T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

PRİMER SJÖGREN SENDROMLU KADIN HASTALARDA HİDROKSİKLOROKİN TEDAVİSİNİN QT ARALIĞI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Haydar Köse

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2023

T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

GÜLHANE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

PRİMER SJÖGREN SENDROMLU KADIN HASTALARDA HİDROKSİKLOROKİN TEDAVİSİNİN QT ARALIĞI ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Haydar Köse

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Muhammet ÇINAR

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkânı bulduğum, eğitim sürecimde ilgi ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Muhammet ÇINAR'a, uzmanlık eğitimin sürecinde bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Meltem AYLI'ya, İç Hastalıkları Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Kenan SAĞLAM'a, Prof. Dr.Bayram KOÇ'a , Prof. Dr. İlker TAŞÇI'ya, , Dr. Öğr. Üyesi Bilgin Bahadır BAŞGÖZ'e, Romatoloji Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sedat YILMAZ'a ve İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda görevli tüm öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca kendilerini ailem olarak gördüğüm, zor zamanlarımda her daim yanımda olan, her zaman tecrübe ve bilgi paylaşımı konusunda destek aldığım tüm uzman ve uzmanlık öğrencisi meslektaşlarıma, tez sürecinde desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Seda ÇOLAK'a, Doç. Dr. Duygu TECER'e, Dr. Fahrettin BIÇAKÇI'ya, Dr. Neslihan Kayahan SATIŞ'a, beraber çalıştığım değerli iç hastalıkları hemşire ekibimize ve tüm klinik personelimize teşekkürü borç bilirim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan annem, babam ve sevgili eşim Çiğdem YÜKSEL KÖSE'ye sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Haydar KÖSE

Ankara, 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR iii
İÇİNDEKİLER ii
KISALTMALAR v
TABLO LİSTESİ vii
ÖZET viii
ABSTRACT x
1. GİRİŞ ve AMAÇ 2
2. GENEL BİLGİLER 5
2.1. TARİHÇE 5
2.2.TANIMLAR 5
2.3.EPİDEMİYOLOJİ 5
2.4.ETYOLOJİ VE PATOGENEZ 6
2.4.1.Genetik 6
2.4.2.Doğal ve Kazanılmış Bağışıklık 7
2.4.3.Otoantikorlar 7
2.4.4. Salgı Epiteli 8
2.5. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR 8
2.5.1 Ketatokonjonktivit Sikka 8
2.5.2 Kserostomi 8
2.5.3. Diğer Ekzokrin Bezlerin Tutulumu 9
2.5.4. Ekstraglandüler Belirtiler 9
2.5.4.1. Yorgunluk 9
2.5.4.2. Raynaud Fenomeni 9
2.5.4.3. Deri 10
2.5.4.4. Eklem 10

2.5.4.5. Akciğer 10
2.5.4.6. Böbrek 10
2.5.4.7. Gastrointestinal Sistem 10
2.5.4.8. Sinir Sistemi 11
2.5.4.9. Kardiyovasküler Hastalık Riski 11
2.5.5 Lenfoma 11
2.6. TANI 12
2.6.1. Tanısal Yaklaşım 12
2.6.2.Sınıflandırma Kriterleri 12
2.6.3. Ağız ve Göz Kuruluğu 13
2.6.4. Tükürük Bezi Biyopsisi 14
2.6.5. Laboratuvar 14
2.6.6. Ayırıcı Tanı 14
2.7. TEDAVİ 15
2.7.1. Sjögren Sendromu Tedavisinde Hidroksiklorokin 16
3. GEREÇ VE YÖNTEM 19
3.1. ARAŞTIRMA TASARIMI 19
3.2. KATILIMCI SEÇİMİ 19
3.2.1. Dahil Olma Kriterleri 19
3.2.2. Dahil Olmama Kriterleri 19
3.3.ÇALIŞMA PROTOKOLÜ 20
3.3.1. EKG Değerlendirmesi 21
3.3.2. Sonlanım Noktaları 22
3.3.3. Örneklem Büyüklüğü 22
3.4. ETİK PROSEDÜRLER 23
3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER 23
4. BULGULAR 24

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER 24
4.2. KLİNİK SEMPTOMLAR VE BULGULAR 26
4.3. LABORATUVAR BULGULARI 28
4.4. KULLANILAN İLAÇLAR 29
4.5. EKG BULGULARI 30
5. TARTIŞMA 35
6. SONUÇLAR 40
7. KAYNAKLAR 41
8. ÖZGEÇMİŞ 49
9. EKLER 50
Ek 1: Etik Kurul Onayı 50
Ek 2: Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Onayı 51
Ek 3: Veri Toplama Formu 53

KISALTMALAR

ACR	**:** Amerikan Romatoloji Koleji
AECG	**:** Amerikan-Avrupa Konsensus Grubu
AF	**:** Atriyal Fibrilasyon
ANA	**:** Anti Nükleer Antikor
BT	**:** Bilgisayarlı Tomografi
CMV	**:** Sitomegalovirüs
COVİD-19	**:** Koronavirüs Hastalığı-19
CRP	**:** C Reaktif Protein
C3	**:** Kompleman 3
C4	**:** Kompleman 4
DLCO	**:** Karbon Monoksit Diffüzyon Kapasitesi
DM	**:** Diabestes Mellitus
EBV	**:** Ebstein Barr Virüs
EKG	**:** Elektrokardiyogram
ESH	**:** Eritrosit Sedimantasyon Hızı
ESSDAI	**:** Avrupa Romatoloji Birliği Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi
EULAR	**:** Avrupa Romatoloji Birliği
FDA	**:** Gıda ve İlaç İdaresi
HCQ	**:** Hidroksiklorokin
HIV	**:** İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HLA	**:** İnsan Lökosit Antijeni
HTLV	**:** İnsan T Hücre Lenfotropik Virüsü
IG	**:** İmmunglobulin
ICAM	**:** Hücre İçi Adezyon Molekülü

IFN : İnterferon

KBH : Kronik Böbrek Hasarı

KY : Kalp Yetmezliği

LIP : Lenfoid İnterstisyel Pnömoni

NHL : Non Hodgkin Lenfoma

NSIP : Non Spesifik İnterstisyel Pnömoni

PSS : Primer Sjögren Sendromu

RA : Romatoid Artrit

RF : Romatoid Faktör

RTA : Renal Tübüler Asidoz

SARS-cov : Şiddetli Akut Solunum Sendromu Koronavirüs

SFT : Solunum Fonksiyon Testi

SICCA : Uluslararası Sjögren Klinik Çalışma Birliği

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SS : Sjögren Sendromu

TDP : Torsades De Pointes

TGF : Transforme Edici Büyüme Faktörü

TH : Yardımcı T Hücreleri

TLR : Toll Benzeri Reseptör

UIP : Usual İnterstisyel Pnömoni

VCAM : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

VKİ : Vücut Kitle İndeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. 2016 ACR/EULAR Sjögren Sendromu Sınıflandırma Kriteri 13

Tablo 2. Hidroksiklorokinin yan etkileri..... 18

Tablo 3. Örneklem Büyüklüğü Hesabı 22

Tablo 4. Demografik ve klinik özellikler..... 25

Tablo 5. Klinik semptomlar ve bulgular 27

Tablo 6. Laboratuvar bulguları 28

Tablo 7. Eşlik eden hastalıklar nedeniyle kullanılan ilaçlar 30

Tablo 8. Katılımcıların elektrokardiyogram bulguları..... 31

Tablo 9. Yakın zamanda hidroksiklorokin başlanan hastalarda tedaviden önce ve tedavi alırken elektrokardiyogram bulguları..... 32

Tablo 10. Hidroksiklorokin kullanan hastalar ile sağlıklı gönüllülerin elektrokardiyogram bulguları..... 32

Tablo 11. Hidroksiklorokin kullanan uzun QTc'li ve QTc<460 ms olan katılımcıların demografik ve klinik özellikleri..... 33

Tablo 12. Hidroksiklorokin kullanan uzun QTc'li ve QTc<460 ms olan katılımcıların hidroksiklorokin dışı ilaç kullanım durumları 34

ÖZET

Primer Sjögren Sendromlu Kadın Hastalarda Hidroksiklorokin Tedavisinin QT Aralığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi

Amaç: Primer Sjögren Sendromu (PSS) için etkinliği gösterilmiş hastalığı modifiye edici bir anti-romatizmal ilaç tedavisi bulunmasa da artralji veya artriti ön planda olan sistemik tutulumlu hastalarda hidroksiklorokin (HCQ) tedavisi yaygın olarak kullanılmaktadır. HCQ'nun diğer inflamatuvar romatizmal hastalıklarda kullanımı sırasında ciddi QT uzaması gözlenmediğine dair veriler vardır. Fakat PSS'li hastalarda QT aralığı üzerine etkisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada PSS'li kadın hastalarda terapötik doz aralığında (5-7 mg/kg/gün) verilen HCQ'nun QT aralığı üzerine etkisinin değerlendirilerek ciddi QT uzaması yapıp yapmadığının gösterilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Bu gözlemsel, kesitsel, olgu-kontrol çalışması Haziran 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı ve İç Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerine başvuran katılımcılar ile gerçekleştirilmiştir. PSS için yakın zamanda HCQ başlanan (Grup 1) ve HCQ kullanmakta olanlarla (Grup 2) sağlıklı gönüllülerden (Grup 3) oluşan katılımcılarının demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları kaydedildi. Grup 1'in HCQ tedavisi başlanmadan önce ve tedavi başladıktan en az 2 hafta sonra, Grup 2 ve 3'ün ise vizit esnasında çekilen EKG'leri kaydedildi. Grup 1'in tedaviden önceki QTc'si ile tedaviden en az 2 hafta sonraki QTc'si karşılaştırıldı. Bunun yanında Grup 1'in HCQ kullanırken (tedaviden en az 2 hafta sonraki) ölçülen QTc değeri ile Grup 2 ve 3'ün QTc değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya 92 PSS hastası [Grup 1 (n=44, ortalama yaş= 54±11 yıl), Grup 2 (n=48, ortalama yaş=54±10 yıl)] ve 44 sağlıklı gönüllü (Grup 3, ortalama yaş=44±12 yıl) dahil edildi. Grup 1'de ortalama QTc uzunluğu HCQ tedavisi öncesinde 416,9±21,9 ms, HCQ tedavisi altında 431,6±22,8 ms saptandı. HCQ tedavisi sonrası QTc değerinde yaklaşık 15 ms'lik uzama olduğu ve bu uzamanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$). HCQ tedavisi altında ortalama

QTc uzunluğu Grup 1'de 431,6±22,8 ms ve Grup 2'de 429,6±23,5 ms, Grup 3'te ise 420,2±21,7 ms olarak ölçüldü. HCQ kullananlarda QTc uzunluğunun sağlıklı gönüllülere göre daha uzun olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,043).

QTc'si ≥460 ms olanların sayısı (uzun QTc) Grup 1'de 4(%9,1), Grup 2'de 4(%8,3) ve Grup 3'de 1(%2,3) kişi idi. HCQ kullanan gruplarda daha fazla sayıda uzun QTc'li olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,366). Katılımcıların tamamında ciddi QTc uzaması (QTc≥500 ms) olmadığı görüldü.

Sonuç: Bu araştırma PSS'li kadın hastalarda tedavi dozunda HCQ kullanımının QTc aralığında uzamaya neden olduğunu göstermiştir. Uzun QTc'si (≥460) olan hasta sayısı açısından sağlıklı gönüllüler ile fark olmaması ve hiçbir hastada ciddi QTc uzaması (≥500 ms) görülmemesi nedeniyle tedavi dozunda HCQ'nin QT uzamasına bağlı aritmi oluşturmayacağını düşündürmüştür. Ancak QTc üzerine etkisi olan ilaçlar ile birlikte kullanılacağı durumlarda HCQ'nin bu etkisi göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Primer Sjögren Sendromu, hidroksiklorokinin, QT aralığı

ABSTRACT

Evaluation of the Effect of Hydroxychloroquine Treatment on QT Interval in Female Patients with Primary Sjögren's Syndrome

Aim: Although there is no proven disease-modifying anti-rheumatic drug therapy for primary Sjögren's Syndrome (PSS), hydroxychloroquine (HCQ) treatment is widely used in patients with systemic involvement with arthralgia or arthritis. There are data indicating that severe QT prolongation has not been observed during the use of HCQ in other inflammatory rheumatic diseases. However, there are insufficient data on its effect on the QT interval in patients with PSS. In this study, it was aimed to evaluate the effect of HCQ given at the therapeutic dose range (5-7 mg/kg/day) on the QT interval in female patients with PSS and to show whether it causes severe QT prolongation.

Method: This observational, cross-sectional, case-control study was carried out with participants who applied to Gülhane Training and Research Hospital Rheumatology Department and Internal Diseases Department polyclinics between June 2021 and December 2022. Demographic, clinical, laboratory and imaging findings of the participants, who recently started HCQ (Group 1), using HCQ (Group 2), and healthy controls (Group 3), were recorded. The ECGs of Group 1 were recorded before and at least 2 weeks after the start of HCQ treatment, and of Groups 2 and 3 during the visit. The pre-treatment QTc values of Group 1 were compared with the QTc values at least 2 weeks after the treatment. In addition, the QTc values of Group 1 while using HCQ (at least 2 weeks after the treatment) were compared with the QTc values of Groups 2 and 3.

Results: 92 PSS patients [Group 1 (n=44, mean age= 54±11 years), Group 2 (n=48, mean age=54±10 years)], and 44 healthy volunteers (Group 3, mean age=44±12 years) were included in the study. In group 1, mean QTc length was 416.9±21.9 ms before HCQ treatment and 431.6±22.8 ms under HCQ treatment. It was determined that there was a prolongation of approximately 15 ms in QTc value after HCQ treatment and this

prolongation was statistically significant ($p<0.001$). The mean QTc length under HCQ treatment was 431.6±22.8 ms in Group 1, 429.6±23.5 ms in Group 2, and 420.2±21.7 ms in Group 3. It was determined that QTc length was longer in HCQ users than in healthy volunteers, and this difference was statistically significant ($p=0.043$). The number of patients with a QTc of ≥ 460 ms (long QTc) was 4 (9.1%) in Group 1, 4 (8.3%) in Group 2, and 1 (2.3%) in Group 3. Although there were more long QTc groups in the HCQ-using groups, this difference was not statistically significant ($p=0.366$). It was observed that there was no severe QTc prolongation (QTc ≥ 500 ms) in all of the participants.

Conclusion: This study showed that the use of HCQ at the therapeutic dose caused prolongation of the QTc interval in PSS patients. Since there was no difference with healthy volunteers in terms of the number of patients with long QTc (≥460) and severe QTc prolongation (≥500 ms) was not observed in any patient, it was thought that HCQ at the treatment dose would not cause arrhythmia due to QT prolongation. However, this effect of HCQ should be considered when used together with drugs that have an effect on QTc.

Keywords: Primary Sjogren's Syndrome, hydroxychloroquine, QT interval

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Sjögren sendromu (SS) tükrük, gözyaşı ve diğer ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, sıklıkla göz ve ağız kuruluğu şikayetleri ile kendini gösteren, dolaşımda otoantikorların bulunduğu kronik otoimmün bir hastalıktır. Tek başına görülebildiği gibi (primer) sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA), sistemik skleroz gibi diğer otoimmün bağ dokusu hastalıkları ile birlikte de görülebilir (sekonder). Çoğunlukla 40-60 yaş arasındaki kadınlarda görülür (kadın: erkek oranı ≅ 10:1) (1) .

SS'nin temel semptomu gözyaşı ve tükrük bezinin tutulumuna bağlı olarak ortaya çıkan ağız ve göz kuruluğudur. Sistemik tutulumu olan hastalarda yorgunluk, halsizlik, subfebril ateş gibi genel semptomlar görülebilir. En sık görülen ekstraglandüler semptom ve belirtiler kas iskelet sistemi tutulumuna bağlı artralji, miyalji ve artrittir. Daha az görülmekle beraber pulmoner, renal, karaciğer, hematolojik sistem tutulumu, vaskülit, periferik nöropati gibi ekstraglandüler bulgularla da kendini gösterebilir (1).

SS'de standart tedavi tükrük ve gözyaşı işlev bozukluğunun iyileştirilmesine ve ekstraglandüler tutulumların tedavisine dayanır. Organ tutulumlarının tedavisi için glukokortikoidler, immünomodülatör veya immünsüpresif ilaçlardan yararlanılır. SS'de tedavi yaklaşımı genel olarak vaka serilerine, bazı ajanlarla yapılan sınırlı sayıdaki klinik çalışmalara, klinik tecrübelere ve uzlaşı raporlarına ve uzman görüşlerine dayanmaktadır. Bu ajanların SS hastalarında kullanımı öncelikle SLE ve RA hastalarından elde edilen verilerden oluşan dolaylı kanıtlara dayanmaktadır(2). İmmünomodülatör ve immünsüpresif tedavilerin sicca semptomlarında iyileşme sağladığı klinik çalışmalarda gösterilememiştir. Sistemik tutulumu, artralji veya artriti olan hastalara hidroksiklorokin (HCQ) tedavisi verilebilmektedir. HCQ ayrıca yorgunluk semptomu ve diffüz anüler eritemi olanlarda da sıklıkla kullanılır. Daha şiddetli hastalığı olanlarda ise düşük doz glukokortikoidler, metotreksat, leflunomid, tümör nekroz faktör alfa antagonistleri ve rituksimab tedavisi kullanmak gerekebilir (1,3).

HCQ, 1955 yılında sistemik lupus eritematozus tedavisi için Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration- FDA) tarafından onaylanmıştır(4). SLE, antifosfolipid antikor sendromu, RA ve sistemik skleroz gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan HCQ'nun anti-inflamatuvar, antikoagülan, antihiperlipidemik, immünsüpresif ve immünomodülatör birçok olumlu etkisi bildirilmektedir (5–7). Fakat primer Sjögren Sendromu (PSS) hastalarında etkinliği ve güvenliği ile ilgili veriler kısıtlıdır (8). Önerilen tedavi doz aralığında olumlu etkileri nedeniyle HCQ'nun otoimmün hastalıklardaki kullanımı giderek daha da yaygınlaşmaktadır (9). HCQ'nun yaygın kullanımı sonrasında ise birçok yan etkisi bildirilmiştir. En sık görülen yan etkiler retinopati, nöropati, miyopati, kutanöz değişiklikler ve kardiyak komplikasyonlardır. HCQ kullanımına bağlı kardiyak toksisite nadirdir, ancak dal bloğu, atriyoventriküler blok, QT uzaması, TDP ve ani kardiyak ölüm dahil iletim anormallikleri bildirilmiştir(10–13). Wang Shi-Qin ve arkadaşları (8) tarafından yapılan bir meta analizde ise HCQ tedavisinin etkinliği ve güvenliliği değerlendirilmiş olup tedavi alanlarda QT uzaması bildirilmemiştir. Klorokin ve HCQ'nun antiviral özelliklere sahip olduğuna dair in vitro kanıtlar da vardır(14). Bu veriler HCQ'nun SARS-CoV-2 enfeksiyonunu önleyebileceğini ve COVID-19'un seyrini ve şiddetini azaltabileceğini düşündürmüştür. 28 Mart 2020'de FDA, COVID-19 tedavisinde HCQ sülfat (ve klorokin fosfat) kullanımı için bir acil kullanım izni yayınlamıştır. Bununla birlikte, COVID-19 hastalarında HCQ'nun hiçbir faydasının olmadığını gösteren son çalışmalar FDA'nın bu acil kullanım onayını kaldırmasına yol açmıştır. Bununla birlikte, COVID-19 pandemisi sürecinde HCQ ile tedavi edilen hastalarda, HCQ'nun aritmojenik riskine ilişkin klinik endişeyi artıran önemli QT uzaması ve TDP vaka raporları bildirilmiştir (15–18). Bu veriler romatolojik otoimmün bağ dokusu hastalıkları için önemli bir tedavi seçeneği olan HCQ'nun kardiyovasküler güvenliliği ile ilgili endişeleri artırmıştır. HCQ'nun kardiyovasküler güvenliliğini değerlendirmek için yapılan bir çalışmada SLE ve RA hastalarında HCQ kullanımının QT aralığında uzamaya neden olmadığı görülmüştür(19). SLE'li hastalarda yapılan başka bir çalışmada ise HCQ'nun QT aralığında uzamaya neden olduğu fakat 500 milisaniyeyi aşan ciddi QTc uzaması veya TDP gibi ciddi aritmilere neden olmadığı görülmüş, bu nedenle HCQ'nun SLE'li hastalarda nadiren yaşamı tehdit eden QTc uzamasına neden olacağı

düşünülmüştür(20). Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikal Kalp Cemiyeti konjenital uzun QT sendromu olan kişilerde QTc'deki her 10 ms'lik uzamanın TdP riskini %5-7 oranında arttırdığını, özellikle QTc >500 ms olduğunda TDP riskinin 2-3 kat arttığını belirtmiştir(21). HCQ'nun SLE ve RA'lı hastalarda ciddi QT uzaması yapmadığına dair veriler olsa da PSS'li hastalarda QT aralığı üzerine etkisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada PSS'li kadın hastalarda terapotik doz aralığında (5-7 mg/kg/gün) verilen hidroksiklorokin tedavisinin QT aralığı üzerine etkisini değerlendirmek ve ciddi QT uzaması yapıp yapmadığını göstermek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

1888'de Johann von Mikulicz lakrimal, parotis ve submandibular bezlerin iki taraflı ağrısız şişmesi olgusunu tanımladı ve bu durum daha sonra onun adını taşıdı (22). 1925'te Fransız dermatolog Henri Gougerot, göz ve ağız kuruluğu ile birlikte tükürük bezi atrofisi vakası hakkında yazdığında, tükürük bezi hastalığı gözlerin ve ağız mukozasının kuruluğu ile bağlantılı hale geldi. SS kavramı 1933'te İsveçli bir göz doktoru olan Henrik Sjögren'in iki büyük tükürük bezi şişmesi vakası da dahil olmak üzere 19 keratokonjonktivit sicca vakası bildirmesiyle ortaya çıktı (23)

2.2.TANIMLAR

SS'nin klinik özellikleri keratokonjonktivit sicca ve kserostomi veya sicca kompleksinden oluşur. Keratokonjonktivit sicca kornea ve konjonktivanın kuruluğu anlamına gelir. Kserostomi ise ağız kuruluğunun subjektif semptomlarını ifade eder. SS primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. RA, SLE, inflamatuar miyopati, sistemik skleroz (skleroderma) veya benzeri bir sistemik vaskülit gibi başka bir bağ dokusu hastalığının eşlik ettiği hastalar sekonder SS olarak adlandırılır. Başka bir bağ dokusu hastalığının yokluğunda keratokonjonktivit sicca ve kserostomi belirti ve semptomlarını gösterip serolojik ve/veya histopatolojik kriterleri de karşılayan hastalar ise primer SS olarak adlandırılırlar(24).

2.3.EPİDEMİYOLOJİ

PSS, otoimmün hastalıkların en yaygınlarından birisi olup prevalansı %0.06 ile %1,5 arasında değişir. Bununla birlikte, epidemiyolojik veriler, çalışma popülasyonlarının yaşlarındaki farklılıklar ve vaka tanımlaması için kullanılan sınıflandırma kriterlerindeki farklılıklar nedeniyle farklılıklar gösterebilir. PSS'nin prevalansı kadınlarda erkeklerden çok daha yüksektir (yaklaşık 10:1), en yüksek insidans yaşamın beşinci ve altıncı dekatlarında görülür. Cinsiyet oranı, yaş dağılımı

ve klinik özellikler, çalışma popülasyonunun etnik kökenine ve coğrafi bölgesine bağlı olarak değişebilir (25,26)

2.4.ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

PSS'de, hastalık patogenezinin ortak özelliği, vücudun kendi antijenlerine karşı immünolojik tolerans kaybının göstergesi olan serum otoantikorlarının bulunmasıdır. Otoantikorların ortaya çıkışı, klinik hastalığın başlangıcından önce görülebilir. T hücreleri ve B hücreleri, PSS'li hastaların labiyal tükürük bezlerini infiltre eder. Genetik olarak yatkın kişilerde, doğal ya da kazanılmış bağışıklık sisteminin hastalığa yatkınlığı arttırdığı ve kronik inflamatuvar yanıtı tetiklemede çevresel faktörlerin de rol oynadığı varsayılır (27).

PSS vakalarının çoğunun kadın olmasından dolayı çevresel tetikleyicilerin rolü, östrojen ve androjenlerin anormal regülasyonu ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bununla birlikte, PSS'li hastalar ile sağlıklı kontroller arasında serum seks steroid hormon seviyelerinde farklılık bulunmamıştır (28).

Olası viral tetikleyiciler arasında, Epstein-Barr virüsü (EBV) ve sitomegalovirüs (CMV), T hücre ilişkili bağışıklık üzerindeki baskılayıcı etkileri, kalıcı enfeksiyon oluşturma yetenekleri ve tükürük ve gözyaşı için tropizmleri nedeniyle en çok dikkati çekmiştir. Fakat mevcut kanıtlar henüz bu hastalığın nedeninde viral enfeksiyonların doğrudan rolünü desteklememektedir (29)

2.4.1.Genetik

Büyük ikiz çalışmalarının olmaması nedeniyle PSS için genetik riski tahmin etmek zor olmuştur(30) Bununla birlikte, birçok büyük ailede, genetik bir bileşeni doğrulayan PSS'li iki veya daha fazla üye bulunur. Aslında, PSS'de risk faktörleri olarak tanımlanan gen varyantları, diğer otoimmün hastalıklarda risk faktörleri olarak tanımlanan aynı gen varyantlarının çoğunu içerir. Ayrıca, SLE, RA, sistemik skleroz ve otoimmün tiroid hastalığı vakaları ile PSS vakalarının ailesel kümelenmesi, bu otoimmün durumlar arasında ortak genetik risk faktörleri olduğunu gösterir (31)

PSS'de hastalığa yatkınlığa en güçlü genetik katkı, insan kromozomu 6p21 üzerindeki insan lökosit antijeni (human leukocyte antigen-HLA) lokusunda, özellikle

HLA-sınıf II alellerinde bulunur. Avrupa popülasyonlarında HLA ilişkisinin %90 veya daha fazlası DR3 ve DR2 lokuslarındaki polimorfizmlere atfedilebilir (32).

2.4.2.Doğal ve Kazanılmış Bağışıklık

PSS'li hastalardan alınan labiyal tükürük bezi biyopsileri, infiltre hücrelerin yaklaşık %90'ının CD4+ T lenfositleri ve B lenfositleri olduğunu, geri kalanın plazma hücreleri, CD8+ T hücreleri, FoxP3+ T düzenleyici hücreler, CD56+ natural killer hücreleri ve makrofajların karışımı olduğunu göstermiştir. İnfiltre T hücrelerinin çoğu, bellek fenotipini (CD45RO) taşır, B hücrelerinin oranı ise genellikle inflamatuvar lezyonun şiddeti ile artar (33)

PSS'de hastalık mekanizmalarında B hücreleri önemli rol alır. B hücreleri sadece otoantikorların kaynağı değildir, aynı zamanda peptit antijenleri sunarak T hücrelerini aktive eder. Hem proinflamatuvar hem de anti-inflamatuvar sitokinler salgılar ve ikincil ve üçüncül lenfoid doku organizasyonunu destekler. Hipergamaglobulinemi, dolaşımdaki immün kompleksler, karışık monoklonal kriyoglobulinemi ve sık serum otoantikor varlığı, PSS'li hastalarda Hodgkin dışı B hücreli lenfoma riskinin artmasının yanısıra, B hücrelerinin disregüle bir durumda olduğunun kanıtlarıdır (34)

2.4.3.Otoantikorlar

Anti-Ro/SS-A ve anti-La/SS-B antikorları, teşhis ve prognostik önemlerine rağmen hastalık mekanizmalarında patojenik bir role sahip görünmemektedir (35) Ro/SS-A ve La/SS-B proteinleri, aslında, lokal bağışıklık yanıtını indükleyebilecekleri immünopatolojik lezyonların çevresinde artış gösterirler. PSS'li hastalardan gelen tükürük örnekleri anti-Ro/SS-A ve anti-La/SS-B antikorları içerir. Bu bulgu, otoantikorların lokal üretiminin bir sonucu olabileceği gibi dolaşımdan inflamatuvar dokulara proteinlerin ekstravazasyonunu da yansıtıyor olabilir (36).

2.4.4. Salgı Epiteli

PSS'de, glandüler epitel hücreleri anormal immün yanıtın önemli bir parçasıdır. Mononükleer hücreler hastalıklı tükürük bezi dokusundaki duktal epitel çevresinde toplanır. İnflamasyonlu bezlerdeki epitel hücreleri, sınıf I ve II HLA molekülleri, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1; CD54), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM- 1; CD106) ve E-selektin gibi adezyon molekülleri ve CD40, CD80 ve CD86 gibi ko-stimülatör moleküller dahil olmak üzere birçok hücre yüzeyi belirtecinin upregüle edilmiş ekspresyonunu gösterir (37,38)

2.5. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR

2.5.1 Ketatokonjonktivit Sikka

Gözyaşı bezlerinin kronik inflamasyonu konjonktival ve bulbar epiteli hasara uğratarak gözyaşı salgılanmasını azaltır. Gözyaşı eksikliği göz kuruluğuna neden olur. Göz kuruluğu, gözde kum veya yabancı cisim hissi, yanma ve fotofobi şeklinde bulgulara neden olur. Schirmer testi ile gözyaşı akışında azalma saptanabilir. Şiddetli kuruluk korneanın aşınmasına veya ülserasyona neden olabilir (44).

2.5.2 Kserostomi

Kserostomi semptom ve bulgularından tükürüğün kalitesi ve miktarındaki değişiklikler sorumludur. Ağız kuruluğu semptomları genel popülasyonda nispeten yaygın olmasına rağmen, SS'de genellikle daha şiddetlidir. Kuru gıdaları çiğneme ve yutmada zorluk, tad değişikliği (metalik, tuzlu veya acı) ve uzun süreli konuşmada güçük bulgularına neden olur. Ağız kuruluğu şikayetlerine rağmen, birçok hasta artan tükürük akışı nedeniyle normal bir ağız muayenesine sahip gibi görünebilir. Daha şiddetli tükürük bezi hipofonksiyonu olan kişilerde kuru, yapışkan veya eritematöz bir oral mukoza ortaya çıkacaktır (39).

Özellikle tükürük akışında ciddi eksikliği olan kserostomili hastalarda komplikasyonlar ortaya çıkar. Dişlerde yaygın çürük, çatlak ve dişetinde gevşeklik, oral kandida enfeksiyonuna yatkınlık gelişir (39)

2.5.3. Diğer Ekzokrin Bezlerin Tutulumu

Glandüler hipofonksiyon, nazal pasajları (kuru mukustan kaynaklı tıkanıklık), larinksi (ses kısıklığı), trakeayı (öksürük), vajinayı (disparoni) ve cildi (kaşıntı) etkileyerek kuruluk semptomlarına neden olur. Hemen hemen her ekzokrin bez tutulabilir (40)

2.5.4. Ekstraglandüler Belirtiler

PSS'li hastaların yaklaşık yarısı ekstraglandüler belirti ve bulgular gösterir. Yorgunluk sık görülen bir ekstraglandüler belirtidir ve sistemik bir bulgu olarak da kabul edilir. Ekstraglandüler tutulum bulgularının seroloji pozitif (anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B antikorları ve RF), hipergamaglobulinemi, kriyoglobulinemi ve hipokomplementemisi olan hastalarda ortaya çıkması daha olasıdır (40)

2.5.4.1. Yorgunluk

Karmaşık ve çok yönlü bir fenomen olan yorgunluk, PSS'li hastaların yaklaşık %70'inde görülür. Aynı zamanda depresyon, kronik anksiyete, fibromiyalji, uyku bozukluğunun bir belirtisi ve bazı ilaçların yan etkisi olarak da gelişebilir. IL-6 ve tip I IFN'ler başta olmak üzere serum sitokinlerindeki artışın yanı sıra nöroendokrin ve otonomik işlev bozukluklarının yorgunluğa neden olan faktörler olduğu varsayılmaktadır (41)

2.5.4.2. Raynaud Fenomeni

PSS'li hastaların %13-33'ünde bildirilen Raynaud fenomeni, sıklıkla sicca semptomlarının başlamasından birkaç yıl önce gelişir. Dijital ülserler nadiren ortaya çıkar (42)

2.5.4.3. Deri

PSS'de en yaygın görülen dermatolojik belirtiler; cilt kuruluğu, göz kapağı dermatiti ve angular keilittir. Ek olarak, birçok hastada anüler eritem, purpura ve ürtikeryal vaskülit gelişebilir. Kutanöz vaskülit, palpe edilebilen purpura, eritematöz papüller veya maküller, ülserler ve ürtikeryal vaskülit şeklinde farklı formlarda ortaya çıkabilir (43)

2.5.4.4. Eklem

PSS'de eklem bulguları %45 oranında görülür ve vakaların üçte birinde PSS tanısından önce ortaya çıkar. En sık poliartralji görülür. Eklem tutulum özelliği RA'ya benzer ancak erozif olmayan artrit görülür (44)

2.5.4.5. Akciğer

PSS'de solunum yolları ve akciğer parankimi tutulabilir. Tutulum kserotrakea, kserobronşit, spesifik olmayan interstisyel pnömoni (nonspecific interstitial pneumonitis-NSIP), lenfositik interstisyel pnömoni (LIP), usual interstisyel pnömoni (UIP), bronşiyolit ve lenfoma gibi çeşitli şekillerde olabilir (45).

2.5.4.6. Böbrek

PSS'de klinik olarak anlamlı böbrek hastalığı hastaların yaklaşık %5'inde görülür. Tübüler interstisyel nefrit, tip I renal tübüler asidoz (RTA), glomerülonefrit veya nefrojenik diyabetes insipidus şeklinde ortaya çıkabilir (46)

2.5.4.7. Gastrointestinal Sistem

PSS'li hastalarda genel popülasyona kıyasla gastrointestinal bulguların sıklığı artmıştır. Tükürük salgısındaki veya özofagus motilitesindeki bozulmadan veya her ikisinden kaynaklanabilen disfaji ve retrosternal yanma yaygın şikayetlerdir (47).

PSS'li hastalarda, çoğunlukla hepatit C virüsü enfeksiyonu, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz ve nonspesifik hepatit birlikteliği sıktır, bu nedenle karaciğer enzim anormallikleri gelişebilir(48) Karın ağrısı ve kabızlık gibi bağırsak

semptomları, PSS'li hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha sık görülür, ancak etiyolojileri genellikle belirsizdir (49)

2.5.4.8. Sinir Sistemi

PSS'ye atfedilebilen santral sinir sistemi tutulumunun prevalansı oldukça düşüktür (hastaların yaklaşık %1 ila %2'si). PSS'li hastaların yaklaşık üçte birinde depresyon ve minör bilişsel bozuklukların ön planda olduğu nöropsikiyatrik semptomlar görülür. Ancak bu nöropsikiyatrik sorunlar genel popülasyonda ve genel olarak kronik hastalığı olan hastalarda da sıklıkla görülmektedir (50)

Periferik sinir sistemi tutulumu, PSS'nin en sık görülen ekstraglandüler tutulumlarından biridir. Kesitsel bir çalışmada, konvansiyonel nörolojik muayene ile PSS'li 62 hastanın 17'sinde (%27) periferik nöropati saptanmıştır. Bununla birlikte, bu hastaların 34'ünde (%55) anormal sinir iletim hızı saptanmış. Periferik nöropati vakalarının çoğuna duyusal semptomlar hakimdir ve tipik olarak motor defisite neden olacak şekilde ilerlemez (51)

2.5.4.9. Kardiyovasküler Hastalık Riski

PSS olan hastalarda, sağlıklı kontrollere kıyasla serebrovasküler olaylar ve miyokard enfarktüsü riski artmıştır. Bu yüksek risk, sigara, obezite ve diyabet prevalansının daha düşük olmasına rağmen PSS'li hastalarda hipertansiyon ve hiperkolesterolemi prevalansının artmasından kaynaklanıyor olabilir (52)

2.5.5 Lenfoma

Non-Hodgkin lenfoma (NHL), PSS'nin prognostik önemi olan önemli bir komplikasyonudur. PSS ile ilişkili olarak marjinal zon B hücreli lenfoma, foliküler hücreli lenfoma, diffüz büyük B hücreli lenfoma ve lenfoplazmasitoid lenfoma başta olmak üzere çeşitli histopatolojik NHL tipleri tanımlanmıştır (53) PSS'li hastalarda nötropeni, kriyoglobulinemi, splenomegali, lenfadenopati ve düşük C4 seviyesi risk faktörlerinden herhangi birinin varlığında NHL riski en az beş kat artar (54)

2.6. TANI

2.6.1. Tanısal Yaklaşım

Göz ve ağız kuruluğu semptomları olan bir hastada, pozitif anti-Ro/SS-A antikoru ile birlikte keratokonjonktivit sicca ve/veya kserostominin nesnel kanıtı varsa ve başka bir bağ dokusu hastalığının belirtileri gösterilemiyorsa PSS klinik tanısı yüksek olasılıklıdır (27).

Diğer klinik ve laboratuvar özellikler bu tanı ile uyumluysa, tükürük bezi tutulumuna ilişkin histopatolojik kanıt elde etmek gerekli olmayabilir. Bazı durumlarda, serum anti-Ro/SS-A antikoru olmaksızın orta veya yüksek titrede pozitif bir ANA testi varlığında PSS klinik tanısı konulabilir. PSS'li hastaların yaklaşık %25 ila %50'sinde anti-Ro/SS-A antikoru negatif olduğundan, pozitif bir ANA testi genellikle otoimmünitenin tek kanıtı olabilir. Otoimmünitenin ikna edici serolojik kanıtlarının yokluğunda keratokonjonktivit sicca ve kserostomi belirti ve bulguları olduğu durumlarda labiyal tükürük bezlerinin biyopsisi yapılır (27).

2.6.2.Sınıflandırma Kriterleri

SS için yaygın olarak kabul gören sınıflandırma kriteri 2002 yılında Amerikan-Avrupa Konsensüs Grubu (American-European Consensus Group- AECG) tarafından önerildi (55) 2012 yılında, Sjögren'in Uluslararası İşbirliğine Dayalı Klinik Anlaşma Kohortu (Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort-SICCAC) tarafından yeni sınıflandırma kriterleri önerildi ve Amerikan Romatoloji Koleji (American College of Rheumatology-ACR) tarafından kabul edildi (56). Bu kriterler, PSS'li hastaları yalnızca objektif testler temelinde sınıflandırmaya çalıştı.

2016 yılında, ACR ve EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology- Avrupa Romatoloji Birliği), her iki kuruluş tarafından da onaylanan yeni bir sınıflandırma kriteri önerdi (57) Bu sınıflandırma kriterleri, SS'yi düşündüren oküler veya oral kuruluk veya sistemik belirtileri olan hastalara uygulanmak üzere tasarlanmıştır (Tablo 1).

Tablo 1. 2016 ACR/EULAR Sjögren Sendromu Sınıflandırma Kriteri

Madde	**Puan**
Histopatolojik incelemede 4 mm^2'lik alanda fokus skoru ≥ 1 olan fokal lenfositik sialadenit bulguları	3 puan
Anti-Ro/SS-A antikorlarının varlığı	3 puan
Lissamin yeşili veya floresan boya ile yapılan oküler boyama skorunun ≥ 5 olması (veya van Bijsterveld skorlama sistemi tarafından Rose Bengal skoru ≥4)	1 puan
Schirmer testinin 5 dakikada <5 mm olması	1 puan
Uyarılmamış tükürük akışının dakikada <0,1 ml olması	1 puan
Dahil etme ve hariç tutma kriterleri dikkate alındıktan sonra toplam skor 4 veya daha fazlaysa hasta primer Sjögren Sendromu olarak sınıflandırılabilir. - **Dahil edilme kriterleri:** En az 3 ay boyunca olan göz ve/veya ağız kuruluğu - **Hariç tutma kriterleri:** Baş/boyun bölgesine radyaterapi öyküsü, HIV/AIDS, sarkoidoz, hepatit C virüsü ile aktif enfeksiyon, amiloidoz, graft-versus-host hastalığı, IgG4-ilişkili hastalık varlığı	

2.6.3. Ağız ve Göz Kuruluğu

Ağız ve göz kuruluğu şikayetleri olan hastalar SS olabileceği şühesi ile değerlendirilmelidir. Birçok hasta, önemli olmadığını düşündükleri için bu şikayetlerini dile getirmeyebilir. Bu yüzden, eğer hasta anamnez alırken bunlardan bahsetmezse, hekimin bu semptomları sorgulaması önemlidir. Ağız ve göz kuruluğu semptomları olan hastalarda bir sonraki adım, semptomları objektif testlerle doğrulamaktır. Gözyaşı akışını değerlendirmek için kolay bir yöntem olan Schirmer testi kullanılır. Schirmer testinin 5 dakikada ≤5 mm ölçülmesi düşük gözyaşı üretimini gösterir. Göz yüzeyine lisamin yeşili veya floresan boya damlatılması, konjonktival ve kornea yüzeyinin bütünlüğünü gösterir. Lissamin yeşili ve floresan boyası, 2016 PSS ACR/EULAR sınıflandırma kılavuzunda oküler boyama skorunun kritik bileşenleridir (58)

Ağız kuruluğunun objektif olarak değerlendirilmesi için çeşitli yöntemler kullanılabilir. Ağız kuruluğu olan tüm hastaların muayenesinde kuru mukoza belirtileri (dil altı tükürük havuzunun olmaması, kalın ve yapışkan tükürük) görülmeyebilir. Sialometri, tek tek tükürük bezlerinden veya bir bütün olarak ağızdan

tükürük akışını ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Uyarılmamış tükürük akış hızının ≤ 1,5 mL/15 dakika olması en son sınıflandırma kriterlerine göre kserostomi tanımını karşılar (58)

Ağız kuruluğunu değerlendirmek için başka bir teknik olan siyalografi, majör tükürük bezlerinde radyografik kanal tıkanıklığını değerlendirir. Siyalografi, kanal rüptürü, ağrı ve enfeksiyon gibi komplikasyonları olan invaziv bir prosedür olduğu için klinik uygulamada rutin olarak kullanılmamaktadır. Sintigrafi, tükürük bezi fonksiyonunu ölçmek için kullanılan bir radyonüklid tekniğidir. PSS tanısı için tükürük bezi sintigrafisinin tanısal duyarlılığının %75, özgüllüğünün %78 olduğu bildirilmiştir. Tükürük sintigrafisi rutinde yaygın olarak kullanılmamaktadır (59).

2.6.4. Tükürük Bezi Biyopsisi

Labial tükürük bezi biyopsisi, uzun süredir PSS'nin teşhisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, klinik pratikte genellikle kapsamlı bir klinik ve laboratuvar değerlendirmesinden sonra tanının belirsiz kaldığı hastalar için uygulanmaktadır. Histopatolojik inceleme, 4 mm^2 doku alanı başına fokus skorunun 1 veya daha fazla olduğu fokal lenfositik sialadenit gösteriyorsa biyopsi pozitif kabul edilir (60)

2.6.5. Laboratuvar

PSS'li hastaların çoğunda ANA testi pozitiftir. İspanya'da yapılan büyük bir çalışmada, PSS'li hastaların %85'inde ANA testi pozitif rapor edildi. Bu çalışmada, PSS'li hastaların yaklaşık yarısında anti-Ro/SS-A ve üçte birinde anti-La/SS-B antikorlarının pozitif olduğu bildirildi. Hastaların yaklaşık olarak yarısı da RF için pozitif teste sahipti. PSS'li hastaların yaklaşık %5 ila %10'unda serum C3 ve C4 seviyelerinde düşüklük vardır (61).

2.6.6. Ayırıcı Tanı

PSS'nin ayırıcı tanısı, göz kuruluğu ve ağız kuruluğu, tükürük bezi büyümesi ve benzeri ekstraglandüler belirtilere de neden olan koşulların çeşitliliği nedeniyle

geniştir. Bir oftalmolog tarafından keratokonjonktivit sicca teşhisi konan hastaların çoğunda PSS olmadığını anlamak önemlidir. Bu vakaların çoğunda keratokonjonktivit siccanın etyolojisi genellikle belirsizdir ve muhtemelen yaşlanma, hormonal değişiklikler veya diğer dejeneratif süreçlerle ilişkilidir (61)

Sarkoidoz, kronik hepatit C enfeksiyonu, HIV, kronik graft versus host hastalığı, amiloidoz, hemakromatozis, diyabetes mellitus, baş-boyun bölgesine radyoterapi, IgG4-ilişkili hastalık, alkolizm, lenfomalar, ilaçlar (antihistaminikler, trisiklik antidepresanlar, klonidin, amiodaron, diüretikler, östrojen replasman tedavisi) ağız ve göz kuruluğu ve tükürük bezi büyümesi yapmaları nedeniyle ayırı tanıda düşünülmesi gereken durumlardır (61)

2.7. TEDAVİ

PSS tedavisi öncelikle göz ve ağız kuruluğunun belirti ve bulgularını azaltmayı ve sistemik belirtileri kontrol etmeyi amaçlar. Sicca şikayetleri antikolinerjik yan etkisi olan ilaçların kesilmesiyle azaltılabilir. Lakrimal ve tükürük bezi disfonksiyonunda hem topikal hem de sistemik tedaviden yararlanılır. Hastalara yeterli hidrasyonun sağlanmalıdır. Kuru göz tedavisinde hastanın merkezi ısıtma, klima ve rüzgârlı ortamlardan kaçınması önemlidir. Topikal tedavi olarak yapay gözyaşı ilk önerilen yaklaşımdır. Oküler inflamasyonun baskılanmasında, kısa süreli topikal steroidler, uzun süreli topikal siklosporin (%0,05), lifitegrast kullanımı ve omega-3 esansiyel yağ asitleri yarar sağlanabilir. Ancak birçok hasta gözlerde yanmaya neden olduğu için oftalmik siklosporini tolere etmekte güçlük çeker. Yapay gözyaşı kullanımına rağmen devam eden kuru göz semptomları olan hastalarda nazolakrimal drenaj kanallarının geçici veya kalıcı blokajı ile gözyaşı korunabilir (62).

Ağız kuruluğu tedavisinde azalan tükürüğün yerine konması veya tükürük akışının uyarılmasına yönelik yaklaşımlar uygulanır. Çeşitli yapay tükürük preparatları mevcuttur. Ancak kısa etki süreleri nedeniyle sınırlı bir rahatlama sağlarlar. Pilokarpin ve sevimelin tükürük ve gözyaşı akışını uyaran oral kullanılan sekretagog ilaçlardır (63). Sevimelin de M3R'yi uyarır ve klinik çalışmalarda benzer şekilde kuru göz ve ağız bulgularında iyileşme sağlar (64).

Organ hasarına neden olan ekstraglandüler tutulumların tedavisinde kortikosteroidler ve diğer immünsüpresif ilaçlar kullanılır. NSIP veya LIP gibi akciğer parankim tutulumlarının tedavisinde genellikle yüksek doz kortikosteroidlerin yanında azatioprin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid ve rituksimab gibi immünsüpresif/immünomodülatör ajanlar kullanılır. NSIP veya LIP tedavisi için bu ajanların kullanımını destekleyecek neredeyse hiçbir kontrollü veri bulunmamaktadır. Bu yaklaşım diğer bağ dokusu hastalıklarından elde edilen klinik deneyimlere dayanmaktadır. Bronşiolit tipik olarak tek başına yüksek doz kortikosteroidlere iyi yanıt verir, ancak nükslerin tedavisi için yakın takip zorunludur (27).

Duyusal periferik nöropati için tek tedavi konservatif önlemler olabilir. Nöropatik semptomları kontrol etmek için gabapentin, pregabalin ve analjezik ilaçlar kullanılabilir. Yüksek doz kortikosteroidler periferik nöropati semptomlarında iyileşme sağlayabilir, ancak bu yaklaşımın kortikosteroid kullanımının risklerini haklı çıkaracak herhangi bir uzun vadeli fayda sağlayıp sağlamadığı belirsizdir. Motor nöropatiye bağlı klinik bulguları olanlarda kortikosteroidler ve immünsüpresif/immünomodülatör ajanlarla daha agresif tedavi gerekir. Şiddetli motor tutulumu olan hastalarda intravenöz immünoglobulin tedavisi uygulanabilir (27).

Biyolojik tedavilerden TNF-α inhibitörleri eklem tutulumlarının tedavisinde diğer konvansiyonel tedavilere yanıtsız olan hastalarda kullanılabilir (65,66). Rituximab, sistemik organ tutulumlarında özellikle akciğer ve varküler tutulumlarda kullanılabilir (67)

PSS'li hastalarda genel popülasyona kıyasla genel mortalite artmaz, ancak ciddi hastalığı olan hasta alt grupları kötü sonuçlara tabidir. Özellikle ekstraglandüler tutulumu, vasküliti, hipokomplementemisi ve kriyoglobulinemisi olan hastalarda mortalite riski yüksektir (27).

2.7.1. Sjögren Sendromu Tedavisinde Hidroksiklorokin

PSS'nin tedavisinde kullanılan etkinliği kanıtlanmış bir hastalığı modifiye edici anti-romatizmal ilaç bulunmamaktadır. HCQ özellikle eklem ve cilt bulgularının tedavisinde yaygın kullanılan ilaçlardan biridir. Klinik deneyimler, yorgunluk, miyalji ve artralji/artrit semptomlarının HCQ ile tedaviye olumlu yanıt verdiğini

göstermektedir. HCQ'nun SS tedavisinde kullanımı SLE ve RA tedavi deneyiminden elde edilen verilerden oluşan dolaylı kanıtlara dayanmaktadır (68–70). SLE, antifosfolipid antikor sendromu, RA ve sistemik skleroz gibi otoimmün hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılan HCQ'nun anti-inflamatuvar, antikoagülan, antihiperlipidemik, immünsupresif ve immünomodülatör birçok olumlu etkisi bildirilmektedir (5–7).

Hidroksiklorokinin terapötik etkilerini ve yan etkilerini açıklamak için, çoğu in vitro çalışmalara dayanan çeşitli etki mekanizmaları öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar ile in vivo gözlemlenen klinik etkinlik ve güvenlik arasındaki bağlantı henüz tam olarak tanımlanmamıştır. HCQ plazmasitoid dendritik hücreler, B hücreleri, diğer antijen sunan hücreler ve T hücreleri üzerinden etkilerini göstermektedir. HCQ'nun lizozomal aktivite, otofaji ve sinyal yolları üzerinde doğrudan moleküler etkileri vardır. HCQ, zayıf bir bazdır ve asidik özellikli inflamasyonlu dokular ve lizozomlarda birikir. Lizozomlarda pH'yi artırarak lizozomal enzimlerin aktivitesini önler ve MHC sınıf II aracılı otoantijen sunumunu engeller. Moleküler seviyede, HCQ lizozomal aktiviteyi ve otofajiyi engelleyerek hücre membranı stabilitesini bozar ve sinyal yollarını ve transkripsiyonel aktiviteyi değiştirir. Hücresel düzeyde HCQ doğrudan ve dolaylı mekanizmalarla, Toll benzeri reseptör sinyallizasyonunu ve sitokin üretimini azaltır ve T hücrelerinde CD154 ekspresyonunu azaltarak immün aktivasyonu inhibe eder (71).

İki randomize kontrollü çalışma, HCQ'nun kuruluk, yorgunluk, miyalji ve artralji/artrit bulgularını iyileştirmede plaseboya kıyasla anlamlı bir fark oluşturmadığını öne sürmektedir (72,73). Fransa'da yürütülen çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma, HCQ tedavisinin, kuruluk, ağrı veya yorgunluğu azaltmada plasebodan daha iyi olmadığını gösterdi. Bu çalışmada artraljili hastaların post-hoc analizi, HCQ'nun eklem ağrısını azaltmada faydalı olmadığını, ancak sinovitli hasta sayısının yetersiz olduğunu bu nedenle güvenilir bir sonuç çıkarmanın zor olduğunu savunmuştur (72). Sjögren Sendromu Vakfı Klinik Uygulama Kılavuzları HCQ'ni PSS ile ilişkili inflamatuvar kas-iskelet bulguları için birinci basamak tedavi olarak önermektedir (74). Artralji ve artrit dışında cilt tutulumu olan hastalarda da özellikle diffüz anüler eritem varlığında, HCQ birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (75).

HCQ'nun yaygın kullanımı sonrasında bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı ve baş dönmesi görülebilir. Bunların yanında cilt döküntüleri, retinopati, nöropati, miyopati ve kardiyak yan etkilere de neden olabilir. HCQ kullanımına bağlı kardiyak toksisite nadirdir, ancak dal bloğu, atriyoventriküler blok, QT uzaması, torsades de pointes (TDP) ve ani kardiyak ölümü içeren iletim anormallikleri bildirilmiştir. HCQ'ne bağlı en önemli sorun retinal toksisite gelişme riskidir. Retinal toksisite körlüğe neden olabilir. HCQ alan hastalarda, retinal toksisite riskini en aza indirmek için dozun gerçek vücut ağırlığına göre 5-7 mg/kg/gün aralığında olmasına özen gösterilmelidir. Bu nedenle hastaların düzenli göz muayenelerini yaptırmalarını önemlidir. Olası retina komplikasyonlarını izlemek için ilk beş yıldan sonra yıllık oftalmolojik muayeneler önerilir. HCQ nadiren lökopeni, trombositopeni ve anemiye neden olabilir (Tablo 2) (10–13,76–80).

Tablo 2. Hidroksiklorokinin yan etkileri

Kardiyovasküler	Kardiyomiyopati, pulmoner hipertansiyon, iletim anomalileri (atriyovetriküler blok, hasta sinüs sendromu, ventriküler aritmiler, Torsades de Pointes), dal bloğu), QT uzaması, senkop, ani ölüm
Nöromüsküler	Miyopati, nöropati
Nöropsikiyatrik	Halisünasyon, psikoz, ajitasyon, ataksi, baş dönmesi, başağrısı
Retinopati	Bulanık görme, görme keskinliğinde azalma, keratopati, makülopati, retina pigment değişikliği
Hematolojik	Anemi, lökopeni, trombositopeni, aplastik anemi
Dermatolojik	Eksfolyatif dermatit, kaşıntı, ürtiker, hiperpigmentasyon
Gastrointestinal	Karın ağrısı, iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMA TASARIMI

Bu gözlemsel, kesitsel, olgu-kontrol çalışması Haziran 2021-Aralık 2022 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı ve İç Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerine başvuran katılımcılar ile gerçekleştirilmiştir.

3.2. KATILIMCI SEÇİMİ

Bu araştırmaya Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı ve İç Hastalıkları Bilim Dalı polikliniklerinde PSS tanısı ile takip edilmekte olan hastalar ve sağlıklı gönüllüler davet edildi. Dahil edilme kriterlerini karşılayanlar çalışmaya alındı.

3.2.1. Dahil Olma Kriterleri

1. 2016 ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre PSS tanısı almış olmak (81)
2. HCQ tedavisi öncesi başlangıç EKG'si ve takipte en az 2 hafta sonra çekilmiş bir EKG'si olmak (Yakın zamanda HCQ başlananlar için)
3. Son vizitte EKG'si olmak
4. Kadın olmak
5. 18 yaş ve üstü olmak
6. Veri toplama formundaki soruları anlamaya ve net cevaplar vermeye yetecek düzeyde Türkçe biliyor olmak
7. Hastanın (veya yasal temsilcisinin) çalışmanın uygunluğu hakkında bilgilendirildiğine dair imzalı ve tarihli bilgilendirilmiş olur belgesi vermiş olmak

3.2.2. Dahil Olmama Kriterleri

1. Sekonder SS hastaları
2. QT uzamasına neden olan ilaç kullanıyor olmak (82)

3. QT aralığını etkileyen elektrolit bozukluğu olmak (hipokalemi, hipomagnezemi, hipokalsemi)
4. Bilinen bir ritim bozukluğu tanısı olmak
5. Veri toplama formundaki soruları anlama ve net cevaplar vermeye engel olacak düzeyde bilişsel bozukluğu olmak
6. Hamile veya hamilelik şüphesi olmak veya laktasyon döneminde olmak

Kontrol grubuna cinsiyet uyumlu, 18 yaş ve üstü sağlıklı gönüllüler davet edildi. Tüm kontrol grubu gönüllüleri inflamatuvar romatizmal hastalıklar ve sistemik hastalıklar yönünden sorgulandı. Bilinen hastalığı olanlar, hamile veya hamilelik şüphesi olanlar veya laktasyon döneminde olanlar çalışmaya alınmadı.

Katılımcılar yakın zamanda HCQ başlanmış olan (Grup 1), HCQ kullanmakta olan (Grup 2) ve sağlıklı gönüllüler (Grup 3) olarak 3 gruba ayrıldı.

3.3.ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

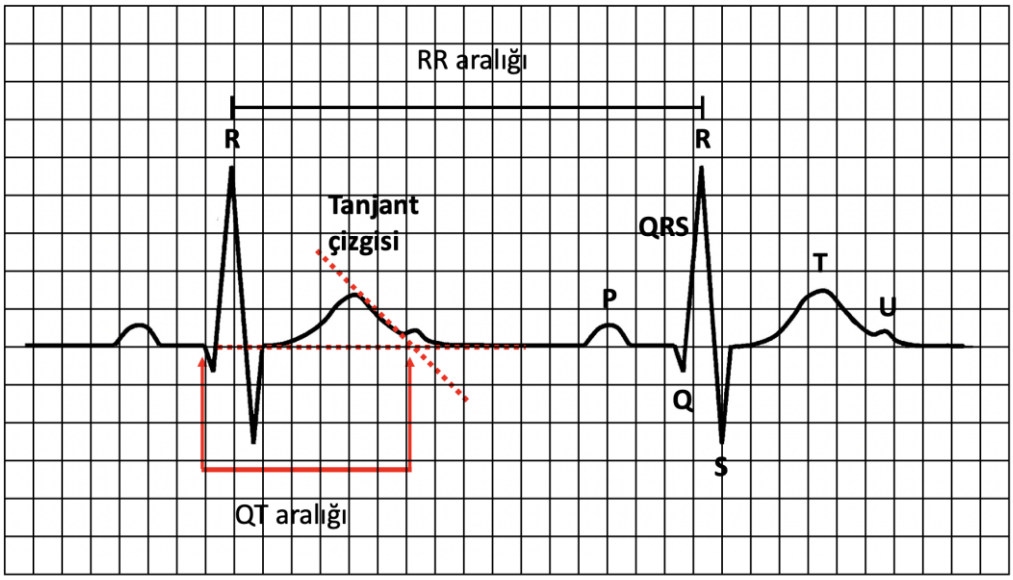
Çalışma grubu (Grup 1 ve Grup 2) katılımcıları ardışık olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubu ve sağlıklı kontrol grubu (Grup 3) katılımcılarının demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları yüzyüze görüşme ile ve dosya kayıtlarından elde edildi.

Tüm katılımcıların; yaşı, medeni durumu, eğitim durumu, sigara ve alkol içme durumlarını içeren demografik özellikleri sorgulandı ve kaydedildi.

Grup 1 ve Grup 2 katılımcılarının kullanmakta oldukları HCQ dozları, hastalıkları ile ilgili klinik tutulumları, kronik hastalıkları, kullandıkları ilaçlar ve son kontroldeki ANA, RF, anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, C3, C4, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimantasyon hızı (ESH), lökosit sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin değeri, serum kalsiyum-potasyum-magnezyum-sodyum değerleri belirlendi ve kaydedildi. Grup 1 ve Grup 2 katılımcılarının hastalık aktiviteleri Avrupa Romatoloji Birliği Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (ESSDAI) ile değerlendirildi (83). Grup 1 katılımcıların HCQ tedavisi başlanmadan önce ve tedavi başladıktan en az 2 hafta sonra, Grup 2 ve Grup 3 katılımcıların ise son vizit esnasında çekilen EKG'leri kayıt altına alındı.

3.3.1. EKG Değerlendirmesi

EKG'ler 25 mm/sn standart kâğıt hızında ve 10 mm/mV standart kalibrasyonda, istirahat halinde 12 derivasyonlu olarak kaydedildi. EKG'de kalp hızı, RR aralığı, QT aralığı, QTc aralığı hesaplandı. QT aralığı D2 derivasyonundaki QRS kompleksinin başlangıcı ile T dalgasının sonu arasında geçen süre olarak hesaplandı. D2 derivasyonunda net olarak ölçüm yapılamadığında ölçüm yapılabilen başka bir derivasyon kullanıldı. T dalgasının sonu "teğet (tanjant) tekniği" ile belirlendi (84) ve QT aralığı elle ölçüldü. QTc Bazett formülü ile hesaplandı [QTc = QT/(RR) ½] (85). QTc aralığının ≥460 ms olma durumu uzun QTc, ≥ 500 ms olma durumu ise ciddi QTc uzaması olarak kabul edildi (86).



Şekil 1. QT aralığı ölçümü

Grup 1 katılımcılarının HCQ tedavisi başlanmadan önceki QTc değeri ile HCQ başlandıktan en az 2 hafta sonraki QTc değeri karşılaştırıldı. Bunun yanında Grup 1 katılımcılarının HCQ başlandıktan en az 2 hafta sonraki QTc değerleri ile Grup 2 ve Grup 3 katılımcıların QTc değerleri karşılaştırıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının QTc değerleri uzun QTc ve ciddi QTc uzaması olma durumu açısından karşılaştırıldı.

3.3.2. Sonlanım Noktaları

Çalışmada birincil sonlanım ölçütleri olarak yakın zamanda HCQ başlanan grupta (Grup 1) HCQ'nun QTc'de uzama yapıp yapmama durumu ve HCQ kullanan çalışma grupları (Grup 1 ve Grup 2) ile sağlıklı gönüllüler arasındaki QTc uzunluğunda fark olup olmama durumu alındı.

Çalışmada ikincil sonlanım ölçütleri olarak uzun QTc (≥460 ms) ve ciddi QTc uzaması (≥ 500 ms) açısından HCQ kullananlar ile sağlıklı gönüllüler arasındaki fark olup olmama durumu alındı.

3.3.3. Örneklem Büyüklüğü

Çalışmanın örneklem hesabı için G power 3.0.10 örneklem programı kullanılmıştır. α=0.05, power=0.80, grupların oranı 1:1:1 kabul edilerek %95 güven aralığında hesaplanan örneklem sayısı grup başına 37 olmak üzere en az 111 kişi olarak hesaplanmıştır. G power 3.0.10 programı örneklem hesabı Tablo 2'de sunulmuştur.

Tablo 3. Örneklem Büyüklüğü Hesabı

F test- ANOVA: Sabit etkiler, özel, ana etkiler ve etkileşimler			
Analiz:	A priori: Compute required sample size		
Girdi:	Effect size f	=	0.3
	α err prob	=	0.05
	Power (1-β err prob)	=	0.80
	Numerator df	=	2
	Number of groups	=	3
Çıktı:	Noncentrality parameter λ	=	9.990000
	Critical F	=	3.080387
	Denominator df	=	108
	Total sample size	=	111

3.4. ETİK PROSEDÜRLER

Araştırma için 03.06.2021 tarih 2021/174 kayıt numaralı ve 46418926 sayılı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun onayı alındı. TUEK onayı 18.02.2021 tarihinde Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi TUEK'undan alındı (KARAR NO: 2). Etik kurul ve TUEK onayının alınması sonrası hasta kabulüne başlandı. Çalışmaya katılmayı kabul eden her bir katılımcıdan imzalı bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

3.5. İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

İstatistiksel analizler SPSS for Windows, versiyon 24.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA, 2016) yazılımı kullanılarak yapıldı. Sürekli verilerin normal dağılımla uyumluluğu Kolmogorov-Smirnov testi kullanılarak incelendi. Sürekli parametreler ortalama±standart sapma, medyan, çeyreklikler arası açıklık değerleri, minimum-maksimum değerleri ile kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım göstermeyen 2 gruplu verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, üç grup için Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin analizinde iki bağımsız gruplu veriler için T testi ve ikiden fazla gruplu veri için ANOVA testi kullanıldı. Anlamlı verilerin sonuca etkisi incelenirken tüm analizler için 0,05'ten küçük bir p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 138 katılımcı dahil edildi. 2 hastanın EKG'leri okunamadığı için çalışmadan çıkarıldı. Kalan 136 katılımcı ile analiz yapıldı.

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLER

Katılımcıların demografik ve klinik özellikleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Katılımcıların 44'ü (%32,4) Grup 1, 48'i (%35,3) Grup 2 ve 44'ü (%32,4) Grup 3 idi. Yaş ortalamaları Grup 1'de 54±11 yıl, Grup 2'de 54±10 yıl ve Grup 3'te 44±12 yıldı. Katılımcıların medeni durumları incelendiğinde 109'u (%80,2) evli ve 27'si(19,9) bekârdı (Tablo 4).

Eğitim durumları incelendiğinde Grup 1 katılımcıların 4'ü (%9,1) okuryazar değilken 15'i (%34,1) ilkokul mezunu olup 3'ü (%6,8) ortaokul mezunu, 11'i (%25) lise mezunu ve 11'i (%25) üniversite mezunuydu. Grup 2 katılımcıların 3'ü (%6,2) okuryazar değilken 26'sı (%54,2) ilkokul mezunu olup 2'si (%4,2) ortaokul mezunu, 13'ü (%27,1) lise mezunu ve 4'ü (%8,3) üniversite mezunuydu. Grup 3 katılımcıların 5'i (%11,4) ilkokul mezunu olup 2'si (%4,6) ortaokul mezunu, 21'i (%47,7) lise mezunu ve 16'sı (%36,4) üniversite mezunuydu. Grup 1 katılımcıların 8'i (%18,2) halen sigara kullandığını, 6'sı (%13,6) sigarayı bıraktığını, 30'u (%68,2) hiç sigara kullanmadığını, Grup 2 katılımcıların 9'u (%18,8) halen sigara kullandığını, 3'ü (%6,3) sigarayı bıraktığını, 36'sı (%75) hiç sigara kullanmadığını, Grup 3 katılımcıların 6'sı (%13,6) halen sigara kullandığını, 1'i (%2,3) sigarayı bıraktığını, 37'si (%84,1) hiç sigara kullanmadığını ifade etmiştir. Katılımcıların tamamı hiç alkol kullanmadığını beyan etmiştir (Tablo 4).

Ortanca hastalık sürelerinin Grup 1'de 42 (6-186) ay, Grup 2'de 54 (18-378) ay, ortanca tanı sürelerinin Grup 1'de 14 (2-186) ay, Grup 2'de 42(7-318) ay olduğu görüldü. EKG çekildiği esnada ortanca HCQ kullanım süreleri Grup 1'de 15 (14-40) gün, Grup 2'de ise 29 (3-303) aydı. Grup 1'in ortalama HCQ kullanım dozu 5,7±0,8 mg/kg/gün (386,4±34,7 mg/gün), Grup 2'nin HCQ kullanım dozu ise 5,7±0,7 mg/kg/gün (393,8±24,5 mg/gün) idi (Tablo 4).

Grup 1 katılımcıların 29'unda (%65,9), Grup 2 katılımcıların ise 33'ünde (%68,8) eşlik eden bir hastalık vardı. Grup 1 katılımcılarda en sık görülen hastalıklar HT (%31,8), DM (%15,9) ve hipotiroidi (%6,8), Grup 2'de en sık görülen hastalıklar ise HT (%27,7), hipotiroidi (%21,3) ve DM (%8,5) idi (Tablo 4).

Tablo 4. Demografik ve klinik özellikler

	Yakın zamanda HCQ başlanan (n=44)	HCQ kullanmakta olan (n=48)	Sağlıklı Kontrol (n=44)	P değeri
Medeni Durum, n (%)				
Evli	35 (79,6)	45 (93,8)	29 (65,9)	**0.040**
Bekar	9 (20,5)	3 (6,3)	15 (34,9)	
Eğitim Durumu, n (%)				
Okuryazar değil	4 (9,1)	3 (6,2)	0 (0)	**<0,001**
İlkokul	15 (34,1)	26 (54,2)	5 (11,4)	
Ortaokul	3 (6,8)	2 (4,2)	2 (4,6)	
Lise	11 (25)	13 (27,1)	21 (47,7)	
Üniversite	11 (25)	4 (8,3)	16 (36,4)	
Sigara Kullanımı, n (%)				
Halen içiyor	8 (18,2)	9 (18,8)	6 (13,6)	0,278
Eskiden içiyormuş	6 (13,6)	3 (6,3)	1 (2,3)	
Hiç kullanmamış	30 (68,2)	36 (75)	37 (84,1)	
Alkol Kullanımı, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Yaş, Ort.±SS	54±11	54±10	44±12	**<0,001**
Hastalık Süresi (Ay), Ortanca (Min.-maks.)	42 (6-186)	54 (18-378)	-	0,050**
Tanı Süresi (Ay), Ortanca (Min.-maks.)	14 (2-186)	42 (7-318)	-	**<0,001****
HCQ Kullanım Süresi (Ay), Ortanca (Min.-maks.)	15 (14-40) *	29 (3-303)	-	-
HCQ kullanım dozu (mg/kg/gün), Ort.±SS	5,7±0,8	5,7±0,7	-	0,279**
HCQ kullanım dozu (mg/gün), Ort.±SS	386,4±34,7	393,8±24,5	-	0,246**
ESSDAI skoru, Ortanca (Min.-maks.)	1,0 (0,0-20,0)	2,0 (0,0-17,0)	-	0.910**
Ek Hastalık varlığı, n (%)	29 (65,9)	33 (68,8)	44(0)	0,773**

HCQ: Hidroksiklorokin, **Ort.±SS:** Ortalama±standart sapma, **Min.-mak.:** Minimum-Maksimum

***Yakın zamanda HCQ başlanan grubun HCQ kullanım süresi "gün" olarak hesaplanmıştır. Bu değişken için gruplar arasında istatistiksel karşılaştırma yapılmamıştır. **Grup 1 ve 2 karşılaştırılmıştır.

Tablo 4: Demografik ve klinik özellikler (Tablo 4'ün devamı)

	Yakın zamanda HCQ başlanan (n=44)	HCQ kullanmakta olan (n=48)	Sağlıklı Kontrol (n=44)	P değeri
Hipertansiyon, n (%)	14 (31,8)	13 (27,7)	-	0,662**
Diyabetes mellitus, n (%)	7 (15,9)	4 (8,5)	-	0,282**
Hipotiroidi, n (%)	3 (6,8)	10 (21,3)	-	0,054**
Anksiyete bozukluğu, n (%)	1 (2,3)	4 (8,5)	-	0,336**
Astım, n (%)	3 (6,8)	4 (8,5)	-	0,772**
Hiperlipidemi, n (%)	5 (11,4)	1 (2,1)	-	0,086**

HCQ: Hidroksiklorokin, **Ort.±SS:** Ortalama±standart sapma, **Min.-mak.:** Minimum-Maksimum

**Grup 1 ve 2 karşılaştırılmıştır.

4.2. KLİNİK SEMPTOMLAR VE BULGULAR

Katılımcıların klinik bulguları Tablo 5'te gösterilmiştir. PSS hasta gruplarında en sık görülen semptom ve bulgular halsizlik (%64,1), yorgunluk (%63), ağrı (%81,5), cilt kuruluğu (%53,3), ağız kuruluğu (%55,4), göz kruluğu (%71,7), artralji (%80,4) ve miyalji (%48,9) idi.

Katılımcıların sistolik kan basıncı ortalamaları Grup 1'de 125,7±18,5 mmHg, Grup 2'de 122,9±19,4 mmHg ve Grup 3'te 116,4±15,6 mmHg idi. Ortanca diyastolik kan basıncı Grup 1'de 70 (54-94) mmHg, Grup 2'de 74,5(50-96) mmHg ve Grup 3'te 67 (55-90) mmHg idi. HCQ kullanan katılımcıların (Grup 1 ve Grup 2) ortalama sistolik ve diastolik ban basıncı değerleri sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (Sırasıyla p=0,047 ve p=0,015). Vücut kitle indeksi ortalamaları ise Grup 1'de 27,3±5,4 kg/m², Grup 2'de 26,6±3,5 kg/m², Grup 3'te 25,4±4,1 kg/m² idi. HCQ kullanan katılımcıların (Grup 1 ve Grup 2) ortalama vücut kitle değerleri sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p=0,125) (Tablo 5).

Tablo 5. Klinik semptomlar ve bulgular

	Toplam (n=92)	Yakın zamanda HCQ başlanan (Grup 1, n=44)	HCQ kullanmakta olan (Grup 2, n=48)
Halsizlik, n (%)	59 (64,1)	24 (54,6)	35 (72,9)
Yorgunluk, n (%)	58 (63,0)	23 (52,3)	35 (72,9)
Ağrı, n (%)	75 (81,5)	32 (72,7)	43 (89,6)
Kilo kaybı, n (%)	10 (10,9)	6 (13,6)	4 (8,3)
Göz kuruluğu, n (%)	66 (71,7)	24 (54,6)	42 (87,5)
Ağız kuruluğu, n (%)	51 (55,4)	23 (52,3)	28 (58,3)
Diş eti enfeksiyonu, n (%)	11 (12)	7 (15,9)	4 (8,3)
Yutma zorluğu, n (%)	22 (23,9)	8 (18,2)	14 (29,2)
Bulantı, n (%)	13 (14,1)	7 (15,9)	6 (12,5)
Epigastrik ağrı, n (%)	30 (32,6)	8 (18,2)	22 (45,8)
Cilt kuruluğu, n (%)	49 (53,3)	20 (45,5)	29 (60,4)
Artralji, n (%)	74 (80,4)	33 (75,0)	41 (85,4)
Miyalji, n (%)	45 (48,9)	22 (50,0)	23 (47,9)
Kuru öksürük, n (%)	15 (16,3)	6 (13,6)	9 (18,8)
Nefes darlığı, n (%)	16 (17,4)	5 (11,4)	11 (22,9)
İşitme kaybı, n (%)	8 (8,7)	5 (11,4)	3 (6,3)
Raynaud fenomeni, n (%)	4 (4,4)	2 (4,6)	2 (4,2)
Oral aft, n (%)	27 (29,4)	11 (25,0)	16 (33,3)
Fotosensitivite, n (%)	28 (30,4)	9 (20,5)	19 (39,6)
Diş çürüğü, n (%)	48 (52,2)	22 (50,0)	26 (54,2)
Dilde kuruluk, çatlak, n (%)	20 (21,7)	10 (22,7)	10 (20,8)
Parotis şişliği, n (%)	3 (3,3)	0 (0,0)	3 (6,3)
Guatr, n (%)	16 (17,4)	6 (13,6)	10 (20,8)
Artrit, n (%)	12 (13,0)	4 (9,1)	8 (16,7)
Kas güçsüzlüğü, n (%)	7 (7,6)	3 (6,8)	4 (8,3)
Nöropati, n (%)	18 (19,6)	11 (25,0)	7 (14,6)
Hipoestezi, n (%)	5 (5,4)	3 (6,8)	2 (4,2)

HCQ: Hidroksiklorokin

Tablo 5. Klinik bulgular (Tablo 5'in devamı)

	Toplam (n=92)	Yakın zamanda HCQ başlanan (Grup 1, n=44)	HCQ kullanmakta olan (Grup 2, n=48)
Parestezi, n (%)	1 (1,1)	1 (2,3)	0 (0,0)
Peteşi, n (%)	4 (4,4)	2 (4,6)	2 (4,2)
Purpura, n (%)	14 (15,2)	5 (11,4)	9 (18,8)
Ekimoz, n (%)	13(14,1)	3 (6,8)	10 (20,8)
Ürtiker, n (%)	3 (3,3)	1 (2,3)	2 (4,2)
Cilt ülseri, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

HCQ: Hidroksiklorokin.

4.3. LABORATUVAR BULGULARI

PSS katılımcılarının laboratuvar bulguları Tablo 6'da sunulmuştur. ANA, RF, anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB antikorlarının en az biri Grup 1 katılımcıların 40'ında (%90,9) Grup 2 katılımcıların ise 39'unda (%81,3) pozitif olduğu görüldü. Grup 1 katılımcılarda ANA 39 (%88,6), RF 33 (%75), anti-Ro/SSA 9 (%20,5) ve anti-La/SSB 4(%9,1) kişide pozitif saptandı. Grup 2 katılımcılarda ANA 39 (%81,3), RF 38 (79,2), anti-Ro/SSA 16 (%33,3) ve anti-La/SSB 4 (%8,3) kişide pozitif idi (Tablo 6).

Tablo 6. Laboratuvar bulguları

	Yakın zamanda HCQ başlanan (n=44)	HCQ kullanmakta olan (n=48)
Antikor Pozitifliği, n (%) *	40 (90,9)	39 (81,3)
ANA pozitif, n (%)	39 (88,6)	39 (81,3)
Anti-Ro/SSA pozitif, n (%)	9 (20,5)	16 (33,3)
Anti-La/SSB pozitif, n (%)	4 (9,1)	4 (8,3)
RF, pozitif, n (%)	33 (75,0)	38 (79,2)
C3 (90-180 mg/dl), Ortanca (Min.-maks.)	127,5 (89,0-188,0)	130,0 (88,0-173,0)
C4 (10-40 mg/dl), Ortanca (Min.-maks.)	34 (12,3-63)	29 (10,0-68,0)
CRP (0-5 mg/L), Ortanca (Min.-maks.)	4,0 (0,14-18)	3,5 (0,1-14,0)
ESH (0-30 mm/sa), Ortanca (Min.-maks.)	33 (4,7-86)	24,5 (5,0-78,0)

HCQ: Hidroksiklorokin, **ANA:** Anti-nükleer antikor, **Anti-Ro/SSA:** Sjögren sendrom antijen A antikoru, **Anti-La/SSB:** Sjögren sendrom antijen B antikoru, **RF:** Romatoid faktör, **C3:** Kompleman 3, **C4:** Kompleman 4, **CRP:** C-reaktif protein, **ESH:** Erisrosit sedimantasyon hızı. **Min.-maks.:** Minimum-Maksimum

*ANA**,** RF, **a**nti-Ro/SSA veya anti-La/SSB'den en az birinin pozitif olması.

Tablo 6. Laboratuvar bulguları (Tablo 6'nın Devamı)

	Yakın zamanda HCQ başlanan (n=44)	HCQ kullanmakta olan (n=48)	Sağlıklı Gönüllü (n=44)	P değeri
Lökosit (4,49-10,9 k/mm^3)	7,3 (3,4-16,0)	5,8 (3,2-10,6)	7,0 (4,9-12,0)	0,375
Hemoglobin (11,9-14,6 g/dl)	12,0 (8,10-14,6)	13,2 (8,0-15,8)	13,1 (8,8-15,4)	0,065
Trombosit (170-388 k/mm^3)	252,3 (134-440)	251,5 (176-413)	261,5 (184-506)	0,528
Serum Sodyum (136-146 mmol/L)	140,0 (136,0-149)	142,0 (137,-145,0)	141,0 (137,0-146,0)	0,178
Serum Potasyum (3,5-5,1 mmol/L)	4,0 (3,6-5,1)	4,2 (3,5-4,8)	4,3 (3,6-5,1)	0,084
Serum Kalsiyum (7,6-10,4 mg/dL)	9,0 (7,8-10,2)	9,7 (8,1-10,6)	9,4 (8,5-10,3)	0,123
Serum Magnezyum (1,9-2,5 mg/dL)	2,0 (1,9-2,4)	2,0 (1,9-2,3)	2,0 (1,9-2,3)	0,771

HCQ: Hidroksiklorokin.

Veriler ortanca (minimum-maksimum) olarak sunulmuştur.

4.4. KULLANILAN İLAÇLAR

PSS hastalarının eşlik eden hastalıkları nedeniyle kullandığı HCQ dışındaki ilaçlar tablo 7'de sunulmuştur. Sağlıklı kontrol grubunun tamamı herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Grup 1 katılımcıların 5'i (%11,4) Grup 2 katılımcıların ise 7'si (%14,9) beta bloker kullanıyordu. Kullanılan beta blokerler metoprolol, nebivolol ve karvedilol idi. Grup 1 katılımcıların 5'i (%11,4) Grup 2 katılımcıların ise 7'si (%14,9) kalsiyum kanal blokeri kullanıyordu. Kalsiyum kanal blokerleri amlodipin ve lerkanidipin idi (Tablo 7).

Tablo 7. Eşlik eden hastalıklar nedeniyle kullanılan ilaçlar

İlaç ve ilaç grupları	Yakın zamanda HCQ başlanan (n=44), n (%)	HCQ kullanmakta olan (n=48), n (%)
B bloker	5 (11,4)	7 (14,9)
Proton pompa inhibitörü	5 (11,4)	11 (23,4)
Kalsiyum kanal blokeri	5 (11,4)	7 (14,9)
Anjiotensin reseptör blokeri	7 (15,9)	7 (14,9)
Prednizolon	5 (11,4)	11 (23,4)
ACE inhibitörü	6 (13,6)	3 (6,4)
Hidroklorotiyazid	3 (6,8)	2 (4,3)
Siyanokobalamin	4 (9,1)	3 (6,4)
Metformin	5 (11,4)	4 (8,5)
Duloksetin	1 (2,3)	3 (6,4)
Levotiroksin	3 (6,8)	10 (21,3)
Statin	4 (9,1)	3 (6,4)
Asetilsalisilikasit	6 (13,6)	3 (6,4)
Kolekalsiferol	5 (11,4)	9 (19,1)

HCQ: Hidroksiklorokin. **ACE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim.

4.5. EKG BULGULARI

Katılımcılar kalp hızı, RR aralığı ve QT uzunluğu açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ortalama QTc uzunlukları Grup 1'de 431,6±22,8 ms, Grup 2'de 429,6±23,5 ms, Grup 3'te ise 420,2±21,7 ms olarak ölçüldü. HCQ kullananlarda QTc uzunluğunun sağlıklı gönüllülere göre daha uzun olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı (p=0,043). Bu durum gruplar arasında değerlendirildiğinde yakın zamanda HCQ başlamış olanlar (Grup 1) ile sağlıklı gönüllüler (Grup 3) arasında anlamlı bir farklılık olduğu saptandı (p=0,046) (Tablo 8).

Grup 1 katılımcıların 4'ünde (%9,1) Grup 2 katılımcıların 4'ünde (%8,3) ve Grup 3 katılımcıların ise 1'inde (%2,3) uzun QTc (QTc≥460 ms) olduğu görüldü. Grup 1 ve 2'de Grup 3'ten daha fazla sayıda katılımcıda uzun QTc olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,366). Hiçbir katılımcıda ciddi QT uzaması,

supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, A-V blok ve TdP saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Katılımcıların elektrokardiyogram bulguları

	Yakın zamanda HCQ başlanan [d] (n=44)	HCQ kullanmakta olan (n=48)	Sağlıklı Kontrol (n=44)	P değeri
Kalp Hızı, Ort.±SS [a]	79,5±11,0	76,4±9,1	75,1±9,7	0,108
RR Aralığı, Ortanca (Min.-maks.) [b]	0,8 (0,6-1,1)	0,8 (0,6-1,2)	0,8 (0,6-1,1)	0,217
QT Uzunluğu, Ortanca (Min.-maks.) [b]	375,0 (340,0-420,0)	385,0 (330,0-440,0)	380,0 (330,0-450,0)	0,454
QTc Uzunluğu ms, Ort.±SS [a]	431,6±22,8	429,6±23,5	420,2±21,7	**0,043**
QTc≥460 ms, n (%) [c]	4 (9,1)	4 (8,3)	1 (2,3)	0,366

[a] Anova testi, [b] Kruskal Wallis U Testi, [c] Ki Kare testi

[d] Yakın zamanda HCQ başlanan grupta QTc değeri en az 14 gün tedavi aldıktan sonra ölçülmüştür.

HCQ: Hidroksiklorokin, **Ort.±SS:** Ortalama±standart sapma; **Min.-maks.:** minimum-maksimum

Yakın zamanda HCQ başlanan katılımcıların (Grup 1) tedavi başlanmadan önceki ve tedavi altındaki (en az 2 hafta sonraki) EKG bulguları karşılaştırıldığında kalp hızı, RR aralığı ve QT uzunluğu açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Tedavi öncesi ortalama QTc 416,9±21,9 ms, tedavi altında ortalama QTc 431,6±22,8 ms olarak saptandı. HCQ tedavisi sonrası ortalama QTc değerinde yaklaşık 15 ms'lik uzama olduğu ve bu uzamanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0,001$) (Tablo 9).

Yakın zamanda HCQ başlanan 30 (%68,2) katılımcının tedavi alırken ölçülen QTc'si tedavi başlanmadan ölçülen QTc'sinden daha uzundu.

Tablo 9. Yakın zamanda hidroksiklorokin başlanan hastalarda tedaviden önce ve tedavi alırken elektrokardiyogram bulguları

	HCQ başlanmadan önce (n=44)	HCQ kullanırken (n=44) *	P**
Kalp Hızı, Ort.±SS	78,0±11,0	79,5±11,0	0,319
RR Aralığı Ortanca (Min.-maks.)	0,77 (0,57-1,03)	0,77 (0,59-1,11)	0,311
QT Uzunluğu ms, Ortanca (Min.-maks.)	365,0 (300,0-460,0)	375,0 (340,0-420,0)	0,060
QTc Uzunluğu ms, Ort.±SS	416,9±21,9	431,6±22,8	**<0,001**

***** HCQ tedavisi başlangıcından en az 14 gün sonraki değer. ****** Paired Sample T test.

HCQ: Hidroksiklorokin, **Ort.±SS:** Ortalama±standart sapma, **Min.-maks.:** Minimum-maksimum

HCQ kullanan katılımcılar (Grup 1 ve 2) ile sağlıklı gönüllülerin (Grup 3) EKG bulguları karşılaştırıldığında kalp hızı, RR aralığı ve QT uzunluğu arasında fark bulunmadı. QTc uzunluğu HCQ kullananlarda 430,6±23,0 ms, sağlıklı gönüllülerde ise 420,2±21,7 ms idi. HCQ kullananlar ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında QTc'nin HCQ kullananlarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha uzun olduğu saptandı (p=0,012). HCQ kullanan katılımcılarda 8 (%8,7) kişide, sağlıklı gönüllülerde 1(%2,3) kişide uzun QTc (QTc≥460 ms) tespit edildi. HCQ kullananlarda sağlıklı gönüllülere göre daha fazla sayıda katılımcıda uzun QTc olduğu halde bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,271) (Tablo 10).

Tablo 10. Hidroksiklorokin kullanan hastalar ile sağlıklı gönüllülerin elektrokardiyogram bulguları

	HCQ Kullananlar (n=92)	Sağlıklı Gönüllüler (n=44)	P
Kalp hızı, Ort±SS	77,8±10,1	75,1±9,7	0,131*
RR Aralığı, Ortanca (min.-maks.)	0,77 (0,59-1,17)	0,79 (0,62-1,05)	0,170**
QT Uzunluğu, Ortanca (min.-maks.)	380,0 (330,0-440,0)	380,0 (330,0-450,0)	0,541**
QTc Uzunluğu, ms, Ort±SS	430,6±23,0	420,2±21,7	**0,012***
QTc≥460 ms, n (%)	8 (8,7)	1 (2,3)	0,271***

*Independent Sample T, ** Mann Whitney U, *** Ki Kare

HCQ: Hidroksiklorokin, **Ort.±SS:** Ortalama±standart sapma, **Min.-maks.:** Minimum-maksimum

HCQ kullanan uzun QTc'li (QTc≥460 ms) ve QTc<460 ms olan katılımcılar karşılaştırıldığında yaş, ek hastalık varlığı, HCQ dozu, ESSDAI skoru ve laboratuvar bulguları ile uzun QTc olup olmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (Tablo 11).

Tablo 11. Hidroksiklorokin kullanan uzun QTc'li ve QTc<460 ms olan katılımcıların demografik ve klinik özellikleri

	QTc<460 (n=85)	QTc≥460 (n=7)	P
Ek Hastalık*, n (%)			
Yok	28 (93,3)	2 (6,7)	0,482
Var	56 (90,3)	6 (9,7)	
Yaş, yıl, Ort.±SS**	55,9±10,5	49,1±12,7	0,148
HCQ Dozu *, mg/kg, Ortanca (min.-maks.)**	5,6 (3,6-6,9)	6,2 (4,2-6,7)	0,648
HCQ Dozu *, mg/gün, Ortanca (min.-maks.)**	400,0 (300,0-400,0)	400,0 (400,0-400,0)	0,367
ESSDAI Skoru *, Ortanca (min.-maks.)**	2,0 (0,0-20,0)	2,0 (0,0-16,0)	0,580
Laboratuvar parametreleri *, Ortanca (min-maks)**			
C3 (90-180 mg/dl)	127,0 (88,0-188,0)	136,0 (125,0-173,0)	0,155
C4 (10-40mg/dl)	32,0 (10,0-68,0)	30,0 (26,0-46,0)	0,746
CRP (0-5 mg/L)	3,5 (0,1-18,0)	3,7 (2,3-11,9)	0,306
ESR (0-30 mm/sa)	26,0 (4,7-86,0)	37,0 (14,0-78,0)	0,197
Lökosit (4490-10900 k/mm^3)	5900,0 (1040,0-6600,0)	6420 (4400-8400)	0,803
Hemoglobin (11,9-14,6 g/dl)	12,9 (8,0-15,8)	12,7 (10,9-14,8)	0,546
Trombosit (171000-388000) k/mm^3	245500,0 (134000,0-440000,0)	262500,0 (141000,0-368000,0)	0,750
Sodyum (136-146 mmol/L)	141,0 (134,0-149,0)	140,5 (137,0-143,0)	0,401
Potasyum (3,5-5,1 mmol/L)	4,2 (3,5-5,1)	4,2 (3,7-4,7)	0,912
Kalsiyum (7,6-10,4 mg/dl)	9,6 (7,8-10,6)	9,7 (8,2-10,0)	0,846
Magnezyum (1,9-2,5 mg/dl)	2,0 (1,7-2,4)	2,0 (1,9-2,3)	0,270

*Ki-Kare, ** Independent Sample T test, ***Mann Whitney U Testi. **C3:** Kompleman 3, **C4:** Kompleman 4, **CRP:** C-reaktif protein, **ESH:** Erisrosit sedimantasyon hızı. **Min.-maks.:** Minimum-Maksimum

Tablo 11. Hidroksiklorokin kullanan uzun QTc'li ve QTc<460 ms olan katılımcıların demografik ve klinik özellikleri (Tablo 11'in devamı)

	QTc<460 (n=85)	QTc≥460 (n=7)	P
Antikor pozitifliği, n (%) *	73 (85,9)	6 (85,7)	0,669
ANA pozitifliği, n (%) **	72 (84,7)	6 (85,7)	0,712
Anti-Ro/SSA pozitifliği, n (%) **	21 (24,7)	4 (57,1)	0,084
Anti-La/ SSB pozitifliği, n (%) **	8 (9,4)	0 (0,0)	0,517
RF pozitifliği, n (%) **	20 (23,5)	1 (14,3)	0,495

*ANA, RF, anti SSA veya anti SSB'den en az birinin pozitif olması. **Mann Whitney U Testi.

ANA: Anti-nükleer antikor, **Anti-Ro/SSA:** Sjögren sendrom antijen A antikoru, **Anti-La/SSB:** Sjögren sendrom antijen B antikoru, **RF:** Romatoid faktör,

HCQ kullanan uzun QTc'li (QTc≥460 ms) ve QTc<460 ms olan katılımcılar karşılaştırıldığında kullanılan ilaçlar ile uzun QTc olup olmaması arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü (Tablo 12).

Tablo 12. Hidroksiklorokin kullanan uzun QTc'li ve QTc<460 ms olan katılımcıların hidroksiklorokin dışı ilaç kullanım durumları

	QTc<460 ms, (n= 85)	QTc≥460 ms, (n=7)	P*
B bloker kullanımı, n (%)	11 (13,1)	1 (14,3)	0,642
PPİ kullanımı, n (%)	14 (16,7)	2 (28,6)	0,357
KKB kullanımı, n (%)	11 (13,1)	1 (14,3)	0,642
ARB kullanımı, n (%)	11 (13,1)	3 (42,9)	0,071
Prednizolon kullanımı, n (%)	16 (19,00)	0 (0,0)	0,245
ACE inhibitörü kullanımı, n (%)	9 (10,7)	0 (0,0)	0,470
Hidroklorotiyazid kullanımı, n (%)	3 (3,6)	2 (28,6)	0,056
Siyanokobalamin kullanımı, n (%)	5 (6,0)	2 (28,6)	0,089
Metformin kullanımı, n (%)	7 (8,3)	2 (28;6)	0,141
Duloksetin kullanımı, n (%)	4 (4,8)	0 (0,0)	0,722
Levotiroksin kullanımı, n (%)	12 (14,3)	1 (14,3)	0,739
Statin kullanımı, n (%)	6 (7,1)	1 (14,3)	0,440
Asetilsalisilikasit kullanımı, n (%)	9 (10,7)	0 (0,0)	0,470
Kolekalsiferol kullanımı, n (%)	11 (13,1)	3 (42,9)	0,071

* Ki Kare testi. **PPİ:** Proton pompa inhibitörü. **KKB:** Kalsiyum kanal blokeri

ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri. **ACE:** Anjiyotensin dönüştürücü enzim

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada PSS'li kadın hastalarda tedavi dozunda HCQ kullanımı ile QTc aralığında uzama olduğu saptandı. HCQ kullananlarda sağlıklı gönüllülere kıyasla daha fazla sayıda katılımcıda uzun QTc vardı. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ayrıca HCQ kullanan hiçbir katılımcıda ciddi QTc uzaması, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, A-V blok ve TdP görülmedi.

HCQ, SS'li hastalarda sık görülen artralji, miyalji ve yorgunluk semptomları varlığında sıklıkla kullanılmaktadır (75). Bunun yanında diğer otoimmün hastalıklardaki kullanımından elde edilen verilerle anti-inflamatuvar, antikoagülan, antihiperlipidemik, immünsüpresif ve immünomodülatör birçok olumlu etkisi nedeniyle SS'de de kullanılmaktadır (5–7). HCQ'nun SLE ve RA hastalarında kullanımı ile ciddi aritmiler bildirilmemiştir (11,12,19,20). Ancak COVİD-19 pandemisinin başında HCQ'nun tüm dünyada yaygın olarak kullanılmasıyla beraber ilacın QT uzamasına neden olduğuna, hatta TdP gibi ciddi aritmilere neden olduğuna dair çalışmalar ve vakalar yayınlanmıştır (15–18). Bu durum pandemi sonrasında ilacın güvenliği ile ilgili endişelerin artmasına neden olmuştur. Ancak bu çalışmalardaki HCQ dozunun romatolojik hastalıklardaki kullanılan dozdan daha yüksek olduğu göz ardı edilmemelidir. Çalışmamız PSS'li kadın hastalarda terapötik dozda HCQ'nun ciddi QTc uzaması yapmadığını göstermiş olması açısından önemlidir.

Bu çalışmada PSS tanısı ile yakın zamanda HCQ başlanan kadın hastalarda tedavi sonrasında tedavi öncesine göre ortalama QTc değerlerinde uzama olduğu görüldü. Ancak ortalama QTc değerleri normal sınırlar içerisindeydi. Bunun yanında yakın zamanda HCQ başlanan katılımcılarda sadece 4 (%9,1) kişide uzun QTc olduğu görülürken ciddi QTc uzaması hiçbir hastada görülmedi. Bu sonuç literatürde otoimmün bağ dokusu hastalıklarında terapötik doz aralığında kullanılan HCQ'nun her ne kadar QTc'de uzamaya neden olsa da olumsuz klinik sonuçlara neden olabilecek kadar QTc uzaması yapmadığı görüşünü desteklemektedir. Literatürde PSS'li kadın hastalarda HCQ'nun QTc aralığı üzerine etkisini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmadı. Fakat bu etkinin bizim çalışmamızdan daha farklı popülasyonlarda

değerlendirildiği görüldü. Yu Liao ve ark. çoğunluğu (%95,2) otoimmün bağ dokusu hastalığı nedeniyle HCQ kullanan 167 hasta (82'si SLE, 37'si RA, 24'ü SS, 16'sı diğer bağ dokusu hastalığı) üzerinde yaptıkları bir çalışmada HCQ'nun QTc üzerine etkisini değerlendirmişler. %80,8'i kadın olan hastaların HCQ başlamadan önceki ve başladıktan ortalama 133 gün sonraki QTc değerleri karşılaştırılmış. HCQ kullanımı sonrası 95 hastada (%56,8) QTc uzaması (ΔQTc >0 ms) olduğu fakat ortalama QTc değerindeki uzamanın anlamlı olmadığı bildirilmiştir. Fakat QT'yi uzattığı bilinen ilaçları kullananlar ayrı olarak değerlendirildiğinde bu hastalarda HCQ kullanımı sonrası QTc'de daha fazla uzama olduğu görülmüştür. Yu Liao ve ark.'nın çalışmasında az sayıda SS hastası olması nedeniyle ayrı bir değerlendirme yapılmamış. Bizim çalışmamızda ise PSS nedeniyle yakın zamanda HCQ başlanan katılımcıların %68,2'sinde QTc değerinde uzama olduğu saptandı (87). Hooks ve ark. tarafından yapılan %96'sı SLE nedeniyle HCQ kullanan ve %90'ı erkek hastalardan oluşan 819 hastanın incelendiği başka bir çalışmada ise HCQ kullanan hastaların tedavi öncesi ve sonrası QTc değerleri incelenmiş. Toplam 55 hastada (%7) tedavi sırasında QTc'nin 470-500 ms, 12 hastada (%1,5) ise >500 ms olduğu saptanmış. Bu çalışmada ortalama QTc değerinin 424.4 ± 29.7 ms'den 432.0 ± 32.3 ms'ye çıktığı (p <0,0001) bildirilmiş. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde QTc aralığında hafif düzeyde uzama olduğu ve ortalama QTc'nin normal aralıkta olduğu görüldü. Hooks ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak çalışmamızda HCQ kullanan hiçbir hastada QTc'nin 500 ms ve üzerine çıkmadığı görülmüştür. Hooks ve ark. ayrıca QTc ile mortalite arasındaki ilişkiyi de değerlendirmişler ve QTc>470 ms olanlarda mortalite oranının artmadığını bildirmişlerdir (88). Çalışmamız kesitsel bir çalışma olduğu için mortalite değerlendirmesi yapılmamıştır. Ancak QTc uzaması olan hiçbir HCQ kullanan katılımcının EKG'sinde aritmi bulgusu saptanmamıştır.

Çalışmamızda HCQ kullananlarda QTc'nin daha uzun olduğu ve gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında yakın zamanda HCQ başlanan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü (p=0,046). Sadece yakın zamanda HCQ başlanan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında ve sınırda anlamlılık olması, uzun süredir HCQ kullanımıyla bu anlamlılığın görülmemesi HCQ başlanan hastaların QTc uzamasına bağlı aritmiler açısından erken dönemde daha yakın takip edilmesi

gerektiğini düşündürebilir. Literatürde HCQ'nun kısa ve uzun dönem kullanımının QTc uzaması riskini değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda HCQ kullanlar ile sağlıklı gönüllüler arasında uzun QTc'li katılımcı sayıları açısından fark görülmemesi ve hiçbir HCQ kullanan hastalarda ciddi QTc uzaması olmaması tedavi dozunda HCQ'nun klinik olarak önemli aritmilerin oluşum riskini artırmadığı düşüncesini desteklemektedir. Çalışmamızı benzer şekilde Taneisha ve ark. tarafından %80'i kadın olan 453 SLE'li hastada, HCQ tedavisinin kardiyak iletim bozuklukları üzerine etkisi incelenmiş. Sadece 3 (%0,7) kişide QTc uzaması bildirilmiş, ancak TdP gibi ciddi ventiküler aritmiler rapor edilmemiştir (89).

Yanting Yu ve ark. tarafından SLE, RA, SS, dermatit, dermatomiyozit, egzema ve vaskülit hastalarının dahil edildiği başka bir çalışmada ise HCQ tedavisi alanlar (122 kişi) ve HCQ tedavisi almayan hastalar (180 kişi), kardiyak ileti bozukluğu açısından değerlendirilmiş. İki grup arasında QTc uzunluğu açısından fark saptanmadığı bildirilmiş (90). Taneisha ve ark. ile Yanting Yu ve ark.'nın çalışmalarında HCQ tedavisinin QTc uzaması riskini arttırmadığı sonucuna varılmıştır. Cavalcanti ve ark. tarafında yapılan başka bir çalışmada ise COVİD-19 hastaları standart bakım alanlar, HCQ tedavisi alanlar, HCQ ve azitromisin tedavisi alanlar olmak üzere üçe ayrılarak grupların QTc değerleri karşılaştırılmış. HCQ tedavisi 7 gün boyunca günde 2 kez 400 mg olarak verilmiş. Standart bakım alan 1 kişide, HCQ tedavisi aşan 13 kişide, HCQ+azitromisin alan 17 kişide QTc uzaması (>480 ms) saptanmış. HCQ alan gruplardaki uzamanın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüş (91). Taneisha ve ark. ile Yanting Yu ve ark. tarafından romatolojik hastalıklar nedeniyle HCQ kullananlarla yapılan iki çalışmada bizim araştırmamızın aksine QTc'de uzama saptanmazken, COVİD-19 nedeniyle HCQ kullanımı sonrası QTc'de uzama saptanmış. Ancak COVİD-19 nedeniyle kullanılan HCQ dozunun romatolojik hastalıklardaki kullanım dozundan (5-7 mg/kg/gün) daha yüksek olması ve azitromisin gibi QTc'yi uzatan bir ilaçla birlikte verilmiş olması QTc uzaması riskini arttırmış olabilir. Her ne kadar çalışmamızda HCQ kullananlarda ortalama QTc değerlerinde sağlıklı gönüllülere göre artış görülmüş olsa da bu artış normal sınırlar içerisinde (<460 ms) kalmıştır. Bu nedenle HCQ'nun tedavi dozunda kullanıldığında ve QTc uzaması riski oluşturan ilaçlar ile birlikte kullanılmadığı sürece QTc uzamasına bağlı aritmi riski oluşturmayacağı söylenebilir.

Çalışmamızda HCQ kullanan uzun QTc'si olan ve olmayan hastalar ek hastalık varlığı, yaş, HCQ dozu, hastalık aktivite skoru, laboratuvar bulguları ve kullanılan ilaçlar açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında farklılık olmadığı görüldü. Bu nedenle çalışmamızda HCQ kullanan hastalarda bu faktörlerin uzun QTc oluşmasında etkisinin olmadığı söylenebilir. Literatürde yaş ile QTc uzaması arasında ilişki saptayan çalışmalar mevcuttur. Yanting Yu ve ark. tarafından yapılan ve HCQ kullananlarla kullanmayanların karşılaştırıldığı bir çalışmada 45 yaş ve üstü hastalarda QTc'nin daha uzun olduğu fakat 450 ms'nin üzerine çıkmadığı bildirilmiştir (90). Hooks ve ark. tarafından yapılan %96'sı SLE nedeniyle HCQ kullanan hastalardan oluşan 819 hastanın incelendiği başka bir çalışmada ise HCQ alan hastalarda QTc uzamasının ileri yaşlılarda daha fazla olduğunu saptamıştır (88). Yanting Yu ve ark.'nın çalışmasında aynı zamanda HCQ dozu ve süresinin QTc uzaması ile ilişkisi değerlendirilmiş. HCQ dozu ≤200 mg/gün ile >200 mg /gün olanlar ve HCQ kullanım süresi ile QTc uzaması arasında herhangi bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (90). Yu Liao ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise QTc üzerinde etkili faktörler araştırılmış. Yaş, vücut kitle indeksi, HCQ kullanım süresi, HCQ dozu ve cinsiyet gibi faktörlerin QTc üzerinde etkisinin olmadığı bildirilmiştir (87). Çalışmamızda ise HCQ kullananlarda uzun QTc olanlarla olmayanlar arasında yaş ve HCQ dozu farklılığı yoktu. Fakat çalışmamızda HCQ kullanalar ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında yaş ortalamasının HCQ kullanalarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum HCQ kullananlarda daha uzun ortalama QTc değerleri oluşmasında etkili faktörlerden biri olabilir.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttu. Çalışmamız kadın PSS hastaları ile gerçekleştirilmiştir. PSS'nin kadınlarda erkeklerden yaklaşık 10 kat daha fazla görülüyor olması ve çalışma süresi içerisinde yeterli sayıda erkek hastaya ulaşılamayacağı öngörülerek çalışmaya sadece kadın hastalar dahil edilmiştir. Bu nedenle sonuçlarımız tüm PSS hastaları için genellenemez. Ayrıca çalışmada sağlıklı gönüllü sayısının toplam PSS hasta sayısından daha az olması uzun QTc'li sağlıklı gönüllü sayısını etkilemiş olabilir. Bu da çalışmamızdaki HCQ kullananlar ile sağlıklı gönüllüler arasındaki uzun QTc'li kişi sayısı arasındaki istatistiksel anlamlı farkın olmamasında bir faktör olabilir. Bir diğer kısıtlılıkta sağlıklı gönüllülerin yaş ortalamasının HCQ kullanan PSS hastalarından daha düşük olmasıydı. Bu durum HCQ

kullananlarda daha uzun ortalama QTc değerleri oluşmasında etkili faktörlerden biri olabilir.

6. SONUÇLAR

PSS'de etkinliği gösterilmiş hastalığı modifiye edici bir anti-romatizmal ilaç tedavisi bulunmaması rağmen tedavide HCQ yaygın olarak kullanılmaktadır. Anti-inflamatuvar, antikoagülan, antihiperglisemik, antihiperlipidemik, immünsüpresif ve immünomodülatör birçok olumlu etkisi yaygın kullanımının temelini oluşturmaktadır. Bu nedenle ilacın güvenliği klinisyenler için önem taşımaktadır. Bu araştırmada 18 yaş ve üstü kadın PSS hastalarında HCQ kullanımının QTc aralığı üzerine olan etkisi incelenmiştir. PSS hastalarında HCQ'nun güvenliğini değerlendiren ilk çalışma olması açısından önemlidir.

Çalışmamızda HCQ kullanımı sonrasında başlangıca göre ortalama QTc değerinde uzama olduğu görüldü. Ayrıca HCQ kullananlar ile sağlıklı gönüllüler karşılaştırıldığında HCQ kullananlarda ortalama QTc değerinin anlamlı olarak daha uzun olduğu saptandı. Ancak bu uzamanın klinik olarak ciddi aritmiyle ilişkilendirilecek düzeyde olmadığı görüldü. Bununla birlikte uzun QTc'si olan hasta sayısı açısından sağlıklı gönüllüler ile HCQ kullananlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmaması ve hiçbir hastada ciddi QTc uzaması görülmemesi nedeniyle tedavi dozunda HCQ'nin QT uzamasına bağlı aritmi oluşturmayacağı düşünülmüştür. Ancak QTc üzerine etkisi olan ilaçlar ile birlikte kullanılacağı durumlarda HCQ'nin bu etkisi göz önünde bulundurulmalıdır ve bu konuda daha fazla katılımcı ile yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Baer AN, Alevizos I. Sjögren syndrome. In: Rheumatology. Eds. Marc C. Hochberg, Ellen M. Gravallese, Alan J. Silman, Josef S. Smolen, Michael E. Weinblatt, Michael H. Weisman. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc., 2019:1205-1220.
2. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. JAMA. 2010. 28;304(4):452-60.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T. et al. EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):3-18.
4. Hydroxychloroquine Monograph for Professionals. Retrieved March 1, 2023, Available from: https://www.drugs.com/monograph/hydroxychloroquine.html.
5. Petri M. Hydroxychloroquine use in the Baltimore Lupus Cohort: effects on lipids, glucose and thrombosis. Lupus. 1996;5(Suppl 1): S16-22.
6. Cairoli E, Rebella M, Danese N, Garra V, Borba EF. Hydroxychloroquine reduces low-density lipoprotein cholesterol levels in systemic lupus erythematosus: a longitudinal evaluation of the lipid-lowering effect. Lupus. 2012;21(11):1178–82.
7. Rand JH, Wu XX, Quinn AS, Ashton AW, Chen PP, Hathcock JJ et al. Hydroxychloroquine protects the annexin A5 anticoagulant shield from disruption by antiphospholipid antibodies: evidence for a novel effect for an old antimalarial drug. Blood. 2010;115(11):2292-9.
8. Wang SQ, Zhang LW, Wei P, Hua H. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2017;18(1). doi: 10.1186/s12891-017-1543-z.
9. Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. EMBO Mol Med. 2020;12(8). doi: 10.15252/emmm.202012476.
10. Hydroxychloroquine sulfate (Plaquenil®). Concordia Pharmaceuticals Inc., Revised June, 2018, Retrieved June 10, 2022. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/009768Orig1s051lbl.pdf
11. Chen CY, Wang FL, Lin CC. Chronic hydroxychloroquine use associated with QT prolongation and refractory ventricular arrhythmia. Clin Toxicol. 2006;44(2):173–5.
12. O'Laughlin JP, Mehta PH, Wong BC. Life Threatening Severe qtc Prolongation in Patient with Systemic Lupus Erythematosus due to Hydroxychloroquine. Case Rep Cardiol. 2016; 2016:4626279. doi: 10.1155/2016/4626279.

13. Morgan ND, Patel SV, Dvorkina O. Suspected hydroxychloroquine-associated QT-interval prolongation in a patient with systemic lupus erythematosus. J Clin Rheumatol. 2013;19(5):286-8.

14. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P. Et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-cov-2). Clin Infect Dis. 2020;71(15):732-739

15. Chorin E, Wadhwani L, Magnani S, Dai M, Shulman E, Nadeau-Routhier C. Et al. QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. Heart Rhythm. 2020;17(9):1425-1433.

16. Jankelson L, Karam G, Becker ML, Chinitz LA, Tsai MC. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. Heart Rhythm. 2020;17(9):1472-1479.

17. Szekely Y, Lichter Y, Shrkihe BA, Bruck H, Oster HS, Viskin S. Chloroquine-induced torsades de pointes in a patient with coronavirus disease 2019. Heart Rhythm. 2020;17(9):1452-1455.

18. Mitra RL, Greenstein SA, Epstein LM. An algorithm for managing QT prolongation in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients treated with either chloroquine or hydroxychloroquine in conjunction with azithromycin: Possible benefits of intravenous lidocaine. Heartrhythm Case Rep. 2020;6(5):244-248.

19. Park E, Giles JT, Perez-Recio T, Pina P, Depender C, Gartshteyn Y, et al. Hydroxychloroquine use is not associated with qtc length in a large cohort of SLE and RA patients. Arthritis Res Ther. 2021;23(1):271. doi: 10.1186/s13075-021-02646-0.

20. Nishiyama T, Kondo Y, Tsuboi H, Noma H, Tabuchi D, Sugita T. et al. QTc interval prolongation in patients with systemic lupus erythematosus treated with hydroxychloroquine. Mod Rheumatol. 2021;31(6):1107-1112.

21. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V. et al. American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology, the Council on Cardiovascular Nursing, and the American College of Cardiology Foundation. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2010;121(8):1047-60.

22. Sugai S, Masaki Y. [Progress in the study of allergy and collagen disease in the last 100 years: Sjogren syndrome]. Nihon Naika Gakkai Zasshi. 2002;91(9):2639-44.

23. Whitcher JP. The treatment of dry eyes. Br J Ophthalmol. 2004;88(5):603-4.

24. Bowman SJ. Primary Sjögren's syndrome. Lupus. 2018;27(Suppl 1):32-35.

25. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zeher M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, Li X. et al. EULAR-SS Task Force Big Data Consortium. Influence of geolocation and ethnicity on the

phenotypic expression of primary Sjögren's syndrome at diagnosis in 8310 patients: a cross-sectional study from the Big Data Sjögren Project Consortium. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):1042-1050.

26. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, Zhong R. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74(11):1983-9.

27. St. Clair EW, Leverenz DL. Sjögren's syndrome. In: Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology. Editor. Gary Koretzky. 11th ed. Elsevier, Inc., 2020: Page 1284-1306.

28. Brennan MT, Sankar V, Leakan RA, Grisius MM, Collins MT, Fox PC, Baum BJ, Pillemer SR. Sex steroid hormones in primary Sjögren's syndrome. J Rheumatol. 2003;30(6):1267-71.

29. Kivity S, Arango MT, Ehrenfeld M, Tehori O, Shoenfeld Y, Anaya JM, Agmon-Levin N. Infection and autoimmunity in Sjogren's syndrome: a clinical study and comprehensive review. J Autoimmun. 2014; 51:17-22.

30. Bolstad AI, Jonsson R. Genetic aspects of Sjögren's syndrome. Arthritis Res. 2002;4(6):353–9.

31. Anaya JM, Tobon GJ, Vega P, Castiblanco J. Autoimmune disease aggregation in families with primary Sjögren's syndrome. J Rheumatol. 2006;33(11):2227-34.

32. Cobb BL, Lessard CJ, Harley JB, Moser KL. Genes and Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2008;34(4):847-68.

33. Christodoulou MI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Characteristics of the minor salivary gland infiltrates in Sjögren's syndrome. J Autoimmun. 2010;34(4):400-7.

34. Bohnhorst JØ, Bjørgan MB, Thoen JE, Natvig JB, Thompson KM. Bm1-Bm5 classification of peripheral blood B cells reveals circulating germinal center founder cells in healthy individuals and disturbance in the B cell subpopulations in patients with primary Sjögren's syndrome. J Immunol. 2001;167(7):3610-8.

35. Routsias JG, Tzioufas AG. Autoimmune response and target autoantigens in Sjogren's syndrome. Eur J Clin Invest. 2010;40(11):1026-36.

36. Halse AK, Marthinussen MC, Wahren-Herlenius M, Jonsson R. Isotype distribution of anti-Ro/SS-A and anti-La/SS-B antibodies in plasma and saliva of patients with Sjogren's Syndrome. Scand J Rheumatol. 2000;29(1):13–9.

37. Manoussakis MN, Kapsogeorgou EK. The role of intrinsic epithelial activation in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. J Autoimmun. 2010;35(3):219-24.

38. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. Nat Rev Rheumatol. 2013;9(9):544-56.

39. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcón-Segovia D, Kraus A. Oral candidiasis and Sjögren's syndrome. J Rheumatol. 1998;25(5):911-5.

40. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A. et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. Rheumatology (Oxford). 2014;53(5):839-44.

41. Ng WF, Bowman SJ. Primary Sjogren's syndrome: too dry and too tired. Rheumatology (Oxford). 2010;49(5):844-53.

42. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V. et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. J Rheumatol. 2002;29(4):726-30.

43. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G. et al. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome: classification and clinical significance of 52 patients. Medicine (Baltimore). 2004;83(2):96-106.

44. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, Lalloué F, Petit D, Ly K. et al. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. Rheumatology (Oxford). 2010;49(6):1164-72.

45. Kokosi M, Riemer EC, Highland KB. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. Clin Chest Med. 2010;31(3):489-500.

46. Goules A v., Tatouli IP, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG. Clinically significant renal involvement in primary sjögren's syndrome: Clinical presentation and outcome. Arthritis Rheum. 2013;65(11):2945–53.

47. Mandl T, Ekberg O, Wollmer P, Manthorpe R, Jacobsson LTH. Dysphagia and dysmotility of the pharynx and oesophagus in patients with primary Sjögren's syndrome. Scand J Rheumatol. 2007;36(5):394–401.

48. Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, Yamasaki S, Nakajima M, Enomoto N, et al. Autoimmune hepatitis in primary Sjögren's syndrome: Pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjögren's syndrome. Pathol Int. 2005;55(2):70–6.

49. Krogh K, Asmussen K, Stengaard-Pedersen K, Laurberg S, Deleuran BW. Bowel symptoms in patients with primary Sjögren's syndrome [5]. Scand J Rheumatol. 2007;36(5):407–9.

50. Segal B, Carpenter A, Walk D. Involvement of nervous system pathways in primary Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2008;34(4):885-906.

51. Gøransson LG, Herigstad A, Tjensvoll AB, Harboe E, Mellgren SI, Omdal R. Peripheral neuropathy in primary sjogren syndrome: a population-based study. Arch Neurol. 2006;63(11):1612-5.

52. Bartoloni E, Baldini C, Schillaci G, Quartuccio L, Priori R, Carubbi F. et al. Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. J Intern Med. 2015;278(2):185-92.

53. Voulgarelis M, Dafni UG, Isenberg DA, Moutsopoulos HM. Malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome: a multicenter, retrospective, clinical study by the European Concerted Action on Sjögren's Syndrome. Arthritis Rheum. 1999;42(8):1765-72.

54. Baimpa E, Dahabreh IJ, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Hematologic manifestations and predictors of lymphoma development in primary Sjögren syndrome: clinical and pathophysiologic aspects. Medicine (Baltimore). 2009;88(5):284-293.

55. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE. et al. European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002;61(6):554-8.

56. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, Baer A, Challacombe S, Lanfranchi H. et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance (SICCA) Research Groups. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: a data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance cohort. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012;64(4):475-87.

57. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM. et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 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. Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):35-45.

58. Whitcher JP, Shiboski CH, Shiboski SC, Heidenreich AM, Kitagawa K, Zhang S. et al. Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Research Groups. A simplified quantitative method for assessing keratoconjunctivitis sicca from the Sjögren's Syndrome International Registry. Am J Ophthalmol. 2010;149(3):405-15.

59. Vinagre F, Santos MJ, Prata A, da Silva JC, Santos AI. Assessment of salivary gland function in Sjögren's syndrome: the role of salivary gland scintigraphy. Autoimmun Rev. 2009;8(8):672-6.

60. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY. et al. Assessment of the European classification criteria for Sjögren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group on Diagnostic Criteria for Sjögren's Syndrome. Ann Rheum Dis. 1996;55(2):116-21

61. Bournia VKK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Anticentromere antibody positive Sjögren's Syndrome: A retrospective descriptive analysis. Arthritis Res Ther. 2010;13;12(2).

62. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, Reis BL. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. Csa Phase 3 Study Group. Ophthalmology. 2000;107(4):631-9.

63. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, Alamanos Y, Eftaxias V, Voulgari PV. et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. Ann Rheum Dis. 2003;62(12):1204-7.

64. Petrone D, Condemi JJ, Fife R, Gluck O, Cohen S, Dalgin P. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. Arthritis Rheum. 2002;46(3):748–54.

65. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. Inefficacy of Infliximab in Primary Sjögren's Syndrome: Results of the Randomized, Controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). Arthritis Rheum. 2004;50(4):1270–6.

66. Meijer JM, Pijpe J, Bootsma H, Vissink A, Kallenberg CGM. The future of biologic agents in the treatment of Sjögren's syndrome. Clin Rev Allergy Immunol. 2007;32(3):292–7.

67. Carubbi F, Cipriani P, Marrelli A, Benedetto PD, Ruscitti P, Berardicurti O, et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in early primary Sjögren's syndrome: A prospective, multi-center, follow-up study. Arthritis Res Ther. 2013 Oct 30;15(5). doi: 10.1186/ar4359.

68. Mumcu G, Biçakçigil M, Yilmaz N, Ozay H, Karaçayli U, Cimilli H. ve ark. Salivary and serum B-cell activating factor (BAFF) levels after hydroxychloroquine treatment in primary Sjögren's syndrome. Oral Health Prev Dent. 2013;11(3):229-34.

69. Tishler M, Yaron I, Shirazi I, Yaron M. Hydroxychloroquine treatment for primary Sjögren's syndrome: its effect on salivary and serum inflammatory markers. Ann Rheum Dis. 1999;58(4):253-6.

70. Fox RI, Dixon R, Guarrasi V, Krubel S. Treatment of primary Sjögren's syndrome with hydroxychloroquine: a retrospective, open-label study. Lupus. 1996;5 (Suppl 1): S31-6.

71. Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. Nat Rev Rheumatol. 2020;16(3):155-166.

72. Gottenberg JE, Ravaud P, Puéchal X, Le Guern V, Sibilia J, Goeb V. et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. JAMA. 2014;16;312(3):249-58.

73. Yoon CH, Lee HJ, Lee EY, Lee EB, Lee WW, Kim MK. et al. Effect of Hydroxychloroquine Treatment on Dry Eyes in Subjects with Primary Sjögren's Syndrome: a Double-Blind Randomized Control Study. J Korean Med Sci. 2016;31(7):1127-35.

74. Vivino FB, Carsons SE, Foulks G, Daniels TE, Parke A, Brennan MT. et al. New Treatment Guidelines for Sjögren's Disease. Rheum Dis Clin North Am. 2016;42(3):531-51.

75. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T. et al. EULAR-Sjögren Syndrome Task Force Group. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):3-18.

76. Sharma AN, Mesinkovska NA, Paravar T. Characterizing the adverse dermatologic effects of hydroxychloroquine: A systematic review. J Am Acad Dermatol. 2020;83(2):563-578.

77. Abdelmaseih R, Abdelmasih R, Hasan M, Tadepalli S, Patel J. Serious Adverse Events Associated With Hydroxychloroquine Amidst COVID-19 Pandemic: Case Series and Literature Review. Cureus. 2020;12(6):e8415.

78. Mascolo A, Berrino PM, Gareri P, Castagna A, Capuano A, Manzo C, Berrino L. Neuropsychiatric clinical manifestations in elderly patients treated with hydroxychloroquine: a review article. Inflammopharmacology. 2018;26(5):1141-1149.

79. Casado E, Gratacós J, Tolosa C, Martínez JM, Ojanguren I, Ariza A. et al. Antimalarial myopathy: an underdiagnosed complication? Prospective longitudinal study of 119 patients. Ann Rheum Dis. 2006;65(3):385-90.

80. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. JAMA Ophthalmol. 2014;132(12):1453-60.

81. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM. et al. International Sjögren's Syndrome Criteria Working Group. 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. Arthritis Rheumatol. 2017;69(1):35-45.

82. QT Drugs Lists. Retrieved December 21, 2022. Availeble from: https://www.crediblemeds.org/index.php/druglist.

83. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E. Et al. EULAR Sjögren's Task Force. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2010;69(6):1103-9.

84. Postema PG, De Jong JS, Van der Bilt IA, Wilde AA. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. Heart Rhythm. 2008;5(7):1015-8.

85. Indraratna P, Tardo D, Delves M, Szirt R, Ng B. Measurement and Management of QT Interval Prolongation for General Physicians. J Gen Intern Med. 2020;35(3):865–73.

86. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Ackerman MJ. The QT Interval: An Emerging Vital Sign for the Precision Medicine Era? Circulation. 2019;139(24):2711–3.

87. Liao Y, Liu PY, Huang MS, Mau YL, Su PF, Huang TC. Risk Factors for QT Prolongation in Patients with Chronic Hydroxychloroquine Use. Acta Cardiol Sin. 2022;38(6):723-735.

88. Hooks M, Bart B, Vardeny O, Westanmo A, Adabag S. Effects of hydroxychloroquine treatment on QT interval. Heart Rhythm. 2020;17(11):1930-1935.

89. McGhie TK, Harvey P, Su J, Anderson N, Tomlinson G, Touma Z. Electrocardiogram abnormalities related to anti-malarials in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol. 2018;36(4):545-551.

90. Yu Y, Xu J, Xie A, Liu S, Wang X, Zhu R. Et al. Hydroxychloroquine Inhibits Cardiac Conduction in Aged Patients with Nonmalaria Diseases. Kidney Dis (Basel). 2021;5(5):1-10.

91. Cavalcanti AB, Zampieri FG, Rosa RG, Azevedo LCP, Veiga VC, Avezum A. et al. Coalition Covid-19 Brazil I Investigators. Hydroxychloroquine with or without Azithromycin in Mild-to-Moderate Covid-19. N Engl J Med. 2020;383(21):2041-2052.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Ad-Soyad	:	Haydar KÖSE
Doğum Yeri ve Tarihi	:	
Uyruğu	:	Türkiye Cumhuriyeti
Medeni Durumu	:	
Askerlik Durumu	:	Muaf
İletişim adresi	:	
Yabancı Dili	:	İngilizce

II. Eğitimi

2018-2023	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi- İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimi
2006-2013	Gülhane Askeri Tıp Fakültesi
2003-2006	Adana Fen Lisesi
2000-2003	Salim Güven Ortaokulu/MERSİN
1995-2000	Dumlupınar Hürriyet İlköğretim Okulu/TARSUS

III. Mesleki Deneyimi

2014-2016	39. Mekanize Piyade Tümeni 49. Piyade Alayı BBMM Güzelyurt/KIBRIS – **Pratisyen Hekim**
2016-2018	51. Komando Tugayı BBMM Hozat/TUNCELİ – **Pratisyen Hekim**
2018-Halen	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği – **Asistan Hekim**

9. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926 03.06.2021

Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

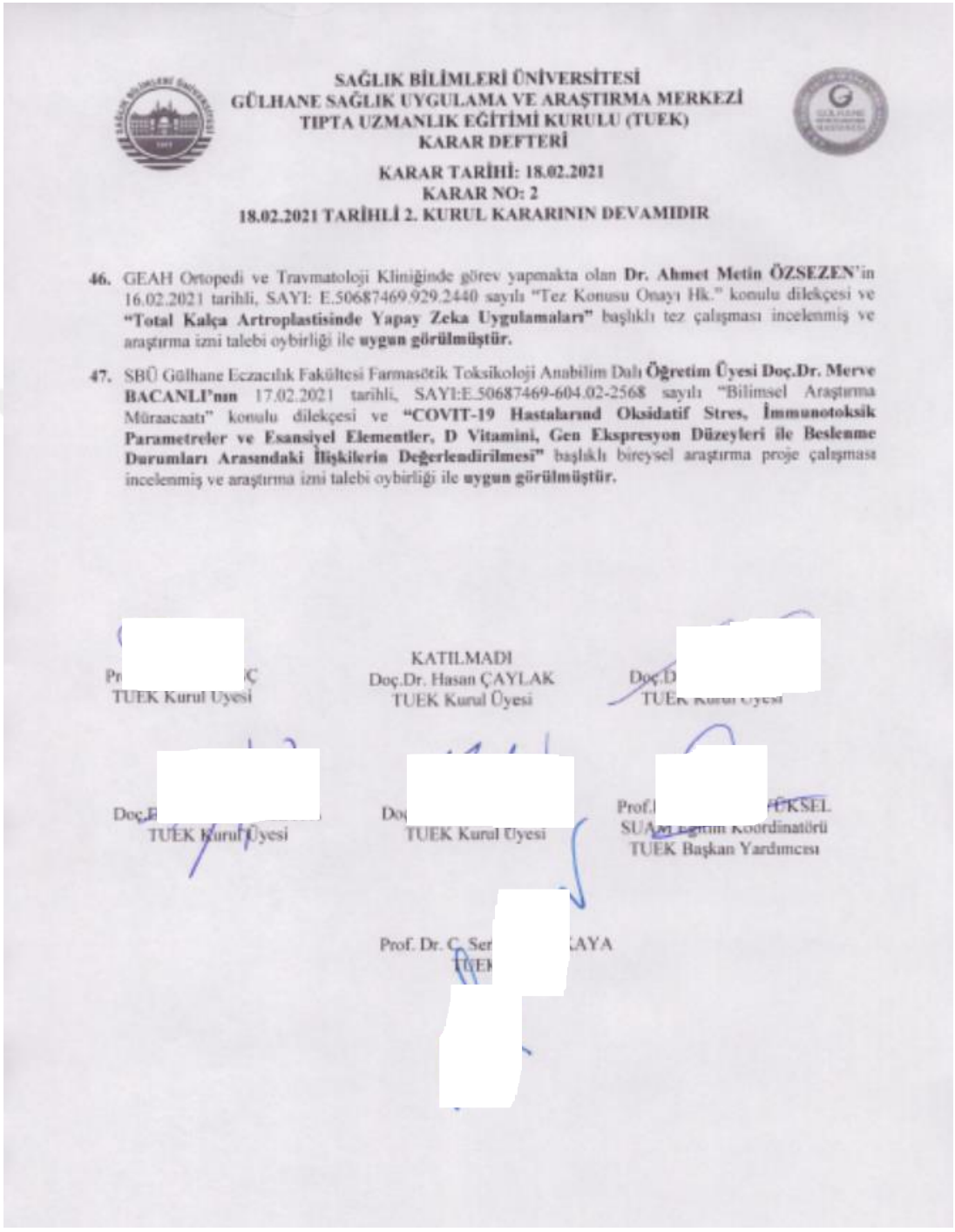
TOPLANTI TARİHİ : 03.06.2021
TOPLANTI SAATİ : 13:30 (Covid-19 tedbirleri kapsamında toplantı online yapılmıştır.)
TOPLANTI NO : 2021/11
PROJE/ KARAR NO : 2021/174 (Değerlendirilme Tarihi: 22.04.2021-03.06.2021)

Üniversitemiz Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Romatoloji Bilim Dalında görevli Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ÇINAR'ın sorumlu araştırmacı, Dr. Haydar KÖSE'nin yardımcı araştırmacı olduğu, 2021/174 kayıt numaralı, **"Primer Sjögren Sendromlu Kadın Hastalarda Hidroksiklorokin Tedavisinin QT Aralığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi"** başlıklı uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

S.NO	AD SOYAD VE UZMANLIK ALANI	İMZA
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR (Anestezi AD Bşk.lığı) Etik Kurul Başkanı	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK (Göğüs Cerr. AD Bşk.lığı) Etik Kurul Başkanı Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR(Üroloji AD Bşk.lığı)	
4	Prof. Dr. Levent KENAR(KBRN, Enstitü)	
5	Prof. Dr. Yusuf İZCİ (Beyin ve Sinir Cerr. AD Bşk.lığı)	
6	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN(Genel Cerr. AD Bşk.lığı)	
7	Prof. Dr. Suat DOĞANCI(Kalp Damar Cerr. AD Bşk.lığı)	
8	Prof. Dr. Cantürk TAŞÇI(Göğüs Hast. AD Bşk.lığı)	
9	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU (Diş Hekimliği Fakültesi Restoratif Diş Tedavisi AD Bşk.lığı)	
10	Prof. Dr. Ayten TÜRKKANI(Histoloji AD Bşk.lığı)	
11	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ(Hemşirelik Fakültesi)	
12	Prof. Dr. Dilek YILDIZ (Hemşirelik Fakültesi) Sekreter	
13	Dr.Öğr.Üyesi Mustafa GÜNEY(Mikrobiyoloji AD Bşk.lığı)	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135

Ek 2: Tıpta Uzmanlık Eğitim Kurulu Onayı



SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ KURULU (TUEK)
KARAR DEFTERİ

KARAR TARİHİ: 18.02.2021
KARAR NO: 2
18.02.2021 TARİHLİ 2. KURUL KARARININ DEVAMIDIR

46. GEAH Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Ahmet Metin ÖZSEZEN**'in 16.02.2021 tarihli, SAYI: E.50687469.929.2440 sayılı "Tez Konusu Onayı Hk." konulu dilekçesi ve **"Total Kalça Artroplastisinde Yapay Zeka Uygulamaları"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

47. SBÜ Gülhane Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı **Öğretim Üyesi Doç.Dr. Merve BACANLI'nın** 17.02.2021 tarihli, SAYI:E.50687469-604.02-2568 sayılı "Bilimsel Araştırma Müracaatı" konulu dilekçesi ve **"COVIT-19 Hastalarında Oksidatif Stres, İmmunotoksik Parametreler ve Esansiyel Elementler, D Vitamini, Gen Ekspresyon Düzeyleri ile Beslenme Durumları Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi"** başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

TUEK Kurul Üyesi

KATILMADI
Doç.Dr. Hasan ÇAYLAK
TUEK Kurul Üyesi

TUEK Kurul Üyesi

TUEK Kurul Üyesi

TUEK Kurul Üyesi

SUAM Eğitim Koordinatörü
TUEK Başkan Yardımcısı

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
TIPTA UZMANLIK EĞİTİMİ KURULU (TUEK)
KARAR DEFTERİ

KARAR TARİHİ: 18.02.2021
KARAR NO: 2
18.02.2021 TARİHLİ 2. KURUL KARARININ DEVAMIDIR

30. GEAH Tıbbi Ekoloji ve Hidroklimatoloji Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr.Öğr.Üyesi Fulya DEMİRCİOĞLU**'nun 04.02.2021 tarihli, SAYI:50687469.604.02.1934 sayılı "Akademik Çalışma Hakkında" konulu dilekçesi ve **"Fibromiyalji Hastalarında; Lokal Termal Peloid Uygulama Yüzey Alanının, Ağrı ve Hastalık Aktivitesi Üzerindeki Etkileri"** başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

31. GEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Lala KAZIMOVA**'nın 09.02.2021 tarihli, SAYI: 50687469.929.2050 sayılı "Dr. Lala KAZIMOVA Tıpta Uzmanlık Tezi Hk." konulu dilekçesi ve **"Farklı Yaş Grupları Kadınlarda İnfertilite Nedenlerinin Klinik Önemi"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

32. GEAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde görev yapmakta olan **Doç. Dr. Özhan ÖZDEMİR**'in 04.02.2021 tarihli, SAYI: 50687469.619.1931 sayılı "Doç. Dr. Özhan ÖZDEMİR Akademik Çalışma Hk." konulu dilekçesi ve **"Doğum İndüksiyonundan Önce Ölçülen Fetal Adrenal Bez Volümü İle Başarılı Vajinal Doğum Arasındaki İlişki"** başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

33. GEAH Nöroloji Kliniğinde görev yapmakta olan **Prof.Dr. Ömer KARADAŞ**'ın 05.02.2021 tarihli, SAYI: E.50687469.799.1965 sayılı "Prof.Dr. Ömer KARADAŞ Bilimsel Araştırma Hk." konulu dilekçesi ve **"The EAN Neuro-Covid Registry Consortium"** başlıklı akademik çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

34. Ankara Valiliği İl Sağlık Müdürlüğünün 05.02.2021 tarihli, SAYI: 90739940.799.1971 sayılı ve "Akademik Çalışma Hk." konulu **Hemşire Bilge Dilek SOYASLAN**'ın **"Palyatif Bakım Hastalarının Yakınlarına Verilen Watson İnsan Bakım Modeli Temelli Psiko Eğitimin Umutsuzluk, Ölüm Kaygısı ve Bakım Yükü Üzerine Etkisi"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

35. GEAH İç Hastalıkları Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr. Haydar KÖSE**'nin 09.02.2021 tarihli, SAYI: E.50687469.799.2098 sayılı "Dr. Haydar KÖSE'nin Araştırma İzni Hk." konulu dilekçesi ve **"Primer Sjögren Sendromlu Kadın Hastalarda Hidroksiklorokin Tedavisinin QT Aralığı Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi"** başlıklı tez çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

36. GEAH Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniğinde görev yapmakta olan **Uzm.Dr. İsmail Selçuk AYGAR**'ın 09.02.2021 tarihli, SAYI: E.50687469.799.2101 sayılı "Akademik Çalışma Hk." konulu dilekçesi ve **"Bruselloz Tanısında Rose Bengal ve ELISA Testlerinin Standart Tüp Aglütinasyon Testiyle Karşılaştırılması"** başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

37. GEAH Tıbbi Mikrobiyoloji Kliniğinde görev yapmakta olan **Dr.Öğr. Üyesi Tuğrul HOŞBUL**'un 09.02.2021 tarihli, SAYI: E.50687469.799.2104 sayılı "Akademik Çalışma Hk." konulu dilekçesi ve **"COVID-19 İle İlişkili Kan ve Dolaşım Sistemi Kandidozlarının Değerlendirilmesi"** başlıklı bireysel araştırma proje çalışması incelenmiş ve araştırma izni talebi oybirliği ile **uygun görülmüştür.**

Ek 3: Veri Toplama Formu

Çalışmanın Adı: Primer Sjögren Sendromlu kadın hastalarda hidroksiklorokin tedavisinin QT aralığı üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Vizit tarihi (gün/ay/yıl): …….

1. **Kişisel Veriler**

   Adının ve soyadının baş harfleri: ……/……. /……..

   Katılımcı Numarası: ……....

   Doğum tarihi (yıl): ……

   Medeni Durum: (1) Evli, (2) Bekar

   Eğitim Durumu: (1) Okuryazar değil, (2) İlkokul, (3) Ortaokul, (4) Lise, (5) Üniversite

   Sigara kullanımı: (1) Halen içiyor, (2) Eskiden içiyormuş, (3) Hiç kullanmamış

   Alkol: (1) Halen içiyor, (2) Eskiden içiyormuş, (3) Hiç kullanmamış

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Evet	Hayır	Çalışmaya dışı bırakma kriterleri	Evet	Hayır
Kadın mı?			Çalışma formundaki soruları anlama ve net cevaplar vermeye engel olacak düzeyde kognitif bozukluğu bulunuyor mu?		
18 yaş üstü mü?			Hamile veya hamilelik şüphesi bulunuyormu veya laktasyon döneminde mi?		
Son 3 aydır hidroksiklorokin tedavisi alıyor mu?			Bilinen bir elektrolit bozukluğu var mı?		
Çalışma formundaki soruları anlamaya ve net cevaplar vermeye yetecek düzeyde Türkçeyi anlıyor ve konuşuyor mu?			Bilinen bir ritim bozukluğu var mı?		

Hastanın (veya yasal temsilcisinin) çalışmanın uygunluğu hakkında bilgilendirildiğine dair imzalı ve tarihli bilgilendirilmiş olur belgesi var mı?			Sekonder Sjögren sendromu hastası mı?		
2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism sınıflama kriterlerini karşılıyor mu?			QT uzamasına neden olan ilaç kullanıyor mu?		

2. Gönüllü Seçim Kriterleri

3. Eşlik eden hastalıklar

(1) Yok

(2) Var……

4. Klinik Semptomlar

Belirti ve şikayetlerin başladığı tarih (yıl): …….

Sjögren Sendromu teşhisinin konulduğu tarih (yıl): ……

	Evet	Hayır		Evet	Hayır
Halsizlik			Cilt kuruluğu		
Yorgunluk			Sık genital enfeksiyonu		
Epigastrik ağrı			Artralji		
Ağrı			Miyalji		
Kilo kaybı			Kuru öksürük		
Göz kuruluğu			Nefes darlığı		
Ağız kuruluğu			İşitme kaybı		
Sık diş eti enfeksiyonu			Öyküde Raynaud fenomeni		
Yutma zorluğu			Oral aft		
Bulantı			Öyküde fotosensitivite		

5. Klinik Bulgular

Kan basıcı: ……mm/Hg (Sağ kol, oturarak)

Nabız: ……. /dk,

Boy (cm)/ kilo (kg): ……. VKİ: …….

	Evet	Hayır		Evet	Hayır
Diş çürüğü			Hipoestezi		
Dilde kuruluk ve çatlak			Parestezi		
Parotis şişliği			Peteşi		
Guatr			Purpura		
Artrit			Ekimoz		
Kas güçsüzlüğü			Ürtiker		
Nöropati			Cilt ülseri		
Raynaud fenomeni					

6. Laboratuvar

	Sonuç	**Normal aralık**		**Sonuç**	**Normal aralık**
Anti-nükleer antikor		Negatif	Lökosit		4,49-10,9 K/mm3
Anti-SSA (Ro)		Negatif	Hemoglobin		11,9-14,6 g/dL
Anti-SSB(La)		Negatif	Trombosit		171-388 K/mm3
RF		Negatif	Serum Sodyum		136-146 mmol/L
C3		90-180 mg/dl	Serum Potasyum		3,5-5,1 mmol/L
C4		10-40 mg/dl	Serum Kalsiyum		7,6-10,4 mg/dL
Eritrosit sedimentasyon hızı		0-30 mm/sa	Serum Magnezyum		1,9-2,5 mg/dL
CRP		0-5 mg/l			

7. Tedavi

Hidroksiklorokin: (1) Alıyor: ……. mg/gün, (2) Almıyor

8. **Kullandığı İlaçlar:** …….

9. Elektrokardiyografi:

Kalp Hızı: …. atım/dk

RR aralığı: …/msn

QT: ……. / msn

QTc: ……/ msn

10. EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) Skoru (0-33) : ….. puan