



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**TEDAVİSİZ TAKİP EDİLEN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ  
TANILI HASTALARDA SJÖGREN SENDROMU SIKLIĞININ  
ARAŞTIRILMASI**

Asistan Dr. ZEYNEB BIYIK

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. EMEL GÖNÜLLÜ

2025-SAKARYA





T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**TEDAVİSİZ TAKİP EDİLEN KRONİK LENFOSİTİK LÖSEMİ  
TANILI HASTALARDA SJÖGREN SENDROMU SIKLIĞININ  
ARAŞTIRILMASI**

Asistan Dr. ZEYNEB BIYIK

UZMANLIK TEZİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. EMEL GÖNÜLLÜ

2025-SAKARYA

## ONAY

**Kurum** : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi  
**Program türü** : Uzmanlık Tezi  
**Anabilim Dalı** : İç Hastalıkları  
**Tez Sahibi** : Zeyneb Bıyık  
**Sınav Tarihi** :  
**Saat** :  
**Tez Başlığı** :

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

|                       | Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı) | İmza | Kabul/Red* |
|-----------------------|-------------------------------|------|------------|
| <b>Danışman (Üye)</b> |                               |      |            |
| <b>Üye</b>            |                               |      |            |
| <b>Üye</b>            |                               |      |            |

\* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

## ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..  
Tıp Fakültesi Dekanı

## BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu'ndan 19/03/2025 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih:

..../..../...

Asistan Dr. Zeyneb BIYIK

İmza

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi İç Hastalıkları uzmanlık eğitim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Tarık Eminler olmak üzere tüm değerli hocalarıma,

Hem uzmanlık eğitimim süresince hem de tezimin hazırlanma sürecinde bilgi ve tecrübeleriyle destek olan, kıymetli zamanını ayıran Prof. Dr. Emel Gönüllü hocama,

Çalışmamdaki katkılarından dolayı Hematoloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Tuba Hacıbekiroğlu ve Doç. Dr. Cenk Sunu hocalarıma, ayrıca istatistiksel analiz sürecindeki destekleri için Prof. Dr. Asif Hanif hocama,

Asistanlık sürecimde kliniğimizde birlikte çalışma fırsatı bulduğum, tecrübelerinden faydalandığım kliniğimizin değerli uzmanlarına ve asistan arkadaşlarıma,

Tıp fakültesi öğrenciliğimde, asistanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlama sürecinde önemli destek ve hoşgörüsünü gördüğüm sevgili eşim Mehmet Bıyık'a ve varlığıyla hayatımızı anlamlandıran sevgili oğlum Hasan'a ve sevgili kızım Betül'e,

Hayatım boyunca sevgi ve ilgileriyle her zaman yanımda olan, hiçbir zaman desteklerini esirgemeyen, yetişmemde ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili annem Hanife Bıyık ve babam Recep Bıyık'a; her zaman yanımda olup desteklerini esirgemeyen değerli kardeşlerim Kasım Bıyık ve Abdullah Bıyık'a

En içten teşekkürlerimi sunarım.

**Asistan Dr. Zeyneb BIYIK**

## İÇİNDEKİLER

|                                                                                   |      |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------|
| BEYAN .....                                                                       | i    |
| TEŞEKKÜR.....                                                                     | ii   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                 | iii  |
| KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ .....                                                | v    |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                                                | vii  |
| TABLO LİSTESİ.....                                                                | viii |
| ÖZET.....                                                                         | x    |
| ABSTRACT.....                                                                     | xi   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                            | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                           | 2    |
| 2.1. Sjögren Sendromu .....                                                       | 2    |
| 2.1.1. Sjögren sendromu tanımı ve tarihçesi .....                                 | 2    |
| 2.1.2. Sjögren sendromu epidemiyolojisi .....                                     | 2    |
| 2.1.3. Sjögren sendromu etiyopatogenezi.....                                      | 3    |
| 2.1.4. Sjögren sendromu klinik belirti ve bulgular.....                           | 4    |
| 2.1.4.1. Glandüler tutulum .....                                                  | 5    |
| 2.1.4.1.1. Oküler tutulum.....                                                    | 5    |
| 2.1.4.1.2. Oral tutulum.....                                                      | 5    |
| 2.1.4.2. Ekstraglandüler tutulum .....                                            | 5    |
| 2.1.5. Sjögren sendromunda laboratuvar, tanı testleri ve görüntüleme yöntemleri 7 |      |
| 2.1.5.1. Laboratuvar .....                                                        | 7    |
| 2.1.5.2. Tanı testleri .....                                                      | 7    |
| 2.1.5.3. Görüntüleme yöntemleri .....                                             | 9    |
| 2.1.6. Sjögren sendromu tanısı.....                                               | 9    |
| 2.1.7. Sjögren sendromu ayırıcı tanısı.....                                       | 10   |
| 2.1.8. Sjögren sendromu tedavisi.....                                             | 10   |
| 2.2. Kronik Lenfositik Lösemi .....                                               | 11   |
| 2.2.1. Kronik lenfositik lösemi tanımı ve tarihçesi .....                         | 11   |
| 2.2.2. Kronik lenfositik lösemi epidemiyolojisi .....                             | 12   |
| 2.2.3. Kronik lenfositik lösemi etiyopatogenezi .....                             | 12   |

|                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.4. Kronik lenfositik lösemi klinik belirti ve bulgular .....                           | 13 |
| 2.2.5. Kronik lenfositik lösemi laboratuvar, tanı testleri ve görüntüleme yöntemleri ..... | 14 |
| 2.2.6. Kronik lenfositik lösemi tanısı .....                                               | 16 |
| 2.2.7. Kronik lenfositik lösemi evrelemesi.....                                            | 17 |
| 2.2.8. Kronik lenfositik lösemi ayırıcı tanısı .....                                       | 17 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                                   | 18 |
| 3.1. Hasta Grubu.....                                                                      | 18 |
| 3.2. Kontrol Grubu .....                                                                   | 18 |
| 3.3. Çalışma Prosedürü.....                                                                | 19 |
| 3.4. İstatiksel Yöntem.....                                                                | 20 |
| 4. BULGULAR .....                                                                          | 21 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....                                                                 | 32 |
| 6. KAYNAKLAR .....                                                                         | 39 |
| 7. EKLER.....                                                                              | 46 |
| 7.1. EK-1: Etik kurul kararı.....                                                          | 46 |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                                                             | 47 |



## KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ACR : American College of Rheumatology

ALT : Alanin aminotransferaz

ANA : Anti-nükleer antikor

AST : Aspartat aminotransferaz

BAFF: B hücre aktive edici faktör

BT: Bilgisayarlı tomografi

C3 : Kompleman 3

C4 : Kompleman 4

CMV : Sitomegalovirüs

CRP : C Reaktif Protein

DM : Diabetes Mellitus

DNA: Deoksiriboz nükleik asit

EBV : Epstein-Barr Virüsü

EULAR : European League Against Rheumatism Classification Criteria

HCV : Hepatit C Virüs

HHV-6 : Human Herpes Virüs 6

HIV : Human Immunodeficiency Virus

HLA: Human Leukocyte Antigens

HTLV-1: Human T-lymphotropic Virüs

Ig: İmmunoglobulin

Ig G : İmmunoglobulin G

Ig M : İmmunoglobulin M

IL-2 : İnterlökin-2

IL-4 : İnterlökin -4

IL-12 : İnterlökin -12

IFN- $\gamma$  : İnterferon gama  
KCFT : Karaciğer Fonksiyon Testleri  
LDH: Laktat dehidrogenaz  
MHC : Majör Histokompatibilite  
NCI: Ulusal Kanser Enstitüsü  
NHL: Non hodgkin lenfoma  
OBS : Oküler Boyanma skoru  
pSS : Primer Sjögren Sendromu  
RA: Romatoid artrit  
RF : Romatoid Faktör  
sSS : Sekonder Sjögren Sendromu  
SLE : Sistemik lupus eritematozus  
SS: Sjögren Sendromu  
SS-A : Anti SS-A antikoru  
SS-B : Anti SS-B antikoru  
TNF-alfa : Tümör nekroz faktörü alfa  
WBC: White blood cell

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.1.** Oküler Boyanma Skorlaması (Boulter ve ark., 2019’dan uyarlanmıştır.)... 8
- Şekil 2.1.** KLL Periferik Yayma, Lenfositöz ve Basket Hücreleri (Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Anabilim Dalı mikroskop görüntüsü, 2025)..... 15
- Şekil 3.1.** Çalışma Prosedür Şeması ..... 19



## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.1.</b> ACR-EULAR 2016 sınıflama kriterleri (Shiboski ve ark., 2017'den uyarlanmıştır).....                                                              | 10 |
| <b>Tablo 2.2.</b> KLL'de evreleme (türk hematoloji derneği, 2012'den uyarlanmıştır.)....                                                                           | 17 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Demografik veriler, ek hastalıklar ve ilaç kullanımları .....                                                                                    | 22 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Sikka semptomları ve sjögren sendromu tanısı.....                                                                                                | 23 |
| <b>Tablo 4.3</b> Ağız kuruluğu, komorbidite ve kullanılan ilaç ilişkisi.....                                                                                       | 23 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Göz kuruluğu, komorbidite ve kullanılan ilaç ilişkisi.....                                                                                       | 24 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Hastaların laboratuvar sonuçlarının dağılımı.....                                                                                                | 25 |
| <b>Tablo 4.6.</b> Ağız Kuruluğu – Komorbidite Model Uyum Ölçütleri (AIC: Akaike Information Criterion, R <sup>2</sup> : Nagelkerke R <sup>2</sup> ).....           | 26 |
| <b>Tablo 4.7.</b> Ağız kuruluğu ile komorbidite ilişkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı; SH: Standart Hata) .....         | 26 |
| <b>Tablo 4.8.</b> Ağız Kuruluğu – Kullanılan İlaç Model Uyum Ölçütleri (AIC: Akaike Information Criterion, R <sup>2</sup> : Nagelkerke R <sup>2</sup> ).....       | 27 |
| <b>Tablo 4.9.</b> Ağız kuruluğu ile kullanılan ilaç ilişkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı; SH: Standart Hata).....      | 27 |
| <b>Tablo 4.10.</b> Göz Kuruluğu – Komorbidite Model Uyum Ölçütleri (AIC: Akaike Information Criterion, R <sup>2</sup> : Nagelkerke R <sup>2</sup> ).....           | 28 |
| <b>Tablo 4.11.</b> Ağız kuruluğu ile komorbidite ilişkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı; SH: Standart Hata .....          | 28 |
| <b>Tablo 4.12.</b> Göz Kuruluğu – Kullanılan İlaç Model Uyum Ölçütleri (AIC: Akaike Information Criterion, R <sup>2</sup> : Nagelkerke R <sup>2</sup> ).....       | 28 |
| <b>Tablo 4.13.</b> Göz kuruluğu ile kullanılan ilaç ilişkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı; SH: Standart Hata .....       | 29 |
| <b>Tablo 4.14.</b> Sjögren Sendromu Komorbidite Modeli Uyum Ölçütleri (AIC: Akaike Information Criterion, R <sup>2</sup> : Nagelkerke R <sup>2</sup> ).....        | 29 |
| <b>Tablo 4.15</b> Sjögren Sendromu ile komorbidite ilişkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı; SH: Standart Hata .....        | 30 |
| <b>Tablo 4.16</b> Sjögren Sendromu Kullanılan İlaçlar Modeli Uyum Ölçütleri (AIC: Akaike Information Criterion, R <sup>2</sup> : Nagelkerke R <sup>2</sup> ) ..... | 30 |

|                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.17.</b> Sjögren Sendromu ile kullanılan ilaçlar ilişkili Lojistik Regresyon Analizi |    |
| Sonuçları OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı; SH: Standart Hata .....                           | 31 |



## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Sjögren sendromu (SS), ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Kronik lenfositik lösemi (KLL) ise B hücrelerinin malign transformasyonu sonucu ortaya çıkan hematolojik bir malignitedir. Her iki hastalıkta da B hücre disregülasyonu merkezi rol oynar. Bu çalışmanın amacı, KLL hastalarında SS sıklığının kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.

**YÖNTEM:** Bu retrospektif çalışmaya, 1 Ocak 2011-31 Aralık 2024 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde KLL tanısı almış, tedavisiz takipte olan ve sikka semptomları tarifleyen 83 hasta dahil edildi. Kontrol grubunu, 1 Ekim 2024-31 Ocak 2025 tarihleri arasında aynı hastanenin Dahiliye Polikliniği'ne başvuran, benzer yaş grubuna sahip, diabetes mellitus ve malignite tanısı bulunmayan 160 hasta oluşturdu. Hastaların demografik verileri, komorbiditeleri, ilaç kullanımları, laboratuvar parametreleri ve SS tanı kriterleri retrospektif olarak değerlendirildi.

**BULGULAR:** KLL grubunun yaş ortalaması  $66,7 \pm 11,1$  yıl, kontrol grubunun  $64,0 \pm 10,2$  yıl idi. KLL grubunda %45,8 kadın, %54,2 erkek; kontrol grubunda %53,8 kadın, %46,2 erkek hasta mevcuttu. SS sıklığı KLL grubunda %1,2 (1/83), kontrol grubunda %1,3 (2/160) olarak saptandı ( $p=0,998$ ). Üç aydan uzun süren göz kuruluğu KLL grubunda %7,2, kontrol grubunda %5,0 ( $p=0,564$ ); ağız kuruluğu KLL grubunda %4,8, kontrol grubunda %10,0 ( $p=0,220$ ) oranında görüldü. Ağız kuruluğu ile hipotiroidi varlığı ( $p<0,001$ ) ve tiroid ilacı kullanımı ( $p<0,001$ ) arasında anlamlı ilişki saptandı.

**SONUÇ:** KLL hastalarında SS sıklığı kontrol grubuna göre artmış bulunmadı. Sikka semptomları her iki grupta benzer oranlarda görüldü. Ağız kuruluğu hipotiroidi ve tiroid ilacı kullanımı ile güçlü ilişki gösterdi. Bu bulgular, KLL-SS birlikteliğinin beklenen kadar yaygın olmadığını ve sikka semptomlarının etiyolojisinde endokrin faktörlerin önemini göstermektedir.

**Anahtar Kelimeler:** B hücre disfonksiyonu, kronik lenfositik lösemi, otoimmünite, sikka semptomları, sjögren sendromu

## ABSTRACT

### **Investigation of the Prevalence of Sjögren's Syndrome in Treatment-Naïve Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia.**

**AIM:** Sjögren's syndrome (SS) is an autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration of exocrine glands. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a hematologic malignancy resulting from malignant transformation of B cells. B cell dysregulation plays a central role in both diseases. This study aimed to evaluate the frequency of SS in CLL patients compared to a control group.

**MATERIALS AND METHODS:** This retrospective study included 83 CLL patients under treatment-free follow-up with reported sicca symptoms, diagnosed between January 1, 2011, and December 31, 2024, at Sakarya University Training and Research Hospital. The control group consisted of 160 age-matched patients without diabetes mellitus or malignancy, who applied to the Internal Medicine Clinic between October 1, 2024, and January 31, 2025. Demographic data, comorbidities, drug use, laboratory results, and SS diagnostic criteria were evaluated retrospectively.

**RESULTS:** The mean age was  $66.7 \pm 11.1$  years in the CLL group and  $64.0 \pm 10.2$  years in the control group. The CLL group included 45.8% women and 54.2% men; the control group included 53.8% women and 46.2% men. SS frequency was 1.2% (1/83) in the CLL group and 1.3% (2/160) in the control group ( $p=0.998$ ). Dry eyes lasting more than three months were observed in 7.2% of the CLL group and 5.0% of the control group ( $p=0.564$ ); dry mouth was observed in 4.8% and 10.0%, respectively ( $p=0.220$ ). A significant association was found between dry mouth and hypothyroidism ( $p<0.001$ ) and thyroid medication use ( $p<0.001$ ).

**CONCLUSION:** SS frequency was not increased in CLL patients compared to controls. Sicca symptoms occurred at similar rates in both groups. Dry mouth showed a strong association with hypothyroidism and thyroid medication use, suggesting an endocrine contribution to sicca symptoms.

**Keywords:** Autoimmunity, b cell dysfunction, chronic lymphocytic leukemia, sicca symptoms, sjögren's syndrome

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sjögren sendromu (SS), hem glandüler hem de ekstraplandüler tutulum gösterebilen, klinik açıdan belirgin heterojenite sergileyen otoimmün bir hastalıktır (Thomas ve ark., 1998). Hastalığın klinik yelpazesinin genişliği ve belirtiler ile bulguların sıklıkla silik seyretmesi nedeniyle tanısı genellikle ileri yaşlarda konmaktadır. Primer Sjögren sendromunun küresel yaygınlık oranı, yapılan çalışmalarda farklılık göstermekle birlikte yakın tarihli bir meta-analize göre genel prevalans yaklaşık %0,06 düzeyindedir (Qin ve ark., 2015).

Kronik lenfositik lösemi (KLL), çoğunlukla B hücrelerinin malign transformasyonu sonucu ortaya çıkan; kemik iliği, periferik kan ve lenfoid dokularda klonal B hücre birikimi ile karakterize bir hastalıktır (Baldini ve ark., 2012). KLL gibi B hücre kökenli hematolojik malignitelerde, otoimmün fenomenlerin gözlenme sıklığı da artmıştır (Autore ve ark., 2021).

KLL ve SS ortak komponentler içerirler ve etyopatogenezlerinde genetik, enfeksiyöz, otoimmün mekanizmalar rol oynar. SS'nin diğer otoimmün hastalıklarla ilişkisi ve lenfoma ile ilişkisi ülkemizde ve dünyada yapılan birçok çalışmayla gösterilmiş olmasına rağmen KLL ile birlikteliğini gösteren çalışma sayısı yok denecek kadar azdır.

Bu çalışmada, 1 Ocak 2011 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Polikliniği'ne başvuran, Kronik Lenfositik Lösemi (KLL) tanısı almış, tedavisiz takip edilen ve ağız ve/veya göz kuruluğu tarifleyen 83 hasta, SS açısından geriye dönük olarak incelenmiştir. Kontrol grubunu ise, 1 Ekim 2024 ile 31 Ocak 2025 tarihleri arasında aynı hastanenin Dahiliye Polikliniği'ne başvuran; benzer yaş grubuna sahip, diabetes mellitus (DM) ve malignite tanısı bulunmayan 160 hasta oluşturmaktadır. Bu doğrultuda, KLL hastalarında SS'nin daha sık görülüp görülmediği ve bu hasta grubunun, diyabet ve malignite öyküsü olmayan benzer yaş grubundaki bireylerle karşılaştırıldığında SS sıklığı açısından anlamlı bir fark gösterip göstermediğinin araştırılması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sjögren Sendromu

#### 2.1.1. Sjögren sendromu tanımı ve tarihçesi

Sjögren sendromu, kronik inflamasyonla seyreden, ekzokrin bezlerin lenfosit infiltrasyonuna neden olan, ağız kuruluğu (kserostomi) ve göz kuruluğu (keratokonjunktivitis sikka) belirtilerine yol açan otoimmün bir hastalıktır (Jonsson ve ark., 2018). Primer ve sekonder olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır. Herhangi bir otoimmün hastalığın eşlik etmediği izole olgular primer Sjögren sendromu (pSS) olarak adlandırılırken, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi bağ dokusu hastalıklarının eşlik ettiği durumlar sekonder Sjögren sendromu (sSS) şeklinde tanımlanmaktadır (Vitali ve ark., 2002). Primer formda sıklıkla glandüler belirtiler (örneğin göz ve ağız kuruluğu) ön plandadır. Sekonder formda ise eşlik eden bağ dokusu hastalıklarının sistemik etkileri klinik tabloyu daha karmaşık hale getirebilir (Ramos-Casals ve ark., 2005).

SS'ye ilişkin ilk tanımlamalar, 1892'de Polonya'da parotis ve lakrimal bezlerde lenfositik infiltrasyonun gösterilmesiyle yapılmış; 1933'te ise İsveçli göz hekimi Henrik Sjögren hastalığı sistemik tutulum gösterebilen otoimmün bir bozukluk olarak tanımlamıştır (Vitali ve ark., 2002; Perricone ve ark., 2008).

#### 2.1.2. Sjögren sendromu epidemiyolojisi

SS prevalansı; kullanılan tanı kriterleri, örneklem ve coğrafyaya göre değişmektedir. Başlangıç genellikle 30–50 yaşta olup yaşla birlikte sıklığı artar. Kadınlarda 9–10 kat daha sık görülür ve klinik bulguların sinsi seyri nedeniyle tanı çoğunlukla ileri yaşlarda konur (Mariette ve Criswell, 2018). pSS'nin küresel yaygınlık oranı, yapılan çalışmalarda farklılık göstermektedir. İspanya'da EPISER 2016 çalışmasında, pSS sıklığı %0,25 (Silva-Fernández ve ark., 2020), Türkiye'deki bir çalışmada %0,21 (Birlik ve ark., 2009), Çin'de 1990'lı yıllardaki bir çalışmada %0,33-%0,77 aralığında (Zhang ve ark., 1995), Japonya'da 2021 yılındaki bir çalışmada ise %0,0042 olarak saptanmıştır (Tsuboi ve ark., 2014). Yakın tarihli bir meta-analize göre ise genel prevalans yaklaşık %0,06 düzeyindedir (Qin ve ark., 2015).

### 2.1.3. Sjögren sendromu etiyopatogenezi

SS patogenezi net bilinmemekle birlikte genetik ve çevresel nedenlerle otoimmüitenin tetiklenmesi, epitelyal hücreler, stromal hücreler ve immün inflamatuvar hücrelerin işlev bozuklukları, otoantikor üretiminin rol oynadığı düşünülmektedir (Ogawa ve ark., 2021; Sandhya ve ark., 2017).

Genetik faktörler incelendiğinde HLA-DR ve HLA-DQ gen varyantlarına sahip bireylerde, bazı otoantijenlerin hatalı biçimde patojen olarak algılandığı ve tetikleyici faktörler varlığında otoimmüitenin başlayabildiği gösterilmiştir (Tzioufas ve Vlachoyiannopoulos, 2012).

Epigenetik faktörler, DNA dizisini değiştirmeden gen ekspresyonunu düzenleyen biyolojik süreçler olup, SS etyolojisinde önemli bir rol oynayabilir. Örneğin, CD4<sup>+</sup> T hücrelerinde hipometilasyonun inflamatuvar yanıtı artırması, histon proteinlerinde asetilasyon ve metilasyon gibi değişikliklerle sitokin üretimindeki artış, miR-146a ve miR-155 gibi bazı miRNA'ların aşırı ekspresyonu ile B hücre aktivasyonu ve otoantikor üretimindeki artış, bu süreçlere örnek olarak gösterilebilir (Nguyen ve Peck, 2013; Araki ve Mimura, 2017; Mu ve ark., 2024; Alevizos ve Illei, 2010).

SS, kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 9–10 kat daha fazla görülür. Östrojenin B lenfosit aktivasyonunu artırıcı etkisi, X kromozomundaki immün yanıtla ilişkili genler ve hormonal dalgalanmaların (gebelik, postpartum, menopoz) immün sisteme etkileri otoimmün yanıtın oluşumuna katkı sağlayabilir (Hayakawa ve Sato, 1994).

SS patogenezinde Epstein–Barr virüsü (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), HTLV-1 ve Cocksackie virüs gibi viral enfeksiyonların tetikleyici rolü olduğu düşünülmektedir (Fox ve Howell, 1987). Hepatit C virüsü (HCV) olan bireylerde SS benzeri semptomların ve otoantikor pozitifliğinin sık gözlenmesi, virüsün sekonder Sjögren tablosu ile ilişkilendirilmesine neden olmuştur (Grassi ve ark., 2004).

Bunlar haricinde bakteriyel enfeksiyonlar, coğrafi faktörler, toksik maddelere maruziyet, sigara kullanımı, mikrobiyota dengesizliği gibi çevresel faktörler de bağışıklık sistemini etkileyerek hastalığın gelişiminde rol oynayabilirler (Mandl ve ark., 2017).

Sonuçta glandüler hipofonksiyon, hücre ölümü ile süregelen inflamasyon ve doku hasarının sürekli döngüsü meydana gelir (Mavragani ve Crow, 2010; Fox, 2005).

Sjögren sendromunun patogeneğinde, bağışıklık hücrelerinin aşırı aktivasyonu ve B hücreleri, T hücreleri ile sitokin ağları arasındaki etkileşim belirleyicidir. Glandüler bezler ve diğer mukozal dokulardaki otoantijenler, antijen sunan hücreler (APC'ler) aracılığıyla T hücrelerine sunulur ve T hücreleri aktive olur. CD4<sup>+</sup> T yardımcı hücreleri (Th1, Th17) ile proinflamatuvar sitokinler [interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), tip I IFN, IL-17] ve B hücresi aktive edici faktör (BAFF) patogeneizde merkezi rol oynar. pSS, B lenfosit hiperaktivitesinin yol açtığı sistemik otoimmünitenin tipik bir modelini oluşturur. CD4<sup>+</sup> T hücrelerden salınan sitokinler ve BAFF aracılığıyla B hücre aktivasyonu artar; bunun sonucunda ANA, anti-SSA/Ro ve anti-SSB/La otoantikörleri ile poliklonal hipergamaglobulinemi gelişir ve tükürük bezlerinde ektojik germinal merkez benzeri yapılar oluşur.

Bunların sonucunda glandüler hipofonksiyon (işlev bozukluğu, kuruluk belirtileri), apoptotik hücre ölümü (CD4 T hücreleri ile), sitotoksik hücre ölümü (CD8 T hücreleri ile) ile süregelen inflamasyon ve doku hasarının sürekli döngüsü meydana gelir (Mavragani ve Crow, 2010; Fox, 2005).

Histopatolojik olarak gözyaşı ve tükürük bezlerinde lenfositik infiltrasyon, glandüler atrofi ve lenfoid birikimler ile fibrozis gözlemlenir (van de Stadt ve ark., 2014; van Nimwegen ve ark., 2018).

#### **2.1.4. Sjögren sendromu klinik belirti ve bulgular**

SS'de dış salgı bezlerinin fonksiyon kaybı olması hastaların tamamında göz kuruluğu ve/veya ağız kuruluğuna neden olur. Ayrıca, bu belirtiler hastaların yaklaşık üçte birinde hastalığın tek belirtisi olarak da görülebilir (van Nimwegen ve ark., 2018). Kuruluk haricinde yorgunluk, iştahsızlık, kas-eklem ağrıları gibi sistemik belirtiler, akciğer, böbrek, cilt tutulumları gibi ekstraplandüler tutulum da vardır. Genellikle sinsi başlangıç, yıllarca süren belirsiz semptomlar olması sebebiyle tanı gecikebilmektedir (Göransson ve ark., 2011).

#### **2.1.4.1. Glandüler tutulum**

SS'de gözyaşı ve tükürük bezi başta olmak üzere ekzokrin bezlerin tutulumu gözlenmektedir (Kobak ve ark., 2006).

##### **2.1.4.1.1. Oküler tutulum**

SS'nin oküler bulguları lakrimal bezlerin otoimmün hasarına bağlı gözyaşı sekresyonundaki azalma ile karakterizedir. Göz yüzeyindeki epitel bütünlüğünün bozulması ve gözyaşı film stabilitesinin azalması sonucu hastalarda göz kuruluğu, batma, yanma, kaşıntı, yabancı cisim hissi, fotofobi ve görme bulanıklığı gibi semptomlar gözlemlenebilir (Skarlis ve ark., 2019; Akhtar ve ark., 2015).

Göz kuruluğu Sjögren sendromunun karakteristik belirtisi olmakla birlikte, farklı etiyolojik faktörlere bağlı olarak da gelişebilmektedir. Kuru göz şikayeti olan hastaların sınırlı bir kısmında altta yatan neden Sjögren sendromudur. Türkiye'de yapılan bir çalışmada kadınların %16,7'sinde göz kuruluğu saptanırken, bunların sadece %1,56'sında Sjögren sendromu tanısı konulmuştur (Kobak ve ark., 2006).

##### **2.1.4.1.2. Oral tutulum**

SS'nin oral bulguları tükürük bezlerindeki lenfositik infiltrasyon ve glandüler hasar ile ilişkili olup tükürük sekresyonunda azalma ile karakterizedir (Hernandez ve Daniels, 1989). Hastalarda ağızda kuruluk, yanma hissi, sıvı alımında artış, katı gıdaların çiğnenmesinde zorluk, yutma güçlüğü gibi semptomlar görülmektedir (Gupta ve ark., 2019). Fizik muayenede diş çürükleri, diş eti hastalıkları, dudak ve dilde fissürler, ağızda ülserler, tükürük bezlerinde şişme ve oral kandidiyaz bulguları saptanabilir (Kapourani ve ark., 2022). Özellikle parotis bezinde sert, ağrısız ve geçici karakterde olan büyüme sık gözlenir (Parkin ve ark., 2005). Lakrimal bez büyümesi ise SS'de nadir olup daha çok sarkoidoz, lenfoma veya IgG4 ile ilişkili hastalıklar gibi diğer sistemik durumlarda karşımıza çıkar (Parkin ve ark., 2005).

##### **2.1.4.2. Ekstraglandüler tutulum**

pSS'nin cilt bulguları geniş bir spektrumda olup hastaların %67'sinde cilt kuruluğu ve kaşıntı, %15-30'unda Raynaud fenomeni görülür (Bazsó ve ark., 2015; Baer ve Walitt, 2017). %30 oranında izlenen ve çoğunlukla palpabl purpura formunda ortaya

ıkan kutanöz vaskülit sistemik tutulum ve artmış mortalite riskiyle ilişkilidir (Lapadula ve Iannone, 2005).

Kas-iskelet sistemi tutulumunda hastaların %50-75'inde artralji, %10-30'unda genellikle simetrik, poliartiküler ve noneroziv artrit gelişir (Vivino, 2019). Hastaların %40'ında romatoid faktör (RF), %5-10'unda anti-sitrülinli peptid antikorlarına (anti-CCP) pozitifliği saptanır. Bu durumu taşıyan hastalarda, eroziv artrit gelişme ve RA'ya ilerleme olasılığı daha yüksek olarak değerlendirilmiştir (Payet ve ark., 2015). SS'de %15-30 oranında ise fibromyalji görülebilmektedir (Goebel ve ark., 2021).

Tiroid hastalığı sıklığı artmış olup %10-30'unda otoimmün tiroidit gözlenmektedir (Kaur ve ark., 2022).

Akciğer tutulumu çoğunlukla subklinik seyreder. Trakeobronşial tutulumda kuru öksürük gözlenirken parankimal tutulumda ise nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP), lenfositik interstisyel pnömoni (LIP), olağan interstisyel pnömoni (UIP) veya pulmoner fibrozis görülebilir (Constantopoulos ve ark., 1992; Stojan ve ark., 2013).

Renal tutulum %5 prevalansta görülür ve tübülointerstiyel nefrit (TIN) en sık görülen formdur (Duan ve ark., 2023).

Gastrointestinal sistem (GİS) tutulumunda bulantı, kusma, disfaji ve dispepsi yaygındır. Tükürük üretimindeki azalma ile yutulan gıdanın kayganlaştırılması ve mide asidinin nötralize edilmesinde zorluklar yaşanması ile reflü, disfaji gibi sorunların ortaya çıkabilmektedir. SS'de çölyak hastalığı prevalansı %4–8 arasında bildirilmiştir ki bu oran genel toplumda yaklaşık %1 olan çölyak hastalığı prevalansına kıyasla anlamlı derecede yüksektir (Palma ve ark., 1994). Karaciğer tutulumunda primer biliyer kolanjit ve otoimmün hepatit görülebilir. Pankreas ekzokrin bir bez olmasına rağmen SS'de tutulumu nadirdir (Melchor ve ark., 2020).

Nörolojik bulgular açısından pSS'ye bağlı en sık sensoryel-motor polinöropati ve otonomik disfonksiyon görülebilmektedir (Gono ve ark., 2011).

Jinekolojik tutulumda vulvovajinal kuruluk, kaşıntı ve disparoni sıklıdır (van Nimwegen ve ark., 2020).

Hematolojik tutulum olarak hastaların %20'sinde anemi, %10-25'inde lökopeni, %5-13'ünde trombositopeni görülür (Ramos-Casals ve ark., 2002; Baimpa ve ark., 2009). %36-62 oranında hipergamaglobulinemi, %9-16'sında mikst kriyoglobulinemi saptanır. SS'deki kriyoglobulinler, hipokomplementemi, kutanöz lökositoklastik vaskülit ve Hepatit C enfeksiyonu ile bağlantılıdır (Quartuccio ve ark., 2017). Non-Hodgkin lenfoma (NHL) riski yıllar içinde artış göstermekte olup ilk 5 yılda %5'ten 20. yılda %18'e yükselir. En sık görülen lenfoma türü mukozal ile ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması olup, genellikle parotis veya submandibüler bezlerde gelişir (Nishishinya ve ark., 2015; Nocturne ve Mariette, 2015).

#### **2.1.5. Sjögren sendromunda laboratuvar, tanı testleri ve görüntüleme yöntemleri**

##### **2.1.5.1. Laboratuvar**

SS'de hemogram, sedimentasyon, Ig'ler, renal tutulum açısından tam idrar tetkiki ve spot idrar proteini istenmelidir (Baimpa ve ark., 2009). Sitopeniler, hiper-hipogamaglobulinemi gözlemlenebilmekte, Ro/SSA ve La/SSB antijenlerine karşı gelişmiş otoantikorlar %60-80 hastada pozitif saptanabilmektedir (Stefanski ve ark., 2017). ANA ve RF pozitifliği de görülebilir fakat bunlar hastalığa özgü olmadıklarından tanı kriterlerinde yer almazlar. (Vivino, 2019). ANA pozitif hastalarda artralji ve Raynaud fenomeni daha sık gözlenirken RF pozitif hastalarda vaskülit ve kriyoglobulinemi daha sık görülmektedir (Ramos-Casals ve ark., 2008).

##### **2.1.5.2. Tanı testleri**

Göz kuruluğu için oftalmolojik testler kullanılır.

Schirmer testi: gözyaşı üretimini değerlendirmek için kullanılan, uygulanması kolay, güvenli, standart bir testtir. Alt göz kapağının dış kısmına milimetrik işaretlenmiş küçük bir filtre kağıdı şeridi yerleştirilir, gözler kapatılır ve 5 dakika sonra filtre kağıdında ıslanan uzunluk ölçülür. Islanan alanın 10 mm'den fazla olması normal gözyaşı üretimi olarak kabul edilirken, 5 mm'den az olması azalmış gözyaşı üretimine, kuru göze işaret etmektedir (Sullivan ve ark., 2014).

Oküler boyanma skoru (OBS) ve Van Bijsterveld skoru: her iki test de göz yüzeyindeki hasarı belirlemek için yapılan, anatomik olarak kornea, nazal ve temporal konjonktivayı inceleyen testlerdir. Van Bijsterveld skoru, genellikle rose bengal veya lissamin yeşili boyası uygulandıktan birkaç dakika sonra yapılan değerlendirme ile belirlenir. Göz yüzeyindeki lekelenmelere (punctate staining) göre her bölge için 0 ila 3, toplamda 0–9 arası bir skor elde edilir (van Bijsterveld, 1969). Diğer yandan, OBS testinde hem fluorescein (kornea için) hem de lissamin yeşili (konjonktiva için) boyaları birlikte kullanılır ve toplam puan 0–12 arasında değişir. OBS testi Şekil 1.1.'de gösterilmiştir (Boulter ve ark., 2019).

**OKÜLER BOYANMA SKORLAMASI**

**sağ göz**

**Boyanan Paternin Skoru**

| Lissamin yeşili Konjonktiva |          | Fluorescein Kornea |          |
|-----------------------------|----------|--------------------|----------|
| Derece                      | Noktalar | Derece             | Noktalar |
| 0                           | 0-9      | 0                  | 0        |
| 1                           | 10-32    | 1                  | 1-5      |
| 2                           | 33-100   | 2                  | 6-30     |
| 3                           | >100     | 3                  | >30      |



Sadece fluorescein boya ile kornea boyanmasında kullanılan ekstra puanlama

- ☐ +1 Birleşen boyanma paterni
- ☐ +1 Pupilier boyanma
- ☐ +1 Bir veya daha fazla flaman

Total oküler boyanma skoru

**sol göz**

| Lissamin yeşili Konjonktiva |          | Fluorescein Kornea |          |
|-----------------------------|----------|--------------------|----------|
| Derece                      | Noktalar | Derece             | Noktalar |
| 0                           | 0-9      | 0                  | 0        |
| 1                           | 10-32    | 1                  | 1-5      |
| 2                           | 33-100   | 2                  | 6-30     |
| 3                           | >100     | 3                  | >30      |



Sadece fluorescein boya ile kornea boyanmasında kullanılan ekstra puanlama

- ☐ +1 Birleşen boyanma paterni
- ☐ +1 Pupilier boyanma
- ☐ +1 Bir veya daha fazla flaman

Total oküler boyanma skoru

**Keratokonjunktivitis sikka şiddetini belirlemek için her göz 0-12 arasında derecelendirilir**

**Şekil 1.1.** Oküler Boyanma Skorlaması (Boulter ve ark., 2019'dan uyarlanmıştır.)

Ağız kuruluğu için siyalometri ve tükürük bezi biyopsi yapılır.

Siyalometri (Uyarılmamış veya uyarılmış tükürük akış hızı): Tükürük bezlerinin salgı kapasitesini değerlendiren non-invaziv, basit bir testtir. Hasta 5 dakika boyunca uyarılmamış veya sitrik asit ile uyarılmış tükürüğünü bir tüpe tükürür. Normalde uyarılmamış tükürük  $\geq 0,1$  mL/dk, uyarılmış tükürük  $\geq 1,0$  mL/dk olmalıdır. Bu değerlerin altı, bez fonksiyonunda azalma düşündürür (Fox ve ark., 1986).

Minör tükürük bezi biyopsisi için alt dudağın iç kısmından lokal anestezi ile 4-5 minör tükürük bezi çıkarılır. Elde edilen doku kesitinde, her 4 mm<sup>2</sup> alanda 50 veya

daha fazla mononükleer hücre içeren hücre kümeleri sayılarak değerlendirme yapılır. Buna fokus skoru denir. Her 4 mm<sup>2</sup>'de en az bir mononükleer hücre kümesinin bulunması (fokus skoru  $\geq 1$ ), pSS tanısında kullanılır (Shiboski ve ark., 2017).

#### **2.1.5.3. Görüntüleme yöntemleri**

Tükürük bezi ultrasonografisi majör tükürük bezlerindeki tutulumun değerlendirilmesinde kullanılırken, lakrimal bezlerin ultrasonografisiyle ilgili literatür sınırlıdır (Zhou ve ark., 2018; Giovagnorio ve ark., 2000). Siyalografi kontrast madde ile tükürük bezlerinin yapı ve kanal sisteminin görüntülenmesidir. İnvaziv olmaması nedeniyle MR siyalografi tercih edilmektedir (Chellathurai ve ark., 2016). BT ve MR incelemeleri genelde benign-malign lezyon ayırımında kullanılır ve SS'da tanı aracı olarak kullanımına ilişkin çalışmalar sınırlıdır (Tonami ve ark., 2002). Tükürük bezi sintigrafisi ise tükürük bezinin fonksiyonel durumu, salgılama kapasitesini değerlendiren dinamik bir görüntüleme yöntemidir (Liu ve ark., 2019).

#### **2.1.6. Sjögren sendromu tanısı**

Sjögren sendromu tanısı, semptomlar, serolojik testler ve patolojik bulguların birleştirildiği klinik bir değerlendirme gerektirir (Gomes ve ark., 2012). Hastalığın karmaşık doğası nedeniyle 1965'ten itibaren on farklı tanı kriteri geliştirilmiştir. Günümüzde, 2016 yılında American College of Rheumatology (ACR) ve European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından ortak olarak belirlenen primer Sjögren sendromu sınıflandırma kriterleri kullanılmaktadır (Shiboski ve ark., 2017).

Mevcut sınıflamada hariç tutma kriterleri, baş-boyun bölgesine radyoterapi almış olmak, hepatit C (HCV), edinsel immün yetmezlik (AIDS), sarkoidoz, amiloidoz, graft-versus-host hastalığı, IgG4 ilişkili hastalıktır (Jonsson ve ark., 2018).

Dahil edilme için hastada 3 ayı aşan kuru göz yakınması, gözlerde yabancı cisim hissi, günde 3 defadan fazla yapay gözyaşı kullanımı, 3 aydan uzun süredir günlük ağız kuruluğu hissi veya sıvı alımı olmadan kuru gıdaları yutma zorluğu gibi durumlardan en az birinin mevcut olması gerekmektedir.



Bu kriterleri karşılayan hastalarda 2016 ACR-EULAR sınıflama kriterleri uygulanır ve toplam puan  $\geq 4$  ise primer Sjögren sendromu tanısı konur (Shiboski ve ark., 2017). Bu kriterler Tablo 1.1.'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.1.** ACR-EULAR 2016 sınıflama kriterleri (Shiboski ve ark., 2017'den uyarlanmıştır)

| Öge                                                                                                    | Ağırlık/puan |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Fokal lenfositik siyaladenitli ve odak skoru $\geq 1$ odak/ 4 mm <sup>2</sup> olan labial tükürük bezi | 3            |
| Otoantikörlerin varlığı: anti-Ro veya anti-La.                                                         | 3            |
| En az bir gözde oküler boyanma skoru $\geq 5$ veya van Bijsterveld skoru $\geq 4$                      | 1            |
| En az bir gözde Schirmer testi $\leq 5$ mm/5 dk.                                                       | 1            |
| Uyarılmamış tam tükürük akış hızı $\leq 0,1$ mL/dk.                                                    | 1            |

#### 2.1.7. Sjögren sendromu ayırıcı tanısı

Sıkka semptomlarına sebep olan ve glandüler bezlerde büyümeye yol açan durumlar SS ayırıcı tanısında yer alır. Kronik viral enfeksiyonlar (HIV, HCV), romatolojik hastalıklar (SLE, RA, sistemik skleroz), sarkoidoz, IgG4 ilişkili hastalıklar ve graft-versus-host hastalığı ayırıcı tanıda yer alan önemli klinik tablolarıdır (Vitali ve ark., 2002). Radyoterapi (özellikle baş-boyun bölgesine uygulanan), antikolinergik ilaçlar, antidepresanlar, diüretikler ve kemoterapi ajanları gibi çeşitli ilaçlar, DM gibi metabolik hastalıklarda da glandüler hipofonksiyona neden olabilir (Stefanski ve ark., 2017). Glandüler büyümeye sebep olan enfeksiyöz (kabakulak, sarkoidoz, Staphylococcus aureus), obstruktif (sialolitiazis), neoplastik nedenler de SS ayırıcı tanısına girer (Kim ve ark., 2024). Bu nedenle altta yatan diğer olası faktörlerin dışlanması da önemlidir (Sánchez Garrido ve ark., 2024).

#### 2.1.8. Sjögren sendromu tedavisi

SS'li hastalarda semptomların yönetimi, hastalığın şiddeti ve organ tutulumuna göre değişkenlik gösterir. Öncelikli olarak, hastalara ağız hijyeninin korunması, sigara kullanımının bırakılması ve kuruluşu artırabilecek ilaçlardan kaçınılması konusunda bilgilendirme yapılmalıdır (Ünal ve ark., 2017). Yalnızca glandüler semptomlarla seyreden hastalarda sistemik tedaviye genellikle ihtiyaç duyulmaz; bu hastalarda

pilokarpin veya cevimelin gibi parasempatomimetik ilaçlar semptomatik rahatlama sağlayabilir (Ono ve ark., 2004). Oküler kuruluk yaşayan hastalarda günde en az üç kez suni gözyaşı uygulanması önerilmektedir (Delalande ve ark., 2004). Sistemik tutulum varlığında immün modülatör ve immünsüpresif ilaçlar, alevlenme dönemlerinde kortikosteroidler kullanılabilir (Ramos-Casals ve ark., 2010). B hücre hedefli tedaviler, özellikle rituksimab, refrakter vakalarda etkili bir seçenektir (Nocturne ve Mariette, 2015).

SS tedavisinde, farklı uzmanlık dallarından hekimlerin birlikte çalışması gerekli olmakta ve her hastanın klinik durumuna uygun bireysel tedavi planlarının hazırlanması önem taşımaktadır. Özellikle sistemik tutulumun belirgin olduğu hastalarda, organ hasarının ilerlemesini engellemek amacıyla immünsüpresif tedavilerin zamanında başlatılması hastalığın uzun dönem seyrini olumlu yönde etkilemektedir. Hastaların kendi hastalıkları hakkında bilgi sahibi olmaları, günlük yaşamda önlemler almaları ve hekimlerin tedavi etkinliğini düzenli değerlendirmesi başarılı tedavi için gereklidir. (British Society for Rheumatology, 2023).

## **2.2. Kronik Lenfositik Lösemi**

### **2.2.1. Kronik lenfositik lösemi tanımı ve tarihçesi**

KLL, kronik lenfoproliferatif hastalıklar içerisinde yer alan, olgun B lenfositlerin monoklonal çoğalması ile karakterize, immünofenotipik olarak tipik B hücre belirteçlerini taşıyan bir neoplazmdır. Hastalık genellikle yavaş seyirli olup değişken klinik tabloya sahiptir; bazı hastalar uzun süre asemptomatik izlenirken, bazılarında ilerleyici lenfositoz ve organ tutulumu ile tedavi gereksinimi olabilir (Hallek ve Al-Sawaf, 2021).

KLL ve Küçük Lenfositik Lenfoma (SLL), aynı olgun B hücrelerinden köken alan, benzer immünofenotipik ve genetik özellikler taşıyan ancak klinik sunumları farklı hastalıklardır. KLL periferik kanda klonal B lenfositlerin  $5 \times 10^9/L$  üzerinde olması ile karakterize edilirken, SLL'de bu düzey altındadır ve hastalık ekstramedüller bölgelerde sınırlı kalır (Swerdlow ve ark., 2016). Her ikisinde de CD5, CD19 ve CD23 pozitifliği ile del(13q), del(11q) ve TP53 mutasyonları gözlenir. Dünya Sağlık Örgütü'nün 2016 sınıflamasına göre bu iki klinik tablo aynı hastalık spektrumunun

farklı biçimleri olarak ele alınmaktadır (Swerdlow ve ark., 2016). Tarihsel olarak, 1845'te Virchow'un tanımladığı hastalığın B hücre kökeni 20. yüzyılda immünofenotipleme ile ortaya konmuş; 2000'li yıllardan itibaren ise moleküler genetik bulgular temelinde prognostik sınıflama ve tedavi stratejileri geliştirilmiştir (Yu ve ark., 2015; Hallek ve ark., 2008).

### **2.2.2. Kronik lenfositik lösemi epidemiyolojisi**

KLL, erişkinlerde en sık görülen lösemi türlerinden biridir ve tüm lösemi vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturur (Siegel ve ark., 2021). Hastalığın yaşa göre düzeltilmiş yıllık insidansı 100.000 kişide yaklaşık 4,9'dur. KLL genellikle ileri yaşlarda tanı alır; tanı konulan hastaların medyan yaşı 70'tir. Olguların yalnızca %9,1'i 45 yaş altındadır. KLL erkeklerde kadınlara oranla daha sık izlenir (yaklaşık 1,9:1) (Hallek ve Al-Sawaf, 2021).

KLL, farklı coğrafi bölgelerde değişen sıklıkta görülmektedir. Hastalık, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da benzer oranlarda saptanırken, Asya, Afrika ve Japonya'da insidans oranları belirgin şekilde daha düşüktür (Bassig ve ark., 2016).

### **2.2.3. Kronik lenfositik lösemi etiyopatogenezi**

KLL'nin risk faktörleri oldukça sınırlı olup, diğer kanser türlerinin aksine çevresel faktörler, özellikle radyasyon maruziyeti ile ilişkili değildir (Slager ve ark., 2014). Atom bombası patlamalarından sağ kurtulanlarda diğer lösemi türlerinde artış gözlenirken, KLL'de böyle bir artış saptanmamıştır (Otake ve ark., 1990; Shimizu ve ark., 2010). KLL, hematolojik maligniteler arasında en belirgin ailesel yatkınlık sergileyen hastalıklardan biri olup, olguların yaklaşık %10'unda pozitif aile öyküsü mevcuttur. Bununla birlikte, genetik geçiş mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılamamıştır (Tasian ve Hunger, 2017).

Çiftçilerde KLL insidansının yüksek olması pestisit maruziyetinin potansiyel risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir. KLL hastalarında normal popülasyona göre daha yüksek HCV enfeksiyonu prevalansı saptanmış ve bunun hastalık patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (Slager ve ark., 2014; Landgren ve ark., 2007).

KLL, monoklonal CD5 pozitif B lenfositlerinin malign proliferasyonu ile karakterize edilen, immünolojik disfonksiyon, genetik değişiklikler ve çeşitli moleküler-hücrel etkileşimlerin rol oynadığı karmaşık bir hastalık sürecidir (Hallek, 2019). Patogeneizde, antijenle karşılaşmış ancak terminal matürasyonu tamamlayamamış B hücrelerinin apoptoza direnç geliştirerek birikmesi rol oynar (Calissano ve ark., 2011). BCL-2 aşırı ekspresyonu ve TOSO gibi moleküller programlı hücre ölümünü baskılayarak klonal hücrelerin yaşam süresini uzatır (Ricciardi ve ark., 2001; Zenz ve ark., 2010). 13q14 delesyonları miR-15a ve miR-16-1 kaybına yol açarak BCL-2 regülasyonunu bozar (Calin ve ark., 2002). BCR aracılığıyla aktive olan PI3K/AKT ve NF-κB yolları hücre sağkalımını destekler (Burger ve Chiorazzi, 2013). TP53, ATM, NOTCH1 ve SF3B1 mutasyonları hücre döngüsü, DNA onarımı ve RNA işleme bozukluklarına neden olarak hastalığı agresifleştirir (Puente ve ark., 2011). Bu değişiklikler apoptoz direnci ile birleşerek klonal B hücrelerinin kontrolsüz çoğalmasına yol açar (Pallasch ve ark., 2008).

#### **2.2.4. Kronik lenfositik lösemi klinik belirti ve bulgular**

KLL tanısı alan hastaların çoğunda herhangi bir semptom olmaksızın rutin laboratuvar tetkikleri esnasında insidental olarak saptanan lenfositoz ilk bulgudur. Diğer bir hasta grubunda ise hastaneye başvuru nedeni genellikle servikal bölgede ortaya çıkan, ağrısız lenfadenopati. Olguların yaklaşık %5-10'unda ise hastalık sistemik belirtilerle kendini gösterir; bunlar son altı ay içerisinde vücut ağırlığının %10'undan fazlasının kaybedilmesi, enfeksiyon bulgusu olmadan iki haftadan uzun süren 38°C üzerinde ateş, nedeni belirlenemeyen gece terlemeleri olarak tanımlanan B semptomlarıdır (Hallek ve ark., 2018).

KLL aynı zamanda hastalığın sebep olduğu çeşitli komplikasyonlarla da klinik bulgular verebilir. KLL'li hastalar, hipogammaglobulinemi ve buna bağlı gelişen immün yetmezlik nedeniyle sık tekrarlayan enfeksiyonlar ile sağlık kuruluşuna başvurabilirler. Daha nadir olarak, otoimmün komplikasyonlar da gözlemlenebilir. Bu komplikasyonlar arasında otoimmün hemolitik anemi (OIHA), immün trombositopeni (İTP) ve saf kırmızı hücre aplazisi ve daha nadir olarak gözlenen otoimmün granülositopeni gibi durumlara bağlı klinik bulgular olabilir (Ghia ve ark., 2007; Dearden, 2008).

Lenfadenopati, fizik muayenedeki en sık klinik bulgu olup tipik olarak ağrısız, lastik kıvamlı ve mobil yapıdadır; en sık servikal, supraklavikular ve aksiller lenf nodlarında büyüme saptanır (Campo ve ark., 2011). Dalak, lenfoid organlar arasında ikinci en sık etkilenen organ olup splenomegali şeklinde gözlemlenebilir (Oscier ve ark., 2012). %15-20 hastada tanı anında karaciğerde hafif düzeyde büyüme tespit edilebilir (Chastang ve ark., 1985).

Lenfoid doku dışı organlar arasında en sık tutulum gösteren yapı cilttir (<%5). Deri lezyonları olan lösemi kutis makül, papül, nodül, plak, ülser ya da bül formunda ortaya çıkabilir. Tanı, alınan biyopsi ile doğrulanmakta olup Richter transformasyonu (agresif bir lenfoproliferatif hastalığa dönüşüm) gelişmediği sürece, hastalığın genel prognozunu anlamlı düzeyde etkilemez (Agnew ve ark., 2004).

KLL'de Waldeyer halkası dahil her türlü lenfoid doku büyüyebilirken gastrointestinal mukozal tutulum ve merkezi sinir sistemi tutulumu (%0,2-2) nadirdir. KLL'ye bağlı paraneoplastik sendromlar da nadir olup bunlar arasında nefrotik sendrom, pemfigus ve anjiyoödem yer alır (Sánchez-Ramón ve ark., 2016).

#### **2.2.5. Kronik lenfositik lösemi laboratuvar, tanı testleri ve görüntüleme yöntemleri**

KLL tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunda asemptomatik lenfositoz görülür. Tanı için lenfosit düzeyi eşik değeri 5000 hücre/ $\mu$ L olmakla birlikte, bazı olgularda bu değer 100.000 hücre/ $\mu$ L'ye kadar çıkabilir (Hallek ve ark., 2018). Beyaz küre (WBC) düzeyi ile komplikasyon riski arasında net bir sınır belirlenememiştir; ancak  $250 \times 10^9/L$ 'nin üzerinde hiperviskozite sendromu ve buna bağlı olarak geçici iskemik atak, inme gibi nörolojik bulgular ortaya çıkabilir (Blum ve Porcu, 2007).

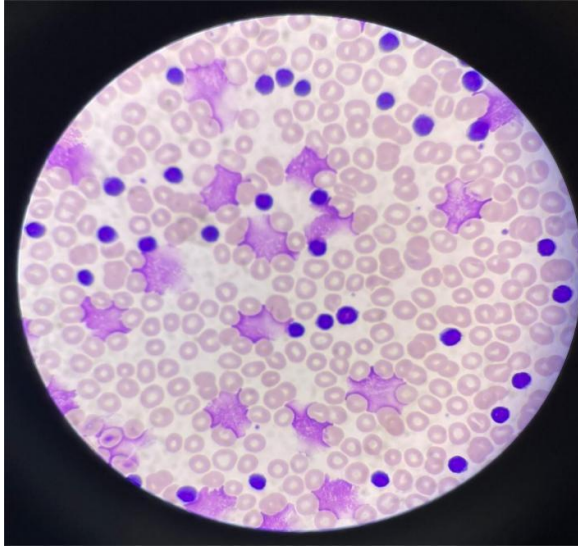
KLL'de genelde hafif düzeyde nötropeni, anemi ve trombositopeni gibi sitopeniler görülebilir. Ayrıca OİHA (%11), saf eritrosit aplazisi (%0,5), İTP (%2-3) ve agranülositoz (%0,5) gibi otoimmün komplikasyonlar da sitopeni gelişiminde rol oynayabilir (Rai ve Jain, 2016; Dearden, 2008).

Tanı anında %8 oranında görülen hipogammaglobulinemi, KLL hastalığının ilerleyen evrelerinde daha yüksek oranlarda tespit edilmektedir. Tüm

immünoglobulinlerde veya yalnızca bir ya da iki immünoglobülin sınıfında azalma şeklinde gözlenebilir (Tsai ve ark., 2009; Sarris ve ark., 2013).

Biyokimyasal testlerde, hücre döngüsüne ilişkin belirteçlerden serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve hastalığın progresyonu ile ilişkilendirilen beta-2 mikroglobülin düzeylerinde artış, ayrıca ürik asit, kalsiyum ve hepatik enzimler (ALT veya AST) gibi parametrelerde yükselme gözlemlenebilir (Rai ve Jain, 2016).

Periferik yaymada lenfositöz gözlemlenir. Lösemik hücrelerin çoğu, koyu çekirdekli ve dar sitoplazmalı olgun lenfositlerdir. Daha büyük boyutlu, geniş sitoplazmalı ve belirgin nükleolus içeren hücreler ise prolenfosit olarak tanımlanır ve %10 üzerinde olması daha agresif hastalıkla ilişkilendirilmiştir (Hallek ve ark., 2018). Cam yayma işleminde, lenfositlerin kırılabilirliği nedeniyle oluşan "smudge cells" (basket hücreleri), KLL için karakteristik bir mikroskopik bulgudur. (Şekil 2.1.)



**Şekil 2.1.** KLL Periferik Yayma, Lenfositöz ve Basket Hücreleri (Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Anabilim Dalı mikroskop görüntüsü, 2025)

Flow sitometride KLL lenfositlerinin immünofenotipik analizleri yapılarak diğer lenfoproliferatif hastalıklardan ayrımları yapılır. Tek bir klonal B lenfosit artışı gösterilir. Lösemik hücreler yüzeylerinde B hücre belirteçleri olan CD19, CD20 (düşük), CD23, CD27, T hücre belirteci olan CD5 eksprese ederler. Düşük seviyede immünoglobülin (IgM veya IgM ve IgD) ve tek bir hafif zincir (kappa ya da lambda) eksprese ederler. Genelde CD10 ve siklin D1 negatiftirler (Damle ve ark., 2002;

Kipps ve Carson, 1993). %30'un üzerinde CD38 ve ZAP-70 ekspresyonu gözlenir ve bu durum hastalığın daha agresif bir seyir izlediğini gösterir (Chevallier ve ark., 2002; Hamblin ve ark., 1999).

Kromozomal bozukluklar için konvansiyonel karyotip analizi ve FISH (Floresan in situ hibridizasyon) yöntemi kullanılır. KLL'de sık görülen anormallikler: %20 del(13q), %17-20 del(11q), %7-10 del(17p) (TP53 delesyonu, kötü prognozlu) gözlenir. %15-30 hastada ise kompleks genomik değişiklikler saptanır ve kötü prognozla ilişkilidir (Haferlach ve ark., 2007; Puente ve ark., 2011).

KLL tanısı için kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi mutlak gerekli değildir.

Histopatolojik incelemede hastalığın kemik iliği, dalak ve lenf nodlarında yaygın infiltrasyonlara yol açtığı görülür (Hallek ve ark., 2008). Lenf nodu biyopsilerinde, KLL'ye özgü kabul edilen proliferasyon merkezleri (pseudofoliküler yapılar) dikkat çeker. Dalakta beyaz pulpa alanlarında lenfositik infiltrasyon belirgindir. Kemik iliğinde ise infiltrasyon paterni interstisyel, nodüler ya da diffüz (ileri hastalıkta, kötü prognoz) şeklinde olabilir (Swerdlow ve ark., 2016).

Hastalığın evresini belirlemek, tedaviye yanıtı ve komplikasyonları değerlendirmek amacıyla USG, BT, MRI ve PET gibi görüntüleme yöntemleri kullanılır (Gosangi ve ark., 2018; Weerakkody ve ark., 2010).

#### **2.2.6. Kronik lenfositik lösemi tanısı**

Lenfositoz saptanan bir hastada flow sitometri ve periferik yayma incelenir. Ulusal Kanseri Enstitüsü tarafından 2018 yılında güncellenen Uluslararası Kronik Lenfositik Lösemi Çalışma Grubu kılavuzları KLL tanısı için kullanılır (Parikh, 2018).

Periferik kanda mutlak B lenfosit sayısının  $\geq 5000$  hücre/  $\mu\text{L}$  olması, en az üç ay süreyle devam eden lenfositoz ve bu bulguların periferik yayma ile doğrulanması ve immünoglobulin hafif zincir (kappa veya lambda) ile flow sitometride yüzey immünoglobulin seviyelerinin belirgin şekilde düşük olması, ayrıca B hücresi antijenleri (CD19, CD20, CD23) ve CD5'in ekspresyonunun saptanması tanı için kullanılır

Diğer lösemi türlerinden farklı olarak KLL tanısında, açıklanamayan sitopenilerin eşlik etmediği olgularda, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi tanı sürecinde rutin olarak önerilmemektedir. Benzer biçimde, diğer lenfoproliferatif hastalıklardan farklı olarak, Richter transformasyonunu düşündürecek düzeyde hızlı tümör progresyonu veya belirgin klinik kötüleşme bulunmadığı sürece lenf nodu biyopsisine başvurulması gerekli görülmemektedir (Hallek ve Al-Sawaf, 2021).

### 2.2.7. Kronik lenfositik lösemi evrelemesi

Evrelemede RAİ ve Binet sistemi kullanılmaktadır (Türk Hematoloji Derneği, 2012). Evreleme Tablo 2.2.'de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** KLL'de evreleme (Türk hematoloji derneği, 2012'den uyarlanmıştır.)

| Rai   | Evre | Klinik Özellikleri                                               | Medyan Sağkalım (yıl) |                       |
|-------|------|------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|
|       | 0    | Lenfositoz (Kan veya kemik iliği)                                | >10                   |                       |
|       | 1    | Lenfositoz + lenfadenomegali                                     | 7                     |                       |
|       | 2    | Lenfositoz + Splenomegali veya hepatomegali +LAP                 | 7                     |                       |
|       | 3    | Lenfositoz + Anemi (Hg) < 11g/dL                                 | 1,5                   |                       |
|       | 4    | Lenfositoz + Trombositopeni (<100.000/ mm <sup>3</sup> )+/-anemi | 1,5                   |                       |
| Binet | Evre | Kan sayımları                                                    | Tutulan Alan Sayısı   | Medyan Sağkalım (yıl) |
|       | A    | Hb >10g/dL,Plt >100x10 <sup>9</sup> /L                           | <3                    | >10                   |
|       | B    | Hb >10g/dL,Plt >100x10 <sup>9</sup> /L                           | ≥3                    | 5                     |
|       | C    | Hb <10g/dL, veya Plt <100x10 <sup>9</sup> /L                     | Önemsiz               | 2                     |

### 2.2.8. Kronik lenfositik lösemi ayırıcı tanısı

Lenfositoz saptandığında non-neoplastik (EBV, toksoplazma, CMV vb.) ve neoplastik (mantle hücreli lösemi, hairy cell lösemi vb.) nedenler düşünülüp ayırıcı tanıya gidilmelidir. Non-neoplastik sebeplerde lenfositoz süresi 3 aydan daha kısadır, klonal değildir ve KLL fenotipini göstermez. Neoplastik sebeplerde immünofenotipte farklılıklar saptanır. Kan sayımı, periferik yayma, flow sitometri, retikülosit sayısı, Coombs testi, serum immünoelektroforez ve gerekli ise kemik iliği biyopsisi yapılabilir (Hallek, 2017).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alınarak yapılan (E-43012747-050.04-459066-150 sayılı, tarih: 19/03/2025) bu çalışmada, 181 KLL hastasından tedavisiz takipte olan, göz ve/veya ağız kuruluğu tarifleyen 83 KLL hastası çalışmaya dahil edilerek SS açısından geriye dönük olarak incelenmiştir. Kontrol grubu ise, benzer yaş grubuna sahip, DM ve malignite tanısı bulunmayan 160 hastadan oluşmaktadır. Kontrol grubunun verileri de SS açısından geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Veriler, hastanemizin otomasyon sistemi ve arşiv dosyalarından elde edilmiştir. Bu tez çalışması, Helsinki Deklarasyonu kararlarına, Hasta Hakları Yönetmeliğine ve İyi Klinik Uygulamalar Kurallarına uygun olarak yapılmıştır.

#### 3.1. Hasta Grubu

KLL tanısı almış, tedavisiz takipte olan ve sikka semptomları sebebiyle tetkik edilmiş 18 yaş üstü kişiler çalışmaya dahil edilmiştir

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 18 yaş altında olması
2. KLL sebebiyle tedavi öyküsü olan
3. Yetersiz veya eksik veriye sahip hastalar
4. KLL harici hematolojik veya onkolojik başka bir malignitenin olması
5. Sjögren Sendromu dışlama kriterlerinden birine sahip olması

#### 3.2. Kontrol Grubu

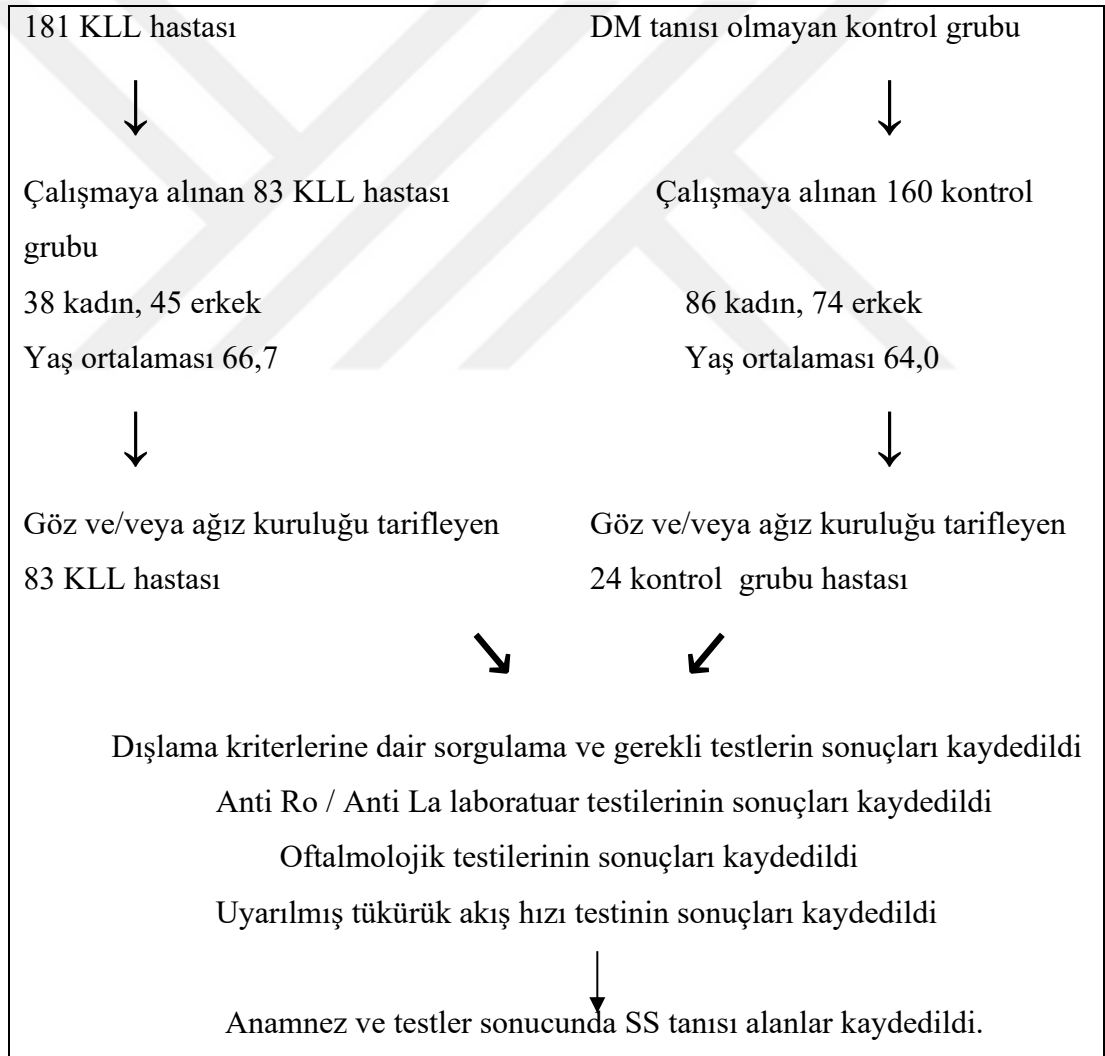
1 Ekim 2024 ile 31 Ocak 2025 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran 18 yaş üstü kişiler çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. 18 yaş altında olması
2. Yetersiz veya eksik veriye sahip hastalar
3. Hematolojik veya onkolojik bir malignitenin olması
4. DM tanısının olması
5. Sjögren Sendromu dışlama kriterlerinden birine sahip olması

### 3.3. Çalışma Prosedürü

Şekil 3.1.'de gösterimiştir.



**Şekil 3.1.** Çalışma Prosedür Şeması

Araştırmamıza 181 KLL hastasından çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 38'i kadın, 45'i erkek olmak üzere toplam 83 KLL hastası; 86'sı kadın, 74'ü erkek olmak üzere toplam 160 kontrol grubu dahil edilmiştir. Bu çalışma, 1 Ocak 2011 ile 31 Aralık 2024 tarihleri arasında Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji polikliniğinde KLL tanısı alıp tedavisiz takipte olan ve sikka semptomları tarifleyen hastaların ve 1 Ekim 2024 ile 31 Ocak 2025 tarihleri arasında aynı hastanenin Dahiliye Polikliniğine başvuran hastaların retrospektif olarak elde edilen verilerine dayanılarak yapılmıştır.

Bu incelemede hastaların demografik verileri, semptom ve bulguları, klinik durumları, ek hastalıkları, laboratuvar parametreleri, görüntüleme bulguları, göz testleri sonuçları ve patoloji verileri arşiv dosyalarından, hastanemizin hasta kayıt sistemi ve e-Nabız sisteminden elde edilerek kaydedilmiştir.

#### **3.4. İstatistiksel Yöntem**

İstatistiksel analizler IBM SPSS v27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) ve Jamovi (v2.6.44, Sydney, Avustralya) yazılımları kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler için ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan, 25. ve 75. persantil değerleri hesaplandı. Normal dağılıma uyum Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-kare, Fisher's Exact ve Fisher-Freeman-Halton testleri kullanılmıştır. Gruplar arası sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan Mann-Whitney U testi uygulandı. İstatistiksel anlamlılık P değerinin  $<0,05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca, Sjögren Sendromu olma, göz kuruluğu olma ve ağız kuruluğu olma ile komorbidite ve ilaç kullanımı arasındaki ilişkileri değerlendirmek için binomiyal lojistik regresyon analizi uygulanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 243 olgu dahil edilmiş olup, bunların 160'ı kontrol grubunu, 83'ü ise KLL grubunu oluşturmuştur. Kontrol grubunun yaş ortalaması  $64,0 \pm 10,2$  yıl iken, KLL grubunun yaş ortalaması  $66,7 \pm 11,1$  yıl olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda olguların %53,8'i (n=86) kadın, %46,2'si (n=74) erkek iken; KLL grubunda olguların %45,8'i (n=38) kadın, %54,2'si (n=45) erkektir.

Sigara kullanımı KLL grubunda %30,1 (n=25), kontrol grubunda ise %24,4 (n=39) olarak belirlenmiş olup, bu fark da istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,628$ ).

Komorbid hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, KLL grubunda kronik hastalık varlığı %72,3 (n=60), kontrol grubunda ise %68,1 (n=109) oranında saptanmıştır ( $p=0,504$ ). Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kalp yetmezliği, ritim bozukluğu, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, KOAH, hipotiroidi ve psikiyatrik hastalıklar açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır (tümü için  $p>0,05$ ).

Ancak, diabetes mellitus varlığı KLL grubunda anlamlı olarak daha yüksek oranda (%25,3; n=21) saptanmıştır. Kontrol grubunda diyabet tanısı dışlama kriteri olarak kullanıldığı için kontrol grubunda diyabet tanılı birey bulunmamıştır ( $p<0,001$ ).

İlaç kullanımı açısından incelendiğinde; antihipertansif, diüretik, antikoagülan, tiroid, hiperlipidemi, psikiyatrik ve inhaler ilaç kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (tümü için  $p>0,05$ ). Glokom tedavisi alan hasta oranı KLL grubunda kontrol grubuna göre daha yüksektir (%6,0 vs. %1,3;  $p<0,05$ ). Oral antidiyabetik ve insülin kullanımı, KLL grubunda %24,1 (n=20) oranında olup kontrol grubunda hiç görülmemiştir ( $p<0,001$ ).

Hastaların demografik verileri, komorbidite ve ilaç kullanımına dair verilerden Tablo 4.1.'de bahsedilmiştir.

**Tablo 4.1.** Demografik veriler, ek hastalıklar ve ilaç kullanımları

| Değişken                            | Kontrol<br>(n=160) | KLL (n=83)  | Toplam<br>(n=243) | p      |
|-------------------------------------|--------------------|-------------|-------------------|--------|
| <u>Demografik Özellikler</u>        |                    |             |                   |        |
| Yaş (yıl, ort±SS)                   | 64,0 ± 10,2        | 66,7 ± 11,1 | 64,9 ± 10,5       | 0,065  |
| Cinsiyet, Kadın n (%)               | 86 (%53,8)         | 38 (%45,8)  | 124 (%51,0)       | 0,239  |
| Cinsiyet, Erkek n (%)               | 74 (%46,2)         | 45 (%54,2)  | 119 (%49,0)       | 0,239  |
| Sigara kullanımı aktif içici n (%)  | 39 (%24,4)         | 25 (%30,1)  | 64 (%26,3)        | 0,628  |
| <u>Komorbiditeler</u>               |                    |             |                   |        |
| Kronik hastalık var, n (%)          | 109 (%68,1)        | 60 (%72,3)  | 169 (%69,5)       | 0,504  |
| Hipertansiyon                       | 76 (%47,5)         | 47 (%56,6)  | 123 (%50,6)       | 0,177  |
| Diabetes mellitus                   | 0 (%0,0)           | 21 (%25,3)  | 21 (%8,6)         | <0,001 |
| Koroner arter hastalığı             | 27 (%16,9)         | 10 (%12,0)  | 37 (%15,2)        | 0,321  |
| Kalp yetmezliği                     | 10 (%6,3)          | 5 (%6,0)    | 15 (%6,2)         | 0,945  |
| Ritim bozukluğu                     | 10 (%6,3)          | 5 (%6,0)    | 15 (%6,2)         | 0,945  |
| Serebrovasküler hastalık            | 6 (%3,8)           | 4 (%4,8)    | 10 (%4,1)         | 0,739  |
| Kronik böbrek yetmezliği            | 5 (%3,1)           | 3 (%3,6)    | 8 (%3,3)          | 1      |
| Siroz                               | 4 (%2,5)           | 0 (%0,0)    | 4 (%1,6)          | 0,302  |
| KOAH                                | 11 (%6,9)          | 4 (%4,8)    | 15 (%6,2)         | 0,528  |
| Hipotiroidi                         | 23 (%14,4)         | 7 (%8,4)    | 30 (%12,3)        | 0,182  |
| Hipertiroidi                        | 3 (%1,9)           | 1 (%1,2)    | 4 (%1,6)          | 1      |
| Psikiyatrik hastalık                | 4 (%2,5)           | 5 (%6,0)    | 9 (%3,7)          | 0,245  |
| <u>İlaç Kullanımları</u>            |                    |             |                   |        |
| Oral antihipertansif                | 58 (%36,3)         | 32 (%38,6)  | 90 (%37,0)        | 0,724  |
| Diüretik/Diüretikli antihipertansif | 55 (%34,4)         | 24 (%28,9)  | 79 (%32,5)        | 0,389  |
| Oral antidiyabetik/insülin          | 0 (%0,0)           | 20 (%24,1)  | 20 (%8,2)         | <0,001 |
| Antikoagülan / antiagregan          | 41 (%25,6)         | 28 (%33,7)  | 69 (%28,4)        | 0,184  |
| Tiroid ilacı                        | 27 (%16,9)         | 7 (%8,4)    | 34 (%14,0)        | 0,072  |
| Hiperlipidemi ilacı                 | 22 (%13,8)         | 10 (%12,0)  | 32 (%13,2)        | 0,71   |
| Psikiyatrik ilaç                    | 13 (%8,1)          | 6 (%7,2)    | 19 (%7,8)         | 0,805  |
| Antikolinerjik ilaç                 | 1 (%0,6)           | 1 (%1,2)    | 2 (%0,8)          | 1      |
| İnhaler Tedaviler                   | 9 (%5,6)           | 6 (%7,2)    | 15 (%6,2)         | 0,622  |
| Glokom ilaçları                     | 2 (%1,3)           | 5 (%6,0)    | 7 (%2,9)          | <0,05  |

KLL hastaları ile kontrol grubu arasında Sjögren sendromu ile ilişkili semptomların ve tanı sıklığının karşılaştırılmasında, 3 aydan uzun süren göz kuruluğu (KLL: %7,2; kontrol: %5,0; p=0,564), 3 aydan uzun süren ağız kuruluğu (KLL: %4,8; kontrol: %10,0; p=0,220) ve Sjögren sendromu varlığı (KLL: %1,2; kontrol: %1,3; p=0,998) açısından KLL ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 4.2.)

**Tablo 4.2.** Sikka semptomları ve sjögren sendromu tanısı

| Değişken                         | Kontrol (n=160) | KLL (n=83) | Toplam (n=243) | p     |
|----------------------------------|-----------------|------------|----------------|-------|
| Sjögren Semptomları ve Tanısı    |                 |            |                |       |
| Göz kuruluğu $\geq 3$ ay, n (%)  | 8 (%5,0)        | 6 (%7,2)   | 14 (%5,8)      | 0,564 |
| Ağız kuruluğu $\geq 3$ ay, n (%) | 16 (%10,0)      | 4 (%4,8)   | 20 (%8,2)      | 0,22  |
| Sjögren sendromu tanısı, n (%)   | 2 (%1,3)        | 1 (%1,2)   | 3 (%1,2)       | 0,998 |

Çalışmamızda, ağız kuruluğu semptomu bildirip objektif olarak ağız kuruluğu saptanan bireyler, hastalık ve ilaç geçmişine göre incelenmiştir. (Tablo 4.3.) Buna göre, hipotiroidi varlığı ( $p<0,001$ ) ve tiroid ilacı kullanımı ( $p<0,001$ ) ile ağız kuruluğu olması arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Buna karşılık, diğer komorbiditeler (ör. HT, DM, KAH, KOAH) ve diğer ilaç grupları (ör. oral antihipertansifler, diüretikler, antikoagülanlar, hiperlipidemi ilaçları) açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (tümü  $p\geq 0,096$ ).

**Tablo 4.3.** Ağız kuruluğu, komorbidite ve kullanılan ilaç ilişkisi

| Değişken                   | Ağız kuruluğu<br>VAR(n)–<br>Hastalık<br>Yok/İlaç Yok<br>(N) % | (n/N)   | Ağız kuruluğu<br>VAR(n) –<br>Hastalık<br>Var(N)/İlaç Var<br>(N) % | (n/N)   | Test   | p      |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------|---------|--------|--------|
| Hipertansiyon              | %2,5                                                          | (3/120) | %2,4                                                              | (3/123) | Fisher | 1      |
| Diabetes Mellitus          | %2,7                                                          | (6/222) | %0,0                                                              | (0/21)  | Fisher | 1      |
| Koroner Arter Hast.        | %1,9                                                          | (4/206) | %5,4                                                              | (2/37)  | Fisher | 0,228  |
| Kalp Yetmezliği            | %2,6                                                          | (6/228) | %0,0                                                              | (0/15)  | Fisher | 1      |
| Ritim Bozukluğu            | %2,6                                                          | (6/228) | %0,0                                                              | (0/15)  | Fisher | 1      |
| Serebrovasküler Hast.      | %2,6                                                          | (6/233) | %0,0                                                              | (0/10)  | Fisher | 1      |
| Kronik Böbrek Yetm.        | %2,6                                                          | (6/235) | %0,0                                                              | (0/8)   | Fisher | 1      |
| Siroz                      | %2,1                                                          | (5/239) | %25,0                                                             | (1/4)   | Fisher | 0,096  |
| KOAH                       | %2,6                                                          | (6/228) | %0,0                                                              | (0/15)  | Fisher | 1      |
| Hipotiroidi                | %0,5                                                          | (1/213) | %16,7                                                             | (5/30)  | Fisher | <0,001 |
| Hipertiroidi               | %2,5                                                          | (6/239) | %0,0                                                              | (0/4)   | Fisher | 1      |
| Psikiyatrik hastalık       | %2,5                                                          | (6/234) | %0,0                                                              | (0/9)   | Fisher | 1      |
| Oral Antihipertansif       | %3,3                                                          | (5/153) | %1,1                                                              | (1/90)  | Fisher | 0,417  |
| Diüretik                   | %2,4                                                          | (4/164) | %2,5                                                              | (2/79)  | Fisher | 1      |
| Oral Antidiyabetik/İnsülin | %2,7                                                          | (6/223) | %0,0                                                              | (0/20)  | Fisher | 1      |
| Kan Sulandırıcı            | %2,9                                                          | (5/174) | %1,4                                                              | (1/69)  | Fisher | 0,678  |
| Tiroid İlacı               | %0,5                                                          | (1/209) | %14,7                                                             | (5/34)  | Fisher | <0.001 |
| Hiperlipidemi İlacı        | %2,8                                                          | (6/211) | %0,0                                                              | (0/32)  | Fisher | 1      |
| Psikiyatrik İlaç           | %2,2                                                          | (5/224) | %5,3                                                              | (1/19)  | Fisher | 0,39   |
| Antikolinergik İlaç        | %2,5                                                          | (6/241) | %0,0                                                              | (0/2)   | Fisher | 1      |
| İnhaler Tedaviler          | %2,6                                                          | (6/228) | %0,0                                                              | (0/15)  | Fisher | 1      |
| Glokom İlaçları            | %2,5                                                          | (6/236) | %0,0                                                              | (0/7)   | Fisher | 1      |

Çalışmamızda, göz kuruluğu semptomu bildirip objektif olarak göz kuruluğu saptanan bireyler, hastalık ve ilaç geçmişi göre incelenmiştir (Tablo 4.4.). Analizler sonucunda, komorbidite veya ilaç kullanımı ile göz kuruluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hipotiroidi, psikiyatrik hastalık ve ilgili ilaç kullanımları göz kuruluğu olan olgularda görece daha yüksek oranlarda izlenmiş olsa da bu farklar istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır.

**Tablo 4.4.** Göz kuruluğu, komorbidite ve kullanılan ilaç ilişkisi

| Değişken                             | Göz kuruluğu<br>VAR(n) –<br>Hastalık<br>Yok/İlaç Yok(N)<br>% | (n/N)   | Göz kuruluğu<br>VAR(n) –<br>Hastalık Var(N)/<br>İlaç Var(N) % | (n/N)   | Test   | p    |
|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------|---------|--------|------|
| Hipertansiyon                        | %3,3                                                         | (4/120) | %2,4                                                          | (3/123) | Fisher | 0,72 |
| Diabetes Mellitus                    | %2,7                                                         | (6/222) | %4,8                                                          | (1/21)  | Fisher | 0,47 |
| Koroner Arter Hast.                  | %3,4                                                         | (7/206) | %0,0                                                          | (0/37)  | Fisher | 0,6  |
| Kalp Yetmezliği                      | %3,1                                                         | (7/228) | %0,0                                                          | (0/15)  | Fisher | 1    |
| Ritim Bozukluğu                      | %3,1                                                         | (7/228) | %0,0                                                          | (0/15)  | Fisher | 1    |
| Serebrovasküler Hast.                | %3,0                                                         | (7/233) | %0,0                                                          | (0/10)  | Fisher | 1    |
| Kronik Böbrek Yetm.                  | %3,0                                                         | (7/235) | %0,0                                                          | (0/8)   | Fisher | 1    |
| Siroz                                | %2,5                                                         | (6/239) | %25,0                                                         | (1/4)   | Fisher | 0,11 |
| KOAH                                 | %3,1                                                         | (7/228) | %0,0                                                          | (0/15)  | Fisher | 1    |
| Hipotiroidi                          | %2,3                                                         | (5/213) | %6,7                                                          | (2/30)  | Fisher | 0,21 |
| Hipertiroidi                         | %2,9                                                         | (7/239) | %0,0                                                          | (0/4)   | Fisher | 1    |
| Psikiyatrik hastalık                 | %2,5                                                         | (6/234) | %11,1                                                         | (1/9)   | Fisher | 0,24 |
| Oral Antihipertansif                 | %3,3                                                         | (5/153) | %2,2                                                          | (2/90)  | Fisher | 1    |
| Diüretik (± oral<br>antihipertansif) | %3,7                                                         | (6/164) | %1,3                                                          | (1/79)  | Fisher | 0,43 |
| Oral<br>Antidiyabetik/İnsülin        | %3,1                                                         | (7/223) | %0,0                                                          | (0/20)  | Fisher | 1    |
| Kan Sulandırıcı                      | %4,0                                                         | (7/174) | %0,0                                                          | (0/69)  | Fisher | 0,2  |
| Tiroid İlacı                         | %2,4                                                         | (5/209) | %5,9                                                          | (2/34)  | Fisher | 0,25 |
| Hiperlipidemi İlacı                  | %3,3                                                         | (7/211) | %0,0                                                          | (0/32)  | Fisher | 0,6  |
| Psikiyatrik İlaç                     | %2,2                                                         | (5/224) | %10,5                                                         | (2/19)  | Fisher | 0,1  |
| Antikolinerjik İlaç                  | %2,9                                                         | (7/241) | %0,0                                                          | (0/2)   | Fisher | 1    |
| İnhaler Tedaviler                    | %3,1                                                         | (7/228) | %0,0                                                          | (0/15)  | Fisher | 1    |
| Glokom İlaçları                      | %3,0                                                         | (7/236) | %0,0                                                          | (0/7)   | Fisher | 1    |

Hematolojik parametreler değerlendirildiğinde, KLL grubunda hemoglobin ( $p=0,001$ ), MCV ( $p=0,003$ ), lökosit ( $p<0,001$ ), nötrofil ( $p=0,001$ ), lenfosit ( $p<0,001$ ) ve bazofil ( $p<0,001$ ) düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek, trombosit sayısı ise anlamlı olarak düşük bulundu ( $p<0,001$ ). Monosit düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0,354$ ).

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde, KLL grubunda albumin ( $p<0,001$ ), RF ( $p<0,001$ ), sodyum ( $p=0,002$ ), potasyum ( $p<0,001$ ), kalsiyum ( $p<0,001$ ), B12 ( $p=0,032$ ) ve folat ( $p=0,008$ ) düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Buna karşın kontrol grubunda globulin ( $p<0,001$ ), CRP ( $p<0,001$ ), sedimentasyon ( $p<0,001$ ) ve AST ( $p=0,018$ ) düzeyleri anlamlı derecede yüksekti. Diğer biyokimyasal parametrelerde ise anlamlı fark izlenmedi (tümü için  $p>0,05$ ).

KLL hasta grubu ve kontrol grubu laboratuvar sonuçlarına ait veriler Tablo 4.5.'te gösterilmiştir.

**Tablo 4.5.** Hastaların laboratuvar sonuçlarının dağılımı

| Parametre        | KLL Median (25 –75. persantil) | Kontrol Median (25 –75. persantil) | p      |
|------------------|--------------------------------|------------------------------------|--------|
| Hemoglobin       | 13,2 (12,1–14,5)               | 12,5 (10,4–13,6)                   | 0,001  |
| MCV              | 90,0 (87,0–94,0)               | 88,0 (83,8–92,0)                   | 0,003  |
| Lökosit          | 23,1 (17,0–35,8)               | 6,80 (5,60–8,20)                   | <0,001 |
| Nötrofil         | 4,90 (3,90–6,85)               | 4,15 (3,20–5,32)                   | 0,001  |
| Lenfosit         | 17,9 (10,6–28,8)               | 1,90 (1,20–2,40)                   | <0,001 |
| Monosit          | 0,480 (0,300–0,610)            | 0,400 (0,300–0,500)                | 0,354  |
| Basofil          | 0,070 (0,040–0,100)            | 0,030 (0,020–0,050)                | <0,001 |
| Platelet         | 201 (174–272)                  | 259 (211–318)                      | <0,001 |
| Üre              | 34,0 (27,0–44,0)               | 32,0 (26,8–45,0)                   | 0,619  |
| Kreatin          | 0,800 (0,600–1,02)             | 0,800 (0,600–1,02)                 | 0,894  |
| Ürik asit        | 5,60 (4,60–6,40)               | 5,10 (4,10–6,40)                   | 0,152  |
| AST              | 20,0 (17,0–25,0)               | 22,0 (19,0–30,0)                   | 0,018  |
| ALT              | 19,0 (14,0–24,0)               | 18,0 (13,0–28,0)                   | 0,606  |
| Albumin          | 43,0 (40,5–45,0)               | 40,0 (34,8–43,0)                   | <0,001 |
| Globulin         | 26,0 (22,5–29,0)               | 28,0 (25,0–31,0)                   | <0,001 |
| Direkt bilirubin | 0,100 (0,025–0,100)            | 0,100 (0,070–0,200)                | 0,196  |
| Total bilirubin  | 0,600 (0,400–0,700)            | 0,500 (0,400–0,800)                | 0,450  |
| CRP              | 3,00 (3,00–4,00)               | 3,00 (3,00–13,3)                   | <0,001 |
| Sedimentasyon    | 12,0 (6,00–21,0)               | 21,5 (10,8–35,0)                   | <0,001 |
| Ferritin         | 53,0 (26,5–88,0)               | 58,0 (24,0–117,0)                  | 0,276  |
| LDH              | 187 (164–227)                  | 196 (164–240)                      | 0,146  |
| RF değeri        | 17,9 (10,6–28,8)               | 1,90 (1,20–2,40)                   | <0,001 |
| Sodyum           | 141 (139–142)                  | 140 (138–141)                      | 0,002  |
| Potasyum         | 4,50 (4,30–4,80)               | 4,30 (4,00–4,60)                   | <0,001 |
| Kalsiyum         | 9,50 (9,10–9,80)               | 9,15 (8,78–9,60)                   | <0,001 |
| B12              | 400 (318–599)                  | 365 (280–482)                      | 0,032  |
| Folat            | 8,20 (5,90–10,6)               | 6,85 (4,77–9,43)                   | 0,008  |
| TSH              | 1,60 (1,10–2,35)               | 1,60 (1,08–2,63)                   | 0,900  |
| sT4              | 1,20 (1,10–1,30)               | 1,20 (1,04–1,30)                   | 0,594  |



Model uyumu incelendiğinde, Nagelkerke R<sup>2</sup> değerinin 0,543 olarak bulunması modelin %54,3 düzeyinde bir açıklayıcılığa sahip olduğunu göstermektedir (Sapma=27,3; AIC=51,3) (Tablo 4.6.).

**Tablo 4.6.** Ağız Kuruluşu – Komorbidite Model Uyum Ölçütleri (AIC: Akaike Information Criterion, R<sup>2</sup>: Nagelkerke R<sup>2</sup>)

| Sapma (Deviance) | AIC  | R <sup>2</sup> (Nagelkerke) | N   |
|------------------|------|-----------------------------|-----|
| 27,3             | 51,3 | 0,543                       | 243 |

Ağız kuruluşu ve komorbidite ilişkili lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, hipotiroidi ağız kuruluşu ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (OR=85,4; %95 GA: 1,80–7,09; p<0,001). Buna göre hipotiroidi hastalarında ağız kuruluşu görülme olasılığının 4,45 kat arttığı söylenebilir (Tablo – 4.7.).

Koroner arter hastalığı (OR=13,6; p=0,056) ile ağız kuruluşu arasında pozitif yönde ancak istatistiksel olarak anlamlı olmayan eğilimler gözlenmiştir. Diğer komorbiditeler (hipertiroidi, KOAH, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, ritim bozukluğu, kalp yetmezliği, diabetes mellitus ve hipertansiyon) ile ağız kuruluşu arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

**Tablo 4.7.** Ağız kuruluşu ile komorbidite ilişkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı; SH: Standart Hata)

| Değişken                              | Katsayı (β) | %95 GA Alt | %95 GA Üst | SH       | p      | Odds Oranı (OR)      |
|---------------------------------------|-------------|------------|------------|----------|--------|----------------------|
| Sabit                                 | -6,389      | -9,415     | -3,360     | 1,54     | <0,001 | 0,0017               |
| Hipertiroidi (Evet/Hayır)             | -16,753     | -23423,252 | 23389,750  | 11942,31 | 0,999  | 5,3×10 <sup>-8</sup> |
| Hipotiroidi (Evet/Hayır)              | 4,448       | 1,802      | 7,090      | 1,35     | <0,001 | 85,416               |
| KOAH (Evet/Hayır)                     | -18,828     | -11962,201 | 11924,550  | 6093,67  | 0,998  | 6,7×10 <sup>-9</sup> |
| Siroz (Evet/Hayır)                    | 3,780       | -0,696     | 8,260      | 2,28     | 0,098  | 43,836               |
| Kronik Böbrek Yetmezliği (Evet/Hayır) | -16,952     | -17841,370 | 17807,470  | 9094,26  | 0,999  | 4,4×10 <sup>-8</sup> |
| Serebrovasküler Hastalık (Evet/Hayır) | -17,808     | -15011,885 | 14976,270  | 7650,18  | 0,998  | 1,9×10 <sup>-8</sup> |
| Ritim Bozukluğu (Evet/Hayır)          | -19,639     | -10786,668 | 10747,390  | 5493,48  | 0,997  | 3,0×10 <sup>-9</sup> |
| Kalp Yetmezliği (Evet/Hayır)          | -16,414     | -11556,044 | 11523,220  | 5887,67  | 0,998  | 7,4×10 <sup>-8</sup> |
| Koroner Arter Hastalığı (Evet/Hayır)  | 2,610       | -0,062     | 5,280      | 1,36     | 0,056  | 13,596               |
| Diabetes Mellitus (Evet/Hayır)        | -18,144     | -10500,210 | 10463,920  | 5348,09  | 0,997  | 1,3×10 <sup>-8</sup> |
| Hipertansiyon (Evet/Hayır)            | 0,686       | -1,504     | 2,880      | 1,12     | 0,539  | 1,985                |

Ağız kuruluğu ve kullanılan ilaç model uyumu incelendiğinde, Nagelkerke  $R^2$  değerinin 0,407 olarak bulunması modelin %40,7 düzeyinde açıklayıcılığa sahip olduğunu göstermektedir. (Sapma=34,9; AIC=56,9) (Tablo 4.8.).

**Tablo 4.8.** Ağız Kuruluğu – Kullanılan İlaç Model Uyum Ölçütleri (AIC: Akaike Information Criterion,  $R^2$ : Nagelkerke  $R^2$ )

| Sapma | AIC  | $R^2$ (Nagelkerke) | N   |
|-------|------|--------------------|-----|
| 34,9  | 56,9 | 0,407              | 243 |

Ağız kuruluğu ile kullanılan ilaç ilişkili lojistik regresyon analizi sonuçlarına göre, tiroid ilacı kullanımı ağız kuruluğu ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur (OR=52,7; %95 GA: 1,58–6,35;  $p<0,001$ ). Buna göre tiroid ilacı kullananlarda ağız kuruluğu semptomu görülme olasılığının 3,96 kat arttığı söylenebilir. Diğer ilaç grupları ile ağız kuruluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.9.).

**Tablo 4.9.** Ağız kuruluğu ile kullanılan ilaç ilişkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları (OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı; SH: Standart Hata)

| Değişken (İlaç Kullanımı)                                  | Katsayı ( $\beta$ ) | %95 GA Alt | %95 GA Üst | SH       | p      | OR                   |
|------------------------------------------------------------|---------------------|------------|------------|----------|--------|----------------------|
| Sabit                                                      | -5,346              | -7,74      | -2,95      | 1,22     | <0,001 | 0,0048               |
| Glokom ilaçları (Evet/Hayır)                               | -15,723             | -19637,33  | 19605,88   | 10011,21 | 0,999  | $1,5 \times 10^{-7}$ |
| İnhaler tedaviler (Evet/Hayır)                             | -18,422             | -12221,29  | 12184,44   | 6226,07  | 0,998  | $1,0 \times 10^{-8}$ |
| Antikolinerjik ilaç (Evet/Hayır)                           | -14,863             | -37391,42  | 37361,69   | 19070,02 | 0,999  | $3,5 \times 10^{-7}$ |
| Psikiyatrik ilaç (Evet/Hayır)                              | 0,124               | -2,43      | 2,67       | 1,30     | 0,924  | 1,132                |
| Hiperlipidemi ilacı (Evet/Hayır)                           | -18,477             | -8316,10   | 8279,14    | 4233,56  | 0,997  | $9,5 \times 10^{-9}$ |
| Tiroid ilacı (Evet/Hayır)                                  | 3,964               | 1,58       | 6,35       | 1,22     | 0,001  | 52,683               |
| Kan sulandırıcı (Evet/Hayır)                               | 1,092               | -2,35      | 4,54       | 1,76     | 0,534  | 2,981                |
| Oral antidiyabetik/İnsülin (Evet/Hayır)                    | -16,280             | -10812,62  | 10780,06   | 5508,44  | 0,998  | $8,5 \times 10^{-8}$ |
| Diüretik veya diüretikli oral antihipertansif (Evet/Hayır) | 0,848               | -1,23      | 2,93       | 1,06     | 0,425  | 2,334                |
| Oral antihipertansif (Evet/Hayır)                          | -1,351              | -4,76      | 2,05       | 1,74     | 0,437  | 0,259                |

Model uyum ölçütleri incelendiğinde, Nagelkerke  $R^2=0,184$  olup modelin açıklayıcılığının %18,4 olduğu görülmektedir (Tablo 4.10.).

**Tablo 4.10.** Göz Kuruluşu – Komorbidite Model Uyum Ölçütleri (AIC: Akaike Information Criterion, R<sup>2</sup>: Nagelkerke R<sup>2</sup>)

| Sapma | AIC  | R <sup>2</sup> (Nagelkerke) | N   |
|-------|------|-----------------------------|-----|
| 53,0  | 79,0 | 0,184                       | 243 |

Komorbiditeler ile göz kuruluşu arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (p>0,05) (Tablo 4.11.).

**Tablo 4.11.** Ağız kuruluşu ile komorbidite ilişkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı; SH: Standart Hata

| Değişken                                  | Katsayı (B) | %95 GA Alt | %95 GA Üst | SH        | p değeri | Odds Oranı (OR)       |
|-------------------------------------------|-------------|------------|------------|-----------|----------|-----------------------|
| Sabit (Intercept)                         | -3,780      | -5,058     | -2,500     | 0,652     | <0,001   | 0,0228                |
| Hipertansiyon (E/H)                       | 0,230       | -1,465     | 1,930      | 0,865     | 0,790    | 12,590                |
| Diabetes mellitus (E/H)                   | 0,555       | -1,761     | 2,870      | 1,182     | 0,639    | 17,414                |
| Koroner arter hastalığı (E/H)             | -17,220     | -8290,747  | 8256,310   | 4,221,265 | 0,997    | 3,32×10 <sup>-8</sup> |
| Kalp yetmezliği (E/H)                     | -16,227     | -12123,229 | 12090,780  | 6177,155  | 0,998    | 8,97×10 <sup>-8</sup> |
| Ritim bozukluğu (E/H)                     | -16,822     | -12772,217 | 12738,570  | 6507,974  | 0,998    | 4,95×10 <sup>-8</sup> |
| Serebrovasküler hastalık (E/H)            | -17,456     | -16357,543 | 16322,630  | 8336,932  | 0,998    | 2,62×10 <sup>-8</sup> |
| Kronik böbrek yetmezliği (E/H)            | -17,065     | -18295,714 | 18261,580  | 9326,013  | 0,999    | 3,88×10 <sup>-8</sup> |
| Siroz (E/H)                               | 2,729       | -0,039     | 5,500      | 1,412     | 0,053    | 153,224               |
| Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (E/H) | -17,309     | -12768,295 | 12733,680  | 6505,725  | 0,998    | 3,04×10 <sup>-8</sup> |
| Hipotiroidi (E/H)                         | 0,979       | -0,831     | 2,790      | 0,923     | 0,289    | 26,614                |
| Hipertiroidi (E/H)                        | -17,803     | -24594,818 | 24559,210  | 12539,524 | 0,999    | 1,85×10 <sup>-8</sup> |
| Psikiyatrik hastalık (Var/Yok)            | 1,480       | -0,818     | 3,780      | 1,172     | 0,207    | 43,924                |

Göz kuruluşu ile kullanılan ilaçlar arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla yapılan lojistik regresyon analizinde modelin açıklayıcılığının %17,9 olduğu görüldü (Nagelkerke R<sup>2</sup>=0,179) (Tablo 4.12).

**Tablo 4.12.** Göz Kuruluşu – Kullanılan İlaç Model Uyum Ölçütleri (AIC: Akaike Information Criterion, R<sup>2</sup>: Nagelkerke R<sup>2</sup>)

| Sapma | AIC  | R <sup>2</sup> (Nagelkerke) | N   |
|-------|------|-----------------------------|-----|
| 53,2  | 75,2 | 0,179                       | 243 |

Analize dahil edilen ilaç grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı (p>0,05) (Tablo 4.13).

**Tablo 4.13.** Göz kuruluğu ile kullanılan ilaç ilişkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı; SH: Standart Hata

| Değişken                                            | Katsayı (B) | %95 GA Alt | %95 GA Üst | SH        | p değeri | Odds Oranı (OR)       |
|-----------------------------------------------------|-------------|------------|------------|-----------|----------|-----------------------|
| Sabit (Intercept)                                   | -3,361      | -4,502     | -2,220     | 0,582     | <0,001   | 0,0347                |
| Oral antihipertansif (E/H)                          | 0,249       | -1,524     | 2,020      | 0,905     | 0,783    | 12,830                |
| Diüretik veya diüretikli oral antihipertansif (E/H) | -0,500      | -2,749     | 1,750      | 1,148     | 0,663    | 0,6065                |
| Oral antidiyabetik veya insülin (E/H)               | -16,797     | -10750,531 | 10716,940  | 5476,496  | 0,998    | $5,07 \times 10^{-8}$ |
| Kan sulandırıcı (E/H)                               | -17,636     | -6222,612  | 6187,340   | 3165,863  | 0,996    | $2,19 \times 10^{-8}$ |
| Tiroid ilacı (E/H)                                  | 0,838       | -0,945     | 2,620      | 0,910     | 0,357    | 23,111                |
| Hiperlipidemi ilacı (E/H)                           | -15,577     | -8035,011  | 8003,860   | 4091,623  | 0,997    | $1,72 \times 10^{-7}$ |
| Psikiyatrik ilaç (E/H)                              | 1,265       | -0,567     | 3,100      | 0,935     | 0,176    | 35,439                |
| Antikolinergik ilaç (E/H)                           | -17,013     | -35806,482 | 35772,460  | 18260,269 | 0,999    | $4,08 \times 10^{-8}$ |
| İnhaler tedaviler (E/H)                             | -17,751     | -13333,447 | 13297,950  | 6793,847  | 0,998    | $1,95 \times 10^{-8}$ |
| Glokom ilaçları (E/H)                               | -17,432     | -20041,273 | 20006,410  | 10216,433 | 0,999    | $2,69 \times 10^{-8}$ |

Sjögren Sendromu ile komorbidite model uyum ölçütleri incelendiğinde, Nagelkerke  $R^2$  değerinin 0,431 olduğu görülmektedir. Bu değer, modelin Sjögren sendromu varlığını %43,1 oranında açıkladığını göstermektedir (Tablo 4.14.).

**Tablo 4.14.** Sjögren Sendromu Komorbidite Modeli Uyum Ölçütleri (AIC: Akaike Information Criterion,  $R^2$ : Nagelkerke  $R^2$ )

| Sapma (Deviance) | AIC  | $R^2$ (Nagelkerke) | N   |
|------------------|------|--------------------|-----|
| 18,9             | 44,9 | 0,431              | 243 |

Sjögren Sendromu ile komorbidite ilişkili lojistik regresyon analizi incelendiğinde, siroz (B=40,3; p=0,039) ve hipotiroidi (B=28,1; p=0,041) Sjögren sendromu ile anlamlı ilişki göstermektedir. Buna göre sirozu olan bireylerde Sjögren sendromu görülme olasılığı yaklaşık 40,3 kat, hipotiroidisi olanlarda ise yaklaşık 28,1 kat daha fazladır. Diğer komorbiditelerde anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 4.15.).

**Tablo 4.15** Sjögren Sendromu ile komorbidite ilişkili Lojistik Regresyon Analizi Sonuçları OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı; SH: Standart Hata

| Değişken                       | Katsayı (β) | %95 GA Alt | %95 GA Üst | SH       | p      | Odds Oranı (OR)       |
|--------------------------------|-------------|------------|------------|----------|--------|-----------------------|
| Sabit (Intercept)              | -5,8722     | -8,828     | -2,92      | 1,51     | <0,001 | 0,0028                |
| Hipertansiyon (E/H)            | -0,0998     | -3,125     | 2,93       | 1,54     | 0,948  | 0,9050                |
| Diabetes mellitus (E/H)        | -17,7406    | -18497,855 | 18462,37   | 9428,80  | 0,998  | 1,97×10 <sup>-8</sup> |
| Koroner arter hastalığı (E/H)  | 23,381      | -0,701     | 5,38       | 1,55     | 0,132  | 103,611               |
| Kalp yetmezliği (E/H)          | -16,9360    | -19501,521 | 19467,65   | 9941,30  | 0,999  | 4,41×10 <sup>-8</sup> |
| Ritim bozukluğu (E/H)          | -18,7629    | -19056,517 | 19018,99   | 9713,32  | 0,998  | 7,10×10 <sup>-9</sup> |
| Serebrovasküler hastalık (E/H) | -17,9132    | -25799,335 | 25763,51   | 13154,03 | 0,999  | 1,66×10 <sup>-8</sup> |
| Kronik böbrek yetmezliği (E/H) | -17,5009    | -29850,473 | 29815,47   | 15221,18 | 0,999  | 2,51×10 <sup>-8</sup> |
| Siroz (E/H)                    | 40,335      | 0,208      | 7,86       | 1,95     | 0,039  | 564,589               |
| KOAH (E/H)                     | -19,9634    | -19292,043 | 19252,12   | 9832,87  | 0,998  | 2,14×10 <sup>-9</sup> |
| Hipotiroidi (E/H)              | 28,110      | 0,111      | 5,51       | 1,38     | 0,041  | 166,272               |
| Hipertiroidi (E/H)             | -17,0778    | -37392,659 | 37358,5    | 19069,52 | 0,999  | 3,83×10 <sup>-8</sup> |
| Psikiyatrik hastalık (Var/Yok) | -17,3647    | -27966,955 | 27932,23   | 14260,26 | 0,999  | 2,87×10 <sup>-8</sup> |

Sjögren Sendromu ile kullanılan ilaçlar modelinin uyum ölçütleri değerlendirildiğinde, modelin açıklayıcılığının %26,9 düzeyinde olduğu görülmektedir (Tablo 4.16).

**Tablo 4.16** Sjögren Sendromu Kullanılan İlaçlar Modeli Uyum Ölçütleri (AIC: Akaike Information Criterion, R<sup>2</sup>: Nagelkerke R<sup>2</sup>)

| Sapma (Deviance) | AIC  | R <sup>2</sup> (Nagelkerke) | N   |
|------------------|------|-----------------------------|-----|
| 24,0             | 46,0 | 0,269                       | 243 |

Lojistik regresyon katsayıları incelendiğinde, yalnızca tiroid ilacı kullanımı (B=2,97; p=0,025) Sjögren sendromu ile anlamlı ilişki göstermiştir. Bu sonuç, tiroid ilacı kullanan bireylerde Sjögren sendromu gelişme olasılığının, kullanmayanlara kıyasla yaklaşık 2,97 kat arttığını göstermektedir. Diğer ilaç gruplarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Tablo 4.17.).

**Tablo 4.17.** Sjögren Sendromu ile kullanılan ilaçlar ilişkili Lojistik Regresyon Analizi  
Sonuçları OR: Odds Ratio; GA: Güven Aralığı; SH: Standart Hata

| Değişken                                               | Katsayı<br>( $\beta$ ) | %95 GA<br>Alt | %95 GA<br>Üst | SH       | p      | Odds<br>Oranı<br>(OR) |
|--------------------------------------------------------|------------------------|---------------|---------------|----------|--------|-----------------------|
| Sabit (Intercept)                                      | -5,502                 | -8,162        | -2,840        | 1,36     | <0,001 | 0,00408               |
| Oral antihipertansif (E/H)                             | -0,276                 | -3,928        | 3,380         | 1,86     | 0,882  | 0,75859               |
| Diüretik veya diüretikli<br>oral antihipertansif (E/H) | 0,939                  | -1,767        | 3,650         | 1,38     | 0,496  | 255,799               |
| Oral antidiyabetik veya<br>insülin (E/H)               | -16,354                | -11233,409    | 11200,700     | 5723,09  | 0,998  | $7,90 \times 10^{-8}$ |
| Kan sulandırıcı (E/H)                                  | 1,015                  | -2,578        | 4,610         | 1,83     | 0,580  | 275,969               |
| Tiroid ilacı (E/H)                                     | 2,970                  | 0,372         | 5,570         | 1,33     | 0,025  | 1,948,238             |
| Hiperlipidemi ilacı (E/H)                              | -18,407                | -8749,766     | 8712,950      | 4454,86  | 0,997  | $1,01 \times 10^{-8}$ |
| Psikiyatrik ilaç (E/H)                                 | -17,798                | -11872,573    | 11836,980     | 6048,47  | 0,998  | $1,86 \times 10^{-8}$ |
| Antikolinergik ilaç (E/H)                              | -15,853                | -37042,567    | 37010,860     | 18891,53 | 0,999  | $1,30 \times 10^{-7}$ |
| İnhaler tedaviler (E/H)                                | -17,642                | -12868,641    | 12833,360     | 6556,75  | 0,998  | $2,18 \times 10^{-8}$ |
| Glokom ilaçları (E/H)                                  | -15,840                | -19906,195    | 19874,520     | 10148,33 | 0,999  | $1,32 \times 10^{-7}$ |

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada, tedavisiz izlemde olan ve sikka semptomları bildiren 83 KLL hastası ile diyabet tanısı olmayan 160 kontrolün SS sıklığı açısından karşılaştırılması yapılmış, SS sıklığı KLL grubunda %1,2 (1/83), kontrol grubunda %1,3 (2/160) olarak saptanmış ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,998$ ). Bu sonuçlar, KLL hastalarında SS sıklığının belirgin artış göstermediğini ve genel popülasyondan anlamlı ölçüde farklı olmadığını düşündürmektedir. Literatürde KLL hastalarında SS prevalansını spesifik olarak inceleyen çalışma sayısı sınırlı olmakla birlikte, mevcut veriler elde ettiğimiz bulgularla uyumludur.

Qin ve arkadaşlarının (2015) sistematik derlemesi ve meta-analizinde, primer Sjögren sendromu prevalansının genel popülasyonda %0,01 ile %4,8 arasında değiştiği bildirilmiştir. Türkiye'de yapılan epidemiyolojik çalışmada ise bu oran %0,72 olarak saptanmıştır (Birlik ve ark., 2009). Çalışmamızda KLL grubundaki %1,2 ve kontrol grubundaki %1,3'lük prevalans, bu literatür verileriyle uyumludur ve Türk popülasyonu için beklenen aralıkta yer almaktadır.

Bu çalışmada dikkate alınması gereken önemli bir durum, KLL grubundaki bireylerin cinsiyet dağılımında erkek oranının görece yüksek olmasıdır (%54,2'si erkek, %45,8'i kadın). Literatürde SS'nin kadınlarda belirgin şekilde daha sık görüldüğü ve kadın cinsiyetin hastalığın gelişimi için başlıca risk faktörlerinden biri olduğu bildirilmektedir. Dolayısıyla, elde edilen düşük prevalansın örneklemdaki cinsiyet dağılımı ile ilişkili olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durum, cinsiyetin hem epidemiyolojik analizlerde hem de klinik yorumlamalarda dikkate alınması gereken önemli bir değişken olduğunu ortaya koymaktadır. Özellikle, kadınların baskın olduğu bir KLL örnekleminde SS prevalansının daha yüksek bulunma olasılığı da göz önünde bulundurulmalıdır.

Sikka semptomları, Sjögren sendromunun patognomonik belirtileri olmakla birlikte, çeşitli nedenlerle (yaşlanma, polifarmasi, endokrin bozukluklar, çevresel etmenler) ortaya çıkabilmektedir. Çalışmamızda bu semptomların her iki grup arasında farklı olup olmadığı, komorbidite ve ilaç kullanımı ile ilişkisi detaylı olarak incelenmiştir.

Üç aydan uzun süren göz kuruluğu KLL'de %7,2, kontrol grubunda %5,0 ( $p=0,564$ ); ağız kuruluğu KLL'de %4,8, kontrol grubunda %10,0 ( $p=0,220$ ) olarak saptanmış olup, her iki durum için de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular, KLL hastalarında sikka semptomlarının genel popülasyondan farklı olmadığını göstermektedir.

Ağız kuruluğu ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, hipotiroidi varlığı ( $p<0,001$ ) ve tiroid ilacı kullanımı ( $p<0,001$ ) ile ağız kuruluğu arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Lojistik regresyon analizinde hipotiroidi hastalarında ağız kuruluğu görülme olasılığının 4,45 kat arttığı saptanmıştır (OR=4,45; %95 GA: 1,80–7,09). Bu bulgular, Kaur ve arkadaşlarının (2022) sistematik derlemesi ile uyumludur. Bu çalışmada Sjögren sendromlu hastalarda tiroid hastalıkları riskinin arttığı gösterilmiştir. Tiroid hormonları, tükürük bezlerinin fonksiyonu üzerinde direkt etkiye sahip olup, hipotiroidi durumunda tükürük üretimi azalmakta ve tükürük kompozisyonu değişmektedir. Levotiroksin tedavisi de paradoks olarak ağız kuruluğuna neden olabilir. Bu durum, tedavinin başlangıç döneminde metabolik değişikliklere bağlı olarak gelişebilir veya dozaj ayarlamaları sırasında görülebilir.

Göz kuruluğu ile komorbidite ve ilaç kullanımları arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. KLL hastalarında glokom ilaçları daha sık kullanılmasına ve bu ilaçların teorik olarak sikka semptomlarına katkıda bulunabileceği bilinmesine rağmen, çok değişkenli analizlerde göz kuruluğu ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu bulgu, göz kuruluğunun ağız kuruluğuna göre daha az spesifik bir semptom olduğunu ve çeşitli faktörlerden etkilenebileceğini desteklemektedir. Craig ve arkadaşlarının (2017) TFOS DEWS II raporunda belirtildiği üzere, kuru göz hastalığının tanısı ve sınıflandırması karmaşık bir süreçtir ve çoklu faktörlerin değerlendirilmesini gerektirir.

Diyabet mellitus, sikka semptomlarının en önemli nedenlerinden biridir. Hiperglisemi, dehidratasyon ve nöropati gelişimi yoluyla hem ağız hem de göz kuruluğuna neden olur. Kontrol grubunda diyabetin dışlanması, sikka semptomları için önemli bir karıştırıcıyı elimine etmiştir.



pSS'de B hücreli lenfoma riski artışı (7-19 kat) güçlü biçimde belgelenmiş olsa da, spesifik olarak KLL birlikteliğine dair epidemiyolojik kanıt sınırlı ve heterojendir (Brito-Zerón ve ark., 2017; De Vita ve ark., 2020; Nocturne ve Mariette, 2015). Bulgularımız bu tabloyla uyumludur.

Sjögren sendromu bağlamında gelişen lenfomalar ağırlıklı olarak B hücre kökenlidir. Mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması en sık görülen histolojik alt tiptir ve vakaların %60'ından fazlasını oluşturmaktadır. Bu maligniteler sıklıkla ekzokrin bezlerde, özellikle otoimmün inflamatuvar sürecin birincil lokalizasyonu olan parotis bezlerinde gelişmektedir. De Vita ve arkadaşlarının (2023) çalışmasında, Sjögren sendromundan lenfomaya geçişin çok aşamalı bir süreç olduğu ve persistan tükürük bezi büyümesi, palpabl purpura, splenomegali ile lenfadenopatinin artmış lenfoma riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda Sjögren sendromu tanısı alan toplam 3 hastanın (KLL grubunda 1, kontrol grubunda 2) uzun dönem takibi yapılarak lenfoma gelişimi açısından izlenmesi önemlidir.

SS ile KLL birlikteliği daha nadir raporlanır ve çoğunlukla olgu bazlıdır. Literatürde SS-KLL birlikteliği ile ilgili sistematik çalışmalar sınırlıdır. Çalışmamızda KLL'de SS sıklığının kontrolle benzer bulunması, KLL'nin SS ilişkili lenfoma spektrumunda baskın alt tip olmamasına paraleldir. Bu durum, SS'de gelişen lenfomaların patogenezinin KLL'den farklı olduğunu düşündürür. SS'de lenfoma gelişimi, kronik lokal inflamasyon ve ektopik lenfoid doku oluşumu ile ilişkiliyken, KLL sporadik olarak gelişen klonal B hücre hastalığıdır.

KLL hastalarında otoimmün hastalık sıklığı konusunda literatür verileri çelişkilidir. KLL hastalarında otoimmün sitopenilerin %4-12 oranında görüldüğü bildirilirken, SS, RA, SLE gibi sistemik otoimmün hastalıklarla olan ilişki net değildir (Hallek ve Al-Sawaf, 2021). Bazı çalışmalarda KLL hastalarında non-hematolojik otoimmünite serolojik belirteçleri saptanmasına karşın, klinik olarak anlamlı sistemik otoimmün hastalık gelişimi genel popülasyona göre artmış görünmemektedir. Hashimoto tiroiditi, büllöz pemfigus ve vaskülit gibi durumlar KLL kohortlarında bildirilmiş olsa da kesin nedensel ilişki henüz kanıtlanamamıştır. Bu bulgular, KLL'de otoimmün manifestasyonların öncelikle hematolojik sistemi etkilediğini, sistemik

otoimmün hastalıkların ise daha nadir ancak mümkün bir birliktelik olduğunu göstermektedir (Hodgson ve ark., 2011).

SS ve KLL arasındaki potansiyel ilişkiyi anlamak için, her iki hastalıkta da görülen B hücresi disfonksiyonu mekanizmalarını incelemek kritik önem taşımaktadır. Literatür taramasında belirtildiği üzere, bu iki hastalık B hücresi patolojisinin farklı noktalarını temsil etmektedir (Nocturne ve Mariette, 2015).

Sjögren sendromunun patogenezinde B hücre aktivatör faktörü (BAFF) merkezi bir rol üstlenmektedir. BAFF'ın aşırı ekspresyonu, B hücrelerine güçlü bir yaşam sinyali sağlayarak otoreaktif B hücrelerini apoptozdan kurtarır ve bu hücrelerin farklılaşması ile proliferasyonunu destekler (Mariette ve Criswell, 2018; Brito-Zerón ve ark., 2020). Böylece, normalde elimine edilmesi gereken B hücre klonları dolaşımda kalmaya devam eder; bunun sonucu olarak sürekli otoantikor üretimi sürer ve potansiyel malign kaçış için zemin oluşabilir.

KLL'de malign B hücre klonu, normal immün sürveyansı ve fonksiyonu bozarak self-toleransın kaybına yol açan bir ortama yol açmaktadır. Bu süreçte, neoplastik KLL hücreleri yetersiz ancak sürekli antijen sunan hücreler olarak işlev görerek, self-antijenleri T hücrelerine sunar. Bu aberran etkileşim, T hücre bağımlı bir yanıtı tetikleyerek, malign olmayan poliklonal B hücrelerini hematopoietik hücrelere karşı patojenik otoantikor üretmeye uyarır (Hallek ve Al-Sawaf, 2021; Tedeschi ve Ferrarini, 2020).

Bu ortak bağışıklık zemini teorik bir ilişkiyi mümkün kılarsa da yön ve büyüklük açısından belirleyici değildir. Her iki hastalıkta da B hücre disregülasyonu merkezi olmasına rağmen, SS'de poliklonal B hücre aktivasyonu baskınken, KLL'de monoklonal B hücre proliferasyonu söz konusudur. Bu temel fark, iki hastalığın birlikteliğinin neden sınırlı olduğunu açıklayabilir.

Çalışmamızda KLL'de RF değerinin anlamlı olarak yüksek bulunması ( $p<0,001$ ), KLL'de görülebilen poliklonal/oligoklonal antikor yanıtları ve otoimmün fenomenlerle uyumludur; ancak tek başına SS ile nedensel bağ kurmaz (Mehta ve O'Brien, 2021; Mauro ve ark., 2019). RF yüksekliği KLL'de %60-80 oranında

görülebilmek ve bu durum hastalığın doğal seyri içinde B hücre klonunun otoimmün potansiyelini yansıtır.

KLL'de hipogammaglobulinemi sık görülür (%50-85), ancak paradoks olarak otoimmün komplikasyonlar da gelişebilir. Bu paradoks, KLL'de immün sistemin kompleks disfonksiyonunu yansıtır. Klonal B hücrelerin sayısal artışına rağmen, fonksiyonel antikor üretimi bozulmuştur. Aynı zamanda, T hücre fonksiyonları da etkilenmiştir ve bu durum otoimmün yanıtların gelişimini hem engelleyebilir hem de tetikleyebilir. KLL'de otoantikor üretimi ile klinik otoimmünite arasındaki kompleks bir ilişki mevcuttur. SS'de ise kronik B hücre aktivasyonu ve hipergammaglobulinemi baskındır. İki uç fenotipin aynı hastada kesişmesi epidemiyolojik olarak sınırlı olabilir.

Çalışmamızda KLL hastalarında beklenen şekilde hematolojik parametrelerde belirgin değişiklikler gözlenmiştir. Lenfosit sayısının kontrol grubuna göre yaklaşık 9 kat yüksek bulunması ( $17,9$  vs  $1,90 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), KLL'nin temel patogenezi ile uyumludur. Ayrıca total lökosit sayısının artışı da primer olarak lenfositik proliferasyona bağlıdır. Trombosit sayısının KLL grubunda anlamlı olarak düşük bulunması ( $201$  vs  $259 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), hastalığın kemik iliği infiltrasyonu ve megakaryopoezi baskılaması ile açıklanabilir. Hemogloblin düzeyinin paradoks olarak KLL grubunda yüksek bulunması dikkat çekicidir ve bu durum kontrol grubunun yaş ve komorbidite profilindeki farklılıklarla ilişkili olabilir.

Biyokimyasal parametreler incelendiğinde, KLL grubunda albumin, sodyum, potasyum, kalsiyum, B12 ve folat düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu gözlenmiştir. Kontrol grubunda ise globulin, CRP ve sedimentasyon düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, kontrol grubunun hastane başvurusu yapan ve potansiyel komorbiditelere sahip bireylerden oluşmasının yanı sıra, KLL'nin immünoşüpresif etkisi sonucu sistemik inflamatuvar yanıtın baskılandığı şeklinde yorumlanabilir.

Elektrolit dengesindeki farklılıklar, özellikle sodyum, potasyum ve kalsiyum düzeylerinin KLL grubunda yüksek bulunması, böbrek fonksiyonları normal olmasına rağmen dikkat çekicidir. Bu durum, kontrol grubunun diüretik kullanımı,

farklı beslenme alışkanlıkları veya komorbid durumlarla ilişkili elektrolit kayıplarıyla açıklanabilir. B12 ve folat düzeylerinin KLL grubunda yüksek bulunması, bu hastaların düzenli takipleri sırasında vitamin desteği alıyor olmaları veya beslenme durumlarının daha iyi olmasıyla ilişkili olabilir.

Bu çalışmanın güçlü yanları arasında, KLL hastalarında Sjögren sendromu sıklığını inceleyen az sayıdaki çalışmadan biri olması, kontrol grubu ile karşılaştırmalı tasarımı, kapsamlı demografik ve klinik veri toplama süreci ve standardize edilmiş tanı kriterlerinin kullanılması yer almaktadır. Çalışmamızın metodolojik güçlü yönlerinden biri de sikka semptomlarına neden olabilecek karıştırıcı faktörlerin sistematik olarak dışlanmasıdır. Her iki grupta HCV enfeksiyonu, baş-boyun radyoterapisi öyküsü ve diğer maligniteler dışlanmış; kontrol grubunda ek olarak diabetes mellitus, KLL grubunda ise kemoterapi öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Bu yaklaşım, SS tanısının doğruluğunu artırarak sikka semptomları için potansiyel tanı karışıklığını minimize etmiş ve detaylı istatistiksel analizlerle desteklenmiştir.

Çalışmanın sınırlılıkları şunlardır: Kesitsel tasarım nedeniyle nedensellik ilişkisi kurulamaması; KLL grubundaki hasta sayısının nispeten az olması ( $n=83$ ) ve bunun istatistiksel gücü etkileyebilmesi; gruplar arasındaki cinsiyet dağılımının farklı olması (KLL grubunda %45,8 kadın, kontrol grubunda %53,8 kadın) ve kadın cinsiyetin SS için güçlü bir risk faktörü olması nedeniyle, bu durumun SS prevalansının gerçek değerinden farklı (özellikle düşük) olarak saptanmasına yol açabilme potansiyeli; tek merkezli tasarım nedeniyle sonuçların genellenebilirliğinin sınırlı olması ve kontrol grubunun hastane başvurusu yapan bireylerden oluşması nedeniyle seçim yanlılığı potansiyeli bulunmaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışmada KLL hastalarında SS sıklığı kontrol grubuna göre artmış bulunmamıştır (KLL %1,2; kontrol %1,3;  $p=0,998$ ). Bu bulgu, literatürdeki sınırlı epidemiyolojik verilerle uyumludur ve KLL-SS birlikteliğinin beklenen kadar yaygın olmadığını göstermektedir. Sikka semptomları KLL'de anlamlı artış göstermemekte olup, ağız kuruluğu hipotiroidi ve tiroid ilacı kullanımı ile güçlü ilişki göstermektedir. Bu durum, sikka semptomlarının etiyolojisinde endokrin ve iatrojenik faktörlerin önemini vurgulamaktadır. KLL ve SS arasında güçlü bir epidemiyolojik birliktelik

saptanmamıştır. Her iki hastalıkta da B hücre disregülasyonu merkezi rol oynamasına rağmen, biyolojik rasyonel klinik düzeyde sınırlı etkiye sahip görünmektedir. Bu durum, SS'de poliklonal B hücre aktivasyonu ile KLL'de monoklonal B hücre proliferasyonunun farklı patogenetik süreçleri yansıttığını düşündürmektedir. Klinik pratikte, KLL hastalarında yaygın SS taraması yerine semptom odaklı, hedefli değerlendirme ve multidisipliner yönetim önerilmektedir. Persistan sıkka semptomları olan hastalarda, öncelikle endokrin ve ilaç kaynaklı nedenler araştırılmalı, SS şüphesi durumunda ise kapsamlı romatolojik değerlendirme yapılmalıdır.

Gelecekte yapılacak prospektif, çok merkezli çalışmalar, KLL hastalarında Sjögren sendromu sıklığı konusunda daha net veriler sağlayabilir. Ayrıca, B hücre disfonksiyonu mekanizmalarının moleküler düzeyde araştırılması ve Sjögren sendromunun karakteristik otoimmün süreçlerinin KLL patogenezi ile etkileşiminin detaylı incelenmesi, her iki hastalığın patogenezinin daha iyi anlaşılmasına ve klinik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

## 6. KAYNAKLAR

- Akhtar, S., Babar, S., Lightman, S., & Mason, J. C. (2015). Adalimumab-induced remission of anterior scleritis: A very rare late manifestation of Takayasu arteritis. *Rheumatology*, 54(12), 2288–2290.
- Alevizos, I., & Illei, G. G. (2010). MicroRNAs in Sjögren's syndrome as a prototypic autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*, 9(9), 618–621.
- Araki, Y., & Mimura, T. (2017). The histone modification code in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Mediators of Inflammation*, 2017, 2608605.
- Baimpa, E., Dahabreh, I. J., Voulgarelis, M., & Moutsopoulos, H. M. (2009). Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: Clinical and pathophysiologic aspects. *Medicine*, 88(5), 284–293.
- Baldini, C., Talarico, R., Tzioufas, A. G., & Bombardieri, S. (2012). Classification criteria for Sjogren's syndrome: A critical review. *Journal of Autoimmunity*, 39(1-2), 9–14.
- Bassig, B. A., Au, W.-Y., Mang, O., Ngan, R., Morton, L. M., Ip, D. K. M., Hu, W., Zheng, T., Seow, W. J., Xu, J., Lan, Q., & Rothman, N. (2016). Subtype-specific incidence rates of lymphoid malignancies in Hong Kong compared to the United States, 2001-2010. *Cancer Epidemiology*, 42, 15–23.
- Bazsó, A., Szappanos, Á., Patócs, A., Poór, G., Shoenfeld, Y., & Kiss, E. (2015). The importance of glucocorticoid receptors in systemic lupus erythematosis: A systematic review. *Autoimmunity Reviews*, 14(4), 349–351.
- Birlik, M., Akar, S., Gurler, O., Sari, I., Birlik, B., Sarioglu, S., Oktem, M. A., Saglam, F., Can, G., Kayahan, H., Akkoc, N., & Onen, F. (2009). Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: A population-based epidemiological study. *International Journal of Clinical Practice*, 63(6), 954–961.
- Bolaman, A. Z. (2020). Periferik yayma değerlendirilmesi. In Ş. Ertop (Ed.), *Tanışal Hematoloji* (1st ed., pp. 14-23). Türkiye Klinikleri.
- Boulter, T., Rayl, S., McEntire, M. W., & Mifflin, M. (2019). Descemet membrane endothelial keratoplasty using tissues from donors with a history of radial keratotomy. *Cornea*, 38(6), 761–763.
- British Society for Rheumatology. (2023). BSR and BHPR guideline for the management of adults with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*, 62(4), 1651–1677.
- Brito-Zerón, P., Baldini, C., Bootsma, H., Bowman, S. J., Jonsson, R., & Mariette, X. (2020). Sjögren's syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 1–23.

Brito-Zerón, P., Kostov, B., Ramos-Casals, M., & The SS Study Group. (2017). Lymphoma and other malignancies in primary Sjögren's syndrome: A systematic review of the literature. *Autoimmunity Reviews*, 16(7), 587–597.

Chellathurai, A., Gnanasigamani, S., Kumaresan, S., Balasubramaniam, S., Damodarasamy, K., Subbiah, K., Kannappan, S., & Selvaraj, B. (2016). Mr sialography and conventional sialography in salivary gland and duct pathologies: A comparative study. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 5(52), 3367–3372.

Constantopoulos, S. H., Tsianos, E. V., & Moutsopoulos, H. M. (1992). Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 18(3), 617–635.

Craig, J. P., Nichols, K. K., Akpek, E. K., Caffery, B., Dua, H. S., Joo, C.-K., Liu, Z., Nelson, J. D., Nichols, J. J., Tsubota, K., & Stapleton, F. (2017). TFOS DEWS II definition and classification report. *The Ocular Surface*, 15(3), 276–283.

Delalande, S., de Seze, J., Fauchais, A.-L., Hachulla, E., Stojkovic, T., Ferriby, D., Dubucquoi, S., Pruvo, J.-P., Vermersch, P., & Hatron, P.-Y. (2004). Neurologic manifestations in primary Sjögren syndrome: A study of 82 patients. *Medicine*, 83(5), 280–291.

De Vita, S., Isola, M., Baldini, C., Goules, A. V., Chatzis, L. G., Quartuccio, L., Zabotti, A., Giovannini, I., Donati, V., Ferro, F., Rizzo, M. T., Manfrè, V., Pegolo, E., Voulgarelis, M., Zaja, F., Fanin, R., Masaoutis, C., Rontogianni, D., Fotiadis, D. I., & Tzioufas, A. G. (2023). Predicting lymphoma in Sjögren's syndrome and the pathogenetic role of parotid microenvironment through precise parotid swelling recording. *Rheumatology*, 62(4), 1586–1593.

De Vita, S., Quartuccio, L., & Salvin, S. (2020). Lymphoma in Sjögren's syndrome: From pathogenesis to treatment. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 38(Suppl 126), 240–246.

Fox, R. I. (2005). Sjögren's syndrome. *Lancet*, 366(9482), 321–331.

Fox, R. I., Robinson, C. A., Curd, J. G., Kozin, F., & Howell, F. V. (1986). Sjögren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis and Rheumatism*, 29(5), 577–585.

Giovagnorio, F., Pace, F., & Giorgi, A. (2000). Sonography of lacrimal glands in Sjögren syndrome. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 19(8), 505–509.

Gono, T., Kawaguchi, Y., Katsumata, Y., Takagi, K., Tochimoto, A., Baba, S., Okamoto, Y., Ota, Y., & Yamanaka, H. (2011). Clinical manifestations of neurological involvement in primary Sjögren's syndrome. *Clinical Rheumatology*, 30(4), 485–490.

Gøransson, L. G., Haldorsen, K., Brun, J. G., Harboe, E., Jonsson, M. V., Skarstein, K., Time, K., & Omdal, R. (2011). The point prevalence of clinically relevant primary

Sjögren's syndrome in two Norwegian counties. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 40(3), 221–224.

Grassi, F., Piacentini, A., Cristino, S., Toneguzzi, S., Facchini, A., & Lisignoli, G. (2004). Inhibition of CD95 apoptotic signaling by interferon-gamma in human osteoarthritic chondrocytes is associated with increased expression of FLICE inhibitory protein. *Arthritis and Rheumatism*, 50(2), 498–506.

Gupta, S., Ferrada, M. A., & Hasni, S. A. (2019). Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: Underlying immunological mechanisms, clinical presentation, and management. *Frontiers in Immunology*, 10, 1327.

Hallek, M., & Al-Sawaf, O. (2021). Chronic lymphocytic leukemia: 2022 update on diagnostic and therapeutic procedures. *American Journal of Hematology*, 96(12), 1679–1705.

Hallek, M., Cheson, B. D., Catovsky, D., Caligaris-Cappio, F., Dighiero, G., Döhner, H., Hillmen, P., Keating, M. J., Montserrat, E., Rai, K. R., Kipps, T. J., & International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia. (2008). Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: A report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. *Blood*, 111(12), 5446–5456.

Hayakawa, H., & Sato, A. (1994). Sjögren syndrome. *Ryokibetsu shokogun shirizu*, 2(4), 544–547.

Hernandez, Y. L., & Daniels, T. E. (1989). Oral candidiasis in Sjögren's syndrome: Prevalence, clinical correlations, and treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology*, 68(3), 324–329.

Hodgson, K., Ferrer, G., Montserrat, E., & Moreno, C. (2011). Chronic lymphocytic leukemia and autoimmunity: A systematic review. *Haematologica*, 96(5), 752–761.

International Agency for Research on Cancer. (2017). *WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues* (4th ed.). IARC.

Jonsson, R., Brokstad, K. A., Jonsson, M. V., Delaleu, N., & Skarstein, K. (2018). Current concepts on Sjögren's syndrome—Classification criteria and biomarkers. *European Journal of Oral Sciences*, 126(S1), 37–48.

Kaur, H., Alazzeh, M., Thandavaram, A., Channar, A., Purohit, A., Shrestha, B., Patel, D., Shah, H., Hanna, K., & Mohammed, L. (2022). Increased threat of thyroid diseases in patients with Sjögren's syndrome: A systematic review. *Cureus*, 14(8), e28062.

Lapadula, G., & Iannone, F. (2005). Metabolic activity of chondrocytes in human osteoarthritis as a result of cell-extracellular matrix interactions. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 34(6 Suppl 2), 9–12.

Liu, S., Chen, W., Wang, M., Wu, T., Dong, L., Pan, C., & Zhu, W. (2019). Quantitative analysis of parotid gland secretion function in Sjögren's syndrome



patients with dynamic magnetic resonance sialography. *Korean Journal of Radiology*, 20(3), 498–504.

Malladi, A. S., Sack, K. E., Shiboski, S. C., Shiboski, C. H., Baer, A. N., Banushree, R., Dong, Y., Helin, P., Kirkham, B. W., Li, M., Sugai, S., Umehara, H., Vivino, F. B., Vollenweider, C. F., Zhang, W., Zhao, Y., Greenspan, J. S., Daniels, T. E., & Criswell, L. A. (2012). Primary Sjögren's syndrome as a systemic disease: A study of participants enrolled in an International Sjögren's syndrome registry. *Arthritis Care & Research*, 64(6), 911–918.

Mariette, X., & Criswell, L. A. (2018). Primary Sjögren's syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 378(10), 931–939.

Mauro, F. R., Foa, R., Cerquozzi, S., Cerretti, R., Pasquale, R., Giacomini, A., Cordone, I., Mandelli, F., & Guarini, A. (2019). Autoimmune phenomena in CLL: Incidence, pathogenesis and management. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 11(1), e2019049.

Mavragani, C. P., & Crow, M. K. (2010). Activation of the type I interferon pathway in primary Sjögren's syndrome. *Journal of Autoimmunity*, 35(3), 225–231.

Mehta, J., & O'Brien, S. (2021). Autoimmune complications in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Journal*, 27(5), 393–401.

Nocturne, G., & Mariette, X. (2015). Sjögren Syndrome-associated lymphomas: An update on pathogenesis and management. *British Journal of Haematology*, 168(3), 317–327.

Ono, M., Takamura, E., Shinozaki, K., Tsumura, T., Hamano, T., Yagi, Y., & Tsubota, K. (2004). Therapeutic effect of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: A randomized, double-blind clinical study. *American Journal of Ophthalmology*, 138(1), 6–17.

Palma, R., Freire, A., Freitas, J., Morbey, A., Costa, T., Saraiva, F., Queirós, F., & Carvalhinhos, A. (1994). Esophageal motility disorders in patients with Sjögren's syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, 39(4), 758–761.

Parkin, B., Chew, J. B., White, V. A., Garcia-Briones, G., Chhanabhai, M., & Rootman, J. (2005). Lymphocytic infiltration and enlargement of the lacrimal glands: A new subtype of primary Sjögren's syndrome? *Ophthalmology*, 112(11), 2040–2047.

Payet, J., Belkhir, R., Gottenberg, J. E., Bergé, E., Desmoulins, F., Meyer, O., Mariette, X., & Seror, R. (2015). ACPA-positive primary Sjögren's syndrome: True primary or rheumatoid arthritis-associated Sjögren's syndrome? *RMD Open*, 1(1), e000066.

Qin, B., Wang, J., Yang, Z., Yang, M., Ma, N., Huang, F., & Zhong, R. (2015). Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(11), 1983–1989.

Quartuccio, L., Baldini, C., Priori, R., Bartoloni, E., Carubbi, F., Alunno, A., Gandolfo, S., Colafrancesco, S., Giacomelli, R., Gerli, R., Valesini, G., Bombardieri, S., De Vita, S., & GRISS Group. (2017). Cryoglobulinemia in Sjögren syndrome: A disease subset that links higher systemic disease activity, autoimmunity, and local B cell proliferation in mucosa-associated lymphoid tissue. *The Journal of Rheumatology*, 44(8), 1179–1183.

R Core Team. (2024). *R: A language and environment for statistical computing* (Version 4.4). Retrieved from <https://cran.r-project.org>

Ramos-Casals, M., Font, J., Garcia-Carrasco, M., Brito, M.-P., Rosas, J., Calvo-Alen, J., Pallares, L., Cervera, R., & Ingelmo, M. (2002). Primary Sjögren syndrome: Hematologic patterns of disease expression. *Medicine*, 81(4), 281–292.

Ramos-Casals, M., Tzioufas, A. G., & Font, J. (2005). Primary Sjögren's syndrome: New clinical and therapeutic concepts. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 64(3), 347–354.

Ramos-Casals, M., Tzioufas, A. G., Stone, J. H., Sisó, A., & Bosch, X. (2010). Treatment of primary Sjögren syndrome: A systematic review. *JAMA*, 304(4), 452–460.

Roberts, C., Parker, G. J. M., Rose, C. J., Watson, Y., O'Connor, J. P., Stivaros, S. M., Jackson, A., & Rushton, V. E. (2008). Glandular function in Sjögren syndrome: Assessment with dynamic contrast-enhanced MR imaging and tracer kinetic modeling—Initial experience. *Radiology*, 246(3), 845–853.

Shiboski, C. H., Shiboski, S. C., Seror, R., Criswell, L. A., Labetoulle, M., Lietman, T. M., Rasmussen, A., Scofield, H., Vitali, C., Bowman, S. J., Mariette, X., & International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. (2017). 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(1), 9–16.

Siegel, R. L., Miller, K. D., Fuchs, H. E., & Jemal, A. (2021). Cancer statistics, 2021. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(1), 7–33.

Skarlis, C., Marketos, N., & Mavragani, C. P. (2019). Biologics in Sjögren's syndrome. *Pharmacological Research*, 147, 104389.

Slager, S. L., Benavente, Y., Blair, A., Vermeulen, R., Cerhan, J. R., Costantini, A. S., Monnereau, A., Nieters, A., Clavel, J., Call, T. G., Maynadié, M., Lan, Q., Clarke, C. A., Lightfoot, T., Norman, A. D., Sampson, J. N., Casabonne, D., Cocco, P., & de Sanjosé, S. (2014). Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: The

InterLymph Non-Hodgkin Lymphoma Subtypes Project. *Journal of the National Cancer Institute Monographs*, 2014(48), 41–51.

Stefanski, A.-L., Tomiak, C., Pleyer, U., Dietrich, T., Burmester, G. R., & Dörner, T. (2017). The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Deutsches Arzteblatt International*, 114(20), 354–361.

Stojan, G., Baer, A. N., & Danoff, S. K. (2013). Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Current Allergy and Asthma Reports*, 13(4), 354–360.

Strefford, J. C. (2015). The genomic landscape of chronic lymphocytic leukaemia: Biological and clinical implications. *British Journal of Haematology*, 169(1), 14–31.

Sullivan, B. D., Crews, L. A., Messmer, E. M., Foulks, G. N., Nichols, K. K., Baenninger, P., Geerling, G., Figueiredo, F., & Lemp, M. A. (2014). Correlations between commonly used objective signs and symptoms for the diagnosis of dry eye disease: Clinical implications. *Acta Ophthalmologica*, 92(2), 161–166.

Swerdlow, S. H., Campo, E., Pileri, S. A., Harris, N. L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G. A., Zelenetz, A. D., & Jaffe, E. S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20), 2375–2390.

Tasian, S. K., & Hunger, S. P. (2017). Genomic characterization of paediatric acute lymphoblastic leukaemia: An opportunity for precision medicine therapeutics. *British Journal of Haematology*, 176(6), 867–882.

Tedeschi, A., & Ferrarini, M. (2020). B-cell receptor signaling in CLL: From biology to treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 34(4), 651–665.

The jamovi project. (2024). *jamovi* (Version 2.6). Retrieved from <https://www.jamovi.org>

Thomas, E., Hay, E. M., Hajeer, A., & Silman, A. J. (1998). Sjögren's syndrome: A community-based study of prevalence and impact. *British Journal of Rheumatology*, 37(10), 1069–1076.

Tonami, H., Matoba, M., Yokota, H., Higashi, K., Yamamoto, I., & Sugai, S. (2002). CT and MR findings of bilateral lacrimal gland enlargement in Sjögren syndrome. *Clinical Imaging*, 26(6), 392–396.

Türk Hematoloji Derneği. (2012). *Kronik Lenfositik Lösemi tanı ve tedavi kılavuzu*. Retrieved from <https://www.thd.org.tr/klinik-yonergeler>

Tzioufas, A. G., Boumba, D. S., Skopouli, F. N., & Moutsopoulos, H. M. (1996). Mixed monoclonal cryoglobulinemia and monoclonal rheumatoid factor cross-reactive idiotypes as predictive factors for the development of lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis and Rheumatism*, 39(5), 767–772.

- Ünal, E., Kısacık, P., Arin, G., Karabulut, E., Göksülük, D., Vardar, N. Y., Aydın, D. Ö., Berberoğlu, U., Karaca, N. B., Akdoğan, A., Karadağ, Ö., Kalyoncu, U., Kılıç, L., Erden, A., Apraş, S. B., Kiraz, S., Ertenli, A. I., & Çalgüneri, M. (2017). AB1198-HPR presentation of a new scale assessing the biopsychosocial aspects of healing properties in rheumatic patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 76(Suppl 2), 1531. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-eular.1474>
- van Bijsterveld, O. P. (1969). Diagnostic tests in the Sicca syndrome. *Archives of Ophthalmology*, 82(1), 10–14. <https://doi.org/10.1001/archopht.1969.01070030110005>
- van de Stadt, L. A., de Vrieze, H., Derksen, N. I. L., Brouwer, M., Wouters, D., van Schaardenburg, D., Wolbink, G., & Rispens, T. (2014). Antibodies to IgG4 hinge can be found in rheumatoid arthritis patients during all stages of disease and may exacerbate chronic antibody-mediated inflammation. *Arthritis & Rheumatology*, 66(5), 1133–1140. <https://doi.org/10.1002/art.38399>
- van Nimwegen, J. F., van der Tuuk, K., Liefers, S. C., Verstappen, G. M., Visser, A., Wijnsma, R. F., Vissink, A., Hollema, H., Mourits, M. J. E., Bootsma, H., & Kroese, F. G. M. (2020). Vaginal dryness in primary Sjögren's syndrome: A histopathological case-control study. *Rheumatology*, 59(10), 2806–2815. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa123>
- van Nimwegen, J. F., van Ginkel, M. S., Arends, S., Haacke, E. A., van der Vegt, B., Sillevius Smitt-Kamminga, N., Spijkervet, F. K. L., Kroese, F. G. M., Stel, A. J., Brouwer, E., Vissink, A., & Bootsma, H. (2018). Validation of the ACR-EULAR criteria for primary Sjögren's syndrome in a Dutch prospective diagnostic cohort. *Rheumatology*, 57(5), 818–825. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key346>
- Vitali, C., Bombardieri, S., Jonsson, R., Moutsopoulos, H. M., Alexander, E. L., Carsons, S. E., Daniels, T. E., Fox, P. C., Fox, R. I., Kassan, S. S., Pillemer, S. R., Talal, N., Weisman, M. H., & European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. (2002). Classification criteria for Sjögren's syndrome: A revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 61(6), 554–558. <https://doi.org/10.1136/ard.61.6.554>
- Vivino, F. B. (2019). *Sjogren's syndrome*. Elsevier - Health Sciences Division.
- Wolffsohn, J. S., Arita, R., Chalmers, R., Djalilian, A., Dogru, M., Dumbleton, K., Gupta, P. K., Karpecki, P., Lazreg, S., Pult, H., Sullivan, B. D., Tomlinson, A., Tong, L., Villani, E., Yoon, K. C., Jones, L., & Craig, J. P. (2017). TFOS DEWS II diagnostic methodology report. *The Ocular Surface*, 15(3), 539–574. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>
- Zhou, M., Song, S., Wu, S., Duan, T., Chen, L., Ye, J., & Xiao, J. (2018). Diagnostic accuracy of salivary gland ultrasonography with different scoring systems in Sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 8(1), 17128. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35499-4>

## 7. EKLER

### 7.1. EK-1: Etik Kurul Kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 19.03.2025-E.459066



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu



Sayı : E-43012747-050.04-459066-150  
Konu : Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik  
Kurul Başvuru Dosyası

19.03.2025

Sayın Prof. Dr. Emel GÖNÜLLÜ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İlgi : 06.02.2025 tarih ve 150 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "**Tedavisiz Takip Edilen Kronik Lenfositik Lösemi Tanılı Hastalarda Sjögren Sendromu Sıklığının Araştırılması**" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir.

Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Pelin TANYERİ  
Sağlık Bilimleri Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Dijitalizasyon Kodu: BSM66KJ08L57 Psa Kodu: 18872

Belge Takip Adresi: <https://etkibiz.gov.tr/pbcs/K=5753&G=BSM66KJ08L57&S=459066>

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Kocacık Kampüsü, Kocacık.

Adapazarı/Sakarya

Telefon No:264 295 6630 Faks No:264 295 6629

e-Posta:tip@sakarya.edu.tr Elektronik Ağ:www.tip.sakarya.edu.tr

Bilgi için: Hasan Korkut

Unvanı: Şifreli İlgili



## ÖZGEÇMİŞ

|                        |                                 |                     |                         |
|------------------------|---------------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Adı</b>             |                                 | <b>Soyadı</b>       |                         |
| <b>Doğum Yeri</b>      |                                 | <b>Doğum Tarihi</b> |                         |
| <b>Uyruğu</b>          |                                 | <b>Tel</b>          |                         |
| <b>E-mail</b>          |                                 |                     |                         |
| <b>Eğitim Düzeyi</b>   | <b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b> |                     | <b>Mezuniyet Yılı</b>   |
| <b>Lisans</b>          |                                 |                     |                         |
| <b>İş Deneyimi</b>     |                                 |                     |                         |
| <b>Görevi</b>          | <b>Kurum</b>                    |                     | <b>Süre (Yıl - Yıl)</b> |
| <b>1</b>               |                                 |                     |                         |
| <b>2</b>               |                                 |                     |                         |
| <b>3</b>               |                                 |                     |                         |
| <b>Yabancı Dilleri</b> | <b>Okuduğunu Anlama*</b>        | <b>Konuşma*</b>     | <b>Yazma*</b>           |
|                        |                                 |                     |                         |
|                        |                                 |                     |                         |