=0,401$  ve  $p=0,775$ ). Bunun nedeni olarak mABILHAND anketinde yer alan soruların daha çok günlük işlere yönelik olması, kronik komplikasyonlar olan sklerodaktili ve parmak ampütasyonlarına karşı hastaların günlük işlerini yaparken adaptasyon geliştirmiş olabileceği düşünüldü. Çalışmamızda mABILHAND anketi kontraktürü olan hastalarla olmayanları ayırt etmede anlamlı sonuç vermemiştir ( $p= 0,059$ ). Kontraktür hastaların her iki el bileği 90 derece dorsifleksiyona alınıp el ayalarını birbirine temas ettirince parmakları arasında boşluk kalması olarak değerlendirilmiştir. Ancak çalışmamızda kontraktür şiddeti derecelendirilmediğinden hafif kontraktürü olan hastalar da bu gruba dahil edildi ve anketin kontraktürü olan hastaları olmayanlardan ayırt edememesinin sebebi buna bağlandı.

Çalışmaya alındıkları sırada aktif dijital ülseri olan hastalarda ( $1,58 \pm 0,48$ ) mABILHAND skorları aktif dijital ülseri olmayanlardan ( $1,24 \pm 0,29$ ) daha yüksekti ( $p=0,04$ ). Bu da ağırlı parmak ucu ülserlerinin günlük işlerde zorlanmayla tutarlı olarak yüksek mABILHAND skorlarına sebep olduğunu göstermiştir. Sonuçlar benzer şekilde dijital ülser skarı ve pitting skarı olan ile olmayan hasta grubu için de ayırt ediciydi (sırasıyla  $p=0,011$ ,  $p=0,036$ ). Bu da çalışmamızda amaçladığımız gibi mABILHAND'in el fonksiyonlarını etkileyen komplikasyonları değerlendirmedeki etkinliğini destekler niteliktedir. Kalsinozis ise ciddi düzeyde el fonksiyonlarını etkilemediğinden mABILHAND anketi kalsinozisi olan ve olmayan hasta grubu için ayırt edici olmamıştır ( $p=0,111$ ). SSk hastalarında el fonksiyonlarını değerlendiren mHAMIS testi ile yapılan bir çalışmada da mHAMIS testinin dijital ülser ve pitting skarı olan hastaları olmayan hastalardan ayırt ettiği gösterilmiştir. Ancak mHAMIS ile yapılan bu çalışmada, kontraktür ve kalsinozis varlığını ayırt etme gücü değerlendirilmemiştir (249).

mABILHAND'in iç tutarlılığı anket sorularına hastaların verdiği yanıtların kendi içerisinde puanlama olarak çok farklılık göstermemesi ile değerlendirildi. mABILHAND'in test-tekrar test güvenilirliğini değerlendirmek için çalışmaya katılan hastalar arasından 35 tanesinden ilk anketi doldurduktan iki hafta sonra anketi tekrar doldurması istendi. İç tutarlılığı ve test-tekrar test tutarlılığı Cronbach's alfa değerinin  $>0,9$  olması nedeniyle ABILHAND anketi hem iç tutarlılığı hem de uygulanabilirliği açısından uygun bir test olarak değerlendirildi.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda SSK tanılı hastalarda mABILHAND el fonksiyonu ölçeğinin Türkçe versiyonunun validasyonunu yapmayı, SSK hastalarında el fonksiyonlarının objektif ve kantitatif değerlendirmesini sağlayacak hasta bildirimli bir ölçeğin kullanılabilirliğini değerlendirmeyi amaçladık. mABILHAND anketi HAQ, VAS-RF, VAS-DÜ, VAS-GİS, VAS-solunum sistemi, VAS-genel sağlık ile pozitif; SF-36'nın sekiz alt grubu ile negatif yönde korelasyon sağladı.

mABILHAND skorları klinik bulgulardan aktif dijital ülser, dijital ülser skarı ve pitting skarı olan hastaları olmayanlardan ayırt etmektedir. Kronik komplikasyonlara karşı günlük hayata adaptasyon geliştirilebileceğinden, sklerodaktili ve parmak otoampütasyonu olan ve olmayan hastaları ayırt etmede yeterli olmamıştır. Kontraktürü olan ve olmayan hasta grubunu ayırt etmede yeterli korelasyon sağlanamamış olup kontraktür değerlendirmede kontraktürün şiddetine göre derecelendirme yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Fizik muayene bulgularından ortalama parmak ucu-el ayası mesafesi ve ortalama el kavrama kuvveti ile korelasyon sağlanmış olup mRCS ile korelasyon sağlanamamıştır. Bunun nedeni mRCS'nin cilt kalınlaşmasını ölçmekle sınırlı bir skorlama sistemi olması ve el fonksiyonlarını değerlendirmede yeterli etkinliği bulunmamasıdır. Diğer neden, hastalığa bağlı el cildinde tutulumun ağır olduğu durumlarda cildin çoğu kez atrofik olması ve atrofinin mRCS'ye göre sıfır puan ile skorlanmasından kaynaklanan bias olabilir.

Anketlere katılan hastaların mABILHAND anketinde anlamakta en çok zorlandığı eylem “zımba makinesi kullanmak” oldu. Bunun sebebi çalışmaya katılan hastalarının çoğunun ev hanımı/işsiz olması nedeniyle daha önce bu eylemi pek denememiş olmasıydı. Erkek hastalar içinse “takı takmak” eylemi nadir yapılan bir eylem olarak çalışmamıza yansdı. Ayrıca çalışmamıza artriti ve karpal tünel sendromu olan hastaların sayısı yeterli olmadığından dahil edilemedi.

mABILHAND anketinin uygulaması kolay, net ifadeler içeren, test-tekrar test güvenilirliği olan, kısa süren bir anket olup el fonksiyonlarını etkileyen komplikasyonları ayırt etmede yeterli olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak Türk hastalar için validasyonunda çalışmayan hastaların da rahat cevaplayabileceği, cinsiyet ayrımında sıklığı değişmeyecek, daha yaygın yapılan aktivitelere yer verilebilir.

## 7. ÖZET

### **ABILHAND El Fonksiyonu Anketi'nin sistemik skleroz hastalarında el fonksiyonunu değerlendirmedeki etkinliği**

**Giriş ve Amaç:** Sistemik skleroz (SSk) hastalarında önemli bir morbidite nedeni olan el fonksiyonlarında bozulma pek çok faktöre bağlı gelişebilir. SSk hastalarında klinik pratikte veya araştırma amaçlı el fonksiyonlarını değerlendiren az sayıda ölçek vardır. Çalışmamızda; SSk hastalarında mABILHAND el fonksiyonu ölçeğinin Türkçe versiyonunun validasyonunu yapmak, klinik takipte etkin ve güvenli bir ölçeğin kullanılabilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Mart 2023-Ağustos 2023 tarihleri arasında Kocaeli Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Romatoloji Polikliniği'nde 2013 ACR/EULAR SSk sınıflama kriterlerini karşılayan 77 hasta dahil edildi. Katılımcılardan mABILHAND, Kısa Form-36 (SF-36:Short Form-36), Sağlık Değerlendirme Anketi (HAQ) ve skleroderma-HAQ (sHAQ) anketlerinin Türkçe versiyonlarını doldurmaları istendi. Otuz beş hasta, ilk ziyaretten iki hafta sonra mABILHAND anketini tekrar doldurdu. Hastaların tanıları sırasında bakılmış olan otoantikörleri, tıbbi kayıtlarından elde edildi. Muayeneleri sırasında mRCS, parmak ucu-el ayası mesafesi, maksimum el ekstansiyonu mesafesi ve el kavrama kuvveti ölçümleri yapıldı.

**Bulgular:** mABILHAND skorları el fonksiyonlarını etkileyen komplikasyonlardan aktif dijital ülser, dijital ülser skarı ve pitting skarı ayırt etmede etkilidir. Fizik muayene bulgularından ortalama el kavrama kuvveti ve ortalama parmak ucu-el ayası mesafesi ölçümleri ile koreledir. Daha öncesinde SSk hastalarında kullanılan ve etkinliği gösterilmiş HAQ, sHAQ ve SF-36 anketleri ile tutarlıdır. Test - tekrar test uygulanabilirliği açısından uygun bir ankettir.

**Sonuç:** mABILHAND anketi; hastaların takiplerinde kolayca uygulanabilecek, kısa süreli, anlaşılır ve net ifadeler içeren bir anket olup el fonksiyonlarını etkileyecek komplikasyonları ayırt etmede etkin görülmektedir. Ancak Türk hastalar için validasyonunda cinsiyet ve çalışma durumundan etkilenmeyecek aktivitelere yer verilebilir.

## 8. ABSTRACT

### **The effectiveness of the ABILHAND Hand Function Questionnaire in assessing hand function in patients with systemic sclerosis**

**Aim:** Deterioration in hand functions, which is an important cause of morbidity in patients with systemic sclerosis (SSc), may occur due to many factors. There are few scales that evaluate hand functions in SSc patients in clinical practice or for research purposes. In our study; It was aimed to validate the Turkish version of the mABILHAND hand function scale in SSc patients and to evaluate the usability of an effective and safe scale in clinical follow-up.

**Materials and Methods:** 77 patients who met the 2013 ACR/EULAR SSc classification criteria at Kocaeli University Research and Application Hospital Rheumatology Polyclinic between March 2023 and August 2023 were included in the study. Participants were asked to fill out the Turkish versions of the mABILHAND, Short Form-36 (SF-36), Health Assessment Questionnaire (HAQ) and scleroderma-HAQ (sHAQ) questionnaires. Thirty-five patients filled out the mABILHAND questionnaire again two weeks after the initial visit. The patients' autoantibodies, which were tested during their diagnosis, were obtained from their medical records. During the examinations, mRCS, fingertip-palm distance, maximum hand extension distance and hand grip strength were measured.

**Results:** mABILHAND scores are effective in distinguishing active digital ulcer, digital ulcer scar and pitting scar from complications affecting hand functions. The questionnaire results are related to the average hand grip strength and average fingertip-palm distance measurements, which are physical examination findings. Our questionnaire is consistent with the HAQ, sHAQ and SF-36 questionnaires which previously used and known to be effective in SSc patients. It is a convenient questionnaire in terms of test-retest applicability.

**Conclusion:** The mABILHAND questionnaire is a short-term, understandable and clearly worded questionnaire that can be easily applied in the follow-up of patients, and is seen to be effective in distinguishing complications that will affect hand functions. However, for Turkish patients, activities that will not be affected by gender and working status can be included in the validation.

## 9. KAYNAKÇA

1. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009 May 7;360(19):1989-2003.
2. Young A, Namas R, Dodge C, Khanna D. Hand Impairment in Systemic Sclerosis: Various Manifestations and Currently Available Treatment. *Curr Treatm Opt Rheumatol.* 2016 Sep;2(3):252-269.
3. Mouthon L. L'atteinte de la main dans la sclérodémie systémique [Hand involvement in systemic sclerosis]. *Presse Med.* 2013 Dec;42(12):1616-26. French.
4. Penta M, Thonnard JL, Tesio L. ABILHAND: a Rasch-built measure of manual ability. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998 Sep;79(9):1038-42.
5. Vanthuyne M, Smith V, Arat S, Westhovens R, de Keyser F, Houssiau FA, Thonnard JL, Vandervelde L. Validation of a manual ability questionnaire in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009 May 15;61(5):695-703.
6. Rodnan GP, Benedek TG. An historical account of the study of progressive systemic sclerosis (diffuse scleroderma). *Ann Intern Med.* 1962 Aug;57:305-19.
7. Kaiser, H. Maurice Raynaud (1834–1881) und das nach ihm benannte Syndrom. *Z. Rheumatol.* 70, 620 (2011).
8. Bairkdar M., Rossides M., Westerlind H., Hesselstrand R., Arkema E.V., Holmqvist M. Incidence and prevalence of systemic sclerosis globally: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Rheumatology.* 2021;60:3121–3133.
9. Pamuk ON, Balci MA, Donmez S, Pamuk GE. The Incidence and Prevalence of Systemic Sclerosis in Northwestern Part of Turkey. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10).
10. Hughes M., Pauling J., Armstrong-James L., Denton C.P., Galdas P.M., Flurey C. Gender-related differences in systemic sclerosis. *Autoimmun. Rev.* 2020;19:102494.
11. Tamaki T., Mori S., Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. *Arch. Dermatol. Res.* 1991;283:366–371.
12. Mayes MD, Lacey JV, Jr., Beebe-Dimmer J, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum.* 2003;48(8):2246-2255.

13. Arnett FC, Cho M, Chatterjee S, Aguilar MB, Reveille JD, Mayes MD. Familial occurrence frequencies and relative risks for systemic sclerosis (scleroderma) in three United States cohorts. *Arthritis Rheum.* 2001 Jun;44(6):1359-62.
14. Arora-Singh RK, Assassi S, del Junco DJ, Arnett FC, Perry M, Irfan U, Sharif R, Mattar T, Mayes MD. Autoimmune diseases and autoantibodies in the first degree relatives of patients with systemic sclerosis. *J Autoimmun.* 2010 Aug;35(1):52-7.
15. Arnett FC, Gourh P, Shete S, et al. Major histocompatibility complex (MHC) class II alleles, haplotypes and epitopes which confer susceptibility or protection in systemic sclerosis: analyses in 1300 Caucasian, African-American and Hispanic cases and 1000 controls. *Ann Rheum Dis.* 2010 May;69(5):822-7.
16. Bottini N, Musumeci L, Alonso A, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet.* 2004;36:337–8.
17. Orozco G, Sánchez E, González-Gay MA, et al. Association of a functional single-nucleotide polymorphism of PTPN22, encoding lymphoid protein phosphatase, with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:219–24.
18. Kyogoku C, Langefeld CD, Ortmann WA, et al. Genetic association of the R620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. *Am J Hum Genet.* 2004;75:504–7.
19. Diaz-Gallo L., Gourh P., Broen J., Simeon C., Fonollosa V., Ortego-Centeno N., Agarwal S., Vonk M., Coenen M., Riemekasten G., et al. Analysis of the influence of PTPN22 gene polymorphisms in systemic sclerosis. *Ann. Rheum. Dis.* 2011;70:454–462.
20. Gourh P, Tan F, Assassi S , et al. Association of the PTPN22 R620W polymorphism with anti-topoisomerase I- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2006;54: 3945–53.
21. Avouac J, Fürnrohr BG, Tomcik M, Palumbo K, Zerr P, Horn A, Dees C, et al. Inactivation of the transcription factor STAT-4 prevents inflammation-driven fibrosis in animal models of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011 Mar;63(3):800-9.
22. Radstake TR, Gorlova O, Rueda B, Martin JE, Alizadeh BZ, Palomino-Morales R, et al. Genome-wide association study of systemic sclerosis identifies CD247 as a new susceptibility locus. *Nat Genet.* 2010 May;42(5):426-9.

23. Dieudé P, Guedj M, Wipff J, Avouac J, Fajardy I, Diot E, et al. Association between the IRF5 rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: a new perspective for pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2009 Jan;60(1):225-33.
24. Gourh P, Agarwal SK, Divecha D, Assassi S, Paz G, et al. Polymorphisms in TBX21 and STAT4 increase the risk of systemic sclerosis: evidence of possible gene-gene interaction and alterations in Th1/Th2 cytokines. *Arthritis Rheum.* 2009 Dec;60(12):3794-806.
25. Dieudé P, Guedj M, Wipff J, Ruiz B, et al. NLRP1 influences the systemic sclerosis phenotype: a new clue for the contribution of innate immunity in systemic sclerosis-related fibrosing alveolitis pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2011 Apr;70(4):668-74.
26. Erasmus LD. Scleroderma in goldminers on the Witwatersrand with particular reference to pulmonary manifestations. *S Afr J Lab Clin Med.* 1957 Sep;3(3):209-31.
27. Hausteiner UF, Ziegler V, Herrmann K, Mehlhorn J, Schmidt C. Silica-induced scleroderma. *J Am Acad Dermatol.* 1990 Mar;22(3):444-8.
28. de Miranda AA, Nascimento AC, Peixoto IL, Scignoli JA, Cardoso Mdo S, Ribeiro SL. Erasmus syndrome: silicosis and systemic sclerosis. *Rev Bras Reumatol.* 2013 May-Jun;53(3):310-3.
29. Rosenman KD, Moore-Fuller M, Reilly MJ. Connective tissue disease and silicosis. *Am J Ind Med* 1999;25:375-81.
30. Makol A, Reilly MJ, Rosenman KD. Prevalence of connective tissue disease in silicosis (1985-2006)-a report from the state of Michigan surveillance system for silicosis. *Am J Ind Med.* 2011 Apr;54(4):255-62.
31. Marie I, Gehanno JF, Bubenheim M, et al. Prospective study to evaluate the association between systemic sclerosis and occupational exposure and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2014 Feb;13(2):151-6.
32. Chaudhary P, Chen X, Assassi S, Gorlova O, Draeger H, Harper BE, Gonzalez E, McNearney T, Perry M, Arnett FC, Mayes MD. Cigarette smoking is not a risk factor for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2011 Oct;63(10):3098-102.
33. Harrison BJ, Silman AJ, Hider SL, Herrick AL. Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2002 Dec;46(12):3312-6.

34. Hudson M, Lo E, Lu Y, Hercz D, Baron M, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group. Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2011 Jan;63(1):230-8.
35. Finch WR, Rodnan GP, Buckingham RB, Prince RK, Winkelstein A. Bleomycin-induced scleroderma. *J Rheumatol*. 1980 Sep-Oct;7(5):651-9.
36. De Angelis R, Bugatti L, Cerioni A, et al. Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clin Rheumatol* 2003; 22:49-52.
37. Nieto FJ, Adam E, Sorlie P, Farzadegan H, Melnick JL, Comstock GW, Szklo M. Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis. *Circulation*. 1996 Sep 1;94(5):922-7.
38. Pandey JP, Leroy EC: Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 10-5.
39. Neidhart M, Kuchen S, Distler O, Bruhlman P, Michel BA, Gay RE, Gay S: Increased serum levels of antibodies against human cytomegalovirus and prevalence of autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999, 42:389-392.
40. Michelson S, Alcami J, Kim SJ et al.: Human cytomegalovirus infection induces transcription and secretion of transforming growth factor beta 1. *J Virol* 1994; 68: 5730-7.
41. Hamamdžić D, Harley RA, Hazen-Martin D, LeRoy EC. MCMV induces neointima in IFN-gammaR<sup>-/-</sup> mice: intimal cell apoptosis and persistent proliferation of myofibroblasts. *BMC Musculoskelet Disord*. 2001;2:3.
42. Lunardi C, Bason C, Navone R, Millo E, Damonte G, Corrocher R, Puccetti A. Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nat Med*. 2000 Oct;6(10):1183-6.
43. Viglianti GA, Lau CM, Hanley TM, Miko BA, Shlomchik MJ, Marshak-Rothstein A. Activation of autoreactive B cells by CpG dsDNA. *Immunity*. 2003 Dec;19(6):837-47.
44. Yasuda K, Richez C, Uccellini MB, Richards RJ, et al. Requirement for DNA CpG content in TLR9-dependent dendritic cell activation induced by DNA-containing immune complexes. *J Immunol*. 2009 Sep 1;183(5):3109-17.
45. Vollmer J. TLR9 in health and disease. *Int Rev Immunol*. 2006 May-Aug;25(3-4):155-81.

46. Fang F, Marangoni RG, Zhou X, Yang Y, et al. Toll-like Receptor 9 Signaling Is Augmented in Systemic Sclerosis and Elicits Transforming Growth Factor  $\beta$ -Dependent Fibroblast Activation. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Aug;68(8):1989-2002.
47. Farina A, Rosato E, York M, Gewurz BE, Trojanowska M, Farina GA. Innate Immune Modulation Induced by EBV Lytic Infection Promotes Endothelial Cell Inflammation and Vascular Injury in Scleroderma. *Front Immunol*. 2021 Apr 19;12:651013.
48. Ferri C, Zakrzewska K, Longombardo G, Giuggioli D, Storino FA, Pasero G, Azzi A. Parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol*. 1999 Nov-Dec;17(6):718-20.
49. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, Gooley T, Evans PC, Smith A, Bean MA, Ober C, Bianchi DW. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. *Lancet*. 1998 Feb 21;351(9102):559-62.
50. Mosca M, Curcio M, Lapi S, Valentini G, D'Angelo S, Rizzo G, Bombardieri S. Correlations of Y chromosome microchimerism with disease activity in patients with SLE: analysis of preliminary data. *Ann Rheum Dis*. 2003 Jul;62(7):651-4.
51. Soldano S, Montagna P, Brizzolara R, Trombetta A, Sulli A, Pizzorni C, et al. OP0212 Endothelin-1 induces a profibrotic phenotype in cultured human microvascular endothelial and circulating monocyte/macrophage cells. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):140.
52. Abraham DJ, Krieg T, Distler J, Distler O. Overview of pathogenesis of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48 Suppl 3:iii3-7.
53. Abdulle AE, Diercks GFH, Feelisch M, Mulder DJ, van Goor H. The role of oxidative stress in the development of systemic sclerosis related vasculopathy. *Front Physiol*. 2018;9:1177.
54. Shi-Wen X, Chen Y, Denton CP, Eastwood M, Renzoni EA, Bou-Gharios G, et al. Endothelin-1 promotes myofibroblast induction through the ETA receptor via a rac/phosphoinositide 3-kinase/Akt-dependent pathway and is essential for the enhanced contractile phenotype of fibrotic fibroblasts. *Mol Biol Cell*. 2004;15(6):2707–2719.
55. Horstmeyer A, Licht C, Scherr G, Eckes B, Krieg T. Signalling and regulation of collagen I synthesis by ET-1 and TGF-beta1. *FEBS J*. 2005;272(24):6297–6309.
56. Worrell JC, O'Reilly S. Bi-directional communication: conversations between fibroblasts and immune cells in systemic sclerosis. *J Autoimmun*. 2020;113:102526.

57. MacKay CE, Knock GA. Control of vascular smooth muscle function by Src-family kinases and reactive oxygen species in health and disease. *J Physiol*. 2015 Sep 1;593(17):3815-28.
58. Murrell DF. A radical proposal for the pathogenesis of scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1993 Jan;28(1):78-85.
59. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M. Oxidative damage and antioxidative therapy in systemic sclerosis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:389582.
60. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev*. 1991 Jun;43(2):109-42.
61. Ogawa F, Shimizu K, Muroi E, Hara T, et al. Serum levels of 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, are elevated in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jul;45(7):815-8.
62. Arbiser JL, Petros J, Klafter R, Govindajaran B, et al. Reactive oxygen generated by Nox1 triggers the angiogenic switch. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Jan 22;99(2):715-20.
63. Xia C, Meng Q, Liu LZ, Rojanasakul Y, et al. Reactive oxygen species regulate angiogenesis and tumor growth through vascular endothelial growth factor. *Cancer Res*. 2007 Nov 15;67(22):10823-30.
64. Chora I, Romano E, Manetti M, Mazzotta C, et al. Evidence for a Derangement of the Microvascular System in Patients with a Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2017 Aug;44(8):1190-1197.
65. Avouac J, Wipff J, Goldman O, Ruiz B, et al. Angiogenesis in systemic sclerosis: impaired expression of vascular endothelial growth factor receptor 1 in endothelial progenitor-derived cells under hypoxic conditions. *Arthritis Rheum*. 2008;58:3550–61.
66. Giusti B, Serrati S, Margheri F, Papucci L, Rossi L, Poggi F, et al. The antiangiogenic tissue kallikrein pattern of endothelial cells in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3618–28.
67. Michalska-Jakubus M, Kowal-Bielecka O, Chodorowska G, Bielecki M, Krasowska D. Angiopoietins-1 and -2 are differentially expressed in the sera of patients with systemic sclerosis: high angiopoietin-2 levels are associated with greater severity and higher activity of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50:746–55.

68. Mostmans Y, Cutolo M, Giddelo C, Decuman S, Melsens K, Declercq H, et al. The role of endothelial cells in the vasculopathy of systemic sclerosis: A systematic review. *Autoimmun Rev.* 2017;16:774–86.
69. Rabquer BJ, Koch AE. Angiogenesis and vasculopathy in systemic sclerosis: evolving concepts. *Curr Rheum Rep.* 2012;14:56–63.
70. Distler O, Del Rosso A, Giacomelli R, Cipriani P, et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of fingertip ulcers. *Arthritis Res Ther.* 2002;4:R11.
71. Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, Tamura Y, Yasuoka H, Takeuchi T, et al. Elevated levels of pentraxin 3 in systemic sclerosis: associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:498–507.
72. Almeida I, Oliveira Gomes A, Lima M, Silva I, Vasconcelos C. Different contributions of angiostatin and endostatin in angiogenesis impairment in systemic sclerosis: a cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(Suppl 100):37–42.
73. Mackiewicz Z, Sukura A, Povilenaite D, Ceponis A, Virtanen I, Hukkanen M, et al. Increased but imbalanced expression of VEGF and its receptors has no positive effect on angiogenesis in systemic sclerosis skin. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:641–6.
74. Yoshizaki A, Yanaba K, Iwata Y, Komura K, Ogawa A, et al. Cell adhesion molecules regulate fibrotic process via Th1/Th2/Th17 cell balance in a bleomycin-induced scleroderma model. *J Immunol.* 2010 Aug 15;185(4):2502-15.
75. Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, et al. Fibrosis, vascular activation, and immune abnormalities resembling systemic sclerosis in bleomycin-treated Fli-1-haploinsufficient mice. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Feb;67(2):517-26.
76. Christmann RB, Sampaio-Barros P, Stifano G, et al. Association of Interferon- and transforming growth factor  $\beta$ -regulated genes and macrophage activation with systemic sclerosis-related progressive lung fibrosis. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Mar;66(3):714-25.
77. Wu D, Hiroshima K, Matsumoto S, Nabeshima K, Yusa T, Ozaki D, et al. Diagnostic usefulness of p16/CDKN2A FISH in distinguishing between sarcomatoid mesothelioma and fibrous pleuritis. *Am J Clin Pathol.* 2013 Jan;139(1):39-46.
78. Tamura T, Yanai H, Savitsky D, Taniguchi T. The IRF family transcription factors in immunity and oncogenesis. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:535-84.

79. Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006 Feb 24;124(4):783-801.
80. Liu Y, Yin H, Zhao M, Lu Q. TLR2 and TLR4 in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2014 Oct;47(2):136-47.
81. van Lieshout AW, Vonk MC, et al. Enhanced interleukin-10 production by dendritic cells upon stimulation with Toll-like receptor 4 agonists in systemic sclerosis that is possibly implicated in CCL18 secretion. *Scand J Rheumatol*. 2009;38(4):282-90.
82. van Bon L, Popa C, Huijbens R, Vonk M, York M, Simms R, et al. Distinct evolution of TLR-mediated dendritic cell cytokine secretion in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Aug;69(8):1539-47.
83. Fineschi S, Goffin L, Rezzonico R, Cozzi F, Dayer JM, et al. Antifibroblast antibodies in systemic sclerosis induce fibroblasts to produce profibrotic chemokines, with partial exploitation of toll-like receptor 4. *Arthritis Rheum*. 2008 Dec;58(12):3913-23.
84. Bhattacharyya S, Kelley K, Melichian DS, Tamaki Z, et al. Toll-like receptor 4 signaling augments transforming growth factor- $\beta$  responses: a novel mechanism for maintaining and amplifying fibrosis in scleroderma. *Am J Pathol*. 2013 Jan;182(1):192-205.
85. York MR, Nagai T, Mangini AJ, et al. A macrophage marker, Siglec-1, is increased on circulating monocytes in patients with systemic sclerosis and induced by type I interferons and toll-like receptor agonists. *Arthritis Rheum*. 2007 Mar;56(3):1010-20.
86. Stochmal A, Czuwara J, Trojanowska M, Rudnicka L. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2020 Feb;58(1):40-51.
87. 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 Nov;65(11):2737-47.
88. Meyer O. How useful are serum autoantibodies in the diagnosis and prognosis of systemic sclerosis? *Clin Rheumatol*. 1998;17(3):179-80.
89. Nandiwada SL, Peterson LK, Mayes MD, Jaskowski TD, et al. Ethnic Differences in Autoantibody Diversity and Hierarchy: More Clues from a US Cohort of Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol*. 2016 Oct;43(10):1816-1824.

90. Liberal R, Grant CR, Sakkas L, Bizzaro N, Bogdanos DP. Diagnostic and clinical significance of anti-centromere antibodies in primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2013 Dec;37(6):572-85.
91. Tsukamoto M, Suzuki K, Takeuchi T. Initial presentation determines clinical entity in patients with anti-centromere antibody positivity. *Int J Rheum Dis*. 2019 Jan;22(1):103-107.
92. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, et al. EUSTAR Collaborators. Phenotypes Determined by Cluster Analysis and Their Survival in the Prospective European Scleroderma Trials and Research Cohort of Patients With Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Sep;71(9):1553-1570.
93. Foocharoen C, Suwannachat P, Netwijitpan S, et al; Scleroderma Research Group. Clinical differences between Thai systemic sclerosis patients with positive versus negative anti-topoisomerase I. *Int J Rheum Dis*. 2016 Mar;19(3):312-20.
94. Sulli A, Ruaro B, Smith V, Pizzorni C, Zampogna G, Gallo M, Cutolo M. Progression of nailfold microvascular damage and antinuclear antibody pattern in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2013 May;40(5):634-9.
95. Miyawaki S, Asanuma H, Nishiyama S, Yoshinaga Y. Clinical and serological heterogeneity in patients with anticentromere antibodies. *J Rheumatol*. 2005 Aug;32(8):1488-94.
96. Mierau R, Moinzadeh P, Riemekasten G, Melchers I, Meurer M, Reichenberger F, 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):R172.
97. Kranenburg P, van den Hombergh WM, Knaapen-Hans HK, van den Hoogen FH, Fransen J, Vonk MC. Survival and organ involvement in patients with limited cutaneous systemic sclerosis and anti-topoisomerase-I antibodies: determined by skin subtype or auto-antibody subtype? A long-term follow-up study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016 Nov;55(11):2001-2008.
98. Fava A, Cimbro R, Wigley FM, Liu QR, Rosen A, Boin F. Frequency of circulating topoisomerase-I-specific CD4 T cells predicts presence and progression of interstitial lung disease in scleroderma. *Arthritis Res Ther*. 2016 May 4;18(1):99.

99. Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med.* 1982 Nov;97(5):652-9.
100. Terras S, Hartenstein H, Höxtermann S, Gambichler T, Kreuter A. RNA polymerase III autoantibodies may indicate renal and more severe skin involvement in systemic sclerosis. *Int J Dermatol.* 2016 Aug;55(8):882-5.
101. Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, Hasegawa M, et al. Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. *Arthritis Rheumatol.* 2015 Apr;67(4):1045-52.
102. Callejas-Moraga EL, Guillén-Del-Castillo A, Marín-Sánchez AM, et al. Clinical features of systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III antibody in a single centre in Spain. *Clin Exp Rheumatol.* 2019 Jul-Aug;37 Suppl 119(4):41-48.
103. Hoffmann-Vold AM, Midtvedt Ø, Tennøe AH, Garen T, et al. Cardiopulmonary Disease Development in Anti-RNA Polymerase III-positive Systemic Sclerosis: Comparative Analyses from an Unselected, Prospective Patient Cohort. *J Rheumatol.* 2017 Apr;44(4):459-465.
104. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, Oddis CV, Medsger TA Jr. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009 Apr;60(4):1112-8.
105. Kayser C, Fritzler MJ. Autoantibodies in systemic sclerosis: unanswered questions. *Front Immunol.* 2015 Apr 15;6:167.
106. Senécal JL, Hoa S, Yang R, Koenig M. Pathogenic roles of autoantibodies in systemic sclerosis: Current understandings in pathogenesis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2020 Jun;5(2):103-129.
107. 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 May;23(5):581-90.
108. Peterson LS, Nelson AM, Su WP. Classification of morphea (localized scleroderma). *Mayo Clin Proc.* 1995 Nov;70(11):1068-76.
109. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2006 Nov;18(6):606-13.

110. Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS. Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Sep;59(3):385-96.
111. Marzano AV, Menni S, Parodi A, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P, Caputo R. Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. *Eur J Dermatol*. 2003 Mar-Apr;13(2):171-6.
112. Bielsa I, Ariza A. Deep morphea. *Semin Cutan Med Surg*. 2007 Jun;26(2):90-5.
113. Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT. Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. *Arch Dermatol*. 2009 May;145(5):545-50.
114. Wollina U, Buslau M, Heinig B, Petrov I, Unger E, et al. Disabling pansclerotic morphea of childhood poses a high risk of chronic ulceration of the skin and squamous cell carcinoma. *Int J Low Extrem Wounds*. 2007 Dec;6(4):291-8.
115. Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, et al. Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society (PRES). Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 May;45(5):614-20.
116. Steen VD, Medsger TA Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov;43(11):2437-44.
117. Hasegawa M. Biomarkers in systemic sclerosis: Their potential to predict clinical courses. *J Dermatol*. 2016 Jan;43(1):29-38.
118. Al-Dhaher FF, Pope JE, Ouimet JM. Determinants of morbidity and mortality of systemic sclerosis in Canada. *Semin Arthritis Rheum*. 2010 Feb;39(4):269-77.
119. Kucharz EJ, Kopeć-Mędrek M. Systemic sclerosis sine scleroderma. *Adv Clin Exp Med*. 2017 Aug;26(5):875-880.
120. Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Caso F, Rampudda M, Zen M, Ghirardello A, Punzi L, Doria A. Overlap connective tissue disease syndromes. *Autoimmun Rev*. 2013 Jan;12(3):363-73.
121. Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinzadeh P, Ong VH, Black CM, Denton CP. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol*. 2011 Nov;38(11):2406-9.
122. Krieg T, Takehara K. Skin disease: a cardinal feature of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48 Suppl 3:iii14-8.

123. Adigun R., Goyal A., Bansal P., Hariz A. StatPearls. StatPearls Publishing; Treasure Island, FL, USA: 2021. Systemic Sclerosis. 9 May 2021.
124. Dobrota R, Maurer B, Graf N, Jordan S, Mihai C, Kowal-Bielecka O, Allanore Y, Distler O, et al. Prediction of improvement in skin fibrosis in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a EUSTAR analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2016;75(10):1743–8.
125. Gutierrez A Jr, Wetter DA. Calcinosis cutis in autoimmune connective tissue diseases. *Dermatol Ther*. 2012 Mar-Apr;25(2):195-206.
126. Valenzuela A, Baron M, et al. Calcinosis is associated with digital ulcers and osteoporosis in patients with systemic sclerosis: A Scleroderma Clinical Trials Consortium study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Dec;46(3):344-349.
127. Pauling JD, Hughes M, Pope JE. Raynaud's phenomenon-an update on diagnosis, classification and management. *Clin Rheumatol*. 2019 Dec;38(12):3317-3330.
128. Meier FM, Frommer KW, Dinser R, Walker UA, Czirjak L, Denton CP, et al; EUSTAR Co-authors. Update on the profile of the EUSTAR cohort: an analysis of the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2012 Aug;71(8):1355-60.
129. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, Rowell N, Wollheim F. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988 Feb;15(2):202-5.
130. Khimdas S, Harding S, Bonner A, Zummer B, Baron M, Pope J ve Group., Canadian Scleroderma Research. Associations with digital ulcers in a large cohort of systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan;63(1):142-9.
131. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jun;66(6):754-63.
132. Denton CP, Krieg T, Guillevin L, Schwierin B, et al; DUO Registry investigators. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):718-21.
133. Hughes M, Bruni C, Ruaro B, Confalonieri M, Matucci-Cerinic M, Bellando-Randone S. Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *Presse Med*. 2021 Apr;50(1):104064.

134. Amanzi L, Braschi F, Fiori G, Galluccio F, Miniati I, Guiducci S, Conforti ML, et al. Digital ulcers in scleroderma: staging, characteristics and sub-setting through observation of 1614 digital lesions. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jul;49(7):1374-82.
135. Sharp CA, Akram Q, Hughes M, Muir L, Herrick AL. Differential diagnosis of critical digital ischemia in systemic sclerosis: Report of five cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Oct;46(2):209-216.
136. Smith V, Decuman S, Sulli A, Bonroy C, Piette Y, Deschepper E, de Keyser F, Cutolo M. Do worsening scleroderma capillaroscopic patterns predict future severe organ involvement? a pilot study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Oct;71(10):1636-9.
137. Braverman IM, Ken-Yen A. Ultrastructure and three-dimensional reconstruction of several macular and papular telangiectases. *J Invest Dermatol*. 1983 Dec;81(6):489-97.
138. Shah AA, Wigley FM, Hummers LK. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*. 2010 Jan;37(1):98-104.
139. Jouvray M, Launay D, Dubucquoi S, Sobanski V, Podevin C, Lambert M, Morell-Dubois S, et al. Whole-Body Distribution and Clinical Association of Telangiectases in Systemic Sclerosis. *JAMA Dermatol*. 2018 Jul 1;154(7):796-805.
140. Fischer A, Brown KK. Interstitial lung disease in undifferentiated forms of connective tissue disease. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jan;67(1):4-11.
141. Jung E, Suh CH, Kim HA, Jung JY. Clinical Characteristics of Systemic Sclerosis With Interstitial Lung Disease. *Arch Rheumatol*. 2018 Jan 15;33(3):322-327.
142. Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, Bull T, Brown KK, Raghu G. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev*. 2013 Mar 1;22(127):6-19.
143. Benan M, Hande I, Gul O. The natural course of progressive systemic sclerosis patients with interstitial lung involvement. *Clin Rheumatol*. 2007 Mar;26(3):349-54.
144. Wangkaew S, Euathrongchit J, Wattanawittawas P, Kasitanon N, Louthrenoo W. Incidence and predictors of interstitial lung disease (ILD) in Thai patients with early systemic sclerosis: Inception cohort study. *Mod Rheumatol*. 2016 Jul;26(4):588-93.
145. Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, Dunne JV, Hague CJ, Leipsic J, Collard HR, Ryerson CJ. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest*. 2014 Aug;146(2):422-436.

146. Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, Rosenberg D, Moinzadeh P, Coghlan JG, Wells AU, Denton CP. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jun;66(6):1625-35.
147. Steen VD, Domsic RT, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. A clinical and serologic comparison of African American and Caucasian patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2012 Sep;64(9):2986-94.
148. Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, Rossbach P, Riemekasten G, Hachulla E, Distler O, Airò P, Carreira PE, Balbir Gurman A, Tikly M, Vettori S, Damjanov N, Müller-Ladner U, Distler JH, Li M, Walker UA ve co-authors., EUSTAR. Incidences and Risk Factors of Organ Manifestations in the Early Course of Systemic Sclerosis: A Longitudinal EUSTAR Study. *PLoS One*. 2016 Oct 5;11(10):e0163894.
149. Cutolo M, Sulli A, Smith V. Assessing microvascular changes in systemic sclerosis diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol*. 2010 Oct;6(10):578-87.
150. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, Arriola E, Silver R, Strange C, et al; Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*. 2006 Jun 22;354(25):2655-66.
151. Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, Nguyen-Kim TD, Maurer B, Jordan S, Speich R, Frauenfelder T, Distler O. Brief Report: Pulmonary Function Tests: High Rate of False-Negative Results in the Early Detection and Screening of Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2015 Dec;67(12):3256-61.
152. Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Nikolakopoulou A, et al. CT features of lung disease in patients with systemic sclerosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia. *Radiology*. 2004 Aug;232(2):560-7.
153. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, Corte TJ, Sander CR, Ratoff J, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Jun 1;177(11):1248-54.
154. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*. 2007 Jul;66(7):940-4.
155. Mukerjee D, St George D, Coleiro B, Knight C, Denton CP, Davar J, Black CM, Coghlan JG. Prevalence and outcome in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension: application of a registry approach. *Ann Rheum Dis*. 2003 Nov;62(11):1088-93.

156. Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, Tiev K, Cappelli S, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*. 2010 Nov;37(11):2290-8.
157. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, et al; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Oct 11;43(38):3618-3731.
158. Jiang Y, Turk MA, Pope JE. Factors associated with pulmonary arterial hypertension (PAH) in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmun Rev*. 2020 Sep;19(9):102602.
159. Nunes JPL, Cunha AC, Meirinhos T, Nunes A, Araújo PM, Godinho AR, Vilela EM, Vaz C. Prevalence of auto-antibodies associated to pulmonary arterial hypertension in scleroderma - A review. *Autoimmun Rev*. 2018 Dec;17(12):1186-1201.
160. Aithala R, Alex AG, Danda D. Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: an update. *Int J Rheum Dis*. 2017 Jan;20(1):5-24.
161. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801913.
162. Ahearn GS, Tapson VF, Rebeiz A, Greenfield JC Jr. Electrocardiography to define clinical status in primary pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease. *Chest*. 2002 Aug;122(2):524-7.
163. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, Hachulla E, Humbert M, Langleben D, Mathai SC, Sagar R, Visovatti S, Altorok N, Townsend W, FitzGerald J, McLaughlin VV; Scleroderma Foundation and Pulmonary Hypertension Association. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum*. 2013 Dec;65(12):3194-201.
164. Allanore Y, Borderie D, Meune C, Cabanes L, Weber S, Ekindjian OG, Kahan A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of early pulmonary artery hypertension in patients with systemic sclerosis and effects of calcium-channel blockers. *Arthritis Rheum*. 2003 Dec;48(12):3503-8.
165. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, Müller-Ladner U, et al; DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014 Jul;73(7):1340-9.

166. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008 Feb;34(1):181-90; viii.
167. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med.* 1969 Mar;46(3):428-40.
168. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, Hutchins GM. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation.* 1976 Mar;53(3):483-90.
169. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, Airò P, Cozzi F, Carreira PE, Bancel DF, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis.* 2010 Oct;69(10):1809-15.
170. Ross L, Prior D, Proudman S, Vacca A, Baron M, Nikpour M. Defining primary systemic sclerosis heart involvement: A scoping literature review. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Apr;48(5):874-887.
171. Follansbee WP, Zerbe TR, Medsger TA Jr. Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis (scleroderma): a high risk association. *Am Heart J.* 1993 Jan;125(1):194-203.
172. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P, Riemekasten G, Cozzi F, Beretta L, Derk CT, Komócsi A, Farge D, Balbir A, et al ve co-authors., EUSTAR. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):218-21.
173. Mavrogeni SI, Buch M, Markousis-Mavrogenis G, Dumitru B, Pugliese NR, Gargani L. The perpetual sword of Damocles: Cardiac involvement in systemic sclerosis and the role of non-invasive imaging modalities in medical decision making. *Eur J Rheumatol.* 2020 Oct;7(Suppl 3):S203-S211.
174. Draeger HT, Assassi S, Sharif R, Gonzalez EB, Harper BE, Arnett FC, Manzoor A, Lange RA, Mayes MD. Right bundle branch block: a predictor of mortality in early systemic sclerosis. *PLoS One.* 2013 Oct 31;8(10):e78808.

175. Bissell LA, Anderson M, Burgess M, Chakravarty K, Coghlan G, et al. Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Jun 1;56(6):912-921.
176. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48 Suppl 3:iii36-9.
177. McMahan ZH, Domsic RT, Zhu L, Medsger TA, Casciola-Rosen L, Shah AA. Anti-RNPC-3 (U11/U12) Antibodies in Systemic Sclerosis in Patients With Moderate-to-Severe Gastrointestinal Dysmotility. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019 Sep;71(9):1164-1170.
178. Wannarong T, Muangchan C. High burden of skin sclerosis is associated with severe organ involvement in patients with systemic sclerosis and systemic sclerosis overlap syndrome. *Rheumatol Int*. 2018 Dec;38(12):2279-2288.
179. Miller JB, Gandhi N, Clarke J, McMahan Z. Gastrointestinal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *J Clin Rheumatol*. 2018 Sep;24(6):328-337.
180. Adarsh MB, Sharma SK, Prasad KK, Dhir V, Singh S, Sinha SK. Esophageal manometry, esophagogastroduodenoscopy, and duodenal mucosal histopathology in systemic sclerosis. *JGH Open*. 2019 Mar 20;3(3):206-209.
181. Brandler JB, Sweetser S, Khoshbin K, Babameto M, Prokop LJ, Camilleri M. Colonic Manifestations and Complications Are Relatively Under-Reported in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol*. 2019 Dec;114(12):1847-1856.
182. Wang SJ, Lan JL, Chen DY, Chen YH, Hsieh TY, Lin WY. Colonic transit disorders in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2001;20(4):251-4.
183. Cheah JX, Perin J, Volkmann ER, Hummers LK, Pasricha PJ, Wigley FM, McMahan ZH. Slow Colonic Transit in Systemic Sclerosis: An Objective Assessment of Risk Factors and Clinical Phenotype. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023 Feb;75(2):289-298.
184. Trezza M, Krogh K, Egekvist H, Bjerring P, Laurberg S. Bowel problems in patients with systemic sclerosis. *Scand J Gastroenterol*. 1999 Apr;34(4):409-13.
185. Garros A, Marjoux S, Khouatra C, Coppere B, Grange C, Hot A, et al. Prevalence of fecal incontinence in a cohort of systemic sclerosis patients within a regional referral network. *United European Gastroenterol J*. 2017 Nov;5(7):1046-1050.
186. Trostle DC, Bedetti CD, Steen VD, Al-Sabbagh MR, Zee B, Medsger TA Jr. Renal vascular histology and morphometry in systemic sclerosis. A case-control autopsy study. *Arthritis Rheum*. 1988 Mar;31(3):393-400.

187. Cannon PJ, Hassar M, Case DB, Casarella WJ, Sommers SC, LeRoy EC. The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine (Baltimore)*. 1974 Jan;53(1):1-46.
188. Shanavas N, Das A. Profile of systemic sclerosis and associated renal involvement. *Archives of Medicine and Health Sciences*. 2015;3(2):209–14.
189. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2003 May;29(2):315-33.
190. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1989 Sep;32(9):1128-34.
191. Morgan ND, Shah AA, Mayes MD, Domsic RT, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a multicenter African American cohort: Analysis of the genome research in African American scleroderma patients clinical database. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(51):e8980.
192. Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E, Blank N, Sunderkoetter C, Henes J, Krusche M, et al. Scleroderma Renal Crisis: Risk Factors for an Increasingly Rare Organ Complication. *J Rheumatol*. 2020 Feb;47(2):241-248.
193. Steen VD, Ziegler GL, Rodnan GP, Medsger TA Jr. Clinical and laboratory associations of anticentromere antibody in patients with progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1984 Feb;27(2):125-31.
194. Steen VD, Medsger TA Jr, Osial TA Jr, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med*. 1984 May;76(5):779-86.
195. Hoa S, Stern EP, Denton CP, Hudson M ve Group., Scleroderma Clinical Trials Consortium Scleroderma Renal Crisis Working Group Investigators of the Scleroderma Clinical Trials Consortium Scleroderma Renal Crisis Working. Towards developing criteria for scleroderma renal crisis: A scoping review. *Autoimmun Rev*. 2017 Apr;16(4):407-415.
196. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, Black CM. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol*. 1994 Jan;33(1):90-2.

197. Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 1998 Sep;41(9):1613-9.
198. Baron M, Lee P, Keystone EC. The articular manifestations of progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Rheum Dis.* 1982 Apr;41(2):147-52.
199. Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol.* 1961 Sep;84:359-71.
200. Morita Y, Muro Y, Sugiura K, et al.. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 26(4): 542–547.
201. Payet J, Goulvestre C, Bialé L, et al.. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in rheumatoid and nonrheumatoid rheumatic disorders: experience with 1162 patients. *J Rheumatol* 2014; 41(12): 2395–2402.
202. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2005 Aug;35(1):35-42.
203. Avouac J, Walker U, Tyndall A, Kahan A, Matucci-Cerinic M, Allanore Y, EUSTAR ve Miniati I, Muller A, Iannone F, Distler O, et al. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *J Rheumatol.* 2010 Jul;37(7):1488-501.
204. Steen VD, Medsger TA Jr. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1997 Jun;40(6):1146-51.
205. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K. Clinical and laboratory features of scleroderma patients developing skeletal myopathy. *Clin Rheumatol.* 2005 Apr;24(2):99-102.
206. Tager RE, Tikly M. Clinical and laboratory manifestations of systemic sclerosis (scleroderma) in Black South Africans. *Rheumatology (Oxford).* 1999 May;38(5):397-400.
207. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* 2013 Dec;43(3):335-47.

208. Paik JJ, Mammen AL, Wigley FM, Shah AA, Hummers LK, Polydefkis M. Symptomatic and Electrodiagnostic Features of Peripheral Neuropathy in Scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Aug;68(8):1150-7.
209. Machet L, Vaillant L, Machet MC, Esteve E, Muller C, Khallouf R, Lorette G. Carpal tunnel syndrome and systemic sclerosis. *Dermatology*. 1992;185(2):101-3.
210. Gao R, Qing P, Sun X, Zeng X, Hu X, Zhang S, Yang Y, Qin L. Prevalence of Sexual Dysfunction in People With Systemic Sclerosis and the Associated Risk Factors: A Systematic Review. *Sex Med*. 2021 Aug;9(4):100392.
211. Foocharoen C, Tyndall A, Hachulla E, Rosato E, et al. Erectile dysfunction is frequent in systemic sclerosis and associated with severe disease: a study of the EULAR Scleroderma Trial and Research group. *Arthritis Res Ther*. 2012 Feb 20;14(1):R37.
212. Keck AD, Foocharoen C, Rosato E, Smith V, Allanore Y, Distler O, et al. Nailfold capillary abnormalities in erectile dysfunction of systemic sclerosis: a EUSTAR group analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr;53(4):639-43.
213. Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, Lunt M, Hesselstrand R, Mouthon L, Silman A, Brown E, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis*. 2017 Jul;76(7):1207-1218.
214. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, Distler O, et al; EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Aug;76(8):1327-1339.
215. Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, Roth MD, Khanna D, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jul;69(7):1451-1460.
216. Rademaker M, Cooke ED, Almond NE, Beacham JA, Smith RE, Mant TG, Kirby JD. Comparison of intravenous infusions of iloprost and oral nifedipine in treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis: a double blind randomised study. *BMJ*. 1989 Mar 4;298(6673):561-4.
217. Scorza R, Caronni M, Mascagni B, Berruti V, Bazzi S, Micallef E, et al. Effects of long-term cyclic iloprost therapy in systemic sclerosis with Raynaud's phenomenon. A randomized, controlled study. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 Sep-Oct;19(5):503-8.

218. Winston EL, Pariser KM, Miller KB, Salem DN, Creager MA. Nifedipine as a therapeutic modality for Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum.* 1983 Oct;26(10):1177-80.
219. Ingegnoli F, Schioppo T, Allanore Y, Caporali R, Colaci M, et al. Practical suggestions on intravenous iloprost in Raynaud's phenomenon and digital ulcer secondary to systemic sclerosis: Systematic literature review and expert consensus. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Feb;48(4):686-693.
220. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Böhm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation.* 2005 Nov 8;112(19):2980-5.
221. Levien TL. Advances in the treatment of Raynaud's phenomenon. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 Mar 24;6:167-77.
222. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, Roberts C, Desai S, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006 Dec;54(12):3962-70.
223. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, Goldin J, Arriola E, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Nov 15;176(10):1026-34.
224. Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, Furst DE, Tashkin DP, Goldin JG, et al; Scleroderma Lung Study Research Group. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2011 Sep;63(9):2797-808.
225. Lynch JP 3rd, McCune WJ. Immunosuppressive and cytotoxic pharmacotherapy for pulmonary disorders. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Feb;155(2):395-420.
226. Raghu G, Montesi SB, Silver RM, Hossain T, Macrea M, Herman D, Barnes H, et al. Treatment of Systemic Sclerosis-associated Interstitial Lung Disease: Evidence-based Recommendations. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023 Sep 29.

227. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, Allanore Y, et al; focuSSced investigators. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Oct;8(10):963-974.
228. Roofeh D, Lescoat A, Khanna D. Treatment for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2021 May 1;33(3):240-248.
229. Pradère P, Tudorache I, Magnusson J, Savale L, Brugiére O, et al. Working Group on Heart/Lung Transplantation in Systemic Sclerosis. Lung transplantation for scleroderma lung disease: An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant*. 2018 Jul;37(7):903-911.
230. Bernstein EJ, Peterson ER, Sell JL, D'Ovidio F, Arcasoy SM, Bathon JM, Lederer DJ. Survival of adults with systemic sclerosis following lung transplantation: a nationwide cohort study. *Arthritis Rheumatol*. 2015 May;67(5):1314-22.
231. Ghofrani HA, Distler O, Gerhardt F, Gorenflo M, Grünig E, Haefeli WE, et al. Treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol*. 2011 Dec;154 Suppl 1:S20-33.
232. Kim H, Lefebvre F, Hoa S, Hudson M. Mortality and morbidity in scleroderma renal crisis: A systematic literature review. *J Scleroderma Relat Disord*. 2021 Feb;6(1):21-36.
233. Hudson M, Ghossein C, Steen V. Scleroderma renal crisis. *Presse Med*. 2021 Apr;50(1):104063.
234. Duruöz MT, Poiraudeau S, Fermanian J, Menkes CJ, Amor B, Dougados M, Revel M. Development and validation of a rheumatoid hand functional disability scale that assesses functional handicap. *J Rheumatol*. 1996 Jul;23(7):1167-72.
235. Poole JL, Gallegos M, O'Linc S. Reliability and validity of the Arthritis Hand Function Test in adults with systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Care Res*. 2000 Apr;13(2):69-73.
236. Sandqvist G, Eklund M. Hand Mobility in Scleroderma (HAMIS) test: the reliability of a novel hand function test. *Arthritis Care Res*. 2000 Dec;13(6):369-74.
237. Del Rosso A, Maddali-Bongi S, Sigismondi F, Miniati I, et al. The Italian version of the Hand Mobility in Scleroderma (HAMIS) test: evidence for its validity and reliability. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 62):S42-7. Epub 2010 Nov 3.

238. Sandqvist G, Hesselstrand R, Eberhardt K. A longitudinal follow-up of hand involvement and activities of daily living in early systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2009;18:1–7.
239. Sandqvist G, Nilsson JÅ, Wuttge DM, Hesselstrand R. Development of a modified hand mobility in scleroderma (HAMIS) test and its potential as an outcome measure in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2186-92.
240. Haidar SG, Kumar D, Bassi RS, Deshmukh SC. Average versus maximum grip strength: which is more consistent? *J Hand Surg Br*. 2004 Feb;29(1):82-4.
241. Halpern CA, Fernandez JE. The effect of wrist and arm postures on peak pinch strength. *J Hum Ergol (Tokyo)*. 1996 Dec;25(2):115-30.
242. Küçükdeveci AA, Sahin H, Ataman S, Griffiths B, Tennant A. Issues in cross-cultural validity: example from the adaptation, reliability, and validity testing of a Turkish version of the Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb 15;51(1):14-9.
243. Çelik D, Çoban Ö. Short Form Health Survey version-2.0 Turkish (SF-36v2) is an efficient outcome parameter in musculoskeletal research. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2016 Oct;50(5):558-561.
244. Bairwa D, Kavadichanda CG, Adarsh MB, Gopal A, Negi VS. Cultural adaptation, translation and validation of Cochin Hand Function Scale and evaluation of hand dysfunction in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 2021 May;40(5):1913-1922.
245. Başakci Çalik B, Gür Kabul E, Taşçi M, Erel S, Şimşek İE, et al. Reliability and Validity of the Turkish Version of the ABILHAND Questionnaire in Rheumatoid Arthritis Individuals, Based on Rasch Analysis. *Arch Rheumatol*. 2019 Apr 26;34(4):395-405.
246. Durez P, Fraselle V, Houssiau F, Thonnard JL, Nielens H, Penta M. Validation of the ABILHAND questionnaire as a measure of manual ability in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007 Aug;66(8):1098-105.
247. Penta M, Tesio L, Arnould C, Zancan A, Thonnard JL. The ABILHAND questionnaire as a measure of manual ability in chronic stroke patients: Rasch-based validation and relationship to upper limb impairment. *Stroke*. 2001 Jul;32(7):1627-34.
248. Del Rosso A, Maddali-Bongi S, Sigismondi F, Miniati I, Bandinelli F, Matucci-Cerinic M. The Italian version of the Hand Mobility in Scleroderma (HAMIS) test:

evidence for its validity and reliability. *Clin Exp Rheumatol*. 2010 Sep-Oct;28(5 Suppl 62):S42-7.

249. Sandqvist G, Nilsson JÅ, Wuttge DM, Hesselstrand R. Development of a modified hand mobility in scleroderma (HAMIS) test and its potential as an outcome measure in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2014 Nov;41(11):2186-92.

