

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA ODYOLOJİK**  
**TUTULUM**

**DR. Kübra TURAN**

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

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. T. Murat TURGAY**

**Ankara**  
**2019**



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**  
**ANKARA ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**SİSTEMİK SKLEROZLU HASTALARDA ODYOLOJİK**  
**TUTULUM**

**DR. Kübra TURAN**

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

**TEZ DANIŞMANI**  
**Prof. Dr. T. Murat TURGAY**

**Ankara**  
**2019**

# ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

## TEZ SINAVI TUTANAĞI

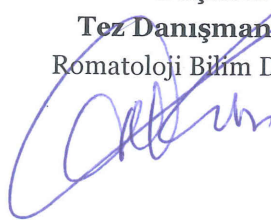
| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN |                          |                                    |
|--------------------------|--------------------------|------------------------------------|
| Adı, Soyadı              | : Dr.Kübra TURAN         | Sınav tarihi:<br><br>07 /02 / 2019 |
| Anabilim/Bilim Dalı      | : İç Hastalıkları A.B.D. |                                    |
| Tez Danışmanı            | : Prof.Dr. Murat TURGAY  |                                    |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER                                    |                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tezin Başlığı: Sistemik Sklerozlu Hastalarda Odyolojik Tutulum |                                                                                                                                                                             |
| Tezin Niteliği:                                                | <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <span style="margin-left: 100px;"><input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi</span>                           |
| Kaçınıcı tez sınavı olduğu:                                    | <input type="checkbox"/> 1 <span style="margin-left: 20px;"><input checked="" type="checkbox"/> 2</span> <span style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> 3</span> |

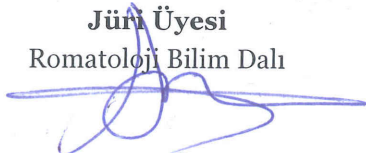
| III. KARAR                                                                                                                                                                                |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak                                                                                                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne<br><input type="checkbox"/> Reddine<br><input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine                     |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <span style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Oy çokluğu</span> <span style="margin-left: 20px;">ile karar verilmiştir.</span> |  |

| IV. AÇIKLAMALAR                                                                                 |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız |  |
|                                                                                                 |  |

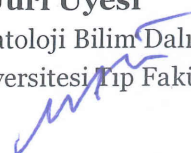
**Prof.Dr. Murat TURGAY**  
 Jüri Başkanı  
 Tez Danışmanı  
 Romatoloji Bilim Dalı



**Prof.Dr.Aşkın ATEŞ**  
 Jüri Üyesi  
 Romatoloji Bilim Dalı



**Prof.Dr.Mehmet Akif ÖZTÜRK**  
 Jüri Üyesi  
 Romatoloji Bilim Dalı  
 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi



## ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitim sürecimde ve bu çalışma sürecinde her zaman desteğini hissettiğim danışman hocam Prof. Dr. Tahsin Murat Turgay'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmamızda önemli katkıları olan ve bu süreçte her daim desteğini hissettiğim Doç. Dr. Suna Yılmaz ve Murat Arslan'a, çalışma boyunca desteğini esirgemeyen başta Uzm. Dr. Enes Yayla ve Uzm. Dr. İlyas Ercan Okatan olmak üzere romatoloji bilim dalının tüm uzmanlarına teşekkür ederim.

Bu süreçte desteğini benden esirgemeyen, asistanlığımızı bir arada geçirdiğimiz değerli arkadaşlarıma sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde yanımda olan anneme, babama canım kardeşime ve hayatımı paylaştığım her daim yanımda olan sevgili eşim Fırat'a ve yaşam enerjimiz bir tanecik kedimiz İrmik'e sonsuz sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

|                                                     |      |
|-----------------------------------------------------|------|
| KABUL VE ONAY .....                                 | i    |
| ÖNSÖZ.....                                          | ii   |
| İÇİNDEKİLER .....                                   | iii  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ .....                | v    |
| TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ .....                   | viii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                              | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER.....                              | 3    |
| 2.1. Sistemik Skleroz .....                         | 3    |
| 2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji .....                 | 3    |
| 2.1.2. Sınıflandırma.....                           | 3    |
| 2.1.2.1. Lokalize skleroderma .....                 | 4    |
| 2.1.2.2. Sistemik Skleroderma .....                 | 4    |
| 2.1.3. Etiyoloji.....                               | 5    |
| 2.1.3.1. Genetik .....                              | 5    |
| 2.1.3.2. Enfeksiyöz Nedenler .....                  | 6    |
| 2.1.3.3. Çevresel ve Mesleki Faktörler .....        | 7    |
| 2.1.3.4. İlaçlar.....                               | 7    |
| 2.1.3.5. Mikrokimerizm .....                        | 8    |
| 2.1.4. Tanı Kriterleri.....                         | 8    |
| 2.1.5. Patogenez .....                              | 10   |
| 2.1.5.1. Vasküler ve Endotelyal Değişiklikler ..... | 11   |
| 2.1.5.2. İmmun Disregülasyon .....                  | 12   |
| 2.1.5.3. Fibrozis.....                              | 13   |
| 2.1.6. Klinik Bulgular .....                        | 13   |
| 2.1.6.1. Cilt Tutulumu .....                        | 13   |
| 2.1.6.2. Raynaud fenomeni .....                     | 14   |
| 2.1.6.3. Renal Bulgular .....                       | 15   |
| 2.1.6.4. Kardiyak tutulum .....                     | 16   |
| 2.1.6.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....      | 17   |
| 2.1.6.6. Akciğer Tutulumu .....                     | 18   |
| 2.1.6.7. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu.....          | 19   |

|                                                        |           |
|--------------------------------------------------------|-----------|
| 2.1.6.8. Skleroderma ve Kanser .....                   | 20        |
| 2.1.7. Labaratuar Bulguları .....                      | 20        |
| 2.1.8. İşitme Fizyolojisi ve Odyolojik Tetkikler ..... | 21        |
| 2.1.8.1. Saf ses odyometri .....                       | 22        |
| 2.1.8.2. Konuşma odyometrisi .....                     | 22        |
| 2.1.8.3. Timpanometri.....                             | 23        |
| 2.1.8.4. Otoakustik emisyon.....                       | 23        |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                         | <b>24</b> |
| 3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Hasta Seçimi .....    | 24        |
| 3.2. Kullanılan Yöntem ve Teknikler .....              | 24        |
| 3.3.1. İstatistiksel Analiz.....                       | 27        |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                | <b>28</b> |
| <b>5. TARTIŞMA .....</b>                               | <b>44</b> |
| <b>6. SONUÇLAR .....</b>                               | <b>49</b> |
| <b>ÖZET.....</b>                                       | <b>51</b> |
| <b>SUMMARY .....</b>                                   | <b>53</b> |
| <b>KAYNAKÇA .....</b>                                  | <b>55</b> |

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

|                    |                                           |
|--------------------|-------------------------------------------|
| <b>ACE</b>         | : Anjiotensin dönüştürücü enzim           |
| <b>ACR</b>         | : Amerikan Romatoloji Birliği             |
| <b>ANA</b>         | : Anti nükleer antikor                    |
| <b>ASA</b>         | : Anti sentromer antikor                  |
| <b>Anti Scl 70</b> | : Anti topoizomeras I                     |
| <b>BT</b>          | : Bilgisayarlı tomografi                  |
| <b>CMV</b>         | : Sitomegalovirus                         |
| <b>CXCR4</b>       | : Kemokin reseptör tip 4                  |
| <b>DaPa</b>        | : Dekapaskal                              |
| <b>dB</b>          | : Desibel                                 |
| <b>DkSSc</b>       | : Diffüz kutanöz sistemik skleroz         |
| <b>DLCO</b>        | : Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi      |
| <b>DNA</b>         | : Deoksiribo nükleik asit                 |
| <b>DPOAE</b>       | : Distorsiyon Ürünü Otoakustik Emisyon    |
| <b>EBV</b>         | : Epstein Barr virüs                      |
| <b>ET</b>          | : Endotelin-1                             |
| <b>EULAR</b>       | : Avrupa Romatizma Birliği                |
| <b>EUSTAR</b>      | : Avrupa skleroderma çalışma ve araştırma |
| <b>ESM</b>         | : Ekstra selüler matriks                  |
| <b>E-selektin</b>  | : Endotelyal lökosit adezyon molekülü-1   |
| <b>FEV 1</b>       | : 1.saniye zorlu ekspratuvar volüm        |
| <b>FVC</b>         | : Zorlu vital kapasite                    |
| <b>GAVE</b>        | : Gastrik antral vasküler ektazi          |
| <b>GÖRH</b>        | : Gastro özefagial reflü hastalığı        |
| <b>GİS</b>         | : Gastrointestinal sistem                 |
| <b>GPA</b>         | : Granülamatöz polianjit                  |

|              |                                                       |
|--------------|-------------------------------------------------------|
| <b>GWAS</b>  | : Genome-wide association studies                     |
| <b>HLA</b>   | : İnsan lökosit antijen                               |
| <b>HSP60</b> | : Isı şok proteini                                    |
| <b>HRCT</b>  | : Yüksek çözünürlüklü ince kesit bilgisayar tomografi |
| <b>Hz</b>    | : Hertz                                               |
| <b>IL</b>    | : İnterlökin                                          |
| <b>İAH</b>   | : İnterstisyel akciğer hastalığı                      |
| <b>KKY</b>   | : Konjestif kalp yetmezliği                           |
| <b>LDH</b>   | : Laktat dehidrogenaz                                 |
| <b>MIP</b>   | : Makrofaj inflamatuvar protein                       |
| <b>MCP</b>   | : Monosit kemoatraktan protein                        |
| <b>MHC</b>   | : Major histokompatibilite kompleks                   |
| <b>MKF</b>   | : Metakarpofalangeal                                  |
| <b>MMP</b>   | : Matriks metalloproteinaz                            |
| <b>MRSS</b>  | : Modifiye Rodnan cilt skoru                          |
| <b>MRG</b>   | : Magnetik rezonans görüntüleme                       |
| <b>NO</b>    | : Nitrik Oksit                                        |
| <b>OAE</b>   | : Otoakustik emisyon                                  |
| <b>PAB</b>   | : Pulmoner arter basıncı                              |
| <b>PAH</b>   | : Pulmoner arteriyel hipertansiyon                    |
| <b>PAN</b>   | : Poliarteritis nodosa                                |
| <b>PDGF</b>  | : Trombosit kökenli büyüme faktörü                    |
| <b>RA</b>    | : Romatoid artrit                                     |
| <b>SFT</b>   | : Solunum fonksiyon testi                             |
| <b>SDBY</b>  | : Son dönem böbrek yetmezliği                         |
| <b>SNP</b>   | : Tek nükleotid polimorfizmi                          |
| <b>SRT</b>   | : Konuşma alma eşiği                                  |

|                               |                                       |
|-------------------------------|---------------------------------------|
| <b>SD</b>                     | : Konuşmayı ayırdetme oranı           |
| <b>SkSSc</b>                  | : Limitli kutanöz sistemik skleroz    |
| <b>SLE</b>                    | : Sistemik lupus eritamatozus         |
| <b>SOAE</b>                   | : Spontan otoakustik emisyon          |
| <b>SSc</b>                    | : Sistemik skleroz                    |
| <b>SSO</b>                    | : Saf ses ortalaması                  |
| <b>SPL</b>                    | : Ses basınç seviyesi                 |
| <b>SRK</b>                    | : Skleroderma renal kriz              |
| <b>TEOAE</b>                  | : Geçici uyarılmış otoakustik emisyon |
| <b>Th-2</b>                   | : Yardımcı T hücresi-2                |
| <b>TGF-<math>\beta</math></b> | : Dönüştürücü büyüme faktörü beta     |
| <b>TNF-a</b>                  | : Tümör nekroz faktör alfa            |
| <b>ICAM-1</b>                 | : Hücreler arası adezyon molekülü-1   |
| <b>VCAM-1</b>                 | : Vasküler adezyon molekülü-1         |

## TABLolar VE ŞEKİLLER DİZİNİ

|                                                                                                                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri<br>(Kaynak 59'dan uyarlanmıştır) .....                                                                             | 10 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Çalışma Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....                                                                                                  | 28 |
| <b>Tablo 4.2.</b> SSc Tanılı Hastaların Bazı Klinik Özellikleri.....                                                                                                                     | 29 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Sınırlı kutanöz SSc Hastaları İle Diffüz Kutanöz SSc Hastaları<br>Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....                                                 | 30 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Sınırlı Kutanöz SSc Hastaları İle Diffüz Kutanöz SSc Hastaları<br>Arasında Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı.....                                                      | 31 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Sınırlı Kutanöz SSc Hastaları İle Diffüz Kutanöz SSc Hastaları<br>Arasında ANA Pozitifliğinin, Boyanma Morfolojilerinin ve Alt<br>Tiplerinin Dağılımı.....             | 33 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Çalışma Grupları Arasında İşitme Semptomu ve Bulgularının<br>Dağılımı.....                                                                                             | 34 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Çalışma Grupları Arasında Farklı Frekanslardaki Sağ ve Sol<br>Kulak Hava Yolu İşitme Eşik Değerlerinin Dağılımı .....                                                  | 35 |
| <b>Tablo 4.8.</b> Çalışma Grupları Arasında Farklı Frekanslardaki Sağ ve Sol Kulak<br>TEOAE Ölçümlerinin Dağılımı .....                                                                  | 36 |
| <b>Tablo 4.9.</b> Sınırlı Kutanöz SSc Hastaları İle Diffüz Kutanöz SSc Hastaları<br>Arasında Farklı Frekanslardaki Sağ ve Sol Kulak Hava Yolu<br>İşitme Eşik Değerlerinin Dağılımı ..... | 37 |
| <b>Tablo 4.10.</b> Sınırlı Kutanöz SSc Hastaları İle Diffüz Kutanöz SSc Hastaları<br>Arasında İşitme Semptomu ve Bulgularının Dağılımı .....                                             | 38 |
| <b>Tablo 4.11.</b> Sensorinöral İşitme Kaybı Olan ve Olmayan SSc Tanılı Hastalar<br>Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı.....                                                 | 39 |
| <b>Tablo 4.12.</b> Sensorinöral İşitme Kaybı olan ve Olmayan SSc Tanılı Hastalar<br>Arasında Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı.....                                                      | 40 |
| <b>Tablo 4.13.</b> SSc Tanılı Hastaların Sağ ve Sol Kulak Saf Ses Ortalaması İle<br>Hastalık Süresi, DLCO değeri, MRSS, Valentini İndeksi ve<br>Medsger Skorları Arasındaki İlişki ..... | 41 |
| <b>Şekil 3.1.</b> Jerger (1970) Sınıflamasına göre timpanogram tipleri (Kaynak 174'ten<br>alınmıştır).....                                                                               | 27 |
| <b>Şekil 4.1.</b> SSc Tanılı Hastaların Sağ Kulak Saf Ses Ortalaması İle Hastalık<br>Süresi, DLCO değeri, MRSS, Valentini İndeksi ve Medsger<br>Skorları Arasındaki İlişki.....          | 42 |
| <b>Şekil 4.2.</b> SSc Tanılı Hastaların Sol Kulak Saf Ses Ortalaması İle Hastalık<br>Süresi, DLCO Değeri, MRSS, Valentini İndeksi ve Medsger Skorları<br>Arasındaki İlişki .....         | 43 |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sistemik Skleroz (SSc) nedeni tam olarak bilinmeyen deri ve iç organların tutulumunun olduğu otoimmünite, fibrozis ve vaskülopati ile seyreden kronik progresif bir bağ doku hastalığıdır. SSc hemen her organı tutabilmekle beraber başlıca bağ doku birikimi ve fibroze bağlı ciltte kalınlaşma (skleroderma), akciğer, gastrointestinal sistem (GİS), böbrek ve kalp gibi organların tutulumuyla ortaya çıkan klinik bulgular ile kendini göstermektedir. SSc, diğer bağ doku hastalıklarına göre daha yüksek mortalite oranına sahiptir (1). Özellikle iç organ tutulumunun fazla olması artmış mortalite ile ilişkilidir (2).

SSc’de orta ve iç kulak tutulumu ile ilgili daha önce yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur, çalışmalarda SSc tanılı hastalarda işitme bozukluğunun sık olduğu gözlenmiştir. Diffüz kutanöz sistemik sklerozlu (dkSSc) hastalar, sınırlı kutanöz sistemik sklerozlu (skSSc) hastalar ve iki grubun ortak dahil edildiği çalışmalara bakıldığında SSc’de kontrol grubuna göre işitme kaybı daha yüksek prevalanslı saptanmıştır (3-7). İç kulak tutulumunun romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), granülamatöz polianjitis (GPA) ve sjögren sendromu gibi birçok bağ doku hastalığında görülebildiği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalarda bağ doku hastalıklarında odyolojik tutulumun olduğu gösterilmiş, hastalarda subjektif ve objektif işitme kayıpları kontrol gruplarına göre anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır (8-13). Vaskülitik ve otoimmün mekanizmalar bu hastalıklarda görülen odyolojik tutulumun major sebebi olarak görülmektedir (14). Bu hastalarda görülen işitme kaybı sensorinöral tiptedir, nadiren mikst tipte işitme kaybı da görülmektedir. SkSSc tanılı hastalarda yapılan bir çalışmada sensorinöral işitme kaybına ek olarak %20 hastada anormal timpanometri bulguları ile seyreden orta kulak disfonksiyonu bulguları saptanmıştır (4). Yapılan çalışmalarda SSc’de %20-77 arası objektif işitme kaybı saptanmıştır (6). Mekanizma net olarak bilinmemekle birlikte vaskülopatiye bağlı fokal strial atrofi veya korti organındaki tüy hücrelerinin fonksiyon bozukluğu ya da her iki duruma bağlı olarak SSc’de işitme kaybının olduğu düşünülmektedir (14).

Bu çalışmanın amacı, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Kliniğine başvuran SSc hastalarında odyolojik tutulumun sıklığını saptamak, klinik ile ilişkisini araştırmak ve elde edilen verileri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmaktır.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Sistemik Skleroz**

#### **2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji**

Sistemik skleroz (Skleroderma, SSc); başta deri olmak üzere çeşitli organların fibrozisi ve vaskülopati ile seyreden nadir görülen bir otoimmün bağ doku hastalığıdır (15). Skleroderma, Yunancada, skleras (sert) ve derma (deri) sözcüklerinden köken almıştır. Sistemik skleroz ile ilgili olabilecek ilk bilgiler, Hipokrat ve Gallen'e kadar uzanmakla beraber, ilk kez 1753 yılında Carlo Curzio tarafından cildinde sertleşme ve gerilmeden yakınan 17 yaşında bir kişide tariflenmiştir. 1800 yıllarında hastalığın terminolojisinde değişik isimler kullanılmıştır. "Sclerodermie" kelimesini ise, ilk kez 1847 yılında Gintrac kullanmış, Osler ve Matsui tarafından da hastalığın sistemik özellikleri vurgulanmıştır. Winterbauer, 1964 yılında, daha sonraları CREST Sendromu olarak isimlendirilecek olan sınırlı kutanöz formu tanımlamıştır (16).

SSc dünyanın her yerinde görülebilen bir hastalık olmasına rağmen insidansı ve prevalansı farklılıklar göstermektedir. SSc insidansı 1.000.000'da 20 vaka ve prevalansı 1.000.000'da yaklaşık 240 vakadır (17). Yaş cinsiyet ve etnik köken hastalığa yatkınlığı etkiler, siyah ırk yüksek insidans oranına sahiptir. Kadın/erkek görülme oranı 4.6/1'dir. 30-50 yaş arası kadınlarda sık görülmekle birlikte 65-74 yaş arası da görülme sıklığı belirgin artmıştır (18).

#### **2.1.2. Sınıflandırma**

SSc lokalize skleroderma ve jeneralize skleroderma olmak üzere iki alt gruba ayrılır. SSc olarak adlandırılan skleroderma jeneralize sklerodermadır. Her ikisinde de cilt kalınlaşması ve sertleşmesi vardır. Visseral organ tutulumunun olup olmamasına göre ayırım yapılır (16). SSc dışında ciltte skleroz artışı bazı metabolik hastalıklar, otoimmün hastalıklar, diabetes mellitus ve hipotiroidizm gibi endokrin hastalıklarda da görülmektedir.

#### 2.1.2.1. Lokalize skleroderma

Lokalize skleroderma terimi, yalnızca kozmetik öneme sahip yüzeysel morfea plaklarından lineer skleroderma ve eozinofilik fasiit gibi ciddi morbiditeye yol açan derin lezyonlara dek değişen geniş bir spektrumu kapsar. Lokalize morfea, jeneralize morfea ve lineer skleroderma alt gruplarına ayrılır. Lineer skleroderma genellikle vücudun tek tarafında ve dermatomal bir dağılım gösteren lezyonlar oluşturur (19). Yüz ve saçlı deriyi etkileyen, kas, kemik ve nadiren beyin dokusunda atrofiye neden olan lineer skleroderma “*Coup de Sabre*” (kılıç darbesi lezyonu) olarak adlandırılır (20). Lokalize morfea, bir veya daha fazla sınırlı izole sklerotik cilt plaklarının varlığına işaret eder. Plak morfea izole sirküler kalın bir cilt bölgesidir. Çok sayıda olursa jeneralize morfea olarak adlandırılır. SSc'nin aksine, jeneralize morfea tipik olarak elleri ve yüzü tutmaz. Majör vasküler semptomlar veya visseral tutulum yoktur. Lokalize sklerodermada SSc ve diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olan otoantikör pozitifliği görülebilir ancak bu antikorlar sistemik tutulum için risk oluşturmaz (21).

#### 2.1.2.2. Sistemik Skleroderma

SSc cilt tutulum paterni, klinik ve laboratuvar bulgularının farklılıklarına göre dkSSc ve skSSc olarak iki tipe ayrılmaktadır. DkSSc’de tutulum ekstremitelerin distalinden başlar, proksimale doğru üst ekstremiteler ve gövdeye ilerler. DkSSc’de interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve renal hastalık riski artmıştır (22). SkSSc’de cilt tutulumu parmak, distal ekstremiteler ve yüzde olurken gövde korunmuştur. CREST sendromu; kalsinozis kutis, raynaud fenomeni, özofagiyal disfonksiyon, sklerodaktili, telenjektazi ile karakterize bir skSSc formudur. SkSSc’de visseral organ tutulumu sinsi progresyon gösterme eğilimindedir. Dijital ülser, pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH), primer biliyer siroz, hipotiroidizm geç komplikasyonlardandır. %5 hasta grubunda, raynaud fenomeni ve SSc'nin karakteristik klinik ve laboratuvar özellikleri, saptanabilir cilt kalınlaşmasının yokluğunda meydana gelir. Bu sendrom sine skleroderma olarak adlandırılmıştır

(23). Anti-sentromer antikor (ASA) pozitifliği sıklıkla skSSc'de gözlenirken; anti topoizomeraz (anti-Scl 70), anti-RNA polimeraz I-III ve anti-fibrilinin antikor pozitifliği genellikle dkSSc'de gözlenmektedir (24).

### 2.1.3. Etiyoloji

SSc'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik faktörler başta olmak üzere, enfeksiyöz ajanlar, çevresel faktörler (diyet, yaşam stili, intestinal mikrobiyotaya, kimyasal maruziyet) kullanılan ilaçlar ve mikrokimerizmin etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir.

#### 2.1.3.1. Genetik

SSc poligenik bir hastalıktır. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi SSc'de de genetik faktörler hastalığa yatkınlığı artırmaktadır. Monozigot ikizler arasında SSc görülme oranı %4,7 olarak bildirilirken antinükleer antikor (ANA) pozitifliği monozigot ve heterozigot ikizlerde sırasıyla %90 ve %40 olarak bildirilmiştir (25). Birinci derece akrabalar arasında SSc görülme riski artmıştır (26). Son 10 yılda yapılan aday gen ve genom boyu ilişkilendirme analizlerinde (*genome-wide association studies*-GWAS) hastalığa yatkınlık genleri (tek nükleotid polimorfizmi-SNP) ile ilgili gelişmeler kaydedilmiştir. Bu çalışmalarla birlikte pek çok SNP analizi yapılmıştır. Genom boyu ilişkilendirme çalışmalarıyla majör histokompatibilite kompleks (MHC) II gen bölgesi SSc'de en önemli gen bölgesi olarak düşünülmektedir (27, 28). HLA-DRB1\*01,HLA-DRB1\*11, HLA-A\*30, ve HLA-A\*32 SSc yatkınlığını artırırken HLA-DRB1\*07, HLA-B\*57 ve HLA-Cw\*14'ün SSc açısından koruyucu olduğu öne sürülmüştür (29). HLA allellerinden DRB1\*0802 ve DQA1\*0501 artmış mortalite ile ilişkilidir (30).

Avrupalı SSc hastalarında yapılan bir GWAS çalışmasında HLA-DQB1 lokusu ile ASA, HLA-DPA1/B1 lokusu ile anti Scl70 ilişkili saptanmıştır (31). HLA-B\*62 ve HLA-Cw\*0602 İAH ile, HLA-B\*13 ve HLA-B\*65 PAH ile ilişkili bulunmuştur (29). Dönüştürücü büyüme faktörü beta (TGF- $\beta$ ), monosit kemoatraktan protein 1 (MCP-1), interlökin (IL) 1 $\alpha$ , tümör nekroz faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), ekstrasellüler matriks

proteinleri (fibronektin, fibrillin vb.), nitrik oksit (NO), endotelin-1 (ET-1) ve anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) genlerindeki bazı polimorfizmler SSc'ye yatkınlık ile ilişkilendirilmiştir (32).

### **2.1.3.2. Enfeksiyöz Nedenler**

Hastalığın ortaya çıkması sadece genetik faktörlerle açıklanamamaktadır. Bu nedenle enfeksiyöz ajanların özellikle virüslerin genetik olarak yatkın kişilerde hastalığı tetikleyebileceği düşünülmektedir. Enfeksiyöz ajanların mikrokimerizm, süperantijen, endotel hücre hasarı ve moleküler benzerlik yoluyla hastalığı tetiklediği düşünülmektedir (33). Bu enfeksiyöz ajanların başlıcaları; sitomegalovirüs (CMV), ebstein-barr virüs (EBV), Parvovirus B19, retrovirus ve helikobakter pylori enfeksiyonudur. CMV endotelial hücreleri enfekte ederek vasküler ve immün hasara neden olur (34). Fibrojenik sitokinlerin (TGF-beta gibi) ekspresyonunu indükler ve immün disregülasyona katkıda bulunarak selektif epitoplara (sentromer, Scl-70 gibi) karşı otoimmünite gelişimine neden olabilir (35). Ek olarak SSc ilişkili oto antikorların CMV UL94 proteini ile çapraz reaksiyona girdiği ve bunun sonucunda bu antikorların endotelial hücre apoptozunu indükleyebildiği (36) ve fibroblastları aktive edebildiği gösterilmiştir (37). SSc'li bireylerin akciğerlerinde EBV DNA saptanmıştır (38). SSc hastalarında helikobakter pylori enfeksiyonu da sık gözükmemektedir (39). H.pylorinin dış membran ekstraselüler komponentlerin ve ısı şok proteinin (hsp60), otoimmün hastalıkların tetiklenmesinde etken olduğu düşünülmektedir (40). Parvovirus B19'un poliarteritis nodoza (PAN), GPA ve dermatomyozit gibi birçok romatizmal hastalığın etiyolojisinde rol oynadığı düşünülmektedir (41-44). Sağlıklı popülasyonda parvovirus viremi %0.6'nın altında bildirilirken SSc hastalarında parvovirüs viremi %4 olarak bildirilmiştir (45). Enfeksiyöz ajanlar ve SSc arasında bir ilişki olduğunu gösteren birçok çalışma mevcut olsa da direkt ve net bir ilişki mekanizması henüz gösterilmemiştir.

### 2.1.3.3. Çevresel ve Mesleki Faktörler

Bazı organik kimyasallar ve peptisidlerle temas sonrası SSc gelişebildiği ile ilgili yayınlar mevcuttur (46). Ancak daha sık olarak kimyasal maruziyeti sonrası skleroderma benzeri sendrom görülmektedir. Örneğin; mesleksi vinil klorid maruziyeti olan hastalarda raynaud fenomeni, telenjektazi ve tırnak dibinde kapiller değişiklikler gözlenirken karakteristik cilt değişiklikleri görülmemiştir (47). Skleroderma benzeri sendroma başka bir örnek olarak L-triptofan kullanımı verilebilir. 1980'li yıllarda L-triptofan kullanımı, toksik epidemik SSc benzeri hastalık olan eozinofili-miyalji sendromuna neden olmuştur. L-triptofanı nutrisyonel destek amacı ile alan kişilerde myalji, eozinofili, fasiitis ve ciltte kalınlaşma gözlemlenmiştir. Ancak bu kişilerde raynaud fenomeni, SSc spesifik oto antikorlar ve organ tutulumu görülmemiştir (48).

SSc ile ilişkisi ilk saptanan madde silikadır, 1914 yılında taş ustalarında SSc prevalansının yüksek olması nedeni ile yapılan çalışmalarda, silika tozu ile SSc arasında bağlantı olduğu saptanmıştır (49). Takip eden yıllarda silika tozu maruziyeti sonrası SSc gelişen vakalar bildirilmiştir (50). 2010 yılında yayınlanmış, 16 gözlemsel çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, silika maruziyetinin SSc gelişimi için risk faktörü olduğu ve özellikle erkeklerde bu riskin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (51). Triklerotan, triloretin, tolüen, ksilen gibi petrol bazlı ürünlere maruziyette de SSc gelişimi riskinin artırdığı gösterilmiştir (52).

### 2.1.3.4. İlaçlar

Bazı ilaçların SSc benzeri hastalıklar ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Bunlar içerisinde en iyi bilineni hayvan çalışmalarında ciltte ve akciğerde fibrozise neden olduğu gösterilen bleomisindir (53). Bleomisin'in etkilerinin araştırıldığı in vitro bir çalışmada, fibroblast aktivasyonuna ve kromozomal kırıklara neden olduğu belirtilmiştir (53).

Radyoterapi, SSc'yi tetikleyebilir, fibrozisin artmasına neden olabilir. Bu durum eş zamanlı malignite ve SSc tanısı olanlarda önem arz etmektedir (54). SSc benzeri hastalıklara neden olabileceği düşünülen ve vakaları raporlanan ilaçlar paklitaksel, kokain, dosetaksel ve pentozasindir (55).

### 2.1.3.5. Mikrokimerizm

Kimerizm, bir organizmada birden fazla zigottan köken alan hücrenin birlikte bulunmasıdır. Mikrokimerizm ise bir bireye ait az miktarda hücrenin ya da DNA'nın başka bir bireydeki varlığını gösterir. En sık ve doğal yolu gebeliktir. Normal insan gebeliği süresince, fetüse ait DNA ya da hücreler, anne dolaşımına geçebilmekte, aynı zamanda anneye ait hücreler de fetüs dolaşımında bulunabilmektedir. Bu mikrokimerik hücreler, doğumdan sonra yıllar boyunca varlıklarını sürdürmektedir (56). Tekrarlayan spontan düşük yapan hastaların %59.7'si mikrokimerizm için pozitif olarak saptanmıştır (57). SSc tanılı bireylerin kanları ve deri lezyonlarında, fetal kökenli mikrokimerik hücrelerin artmış olduğu gözlenmiştir (32). HLA DQA1\*0501 olan bireyler arasında, hem SSc'li hastalarda hem de sağlıklı kontrollerde mikrokimerizm artmıştır (58). Bu nedenle, fetal mikrokimerizmin SSc patogeneziindeki önemi belirsizliğini korumaktadır.

### 2.1.4. Tanı Kriterleri

SSc tanısı klinik bulgular ile koyulur, spesifik laboratuvar testleri ile tanı desteklenir. Ciltte özellikle ekstremitelerde distalde kalınlaşma, sosis parmak, elde sertlik, ağrılı distal parmak ülserleri olan bir hasta SSc açısından değerlendirilmelidir, hastalarda tanı anında raynaud fenomeni ve gastro-özefagiyal reflü hastalığı (GÖRH) sıklıkla bulunmaktadır. SSc tanısında Amerikan Romatoloji Birliği (ACR) grubunun 1980 yılında belirlediği sınıflandırma kriterlerine göre tanı konulabilmekteydi.

1980 kriterlerinin duyarlılığı %75, özgüllüğü %72 olup erken evre hastaların tanısında yetersiz kalması nedeniyle 2013 yılında yeni Amerikan Romatoloji Birliği/Avrupa Romatizma Birliği (ACR/EULAR) skleroderma klasifikasyon kriterleri yayınlanmıştır (59). Tanıda travmaya bağlı gelişmemiş olan her iki elde parmaklar ve metakarpofalangeal (MKF) eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşma/sertleşmesi yeterlidir (59).

Diğer tanı kriterleri (59);

- Cilt kalınlaşması: travmaya sekonder olmayan cilt kalınlaşması veya sertleşmesi
- Parmaklarda deri kalınlaşması: Diğer inflamatuvar daktilitlere bağlı gelişmemiş olan diffüz şiş parmaklar
- Dijital ülser veya pitting skar: Travmaya sekonder oluşmamış parmak ucunda ülser ya da skar, eksojen veya travmaya sekonder oluşmamış iskemiye sekonder parmak uçlarında çökük alanlar (pitting skar)
- Telenjektazi: Basmakla solan ve basıncın kalkmasıyla yavaşça dolan gözle görülebilir maküler yüzeyel kan damarlarıdır.
- Anormal tırnak yatağı kapilleri: Tırnak yatağında hemorajinin eşlik ettiği ya da etmediği genişlemiş kapiller ve/veya kapillerin kaybı.
- PAH ve/veya İAH: PAH için standart tanı yöntemi sağ kalp kataterizasyonudur. İAH varlığı, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografide (HRCT) ya da akciğer grafisinde pulmoner fibrozis ile uyumlu görüntünün olması veya oskültasyonda başka nedenlere bağlı olmayan velcro rallerin olmasıdır.
- Raynaud fenomeni: Hasta tarafından veya doktor tarafından bildirilen, soğuk maruziyeti sonrası el ve ayaklarda en az iki fazlı renk değişimidir.

Tanıyı destekleyecek serolojik testler;

ANA: SSc'de %95 oranında pozitifdir, negatif olması durumunda fibrozisle seyreden diğer hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (60).

Anti-Scl-70: Genellikle dkSSc ile ilişkilidir ve İAH için artmış riske neden olur (61).

ASA: skSSc ile ilişkilidir, dkSSc tanılı hastaların %5'inde pozitif bulunur (62)

Anti-RNA polimeraz III antikor: DkSSc'li hastalarda bulunur hızlı progresif cilt tutulumu ve renal kriz ile ilişkilidir (63). Ayrıca artmış malignite riski ile ilişkili olduğunu gösteren yayınlarda mevcuttur (64, 65).

Tanı kriterlerinde toplam 9 puan ve üzeri alan hastalar SSc tanısı almaktadır. Bu yeni kriterlerin duyarlılığı %91 özgüllüğü %92'dir (59).

**Tablo 2.1.** ACR/EULAR Sistemik Skleroz Klasifikasyon Kriterleri (Kaynak 59'dan uyarlanmıştır)

|                                                                                              |                                                                                               |          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Her iki elde parmaklar ve MKF eklemlerin proksimalinde deri kalınlaşması<br>(Yeterli kriter) | -----                                                                                         | <b>9</b> |
| Parmaklarda deri kalınlaşması<br>(Yalnızca yüksek skor)                                      | Sklerodaktili<br><br>(MKF eklemlere distal fakat proksimalinterfalangeal eklemlere proksimal) | <b>4</b> |
|                                                                                              | Sosis parmak                                                                                  | <b>2</b> |
| Parmak ucu lezyonları<br>(Yalnızca yüksek olanı)                                             | Dijital ülser                                                                                 | <b>2</b> |
|                                                                                              | Parmak ucu pitting                                                                            | <b>3</b> |
| Telenjipektazi                                                                               | -----                                                                                         | <b>2</b> |
| Anormal tırnak yatağı kapilleri                                                              | -----                                                                                         | <b>2</b> |
| Pulmoner arteriyel hipertansiyon veya interstisyel akciğer hastalığı<br>(Maksimum skor 2)    | Pulmoner arteriyel hipertansiyon                                                              | <b>2</b> |
|                                                                                              | İnterstisyel akciğer hastalığı                                                                | <b>2</b> |
| Raynaud fenomeni                                                                             | -----                                                                                         | <b>3</b> |
| SSc ilişkili oto antikorlar<br>(Maksimum 3 puan)                                             | Anti sentromer antikor<br>Anti-topoizomeras I<br>Anti-RNA polimeraz III                       | <b>3</b> |

### 2.1.5. Patogenez

Modern moleküler teknolojide gelişmeler ve hayvan deneyleriyle birlikte sistemik sklerozun patogenezinde son on yılda ilerlemeler kaydedilmekle birlikte patogenez henüz net bilinmemektedir. Günümüzde vaskülopati ve endotelial

değişiklikler, immün disregülasyon ve fibrozis SSc patogenezinin temel basamakları olarak kabul edilmektedir.

#### **2.1.5.1. Vasküler ve Endotelial Değişiklikler**

SSc'de en erken oluşan patojenik olayın vasküler hasar olduğu kabul edilmektedir. Pre klinik dönemde bile vasküler değişiklikler saptanabilmektedir. Vasküler hasar olasılıkla virüsler, oto antikorlar veya serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stres nedeniyle oluşmaktadır (66). Endotelial hücre hasarı özellikler arteriyollerde olmaktadır. Membrana bağlı veziküllerin kaybolması, endotel hücre sitoplazmasının vakuolizasyonu ve hücreler arası boşluk oluşması erken saptanan mikroskopik değişikliklerdir (67-69). Post mortem çalışmalarda SSc'deki vasküler değişikliklerin vaskülitik süreçlerden çok vaskülopati ile uyumlu olduğu görülmüştür. Pulmoner, renal ve koroner arter damar duvarlarında inflamasyonun eşlik etmediği geniş çaplı intimal proliferasyon saptanmıştır (70).

Vasküler disfonksiyonun erken bulguları bozulmuş vasküler tonus ve vasküler permeabilitedir. ET-1 gibi vazokonstriktör maddeler ve NO gibi vazodilatörler arasındaki bozulmuş denge vasküler disfonksiyonda önemli rol oynar (71). Potent vazokonstriktör olan ET-1 aynı zamanda fibrojeniktir (72). SSc tanılı hastalarında serum ET-1 düzeylerinin yüksek olduğu yaygın fibrozis ve vasküler bulgularla ilişkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (73). Artmış sitokin salınımına yanıt olarak hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve endotelial lökosit adezyon molekülü-1 (E-selektin) düzeyleri SSc'de artmıştır (74).

SSc patogenezinde koagülasyon sisteminde rolü olduğuda düşünülmektedir. Trombosit aktivasyonu, azalmış fibrinoliz vaskülopatiden sorumlu olabilir (75). SSc'li bireylerde artmış fibrinojen, von willebrand faktör düzeyleri saptanmıştır (76). Trombosit granüllerinden açığa çıkan trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) trombosit faktör 4, fibroblast aktive edici faktör endotel hücreleri, fibroblastlar ve immün sistem hücreleri üzerine etki gösterir, salınan tromboksan vazokonstriktör etki gösterir. Belirgin vasküler değişiklikler mukokutanöz telenjiyektazi, raynaud

fenomeni, iskemik dijital ülser, skleroderma renal kriz, miyokardiyal tutulum ve PAH gibi klinik bulgulara neden olur (77).

#### 2.1.5.2. İmmün Disregülasyon

İmmün aktivasyon kanıtları, vaskülopati gibi SSc'nin erken bulgularındandır ve fibrozis gelişiminden önce başladığı bilinmektedir. Patogeneizde hem humoral hem hücrel immün sistemin rol oynadığı SSc hastalarının cilt lezyonlarının histopatolojik incelenmesinde T lenfositler, makrofajlar, mast hücreleri ve B lenfosit infiltrasyonu saptanmıştır (78).

Dolaşan T hücreleri endotel ve fibroblastlara bağlanmak için kemokin reseptörleri ve alfa-1 integrin eksprese ederken, endotelial hücrelerden ICAM-1 ve diğer adezyon molekülleri eksprese edilir. Bu adezyon molekülleri inflamatuvar hücre infiltrasyonu artışını ve lenfosit, monosit, trombosit, nötrofil ve doğal öldürücü hücrelerin damar endoteline bağlanmasını ve diapedezi sağlamaktadır. Buradaki T hücreler; yardımcı T hücreleri-2 (Th-2) karakterde sitokin profiline sahiptirler. Bu sitokinler; IL-4, IL-13, IL-33 ve timik stromal lenfopoetin (TMSL) fibroblast aktivasyonunu indükler. IL-4'ün belirgin profibrotik etkisi vardır. TGF- $\beta$  sentezini indükler (79). TGF- $\beta$ , makrofaj ve lenfositlerden salınır, fibrozis patogenezinde önemli rol oynar (80). SSc'li hastaların cilt biyopsileri ve serumlarında kemokin reseptör tip 4 (CXCR4) gibi bir dizi kemokin artışı gösterilmiştir. CXCR4, kemokin CXC ailesine ait bir kemokindir. Potent anti anjiyogenik etkileri olan CXCR4 aynı zamanda antifibrotik bir sitokin olan IFN-gama'yı inhibe eder, IL-4 ve IL-13 düzeyini artırır (81). SSc'de B lenfosit homeostazında değişiklik, poliklonal hiperaktivasyon, ve hafıza B lenfositlerde azalma olduğu gösterilmiştir (82). Ayrıca B hücrelerinde CD19 ekspresyonunda arttığı gözlenmiştir bu da oto antikor üretimini ve cilt fibrozisini tetiklemektedir (83).

SSc tanılı hastaların %95'inde serumda dolaşan oto antikorlar vardır. Bunlar içinde en iyi bilinenleri, anti scl-70, anti-sentromer, anti-RNA polimeraz I, II ve III'dür. Çok sensitif olmamakla birlikte anti scl-70 SSc için spesifiktir (%98-100) ve İAH için yüksek risk oluşturmaktadır (84). Yüksek titreler cilt tutulum yaygınlığı ve

hastalık aktivitesi ile ilişkilidir (61). Bu oto antikorların endotel hasarına ve fibroze neden olduğu düşünülmektedir (85).

### **2.1.5.3. Fibrozis**

Fibroblastlardan fazla miktarda ekstra selüler matriks (ESM) üretimi ve birikimi SSc'nin ayırt edici özelliğidir. Bu süreç normal dokunun sert, avasküler, rölatif aselüler bağ doku ile değişimi şeklinde olmaktadır. SSc'de fibrozis inflamasyon, otoimmunité ve mikrovasküler hasarın bir sonucudur. Normalde fibrotik cevaplar kendini sınırlar. Ancak sürekli uyarının olması durumunda patolojik fibrozis oluşur. SSc'de artan TGF- $\beta$ , IL-6, IL-13, PDGF, ET-1, hipoksi, bağ doku büyüme faktörü sürekli fibroblast aktivasyonundan sorumludur (86). Aktive olmuş fibroblastlar ESM yapı taşlarının sentezi yanında IL-6, TGF-1B, PDGF, kollajen doku büyüme faktörü gibi pro fibrotik yapılarıda üretirler. Böylece SSc'de fibroblastlar aktive olduktan sonra otokrin özellik kazanıp aktivasyon için hücre uyarımına gerek duymazlar (78).

### **2.1.6. Klinik Bulgular**

SSc hemen her organı tutabilir, klinik bulgular hastadan hastaya oldukça değişkenlik göstermektedir. Halsizlik, yorgunluk, myalji, artralji SSc'de sık görülebilen fakat hastalık için non-spesifik semptomlardır. Yorgunluğun varlığı daha zayıf fiziksel işlev ve daha çok ağrı ile ilişkili saptanmıştır (87). SSc'de ağrı, cilt ilişkili ağrı, eklem ağrısı, raynaud fenomeni veya dijital ülserlerle ilişkili olarak görülür.

#### **2.1.6.1. Cilt Tutulumu**

Bilateral simetrik cilt kalınlaşması SSc'yi diğer bağ dokusu hastalıklarından ayıran en önemli özelliklerden biridir. Cilt tutulumu parmaklardan başlar ve distalden proksimale doğru ilerleme eğilimindedir. Ödematöz şişlik ve kızarıklık cilt sertleşmesinden önce başlar. Ödematöz evrede deride ağrısız yumuşak şişmeler gözlenir. Sosis parmak bu dönemde gözlenir. Bazı hastalarda hastalığın çok erken

dönemlerinde hiperpigmentasyon görülebilir. Koyu renkli kişilerde vitiligo benzeri hipopigmentasyon görülebilir. Ciltte başta saçlı deride, üst ekstremiteler ve gövdede ‘tuz-biber görünümü’ olabilir. Cilt kalınlaşmasına bağlı olarak tendon ve eklem hareketleri kısıtlanır, fleksiyon kontraktürleri oluşabilir ve sonuçta kas atrofisi gelişebilir (88).Yüz tutulumunda, alındaki pililler kaybolmakta; dudaklarda dikine çizgiler oluşmakta ve ağız açıklığı azalmaktadır (mikrostomi). Yüz tipik maske görünümü almaktadır. Boynun ekstansiyona getirildiğinde ciltte horizontal çizgilenmeler gelişir ve buna “boyun işareti” denir (89).

SkSSc’de daha sık olmak üzere telenjektaziler yüz, el ve oral mukozada gözlenebilmektedir. Telenjektazi sayısı PAH başta olmak üzere SSc’de mikrovasküler hastalık ciddiyeti ile koreledir (90).

Direk grafide cilt altında yumuşak doku kalsifikasyonu görülebilir (kalsinozis kutis). Daha sık olarak skSSc formunda görülür. Kalsifikasyon zemininde deri ülserleri ve buna sekonder enfeksiyonlar oluşabilmektedir (91).

Cilt tutulumunun yaygınlığını ve hastalığın prognozunu tahmininde Modifiye Rodnan Cilt Skoru (MRSS) kullanılmaktadır. 17 vücut bölgesi palpasyon ile cilt kalınlıklarına göre puanlandırılır. Puanlamada sıfır puan: normal cilt kalınlığı, bir puan: hafif cilt kalınlığı, iki: puan orta derecede cilt kalınlığı ve üç puan: şiddetli cilt kalınlığıdır. Toplam skor 0 ile 51 arası değişmektedir (88).

#### **2.1.6.2. Raynaud fenomeni**

Raynaud fenomeni SSc’nin en sık ekstrakutanöz komplikasyonudur. En sık el ve ayak parmaklarında bazen de burun ucu ve kulak memesinde olan geçici vazokonstriksiyondur. Atak genellikle emosyonel stres ve soğuğa maruziyet ile tetiklenir. Tipik olarak ataklar beyazlaşma (vazospazma bağlı) ile başlayıp değişen sürelerde devam eden siyanoz ile devam eder. Hiperemi spontan veya parmakların tekrar ısınmasına bağlı olarak gelişir. Bu üç bulgu sırasıyla vazokonstriksiyon, iskemik ve reperfüzyon safhalarını yansıtır. Raynaud fenomeni toplumun %5 kadarında altta yatan bir hastalık olmaksızın vardır, buna primer raynaud fenomeni denir (92). Primer raynaud fenomenini destekleyen bulgular; altta yatan hastalık

olmaması, aile öyküsü olması, dijital doku ülseri ve nekrozunun olmaması, kapilleroskopide normal vasküler yapıların olması ve negatif ANA testidir.

Kapilleroskopi tırnak yatağı kutanöz kapillerini görmemize izin verir. Kapilleroskopi ile primer ve sekonder raynaud fenomeni ayrımı yapılabilir ve erken dönem SSc'ye ait mikrovasküler bulgular değerlendirilebilir (93). Kapillerde dilatasyon/dev kapiller, tortiozite, avasküler alanlar ve hemorajik alanlar görülebilmektedir (94).

Birçok SSc hastasında küçük kan damarlarında kalıcı kan akım bozukluğuna bağlı progresif yapısal değişiklikler meydana gelir. Bu hastalarda uzamış raynaud fenomeni epizodu iskemik dijital ülserasyon ile sonuçlanabilir. Tekrarlayan dijital ülserler için en büyük risk faktörü geçirilmiş dijital ülser öyküsüdür (95).

Raynaud fenomeni, SSc'de vasküler disfonksiyon sonucu ortaya çıkan klinik tablodur, vazospazma ilave olarak trombosit ve intravasküler pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu sonucunda SSc'de bazı tromboembolik olaylarda görülebilmektedir. 2014'te yapılan bir kohort çalışmasında SSc'li bireylerde kontrol grubuna göre derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli riskinde anlamlı artış olduğu gösterilmiş (96).

### **2.1.6.3. Renal Bulgular**

Otopsi çalışmalarında, dkSSc tanılı hastalarda %60-80 oranında böbrek hasarı bulguları saptanmıştır (97, 98). Hastaların bir kısmında böbrek hasarının klinik bulguları yoktur (99). Mikroalbuminüri, hafif artmış kreatinin düzeyleri ve/veya hipertansiyon hastaların %50'sinde gözlenir ancak bunların çoğu kronik böbrek yetmezliğine ilerlemez (100). Hastalarda renal tutulumun en ağır formu skleroderma renal krizi (SRK) adı verilen hayatı tehdit eden akut renal yetmezlik, hipertansiyon, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve trombositopeni ile seyredebilen tablodur. Nadir görülür yüksek oranda mortalite ve son dönem böbrek yetmezliğine (SDBY) gidiş riski vardır (101). Tüm SSc tanılı hastalar içinde insidansı %5-13 arasındadır (102-104). DkSSc'li hastalar arasında insidansı %15-20'dir (103). Anti RNA polimeraz III pozitif olan bireylerde sıklık %12-33 arası olarak belirtilmiştir (105, 106). Ancak son bilgiler skleroderma renal kriz prevelansının düştüğünü göstermektedir. Avrupa

skleroderma çalışma ve araştırma (EUSTAR) verileri SRK prevalansını dkSSc için %5, skSSc için %2 olarak belirtmiştir (107). Hastaların %75'inde tanıdan sonraki ilk dört yıl içinde kendini gösterir (108).

SRK ani başlayan hipertansiyon (>140/90 mmHg) ve hızlı progresif oligurik renal yetmezlik ile karakterizedir. %10 hasta normotansif olabilir, bu grupta prognoz kötüdür (109, 110). Hastaların %50'sinde anemi, trombositopeni, artmış laktat dehidrogenaz (LDH) ile karakterize mikroanjiyopatik hemolitik anemi tablosu görülür (111). Hedef organ hasarına bağlı ensefalopati, epilepsi nöbeti ve pulmoner ödem gelişebilmektedir.

Böbrekte vasküler lezyonlar ağırlıklı olarak interlobuler ve arkuat arterleri etkiler. Renal biyopside yaygın vasküler tromboz, glomerüler kollaps, skleroz ve peritübüler kapiller birikimler, geri dönüşümsüz böbrek yetmezliği ile ilişkilidir (108).

Konjestif kalp yetmezliği (KKY), anemi, perikardiyal effüzyon, SRK gelişimi için en yüksek risk faktörlerindendir (108, 112, 113). Cilt kalınlaşmasında hızlı ilerleme olması SRK gelişimini ön görebilir (114). SRK gelişimi için diğer risk faktörleri anti RNA polimeraz III antikoru, steroid kullanımı ve olarak sayılabilir. Orta-yüksek doz steroid kullanımının (>15mg/g) SRK gelişimini artırdığı birçok çalışmada gösterilmiştir (109, 115, 116). KKY ve kardiyomegalinin renal hipoperfüzyona neden olup renal krizi tetiklediği düşünülmektedir. Üriner anormallikler, serum kreatinin değişikliklerinin SRK riskini artırdığı gösterilmemiştir (117). Doppler ultrasonografi ve renal perfüzyon sintigrafisi SRK riskini saptamada yetersizdir (118).

Tedavide amaç tansiyon kontrolüdür. Tansiyon için genellikle ACE inhibitörleri veya anjiotensin reseptör inhibitörleri kullanılmaktadır. Tedaviye rağmen, erken ölüm yaklaşık %10'dur. Hastalarda diyaliz ihtiyacı veya transplantasyon ihtiyacı olabilir (119).

#### **2.1.6.4. Kardiyak tutulum**

SSc'de kardiyak tutulum genellikle sessiz seyirli olup, semptomatik kardiyak tutulumun prognozu kötüdür. Semptomatik kardiyak tutulumun iki yıllık mortalite

oranı %60, beş yıllık mortalite oranı %75'tir (120). SSc'li hastalarda klinik olarak saptanan kardiyak tutulum prevalansı %15-35'dir (121). Erkeklerde daha ciddi seyir göstermektedir (122). Kardiyak tutulumda, endokard, miyokard ve perikard ayrı ayrı ya da beraber etkilenebilmektedir. Tutuluma bağlı olarak, perikardiyal efüzyon, ventriküler aritmiler, ileti bozuklukları, kapak hastalıkları, miyokardiyal iskemi ve hipertrofi gelişebilmektedir (120, 122).

Perikardiyal tutulumda, fibrinöz perikardit, perikardiyal efüzyon, perikardiyal tamponad ve konstriktif perikardit görülebilir. Otopsi serilerinde vakaların %50'sinden fazlasında perikard tutulumu saptanmıştır (123).

Yama şeklinde myokardiyal fibrozis SSc'de kardiyak tutulumun önemli işaretidir. Küçük damarların rekürren vazospazmına bağlı geliştiği düşünülmektedir. Myokardiyal fibrozisin derecesi uzun süreli raynaud fenomeni olan olgularda artmıştır (124). Yapılan bir çalışmada hastaların %1'inde sistolik, %18'inde diyastolik disfonksiyon saptanmıştır (125). 1344 SSc hastası ile yapılan, SSc'de akut myokard enfarktüsü riskinin değerlendirildiği en büyük çalışmada SSc, akut myokard enfarktüsü için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur (126). Bunun dışında SSc'de fibroze bağlı aritmilerde yaygın olarak görülebilmektedir (127).

#### **2.1.6.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu**

SSc'de hastaların yaklaşık %90'ında GİS tutulumu vardır. Bunların yaklaşık yarısı semptomatiktir (128, 129). En sık özefagus tutulumu olmasına karşın ağızdan anüse kadar tüm GİS tutulabilir. Malabsorbsiyon ve semptomatik özefagus tutulumu kötü prognozla ilişkilidir (130, 131). Patogenezde vaskülopati, nöral disfonksiyon, düz kas atrofisi ve fibrozis rol oynamaktadır (132). TGF- $\beta$  sinyal değişikliği de patogeneizde rol oynayabilir, sinyal değişikliği ile vasküler ve pulmoner fibrozis saptanan fare modelinde aynı zamanda intestinal fibrozis ve dismotilite olduğu gösterilmiş (133).

SSc'li hastalarda orofaringeal tutulum; deri kalınlaşması, kserostomi ve yutma güçlüğünden kaynaklanan azalmış ağız açıklığını içerir. Hastalarda sekonder şjögren sendromu gelişebilir ve ağız kuruluğu yakınmaları ilave olabilir (134). Orofarengeal disfaji hastaların %25'inde gelişir (130).

Özefagus, SSc'de en sık tutlan visseral organdır. Hastaların %70-90'ında tutulum görülür. Özefagusun distal 2/3'ünde tutulum daha fazla görülür. Düz kas atrofisi, fibrozis ve dilatasyon ile seyreder (135). Dilate özefagus toraks bilgisayarlı tomografisinde(BT) görülür (136). Hastaların %50'si asemptomatiktir. Semptomatik olanlarda disfaji, GÖRH, bulantı, kusma, kilo kaybı görülür (135). Barret özefagus ve bunun sonucu olarak adenokanser riski SSc hastalarında artmıştır (137). Ayrıca, GÖRH varlığı İAH gelişimi için bir risk faktörüdür (138). Gastrik motilite bozukluğuna bağlı gastroparezi gelişebilmektedir ve buna bağlı olarak GÖRH şiddeti artabilmektedir (136).

Gastrik antral vasküler ektaziye (GAVE) sekonder demir eksikliği ve gastrointestinal kanama gelişebilir (135). Prevelansı %5.6 olarak bildirilmiştir, dkSSc'de daha siktir (139). Ayrıca anti RNA polimeraz III antikoru, renal kriz ve anti topoizomerez I antikorunun negatif olması GAVE ile ilişkili bulunmuştur (140, 141).

Özefagustan sonra en sık tutulan GİS bölgesi ince bağırsaklardır (142). Anormal ince bağırsak fonksiyonu %20-60 gözlenir (70). Malabsorpsiyon ve bağırsak psödo-obstrüksiyonu gibi ciddi bulgular hastalığın ilk 9 yılında hastaların %10 kadarını etkiler (121). Motilite bozukluğuna sekonder bakteriyel aşırı çoğalma meydana gelir ve buna bağlı olarak malabsorbsiyon bulguları, karında şişkinlik, diyere gibi semptomlar gelişir. Bakteriyel aşırı çoğalmanın sıklığı %33-43 arasındadır (143).

Kolorektal tutulumu %20-50 hastada görülür (144). Kolon veya rektumda telenjektazilere bağlı kanamalar olabilir. Ülserasyon, perforasyon, striktür, volvulus ve infarkt görülebilir (143). Anorektal tutulum olan hastalarda fekal inkontinans ve rektal prolapsus gelişebilir (145).

Karaciğer, pankreas tutulumu nadirdir. SkSSc'de daha sık olmak üzere %2-18 primer biliyer siroz görülebilir (146).

#### **2.1.6.6. Akciğer Tutulumu**

SSc'de akciğer tutulumu en ciddi organ tutulumlarından biridir. Mortalite ve morbiditeyi artıran faktörlerdendir. İAH, dkSSc'li hastalarda, PAH ise CREST sendromlu hastalarda daha sık görülür.

PAH, SSc'nin hayatı tehdit eden komplikasyonlarından, %15 oranında görülür. Uzun süreli raynaud fenomeni, skSSc ve belirgin vasküler bulguları olanlarda daha sık görülür (147). Uzun hastalık süresi, ASA pozitifliği ve telenjektazi sayısı risk faktörlerindendir (90). PAH tanısı, sağ kalp kateterizasyonu ile ortalama pulmoner arter basıncının (PAB) 25 mmHg'dan yüksek ve pulmoner kapiller kama basıncının 15 mmHg veya altında saptanması ile konulur. Pulmoner hipertansiyonu olan olguların, tanı anından itibaren 5 yıllık sağkalımı %10'dan az olup mortalite nedenlerinin başında gelmektedir (148). Patogeneizde pulmoner arterde vazokonstriksiyon, vasküler yeniden şekillenme, fibrozis ve tromboz yer almaktadır. Hastalarda efor dispnesi, sağ kalp yetmezliği bulguları, anjina pectoris, halsizlik, çarpıntı, öksürük veya hemoptizi şikayetleri görülebilir.

İAH, SSc akciğer tutulumunun diğer major bulgusudur. SSc'nin en sık pulmoner komplikasyonudur. DkSSc'de prevalansı %48, skSSc'de ise %26'dır (149). Genellikle asemptomatiktir, semptomatik olanlarda kuru öksürük, efor dispnesi, halsizlik ilerleyen dönemde istirahat dispnesi ile kendini gösterir. İAH olan hastalarda 9 yıllık sağ kalım %30'dur (121). Patogeneizde erken dönem değişikliği olarak inflamatuvar reaksiyon, fibroblast proliferasyonu, alveol duvarlarının interstisyel ödemi, mononükleer ve nötrofil ağırlıklı hücre infiltrasyonu görülür. Bu değişiklikleri, yoğun interstisyel ve peribronşiyal fibrozis izler (150). İAH tanısında, tedaviye cevap ve prognozda solunum fonksiyon testi (SFT) önemlidir. SFT'de zorlu vital kapasite (FVC), 1.saniye zorlu ekspiratuar volüm (FEV1) ve karbon monoksit difüzyon kapasitesi (DLCO) azalmıştır. Akciğer grafisinde, iki taraflı lineer veya retiküler patern ve/veya traksiyon bronşektezi alanları görülebilmektedir. Tanıda HRCT önemli yer tutar. HRCT ile yapılan çalışmalarda, insidansın %90'ın üzerinde olduğu ve bunların %66'sında akciğer grafisinin normal olduğu gözlenmiştir (151).

Akciğer tutulumunun diğer bulguları pulmoner tromboemboli, aspirasyon pnömonisi, plevral effüzyon ve artmış akciğer kanseri riskidir.

#### **2.1.6.7. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu**

Kas ve iskelet sistemine ait semptomlar SSc'de çok yaygındır. Yaygın artralji, myopati ve tutukluk erken bulgulardandır. Eklem ağrısı, hareketsizlik ve

kontraktürler tendonların ve periartiküler yapıların fibrozisi sonucu gelişir. İnflamatuar artrit nadir görülür. Genelde dkSSc'de eklem kontraktürü ve tendon friksiyonu ile birlikte (152). Tendon friksiyonu varlığı SSc'de kötü prognozla ve iç organ tutulumu ile ilişkilidir. Tendon friksiyonu genelde dkSSc'de ortaya çıkar. En sık görülen yerleşme yerleri, parmak ve el bileğinin ekstansör ve fleksör tendonları, dirsek, diz ve ayak bileği üzerindeki tendonlardır (153). En sık miyopati semptomları; kas ağrısı ve güçsüzlük ile bulgu vermektedir. Kas güçsüzlüğü genellikle bilateral proksimal alt ekstremitelerde gözlenir (154). Son yıllarda yapılan vaka-kontrol çalışmalarında, miyopatinin varlığı kardiyak tutulum ve sol ventrikül disfonksiyonu için bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır (155). Kronik inflamasyon, malnütrisyon, hareketsizlik ve streoid kullanımına bağlı olarak SSc'de osteoporoz riski artmıştır (156).

#### **2.1.6.8. Skleroderma ve Kanser**

SSc'li hastalarda malignite riskinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. En önemli ilişki SSc hastalarında görülen kanserlerin yaklaşık üçte birini oluşturan akciğer kanseri ile gösterilmiştir (157). Oroferangeal ve özefagus kanser riskinin de SSc'de arttığı bilinmektedir (158). Kanser sıklığı erkeklerde kadınlardan daha sık olarak bildiriliyor ve her iki grupta da anti RNA polimeraz III antikor varlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (159). SSc'de artmış kanser riskinin nedeni bilinmemektedir. Akciğer ve deri kanserleri ile ilişki, hastalık aktivitesi bölgelerinin malign transformasyona eğilimli olabileceğini düşündürmektedir.

#### **2.1.7. Labaratuar Bulguları**

SSc'de diğer sistemik otoimmün hastalıklarda da görülen, kronik hastalık anemisi, hipergamaglobulinemi, artmış eritrosit sedimentasyon hızı ve benzeri laboratuvar bulguları gözlenmektedir. Hastalık seyrinde kronik inflamasyona, malabsorbsiyona bağlı B12 eksikliği ve folat eksikliği ya da GİS kanmalarına bağlı demir eksikliği anemisi gelişebilmektedir. Renal tutulumu bağlı kreatinin değerlerinde yükselme görülebilmektedir. Miyopati veya miyozit gelişiminde kreatinin kinaz seviyesi yükselebilmektedir.

SSc hastalarının yaklaşık %95'inde ANA pozitif saptanmaktadır. ANA negatif durumlarda ayırıcı tanıda fibrozisle seyreden diğer hastalıklar düşünülmelidir (60). SSc hastalarında en sık saptanan spesifik otoantikorlar; ASA ve Anti-Scl 70 antikorudur. ASA genellikle skSSc'de pozitif saptanırken; dkSSc'de %10'un altında saptanmaktadır (160). Anti-Scl 70 antikoru, dkSSc hastalarında daha sık saptanmakta ve İAH gelişimi ile arasında korelasyon mevcuttur (161). Daha az sıklıkla saptanan spesifik antikorlar; anti RNA polimeraz I ve III, anti U1-RNP, anti U3-RNP (fibrilarin), anti Th/To, anti Ku ve anti Pm/Scl'dir. Anti-RNA polimeraz III genellikle dkSSc'de saptanmaktadır. Ciddi cilt tutulumu ve renal kriz gelişimi ile ilişkilidir (162). Anti U3-RNP genellikle dkSSc'de görülmektedir (163). Anti PM/Scl antikoru, polimiyozit ve SSc overlap sendromunda görülmektedir. Anti-Scl-70 ve anti RNA polimeraz III antikorları SSc için oldukça özgül (>%99.5) olmalarına rağmen yeterince duyarlı (%20-50) değildir (164, 165).

#### **2.1.8. İşitme Fizyolojisi ve Odyolojik Tetkikler**

İşitmenin meydana gelebilmesi için bir ses kaynağı, ses dalgalarını ileten bir ortam ve bunları algılayan reseptör organ, kulak gereklidir. Ses, bir enerji kaynağından yayılan titreşimlerin etkisi sonucu gaz, sıvı ve katı ortamlarda moleküllerin sıkışıp gevşemesi ile ortaya çıkan enerjidir. Bu sıkışma ve gevşemeler ortamda yayılarak ses dalgalarını oluştururlar. Moleküllerin bir defa sıkışıp gevşeme hareketi içinde kalan mesafe sesin dalga boyunu belirler. Bir saniyedeki titreşim sayısı sesin frekansını ifade eder (birimi Hertz-Hz). Ses dalgalarının amplitüdü ise o sesin şiddetini oluşturur. Normal insan kulağı 20-20000 Hz arası sesleri işitebilir, şiddet birimi desibeldir (dB). Normal insan kulağı 0-120 dB arasındaki şiddette sesleri duyabilir. Dış kulak yolunda başlayıp oval pencerede bitenses enerji akımına 'hava iletimi', koklea çevresindeki kemik dokuların ilettiği ses enerjisi ile oluşan işitme 'kemik iletimi' işitme olarak adlandırılır. Hava yolu ile iletim işitmede daha önemlidir. Dış ortamdan gelen ses dalgaları kulak kepçesi ile karşılaşır. Ses enerjisi buradan dış kulak yolu ile kulak zarına iletilir. Kulak zarı ses dalgalarını kulak kemikçikleri aracılığı ile oval pencereye iletir, ses enerjisinin kokleadaki sıvı ortama ulaşmasını sağlar. Stapesin tabanı ile kokleaya iletilen ses ilk olarak perilenfayı harekete geçirir. Kokleanın iki önemli görevi ses enerjisinin tüy hücrelerine

taşıması ve korti organındaki tüy hücrelerinin gelen mekanik iletim dalgasını kimyasal veya elektriksel gerilimlere dönüştürüp işitme sinirine iletmesi olayıdır. Oluşan bu elektrik potansiyelleri sinir lifleri tarafından temporal lobtaki işitme merkezine iletilir (166).

Ses enerjisinin kulak kepçesinden işitme merkezine iletimine kadar giden basamaklarda herhangi bir defekt olması işitme patolojilerine neden olmaktadır. İşitmeyi ölçmek için kullanılan cihazlar odyometri olarak adlandırılır, elde edilen sonuçların bir grafik halinde dökümanate edilmesi odyogram olarak tanımlanır (166).

#### **2.1.8.1. Saf ses odyometri**

Hastanın işitme kaybının derecesini ve tipini belirlemek amaçlı yapılan bir testtir. Hava iletim testi ve kemik iletim testinden oluşur (166). Hasta sessiz kabine alınır; 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000, 6000 ve 8000 Hz frekanslarında saf ses uyaranlarını duyma hassasiyeti değerlendirir (167).

Hava iletim testinde ses dalgalarının dış kulak yolu, kulak zarı, orta kulak kemikçikleri, koklea ve işitme sinirini izlemesiyle oluşan işitmenin ölçülmesiyle elde edilir. Kemik yolu işitmenin ölçülmesindeki amaç işitme kaybının tipini belirlemektir. Bu testte titreşim uyararı hastanın kafatasına konur. Titreşim direk olarak kokleayı uyarır. Eğer sadece hava yolu işitmelerinde kayıp varsa iletim tipi işitme kaybı, hava yolu ve kemik yolunda aynı derecede işitme kaybı varsa sensorinöral işitme kaybı, hava yolunda daha fazla ama ikisinde birden işitme kaybı varsa mikst tip işitme kaybı denir. İletim tipi işitme kaybı dış ve orta kulak hastalıklarında, sensorinöral tip işitme kaybı iç kulak hastalıklarında olur.

#### **2.1.8.2. Konuşma odyometrisi**

Konuşma odyometrisi genellikle kişinin konuşmayı anlama yeteneğini tespit etmek amacıyla yine sessiz kabinde yapılmaktadır. Konuşmayı alma eşiği tespit edildikten sonra rahat anlayabildiği seviyede konuşmayı ayırt etme skoru belirlenmektedir.

Bu amaca yönelik olarak fonetik dengeli kelime listeleri kullanılmakta ve doğru anlayıp tekrar ettiği kelimeler yüzde olarak değerlendirilmektedir. %88 ve üzeri normal konuşmayı ayırd etme skoru olarak kabul edilir (168).

#### **2.1.8.3. Timpanometri**

Kulak zarına çarpan ses enerjisi, kulak zarını ve kemikçik sistemini hareket ettirmeye çalışır. Orta kulak yapısı (kulak zarı, kemikçikler) bu enerjiye karşı direnç gösterir, akustik impedans adı verilen bu durum orta kulakta ses iletimine karşı olan direnci ifade eder (169). Kompliyans ise, orta kulak sistemindeki hareketin karşıtı, yani geçirgenliği ifade eder. Timpanometri; intratimpanik basınç, östaki işlevi, timpanik membran bütünlüğü ve mobilizasyonu ile kemikçik devamlılığı ile ilgili bilgi verir, ve timpanogram çıktısı olarak değerlendirmeye alınır (170).

#### **2.1.8.4. Otoakustik emisyon**

Otoakustik emisyon (OAE), kokleanın ürettiği seslerin dış kulak yolundan kaydedilmesidir. Kokleanın, işitsel uyaran karşısında oluşturduğu reaksiyonu tespit etmek amacı ile kullanılan non-invaziv bir test yöntemidir. Objektif, hızlı, ucuz ve güvenilirdir. Ölçüm için dış kulak yoluna bir prob yerleştirilir ve iç kulağa gönderilen klik gibi spesifik ses uyarının iç kulakta oluşturduğu reaksiyon, özel olarak geliştirilmiş bir mikrofona tarafından kaydedilir (165). En çok kullanılan otoakustik emisyon çeşitleri spontan otoakustik emisyon (SOAE), geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TOAE), distorsiyon ürünü otoakustik emisyon (DPOAE)'dur.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Hasta Seçimi**

Mayıs 2018 ile Ocak 2019 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı Poliklinik veya Kliniğine başvuran 47 (kırk yedi) SSc tanılı hasta çalışmaya alınmıştır. 18 yaşın üzerinde, 2013 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerine göre SSc tanısı almış ve çalışmayı kabul eden hastalar seçilmiştir. Kontrol grubu olarak SSc'li hasta grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip, bilinen bir bağ doku hastalığı olmayan, çalışmayı kabul eden, sağlıklı 44 (kırk dört) birey çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hasta ve kontrol gruplarına bilgilendirilmiş onam formları verilmiş ve imzaladıktan sonra çalışmaya dahil edilmişlerdir. 18 yaş altı bireyler, geçirilmiş kulak cerrahisi öyküsü, geçirilmiş baş boyun cerrahisi travması ve radyoterapi öyküsü olanlar, ototoksik ilaç kullanımı olanlar (yüksek doz aspirin, sisplatin, bleomisin, aminoglikozid gibi), akustik travma öyküsü ve başka bir bağ dokusu hastalığı olanlar, son bir ay içerisinde geçirilmiş üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü olanlar, ailede işitme kaybı öyküsü olanlar çalışmaya alınmamıştır. Çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 26.03.2018 tarih ve 06-350-18 karar numarasıyla araştırma onayı alınmıştır. Çalışma için Türkiye Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneğinden destek alınmıştır.

#### **3.2. Kullanılan Yöntem ve Teknikler**

SSc'li hastalarda, hastalık başlangıç yaşı raynaud fenomeni dışında ilk semptom çıkış zamanı kabul edilmiştir. İAH, BT'de tespit edilmiş en az bir akciğer bulgusu (retiküler patern, bal peteği görünümü, subplevral opasite) olması olarak kabul edilmiştir. Kardiyak tutulum hastalarda dispne, çarpıntı veya göğüs ağrısı semptomların varlığında ya da bu semptomlar olmadan, anormal ekokardiyografi bulguları, anormal elektrokardiyografide bulguları ve/veya başka nedene bağlı olmadan iskemik kardiyomiyopati olması kabul edilmiştir. Renal kriz, akut renal yetmezliği veya hızla gelişen hipertansiyon ve proteinüri olarak kabul edilmiştir. GİS tutulumu, disfaji benzeri semptomlarla beraber manometrik testler veya endoskopik

girişimler sonucunda motilite bozukluğuna işaret eden bulguların varlığı kabul edilmiştir. Hastaların değerlendirilmesinde, rutin poliklinik kontrolünde kayıtlı olan kan sayımları, biyokimyasal tetkikleri, idrar tahlilleri ve indirekt immunofloresan yöntemi ile belirlenmiş ANA sonuçları kullanılmıştır.

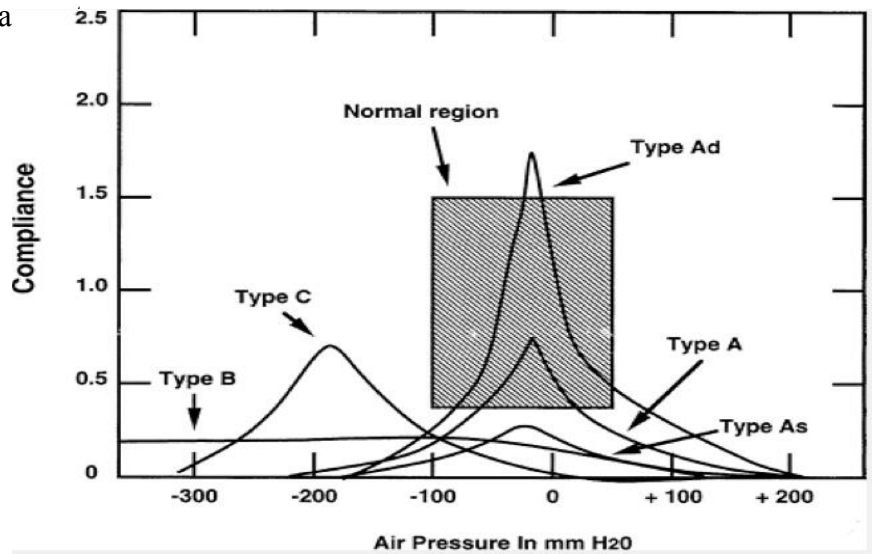
Hastaların fiziki incelemesinde MRSS’u hesaplanmıştır. SSc tanılı hasta grubunda Medsger hastalık progresyon skalası (171) ve Valentini hastalık aktivite indeksine (172) bakılmıştır. Hasta ve kontrol grubu kulak dolgunluğu, tinnitus, işitme azlığı, vertigo gibi semptomlar açısından sorgulanmıştır. Takiben hastalar ve sağlıklı kontrol grubu AÜTF kulak-burun-boğaz hastalığı polikliniğinde işitme kusuruna neden olabilecek patolojiler açısından fizik muayene ile değerlendirilmiştir, muayenede buşonu saptanan hastaların buşonu hastanın onayı alınarak uygun yöntem ile çıkarılıp ardından saf ses odyometri, konuşma odyometrisi, timpanometri ve otoakustik emisyon testleri yapılmıştır. Bu işlemler non-invaziv işlemler olup öncesinde hastalardan ve kontrol grubundan onam alınmıştır. Odyolojik değerlendirmeler, uygun ses yalıtımlı sessiz kabinde (*Industrial Acoustic Company-IAC*), *Interacoustics AC 40* klinik odyometri cihazı kullanılarak değerlendirildi. Her iki kulakta hava yolu işitme eşikleri 125, 250, 500, 1000, 2000, 4000 ve 8000 Hz’de, kemik yolu işitme eşikleri ise 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz’de değerlendirilmiştir. Hava yolunun işitme eşiklerinin 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz’de ortalaması alınarak saf ses ortalamaları (SSO) hesaplanmıştır. Hasta ve kontrol grubunun saf ses ortalamalarına göre işitme kaybı sınıflandırması aşağıdaki sınıflandırma sistemine göre değerlendirilmiştir (173).

Buna göre 0-20 dB Normal, 21-40 dB Hafif derecede işitme kaybı, 41- 60 dB Orta derecede işitme kaybı, >60 dB İleri derece işitme kaybıdır.

İşitme kaybı; iletim tipi (kemik yolu korunmuş, hava yolu eşiği ve kemik yolu eşiği farkı 10 dB’den fazla) sensorinöral tip (hem hava yolu hem kemik yolu değerlerinde bozulma var, aralarındaki fark 10 dB’den daha az) ve mikst tip (hem hava yolu hem kemik yolu değerlerinde bozulma ve 10 dB’den daha fazla gap mevcut) olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmaya katılan bütün bireylerde konuşmayı ayırt etme skoru, kliniğimizde hazırlanan fonetik dengeli kelime listeleri kullanılarak,

katılımcıların doğru anlayıp tekrar ettiği kelimelerin yüzde olarak belirlenmiştir. %88 ve üzeri normal konuşmayı ayırt etme skoru olarak kabul edilmiştir (168).

Dış kulak kanalına yerleştirilen prob ile 226 Hz’de 85 dB ses basınç seviyesi (*Sound pressure level-SPL*) şiddetinde uyarın verilerek kaydedilen timpanogram prob ile kulak zarı arasındaki hava basıncını değerlendirir. Timpanogram değerlendirmesinde iki önemli kriter vardır; tepe noktasının amplitüdü ve tepe noktasının basınç değeri. Normal amplitüd 0.39-1.30 ml, tepe noktası basınç değeri -100 ile +50 dekapaskaldır (daPa). Tip A timpanogram; normal amplitüd ve basınç değerleri içindedir. Tip As (*stiffness*): Normal basınç alanında tepe veren, ancak statik esneklik değeri 0.35 cc’nin altında olan timpanogramdır. Otoskleroza tipik bulgusudur. Tip Ad (*deep*): Normal basınç alanında tepe veren, ancak statik esneklik değeri 1.30 cc’nin üzerinde olan timpanogramdır. Kemik zincir kopukluklarının ve gevşek kulak zarlarının tipik bulgusudur. Tip C timpanogram; negatif basınç alanında tepe veren, statik esneklik değerleri değişkenlik gösterebilen (normal veya düşük amplitüdü olabilir) timpanogramdır. Tip B timpanogram ise tepe noktası vermeyen, düşük amplitüdü timpanogram olup kulak kanalının tıkanması, perforasyon kulak zarı ve orta kulak tümörlerinde görülür (174). Tip B timpanogram saptanan kişilerde odyolojik değerlendirme ve emisyon değerlendirmesi yapılamayacağı için bu kişiler çalışmaya alınmamıştır. *Interacoustics AZ26* immitansmetri cihazı kullanılarak yapılan timpanometride sonuçlar yukarıda belirtilen değerlere göre yorumla



**Şekil 3.1.** Jerger (1970) Sınıflamasına göre timpanogram tipleri (Kaynak 174'ten alınmıştır)

Otoakustik emisyon ölçümleri geçici (klik) uyaran kullanılarak full Otodynamics ILO88DP OAE V5.6y version ve yetişkin TEOAE probu ile yapılmıştır. 80 ms süreli  $83 \pm 3$  dB SPL seviyesinde uyaran kullanılmıştır. Sinyal gürültü oranı beş frekanstan en az üç frekans bandında 3 dB'den fazla cevap elde edilmesi otoakustik emisyonun varlığını göstermektedir (175). Dalganın tekrar edilebilme yüzdesi ve güvenilirliği %70 ve daha yüksek olan bireylerin TEOAE ölçüm sonuçları araştırmaya dahil edilmiştir (176, 177). TEOAE için kullanılacak frekans bantları 700, 1500, 2200, 3000, 3700 Hz'dir. Her frekans bandı için TEOAE amplitüdlerinin ortalamaları çalışma parametresi olarak kullanılmıştır.

### **3.3.1. İstatistiksel Analiz**

Araştırma verisi “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)” aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi ve Fisher'in Kesin Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için, iki bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Mann-Whitney U Testi kullanıldı. Normal dağılım gösterdiği saptanan değişkenler için ise; iki bağımsız grup arasında Student's T testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p < 0.05$  olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Araştırma kapsamında romatoloji polikliniğine veya kliniğine başvuran SSc tanılı 47 hasta ile sosyodemografik yönden benzer 44 sağlıklı kontrol incelendi. Bunlar çalışma grupları olarak kabul edildi. Çalışma grupları arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı Tablo 4.1’de sunulmuştur.

SSc tanılı hastalarla sağlıklı kontroller arasında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.1**).

Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin %29.5’i sigara kullanırken SSc tanılı hastaların hiç birisi kullanmıyordu. Sağlıklı kontroller içinde sigara kullanan bireylerin yüzdesi SSc tanılı hastalardan anlamlı olarak yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). (**Tablo 4.1**).

**Tablo 4.1.** Çalışma Grupları Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

|                                                                 | SSc (n=47)                        | Kontrol (n=44)                    | p                   |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------|
| <b>Yaş (yıl),</b> ort $\pm$ SD / medyan (min-maks)              | 49.8 $\pm$ 10.6 / 50 (25-72)      | 46.8 $\pm$ 7.9 / 45 (30-66)       | 0.126 <sup>a</sup>  |
| <b>Cinsiyet, n (%)</b>                                          |                                   |                                   |                     |
| Kadın                                                           | 40 (85.1)                         | 33 (75.0)                         | 0.226 <sup>b</sup>  |
| Erkek                                                           | 7 (14.9)                          | 11 (25.0)                         |                     |
| <b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>),</b> ort $\pm$ SD / medyan (min-maks) | 25.9 $\pm$ 4.2 / 25.7 (18.5-37.6) | 26.9 $\pm$ 3.8 / 27.3 (19.3-35.6) | 0.251 <sup>a</sup>  |
| <b>Sigara Kullanımı, n (%)</b>                                  | 0                                 | 13 (29.5)                         | <0.001 <sup>b</sup> |

n: Birey sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; <sup>a</sup>Student’s T Testi; <sup>b</sup>Ki-Kare Testi

Araştırma kapsamında incelenen hastaların ortalama hastalık süresi 7 (min:1-maks:23) yıl olup MRSS, Valentini indeksi ve Medsger skoru ortancaları sırasıyla 10 (min:2-maks:34), 3 (min:0-maks:11), 4 (min:0-maks:15)’tü. Hastaların %4.7’sinin kapilleroskopi bulguları normal iken %18.6’sı erken dönem, %46.5’i aktif dönem ve geriye kalan %30.2’si geç dönem ile uyumluydu. İncelenen hastaların %95.7’sinde raynaud fenomeni, %83’ünde sklerodaktili, %70.2’sinde telenjiyektazi, %31.9’unda dijital ülser ve %8.5’inde amputasyon mevcuttu (**Tablo 4.2**). SSc hastalarının alt tipinde ise %55.2’si skSSc iken geriye kalan %44.7’si dkSSc idi (**Tablo 4.2**).

**Tablo 4.2. SSc Tanılı Hastaların Bazı Klinik Özellikleri**

|                                                             | (n=47)                 |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Hastalık Süresi (yıl), ort±SD / medyan (min-maks)</b>    | 8.2±6.1 / 7 (1-23)     |
| <b>MRSS, ort±SD / medyan (min-maks)</b>                     | 11.5±7.5 / 10 (2-34)   |
| <b>Valentini indeksi (n=42), ort±SD / medyan (min-maks)</b> | 3.0±2.2 / 3 (0-11)     |
| <b>Medsker skoru (n=43), ort±SD / medyan (min-maks)</b>     | 4.7±3.1 / 4 (0-15)     |
| <b>Kapillereskopi (n=43), n (%)</b>                         |                        |
| Normal                                                      | 2 (4.7)                |
| Erken dönem                                                 | 8 (18.6)               |
| Aktif dönem                                                 | 20 (46.5)              |
| Geç dönem                                                   | 13 (30.2)              |
| <b>Raynaud Fenomeni, n (%)</b>                              | 45 (95.7)              |
| <b>Sklerodaktili, n (%)</b>                                 | 39 (83.0)              |
| <b>Telenjektazi, n (%)</b>                                  | 33 (70.2)              |
| <b>Dijital Ülser, n (%)</b>                                 | 15 (31.9)              |
| <b>Amputasyon, n (%)</b>                                    | 4 (8.5)                |
| <b>Klasifikasyon, n (%)</b>                                 |                        |
| SkScc                                                       | 26 (55.3)              |
| DkScc                                                       | 21 (44.7)              |
| <b>İAH, n (%)</b>                                           | 23 (51.1)              |
| <b>DLCO (n=42), ort±SD / medyan (min-maks)</b>              | 65.1±17.4 / 68(27-112) |
| Normal, n (%)                                               | 21 (50.0)              |
| Düşük, n (%)                                                | 21 (50.0)              |
| <b>GİS Tutulumu, n (%)</b>                                  | 8 (17.0)               |
| <b>Kardiyak Tutulum, n (%)</b>                              | 1 (2.1)                |
| <b>Artralji, n (%)</b>                                      | 32 (68.1)              |
| <b>Artrit, n (%)</b>                                        | 1 (2.1)                |
| <b>ANA Pozitifliği (n=46), n (%)</b>                        | 43 (93.5)              |
| <b>SCL-70 Pozitifliği (n=46), n (%)</b>                     | 19 (41.3)              |
| <b>Cenp-b Pozitifliği (n=46), n (%)</b>                     | 13 (28.3)              |
| <b>PMscl Pozitifliği (n=46), n (%)</b>                      | 1 (2.2)                |
| <b>Kalsiyum Kanal Blokeri, n (%)</b>                        | 36 (76.6)              |
| <b>İmmünsüpresif Tedavi, n (%)</b>                          | 16 (34.0)              |
| <b>Steroid Tedavisi, n (%)</b>                              | 14 (29.8)              |
| <b>Fosfodiesteraz5 İnhibitörü Tedavisi, n (%)</b>           | 2 (4.3)                |
| <b>Prostasiklin Analogu Tedavisi, n (%)</b>                 | 7 (14.9)               |
| <b>Endotelin Reseptör Antagonisti Tedavisi, n (%)</b>       | 4 (8.5)                |

n: Hasta sayısı; %: Yüzde; ort: ortalama; SD: Standart sapma

SkSSc ile dkSSc tanılı hastalar arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı Tablo 4.3'te sunulmuştur.

İncelenen hastalardan skSSc tanılı olanlarla dkSSc tanılı olanlar arasında yaş, cinsiyet ve VKİ değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Sınırlı kutanöz SSc Hastaları İle Diffüz Kutanoz SSc Hastaları Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

|                                                           | SkSSc (n=26)                | DkSSc (n=21)                | P                  |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|
| <b>Yaş (yıl),</b> ort±SD / medyan (min-maks)              | 48.3±8.2 / 50 (25-66)       | 51.8±13.0 / 50 (27-72)      | 0.285 <sup>a</sup> |
| <b>Cinsiyet, n (%)</b>                                    |                             |                             |                    |
| Kadın                                                     | 25 (96.2)                   | 15 (71.4)                   | 0.035 <sup>b</sup> |
| Erkek                                                     | 1 (3.8)                     | 6 (28.6)                    |                    |
| <b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>),</b> ort±SD / medyan (min-maks) | 25.6±3.2 / 25.1 (20.4-35.8) | 26.3±5.2 / 26.5 (18.5-37.6) | 0.487 <sup>c</sup> |

n: Birey sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; sk SSc: Sınırlı kutanöz skleroderma; dk SSc: Diffüz kutanöz skleroderma; <sup>a</sup>Student's T Testi; <sup>b</sup>Fisher'in Kesin Testi; <sup>c</sup>Mann Whitney U Testi

SkSSc ile dkSSc hastaları arasında bazı klinik özelliklerin dağılımı Tablo 4.4'te sunulmuştur.

SkSSc tanılı hastaların MRSS, Valentini indeksi dkSSc tanılı hastalardan anlamlı olarak düşük iken, skSSc tanılı hastalar içinde DLCO değeri düşük olanların, amputasyon ve İAH bulunanların ve de immünsüpresif tedavi alanların yüzdesi dkSSc tanılı hastalardan anlamlı olarak düşüktü (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Sınırlı Kutanöz Ssc Hastaları İle Diffüz Kutanöz SSc Hastaları Arasında Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı

|                                                             | sk SSc (n=26)           | dk SSc (n=21)          | p                            |
|-------------------------------------------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------------|
| <b>Hastalık Süresi (yıl), ort±SD / medyan (min-maks)</b>    | 6.4±4.6 / 6 (1-21)      | 10.4±7.2 / 9 (1-23)    | 0.057 <sup>a</sup>           |
| <b>MRSS, ort±SD / medyan (min-maks)</b>                     | 8.2±6.3 / 5.5 (2-26)    | 15.5±7.0 / 14 (4-34)   | <b>0.001<sup>a</sup></b>     |
| <b>Valentini indeksi (n=42), ort±SD / medyan (min-maks)</b> | 2.3±1.8 / 1.5 (0-6)     | 4.0±2.4 / 3.2 (0.5-11) | <b>0.021<sup>a</sup></b>     |
| <b>Medsker skoru (n=43), ort±SD / medyan (min-maks)</b>     | 4.1±3.2 / 4 (0-15)      | 5.6±2.9 / 5 (2-14)     | 0.070 <sup>a</sup>           |
| <b>Kapillereskopi (n=43), n (%)</b>                         |                         |                        |                              |
| Normal                                                      | 2 (7.7)                 | 0                      | 0.179 <sup>b</sup>           |
| Erken dönem                                                 | 7 (26.9)                | 1 (5.9)                |                              |
| Aktif dönem                                                 | 10 (38.5)               | 10 (58.8)              |                              |
| Geç dönem                                                   | 7 (26.9)                | 6 (35.3)               |                              |
| <b>Raynaud Fenomeni, n (%)</b>                              | 25 (96.2)               | 20 (95.2)              | 1.000 <sup>c</sup>           |
| <b>Sklerodaktili, n (%)</b>                                 | 20 (76.9)               | 19 (90.5)              | 0.269 <sup>c</sup>           |
| <b>Telenjektazi, n (%)</b>                                  | 17 (65.4)               | 16 (76.2)              | 0.421 <sup>b</sup>           |
| <b>Dijital Ülser, n (%)</b>                                 | 8 (30.8)                | 7 (33.3)               | 0.851 <sup>b</sup>           |
| <b>Amputasyon, n (%)</b>                                    | 0                       | 4 (19.0)               | <b>0.034<sup>c</sup></b>     |
| <b>İAH, n (%)</b>                                           | 3 (11.5)                | 20 (95.2)              | <b>&lt;0.001<sup>b</sup></b> |
| <b>DLCO (n=42), ort±SD / medyan (min-maks)</b>              | 73.2±15.1 / 72 (45-112) | 56.2±15.6 / 57 (27-79) | <b>0.002<sup>a</sup></b>     |
| Normal, n (%)                                               | 16 (72.7)               | 5 (25.0)               | <b>0.002<sup>b</sup></b>     |
| Düşük, n (%)                                                | 6 (27.3)                | 15 (75.0)              |                              |
| <b>GİS Tutulumu, n (%)</b>                                  | 3 (11.5)                | 5 (23.8)               | 0.437 <sup>c</sup>           |
| <b>Kardiyak Tutulum, n (%)</b>                              | 0                       | 1 (4.8)                | 0.447 <sup>c</sup>           |
| <b>Artralji, n (%)</b>                                      | 16 (61.5)               | 16 (76.2)              | 0.284 <sup>b</sup>           |
| <b>Artrit, n (%)</b>                                        | 1 (3.8)                 | 0                      | 1.000 <sup>c</sup>           |
| <b>Kalsiyum Kanal Blokeri, n (%)</b>                        | 19 (73.1)               | 17 (81.0)              | 0.731 <sup>c</sup>           |
| <b>İmmünsüpresif, n (%)</b>                                 | 3 (11.5)                | 13 (61.9)              | <b>&lt;0.001<sup>b</sup></b> |
| <b>Steroid, n (%)</b>                                       | 5 (19.2)                | 9 (42.9)               | 0.078 <sup>b</sup>           |
| <b>Fosfodiesteraz5 İnhibitörü, n (%)</b>                    | 0                       | 2 (9.5)                | 0.194 <sup>c</sup>           |
| <b>Prostasiklin Analogu, n (%)</b>                          | 4 (15.4)                | 3 (14.3)               | 1.000 <sup>c</sup>           |
| <b>Endotelin Reseptör Antagonisti, n (%)</b>                | 2 (7.7)                 | 2 (9.5)                | 1.000 <sup>c</sup>           |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: ortalama; SD: Standart sapma; sk SSc: Sınırlı kutanöz skleroderma; dk SSc: Diffüz kutanöz skleroderma; <sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi; <sup>b</sup>Ki-Kare Testi; <sup>c</sup>Fisher'in Kesin Testi

SkSSc hastaları ile dkSSc hastaları arasında ANA pozitifliğinin, boyanma paterninin ve alt tiplerinin dağılımı Tablo 4.5’da sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilen SSc tanılı hastalardan skSSc olanlarla dkSSc olanlar arasında ANA boyanma paterni sentromerik, benekli ve nükleolar boyanma özellikleri ile ANA alt tiplerinden anti-SCL 70 ve CENP-B pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). SkSSc tanılı hastalar içinde sentromerik boyanma özelliği gösterenlerin yüzresi dk SSc tanılı hastalardan anlamlı olarak yüksek iken benekli ve nükleolar boyanma özelliği gösterenlerin yüzdesi anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca skSSc tanılı hastalar içinde anti-SCL 70 pozitif olanların yüzdesi dkSSc tanılı hastalardan anlamlı olarak düşük iken CENP-B pozitif olanların yüzdesi anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.5**).

Diğer taraftan SSc tanılı hastaların hastalık tipleri arasında ANA pozitifliği, homojen boyanma paterni, anti-SS-A60, anti-SS-A52, Mİ2, anti-KU, anti-SS-B, AMA-M2, anti-SM, PM-SCL, ribozomal PRT-P pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.5**).

**Tablo 4.5.** Sınırlı Kutanöz SSc Hastaları İle Diffüz Kutanöz SSc Hastaları Arasında ANA Pozitifliğinin, Boyanma Morfolojilerinin ve Alt Tiplerinin Dağılımı

|                            | Toplam (n=46) | SkSSc (n=26) | DkSSc (n=20) | P                   |
|----------------------------|---------------|--------------|--------------|---------------------|
|                            | n (%)         | n (%)        | n (%)        |                     |
| <b>ANA Pozitifliği</b>     | 43 (93.5)     | 23 (88.5)    | 20 (100)     | 0.246 <sup>a</sup>  |
| <b>ANA Boyanma Paterni</b> |               |              |              |                     |
| Sentromerik                | 18 (39.1)     | 17 (65.4)    | 1 (5.0)      | <0.001 <sup>b</sup> |
| Benekli                    | 14 (30.4)     | 4 (15.4)     | 10 (50.0)    | 0.011 <sup>b</sup>  |
| Nükleolar                  | 13 (28.3)     | 3 (11.5)     | 10 (50.0)    | 0.004 <sup>b</sup>  |
| Homojen                    | 9 (19.6)      | 1 (3.8)      | 8 (40.0)     | 0.006 <sup>a</sup>  |
| Granüler                   | 0             | 0            | 0            | ----                |
| Stoplazmik                 | 0             | 0            | 0            | ----                |
| <b>ANA Alt Tipleri</b>     |               |              |              |                     |
| Anti-SCL-70                | 19 (41.3)     | 5 (19.2)     | 14 (70.0)    | 0.001 <sup>b</sup>  |
| CENP-B                     | 13 (28.3)     | 13 (50.0)    | 0            | <0.001 <sup>b</sup> |
| Anti-SS-A60                | 1 (2.2)       | 1 (3.8)      | 0            | 1.000 <sup>a</sup>  |
| Anti-SS-A52                | 1 (2.2)       | 0            | 1 (5.0)      | 0.455 <sup>a</sup>  |
| Mİ2                        | 1 (2.2)       | 1 (3.8)      | 0            | 1.000 <sup>a</sup>  |
| Anti-KU                    | 1 (2.2)       | 0            | 1 (5.0)      | 0.455 <sup>a</sup>  |
| Anti-SS-B                  | 1 (2.2)       | 1 (3.8)      | 0            | 1.000 <sup>a</sup>  |
| AMA-M2                     | 1 (2.2)       | 1 (3.8)      | 0            | 1.000 <sup>a</sup>  |
| Anti-SM                    | 1 (2.2)       | 1 (3.8)      | 0            | 1.000 <sup>a</sup>  |
| PM-SCL                     | 1 (2.2)       | 0            | 1 (5.0)      | 0.455 <sup>a</sup>  |
| Ribozomal PRT-P            | 1 (2.2)       | 0            | 1 (5.0)      | 0.455 <sup>a</sup>  |
| U1-RNP                     | 0             | 0            | 0            | ----                |
| Anti-dsDNA                 | 0             | 0            | 0            | ----                |
| Anti-Nükleosom             | 0             | 0            | 0            | ----                |
| Anti-JO1                   | 0             | 0            | 0            | ----                |
| Anti-Histon                | 0             | 0            | 0            | ----                |
| Renal KR                   | 0             | 0            | 0            | -----               |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; sk SSc: Sınırlı kutanöz skleroderma; dk SSc: Diffüz kutanöz skleroderma; <sup>a</sup>Fisher'in Kesin Testi; <sup>b</sup>Ki-Kare Testi

Çalışma grupları arasında işitme semptomu ve bulgularının dağılımı Tablo 4.6'te sunulmuştur. SSc tanılı hastalar içinde işitme azlığı, kulak dolgunluğu, baş dönmesi ve tinnitus semptomları ile sensorinöral işitme kaybı bulunanların yüzdesi kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.6**).

Ayrıca çalışma grupları arasında hem sağ hem de sol kulak SSO açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla  $p=0.009$ ;  $p=0.001$ ). SSc tanılı hastaların saf ses ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti (**Tablo 4.6**).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında hem sağ kulak hem de sol kulakta iletim tipi işitme kaybı ve mikst tip işitme kaybı ile timpanogram bulguları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.6**). Ayrıca işitme kaybı olmayan hastaların hepsinde konuşmayı ayırt etme oranı normalken, işitme kaybı olanlarda konuşmayı ayırt etme oranları %88'in altında saptanmıştır.

**Tablo 4.6.** Çalışma Grupları Arasında İşitme Semptomu ve Bulgularının Dağılımı

|           |                                               | SSc (n=47)                  | Kontrol (n=44)               | p                        |
|-----------|-----------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|--------------------------|
|           |                                               | n (%)                       | n (%)                        |                          |
| Sağ Kulak | İşitme Azlığı                                 | 11 (23.4)                   | 1 (2.3)                      | <b>0.003<sup>a</sup></b> |
|           | Kulak Dolgunluğu                              | 9 (19.1)                    | 0                            | <b>0.003<sup>b</sup></b> |
|           | Baş Dönmesi                                   | 13 (27.7)                   | 2 (4.5)                      | <b>0.003<sup>a</sup></b> |
|           | Tinnitus                                      | 17 (36.2)                   | 4 (9.1)                      | <b>0.002<sup>a</sup></b> |
|           | İletim tipi işitme kaybı                      | 0                           | 1 (2.3)                      | 0.484 <sup>b</sup>       |
|           | Sensorinöral işitme kaybı                     | 11 (23.4)                   | 2 (4.5)                      | <b>0.010<sup>a</sup></b> |
|           | Mikst tip işitme kaybı                        | 2 (4.3)                     | 0                            | 0.495 <sup>b</sup>       |
|           | <b>Timpanogram Bulguları</b>                  |                             |                              |                          |
|           | A                                             | 32 (68.1)                   | 30 (68.2)                    | 0.751 <sup>a</sup>       |
|           | As                                            | 12 (25.5)                   | 11 (25.0)                    |                          |
|           | Ad                                            | 2 (4.3)                     | 3 (6.8)                      |                          |
|           | C                                             | 1 (2.1)                     | 0                            |                          |
|           | <b>Saf Ses O., ort±SD / medyan (min-maks)</b> | <b>16.4±9.3 / 16 (2-45)</b> | <b>11.8±6.5 / 11 (-3;34)</b> | <b>0.009<sup>c</sup></b> |
| Sol Kulak | İletim tipi işitme kaybı                      | 0                           | 0                            | -----                    |
|           | Sensorinöral işitme kaybı                     | 11 (23.4)                   | 2 (4.5)                      | <b>0.010<sup>a</sup></b> |
|           | Mikst tip işitme kaybı                        | 2 (4.3)                     | 0                            | 0.495 <sup>b</sup>       |
|           | <b>Timpanogram Bulguları</b>                  |                             |                              |                          |
|           | A                                             | 33 (70.2)                   | 29 (65.9)                    | 0.864 <sup>a</sup>       |
|           | As                                            | 10 (21.2)                   | 11 (25.0)                    |                          |
|           | Ad                                            | 2 (4.3)                     | 3 (6.8)                      |                          |
|           | C                                             | 2 (4.3)                     | 1 (2.3)                      |                          |
|           | <b>Saf Ses O., ort±SD / medyan (min-maks)</b> | <b>17.0±9.9 / 16 (3-45)</b> | <b>11.0±6.7 / 10 (0-39)</b>  | <b>0.001<sup>c</sup></b> |

n: Birey sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; <sup>a</sup>Ki-Kare Testi; <sup>b</sup>Fisher'in Kesin Testi; <sup>c</sup>Mann-Whitney U Testi

Çalışma grupları arasında farklı frekanslardaki sağ ve sol kulak hava yolu işitme eşik değerlerinin dağılımı Tablo 4.7’te sunulmuştur.

SSc tanımlı hastaların 500 Hz, 1000 Hz ve 2000 Hz frekanslarındaki hem sağ kulak hem de sol kulak hava yolu işitme eşik değerleri ile 4000 Hz frekansındaki sol kulak hava yolu işitme eşik değeri kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p<0.05$ ) (**Tablo 4.7**).

Diğer taraftan çalışma grupları arasında 125 Hz, 250 Hz, 6000 Hz ve 8000 Hz frekanslarındaki hem sağ kulak hem de sol kulak hava yolu işitme eşik değerleri ile 4000 Hz frekansındaki sağ kulak hava yolu işitme eşik değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.7**).

**Tablo 4.7.** Çalışma Grupları Arasında Farklı Frekanslardaki Sağ ve Sol Kulak Hava Yolu İşitme Eşik Değerlerinin Dağılımı

| Kulak | Hava Yolu İşitme Eşik Değeri | SSc (n=47) |                   | Kontrol (n=44) |                   | p <sup>a</sup>   |
|-------|------------------------------|------------|-------------------|----------------|-------------------|------------------|
|       |                              | ort±SD     | medyan (min-maks) | ort±SD         | medyan (min-maks) |                  |
| Sol   | 125 Hz                       | 9.4±7.1    | 10 (0-25)         | 9.7±8.1        | 7.5 (0-30)        | 0.977            |
|       | 250 Hz                       | 10.7±7.9   | 10 (0-30)         | 9.2±8.2        | 5 (0-35)          | 0.276            |
|       | 500 Hz                       | 11.5±8.2   | 10 (0-30)         | 7.7±6.7        | 5 (0-30)          | <b>0.021</b>     |
|       | 1000 Hz                      | 15.0±9.5   | 15 (0-40)         | 8.5±6.5        | 5 (0-35)          | <b>&lt;0.001</b> |
|       | 2000 Hz                      | 15.8±10.8  | 15 (0-45)         | 10.3±8.6       | 10 (0-50)         | <b>0.012</b>     |
|       | 4000 Hz                      | 24.4±15.4  | 20 (0-65)         | 16.8±11.2      | 15 (0-55)         | <b>0.012</b>     |
|       | 6000 Hz                      | 30.6±17.4  | 30 (0-75)         | 24.1±14.0      | 22.5 (0-65)       | 0.066            |
|       | 8000 Hz                      | 29.8±21.0  | 25 (0-90)         | 23.8±17.2      | 20 (0-70)         | 0.184            |
| Sağ   | 125 Hz                       | 9.2±6.9    | 10 (0-25)         | 11.4±10.2      | 10 (-5;50)        | 0.360            |
|       | 250 Hz                       | 10.8±6.8   | 10 (0-25)         | 10.2±9.3       | 10 (-5;45)        | 0.428            |
|       | 500 Hz                       | 12.6±8.7   | 10 (0-40)         | 8.8±7.6        | 10 (-5;40)        | <b>0.024</b>     |
|       | 1000 Hz                      | 15.5±8.1   | 15 (0-35)         | 10.3±5.4       | 10 (-5;25)        | <b>0.001</b>     |
|       | 2000 Hz                      | 15.6±10.0  | 15 (0-50)         | 10.4±8.5       | 10 (0-40)         | <b>0.005</b>     |
|       | 4000 Hz                      | 22.6±14.4  | 20 (0-65)         | 18.8±12.0      | 15 (0-60)         | 0.185            |
|       | 6000 Hz                      | 27.4±16.7  | 25 (0-75)         | 22.2±12.0      | 20 (0-60)         | 0.134            |
|       | 8000 Hz                      | 28.2±19.3  | 20 (0-80)         | 22.3±14.4      | 20 (0-60)         | 0.177            |

n: Birey sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; sk SSc: Sınırlı kutanöz skleroderma; dk SSc: Diffüz kutanöz skleroderma; <sup>a</sup>Mann Whitney U Testi

Araştırma kapsamında SSc tanılı hastaların hem sağ kulak hem de sol kulak 700 Hz, 1500, 2200 Hz, 3000 Hz ve 3700 Hz'daki TEOAE değerleri kontrol grubundaki sağlıklı bireylerden anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ). (**Tablo 4.8**).

Çalışma grupları arasında farklı frekanslardaki sağ ve sol kulak TEOAE ölçümlerinin dağılımı Tablo 4.8'de sunulmuştur.

**Tablo 4.8.** Çalışma Grupları Arasında Farklı Frekanslardaki Sağ ve Sol Kulak TEOAE Ölçümlerinin Dağılımı

| Kulak | Frekans | SSc (n=47)   |                       | Kontrol (n=44) |                       | p <sup>a</sup>   |
|-------|---------|--------------|-----------------------|----------------|-----------------------|------------------|
|       |         | ort±SD<br>dB | medyan (min-<br>maks) | ort±SD<br>dB   | medyan (min-<br>maks) |                  |
| Sol   | 700 Hz  | 2.5±3.7      | 0 (0-13)              | 6.2±5.4        | 6.5 (0-18)            | <b>0.002</b>     |
|       | 1500 Hz | 9.4±5.4      | 9 (0-21)              | 14.9±6.4       | 15.5 (0-25)           | <b>&lt;0.001</b> |
|       | 2200 Hz | 8.5±6.6      | 7 (0-28)              | 15.7±6.5       | 15.5 (0-29)           | <b>&lt;0.001</b> |
|       | 3000 Hz | 6.4±5.3      | 5 (0-22)              | 11.4±6.8       | 11 (0-26)             | <b>&lt;0.001</b> |
|       | 3700 Hz | 5.8±5.6      | 5 (0-16)              | 10.3±7.1       | 10 (0-26)             | <b>0.002</b>     |
| Sağ   | 700 Hz  | 2.7±4.2      | 0 (0-17)              | 5.7±6.1        | 3 (0-20)              | <b>0.010</b>     |
|       | 1500 Hz | 10.4±6.6     | 9 (0-25)              | 15.1±5.0       | 15 (5-30)             | <b>&lt;0.001</b> |
|       | 2200 Hz | 10.0±6.4     | 9 (0-24)              | 15.3±5.7       | 15 (2-34)             | <b>&lt;0.001</b> |
|       | 3000 Hz | 7.4±6.1      | 7 (0-24)              | 11.0±6.6       | 10.5 (0-25)           | <b>0.008</b>     |
|       | 3700 Hz | 5.4±5.6      | 4 (-3;20)             | 9.9±6.5        | 10 (0-23)             | <b>0.001</b>     |

n: Birey sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; TEOAE: Transient evoked otoakustik emizyon değerleri;

<sup>a</sup>Mann Whitney U Testi

SkSSc hastaları ile dkSSc hastaları arasında farklı frekanslardaki sağ ve sol kulak hava yolu işitme eşik değerlerinin dağılımı Tablo 4.9'de sunulmuştur.

Araştırma kapsamında incelenen hastalardan sk SSc tanılı olanlarla dk SSc tanılı olanlar arasında sadece 8000 Hz frekansındaki sol kulak hava yolu işitme eşik değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanırken ( $p=0.020$ ), diğer hiçbir frekansta sağ ve sol kulan hava yolu işitme eşik değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p>0.05$ ). skSSc tanılı hastaların 8000 Hz frekansındaki sol kulak hava yolu işitme eşik değeri dk SSc tanılı hastalardan anlamlı olarak düşük saptanmıştır (**Tablo 4.9**).

**Tablo 4.9.** Sınırlı Kutanöz SSc Hastaları İle Diffüz Kutanöz Ssc Hastaları Arasında Farklı Frekanslardaki Sağ ve Sol Kulak Hava Yolu İşitme Eşik Değerlerinin Dağılımı

| Tara | Hava Yolu İşitme Eşik Değeri | sk SSc (n=26) |                   | dk SSc (n=21) |                   | p <sup>a</sup> |
|------|------------------------------|---------------|-------------------|---------------|-------------------|----------------|
|      |                              | ort±SD        | medyan (min-maks) | ort±SD        | medyan (min-maks) |                |
| Sol  | 125 Hz                       | 7.7±6.8       | 7.5 (0-25)        | 11.4±7.1      | 10 (0-25)         | 0.069          |
|      | 250 Hz                       | 9.0±7.7       | 7.5 (0-30)        | 12.9±7.8      | 15 (0-25)         | 0.066          |
|      | 500 Hz                       | 10.0±8.2      | 7.5 (0-30)        | 13.3±8.0      | 10 (0-30)         | 0.086          |
|      | 1000 Hz                      | 14.0±10.5     | 15 (0-40)         | 16.2±8.2      | 15 (5-30)         | 0.360          |
|      | 2000 Hz                      | 14.6±11.5     | 10 (0-45)         | 17.4±10.0     | 15 (0-35)         | 0.196          |
|      | 4000 Hz                      | 21.0±14.0     | 20 (0-55)         | 28.6±16.4     | 25 (5-65)         | 0.101          |
|      | 6000 Hz                      | 26.3±14.4     | 25 (0-60)         | 36.0±19.5     | 35 (5-75)         | 0.078          |
|      | 8000 Hz                      | 23.3±17.2     | 20 (0-60)         | 37.9±22.7     | 35 (5-90)         | <b>0.020</b>   |
| Sağ  | 125 Hz                       | 7.7±6.7       | 7.5 (0-25)        | 11.0±6.8      | 10 (0-25)         | 0.100          |
|      | 250 Hz                       | 9.2±6.1       | 10 (0-25)         | 12.9±7.2      | 10 (0-25)         | 0.065          |
|      | 500 Hz                       | 10.8±7.3      | 10 (0-30)         | 14.8±9.9      | 10 (0-40)         | 0.119          |
|      | 1000 Hz                      | 14.8±9.3      | 15 (0-35)         | 16.4±6.4      | 15 (5-30)         | 0.451          |
|      | 2000 Hz                      | 14.4±11.6     | 10 (0-50)         | 17.1±7.5      | 15 (0-30)         | 0.106          |
|      | 4000 Hz                      | 19.4±14.8     | 15 (0-65)         | 26.4±13.3     | 25 (10-60)        | 0.065          |
|      | 6000 Hz                      | 26.0±15.9     | 25 (0-70)         | 29.3±17.8     | 25 (0-75)         | 0.518          |
|      | 8000 Hz                      | 23.5±15.3     | 20 (0-60)         | 34.0±22.3     | 30 (10-80)        | 0.148          |

n: Birey sayısı; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; sk SSc: Sınırlı kutanöz skleroderma; dk SSc: Diffüz kutanöz skleroderma; <sup>a</sup>Mann Whitney U Testi

SSc alt tipleri arasında sağ/sol kulakta sensorinöral işitme kaybı bulunma durumu ile sağ kulak saf ses ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla p=0.043; p=0.026). SkSSc tanılı hastalar içinde sensorinöral işitme kaybı olanların yüzdesi dkSSc tanılı hastalardan anlamlı olarak düşüktü. Ayrıca skSSc tanılı hastaların saf ses ortalaması dk SSc tanılı hastalardan anlamlı olarak düşük olarak saptandı (**Tablo 4.10**). Diğer taraftan SSc tanılı hastaların hastalık tipleri arasında işitme azlığı, kulak dolgunluğu, baş dönmesi ve tinnitus semptomları ile iletim tipi işitme kaybı ve mikst tip işitme kaybı bulunma durumu ve sol kulak saf ses ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 4.10**).

**Tablo 4.10.** Sınırlı Kutanöz SSc Hastaları İle Diffüz Kutanöz SSc Hastaları Arasında İşitme Semptomu ve Bulgularının Dağılımı

|                                               |                              | SkSSc (n=26)            | DkSSc (n=21)         | p                        |
|-----------------------------------------------|------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------|
|                                               |                              | n (%)                   | n (%)                |                          |
| <b>İşitme Azlığı</b>                          |                              | 4 (15.4)                | 7 (33.3)             | 0.181 <sup>a</sup>       |
| <b>Kulak Dolgunluğu</b>                       |                              | 4 (15.4)                | 5 (23.8)             | 0.486 <sup>a</sup>       |
| <b>Baş Dönmesi</b>                            |                              | 6 (23.1)                | 7 (33.3)             | 0.435 <sup>b</sup>       |
| <b>Tinnitus</b>                               |                              | 9 (34.6)                | 8 (38.1)             | 0.805 <sup>b</sup>       |
| <b>İletim tipi işitme kaybı</b>               |                              | 0                       | 0                    | -----                    |
| <b>Sensorinöral işitme kaybı</b>              |                              | 3 (11.5)                | 8 (38.1)             | <b>0.043<sup>a</sup></b> |
| <b>Mikst tip işitme kaybı</b>                 |                              | 1 (3.8)                 | 1 (4.8)              | 1.000 <sup>a</sup>       |
| Sağ Kulak                                     | <b>Timpanogram Bulguları</b> |                         |                      |                          |
|                                               | A                            | 18 (69.2)               | 14 (66.7)            | 0.342 <sup>b</sup>       |
|                                               | As                           | 7 (26.9)                | 5 (23.8)             |                          |
|                                               | Ad                           | 0                       | 2 (9.5)              |                          |
|                                               | C                            | 1 (3.8)                 | 0                    |                          |
| <b>Saf Ses O., ort±SD / medyan (min-maks)</b> |                              | 14.5±10.1 / 12.5 (2-45) | 18.9±7.9 / 17 (6-35) | <b>0.026<sup>c</sup></b> |
| <b>İletim tipi işitme kaybı</b>               |                              | 0                       | 0                    | -----                    |
| <b>Sensorinöral işitme kaybı</b>              |                              | 3 (11.5)                | 8 (38.1)             | <b>0.043<sup>a</sup></b> |
| <b>Mikst tip işitme kaybı</b>                 |                              | 1 (3.8)                 | 1 (4.8)              | 1.000 <sup>a</sup>       |
| Sol Kulak                                     | <b>Timpanogram Bulguları</b> |                         |                      |                          |
|                                               | A                            | 18 (69.2)               | 15 (71.4)            | 0.242 <sup>b</sup>       |
|                                               | As                           | 6 (23.1)                | 4 (19.0)             |                          |
|                                               | Ad                           | 0                       | 2 (9.5)              |                          |
|                                               | C                            | 2 (7.7)                 | 0                    |                          |
| <b>Saf Ses O., ort±SD / medyan (min-maks)</b> |                              | 15.2±9.6 / 15.5 (3-41)  | 19.3±9.9 / 18 (6-45) | 0.099 <sup>c</sup>       |

n: Birey sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; sk SSc: Sınırlı kutanöz skleroderma; dk SSc: Diffüz kutanöz skleroderma; <sup>a</sup>Fisher'in Kesin Testi; <sup>b</sup>Ki-Kare Testi; <sup>c</sup>Mann-Whitney U Testi

Sensorinöral işitme kaybı olan ve olmayan SSc tanılı hastalar arasında bazı tanımlayıcı özelliklerin dağılımı Tablo 4.11'de sunulmuştur. Araştırma kapsamında incelenen SSc tanılı hastalardan Sensorinöral işitme kaybı olan ve olmayanlar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.005).

Diğer taraftan sensorinöral işitme kaybı olan ve olmayan SSc tanılı hastalar arasında cinsiyet ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Sensorinöral İşitme Kaybı Olan ve Olmayan SSc Tanılı Hastalar Arasında Bazı Tanımlayıcı Özelliklerin Dağılımı

| <i>SSc Tanılı Hastalar</i>                                | <b>Sesorinöral işitme kaybı yok (n=36)</b> | <b>Sensorinöral işitme kaybı var (n=11)</b> | <b>P</b>                 |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Yaş (yıl),</b> ort±SD / medyan (min-maks)              | 47.6±10.4 / 48 (25-72)                     | 57.4±7.9 / 57 (49-68)                       | <b>0.005<sup>a</sup></b> |
| <b>Cinsiyet, n (%)</b>                                    |                                            |                                             |                          |
| Kadın                                                     | 30 (83.3)                                  | 10 (90.9)                                   | 1.000 <sup>b</sup>       |
| Erkek                                                     | 6 (16.7)                                   | 1 (9.1)                                     |                          |
| <b>VKİ (kg/m<sup>2</sup>),</b> ort±SD / medyan (min-maks) | 25.4±3.9 / 25.1 (18.5-35.8)                | 27.6±4.7 / 27.0 (19.3-37.6)                 | 0.085 <sup>a</sup>       |

n: Birey sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; <sup>a</sup>Mann Whitney U Testi; <sup>b</sup>Fisher'in Kesin Testi

Araştırma kapsamında incelenen SSc tanılı hastalardan sensorinöral işitme kaybı olan ve olmayanlar arasında hastalık süresi, amputasyon, DLCO değeri ve DLCO grubu ile immünsüpresif tedavi alma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ( $p<0.05$ ). Sensorinöral işitme kaybı olan SSc tanılı hastaların hastalık süresi sensorinöral işitme kaybı olmayanlardan anlamlı olarak uzun iken DLCO değeri ise anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Ayrıca sensorinöral işitme kaybı olan SSc tanılı hastalar içinde amputasyonu olanlar ile immünsüpresif tedavi alanların yüzdesi sensorinöral işitme kaybı olmayanlardan anlamlı olarak yüksek sonuçlanmıştır (**Tablo 4.12**).

Diğer taraftan sensorinöral işitme kaybı olan ve olmayan SSc tanılı hastalar arasında MRSS, valentini indeksi, medsger skorları, kapilleroskopi sonucu, raynaud fenomeni, sklerodaktili, telenjiyektazi, dijital ülser ve İAH bulunma durumu, GİS tutulumu, kardiyak tutulum, artralji ve artirik varlığı, ANA, SCL-70, CENP-B, ve PM-SCL pozitifliği, kalsiyum kanak blokeri, steroid, PDE5 inhibitörü, prostasiklin analogu ve endotelin reseptör antagonisti kullanma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.12**).

**Tablo 4.12.** Sensorinöral İşitme Kaybı olan ve Olmayan SSc Tanılı Hastalar Arasında Bazı Klinik Özelliklerin Dağılımı

| <i>SSc Tanılı Hastalar</i>                               | <b>Sensorinöral<br/>işitme kaybı yok<br/>(n=36)</b> | <b>Sensorinöral işitme<br/>kaybı var (n=11)</b> | <b>p</b>                 |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Hastalık Süresi (yıl), ort±SD / medyan (min-maks)</b> | 6.4±4.8 / 5.5 (1-23)                                | 14.0±6.6 / 15 (6-23)                            | <b>0.001<sup>a</sup></b> |
| <b>MRSS, ort±SD / medyan (min-maks)</b>                  | 11.9±7.8 / 12 (2-34)                                | 10.3±6.6 / 9 (2-22)                             | 0.560 <sup>a</sup>       |
| <b>Valentini (n=42), ort±SD / medyan (min-maks)</b>      | 2.9±2.2 / 3 (0-11)                                  | 3.4±2.4 / 3 (0.5-7.5)                           | 0.546 <sup>a</sup>       |
| <b>Medsgger (n=43), ort±SD / medyan (min-maks)</b>       | 4.6±3.0 / 4 (0-15)                                  | 5.1±3.5 / 4 (2-14)                              | 0.872 <sup>a</sup>       |
| <b>Kapillereskopi (n=43), n (%)</b>                      |                                                     |                                                 |                          |
| Normal                                                   | 2 (5.9)                                             | 0                                               | 0.649 <sup>b</sup>       |
| Erken dönem                                              | 7 (20.5)                                            | 1 (11.2)                                        |                          |
| Aktif patern                                             | 16 (47.1)                                           | 4 (44.4)                                        |                          |
| İleri dönem                                              | 9 (26.5)                                            | 4 (44.4)                                        |                          |
| <b>Raynaud Fenomeni, n (%)</b>                           | 34 (94.4)                                           | 11 (100)                                        | 1.000 <sup>c</sup>       |
| <b>Sklerodaktili, n (%)</b>                              | 30 (83.3)                                           | 9 (81.8)                                        | 1.000 <sup>c</sup>       |
| <b>Telenjektazi, n (%)</b>                               | 26 (72.2)                                           | 7 (63.6)                                        | 0.710 <sup>c</sup>       |
| <b>Dijital Ülser, n (%)</b>                              | 10 (27.8)                                           | 5 (45.5)                                        | 0.292 <sup>c</sup>       |
| <b>Amputasyon, n (%)</b>                                 | 1 (2.8)                                             | 3 (27.3)                                        | <b>0.035<sup>c</sup></b> |
| <b>İAH, n (%)</b>                                        | 15 (41.7)                                           | 8 (72.7)                                        | 0.071 <sup>b</sup>       |
| <b>DLCO (n=42), ort±SD / medyan (min-maks)</b>           | 68.5±15.3 / 70.5 (33-112)                           | 54.2±20.3 / 55 (27-103)                         | <b>0.003<sup>a</sup></b> |
| Normal, n (%)                                            | 20 (62.5)                                           | 1 (10.0)                                        | <b>0.004<sup>b</sup></b> |
| Düşük, n (%)                                             | 12 (37.5)                                           | 9 (90.0)                                        |                          |
| <b>GİS Tutulumu, n (%)</b>                               | 5 (13.9)                                            | 3 (27.3)                                        | 0.367 <sup>c</sup>       |
| <b>Kardiyak Tutulum, n (%)</b>                           | 0                                                   | 1 (9.1)                                         | 0.234 <sup>c</sup>       |
| <b>Artralji, n (%)</b>                                   | 23 (63.9)                                           | 9 (81.8)                                        | 0.461 <sup>c</sup>       |
| <b>Artrit, n (%)</b>                                     | 1 (2.8)                                             | 0                                               | 1.000 <sup>c</sup>       |
| <b>ANA Pozitifliği (n=46), n (%)</b>                     | 32 (91.4)                                           | 11 (100)                                        | 1.000 <sup>c</sup>       |
| <b>SCL-70 Pozitifliği (n=46), n (%)</b>                  | 14 (40.0)                                           | 5 (45.5)                                        | 1.000 <sup>c</sup>       |
| <b>Cenp-b Pozitifliği (n=46), n (%)</b>                  | 11 (31.4)                                           | 2 (18.2)                                        | 0.473 <sup>c</sup>       |
| <b>PMscl Pozitifliği (n=46), n (%)</b>                   | 1 (2.9)                                             | 0                                               | 1.000 <sup>c</sup>       |
| <b>Kalsiyum Kanal Blokeri, n (%)</b>                     | 28 (77.8)                                           | 8 (72.7)                                        | 0.703 <sup>c</sup>       |
| <b>İmmüsupresif, n (%)</b>                               | 9 (25.0)                                            | 7 (63.6)                                        | <b>0.029<sup>c</sup></b> |
| <b>Steroid, n (%)</b>                                    | 12 (33.3)                                           | 2 (18.2)                                        | 0.464 <sup>c</sup>       |
| <b>Pde5 İnhibitörü, n (%)</b>                            | 2 (5.6)                                             | 0                                               | 1.000 <sup>c</sup>       |
| <b>Prostasiklin Analogu, n (%)</b>                       | 6 (16.7)                                            | 1 (9.1)                                         | 1.000 <sup>c</sup>       |
| <b>Endotelin Reseptör Antagonisti, n (%)</b>             | 3 (8.3)                                             | 1 (9.1)                                         | 1.000 <sup>c</sup>       |

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: ortalama; SD: Standart sapma; <sup>a</sup>Mann-Whitney U Testi; <sup>b</sup>Ki-Kare Testi; <sup>c</sup>Fisher'in Kesin Testi

SSc tanılı hastaların sağ ve sol kulak saf ses ortalaması ile hastalık süresi, DLCO değeri, MRSS, Valentini indeksi ve Medsger skorları arasındaki ilişki Tablo 4.13'te sunulmuştur.

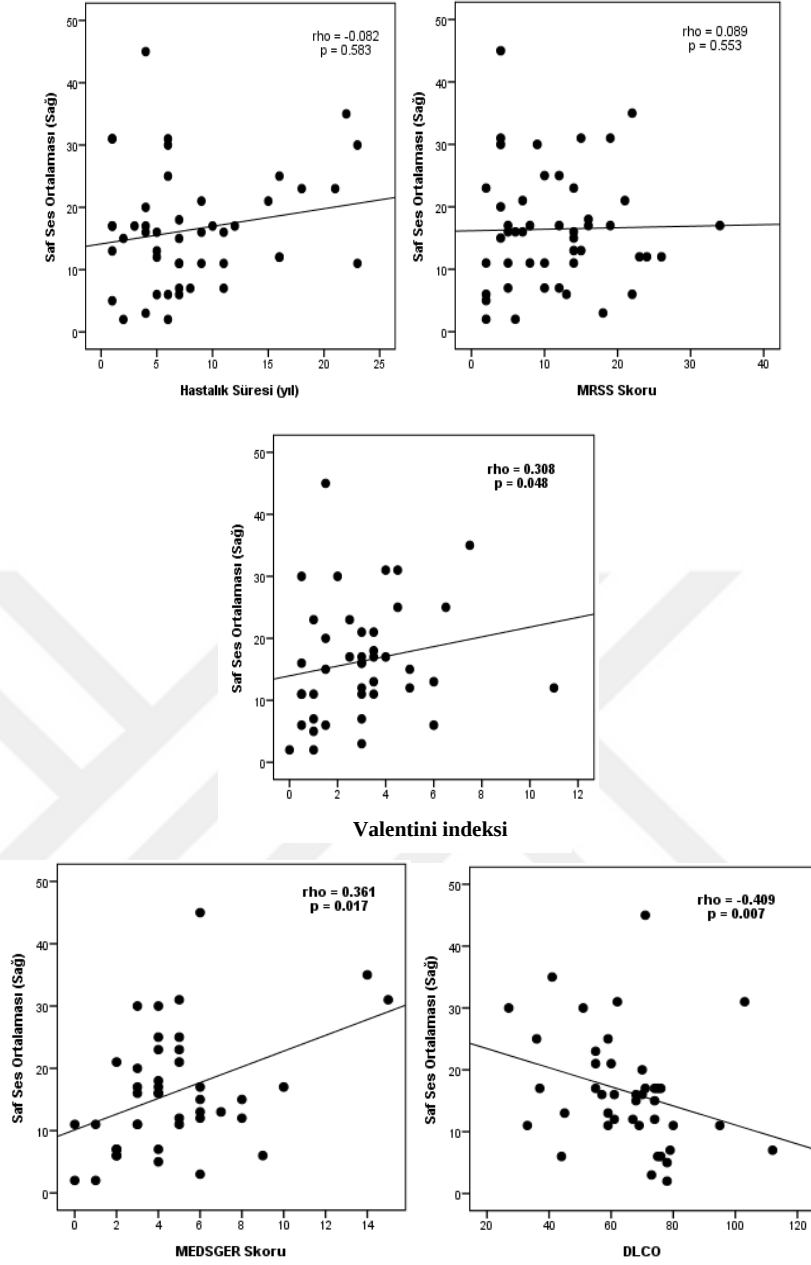
Araştırma kapsamında incelenen SSc tanılı hastaların sağ kulak SSO ile Valentini indeksi ( $\rho=0.31$ ) ve Medsger skorları ( $\rho=0.36$ ) arasında pozitif yönde, orta düzeyde, DLCO değeri ( $\rho=-0.41$ ) arasında ise negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Diğer taraftan sağ kulak SSO ile SSc tanılı hastaların hastalık süresi ve MRSS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.13; Şekil 4.1**).

Aynı şekilde, SSc tanılı hastaların sol kulak SSO ile Valentini indeksi ( $\rho=0.31$ ) ve Medsger skorları ( $\rho=0.33$ ) arasında pozitif yönde, orta düzeyde, DLCO değeri ( $\rho=-0.34$ ) arasında ise negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ( $p<0.05$ ). Sol kuak saf ses ortalaması ile SSc tanılı hastaların hastalık süresi ve MRSS skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ) (**Tablo 4.13; Şekil 4.2**).

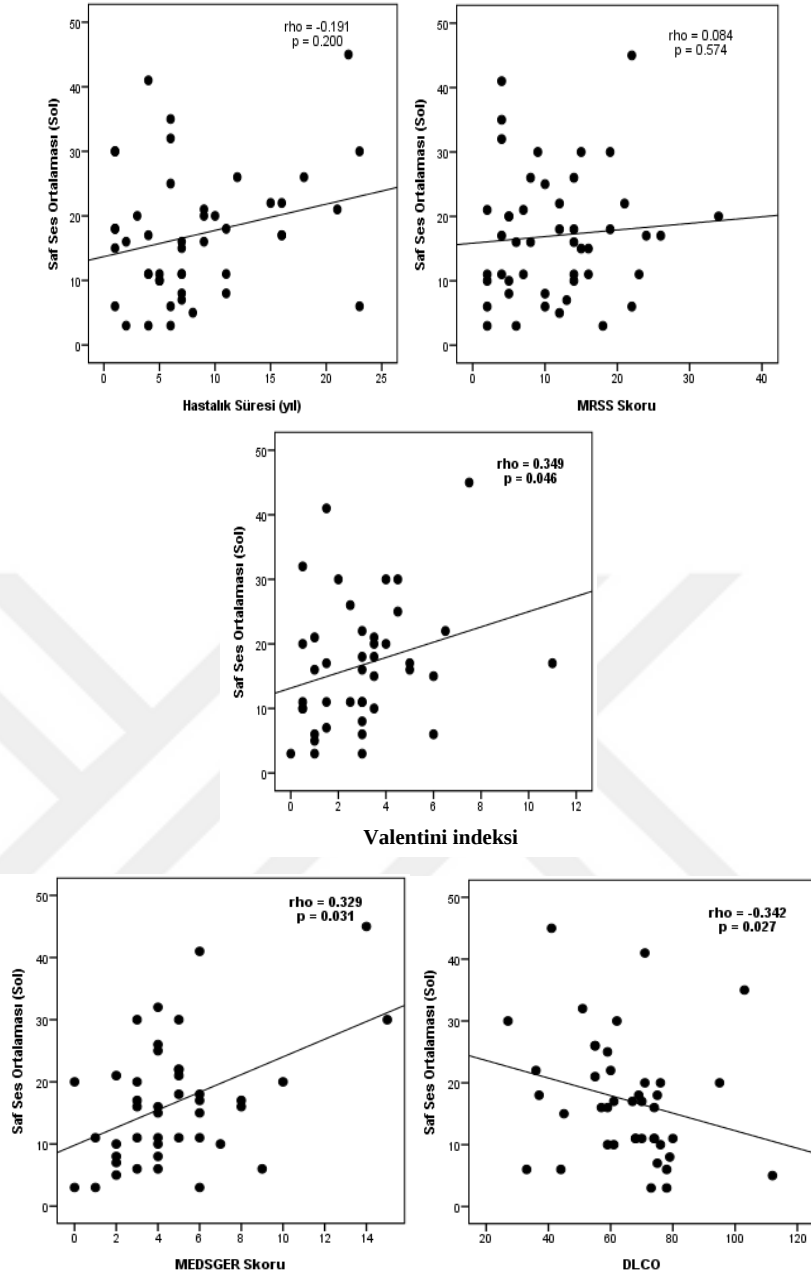
**Tablo 4.13.** SSc Tanılı Hastaların Sağ ve Sol Kulak Saf Ses Ortalaması İle Hastalık Süresi, DLCO değeri, MRSS, Valentini İndeksi ve Medsger Skorları Arasındaki İlişki

|                              | n  | Saf Ses Ortalaması |              |               |              |
|------------------------------|----|--------------------|--------------|---------------|--------------|
|                              |    | Sağ Kulak          |              | Sol Kulak     |              |
|                              |    | rho                | p            | rho           | p            |
| <b>Hastalık Süresi (yıl)</b> | 47 | -0.082             | 0.583        | -0.191        | 0.200        |
| <b>MRSS skoru</b>            | 47 | 0.089              | 0.553        | 0.084         | 0.574        |
| <b>Valentini indeksi</b>     | 42 | <b>0.308</b>       | <b>0.048</b> | <b>0.309</b>  | <b>0.046</b> |
| <b>Medsger skoru</b>         | 43 | <b>0.361</b>       | <b>0.017</b> | <b>0.329</b>  | <b>0.031</b> |
| <b>DLCO</b>                  | 47 | <b>-0.409</b>      | <b>0.007</b> | <b>-0.342</b> | <b>0.027</b> |

rho: Spearman korelasyon katsayısı



**Şekil 4.1.** SSc Tanılı Hastaların Sağ Kulak Saf Ses Ortalaması İle Hastalık Süresi, DLCO değeri, MRSS, Valentini İndeksi ve Medsger Skorları Arasındaki İlişki



**Şekil 4.2.** SSc Tanılı Hastaların Sol Kulak Saf Ses Ortalaması İle Hastalık Süresi, DLCO Değeri, MRSS, Valentini İndeksi ve Medsger Skorları Arasındaki İlişki

## 5. TARTIŞMA

SSc, başta deri olmak üzere birçok iç organın fibrozisi ve vaskülopatisi ile seyreden nadir görülen bir otoimmün bağ doku hastalığıdır (15). SSc insidansı 1.000.000'da 20 vaka ve prevalansı 1.000.000'da yaklaşık 240 vakadır (17). Patogeneizde vaskülopati ve endotelyal değişiklikler, immün disregülasyon ve fibrozis temel basamakları oluşturmaktadır. Çoğu bağ doku hastalığında olduğu gibi kadınlarda görülme oranı erkeklere göre daha fazladır. Hastalığın görülme sıklığı 30-50 yaş arasında daha yüksek olup 65 yaş sonrası görülme sıklığı artış göstermektedir (18). Çalışmamızda yaş ortalaması  $49.8 \pm 10.6$  olup ortalama hastalık süresi 7 yıl olarak saptanmıştır.

SSc; GİS, akciğer, böbrek, kalp, cilt başta olmak üzere hemen her organı tutabildiği bilinen bir hastalıktır ancak SSc'de işitme kaybı, iç kulak tutulumu ile ilgili veriler kısıtlıdır(3-7). Odyolojik tutulumun RA, SLE, GPA ve sjögren sendromu gibi birçok bağ doku hastalığında görülebildiği ile ilgili çalışmalar olmasına karşın SSc'de orta ve iç kulak tutulumu ile ilgili daha önce yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızda 47 SSc tanılı hasta ve 44 sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırarak SSc'nin işitme eşik duyarlılığı, orta kulak yapıları ve otoakustik emisyon üzerindeki etkilerini değerlendirdik. Bu etkilerin hastalık süresi, alt tipi, oto antikor pozitifliği ve hastalık ciddiyeti ile ilişkisi olup olmadığına açıklık getirmeye çalıştık.

SSc'de en erken oluşan patojenik olayın vasküler hasar olduğu kabul edilmektedir. Pre-klinik dönemde bile vasküler değişiklikler saptanabilmektedir. Vasküler hasar olasılıkla virüsler, oto antikorlar veya serbest radikallerin neden olduğu oksidatif stres nedeniyle oluşmaktadır Endotelyal hücre hasarı özellikler arteriollerde olmaktadır. Kahaleh ve Le Roy 1983 yılında SSc' de proteaz inhibitörlerinin eksikliğinin sitotoksik aktiviteden sorumlu olabileceğini öne sürmüşlerdir ayrıca humoral ve hücrel immün disregülasyonda endotel hasarı ve vaskülopatiden sorumlu tutulmuştur(178). GPA ve PAN tanılı işitme kaybı olan hastaların temporal kemik incelemesinde kokleavestibuler değişiklikler, korti organ kaybı ve stria vasküleriste atrofi saptanmıştır (179). Abou-Taleb ve ark. 1987 yılında sensörinoral işitme kaybı nedeniyle cerrahiye giden SSc tanılı bir hastanın

histopatolojisinde stria vasküleristeki kan damarlarının normalden geniş olduğunu ve fokal strial atrofi görüldüğünü saptamıştır. Dış tüy hücre sayısı ve ganglion hücrelerinde normale göre yaklaşık %50 azalma olduğunu göstermiştir. Ayrıca küçük arteriol ve venüllerde vasküler fibrozis gösterilmiştir (14).

Maciaszczyk ve ark. (180) 20 SSc'li hastada yaptığı çalışmada anamnezde hastaların %65'inde baş dönmesi, %30'unda kulak dolgunluğu, %40'ında subjektif işitme kaybı, %50'sinde tinnitus saptamıştır. 3 hastada hafif, 5 hastada orta dereceli olmak üzere 8 (%40) hastada sensörinöral işitme kaybı saptamıştır. Monteiro ve ark. (5) yaptığı bir çalışmada 24 dkSSc'li hastanın odyometrik bulguları değerlendirilmiş, yaklaşık %46 hastada sensorinöral işitme kaybı tespit edilmiş, mikst tip veya iletim tipi işitme kaybı gözlememiştir. Kastanioudakis ve ark. (4) 30 SSc tanılı hastanın %20'sinde sensörinöral işitme kaybı saptamıştır. Amor-Dorado ve ark. (3) yaptığı başka bir çalışmada skSSc'li 35 hastada odyovestibuler tutulum değerlendirilmiş, hastaların %20'sinde anormal timpanometrik bulgular saptanırken kontrol grubunun timpanogram değerlendirmelerinin normal olduğunu saptamıştır. Amor-Dorado ve ark. yaptığı bu çalışmada hastaların %54'ünde subjektif işitme kaybı ve 27 hastada (%77'sinde) anormal işitme bulguları saptanmıştır. İşitme kaybı saptanan 27 hastanın 24 (%89)'ünde sensorinöral işitme kaybı diğer 3 (%11) hastada mikst tip işitme kaybı olduğunu tespit etmişlerdir. Sensorinöral işitme kayıplı 11 hastada işitme kaybının asimetrik veya tek taraflı olduğu görülmüştür. Bu hastalar santral sinir sistemi lezyonları açısından manyetik rezonans görüntüleme ile değerlendirilmiştir. Bahsedilen bu çalışmalarda işitme kaybı olanlarla olmayanlar arasında yaş, cinsiyet, hastalık alt tipi, hastalık süresi, antikor profili ve kullandığı ilaçlar açısından fark bulunmamıştır. Bizim çalışmamızda hastaların anamnezlerini değerlendirdiğimizde SSc'li grupta %23.4 subjektif işitme azlığı, %19.1 kulak dolgunluğu, %27.7 baş dönmesi, %36.2 tinnitus olduğunu gözlemledik. Subjektif işitme azlığı, tinnitus, baş dönmesi ve kulak dolgunluğu semptomları kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde fazla saptanmıştır. Çalışmamızda SSc tanılı hastaların %23.4'ünde sensorinöral işitme kaybı saptanmıştır, bu sonuç kontrol grubunda %4.3 olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0.001). Çalışmamızda asimetrik veya tek taraflı işitme kaybı olan hasta saptanmamıştır, hastaların %4.5'inde mikst tip işitme kaybı olup bu sonuç kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ayrıca SSc'li hastaların

%29.8'inde anormal timpanogram bulguları saptanmıştır. 10 hastada orta kulak yapılarında sertlik (*stiffness*) etkisi ile düşük amplitüdlü timpanogram (Tip As), 2 hastada yüksek amplitüdlü (Tip Ad) ve 2 hastada negatif basınç veren bulgular saptanmıştır (Tip C). Hasta ve kontrol grubunun timpanogram bulguları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Yapılan çalışmalarda işitme kaybı ile hastalık süresi arasında ilişki saptanmamıştır, bizim çalışmamızda hastalık süresi uzun olanlarda sensorinöral işitme kaybı anlamlı olarak fazla saptandı ( $p<0.001$ ). Ayrıca diğer çalışmalardan farklı olarak DLCO düşük olanlarda olmayanlara göre sensorinöral işitme kaybı anlamlı ölçüde yüksek saptandı ( $p=0.003$ ). Sensorinöral işitme kaybı olan hastaların %90'ının DLCO'su düşük saptanırken, işitme kaybı olmayanlarda bu oran %37.5 olarak saptandı ( $p=0.004$ ). Bununla birlikte diğer çalışmalarla benzer şekilde MRSS, raynaud fenomeni, telenjiyektazi, sklerodaktili, dijital ülser varlığı ve oto antikor pozitifliği ile işitme kaybı arasında ilişki saptanmadı. Ancak, parmak amputasyonu olan 4 hastanın 3 (%27.3)'ünde sensorinöral işitme kaybı saptandı ( $p=0.03$ ). SSc'li hasta grubunda işitme kaybı ile hastaların yaşı arasında ilişki saptandı sensorinöral işitme kaybı olan hastaların yaş ortalaması 57.4 iken olmayanlarda bu ortalama 47.6 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından benzer oldukları için yaşa bağlı işitme kaybının sonuçlarımızı etkilediğini düşünmemekteyiz.

Daha önce bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda hastalık şiddet skoru ve aktivite indeksi bakılmamıştır. Bizim çalışmamız Medsger hastalık şiddet skalası ve Valentini aktivite indeksini kullanarak hastalık aktivite ve şiddetinin işitme kaybı ile olan ilişkisine bakılan ilk çalışmadır. Çalışmamızda sensorinöral işitme kaybı ile hastalık aktivitesi ve şiddeti arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak SSc tanılı hastaların her iki kulak saf ses ortalaması ile Valentini indeksi ( $\rho=0.31$ ) ve Medsger skorları ( $\rho=0.33$ ) arasında pozitif yönde, orta düzeyde, DLCO değeri ( $\rho=-0.34$ ) arasında ise negatif yönde, orta düzeyde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Bu sonuç bize hastalık aktivitesi ve şiddeti arttıkça işitme eşik değerinde artış olduğunu göstermektedir.

Ayrıca, çalışmamızda diğer çalışmalardan farklı olarak SSc'li hastalarda ve kontrol grubunda OAE değerlendirmesi yapılmıştır. İlk olarak 1977'de Kemp

tarafından tanımlanan OAE ölçümü, işitme kaybı varlığının belirlenmesi için kullanılan klinik bir uygulamadır. OAE, kulak kanalına yerleştirilmiş bir mikrofonla kokleanın dış tüy hücrelerinden kaydedilebilen seslerdir; sağlıklı koklear fonksiyonun basit, etkili ve invazif olmayan bir objektif göstergesidir (181). Probst ve ark. tarafından işitme kaybı olan ve olmayan 166 kulakta TEOAE ve DPOAE ölçümü yapılmış ve işitme seviyesi 30 dB'den iyi olanlarda emisyon cevabı elde edilmiştir (182).

Çalışmamızda sensorinöral işitme kaybı olan hasta ve kontrol gruplarında emisyon cevabı elde edilememiştir. Bununla birlikte hasta grubunda 2 kişide ve kontrol grubunda 2 kişide normal odyometrik ve timpanometrik bulgular olmasına rağmen emisyon cevabı alınamamıştır. Bunun orta kulak yapılarında geçirgenlik azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Orta kulak yapıları normal olanlarda emisyon varlığı normal işitmeyi ve koklear yapıların normal oluşunu göstermekle birlikte emisyon amplitüdlerinde azalmanın belirleyici bir *cut-off* değeri bulunmamaktadır (183). Çalışmamızda SSc tanıılı hastaların TEOAE amplitüd değerleri bütün frekanslarda kontrol grubundaki verilerden düşük bulunmuştur ve bu fark hem sağ hem de sol kulak için istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0.005$ ). Bu anlamlı düşüklük SSc hastalarında görülen işitme kaybının koklear kökenli olduğunu bize göstermektedir.

Sigara kullanımının endotel hasarı üzerindeki etkileri bilinmektedir. Sigara kullanımının işitme üzerinde olumsuz etkilerinin gösterildiği birçok çalışma mevcuttur (184-186). Zelman ve ark. yaş ve cinsiyete göre eşleşmiş 126 kişi kapsayan bir çalışmada 125-12000 Hz aralığında ölçülen bütün frekanslarda sigara içen grupta işitme kaybının içmeyen gruba göre daha fazla olduğunu göstermiştir (184). Bizim çalışmamızda hasta grubunda aktif sigara kullanımı yoktur, kontrol grubunda ise 13 (%29.5) kişi aktif sigara içicisidir. Sigaranın işitme üzerindeki olumsuz etkilerine rağmen kontrol grubunda işitme kaybı oranı hasta grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır. Kontrol grubunda sensörinöral işitme kaybı saptanan iki hastanın bir tanesi aktif sigara içicisiyken diğer kontrolün sigara öyküsü yoktur.

SSc'li hastalarda işitme kaybının kapilleroskopik bulguların derecesiyle karşılaştırıldığı 2018'de yayınlanan bir çalışmada 54 hastanın kapilleroskopik bulguları değerlendirilmiş. Erken dönem kapilleroskopi bulguları olan hastaların %71.4'ünde, aktif dönem kapilleroskopi bulguları olan hastaların %62'sinde ve geç dönem kapilleroskopi bulguları olan hastaların %72.7'sinde sensörinoral işitme kaybı saptanmış. Kapilleroskopi bulguları ile işitme kaybı arasında ilişki saptanmamış. Ayrıca bu çalışmada SSc tanılı hastaların %63'ünde sensörinoral işitme kaybı saptanırken bir hastada mikst tip işitme kaybı saptanmış. dkSSc ve skSSc arasında odyolojik tutulumlar açısından fark görülmemiş (7). Bizim çalışmamızda da hastaların erken, aktif veya geç dönem kapilleroskopik bulgularının varlığıyla işitme kaybı arasında bir ilişki saptanmadı ( $p=0.649$ ). Hasta grubumuzda 47 SSc tanılı hastanın 26'sı dkSSc (%55.3), 21'i skSSc (%44.7) tanılı hastalardan oluşmaktadır. Hastalar yaş, cinsiyet ve hastalık süresi bakımından benzerdir. Çalışmamızda iki alt tipin subjektif işitme kaybı, tinnitus, baş dönmesi ve kulak dolgunluğu semptomları arasında anlamlı fark yoktur. DkSSc ve skSSc'li hastalarda sensorinöral işitme kaybı sırasıyla %38.1 ve %11.5 olarak saptanmış ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.04$ ). 500, 1000, 2000 ve 4000 Hz'lerdeki işitme eşiklerinin ortalaması ile hesaplanan SSO sağ kulak için dkSSc' de 18.9 dB, skSSc'de 14.5 dB olarak saptanmıştır ( $p=0.026$ ). Sol kulak için bakılan SSO dkSSc 'de 19.3 dB, skSSc'de 15.3 dB olup dkSSc'lerde bir miktar yüksek olmasına karşın bu istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0.09$ ). DkSSc, skSSc'ye göre daha agresif organ tutulumu ve daha yüksek mortalite ile ilişkilidir. Çalışmamızda dkSSc'li hastalarda sensörinoral işitme kaybının skSSc'ye göre daha yüksek oranda bulunması bu bulguyu destekler niteliktedir.

## 6. SONUÇLAR

SSc ciddi organ tutulumu ile seyredebiilen bir hastalıktır. SSc’de hemen her organ tutulabilmekle birlikte işitme kaybı ve odyolojik tutulum ile ilgili veriler az sayıdadır. Biz çalışmamızda SSc’de işitme kaybının sıklığını ve işitme kaybının hastalık progresyonu, süresi, alt tipi ve klinik bulgular ile olan ilişkisini göstermeyi amaçladık. SSc hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre işitme kaybını anlamlı olarak fazla saptadık. Bunun yanı sıra diğer çalışmaların aksine biz çalışmamızda dkSSc’de skSSc’ye göre daha çok hastada işitme kaybı olduğunu gördük. DkSSc ve skSSc grupları arasında yaş, cinsiyet, hastalık süresi, kapilleroskopi bulguları, raynaud fenomeni, sklerodaktili, telenjiyektazi, dijital ülser bulguları açısından anlamlı fark yoktu. Tinnitus, kulak dolgunluğu, baş dönmesi, subjektif işitme kaybı semptomları hastalık alt tipleri arasında benzer oranda gözükürken, kontrol grubuna göre bu semptomlar anlamlı olarak yüksekti. Kontrol grubu, dkSSc grubu ve skSSc grubu arasında timpanogram bulguları açısından anlamlı fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunun saf ses ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu, saf ses ortalamaları hasta grupta daha yüksek olarak bulundu bu bulgu SSc’de işitme kaybının daha sık görülmesini destekler niteliktedir. Çalışmamızda hasta grubunda ampütasyon öyküsü olanlarda ve DLCO düşük olanlarda olmayanlara göre sensorinöral işitme kaybı anlamlı ölçüde yüksek saptandı. Hastaların erken, aktif veya geç dönem kapilleroskopik bulgularının varlığıyla işitme kaybı arasında bir ilişki saptanmadı

SSc’li hasta grubunda işitme kaybı ile hastaların yaşı arasında ilişki saptandı sensorinöral işitme kaybı olan hastaların yaş ortalaması 57.4 iken olmayanlarda bu ortalama 47.6 olarak saptandı. Ancak hasta ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından benzer oldukları için yaşa bağlı işitme kaybının sonuçlarımızı etkilediğini düşünmüyoruz. Çalışmamızda sensorinöral işitme kaybı ile hastalık aktivitesi ve şiddeti arasında ilişki bulunmamıştır. Sensorinöral işitme kaybı olan hasta ve kontrol gruplarında beklenen şekilde emisyon cevabı elde edilememiştir. Bununla birlikte hasta grubunda 2 kişide ve kontrol grubunda 2 kişide normal odyometrik ve timpanometrik bulgular olmasına rağmen emisyon cevabı alınamamıştır. Bunun orta kulak yapılarında geçirgenlik azlığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda SSc tanılı hastaların TEOAE amplitüd değerleri bütün frekanslarda kontrol grubundaki verilerden düşük bulunmuştur ve bu fark hem sağ hem de sol kulak için istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu anlamlı düşüklük SSc hastalarında görülen işitme kaybının koklear kökenli olduğunu bize göstermektedir.

Sonuç olarak SSc hastalarında işitme kaybı sık görülmektedir. Diğer organ tutulumlarına ek olarak bu hastalarda koklear tutulumla bağlı işitme kaybı önemli bir sorun gibi gözükmemektedir ancak bu konu ile ilgili daha geniş çaplı ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.



## ÖZET

### Sistemik Sklerozisli Hastalarda Odyolojik Tutulum

**Giriş ve Amaç:** Sistemik sklerozis (SSc) başta cilt olmak üzere yaygın organ tutulumu olan, morbidite ve mortalite ile seyredebilen bir bağ doku hastalığıdır. SSc’de işitme kaybı daha önce az sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı SSc tanılı hastalarda işitme kaybını değerlendirmek, işitme kaybının hastalığın alt tipi, süresi, klinik bulguları ve antikor pozitifliği ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

**Gereç ve Yöntem:** Araştırmaya Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ve Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) 2013 tanı kriteri ile tanı alan 47 hasta dahil edildi. Hasta grubu ile benzer sosyodemografik özelliklere sahip 44 sağlıklı birey kontrol grubuna dahil edildi. Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunun işitme semptomlarına yönelik anamnezleri alındı. Kulak burun boğaz hekimi tarafından muayene edildi. Çalışma grupları odyometri, timpanometri ve otoakustik emisyon tetkikleri ile değerlendirildi.

**Bulgular:** SSc tanılı hastaların yaş ortalaması  $49.8 \pm 10.6$  yıl olup %85.1’i kadındı. Kontrol grubunda yer alan sağlıklı bireylerin ise yaş ortalaması  $46.8 \pm 7.9$  yıl olup %75’i kadındı. Araştırma kapsamında incelenen hastaların ortalama hastalık süresi 7 (min:1-maks:23) yıl olup MRSS, Valentini indeksi ve Medsger skoru ortancaları sırasıyla 10 (min:2-maks:34), 3 (min:0-maks:11), 4 (min:0-maks:15)’ti. SSc hastalarının alt tiplerine baktığımızda %55.2’si sınırlı kutanöz SSc (sk SSc) iken geriye kalan %44.7’si diffüz kutanöz SSc (dk SSc) idi. Çalışmamızdaki hastaların anamnezlerini değerlendirdiğimizde SSc’li grupta %23.4 işitme azlığı, %19.1 kulak dolgunluğu, %27.7 baş dönmesi, %36.2 tinnitus şikayeti mevcuttu. SSc tanılı hastaların %23.4’ünde sensorinoral işitme kaybı saptandı, bu sonuç kontrol grubunda %4.3 olup sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0.001$ ). SSc’li hastaların %29.8’inde anormal timpanogram bulguları saptandı. SSc’li hastalarda geçici uyarılmış otoakustik emisyon (TEOAE) amplitüd değerleri bütün frekanslarda kontrol grubundaki değerlerden düşük bulunmuştur ve bu fark hem sağ hem de sol kulak için istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.005$ ). ANA boyanma ve ANA alt tiplerinin işitme kaybı ile ilişkisi saptanmadı. Sensorinöral işitme kaybı olan SSc

tanılı hastaların hastalık süresi olmayanlardan anlamlı olarak yüksek ve sensörinöral işitme kaybı olanlarda DLCO değeri anlamlı olarak düşük saptandı.

**Tartışma ve Sonuç:** SSc hastalarında işitme kaybı sık görülmektedir. Bu çalışmada işitme kaybı sıklığı sağlıklı gruba göre anlamlı olarak fazla saptandı. Diğer organ tutulumlarına ek olarak bu hastalarda koklear tutulumda sık görülmektedir ancak bu konu ile ilgili daha geniş çaplı ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

**Anahtar kelimeler:** sistemik skleroz, işitme kaybı, kulak, odyolojik tutulum, otoakustik emisyon



## SUMMARY

### **Audiological involvement in patients with Systemic Sclerosis**

**Introduction and Aim:** Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease that can present with widespread organ involvement, especially skin and can lead to morbidity and mortality. Hearing loss in SSc was demonstrated in few studies before. The aim of the present study was to evaluate hearing loss in patients diagnosed with SSc, and to investigate the relation between hearing loss and subtype of disease, its duration and clinical findings and antibody positivity.

**Material and Method:** 47 patients diagnosed with diagnostic criteria of American Rheumatology College (ACR) and European Association of Rheumatism (EULAR) 2013 were included in the present study. 44 healthy individuals having similar characteristics with the patients groups were included as control group. History or earing symptoms was taken from both patients and control groups. They were examined by Ear, Nose and Throat Department. Study groups were evaluated with audiometry, tympanometry and otoacoustic emission analysis.

**Results:** Mean age of the patients diagnosed with SSc was  $49.8 \pm 10.6$  and 85.1% was female. In healthy individuals included in the control groups, mean age was  $46.8 \pm 7.9$  and 75% was female. Median duration of disease in the patients was 7 (min:1-max:23) years and median values of MRSS, Valentini index and Medsger score were respectively 10 (min:2-max:34), 3 (min:0-max:11) and 4 (min:0-max:15). As to subtypes of SSc patients, 55.2% had limited cutaneous SSc (scSSc) while the remaining 44.7% had diffuse cutaneous SSc (dk SSc). In the evaluation of the history of patients in the study, in SSc group %23.4 complained of hearing loss, %19.1 of fullness of ears %27.7 of vertigo and %36.2 of tinnitus. Hearing loss was established in 23.4% of the patients with the diagnosis of SSc. The corresponding result was 4.3% in the control groups, with a statistically significant difference. ( $p=0.001$ ). Abnormal tympanogram findings were detected in 29.8% of patients with SSc. In SSc patients, temporary induced otoacoustic emission (TEOAE) amplitude values were significantly lower than those in the control group, with a significant difference both in left and right ears. ( $p < 0.005$ ). No relation was found between ANA staining and ANA subtypes and hearing loss. Duration of disease was found to

be significantly longer and DLCO values significantly higher in SSc patients with sensorineural hearing loss.

**Discussion and Conclusion:** Hearing loss occurs frequently in patients with SSc. In the present study, the incidence of hearing loss was found to be significantly higher in patients group than healthy control group. In addition to other organ involvements, cochlear involvement occurs frequently in these patients, and further and larger studies on the issue are required.

**Key words:** Systemic sclerosis, hearing loss, ear, audiological involvement, otoacoustic emission.



## KAYNAKÇA

1. Nihtyanova S, Tang E, Coghlan J, Wells A, Black C, Denton C. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: a retrospective cohort study. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2009;103(2):109-15.
2. Komócsi A, Vorobcsuk A, Faludi R, Pintér T, Lenkey Z, Költő G, et al. The impact of cardiopulmonary manifestations on the mortality of SSc: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rheumatology*. 2012;51(6):1027-36.
3. Amor-Dorado JC, Arias-Nunez MC, Miranda-Fillooy JA, Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Audiovestibular manifestations in patients with limited systemic sclerosis and centromere protein-B (CENP-B) antibodies. *Medicine*. 2008;87(3):131-41.
4. Kastanioudakis I, Ziavra N, Politi EN, Exarchakos G, Drosos AA, Skevas A. Hearing loss in progressive systemic sclerosis patients: a comparative study. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2001;124(5):522-5.
5. Monteiro T, Christmann R, Bonfá E, Bento R, Novalo-Goto E, Vasconcelos L. Hearing loss in diffuse cutaneous systemic scleroderma. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2011;40(6):467-71.
6. Rabelo MB, Ana Paula C, editors. Auditory and vestibular dysfunctions in systemic sclerosis: literature review. *CoDAS*; 2014: SciELO Brasil.
7. Shenavandeh S, Hashemi S, Masoudi M, Nazarinia M, Zare A. Hearing loss in patients with scleroderma: associations with clinical manifestations and capillaroscopy. *Clinical rheumatology*. 2018:1-8.
8. Worth TH, Liyanage S, Liyanage S. A pilot survey of hearing loss in patients with rheumatoid arthritis. *Scandinavian journal of rheumatology*. 1972;1(2):81-3.
9. Goodwill C, Lord I, Jones R. Hearing in rheumatoid arthritis. A clinical and audiometric survey. *Annals of the rheumatic diseases*. 1972;31(3):170.
10. Magaro M, Zoli A, Altomonte L, Mirone L, Corvino G, Di SG, et al. Sensorineural hearing loss in rheumatoid arthritis. *Clinical and experimental rheumatology*. 1990;8(5):487-90.
11. Kastanioudakis I, Skevas A, Danielidis V, Tsiakou E, Drosos AA, Moustopoulos MH. Inner ear involvement in rheumatoid arthritis: a prospective clinical study. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1995;109(8):713-8.
12. Andonopoulos A, Naxakis S, Goumas P, Lygatsikas C. Sensorineural hearing disorders in systemic lupus erythematosus. A controlled study. *Clinical and experimental rheumatology*. 1995;13(2):137-41.
13. Kornblut AD, Wolff SM, Fauci AS. Ear disease in patients with Wegener's granulomatosis. *The Laryngoscope*. 1982;92(7):713-7.

14. Abou-Taleb A, Linthicum FH. Scleroderma and hearing loss: histopathology of a case. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1987;101(7):656-62.
15. Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *The Lancet*. 2017.
16. LeRoy EC. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*. 1988;15:202-5.
17. Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(8):2246-55.
18. Steen V, Medsger JT. Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 1990;16(1):1-10.
19. Falanga V, Medsger TA, Reichlin M, Rodnan GP. Linear scleroderma: clinical spectrum, prognosis, and laboratory abnormalities. *Annals of internal medicine*. 1986;104(6):849-57.
20. Black CM. Scleroderma and fasciitis in children. *Current opinion in rheumatology*. 1995;7(5):442-8.
21. Laxer RM, Zulian F. Localized scleroderma. *Current opinion in rheumatology*. 2006;18(6):606-13.
22. Silman AJ. Scleroderma. *Bailliere's clinical rheumatology*. 1995;9(3):471-82.
23. Hinchcliff M, Varga J. Systemic sclerosis/scleroderma: a treatable multisystem disease. *Am Fam Physician*. 2008;78(8):961-8.
24. Castro SV, Jimenez SA. Biomarkers in systemic sclerosis. *Biomarkers in medicine*. 2010;4(1):133-47.
25. Feghali-Bostwick C, Medsger Jr TA, Wright TM. Analysis of systemic sclerosis in twins reveals low concordance for disease and high concordance for the presence of antinuclear antibodies. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2003;48(7):1956-63.
26. Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis). *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2008;34(1):17-40.
27. Mayes MD, Bossini-Castillo L, Gorlova O, Martin JE, Zhou X, Chen WV, et al. ImmunoChip analysis identifies multiple susceptibility loci for systemic sclerosis. *The American Journal of Human Genetics*. 2014;94(1):47-61.
28. Pattanaik D, Brown M, Postlethwaite BC, Postlethwaite AE. Pathogenesis of systemic sclerosis. *Frontiers in immunology*. 2015;6:272.
29. Gladman DD, Kung TN, Siannis F, Pellett F, Farewell VT, Lee P. HLA markers for susceptibility and expression in scleroderma. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(8):1481-7.
30. Assassi S, del Junco D, Sutter K, McNearney TA, Reveille JD, Karnavas A, et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(10):1403-11.

31. Gorlova O, Martin J-E, Rueda B, Koeleman BP, Ying J, Teruel M, et al. Identification of novel genetic markers associated with clinical phenotypes of systemic sclerosis through a genome-wide association strategy. *PLoS genetics*. 2011;7(7):e1002178.
32. Jimenez SA, Artlett CM. Microchimerism and systemic sclerosis. *Current opinion in rheumatology*. 2005;17(1):86-90.
33. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM. Systemic sclerosis and infections. *Autoimmunity reviews*. 2008;8(1):36-40.
34. Hamamdžić D, Harley RA, Hazen-Martin D, LeRoy EC. MCMV induces neointima in IFN- $\gamma$ R<sup>-/-</sup> mice: Intimal cell apoptosis and persistent proliferation of myofibroblasts. *BMC musculoskeletal disorders*. 2001;2(1):3.
35. Pandey JP, LeRoy EC. Current Comment: Human cytomegalovirus and the vasculopathies of autoimmune diseases (especially scleroderma), allograft rejection, and coronary restenosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1998;41(1):10-5.
36. Lunardi C, Bason C, Navone R, Millo E, Damonte G, Corrocher R, et al. Systemic sclerosis immunoglobulin G autoantibodies bind the human cytomegalovirus late protein UL94 and induce apoptosis in human endothelial cells. *Nature medicine*. 2000;6(10):1183.
37. Lunardi C, Dolcino M, Peterlana D, Bason C, Navone R, Tamassia N, et al. Antibodies against human cytomegalovirus in the pathogenesis of systemic sclerosis: a gene array approach. *PLoS medicine*. 2005;3(1):e2.
38. Rhodes GH, Valbracht JR, Nguyen M-D, Vaughan JH. The p542 gene encodes an autoantigen that cross-reacts with EBNA-1 of the Epstein Barr virus and which may be a heterogeneous nuclear ribonucleoprotein. *Journal of autoimmunity*. 1997;10(5):447-54.
39. Yong W, Upala S, Sanguankeo A. *Helicobacter pylori* infection in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clinical and experimental rheumatology*. 2018.
40. Macchia G, Massone A, Burrone D, Covacci A, Censini S, Rappuoli R. The Hsp60 protein of *Helicobacter pylori*: structure and immune response in patients with gastroduodenal diseases. *Molecular microbiology*. 1993;9(3):645-52.
41. Nikkari S, Mertsola J, Korvenranta H, Vainionpää F, Toivanen P. Wegener's granulomatosis and parvovirus. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1994;37(11):1707-8.
42. Finkel TH, Leung D, Harbeck R, Gelfand E, Török T, Zaki S, et al. Chronic parvovirus B19 infection and systemic necrotising vasculitis: opportunistic infection or aetiological agent? *The Lancet*. 1994;343(8908):1255-8.
43. Veraldi S, Mancuso R, Rizzitelli G, Gianotti R, Ferrante P. Henoch-Schönlein syndrome associated with human Parvovirus B19 primary infection. *European journal of dermatology: EJD*. 1999;9(3):232-3.

44. Crowson AN, Magro CM, Dawood MR. A causal role for parvovirus B19 infection in adult dermatomyositis and other autoimmune syndromes. *Journal of cutaneous pathology*. 2000;27(10):505-15.
45. Ferri C, Longombardo G, Azzi A, Zakrzewska K. Parvovirus B19 and systemic sclerosis. *Clinical and experimental rheumatology*. 1999;17:267-8.
46. De Martinis M, Ciccarelli F, Sirufo MM, Ginaldi L. An overview of environmental risk factors in systemic sclerosis. *Expert review of clinical immunology*. 2016;12(4):465-78.
47. Tabuenca JM. Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denatured with aniline. *The Lancet*. 1981;318(8246):567-8.
48. Silver RM, Heyes MP, Maize JC, Quearry B, Vionnet-Fuasset M, Sternberg EM. Scleroderma, fasciitis, and eosinophilia associated with the ingestion of tryptophan. *New England Journal of Medicine*. 1990;322(13):874-81.
49. Erasmus L. Scleroderma in Gold-Miners on the Witwatersrand with Particular Reference to Pulmonary Manifestations. *South African Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1957;3(3):209-31.
50. Nietert PJ, Silver RM. Systemic sclerosis: environmental and occupational risk factors. *Current opinion in rheumatology*. 2000;12(6):520-6.
51. McCormic ZD, Khuder SS, Aryal BK, Ames AL, Khuder SA. Occupational silica exposure as a risk factor for scleroderma: a meta-analysis. *International archives of occupational and environmental health*. 2010;83(7):763-9.
52. Maître A, Hours M, Bonnetterre V, Arnaud J, Arslan MT, Carpentier P, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *The Journal of rheumatology*. 2004;31(12):2395-401.
53. Wu M, Varga J. In perspective: murine models of scleroderma. *Current rheumatology reports*. 2008;10(3):173-82.
54. Ogawa T, Okiyama N, Koguchi-Yoshioka H, Fujimoto M. Taxane-induced scleroderma-like skin changes resulting in gangrene: A case report. *The Journal of dermatology*. 2017;44(4):e54-e5.
55. De Angelis R, Bugatti L, Cerioni A, Del Medico P, Filosa G. Diffuse scleroderma occurring after the use of paclitaxel for ovarian cancer. *Clinical rheumatology*. 2003;22(1):49-52.
56. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1996;93(2):705-8.
57. Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. *Autoimmunity reviews*. 2004;3(6):454-63.
58. Lambert NC, Evans PC, Hashizumi TL, Maloney S, Gooley T, Furst DE, et al. Cutting edge: persistent fetal microchimerism in T lymphocytes is associated with HLA-DQA1\* 0501: implications in autoimmunity. *The Journal of Immunology*. 2000;164(11):5545-8.

59. Van Den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(11):2737-47.
60. Kavanaugh A, Tomar R, Reveille J, Solomon DH, Homburger HA. Guidelines for clinical use of the antinuclear antibody test and tests for specific autoantibodies to nuclear antigens. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2000;124(1):71-81.
61. Hu PQ, Fertig N, Medsger Jr TA, Wright TM. Correlation of serum anti-DNA topoisomerase I antibody levels with disease severity and activity in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2003;48(5):1363-73.
62. Reveille JD, Solomon DH, Guidelines ACoRAHCoIT. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: anticentromere, Scl-70, and nucleolar antibodies. *Arthritis Care & Research*. 2003;49(3):399-412.
63. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, del Junco D, Reveille JD, Gonzalez EB, et al. HLA-DRB1\* 0407 and\* 1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(2):530-4.
64. Joseph CG, Darrah E, Shah AA, Skora AD, Casciola-Rosen LA, Wigley FM, et al. Association of the autoimmune disease scleroderma with an immunologic response to cancer. *Science*. 2014;343(6167):152-7.
65. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, Shah AA, Chighizola C, Denton CP, et al. Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(1):R53.
66. Varga J. Prognosis and treatment of interstitial lung disease in systemic sclerosis: an update *Bull NYU. Hosp Jt Dis*. 2008;66:198-202.
67. Prescott RJ, Freemont AJ, Jones CJ, Hoyland J, Fielding P. Sequential dermal microvascular and perivascular changes in the development of scleroderma. *The Journal of pathology*. 1992;166(3):255-63.
68. Fleischmajer R, Perlsh JS, Shaw K, Pirozzi DJ. Skin Capillary Changes in Early Systemic Scleroderma: Electron Microscopy and in Vitro Autoradiography With Tritiated Thymidine. *Archives of dermatology*. 1976;112(11):1553-7.
69. Freemont AJ, Jones CJ, Bromley M, Andrews P. Changes in vascular endothelium related to lymphocyte collections in diseased synovia. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1983;26(12):1427-33.
70. 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. *The American journal of medicine*. 1969;46(3):428-40.
71. Kahaleh B. Vascular disease in scleroderma: mechanisms of vascular injury. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2008;34(1):57-71.

72. Levin ER. Endothelins. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(6):356-63.
73. Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Wheeler-Jones C, Olsen I, Penny R, et al. Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets--a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *The Journal of rheumatology*. 1994;21(10):1838-44.
74. Andersen GN, Caidahl K, Kazzam E, Petersson A-s, Waldenström A, Mincheva-Nilsson L, et al. Correlation between increased nitric oxide production and markers of endothelial activation in systemic sclerosis: findings with the soluble adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and vascular adhesion molecule 1. *Arthritis and rheumatism*. 2000;43(5):1085-93.
75. Cerinic MM, Valentini G, Sorano G, D'angelo S, Cuomo G, Fenu L, et al., editors. Blood coagulation, fibrinolysis, and markers of endothelial dysfunction in systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2003: Elsevier.
76. KAHALEH MB, Osborn I, LeROY EC. Increased factor VIII/von Willebrand factor antigen and von Willebrand factor activity in scleroderma and in Raynaud's phenomenon. *Annals of internal medicine*. 1981;94(4\_Part\_1):482-4.
77. Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010;6(8):453.
78. Gu YS, Kong J, Cheema GS, Keen CL, Wick G, Gershwin ME, editors. The immunobiology of systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*; 2008: Elsevier.
79. Elovic AE, Ohyama H, Sauty A, McBride J, Tsuji T, Nagai M, et al. IL-4-dependent regulation of TGF- $\alpha$  and TGF- $\beta$ 1 expression in human eosinophils. *The Journal of Immunology*. 1998;160(12):6121-7.
80. Ihn H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF- $\beta$  and CTGF. *Current opinion in rheumatology*. 2002;14(6):681-5.
81. Romagnani P, Maggi L, Mazzinghi B, Cosmi L, Lasagni L, Liotta F, et al. CXCR3-mediated opposite effects of CXCL10 and CXCL4 on TH1 or TH2 cytokine production. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;116(6):1372-9.
82. Bosello S, De Luca G, Tolusso B, Lama G, Angelucci C, Sica G, et al. B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmunity reviews*. 2011;10(10):624-30.
83. Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Tedder TF, Takehara K. Quantitative genetic variation in CD19 expression correlates with autoimmunity. *The Journal of Immunology*. 2000;165(11):6635-43.
84. Black CM. Tic skin-thin hypothesis: the aetiopathogenesis of systemic sclerosis. *JR Coll Physicians Lond*. 1995;29:119-30.

85. Sato S, Hayakawa I, Hasegawa M, Takehara K, Fujimoto M. Function blocking autoantibodies against matrix metalloproteinase-1 in patients with systemic sclerosis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2003;120(4):542-7.
86. Distler JH, Jünger A, Pilecky M, Zwerina J, Michel BA, Gay RE, et al. Hypoxia-induced increase in the production of extracellular matrix proteins in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2007;56(12):4203-15.
87. Sandusky S, McGuire L, Smith M, Wigley F, Haythornthwaite J. Fatigue: an overlooked determinant of physical function in scleroderma. *Rheumatology*. 2008;48(2):165-9.
88. Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, Zee B, Steen V, Brennan P, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *The Journal of rheumatology*. 1993;20(11):1892-6.
89. Weinstein C, Miller M, Kossard S, Littlejohn G. The scleroderma neck sign. *The Journal of rheumatology*. 1989;16(12):1533-5.
90. Shah AA, Wigley FM, Hummers LK. Telangiectases in scleroderma: a potential clinical marker of pulmonary arterial hypertension. *The Journal of rheumatology*. 2009;jrheum. 090697.
91. Botzoris V, Drosos AA. Management of Raynaud's phenomenon and digital ulcers in systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(4):341-6.
92. Maricq HR, Weinrich MC, Keil JE, LeRoy EC. Prevalence of Raynaud phenomenon in the general population: a preliminary study by questionnaire. *Journal of chronic diseases*. 1986;39(6):423-7.
93. Sulli A, Serio B, Savarino V, Cutolo M. Lack of correlation between gastric *Helicobacter pylori* infection and primary or secondary Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(7):1820-1.
94. Cutolo M, Grassi W, Matucci Cerinic M. Raynaud's phenomenon and the role of capillaroscopy. *Arthritis & rheumatism*. 2003;48(11):3023-30.
95. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, D'amico R, Malagoli V, Giuggioli D, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Care & Research: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2009;61(5):688-94.
96. Chung W-S, Lin C-L, Sung F-C, Hsu W-H, Yang W-T, Lu C-C, et al. Systemic sclerosis increases the risks of deep vein thrombosis and pulmonary thromboembolism: a nationwide cohort study. *Rheumatology*. 2014;53(9):1639-45.
97. Medsger TA, Masi AT, Rodnan GP, Benedek TG, Robinson H. Survival with systemic sclerosis (scleroderma): a life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Annals of Internal Medicine*. 1971;75(3):369-76.

98. Medsger TA, Masi AT. Survival with scleroderma—II: a life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male US veteran patients. *Journal of chronic diseases*. 1973;26(10):647-60.
99. Livi R, Teghini L, Pignone A, Generini S, Matucci-Cerinic M, Cagnoni M. Renal functional reserve is impaired in patients with systemic sclerosis without clinical signs of kidney involvement. *Annals of the rheumatic diseases*. 2002;61(8):682-6.
100. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, Sahhar J, Micallef M, Paspaliaris W, et al. Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis research & therapy*. 2011;13(6):R211.
101. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 2003;29(2):315-33.
102. Batal I, Domsic RT, Medsger TA, Bastacky S. Scleroderma renal crisis: a pathology perspective. *International journal of rheumatology*. 2010;2010.
103. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose d-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2002;46(11):2983-9.
104. Denton C, Lapadula G, Mouthon L, Müller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology*. 2006;48(suppl\_3):iii32-iii5.
105. Lazzaroni M-G, Cavazzana I, Colombo E, Dobrota R, Hernandez J, Hesselstrand R, et al. Malignancies in patients with anti-RNA polymerase III antibodies and systemic sclerosis: analysis of the EULAR scleroderma trials and research cohort and possible recommendations for screening. *The Journal of rheumatology*. 2017;jrheum. 160817.
106. Emilie S, Goulvestre C, Bérezné A, Pagnoux C, Guillevin L, Mouthon L. Anti-RNA polymerase III antibodies are associated with scleroderma renal crisis in a French cohort. *Scandinavian journal of rheumatology*. 2011;40(5):404-6.
107. Walker U, Tyndall A, Czirjak L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(6):754-63.
108. Steen VD, Medsger TA, Osial TA, Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *The American journal of medicine*. 1984;76(5):779-86.
109. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, Bérezné A, Agard C, Mehrenberger M, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study in 50 patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007.
110. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger Jr TA. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1989;32(9):1128-34.

111. Steen VD. Kidney involvement in systemic sclerosis. *La Presse Medicale*. 2014;43(10):e305-e14.
112. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Annals of internal medicine*. 1990;113(5):352-7.
113. Steen VD, Medsger Jr TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1998;41(9):1613-9.
114. Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, Fertig N, Medsger TA. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Annals of the rheumatic diseases*. 2011;70(1):104-9.
115. Penn H, Howie A, Kingdon E, Bunn C, Stratton R, Black C, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2007;100(8):485-94.
116. Montanelli G, Beretta L, Santaniello A, Scorza R. Effect of dihydropyridine calcium channel blockers and glucocorticoids on the prevention and development of scleroderma renal crisis in an Italian case series. *Clin Exp Rheumatol*. 2013;31(Suppl 76):135-9.
117. Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger TA. Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma. *The Journal of rheumatology*. 2005;32(4):649-55.
118. Zanatta E, Polito P, Favaro M, Larosa M, Marson P, Cozzi F, et al. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art. *Autoimmunity reviews*. 2018.
119. Gibney EM, Parikh CR, Jani A, Fischer MJ, Collier D, Wiseman AC. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. *American Journal of Transplantation*. 2004;4(12):2027-31.
120. Janosik DL, Osborn TG, Moore TL, Shah DG, Kenney RG, Zuckner J, editors. *Heart disease in systemic sclerosis. Seminars in arthritis and rheumatism*; 1989: Elsevier.
121. Steen VD, Medsger Jr TA. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2000;43(11):2437-44.
122. Elhai M, Avouac J, Walker UA, Matucci-Cerinic M, Riemekasten G, Airò P, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Annals of the rheumatic diseases*. 2014;annrheumdis-2014-206386.
123. Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2008;34(1):181-90.
124. Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, Mitseas P, Economopoulos N, Kampolis C, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis &*

- Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology. 2007;56(11):3827-36.
125. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, Carpentier P, Guillemin L, Kahan A, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007.
  126. Chu S-Y, Chen Y-J, Liu C-J, Tseng W-C, Lin M-W, Hwang C-Y, et al. Increased risk of acute myocardial infarction in systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *The American journal of medicine*. 2013;126(11):982-8.
  127. Lambova S. Cardiac manifestations in systemic sclerosis. *World journal of cardiology*. 2014;6(9):993.
  128. Turner R, Lipshutz W, Miller W, Rittenberg G, Schumacher HR, Cohen S. Esophageal dysfunction in collagen disease. *The American journal of the medical sciences*. 1973;265(3):191-200.
  129. ÅKESSON A, Wollheim F. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Rheumatology*. 1989;28(4):281-6.
  130. Montesi A, Pesaresi A, Cavalli ML, Ripa G, Candela M, Gabrielli A. Oropharyngeal and esophageal function in scleroderma. *Dysphagia*. 1991;6(4):219-23.
  131. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel T, Corrigan ML, Coughlin KL, Shatnawei A, et al. Gastrointestinal manifestations, malnutrition, and role of enteral and parenteral nutrition in patients with scleroderma. *Journal of clinical gastroenterology*. 2015;49(7):559-64.
  132. Sjogren RW. Gastrointestinal features of scleroderma. *Current opinion in rheumatology*. 1996;8(6):569-75.
  133. Thoua NM, Derrett-Smith EC, Khan K, Dooley A, Shi-Wen X, Denton CP. Gut fibrosis with altered colonic contractility in a mouse model of scleroderma. *Rheumatology*. 2012;51(11):1989-98.
  134. Howe S, Eaker EY, Sallustio JE, Peebles C, Tan EM, Williams RC. Antimyenteric neuronal antibodies in scleroderma. *The Journal of clinical investigation*. 1994;94(2):761-70.
  135. Forbes A, Marie I. Gastrointestinal complications: the most frequent internal complications of systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2006;48(suppl\_3):iii36-iii9.
  136. Vonk MC, van Die LE, Snoeren MM, Bhansing KJ, van Riel PL, Fransen J, et al. Oesophageal dilatation on HRCT-scan of the lungs as a sign of scleroderma. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007.
  137. Wipff J, Coriat R, Masciocchi M, Caramaschi P, Derk CT, Hachulla E, et al. Outcomes of Barrett's oesophagus related to systemic sclerosis: a 3-year EULAR Scleroderma Trials and Research prospective follow-up study. *Rheumatology*. 2011;50(8):1440-4.

138. Society AT. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment: international consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:646-64.
139. Peeters T. The potentials of erythromycin derivatives in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete*. 1991;46(10-11):349-54.
140. Hung EW, Mayes MD, Sharif R, Assassi S, Machicao VI, Hosing C, et al. Gastric antral vascular ectasia and its clinical correlates in patients with early diffuse systemic sclerosis in the SCOT trial. *The Journal of rheumatology*. 2013;jrheum. 121087.
141. Selinger CP, Ang YS. Gastric antral vascular ectasia (GAVE): an update on clinical presentation, pathophysiology and treatment. *Digestion*. 2008;77(2):131-7.
142. Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *La Presse Medicale*. 2014;43(10):e279-e91.
143. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Current rheumatology reports*. 2012;14(1):22-9.
144. Hansi N, Thoua N, Carulli M, Chakravarty K, Lal S, Smyth A, et al. Consensus best practice pathway of the UK scleroderma study group: gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32(6 Suppl 86):214-21.
145. Thoua NM, Schizas A, Forbes A, Denton CP, Emmanuel AV. Internal anal sphincter atrophy in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2011;50(9):1596-602.
146. Assassi S, Fritzler MJ, Arnett FC, Norman GL, Shah KR, Gourh P, et al. Primary biliary cirrhosis (PBC), PBC autoantibodies, and hepatic parameter abnormalities in a large population of systemic sclerosis patients. *The Journal of rheumatology*. 2009;jrheum. 090340.
147. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, Montani D, Sobanski V, Lambert M, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis & Rheumatism*. 2013;65(9):2412-23.
148. Silver RM. Clinical problems: the lungs. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1996;22(4):825-40.
149. van Bon L, Affandi AJ, Broen J, Christmann RB, Marijnissen RJ, Stawski L, et al. Proteome-wide analysis and CXCL4 as a biomarker in systemic sclerosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(5):433-43.
150. Hayman LD, Hunt RE. Pulmonary fibrosis in generalized scleroderma: report of a case and review of the literature. *Diseases of the Chest*. 1952;21(6):691-704.

151. Wells AU, Hansell DM, Haslam PL, Rubens MB, Cailles J, Black CM, et al. Bronchoalveolar lavage cellularity: lone cryptogenic fibrosing alveolitis compared with the fibrosing alveolitis of systemic sclerosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(5):1474-82.
152. Morrisroe KB, Nikpour M, Proudman SM. Musculoskeletal manifestations of systemic sclerosis. *Rheumatic Disease Clinics*. 2015;41(3):507-18.
153. Steen VD, Medsger Jr TA. The palpable tendon friction rub. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 1997;40(6):1146-51.
154. Rosato E, Rossi C, Salsano F. Dropped head syndrome and systemic sclerosis. *Joint Bone Spine*. 2009;76(3):301-3.
155. Allanore Y, Meune C, Vonk M, Airo P, Hachulla E, Caramaschi P, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of systemic sclerosis patients. *Annals of the rheumatic diseases*. 2009.
156. La Montagna G, Vatti M, Valentini G, Tirri G. Osteopenia in systemic sclerosis. Evidence of a participating role of earlier menopause. *Clinical rheumatology*. 1991;10(1):18-22.
157. Bielefeld P, Meyer P, Caillot D, Dalac S, Camus P, Tavernier C, et al. Systemic scleroderma and cancers: 21 cases and review of the literature. *La Revue de medecine interne*. 1996;17(10):810-3.
158. Derk CT, Rasheed M, Artlett CM, Jimenez SA. A cohort study of cancer incidence in systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology*. 2006;33(6):1113-6.
159. Shah AA, Rosen A, Hummers L, Wigley F, Casciola-Rosen L. Close temporal relationship between onset of cancer and scleroderma in patients with RNA polymerase I/III antibodies. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;62(9):2787-95.
160. Kallenberg C. Anti-centromere antibodies (ACA). *Clinical rheumatology*. 1990;9(1):136-40.
161. Czömpöly T, Simon D, Czirják L, Németh P. Anti-topoisomerase I autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews*. 2009;8(8):692-6.
162. Grassegger A, Pohla-Gubo G, Frauscher M, Hintner H. Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis. *WMW Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2008;158(1):19-28.
163. Derk CT, Jimenez SA. Systemic sclerosis: current views of its pathogenesis. *Autoimmunity reviews*. 2003;2(4):181-91.
164. Russo K, Hoch S, Dima C, Varga J, Teodorescu M. Circulating anticentromere CENP-A and CENP-B antibodies in patients with diffuse and limited systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, and rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(1):142-8.
165. Kuwana M, Okano Y, Pandey JP, Silver RM, Fertig N, Medsger Jr TA. Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase

- III antibody: analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2005;52(8):2425-32.
166. Kulak EKCKB. Burun Boğaz Hastalıkları ve Baş-Boyun Cerrahisi. Burun ve paranasal sinüs tümörleri Güneş Kitabevi, Ankara. 2004:745-69.
  167. Clark JG. Uses and abuses of hearing loss classification. *Asha*. 1981;23(7):493-500.
  168. Gelfand SA. *Essentials of audiology*: Thieme New York; 2001.
  169. Baldwin R, Carmichael L. Practical tympanometry and stapedial reflex testing in office practice. *Alabama medicine: journal of the Medical Association of the State of Alabama*. 1983;53(6):8.
  170. Cummings C, Flint P, Haughey B, Robbins K, Thomas J, Harker L, et al. Cummings Otolaringoloji Baş ve Boyun Cerrahisi. Baskı Güneş Tıp Kitabevi. 2007.
  171. Medsger T, Bombardieri S, Czirjak L, Scorza R, Rossa A, Bencivelli W. Assessment of disease severity and prognosis. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(3; SUPP/29):S42-S6.
  172. Valentini G, Silman A, Veale D. Assessment of disease activity. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(3; SUPP/29):S39-S41.
  173. Ristovska L, Jachova Z, Atanasova N. Frequency of the audiometric notch following excessive noise exposure. *Archives of Acoustics*. 2015;40(2):213-21.
  174. Jerger J. Clinical experience with impedance audiometry. *Archives of otolaryngology*. 1970;92(4):311-24.
  175. Giraud AL, Collet L, Chéry-Croze S, Magnan J, Chays A. Evidence of a medial olivocochlear involvement in contralateral suppression of otoacoustic emissions in humans. *Brain research*. 1995;705(1-2):15-23.
  176. Tadros SF, Frisina ST, Mapes F, Kim S, Frisina DR, Frisina RD. Loss of peripheral right-ear advantage in age-related hearing loss. *Audiology and Neurotology*. 2005;10(1):44-52.
  177. Collet L, Kemp DT, Veuillet E, Duclaux R, Moulin A, Morgon A. Effect of contralateral auditory stimuli on active cochlear micro-mechanical properties in human subjects. *Hearing research*. 1990;43(2-3):251-61.
  178. Kahaleh M, LeRoy E. Endothelial injury in scleroderma. A protease mechanism. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 1983;101(4):553-60.
  179. Schwartzman JA, Pulec JL, Linthicum Jr F. Uncommon granulomatous diseases of the ear: Differential diagnosis. *Annals of Otolaryngology & Laryngology*. 1972;81(3):389-93.
  180. Maciaszczyk K, Durko T, Waszczykowska E, Bartkowiak-Dziankowska B, Pajor A, Erkiert-Polguj A, et al. Vestibular system in patients with systemic sclerosis. *Otolaryngologia polska= The Polish otolaryngology*. 2011;65(3):202-7.

181. Kemp DT. Otoacoustic emissions, their origin in cochlear function, and use. *British medical bulletin*. 2002;63(1):223-41.
182. Probst R, Harris FP. Transiently evoked and distortion-product otoacoustic emissions: comparison of results from normally hearing and hearing-impaired human ears. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 1993;119(8):858-60.
183. Robinette MS. Clinical observations with evoked otoacoustic emissions at Mayo Clinic. *Journal of the American Academy of Audiology*. 2003;14(4):213-24.
184. Zelman S. Correlation of smoking history with hearing loss. *JAMA*. 1973;223(8):920-.
185. Nomura K, Nakao M, Morimoto T. Effect of smoking on hearing loss: quality assessment and meta-analysis. *Preventive Medicine*. 2005;40(2):138-44.
186. Nomura K, Nakao M, Yano E. Hearing loss associated with smoking and occupational noise exposure in a Japanese metal working company. *International archives of occupational and environmental health*. 2005;78(3):178-84.