



T.C.

**ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA PANKREAS EKZOKRİN
YETMEZLİĞİ**

DR. CİHAD RAUFOĞLU

Tıpta Uzmanlık Tezi

ALANYA-2025



T.C.
ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA PANKREAS EKZOKRİN
YETMEZLİĞİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Cihad RAUFOĞLU

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Şakir Özgür KEŞKEK**

ALANYA – 2025

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI
ALANYA ALAADDİN KEYKUBAT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Cihad Raufoğlu'na ait "Sjögren Sendromlu Hastalarda Pankreas Ekzokrin Yetmezliği" adlı çalışma jürimiz tarafından İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı Prof. Dr. şakir Özgür KEşKEK

Üye Prof. Dr. Zehra EREN

Üye Prof. Dr. Aşkın ERDOĞAN

ETİK KURUL ONAYI: Bu alışma Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 07.05.2025 tarih ve 08-24 sayılı kararı ile yürütülmüştür.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca yalnızca akademik rehberliğiyle değil; duruşu, vizyonu ve örnek liderliğiyle de yol gösterici olan, mesleki gelişimimde kalıcı izler bırakan ve tüm asistanlık sürecim boyunca desteğini her daim hissettiren, klinik sorumlumuz ve değerli tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Şakir Özgür Keşkek'e en içten şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca ilminden faydalandığım; insani ve ahlaki değerleriyle bana örnek olan, yanında çalışmaktan onur duyduğum; ayrıca tecrübelerinden yararlanırken gösterdikleri hoşgörü ve sabır için değerli hocalarım Nefroloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Zehra Eren'e, Gastroenteroloji Bilim Dalı'ndan Prof. Dr. Aşkın Erdoğan'a, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'ndan Doç. Dr. İsmail Beypınar'a ve Dr. Öğr. Üyesi Onur Yazdan Balçık'a, Katkılarından dolayı sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık sürecimde rotasyon programlarında katkılarını esirgemeyen Göğüs Hastalıkları, Enfeksiyon Hastalıkları, Kardiyoloji ve Radyoloji kliniklerinin tüm öğretim üyelerine de ayrı ayrı teşekkür ederim.

Ayrıca, uzmanlık eğitimim boyunca aynı yolda yürümekten büyük bir mutluluk duyduğum, katkılarıyla bu süreci daha anlamlı ve katlanabilir hale getiren kıymetli yol arkadaşlarım Dr. Zeynep Akgün, Dr. Zekeriya Karasak, Dr. Seher Kaya, Dr. Utku Özilice, Dr. Mehmet Yıldırım ve Dr. Hüseyin Barış Koç'a; bununla birlikte kliniğimizde birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma gönülden teşekkür ederim. Klinik yoğunluğunu, tez sürecinin stresini ve mesleki yorgunlukları dayanılır hale getiren en güzel şey, birlikte paylaştığımız samimiyet ve dayanışmaydı. Varlığınız bu zorlu süreci sadece kolaylaştırmakla kalmadı, aynı zamanda unutulmaz dostluklara dönüştürdü. Bu dostluklar, bu sürecin en kıymetli kazanımı oldu.

Ve en önemlisi, bu yolculukta en başından beri beni ayakta tutan aileme....

Babam Hamdi, annem Medina ve kardeşlerim Mutalip, Azade ve Seyithan; desteğiniz, sabrınız ve bana olan inancınızla her adımda yanımda oldunuz. Yorulduğumda arkamı döndüğümde hep sizi gördüm. Bu sürecin görünmeyen ama en güçlü dayanağı siz oldunuz. Varlığınız en büyük şansım

ÖZET

Dr. Cihad RAUFOĞLU

Sjögren Sendromlu Hastalarda Pankreas Ekzokrin Yetmezliği İç Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi Alanya, 2025

Sjögren sendromu (SS), başlıca tükürük ve gözyaşı bezlerinde inflamasyon ve fonksiyon kaybıyla seyreden, sistemik tutulumu da olabilen kronik bir otoimmün hastalıktır. Pankreas ekzokrin yetmezliği (PEY), sindirim enzimlerinin yetersizliği sonucu gelişen; maldigesyon ve malabsorbsiyonla karakterize klinik bir durumdur. SS'nin yalnızca majör ekzokrin bezlerle sınırlı kalmayıp pankreası da etkileyebileceği öne sürülmektedir. Bu çalışmada SS'li hastalarda PEY sıklığının belirlenmesi ve klinik-biyokimyasal parametrelerle ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Kesitsel tipte tasarlanan çalışmaya, SS tanısı almış 42 hasta ve 56 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Tüm katılımcıların demografik verileri ve biyokimya testleri kaydedildi. Her iki grupta PEY ile ilişkili semptomlar standardize bir anket aracılığıyla sorgulandı.

Bulgular, SS grubunda PEY sıklığının kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. SS grubunda PEY sıklığı %76,2 iken kontrol grubunda bu oran %10,7 idi. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). Amilaz ve CRP değerleri SS grubunda daha yüksek saptandı ($p<0.05$, her biri için). Bu sonuç, SS'de pankreas fonksiyonlarının da etkilenebileceğine ve gastrointestinal semptomlarla ilişkili olabileceğine işaret etmektedir.

Sonuç olarak, SS'li hastalarda PEY'in normal popülasyona göre daha sık görüldüğü ve hastaların GİS semptomları açısından dikkatle değerlendirilmesi gerektiği görülmüştür. PEY'in erken tanınması ve uygun tedavi stratejilerinin planlanması, yaşam kalitesinin artırılmasında önemli olabilir.

Anahtar Kelimeler: Sjögren sendromu, Pankreas ekzokrin yetmezliği, PEY-Q anketi, CRP, Amilaz.

ABSTRACT

Dr. Cihad RAUFOĞLU

**Exocrine Pancreatic Insufficiency in Patients with Sjögren's Syndrome
Department of Internal Medicine Medical Specialty Thesis**

Alanya, 2025

Sjögren's syndrome (SS) is a chronic autoimmune disorder characterized by inflammation and dysfunction of the salivary and lacrimal glands, with potential systemic involvement. Exocrine pancreatic insufficiency (EPI) is a clinical condition resulting from insufficient secretion of digestive enzymes, leading to maldigestion and malabsorption. It has been suggested that SS may affect not only major exocrine glands but also the pancreas. This study aimed to determine the prevalence of EPI in patients with SS and to investigate its association with clinical and biochemical parameters.

This cross-sectional study included 42 patients diagnosed with SS and 56 healthy controls. Demographic data and biochemical test results of all participants were recorded. Symptoms related to EPI were assessed using a standardized questionnaire in both groups. The prevalence of EPI was significantly higher in the SS group compared with the control group (76.2% vs. 10.7%, $p < 0.01$). Amylase and CRP levels were also found to be significantly elevated in the SS group ($p < 0.05$ for both). These findings suggest that pancreatic functions may also be impaired in SS and that such impairment could be associated with gastrointestinal symptoms.

In conclusion, EPI was found to be more frequent in patients with SS than in the general population. Careful evaluation of SS patients for gastrointestinal symptoms and possible EPI may be important for early recognition and the implementation of appropriate therapeutic strategies, ultimately contributing to improved quality of life.

Keywords: Sjögren's syndrome, Exocrine pancreatic insufficiency, EPI-Q questionnaire, CRP, Amylase.

İÇİNDEKİLER

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ	X
1.GİRİŞ... ..	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Sjögren Sendromu.....	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Tarihçe.....	2
2.1.3 Terminoloji.....	2
2.1.4 Patogenez	3
2.1.5 Histopatoloji.....	4
2.1.6 Risk Faktörleri	5
2.1.6.1 Hormonal Faktörler.....	6
2.1.6.2 Genetik Risk Faktörleri.....	6
2.1.6.3 Çevresel Tetikleyiciler	6
2.1.6.4 Sekonder Sjögren Sendromu ile İlişkili Faktörler	7
2.1.7 Epidemiyoloji.....	7
2.1.7.1 Coğrafi Dağılım ve Prevalans	8
2.1.7.2 Primer ve Sekonder Sjögren Sendromu Sıklığı	8
2.1.7.3 Cinsiyet Dağılımı (Kadın/Erkek Oranı).....	9
2.1.7.4 Yaş Gruplarına Göre Dağılım	9
2.1.8 Klinik Bulgular	9
2.1.9 Klinik Sonuçlar ve İzlem	12
2.1.9.1 Morbidite ve Mortalite Riski	14
2.1.10 Tanı Kriterleri.....	15
2.1.11 Ayırıcı Tanı	17
2.1.12 Tedavi.....	18
2.1.12.1 Non-Farmakolojik ve Önleyici Yaklaşımlar	19

2.1.12.2 Tedavi Basamakları.....	21
2.2 Pankreas Ekzokrin Yetmezliği	25
2.2.1 Tanım ve Genel Bilgiler.....	25
2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	25
2.2.3 Patofizyoloji.....	28
2.2.4 Klinik Bulgular	28
2.2.5 Tanı Yöntemleri.....	29
2.2.6 Tedavi Yaklaşımları.....	31
2.3 Sjögren Sendromu ve Pankreas Ekzokrin Yetmezliği Arasındaki İlişki.....	33
2.3.1 İmmünolojik Mekanizmalar.....	33
2.3.2 Pankreas Fonksiyonel Tutulumu ve Prevalansı	34
3.GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. Çalışma Tasarımı ve Yeri	37
3.2. Katılımcılar ve Örneklem Seçimi	37
3.3 Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri	37
3.3.1 Dahil edilme kriterleri:.....	37
3.3.2 Dışlama kriterleri:	37
3.4. Veri Toplama Yöntemi	38
3.5 Örneklem Büyüklüğü ve Güç Analizi.....	39
3.6. İstatistiksel Analiz.....	39
4.BULGULAR.....	40
5.TARTIŞMA.....	48
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	51
KAYNAKLAR.....	52
EKLER.....	60
1. Pankreas Ekzokrin Yetmezliği Anketi – Türkçe Versiyonu (PEY Testi)	60
2.Özgeçmiş.....	63

KISALTMALAR

- ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ACR: American College of Rheumatology
AD: Addison Hastalığı
AECG: American-European Consensus Group
ALT: Alanin Aminotransferaz
AMA: Anti-Mitokondriyal Antikor
ANA: Antinükleer Antikor
ANCA: Antinötrofil Sitoplazmik Antikor
AST: Aspartat Aminotransferaz
BAFF: B-cell Activating Factor (B hücre aktive edici faktör)
BLK: B lenfoid tirozin kinaz
BT: Bilgisayarlı Tomografi
BTK: Bruton Tirozin Kinazı
CA: Kanser Antijeni
CA-II: karbonik anhidraz II
CCK: Kolesistokinin
CCP: Siklik Sitrülinlenmiş Peptid
CHOP: Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin ve Prednizon rejimi
RTX: Rituksimab
IVIG: İntravenöz İmmünoglobulin
MMF: Mikofenolat Mofetil
CK: Kreatin Kinaz
C-MTG: 13C-karışık trigliserit
CMV: Sitomegalovirüs
COVID: Koronavirüs Hastalığı
CRP: C-reaktif protein
DHEA: Dehidroepiandrosteron
DILS: Diffüz İnfiltratif Lenfositöz Sendromu
DM: Diyabetes Mellitus
DRTA: Distal Renal Tübüler Asidoz

EBNA: Epstein–Barr Nükleer Antijeni
EBV: Epstein–Barr virüsü
EPI: Pankreas Ekzokrin Yetmezliği
ESR: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSDAI: EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity Index
EULAR: European League Against Rheumatism
EUS: Endoskopik ultrasonografi
FE-1: Fekal Elastaz-1
GİS: Gastro İntestinal Sistem
GVHD: Greft-versus-Konak Hastalığı
GWAS: Genom Düzeyinde İlişkilendirme Çalışması
HCV: Hepatit C Virüsü
HE: Hematoksilen-Eozin
HI: Hemophilus influenzae
HIRA: Histone Cell Cycle Regulator A
HIV: İnsan İmmüm Yetmezliği Virüsü
HLA: İnsan Lökosit Antijeni
HTLV: İnsan T-hücreli Lösemi Virüsü
IgG4: İmmünglobulin G4
IL-12: İnterlökin-12
IL-17: İnterlökin-17
IL-6: İnterlökin-6
ILD: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
IRT: İmmünoreaktif Tripsinojen
İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı
İBS: İrritabl Barsak Sendromu
KKS: Keratokonjunktivitis sicca
LIP: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MALT: Mukozaya İlişkili Lenfoid Doku
MHC: Majör Histouyumluluk Kompleksi
MRCP: Manyetik Rezonans Kolanjiyopankreatografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MS: Multipl Skleroz
MTG: 13C-karışık trigliserid
OİH: Otoimmün Hepatit
OİP: Otoimmün Pankreatit
PBK: Primer Bilyer Kolanjit
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PERT: Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi
PEY: Pankreatik Ekzokrin Yetmezlik
PEI-Q: Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire
PPI: Proton Pompası İnhibitörü
pSS: Primer Sjögren Sendromu
RA: Romatoid Artrit
RCT: Randomize kontrollü çalışma
RF: Romatoid Faktör
SGEH: Granüloamatöz, epitelioid histiosit ağırlıklı sialadenit
SICCA: Kuruluk Semptomları
SjH: Sjögren Hastalığı
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
SPEP: Serum Protein Elektroforezi
SS: Sjögren Sendromu
SSA: Anti-Sjögren's Syndrome-related Antigen A (Anti-Ro antikoru)
SSB: Anti-Sjögren's Syndrome-related Antigen B (Anti-La antikoru)
sSS: Sekonder Sjögren Sendromu
TİN: Tübulointerstisyel Nefrit
TNF: Tümör Nekroz Faktörü
TPO: Tiroit Peroksidaz
TSH: Tiroid Uyarıcı Hormon
UDCA: Ursodeoksikolik Asit
UIP: Yaygın İnterstisyel Pnömoni

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Sjögren Sendromu Patofizyolojisi (Genetik ve Çevresel Tetikleyiciler Tip I IFN Yanıtı ve Otoimmünite İlişkisi)	3
Şekil 2.2: Sjögren Sendromuna Özgü Fokal Lenfositik Sialadenit (HE Boyama ile Histolojik Görüntü)	4
Şekil 2.3: Sjögren Sendromunda Ekstraglandüler Tutulum.....	12
Şekil 2.4: Sjögren Sendromu Tanı Algoritması (2016ACR/EULAR).....	17
Şekil 2.5 Sjögren Sendromu Tedavi Algoritması	24
Şekil 4.1. Katılımcıların Yaş Dağılımı.....	40
Şekil 4.2: PEY Pozitiflik Dağılımı.....	41
Şekil 4.3: Çalışma Grubu PEY Skor Derece Dağılımı	42
Şekil 4.4: Kontrol Grubunda PEY Derecelerine Göre Dağılım Grafiği	43
Şekil 4.5: PEY Derecelerine Göre Grup Dağılımı	44
Şekil 4.6: Çalışma ve Kontrol Gruplarında ESH Dağılımı (mm/saat).....	45
Şekil 4.7: Çalışma ve Kontrol Grubu Bireylerinde CRP Değerlerinin Karşılaştırılması. 46	
Şekil 4.8: Amilaz Değeri Dağılımı (Çalışma ve Kontrol Grubu)	47

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Sjögren Sendromu Risk Faktörlerinin Patogenetik Etki Düzeyi	7
Tablo 2.2. Sjögren Sendromu Prevalans Verileri.....	8
Tablo 2.3: SS ve IgG4-RD Karşılaştırması.....	11
Tablo 2.4: ESSDAI (EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi)	13
Tablo 2.5: ESSDAI Skor Aralıkları (EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi).....	14
Tablo 2.6: Sjögren Sendromu Tanı Kriterlerinin Karşılaştırması	15
Tablo 2.7: Primer Sjögren Sendromu için 2016 ACR–EULAR Sınıflama Kriterleri.....	16
Tablo 2.8: Sjögren Sendromu Ayırıcı Tanısı	18
Tablo 2.10: Antikolinergik Etkisi Yüksek İlaç Grupları.....	20
Tablo 2.11: Sjögren Sendromunda Lokal Tedaviler	21
Tablo 2.12: Sjögren Sendromunda Sistemik Tedaviler	22
Tablo 2.13: Sjögren Sendromunda Biyolojik Ajanlar.....	23
Tablo 2.14: Sjögren Sendromunda spesifik Durumlarda Tedavi Yaklaşımları	24
Tablo 2.15: Pankreas Ekzokrin Yetmezliğinde Etiyoloji ve Prevalans	27
Tablo 2.16: Sjögren Sendromunda Pankreatik Ekzokrin Yetmezlik (PEY) ile İlişkili Literatür Analizi	36
Tablo 4.1 Katılımcıların Demografik Özellikleri.....	40
Tablo 4.2 PEY Pozitiflik Dağılımı.....	41
Tablo 4.3 Çalışma Grubu PEY Derecelerine Göre Dağılımı	42
Tablo 4.4: Kontrol Grubunda PEY Derecesine Göre Dağılım.....	43
Tablo 4.5 Çalışma ve Kontrol Gruplarında PEY Derecelerinin Dağılımı	44
Tablo 4.6: Sedimentasyon Karşılaştırma Tablosu.....	45
Tablo 4.7: CRP Düzeylerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması (mg/L).....	46
Tablo 4.8 Amilaz Düzeylerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	47

1. GİRİŞ

Sjögren sendromu (SS), otoimmün kaynaklı sistemik bir bağ dokusu hastalığı olup, özellikle gözyaşı ve tükürük bezlerinde fonksiyon kaybıyla kendini gösterir. En sık orta yaşlı kadınları etkileyen bu sendrom, glandüler semptomların (kseroftalmi ve kserostomi) yanı sıra birçok ekstraplandüler dokuyu da tutabilmektedir. SS'nin patogeneğinde, genetik yatkınlık ile çevresel tetikleyicilerin etkileşimi sonucu gelişen kompleks bir immünolojik süreç rol oynar. Bu süreçte hem doğal hem de edinsel bağışıklık sistemi aktif rol almaktadır.

SS'de şimdiye dek en kapsamlı incelenen salgı bezleri tükürük ve lakrimal bezlerdir. Bununla birlikte, benzer histolojik ve fonksiyonel özelliklere sahip diğer ekzokrin bezlerin de hastalıktan etkilenebileceği düşünülmektedir. Ekzokrin yapısı ve immünolojik özellikleri bakımından tükürük bezlerine benzeyen pankreas için de SS'de ekzokrin fonksiyonların etkilenebileceği öne sürülmüştür.

Son yıllarda yapılan az sayıda çalışmada, SS'li bireylerde pankreas ekzokrin fonksiyonların etkilenebileceği ve bu durumun yaşam kalitesi üzerinde olumsuz etkiler oluşturabileceği öne sürülmüştür. Ancak mevcut veriler kısıtlıdır ve SS ile pankreas ekzokrin yetmezliği (PEY) arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bulgular tutarsızdır. Bu alandaki bilgi eksikliği, konunun daha kapsamlı ve sistematik biçimde araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Bu nedenle, bu çalışma SS'li hastalarda PEY sıklığını değerlendirmeyi ve olası klinik ilişkileri ortaya koymayı amaçlamaktadır.

Bu çalışmada, SS'li hastalarda pankreas ekzokrin yetmezliği sıklığı değerlendirilmiş ve elde edilen veriler, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Sjögren Sendromu

2.1.1 Tanım

Sjögren sendromu (SS), klinik olarak hastalarda ağız ve göz kuruluğu şikayetleriyle ortaya çıkan; histolojik olarak gözyaşı ve tükürük bezlerinde fokal lenfositik infiltrasyonlar ile karakterize, nedeni bilinmeyen kronik bir enflamatuvar hastalıktır (1). Yetişkin popülasyonda primer Sjögren sendromunun (pSS) yıllık insidansı 100.000 kişide 3 ila 11 olgu arasında değişmekte olup, prevalansı %0,01 ile %0,72 arasında bildirilmektedir. Kadınlarda erkeklere oranla yaklaşık 14 kat daha sık görülür ve ortalama başlangıç yaşı 53,2'dir (2). Hastalık çoğunlukla orta yaş kadınlarda görülse de genç erişkinleri de etkileyebilir.

SS, izole olarak gelişebileceği gibi romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematosus (SLE) gibi diğer otoimmün hastalıklarla birlikte de görülebilir (3). Bu bağlamda, klinikte primer ve sekonder formları tanımlanmıştır.

2.1.2 Tarihçe

Sjögren sendromu (SS) ilk kez 1892 yılında Mikulicz tarafından bilateral parotis ve lakrimal bezde büyüme ile giden bir olguda tanımlanmıştır (4). Bu olgunun bez dokularında küçük, yuvarlak mononükleer hücre infiltrasyonları saptanmıştır. Ancak bu durum her zaman Sjögren sendromuna özgü olmayabilir; benzer glandüler tutulumlar IgG4 ilişkili hastalık gibi farklı etiyojilerde de görülebilir (5). Zamanla, SS daha belirgin histolojik ve immünolojik kriterlerle tanımlanarak romatoloji literatüründe özgün bir yer edinmiştir.

2.1.3 Terminoloji

Literatürde Sjögren sendromu (SS) yerine bazı kaynaklarda "Sjögren hastalığı (SjH)" terimi de kullanılmaktadır. Bu yaklaşım, hastalığın yalnızca semptomatik bir tablo olmadığını, altta yatan otoimmün sürecin ciddiyetine vurgu yapmak amacıyla önerilmiştir (6).

Sicca sendromu, SjH ile eş anlamlı kullanılabilmeyle birlikte, "sicca kompleksi" yalnızca göz ve ağız kuruluğunu tanımlar ve altta yatan etiyojolojiye işaret etmez.

Keratokonjunktivitis sicca (KKS), hastalığın oküler bulgularını tanımlayan terimdir ve literatüre 1933 yılında Henrik Sjögren tarafından kazandırılmıştır (7).

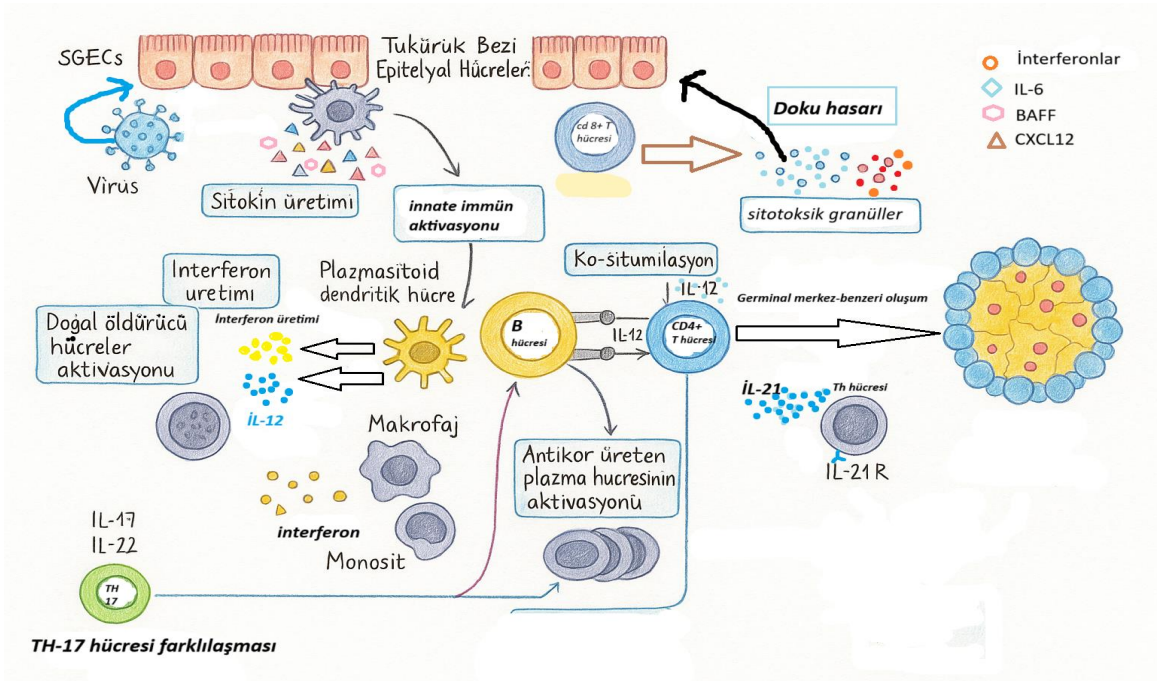
2.1.4 Patogenez

Hastalığın patogenezi multifaktöriyeldir. Genetik yatkınlık ile çevresel tetikleyicilerin birleşik etkisi sonucu gelişir (8). Genetik olarak HLA sınıf II genleri (HLA-DR, HLA-DQ) ve interferon sinyal yollarında yer alan IRF5, STAT4, IL12A, BLK gibi genetik polimorfizmler hastalıkla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu genetik yatkınlıklar, bağışıklık sisteminin kendine ait dokuları hedef almasına zemin hazırlar (9).

Hastalığın kadınlarda daha sık görülmesi, hormonal faktörlerin etkisini düşündürmektedir. Özellikle menopoz sonrası dönemde östrojen düzeylerindeki azalmanın SS gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir (10).

Çevresel tetikleyiciler arasında viral enfeksiyonlar önemli yer tutar. Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV), hepatit C virüsü (HCV) ve HTLV-1 gibi bazı virüslerin, tükürük bezi epitel hücrelerinde latent enfeksiyon oluşturarak immün toleransı bozabildiği ve otoimmün süreci tetikleyebildiği gösterilmiştir (11,12).

İnnate (doğal) immün yanıtın sonra adaptif immün sistem devreye girer. Özellikle CD4⁺ T hücreleri ve B hücreleri, bez dokusunda fokal infiltratlar oluşturur. B hücrelerinin aktive olmasıyla anti-SSA/Ro ve anti-SSB/La gibi otoantikörler üretilir. Bu otoantikörler, kompleman sistemini aktive ederek doku hasarına katkıda bulunur. Hastaların



Şekil 2.1: Sjögren Sendromu Patofizyolojisi (Genetik ve Çevresel Tetikleyiciler Tip IIFN Yanıtı ve Otoimmünite İlişkisi)

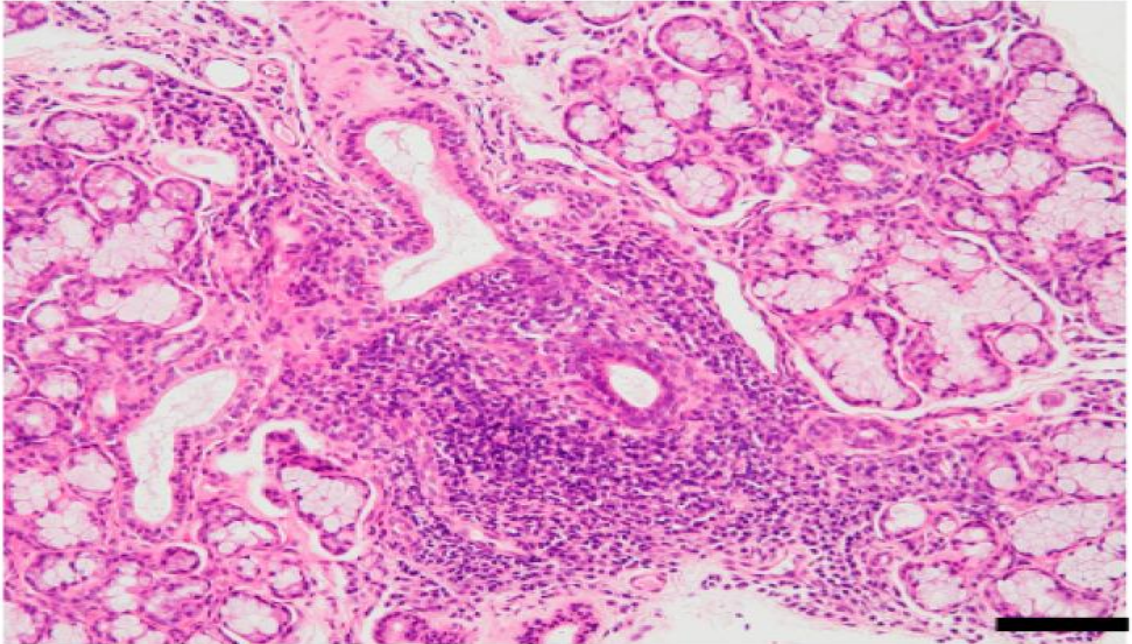
yaklaşık %70’inde anti-SSA/Ro ve/veya anti-SSB/La pozitifliği, %60–80’inde romatoid faktör (RF) pozitifliği saptanır (13). Otoantikorlar ve immün komplekslerin kompleman sistemini aktive edip dokuya çökmesi, inflamatuvar yanıtın sürekliliğini sağlar.

Şekil 2.1: Genetik ve çevresel tetikleyiciler, tükürük bezi epitel hücrelerinde Tip I IFN yanıtını ve BAFF üretimini uyararak, T ve B lenfosit infiltrasyonu ile otoantikor üretimine yol açar. Bu süreç, bez dokusunda kalıcı doku hasarı ve fibrozisle sonuçlanır (9).

Sonuç olarak, genetik yatkınlığı bulunan bireylerde çevresel faktörlerin tetiklediği inflamatuvar yanıt, innate ve adaptif immün sistemin birlikte devreye girmesiyle bez dokusunda kalıcı hasara yol açar. Bu süreçte Th1, Th17 ve B hücrelerinden zengin infiltrasyon gelişir; germinal merkez-benzeri yapılar oluşur. Klinik yansıması, ağız ve göz kuruluşunun yanı sıra çeşitli ekstraplandüler organ tutulumlarıdır.

2.1.5 Histopatoloji

Sjögren sendromunun karakteristik histopatolojik bulgusu, fokal lenfositik sialadenit olarak tanımlanan lezyondur. Minör tükürük bezi biyopsisinde özellikle alt dudak (labial) bezlerde periduktal ve periakinar bölgelerde lenfositik infiltrasyonlar izlenir.



Şekil 2.1: Sjögren Sendromu Patofizyolojisi (Genetik ve Çevresel Tetikleyiciler Tip I IFN Yanıtı ve Otoimmünite İlişkisi)

Tanısal olarak anlamlı tutulumu gösterecek bulgu, 4 mm²'lik bez dokusu alanında en az bir lenfositik odak (fokus) saptanmasıdır (14).

Şekil 2.2: Sjögren sendromuna özgü fokal lenfositik sialadenit (HE boyama ile histolojik görüntü). SS tanılı bir hastadan alınan labial minör tükürük bezi biyopsisinin hematoxilen-eozin (HE) ile boyanmış kesitinde, duktal yapılar çevresinde belirgin lenfositik infiltrasyon ve asinüs hücrelerinde atrofik değişiklikler izlenmektedir. Fokus, duktus yapıları çevresinde kümelenen ve ≥ 50 mononükleer hücre içeren hücresel agregat olarak tanımlanır. Tanısal eşik değer, fokus skorunun ≥ 1 olmasıdır. (Şekilde ölçek çubuğu: 100 μm).

Etkilenen tükürük bezlerinde belirgin parankimal hasar gözlenir. Lenfosit infiltrasyonunun çevresindeki asinüs yapılarında atrofi, duktal epitelde proliferasyon ve bazı duktusların etrafında epimiyoepitelyal adacık oluşumu görülebilir. İleri evrelerde asinüs yapılarının yerini yağ dokusu alabilir (yağ metaplazisi) ve lobüllerde fibrozis gelişebilir.

Fokal infiltrasyonun varlığı ve yoğunluğu ile klinik bulgular arasında anlamlı ilişki mevcuttur. Özellikle fokus skoru ≥ 1 olan hastalarda anti-SSA/SSB otoantikör pozitifliği ve oküler semptomlar daha sık raporlanmıştır. Bu nedenle labial tükürük bezi biyopsisi tanı sürecinde kritik rol oynar.

Mikroskopik olarak infiltratın baskın hücresel komponenti CD4⁺ T lenfositlerdir. Ayrıca değişen oranlarda CD8⁺ T hücreleri, B lenfositleri, plazma hücreleri ve antijen sunan hücreler (makrofajlar, dendritik hücreler vb.) de bulunur. Erken evrede infiltrasyonda T hücre baskınlığı görülürken, hastalığın ilerleyen döneminde poliklonal B hücre aktivasyonu ile karma bir immün hücre profili gelişir.

2.1.6 Risk Faktörleri

Sjögren sendromu (SS) patogenezinde risk faktörleri, genetik yatkınlık ve çevresel uyaranların etkileşimi ile şekillenir. En belirgin epidemiyolojik özellik, kadın cinsiyette hastalığın çok daha yüksek prevalans göstermesidir; olguların yaklaşık %90'ı kadındır

(15). Bu çarpıcı kadın predominansı, hormonal faktörlerin patogenetik rolüne ilişkin hipotezleri desteklemektedir.

2.1.6.1 Hormonal Faktörler

Östrojen maruziyeti ve reproduktif öykü: SS'li kadınlarda, yaşam boyu düşük östrojen maruziyeti sicca semptomları olmayan kadınlara kıyasla daha sık raporlanmıştır. Bu durum düşük parite, geç menarş ve erken menopoz gibi östrojen düzeyini azaltan üreme öyküsü özellikleriyle ilişkilendirilmiştir (16). Östrojenin immün modülatör etkisi göz önünde bulundurulduğunda, östrojen seviyelerinin azalması otoimmün yanıtı kolaylaştırabileceği düşünülmektedir.

Menopozal geçiş ve gonadal steroidler: Postmenopozal dönemde östrojen ve dehidroepiandrosteron (DHEA) düzeylerindeki düşüş, genetik yatkınlığı olan bireylerde ekzokrin bezleri hedef alan otoimmün süreci kolaylaştırabilir. SS olgularının çoğunluğunun postmenopozal dönemde görülmesi de bu hipotezi desteklemektedir (17).

2.1.6.2 Genetik Risk Faktörleri

SS ile en güçlü ilişki, majör doku uyum kompleksi (MHC) sınıf II bölgesindeki polimorfizmlerle gösterilmiştir. Avrupa kökenli bireylerde *HLA-DRB103:01*, *HLA-DQA105* ve *HLA-DQB102* alelleri; Asya kökenli bireylerde ise *HLA-DRB108* ve *HLA-DRB112* alelleri hastalıkla anlamlı düzeyde ilişkilidir (18,19).

HLA dışı genetik faktörler: Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS), interferon yanıtı ve B hücre aktivasyonu ile ilişkili genlerin SS patogeneziye katkı sağladığını göstermiştir. İnterferon yanıtı ile ilişkili genler: *IRF5*, *STAT4*, *IL12A*; B hücre aktivasyonu ile ilişkili genler: *BLK*, *TNFAIP3*. Bu genetik varyantlar, Tip I interferon (IFN-I) yanıtının aşırı aktivasyonunu ve B hücre hiperaktivitesini tetikleyebilmektedir (20).

2.1.6.3 Çevresel Tetikleyiciler

Viral enfeksiyonlar: EBV, CMV, HCV ve HTLV-1 gibi virüslerin, epitel hücrelerinde latent enfeksiyon oluşturarak otoimmün yanıtı başlattığı gösterilmiştir. Örneğin EBV, Ro/SSA otoantijenine yapısal benzerlik gösteren EBNA-1 proteini aracılığıyla moleküler taklit yapar (21). HCV ve HTLV-1 enfeksiyonları ise kriyoglobulinemi ve lenfoproliferatif eğilim oluşturabilir. CMV'nin tükürük bezinde

kronik IFN- α üretimine ve MHC Sınıf II ekspresyonunun artışına neden olduğu bildirilmiştir (22).

Sigara kullanımı (paradoksal etki): Tütün dumanının mukozal bariyeri bozarak otoantijen maruziyetini artırabileceği öne sürülmektedir. Ancak, nikotinin immünsüpresif etkileri nedeniyle bazı çalışmalarda sigara içenlerde SS insidansında azalma bile bildirilmiştir (23). Bu karşıt bulgular, sigaranın SS üzerindeki etkisinin kompleks olduğunu göstermektedir.

2.1.6.4 Sekonder Sjögren Sendromu ile İlişkili Faktörler

Romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE) ve sistemik skleroz (SSc) gibi otoimmün hastalıklarla birlikte görülen sekonder Sjögren sendromu (SS), bu hastalıklarda mevcut otoimmünitenin yaygınlığını yansıtır. RA varlığında SS gelişme riskinin 4 kata kadar arttığı bildirilmektedir.

Tablo 2.1. Sjögren Sendromu Risk Faktörlerinin Patogenetik Etki Düzeyi

Faktör	Odds Ratio(OR)	Kanıt Düzeyi	Mekanizma
Kadın Cinsiyet	14:1	A	Hormonal/Genetik Disregülasyon
HLA-DRB1*03:01 (Avrupa)	3.5-5.2	A	Antijen Sunum Anomalisi
EBV Seropozitiflik	2.8	B	Moleküler Taklit
Sigara (≥ 10 paket-yıl)	1.2 (Paradoksal)	C	Mukozal Hasar/İmmünmodülasyon
RA Eşlik Etmesi	4.1	A	Ortak Otoimmün Patoloji

Kanıt Düzeyi: A: Meta-analiz, B: Prospektif çalışma, C: Retrospektif çalışma

2.1.7 Epidemiyoloji

Sjögren Sendromu (SS), romatolojik hastalıklar arasında romatoid artrit (RA) sonra en sık görülen ikinci otoimmün bozukluktur.

2.1.7.1 Coğrafi Dağılım ve Prevalans

Prevalans ve insidans verileri, coğrafi bölge ve tanı kriterlerine (ACR/EULAR 2016 vs. AECG 2002) bağlı heterojenlik göstermekle birlikte, dünya genelinde erişkin nüfusta prevalansın yaklaşık %0.5 (%0.1-0.7) olduğu tahmin edilmektedir (24). Fransa’da yapılan epidemiyolojik çalışmalarda erişkinlerde primer SS prevalansı 10.000’de 1,5 olarak raporlanmışken (14), Asya ülkelerinde bu oranın %0,6-0.7 bildirilmektedir (25). Türkiye’de 2000’li yılların başında gerçekleştirilen bir popülasyon tarama çalışmasında, primer Sjögren sendromu prevalansı yaklaşık %0,2 olarak saptanmıştır (Kabasakal ve ark., 2006) (26). Bu bulgu, ülkemizde hastalığın azımsanmayacak bir sıklıkla görüldüğünü ortaya koymaktadır.

Tablo 2.2. Sjögren Sendromu Prevalans Verileri

Popülasyon	Prevalans	Kaynak	Metodolojik Not
Global	%0,5 (0.1-0.7)	Qin et al. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2015	19 çalışmanın meta analizi
Fransa	1.5/10.000	Mariette et al. <i>Arthritis Rheum.</i> 2011	Çok merkezli kohort
Asya Ülkeleri	%0,6-0.7	Kim et al. <i>J Korean Med Sci.</i> 2017	AECG kriterleri kullanımı
Türkiye	%0,2	Kabasakal et al. <i>Clin Rheumatol.</i> 2006	Ankara popülasyon taraması (n=2,832)

Hastalığın yıllık insidansı da benzer şekilde değişkenlik göstermekle birlikte, çoğu çalışmada 100.000 kişi başına ortalama 5–10 yeni olgu bildirilmektedir. Primer SS için ortalama yıllık insidans, 2014 yılında yayımlanan bir meta-analizde 6,9/100.000 olarak hesaplanmıştır.

2.1.7.2 Primer ve Sekonder Sjögren Sendromu Sıklığı

Hastalık klinik olarak iki forma ayrılır: primer Sjögren sendromu (pSS), başka bir otoimmün hastalık olmaksızın izole şekilde gelişirken; sekonder Sjögren sendromu (sSS)

ise sıklıkla RA, SLE veya sistemik skleroz gibi diğer bağ dokusu hastalıkları ile görülür. Primer formun, sekonder forma kıyasla daha sık raporlandığı belirtilmektedir.

2.1.7.3 Cinsiyet Dağılımı (Kadın/Erkek Oranı)

SS olgularının yaklaşık %90'ını kadın hastalar oluşturur. Kadın/erkek oranı yaklaşık 14:1'dir (2).

2.1.7.4 Yaş Gruplarına Göre Dağılım

Hastalığa en sık 40–60 yaş aralığında tanı konur. Bununla birlikte genç erişkinlerde ve ileri yaşta da vakalar bildirilmiştir. Sekonder form genellikle primer formdan daha erken yaşta tanı alır. Çocukluk çağında SS oldukça nadir olmakla birlikte pediatrik olgularda da kadın predominansı izlenir; ancak bu oran erişkinlere kıyasla daha düşüktür (yaklaşık 6–7:1). Çocukluk çağı Sjögren sendromunda, erişkinlerden farklı olarak rekürren parotis bezi inflamasyonu atakları daha sık görülmektedir (27).

2.1.8 Klinik Bulgular

Sjögren Sendromu'nun (SS) en temel klinik özellikleri, oküler ve oral glandüler disfonksiyona bağlı gelişen sicca (kuruluk) semptomlarıdır. Oküler tutulum, gözyaşı hiposekresyonu (Schirmer testi ≤ 5 mm/5 dk) ile karakterize olup, hastalarda batma, yanma, kum tanesi hissi ve fotofobi gibi irritatif şikayetlerle prezente olur. Gözyaşı film tabakasındaki hiperozmolarite (>308 mOsm/L), korneal epitel hasarını derinleştirir. Oral tutulumda ise tükürük bezi fonksiyonunun azalması; disfaji (yutma güçlüğü), tat alma bozukluğu (dizgeuzi), ağız kuruluğu ve konuşma güçlüğü ile sonuçlanır. Bu durum, dental çürüklerde artış, kandida albicans enfeksiyonu ve protez kullanımında zorlanma gibi komplikasyonlara yol açar.

Hafif olgularda, Schirmer testinde 6–10 mm/5 dk gibi değerlerle subklinik düzeyde kuruluk gözlenebilir. İleri evre vakalarda ise, rekürren parotit atakları, glandüler şişlik ve histopatolojik olarak fokal lenfositik sialadenit gelişebilir. Özellikle parotis bezi şişliği, lenfoma gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (28).

Kas-iskelet sistemi tutulumu: Oldukça sık görülür; SS'li hastaların %70–80'inde artralji, %30–35'inde non-eroziv artrit ve %40'ında miyofasiyal ağrı bildirilmiştir.

Deri bulguları: Hastaların yaklaşık %60'ında cilt kuruluğu (kseroderma), %25'inde Raynaud fenomeni ve %10–15'inde lökositoklastik vaskülite bağlı palpabl purpura saptanır (29).

Pulmoner bulgular: Yaklaşık %15–25 oranında akciğer tutulumuna rastlanır. Kserotrakea (trakeal kuruluk), kronik öksürük ve tekrarlayan bronşit atakları en yaygın solunumsal yakınmalardır (30).

Renal bulgular: Böbrek tutulumu genellikle tübülointerstisyel nefrit paternindedir. TİN, tip 1 distal renal tübüler asidoza yol açarak hipokalemik paralizisi, nefrolitiazis ve osteomalazi/osteoporoz gelişimine neden olabilir. Glomerülonefrit nadiren görülür (%<3) ve sıklıkla kriyoglobulinemik vaskülite bağlıdır (31).

Hematolojik anormallikler: SS'de CD4⁺ T hücre aracılıklı lökopeni (%25–30), normokrom normositer anemi (%20–25) ve poliklonal hipergammaglobulinemi (%80) sık görülür (32).

Otoantikolar ve Laboratuvar Bulguları: Romatoid faktör (RF) pozitifliği hastaların %60–75'inde, antinükleer antikor (ANA) pozitifliği %70–90'ında saptanır. Anti-SSA/Ro (%60–80) ve anti-SSB/La (%30–50) otoantikoları tamda önemli yere sahiptir. Tiroid otoimmünitesi de SS'ye sıklıkla eşlik eder; anti-TPO pozitifliği %25–30, Hashimoto tiroiditi ise %15–20 oranında bildirilmiştir (9). Bu nedenle tüm SS hastalarında tiroid fonksiyon testleri (TSH, fT4) ve anti-TPO antikorunu taraması yapılması önerilir (EULAR kılavuzu, 2019).

Nörolojik bulgular: Nörolojik tutulum sıklıkla periferik sinir sistemiyle sınırlıdır. Küçük lif nöropatisi (SFN), trigeminal nöropati ve daha nadiren santral sinir sistemi tutulumları (ör. transvers miyelit veya optik nörit) görülebilir (33).

Hepatobilier bulgular: Primer biliyer kolanjit (PBK, %5–10) ve otoimmün hepatit (OİH, %2–3) SS'li hastalarda, genel popülasyona göre daha sık izlenir. Karaciğer enzim yüksekliği genellikle subklinik düzeydedir. PBK birlikteliği olan hastalarda anti-mitokondriyal antikor (AMA-M2) pozitifliği ve ursodeoksikolik asit (UDCA) tedavisine yanıt, prognoz açısından önem taşır (34).

Pankreatik bulgular: Pankreas, ekzokrin bir organ olması nedeniyle SS'de tutulum gösterebilir. Pankreas ekzokrin yetmezliği gelişen hastalarda yağlı dışkılama (steatore) ve kilo kaybı gibi bulgular ortaya çıkabilir. IgG4-ilişkili hastalıklar (IgG4-RD),

özellikle otoimmün pankreatit, SS ile benzer klinik tablolar oluşturabileceğinden ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (35). Bu durumda aşağıdaki bulgular, SS yerine IgG4-ilişkili hastalık lehine değerlendirilir:

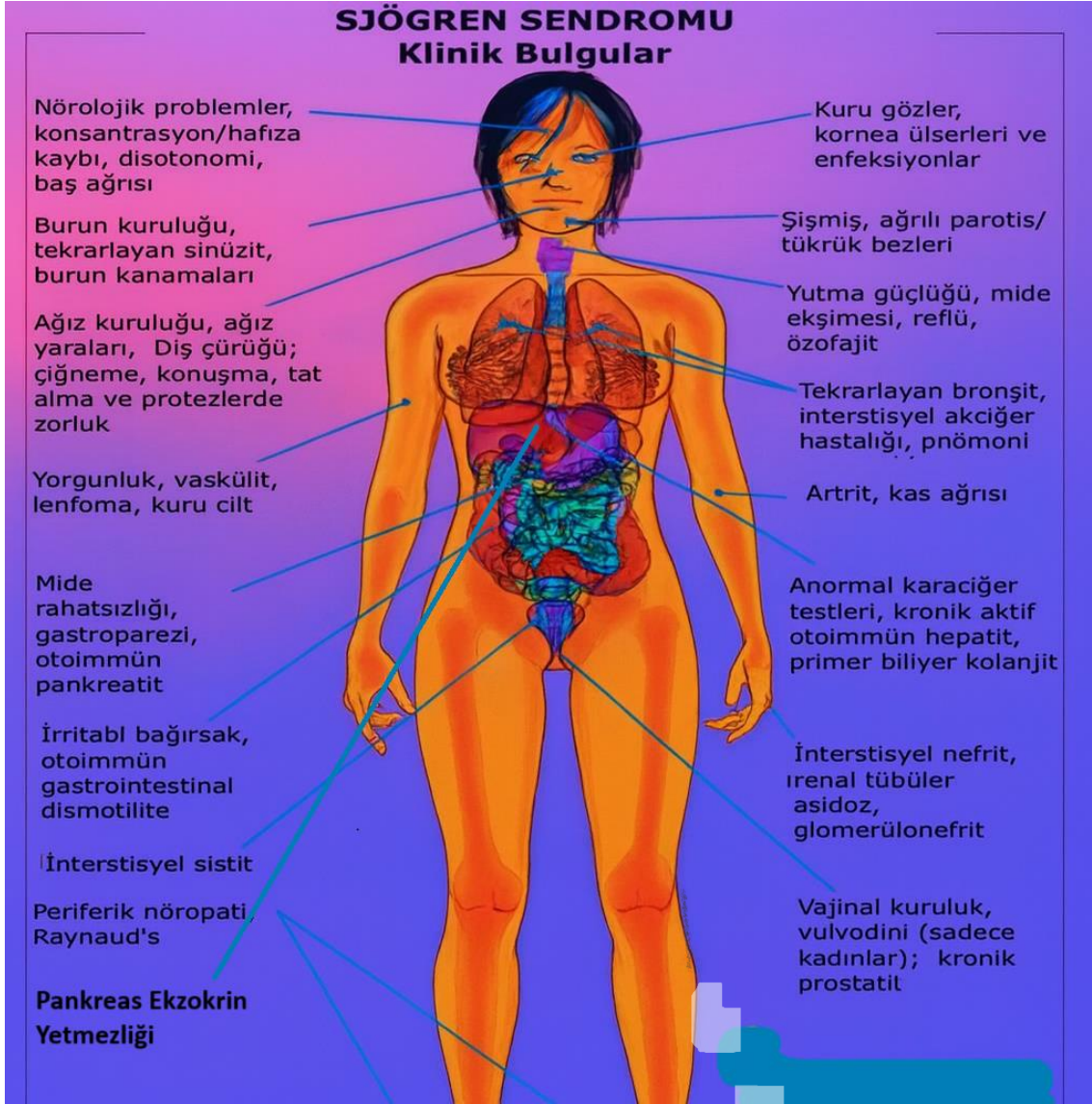
- Pankreasta kitle oluşturan büyüme ve diffüz parankimal fibrozis odakları (storiform fibrozis),
- Serum IgG4 düzeyinin >135 mg/dL olması (yüksek IgG4, %90 duyarlılık ve %60 özgüllükle IgG4-RD lehine),
- Histopatolojik olarak pankreasta ve diğer bezlerde yoğun IgG4⁺ plazma hücresi infiltrasyonu ve fibrozis.

SS tanılı bir hastada pankreatit geliştiğinde IgG4-RD mutlaka ekarte edilmelidir.

Tablo 2.3'te SS ile IgG4-RD temel farkları karşılaştırmalı olarak özetlenmiştir.

Tablo 2.3: SS ve IgG4-RD Karşılaştırması

Parametre	Sjögren Sendromu	IgG4-RD
Patogenez	IFN-I/BAFF aracılı epitelit	Treg/Th2 baskın fibroinflamasyon
Histoloji	Fokal lenfositik sialadenit	IgG4 ⁺ plazma hücre infiltrasyonu (>10/hpf)
Serolojik Belirteç	Anti-SSA/Ro (%70)	IgG4/IgG oranı >40%
Tedavi Yanıtı	Ritüksimab/HCQ	Glukokortikoid + Ritüksimab



Şekil 2.3: Sjögren Sendromunda Ekstraglandüler Tutulum

2.1.9 Klinik Sonuçlar ve İzlem

Sjögren sendromu (SS), klinik olarak yalnız sicca semptomlarıyla sınırlı kalmayıp sistemik tutulumla seyredabilen kronik progresif bir hastalıktır. SS'li hastalarda ortaya çıkabilecek sistemik bulguların zamanında saptanabilmesi, uygun tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve olası komplikasyonların erken tespiti için hastalık aktivitesinin belirli aralıklarla değerlendirilmesi gereklidir.

European League Against Rheumatism (EULAR) tarafından geliştirilen ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index), SS'li hastalarda sistemik tutulumun objektif ve kantitatif değerlendirilmesini amaçlayan, klinikte yaygın kullanılan güvenilir bir skora sistemidir.

Aşağıdaki tabloda, ESSDAI kapsamında değerlendirilen sistem alanları, her bir alandaki aktivite düzeyi örnekleri ve bu örneklere karşılık gelen puanlamalar yer almaktadır.

Tablo 2.4: ESSDAI (EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi)

Sistem Alanı	Aktivite Düzeyleri ve Puanlar (örneklerle)
Konstitüsyonel	Ateş, kilo kaybı, gece terlemesi (0-3)
Lenfadenopati / Splenomegali	Palpabl lenf nodları, dalak büyüklüğü (0-2)
Gastrointestinal Sistem	Peritonit, pankreatit, hepatit (0-1)
Solunum Sistemi	İnterstisyel akciğer hastalığı, plörit (0-5)
Deri	Vaskülit, purpura, ürtiker, lezyonlar (0-5)
Kas-İskelet Sistemi	Artrit, miyozit (0-6)
Renal	TIN, glomerülonefrit, proteinüri (0-5)
Kas	Proksimal kas güçsüzlüğü, CPK yüksekliği, miyozit biyopsisi (0-6)
Periferik Sinir	Mononöropati, polinöropati, kranial sinir tutulumu (0-5)
Santral Sinir	Nöbet, hemiparezi, ensefalopati, MRG bulgusu (0-6)
Hematolojik	Sitopeniler (nötropeni, anemi, trombositopeni) (0-6)
Biyolojik	Düşük C3/C4, kriyoglobulinemi, monoklonal gamopati (0-3)

ESSDAI skorlamasında; santral ve periferik sinir sistemi, pulmoner, renal, kas-iskelet, deri, hematolojik, biyolojik ve gastrointestinal sistem gibi birçok alan ayrı ayrı değerlendirilir. Toplam puan üzerinden elde edilen skor, hastalığın aktivite düzeyini gösterir: 0 puan remisyona, 1-4 arası düşük aktivite, 5-13 orta aktivite ve ≥ 14 puan yüksek hastalık aktivitesi olarak kabul edilir. Bu değerlendirme hem tedavi planlamasında hem de hasta prognozunun belirlenmesinde yol göstericidir.

Tablo 2.5: ESSDAI Skor Aralıkları (EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi)

ESSDAI Skoru	Hastalık Aktivitesi
0	Remisyon
1–4	Düşük aktivite
5–13	Orta aktivite
≥14	Yüksek aktivite

ESSDAI puanının yüksek olması, özellikle lenfoma gelişimi gibi ciddi komplikasyonlar açısından risk artışını göstermektedir. Bu nedenle, SS'li hastalarda düzenli aralıklarla sistematik değerlendirme yapılmalı ve hastalık aktivitesini artırabilecek sistemik bulgular erkenden fark edilmelidir. ESSDAI'ye ek olarak, biyobelirteç temelli izlem yaklaşımları ve hastaya özgü takip protokolleri de klinik karar süreçlerine entegre edilmektedir.

2.1.9.1 Morbidite ve Mortalite Riski

Primer Sjögren sendromlu (SS) hastaların yaşam süresi çoğu çalışmada genel popülasyonla benzer bulunmakla birlikte, yaşam kaliteleri belirgin şekilde düşmektedir. Ekstraglandüler tutulum gösteren olgularda morbidite artar. SS'nin en ciddi komplikasyonlarından biri hematolojik malignitelerdir; en sık görüleni non-Hodgkin lenfomadır (NHL) (36). SS'li bireylerde lenfoma gelişme riski, genel popülasyona kıyasla yaklaşık 14 kat fazladır. Uzun hastalık süresi, persistan parotis bezi büyümesi, düşük serum C4 düzeyi, kriyoglobulinemi ve sistemik vaskülit varlığı, lenfomaya ilerleme açısından risk faktörü olarak bildirilmiştir (37). Primer SS hastalarının yaklaşık %5'inde B-hücre kaynaklı lenfoma geliştiği bildirilmektedir. Bu nedenle, SS'li hastaların uzun dönem takiplerinde lenfoproliferatif hastalık belirtilerinin düzenli olarak izlenmesi önerilir (38).

2.1.10 Tanı Kriterleri

Sjögren sendromunun (SS) tanısı, klinik semptomlar, serolojik bulgular ve salgı bezi fonksiyonunu değerlendiren tanısal testlerin birlikte değerlendirilmesiyle konulur.

Geçmişten günümüze birçok tanı ve sınıflandırma kriteri geliştirilmiştir. Heidenreich tarafından 1965 yılında ve Fox tarafından 1986 yılında önerilen erken dönem kriterlerinin ardından, 1993 Avrupa Topluluğu kriterleri ve bunu takiben Amerikan-Avrupa Konsensus Grubu (AECG) 2002 kriterleri yaygın kullanım alanı bulmuştur. Günümüzde ise 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) sınıflandırma kriterleri, hem klinik pratikte hem de araştırmalarda en çok kullanılan kriterlerdir. Bu kriterler, objektif bulgulara dayanması ve puanlama sistemi içermesi nedeniyle SS tanısında standardizasyon sağlamıştır.

Tablo 2.6: Sjögren Sendromu Tanı Kriterlerinin Karşılaştırması

Parametre	AECG 2002	ACR 2012	ACR/EULAR 2016
Biyopsi Zorunluluğu	Evet	Hayır	Hayır (3 puan)
Anti-SSA/Ro	Destekleyici	Zorunlu	Zorunlu (3 puan)
Objektif Testler	Schirmer Boyama +	En az 2 kriter: Schirmer, boyama, SSA	5 kriterden en az 4 puan: Schirmer, boyama, SSA, biyopsi, tükürük akımı)
Sensitivite	%60	%93	%96
Spesifite	%97	%98	%95

2016 ACR/EULAR Sjögren Sendromu Sınıflandırma Kriterleri: Bu kriterler, en az bir sicca semptomu (≥ 3 aydır süregelen göz kuruluğu veya ağız kuruluğu) veya Sjögren sendromunu düşündüren sistemik tutulum bulgusu olan hastalarda uygulanır. Toplam puan 4 veya üzerinde ise SS tanısı konulur. Bu kriterler yalnızca belirli klinik ve serolojik bulgularla sınırlı değildir; aynı zamanda Sjögren sendromunu taklit edebilecek diğer hastalıkları dışlamaya yönelik koşulları da içerir. Bu kapsamda tanının güvenilirliğini artırmak için aşağıdaki dışlayıcı kriterler belirlenmiştir:

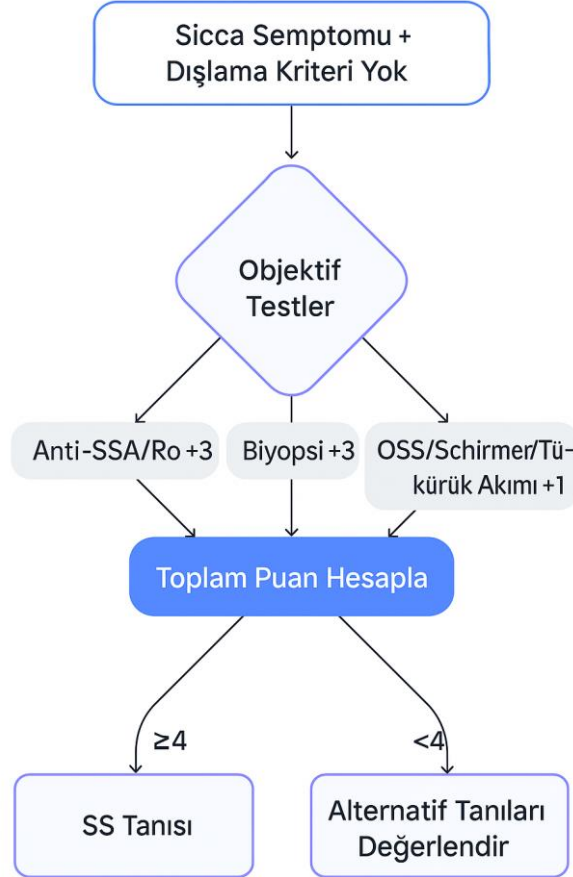
- Aktif hepatit C virüs enfeksiyonu (PCR ile doğrulanmış)
- HIV enfeksiyonu
- Baş-boyun bölgesine yönelik radyoterapi öyküsü
- Sarkoidoz
- Graft-versus-host hastalığı (GVHD)
- Antikolinerjik ilaç kullanımı
- IgG4 ilişkili hastalıklar (IgG4-RD) (39).

Tablo 2.7: Primer Sjögren Sendromu için 2016 ACR–EULAR Sınıflama Kriterleri

Kriter	Tanım	Puan
Focus skoru ≥ 1	Labial minor tükürük bezinden elde edilen biyopsi örneğinde, 4 mm ² 'lik doku alanında yer alan ve ≥ 50 inflamatuvar hücre içeren mononükleer hücre infiltratlarının sayısına dayalı olarak hesaplanan skordur.	3
Anti-SSA antikorlarının varlığı †	Serum düzeyinde değerlendirilir; anti-Ro60 antikorlarının varlığı tanı açısından dikkate alınmalıdır. Anti-Ro52 antikorlarının izole pozitifliği, Sjögren sendromu için özgül değildir.	3
SICCA oküler boyama skoru ≥ 5	Floresein ve lissamin yeşili boyaları kullanılarak yapılan oftalmolojik değerlendirme temelinde belirlenen skordur. Skor aralığı 0 ile 12 arasında olup, daha yüksek skorlar oküler yüzey tutulumunun artmış şiddetini gösterir.	1
Schirmer testi ≤ 5 mm / 5 dk	Alt göz kapağı konjonktival yüzeyine yerleştirilen selüloz bazlı şerit yardımıyla gözyaşı sekresyonunun değerlendirildiği bir testtir; belirli sürede emilen nem miktarı ölçülür.	1
Uyarılmamış total tükürük akışı ≤ 0.1 mL/dk	Hastanın yutkunmasını takiben en az 5 dakika boyunca tüpte toplanan tükürük miktarıyla tükürük akış hızını ölçen test	1
Toplam Puan		9

† Anti-SSA/Ro antikorlarının yokluğunda izole anti-SSB/La antikoru pozitifliği, spesifik olmayıp tanı kriteri olarak kabul edilmemektedir.

ACR–EULAR 2016 Sınıflama Kriterleri, primer Sjögren sendromu tanısı amacıyla geliştirilmiş puanlı bir sınıflama sistemidir. Sekonder Sjögren sendromu için resmi sınıflama kriterleri bulunmamakla birlikte, bu kriterler tanı sürecinde yardımcı değerlendirme aracı olarak kullanılabilir.



Şekil 2.4: Sjögren Sendromu Tanı Algoritması (2016ACR/EULAR)

2.1.11 Ayırıcı Tanı

Sjögren sendromunun (SS) temel semptomları olan ağız ve göz kuruluğu; ilaç kullanımı, enfeksiyonlar, radyasyon öyküsü, granümatöz hastalıklar, bazı romatolojik ve metabolik durumlar gibi birçok farklı etiolojiyle benzer klinik tablo oluşturabilir. Bu nedenle SS tanısında ayırıcı tanının sistematik olarak yapılması gereklidir.

Ayırıcı tanıda dikkate alınması gereken başlıca durumlar arasında; antikolinergik ilaç kullanımı, baş-boyun radyoterapisi, sarkoidoz, IgG4-ilişkili hastalıklar, viral

enfeksiyonlar (HCV, HIV), sekonder SS nedenleri (RA, SLE vb.), tükürük bezi maligniteleri ve diğer metabolik/psikiyatrik bozukluklar yer alır.

Bu klinik tablolar, SS ile örtüşen semptomlara yol açabileceği için ayırıcı tanı kriterlerinin klinik, serolojik ve histopatolojik verilerle birlikte değerlendirilmesi büyük önem taşır.

Aşağıdaki tabloda SS'nin ayırıcı tanısında göz önünde bulundurulması gereken başlıca durumlar özetlenmiştir (Bkz. Tablo 2.8).

Tablo 2.8: Sjögren Sendromu Ayırıcı Tanısı

Göz Kuruluğu	Ağız Kuruluğu	Parotis Bezi Büyümesi
Amiloidoz	Amiloidoz	Kronik Sialadenit
Sarkoidoz	Sarkoidoz	Primer Neoplazm
Kronik Blefarit, Konjunktivit	Diabetes Mellitus	Viral Enfeksiyonlar (HIV, EBV, CMV, HCV, Kabakulak)
Oküler Pemfigoid	Viral Enfeksiyonlar (EBV, HIV)	Bakteriyel Enfeksiyonlar
Stevens-Johnson Sendromu	Travma	Sarkoidoz
Vitamin A Eksikliği	Radyasyon Terapisi	Tüberküloz
Travma, Radyasyon	İlaçlar (antihipertansif, antidepresan, parasempatikolitik, antiparkinson, antihistaminikler vb.)	Lepra
İlaç Toksikitesi	Hemakromatoz	Diabetes Mellitus
Göz Kapağı Disfonksiyonu (nörolojik)	Dehidratasyon	Kronik Pankreatit
Meibomian Gland Disfonksiyonu	Lenfoma	Siroz
Lenfoma	GVHD (Graft-versus-Host Hastalığı)	Gonadal Hipofonksiyon
IgG4-İlişkili Hastalık	Psikojenik	Akromegali
GVHD	Aldosteronizm	Cushing Sendromu
	Cushing Sendromu	Hipotiroidizm
	Mikulicz Sendromu	

2.1.12 Tedavi

Sjögren sendromunda (SS) tedavi, hastanın semptomlarına ve etkilenmiş organlarına yönelik multidisipliner bir yaklaşım gerektirir. SS'nin kesin kür sağlayan bir tedavisi henüz bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavinin temel amacı hasta semptomlarını kontrol altına almak, yaşam kalitesini artırmak ve organ tutulumlarını yöneterek olası komplikasyonları önlemektir. Hastaların izlem ve tedavisi; romatoloji/immunoloji, göz hastalıkları, iç hastalıkları, ağız ve diş sağlığı gibi birçok branşın iş birliğini gerektirir (40).

2.1.12.1 Non-Farmakolojik ve Önleyici Yaklaşımlar

SS tanısı almış tüm hastalarda tedavinin temel bileşenlerinden biri hasta eğitimi ve yaşam tarzı düzenlemesidir. Göz ve ağız kuruluşuna yönelik semptomatik önlemler alınmalı; düzenli suni gözyaşı damlaları, göz koruyucu jeller ve ağız nemlendiricileri kullanılmalıdır. Enfeksiyonların önlenmesi için diş hijyeni sağlanmalı, diş çürükleri ve oral Candida enfeksiyonları için periodik diş hekimi kontrolleri yapılmalıdır. Hastalara bol sıvı tüketimi, şekersiz sakız kullanımı (tükürük salgısını artırmak için) önerilir. Sigara kullanımı mukozal kuruluşu artırabileceğinden kaçınılmalıdır. Ayrıca, SS hastalarında rutin aşılar (influenza, pnömokok gibi) güncel tutulmalıdır. Göz kuruluşu için ortam nemlendiricileri ve rüzgar/güneşten koruyucu gözlükler önerilebilir. Bu önleyici ve destekleyici yaklaşımlar, spesifik farmakolojik tedavilere zemin hazırlayan ve hastanın günlük hayat kalitesini yükselten önemli adımlardır.

Antikolinergik Etkili İlaçlardan Kaçınma: Antikolinergik etkiye sahip ilaçlar, sicca semptomlarını artırabilir. Bu nedenle mümkünse SS hastalarında bu ilaçlardan kaçınılmalıdır. Özellikle kanser tedavisinde kullanılan PD-1/PD-L1 inhibitörleri, SS'yi taklit eden klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Bu ajanların SS hastalarındaki güvenilirliği henüz netleşmemiştir (41).

Tablo 2.9: Antikolinergik Etkisi Yüksek İlaç Grupları

İlaç Sınıfı	İlaçlar	Antikolinergik Potens (Göreceli)
Antihistaminikler	H ₁ reseptör antagonistleri, birinci kuşak: bromfeniramin, karbinoksamin, klorfeniramin, klemastin, siproheptadin, dimenhidrinat, difenhidramin, doksepin, doksilamin, hidroksizin, meklozin, triprolidin, diğerleri	Yüksek
	H ₁ reseptör antagonistleri, ikinci kuşak: feksofenadin, setirizin*, loratadin, desloratadin, levosetirizin, diğerleri	Düşük
Antiparkinson	Benzotropin, triheksifenidil	Yüksek
	Amantadin, bromokriptin, entakapon	Düşük
Analjezik	Opioidler: kodein, hidrokodon, fentanil, meperidin, metadon, morfin, oksikodon, tramadol, diğerleri	Düşük
Antimuskarinik (aşırı aktif mesane)	Darifenasin, fesoterodin, flavoksat, oksibutin, solifenasin, tolterodin, trospium	Yüksek
Antimuskarinik, spazmolitik	Atropin, belladonna içeren preparatlar, klidinyum-klordiazepoksit, disiklomin, hiyosiyamin, glikopirrolat, homatropin, metilskopolamin, propantelina, skopolamin (hiyosin)	Yüksek
Antimuskarinik, inhale bronkodilatör	İpratropiyum, tiotropiyum	Yüksek (lokal etki)
Antimuskarinik, oftalmik damlalar (midriyatik/sikloplajik)	Atropin, siklopentolat, homatropin, skopolamin	Yüksek (lokal etki)
Kardiyovasküler	Disopiramid	Düşük
Gastrointestinal	Antiemetikler (örn. hidroksizin, meklozin, prometazin, skopolamin); ayrıca birinci kuşak antihistaminiklere bakınız	Yüksek
	Domperidon, loperamid, proklorperazin	Düşük
	H ₂ reseptör antagonistleri (simetidin, famotidin¶)	Düşük
Kas gevşetici	Orfenadrin, tizanidin	Yüksek
	Siklobenzaprin*, baklofen, metokarbamol	Düşük
Psikotrop	Antipsikotikler, birinci kuşak: klorpromazin, flufenazin, loxapin, metotrimeprazin (levomepromazin), tiyoridazin, trifluoperazin	Yüksek
	Antipsikotikler, birinci kuşak: haloperidol, perfenazin*, diğerleri	Düşük
	Antipsikotikler, ikinci kuşak: klozapin	Yüksek
	Antipsikotikler, ikinci kuşak: olanzapin*, ketiapin*, risperidon, iloperidon, diğerleri	Düşük
	Benzodiazepinler: klordiazepoksit, klonazepam, temazepam, triazolam	Düşük
	Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI): sitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin*	Düşük
	Trisiklik antidepresanlar: amitriptilin, klomipramin, desipramin, doksepin, imipramin, nortriptilin, diğerleri	Yüksek
Diğer nörolojik	Karbamazepin, lityum, nefazodon, okskarbazepin, fenelzin, trazodon	Düşük

2.1.12.2 Tedavi Basamakları

Tedavi stratejisi, hastalığın klinik alt tipine, semptom şiddetine ve sistemik tutulum durumuna göre belirlenir. Bu kapsamda tedavi üç ana gruba ayrılır: lokal tedaviler, sistemik tedaviler ve deneysel tedaviler.

Aşağıdaki tablolar tedavi önerilerinin kanıt düzeylerini içermektedir.

Kanıt düzeyleri şu şekilde sınıflandırılmıştır:

1A: Yüksek kanıt düzeyi

1B: Güçlü kanıt

2B: Orta düzey kanıt

3B: Düşük kanıt düzeyi

Faz II/III: Deneysel tedaviler

RCT: Randomize kontrollü çalışma

2.1.12.2.1 Lokal Tedaviler:

Sjögren sendromunda lokal tedavi yaklaşımları, başta sicca semptomları olmak üzere hedef organlara yönelik semptomatik rahatlama sağlamayı amaçlar. Bu tedaviler genellikle topikal ajanlara dayanır ve yüksek kanıt düzeyine sahip önerilerle desteklenmektedir.

Tablo 2.10: Sjögren Sendromunda Lokal Tedaviler

Hedef Organ	Tedavi Seçenekleri	Kanıt Düzeyi	Önemli Çalışmalar
Göz (Keratokonjonktivit Sicca)	- Suni gözyaşları (Hypermelloz, HP-guar) - Topikal Siklosporin (%0.05-0.1) - Lifitegrast (Xiidra®) - Punctal tıkaçlar - Otonom serum göz damlaları	Kılavuz önerisi (1A)	Ramos-Casals et al(40).
Ağız (Kserostomi)	- Tükürük stimülanları: Pilokarpin (5 mg/gün), Sevimeilin (30 mg/gün) - Florürlü diş preparatları - Antifungaller (Nistatin, oral fluconazol)	Kılavuz önerisi (1B)	Price et al. 2017(42);
Deri	- Topikal Takrolimus (%0,1) (Annüler eritemde) - Nemlendiriciler	Olgu serileri (2B)	Katayama et al(43).
Parotis/Sialadenit	- Sialendoskopi + intraduktal steroid - Tuzlu su irrigasyonu	Pilot çalışma (2B)	Coca et al(44).

2.1.12.2.2 Sistemik Tedaviler:

Sistemik tedaviler, özellikle refrakter semptomlar veya organ tutulumu olan hastalarda tercih edilir. Kullanılan ajanların etkinlikleri değişken olmakla birlikte, tedavi planı hastanın klinik profiline göre şekillendirilmelidir.

Tablo 2.11: Sjögren Sendromunda Sistemik Tedaviler

Ajan	Endikasyon	Doz	Etki Mekanizması	Kanıt	Önemli Çalışmalar
Hidroksiklorokin (HCQ)	- Yorgunluk - Artralji - Hipergammaglobulinemi	200-400 mg/gün	TLR inhibitörü	RCT (Sınırlı etki)	Gottenberg et al(45).
Metotreksat (MTX)	- Artrit - Pulmoner tutulum	10-25 mg/hafta	Folat antagonizması	Retrospektif (2B)	Skopouli et al. 1996
Leflunomid	- Artrit - Sekonder SS'de göz kuruluğu	10-20 mg/gün	Pirimidin sentez inhibisyonu	RCT (2B)	Shahin et al(46).
Mikofenolat Mofetil (MMF)	- Vaskülit - Agranülositoz - Nefrit	1-3 g/gün	Lenfosit proliferasyonun inhibisyonu	Olgu serileri (3B)	Fialho et al(47).

2.1.12.2.2.1 Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanlar, konvansiyonel tedavilere dirençli veya sistemik tutulumu belirgin hastalarda kullanılmaktadır. Bu tedaviler, B hücrelerini hedef alarak veya BAFF sinyal yolunu baskılayarak hastalık aktivitesini azaltmayı hedefler.

Tablo 2.12: Sjögren Sendromunda Biyolojik Ajanlar

Ajan	Endikasyon	Doz	Etki Mekanizması	Kanıt	Önemli Çalışmalar
Rituksimab (RTX)	- Refrakter semptomlar - Vaskülit - Lenfoma - Nöropati	1000 mg x2 (2 hafta arayla)	CD20+ B hücre depleasyonu	RCT (1B)	Devauchelle-Pensec et al(48).
Belimumab	- Sistemik aktivite (ESSDAI↑) - Hipergammaglobulinemi	10 mg/kg/2 haftada	BAFF inhibitörü	Faz II (2B)	Mariette et al(49).
Ianalumab (VAY736)	- Glandüler/sistemik tutulum	SC 300 mg/4 haftada	BAFF-R inhibitörü	Faz IIb (1B)	Bowman et al(50).
Telitasisept	- Sistemik aktivite	160-240 mg/hafta SC	BAFF/APRIL inhibitörü	Faz II (2B)	Xu et al(51).
Abatacept	- Erken SS'de artrit	125 mg/hafta SC	T-hücre kostimülasyon inhibisyonu	Faz III (Nötür)	Baer et al(6).

2.1.12.2.2.2 Kortikosteroidler

- Düşük doz (Prednizon $\leq 7,5$ mg/gün): Akut alevlenmelerde.
- Yüksek doz/pulse (Metilprednizolon 1 g/gün x3): Vaskülit, nöropati, krioglobulinemi.

2.1.12.3.3 Deneysel Tedaviler

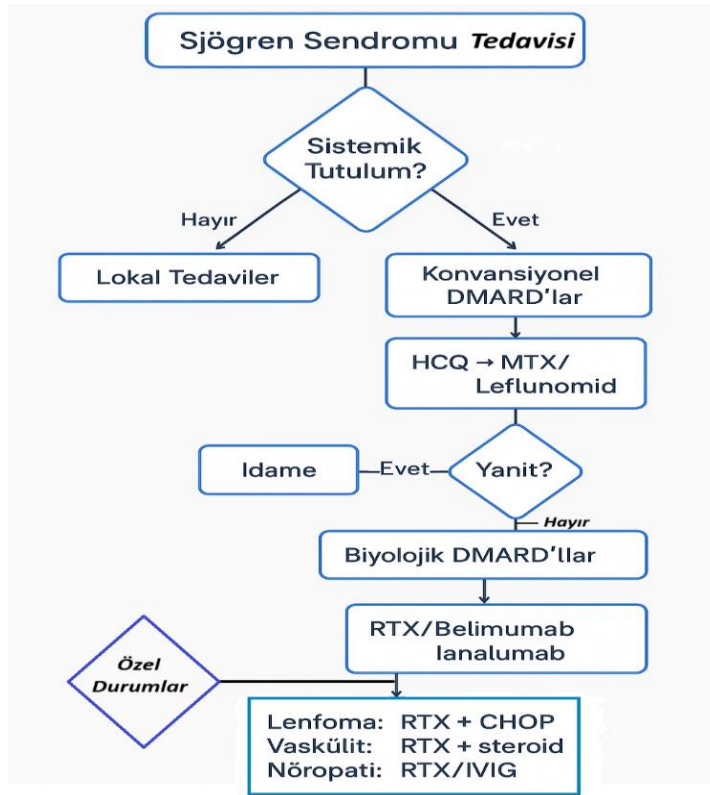
- Remibrutinib (BTK inhibitörü): Faz II pozitif (Dörner et al. 2024).
- Dazodalibep (CD40L antagonisti): Faz II pozitif.
- Düşük doz IL-2: Faz II pozitif.

Spesifik Klinik Durumlarda Tedavi Yaklaşımları

Bazı klinik durumlar (örneğin lenfoma, nöropati veya interstisyel akciğer hastalığı), hedefe yönelik özel tedavi stratejileri gerektirir. Bu tabloda, literatüre dayalı spesifik durumlara yönelik önerilen tedavi yaklaşımları özetlenmiştir.

Tablo 2.13: Sjögren Sendromunda spesifik Durumlarda Tedavi Yaklaşımları

Klinik Tablo	Tedavi Yaklaşımı	Referans
Lenfoma	- RTX ± CHOP (MALT lenfoma) - Ultrason kılavuzlu biyopsi	Baer et al(52).
Krioglobulinemik Vaskülit	- RTX ± plazmaferez - Steroid pulse	Terrier et al(53).
Nöropati	- RTX - IVIG (refrakter olgularda)	Pereira et al(54).
İnterstisyel Akciğer Hastalığı	- MMF/Azatiyoprin + steroid	Lee et al(55).
Hipergammaglobulinemik Purpura	- Kolşisin - RTX (refrakter olgularda)	Habib & Nashashibi(56).



Şekil 2.5 Sjögren Sendromu Tedavi Algoritması

2.2 Pankreas Ekzokrin Yetmezliği

2.2.1 Tanım ve Genel Bilgiler

Pankreas ekzokrin yetmezliği (PEY), pankreasın sindirim enzimlerini (özellikle pankreatik lipazı) yeterli miktarda salgılayamaması sonucu gelişen bir klinik tablodur. Bu durum, özellikle yağ sindiriminin bozulmasına yol açar; makrobesin emilimindeki bozukluklara bağlı olarak steatore (yağlı, kötü kokulu dışkılama), kronik diyare, kilo kaybı ve A, D, E, K vitaminlerinin malabsorbsiyonu gibi belirtiler ortaya çıkar.

PEY, tedavi edilmediğinde malnütrisyonu, enfeksiyonlara yatkınlık, artmış morbiditeye ve yaşam kalitesinde belirgin düşüŖe yol açabilir. Bu nedenle, PEY'in erken tanısı ve uygun yönetimi klinik açıdan kritik öneme sahiptir (57).

2.2.2 Etiyoloji ve Risk Faktörleri

2.2.2.1 Pankreatik Nedenler

PEY'in en sık nedeni kronik pankreatittir (KP). Pankreas asinüs hücrelerinin yaklaşık %90'ının fonksiyonunu yitirmesi, klinik olarak belirgin PEY gelişimine neden olur. Kronik pankreatit tanısı almış hastalarda, tanıdan sonraki 10 yıl içinde %60–90 oranında PEY geliştiği bildirilmektedir. Akut pankreatit sonrası da özellikle nekroz alanı geniş ve Ŗiddetli vakalarda %20'ye varan oranlarda kalıcı PEY gelişebilmektedir.

Otoimmün pankreatit (özellikle IgG4 ile ilişkili tip 1), pankreasta fibrozis ve kitle oluşumu yoluyla %30–76 olguda PEY'e neden olabilir. Pankreas başı yerleşimli pankreatik tümörler (özellikle rezektabl olmayanlar) vakaların %60–90'ında PEY ile ilişkilidir. Pankreas cerrahileri de önemli bir nedendir; özellikle Whipple prosedürü (pankreatikoduodenektomi) sonrası hastaların %85–95'inde, distal pankreatektomi sonrası ise %20–50'sinde enzim kaybına bağlı PEY gelişir.

Pediyatrik yaş grubunda PEY'nin en sık nedeni kistik fibrozistir. Kistik fibrozisli, ağır mutasyon taşıyan olguların %85'inde yaşamın ilk yılında pankreas yetersizliğine bağlı malabsorbsiyon belirtileri ortaya çıkar. Ayrıca Shwachman-Diamond sendromu gibi konjenital pankreas yetmezliği ile giden sendromlarda PEY oranı %80–90'lara ulaşır (57).

2.2.2.2 Ekstrapankreatik Nedenler

PEY, pankreasta yapısal bir bozukluk olmaksızın da gelişebilir.

- **Diabetes mellitus (DM):** Hem tip 1 (%30–50) hem de tip 2 (%20–30) diyabet hastalarında PEY riski artmıştır. İnsülin eksikliği, pankreas üzerindeki trofik etkilerin kaybına ve pankreas dokusunda mikrovasküler fibrozise yol açarak ekzokrin fonksiyon kaybına katkıda bulunur.
- **Çölyak hastalığı:** Aktif çölyak hastalığı döneminde %5–80 oranında geçici PEY görülebilir; genellikle glutensiz diyet ile pankreas fonksiyonu normale döner.
- **İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) ve kısa barsak sendromu:** Bu durumlar, hormonal sinyallerdeki bozukluklar aracılığıyla pankreatik enzim sekresyonunu azaltabilir.
- **Mide cerrahileri:** Total veya subtotal gastrektomi sonrasında vagal innervasyon kaybı ve hızlı gastrik boşalma nedeniyle hastaların %40–80’inde PEY gelişebilir.
- **Yaşlanma:** İleri yaşla birlikte pankreas ekzokrin rezervinde azalma olabilir; 80 yaş üzerindeki bireylerin %15–30’unda hafif-orta dereceli PEY saptanmıştır.
- **HIV enfeksiyonu:** Özellikle antiretroviral tedavi alan HIV pozitif bireylerde %10–50 oranında PEY geliştiği bildirilmiştir.
- **Diğer nedenler:** Uzun süreli yüksek doz somatostatin analogu kullanımı, kronik alkol ve sigara kullanımı gibi faktörler de pankreas ekzokrin fonksiyonunu olumsuz etkileyebilir.

Önemli bir diğer ekstrapankreatik neden, bazı romatolojik hastalıklardır. Özellikle Sjögren sendromu, pankreasta yapısal bir bozukluk olmaksızın da PEY gelişimi ile ilişkilendirilen bir durumdur (57,58).

Tablo 2.14: Pankreas Ekzokrin Yetmezliğinde Etiyoloji ve Prevalans

Hastalık	PEY Prevalansı	PEY Gelişimiyle İlişkili Faktörler
Kronik pankreatit	%30–90	<ul style="list-style-type: none">• Uzun hastalık süresi• Alkolik etiyoloji• Yaygın kalsifikasyon• Kanal obstrüksiyonu
Akut pankreatit - Hafif: - Şiddetli:	%15–20 %30–40	<ul style="list-style-type: none">• Nekroz yaygınlığı (>%30)• Alkolik etiyoloji
Otoimmün pankreatit	%30–60	<ul style="list-style-type: none">• Yaygın kitle/kalsifikasyon
Rezektabl olmayan pankreas kanseri	%20–60	<ul style="list-style-type: none">• Baş lokalizasyonu• Büyük tümör boyutu• Kanal obstrüksiyonu• Eşlik eden kronik pankreatit
Pankreatik neoplazmlar (cerrahi sonrası) - Pankreatikoduodenektomi - Distal pankreatektomi	%80–90 %20–50	<ul style="list-style-type: none">• Whipple cerrahisi• Gastropankreatik anastomoz
Benign pankreas tümörü (cerrahi öncesi)	%30–60	<ul style="list-style-type: none">• Baş lokalizasyonu• Büyük tümör boyutu• Kanal obstrüksiyonu• Eşlik eden kronik pankreatit
Kistik fibrozis	%80–90	<ul style="list-style-type: none">• CFTR mutasyonları (Sınıf I, II, III, VI)
Shwachman–Diamond sendromu	%80–90	-
Tip I diyabet	%30–50	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek insülin gereksinimi• Zayıf glisemik kontrol• Erken diyabet başlangıcı
Tip II diyabet	%20–30	<ul style="list-style-type: none">• İnsülin gereksinimi• Zayıf glisemik kontrol• Uzun diyabet süresi
İnflamatuvar barsak hastalığı - Ülseratif kolit: - Crohn hastalığı:	%10 %4	<ul style="list-style-type: none">• Hastalık alevlenmesi (geçici PEY)• Uzun hastalık süresi• Cerrahi geçiren hastalar
Çölyak hastalığı	%5–80	<ul style="list-style-type: none">• Tedavi edilmemiş hastalık (glütensiz diyet uygulanmaması)
Pediyatrik intestinal transplantasyon	%10	
HIV sendromu	%10–50	<ul style="list-style-type: none">• Antiretroviral tedavi
Gastrointestinal cerrahi: - Total/subtotal gastrektomi - Özofajektomi:	%40–80 %16	<ul style="list-style-type: none">• Yaygın barsak rezeksiyonu• Vagal denervasyon
Sjögren sendromu	%10–30	<ul style="list-style-type: none">• Lenfositik infiltrasyon
Yaşlanma	%15–30	<ul style="list-style-type: none">• 80 yaş üzeri
Tütün kullanımı	%10–20	<ul style="list-style-type: none">• Alkol kullanımı
Somatostatin analogu tedavisi	%20	

PEY prevalans oranları, çalışmalarda kullanılan tanı yöntemlerine ve hasta popülasyonunun özelliklerine göre değişkenlik gösterebilir.

2.2.3 Patofizyoloji

Pankreasın ekzokrin fonksiyonu, vagus siniri aracılı uyarılar ve hormonal sinyaller (sekretin, kolesistokinin [CCK], inkretinler) ile düzenlenir. Gastrik distansiyon vagal refleksiyle pankreası uyarırken, duodenuma asidik içerik geçişi sekretin salınımını tetikleyerek pankreatik bikarbonat salınımını ve enzim sekresyonunu stimüle eder. Optimal pankreatik enzim aktivitesi için duodenum pH'sının 7–8 aralığında olması gerekir.

Pankreatik lipaz, yağ sindiriminde kritik rol oynar ve eksikliği diğer enzimlerle tam olarak telafi edilemez. Proteaz ve amilaz eksiklikleri ise bir ölçüde kompanse edilebilir. Pankreatik bikarbonat sekresyonundaki azalma, duodenumda asidik bir ortam yaratarak pankreatik enzimlerin aktivitesini azaltır ve safra asitlerinin çökmesine neden olur. Bu durum yağ emiliminde bozulma oluşturur ve emilemeyen besinlerin kolona geçişiyle ilişkili olarak diyare ve malabsorbsiyon gelişir.

PEY, genellikle pankreasın sekretuar kapasitesinin %90'ından fazlası kaybedildiğinde klinik olarak belirgin hale gelir (59). Bu nedenle erken evrelerde subklinik seyir görülebilir. Tip 1 ve Tip 2 diyabette insülin eksikliği ve mikrovasküler hasarı, asinüs hücre kaybı ve fibrozis aracılığıyla PEY gelişimine katkıda bulunur (60).

Bazı sistemik hastalıklar da PEY patofizyolojisini etkileyebilir. Aktif çölyak hastalığı veya şiddetli inflamatuvar barsak hastalığı, sekretin/CCK salınımını azaltarak geçici PEY'ye neden olabilir; uygun tedaviyle pankreas fonksiyonu genellikle normale döner. Sjögren sendromunda ise pankreasta lenfositik infiltrasyon, duktal yapısal değişiklikler ve pankreatik duktal hücrelere karşı gelişen otoantikörler saptanmıştır. Bu bulgular pankreasın da SS'deki otoimmün sürece dâhil olabileceğini desteklemektedir (61).

2.2.4 Klinik Bulgular

Pankreas ekzokrin yetmezliğinin (PEY) en belirgin semptomu steatore olup, kötü kokulu, açık renkli ve yağlı dışkılama ile karakterizedir. Malabsorbsiyona bağlı kilo kaybı siktir. Yağda çözünen vitamin eksikliklerine bağlı özgül klinik tablolar gelişebilir: A vitamini eksikliğinde gece körlüğü; D vitamini eksikliğinde osteoporoz ve osteomalazi; K

vitamini eksikliğinde koagülopati; E vitamini eksikliğinde ise nöropati ortaya çıkabilir (62,63).

İleri evrelerde protein malabsorbsiyonu hipoalbuminemi, kas atrofisi ve ödem gibi belirtilere yol açabilir (64). Ayrıca B₁₂ vitamini emiliminin bozulmasına bağlı megaloblastik anemi görülebilir. Dispeptik şikayetler (gaz, karın ağrısı, şişkinlik) PEY'li hastalarda sık olmakla birlikte spesifik değildir (65).

Hafif ve orta şiddetteki PEY olguları sıklıkla subklinik seyredebilir ve yalnızca izole vitamin eksiklikleri ile kendini gösterebilir (açıklanamayan D vitamini veya demir eksikliği) (66). Altta yatan hastalığa bağlı olarak klinik fenotip değişkenlik gösterir. Kronik pankreatitte PEY, epigastrik ağrı ve pankreatit öyküsü ile birlikte seyrederken, Sjögren sendromunda ağız kuruluğu, göz kuruluğu ve artraljiye eşlik eden ikincil bir tablo olarak ortaya çıkar (67).

2.2.5 Tanı Yöntemleri

Pankreas ekzokrin yetmezliğinin (PEY) tanısı, doğrudan pankreatik fonksiyonun değerlendirilmesine ya da dolaylı olarak malabsorbsiyon göstergelerinin incelenmesine dayanır. Kullanılacak tanı araçları, testin invaziv olup olmamasına, pratikliğine ve tanısal duyarlılığına göre seçilir.

2.2.5.1 Doğrudan Testler

Pankreasın sekresyon kapasitesini doğrudan ölçen invazif yöntemlerdir. En yaygın kullanılanı sekretin-kolesistokinin (CCK) stimülasyon testidir. Bu testte, sekretin ve CCK intravenöz uygulanarak duodenumda pankreatik sekresyon uyarılır; ardından toplanan duodenal sıvıda bikarbonat ve enzim düzeyleri ölçülür. Hafif-orta düzey PEY'i saptamada oldukça hassas bir test olmakla birlikte yüksek maliyeti, uzun sürmesi ve merkezler arası standart farklılıkları nedeniyle rutinde kullanımı kısıtlıdır (68–70).

2.2.5.2 Dolaylı Testler

Fekal Yağ Ölçümü: 3 gün boyunca toplanan dışkıda atılan toplam yağ miktarının ölçümüne dayanır. Günde >7 g yağ atılımı malabsorbsiyon, >15 g yağ atılımı ise belirgin PEY lehine kabul edilir. Uygulaması zahmetli olduğu ve hasta uyumu düşük olduğu için günümüzde nadiren kullanılmaktadır.

Fekal Elastaz-1 (FE-1): Günümüzde en yaygın kullanılan, non-invaziv tarama testidir. Tek bir dışkı örneğinde ölçüm yapılır.

- <200 µg/g: PEY varlığı
- <100 µg/g: İleri düzey PEY

Klinik şüphe varlığında ilk basamak olarak önerilir. Sınırdan çıkan sonuçlar, doğrudan pankreas fonksiyon testleri ile doğrulanmalıdır (68).

13C-MTG Nefes Testi: İşaretli trigliserid moleküllerinin pankreatik lipaz tarafından yıkılması sonucu açığa çıkan ¹³CO₂'nin ekshalasyonla ölçülmesine dayanır. Tanısal güvenilirliği yüksek bir testtir; ancak maliyetli olması ve standardizasyon zorlukları nedeniyle rutinde önerilmemektedir (71).

2.2.5.3 Serum Belirteçleri

İmmünoreaktif tripsinojen (IRT) düzeyi, ileri evre PEY'de genellikle <20 ng/mL bulunur. Ancak Sjögren sendromu (SS) gibi otoimmün pankreatit olgularında duktal hasar ve enzim sızıntısı nedeniyle paradoksal olarak yüksek saptanabilir. Coll ve ark., SS'li hastaların %42'sinde IRT yüksekliği bildirmiş ve bunu pankreatik disfonksiyonun erken bir göstergesi olarak değerlendirmiştir (72).

2.2.5.4 Semptom Tabanlı Değerlendirme: PEI-Q

Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire (PEI-Q), PEY ile ilişkili semptomları ve yaşam kalitesine etkisini değerlendiren hastaya yönelik bir tarama anketidir. Üç bölümden oluşur:

- A Bölümü – Gastrointestinal Sistem (GİS) Semptomları (Mide ağrısı, şişkinlik, gaz, ishal)
- B Bölümü: Dışkı özellikleri ve bağırsak alışkanlıkları
- C Bölümü: Günlük yaşam ve ruhsal sağlık üzerine etkiler (A/B skoru ≥ 0.60 olanlar için)

Türkçe geçerlilik çalışmasında yüksek iç tutarlılık (Cronbach's alfa ≥ 0.70) ve ayırıcı tanı gücü (ROC AUC: 0.851) bildirilmiştir (73). Ancak tanı koydurucu değil, tarama amacıyla kullanılması gerektiği unutulmamalıdır. Klinik şüphe durumunda FE-1 testi veya direkt fonksiyon testleriyle tanı doğrulanmalıdır.

Pankreas Ekzokrin Yetmezliği Testi (PEY-Q), hastalarda son yedi gün içerisinde gözlenen semptomları değerlendirmeye yönelik, üç ana bölümden oluşan yapılandırılmış bir anket formudur. A bölümü karın bölgesi ile ilgili belirtileri sorgular; mide ağrısı, şişkinlik, karında gurultu, gaz çıkarma, kötü kokulu gaz, mide yanması ve iştah azalması

gibi semptomların şiddeti puanlanır. B bölümü bağırsak hareketleri ile ilgili belirtilere odaklanır; ishal, acil tuvalet ihtiyacı, açık renkli dışkı, kötü kokulu dışkı, dışkıda yağ varlığı ve tuvalete yakın olma gerekliliği gibi bulgular değerlendirilir. A ve B bölümlerinin ortalama puanları 0,60 ve üzerinde ise, yaşam kalitesine olan etkilerin değerlendirilmesi amacıyla C bölümü uygulanır. C bölümü; yağlı yiyeceklerden kaçınma, günlük aktivitelerde dikkat dağınıklığı, tuvalet alışkanlıklarında değişiklik, sosyal ve psikolojik etkilenme gibi durumları sorgular. Her madde 0 (hiç olmadı) ile 4 (çok fazla) arasında puanlanır ve ortalama skor, semptomların şiddetini belirlemede kullanılır. Ortalama toplam puanın 0,60 ve üzerinde olması, klinik olarak anlamlı PEY semptomlarını düşündürür. Anketin örneği, Ekler bölümünde sunulmuştur.

2.2.5.5 Görüntüleme Yöntemleri

PEY tanısı aldıktan sonra, altta yatan nedenin belirlenmesi ve tedavi planının yapılabilmesi için pankreasın yapısal olarak değerlendirilmesi gerekir:

- Transabdominal Ultrasonografi: İlk basamak tarama
- BT / Kontrastlı MR: Parankim ve duktal yapının detaylı görüntülenmesi
- MR Kolanjiopankreatografi (MRCP): Duktal sistemin non-invazif incelenmesi
- Endoskopik Ultrasonografi (EUS): Gerekli durumlarda ince iğne aspirasyonu ile detaylı değerlendirme

Bu görüntüleme yöntemleriyle kronik pankreatit, kalsifikasyon, duktal dilatasyon, parankim atrofisi, pankreas tümörleri, otoimmün pankreatit ve cerrahi sonrası değişiklikler gibi PEY'e yol açabilecek ikincil nedenler araştırılmalıdır.

Sonuç olarak:

- Tanıda ilk basamak: Klinik bulgulara eşlik eden FE-1 testi
- Şüpheli vakalarda: Direkt fonksiyon testleri
- Etiyoloji belirlenmesi: Yapısal görüntüleme yöntemleri
- Hızlı tarama: PEI-Q ölçeği klinik karar sürecine katkı sağlayabilir.

2.2.6 Tedavi Yaklaşımları

Pankreas ekzokrin yetmezliği (PEY) tedavisinin temel amacı eksik pankreatik enzimleri yerine koyarak maldigesyon ve malabsorbsiyonu düzeltmektir. Bu doğrultuda

ana yaklaşım, pankreatik enzim replasman tedavisi (PERT) olup beslenme desteği, vitamin takviyesi ve altta yatan nedenin tedavisi ile desteklenmelidir.

Pankreatik Enzim Replasman Tedavisi (PERT): Genellikle domuz pankreasından elde edilen pankreatin içeren PERT preparatları, yüksek dozda lipaz, amilaz ve proteaz enzimleri sağlar. Enterik kaplı mikrokürecik formdaki preparatlar mide asidine karşı dayanıklıdır; duodenum pH >5,5 olduğunda çözünerek aktif hale gelir (74).

Tedavide hedef, öğünlerle birlikte yeterli miktarda enzim alımını sağlayarak maldigesyon ve malabsorbsiyon belirtilerini ortadan kaldırmaktır.

- Başlangıç dozu: Ana öğünlerde 40.000–50.000 ünite lipaz, ara öğünlerde 20.000 ünite önerilir.
- Yağ içeriği yüksek öğünlerde doz 2–3 kat artırılabilir.
- Enzimler yemekle birlikte alınmalıdır (75).

Tedavi yanıtı; Steatorenin gerilemesi, kilo kaybının durması ve beslenme parametrelerinin iyileşmesiyle takip edilir. Kistik fibrozis veya pankreas cerrahisi geçirmiş hastalarda daha yüksek dozlar gerekebilir.

PERT genellikle iyi tolere edilir; nadiren yüksek dozlarda abdominal kramplar veya rahatsızlık görülebilir. Bu durumda doz bölünerek veya kademeli artırılarak yan etki yönetimi sağlanır (75).

Asit Baskılama ve PPI Kullanımı: Enterik kaplı olmayan enzim preparatları (*Viokace*® gibi) mide asidinden etkilendiği için proton pompası inhibitörleri (PPI) ile verilmelidir. Ayrıca, yüksek doz PERT kullanmasına rağmen semptomları devam eden hastalarda PPI desteği duodenal pH'ı artırarak lipaz aktivitesini güçlendirebilir (76). Ancak kistik fibrozisli çocuklarda PPI kullanımının yağ emilimi üzerine etkisi sınırlı bulunmuştur (77).

Beslenme Desteği: Beslenme tedavisi, PEY yönetiminin önemli bir parçasıdır. Yağ kısıtlaması, modern yaklaşımlarda genellikle önerilmez; gereksiz kısıtlamalardan kaçınılmalıdır (75). Birçok hasta PERT altında normal yağ içerikli diyeti tolere edebilir. Yine de, şiddetli steatore varlığında toplam yağ alımı %30'un altına indirilebilir ve öğünler daha küçük porsiyonlar halinde sıklaştırılabilir (78). Orta zincirli trigliserit (MCT) içeren yağlar, pankreatik lipazdan bağımsız emilebildiği için kalori alımını artırmak amacıyla diyete eklenebilir.

Vitamin ve Mineral Desteği: Yağda çözünen vitaminler (A, D, E, K) ile B₁₂ vitamini eksikliği açısından hastalar düzenli aralıklarla değerlendirilmelidir. Eksiklik saptanırsa uygun dozda oral veya gerektiğinde parenteral replasman yapılmalıdır (76). Özellikle osteoporoz riski olan bireylerde D vitamini ve kalsiyum desteği önem taşır. Şiddetli malnütrisyon gelişen vakalarda enteral (nazogastrik beslenme) veya parenteral beslenme yöntemleri geçici olarak uygulanabilir.

Sonuç olarak PEY tedavisinde, eksik enzimlerin yerine konması ve beslenme durumunun iyileştirilmesi esastır. PERT ile semptom kontrolü sağlanmalı, beraberinde gerekli ise diyet düzenlemesi ve vitamin desteği verilmelidir. Altta yatan neden mevcutsa (kronik pankreatit, çölyak hastalığı, sjögren sendromu gibi) bu durumun spesifik tedavisi de yapılmalıdır. Bu bütüncül yaklaşım ile malnütrisyon önlenir, yaşam kalitesi artırılabilir ve komplikasyon riski azaltılabilir.

2.3 Sjögren Sendromu ve Pankreas Ekzokrin Yetmezliği Arasındaki İlişki

Ekzokrin bezlerin otoimmün hasarıyla karakterize edilen Sjögren sendromu (SS), yalnızca tükürük ve gözyaşı bezlerini değil, benzer yapısal ve fonksiyonel özelliklere sahip diğer organları da etkileyebilir. Pankreas, bikarbonattan zengin sıvı ve sindirim enzimleri salgılayan bir ekzokrin organ olarak tükürük bezleriyle dikkate değer benzerlikler taşır. Bu benzerlikler doğrultusunda, SS'de pankreasın da otoimmün hedef organlardan biri olabileceği öne sürülmüştür (1).

2.3.1 İmmünolojik Mekanizmalar

SS ile pankreas arasındaki immünolojik ilişki ilk kez Ludwig ve ark.'nın çalışmasında tanımlanmıştır. SS'li hastaların serumlarında hem insan hem de maymun pankreas duktal hücrelerini hedefleyen otoantikörler gösterilmiş; bu durum, ortak antijenlere karşı gelişen çapraz reaksiyonlara işaret etmiştir. Bu nedenle "otoimmün ekzokrinopati" veya "kuru bez sendromu" terimleri önerilmiştir (61).

Devam eden çalışmalarda pankreatik duktal antijenlere karşı hem humoral hem de hücrel immün yanıtlar tanımlanmıştır. Nishimori ve ark., primer SS ve idiopatik kronik pankreatit olgularında pankreatik antijenlere spesifik T hücre yanıtları tespit etmişler; Sundkvist ve ark. ise pankreatik otoantikör pozitif olan SS hastalarının tamamında

pankreas fonksiyon bozukluğu saptamışlardır. Bu bulgular, pankreatik otoantikörlerin SS'deki subklinik pankreas disfonksiyonunda rol oynayabileceğini düşündürmüştür.

SS ile pankreas arasındaki immünolojik ilişkinin önemli kanıtlarından biri, karbonik anhidraz II (CA-II) enzimine karşı gelişen otoantikörlerdir. CA-II hem tükürük bezleri hem de pankreas gibi çeşitli ekzokrin organların duktal epitel hücrelerinde bol bulunan bir enzimdir. SS'li bireylerde ve sklerozan pankreatit olgularında bu enzime karşı yüksek düzeyde otoantikör saptanmıştır. Bu bulgu, birden fazla ekzokrin organın tutulduğu hastalarda ortak antijenik yapılara karşı gelişen otoimmün yanıtların hastalık patogeneğinde merkezi bir rol oynayabileceğini göstermektedir.

Tüm bu veriler, SS'de pankreas tutulumu gelişiminde duktal hücrelerdeki ortak antijenlere (CA-II) karşı gelişen çapraz reaksiyonlu otoantikörler ile lenfositik infiltrasyon gibi immünolojik mekanizmaların etkili olabileceğini ortaya koymaktadır (79).

2.3.2 Pankreas Fonksiyonel Tutulumu ve Prevalansı:

SS'de pankreas ekzokrin fonksiyon bozukluğunun sıklığı, kullanılan tanı yöntemlerine göre değişmekle birlikte literatürde %24-100 arasında bildirilmiştir. Bu kadar geniş bir aralık, çalışma tasarımlarındaki farklılıklar, hasta seçimi ve kullanılan testler arasındaki değişkenliklerden kaynaklanmaktadır (80).

Coll ve ark. (1989), primer SS'li 19 hastada yaptıkları çalışmada %63 oranında pankreatik disfonksiyon (ekzokrin yetmezlik) saptamış; bu durumun hastalık süresiyle ilişkili olduğunu, ancak tükürük bezi biyopsi skoru ya da hastalığın primer/sekonder formuyla ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada, hipertripsinemi (yüksek serum tripsinojen) varlığının pankreatik tutulumun erken göstergesi olabileceği ifade edilmiştir (58).

Afzelius ve ark. (2010), SS'li 12 hasta ve sağlıklı 12 kontrol üzerinde sekretin uyarılı MR kolanjiyopankreatografi (MRKP) ve direkt pankreas fonksiyon testleri uygulayarak hastaların %33'ünde pankreatik sekresyonda azalma, %25'inde duktal anormallikler tespit etmişlerdir. Bu bulgular, SS'de pankreasın morfolojik ve fonksiyonel tutulumunun sık olabileceğini göstermektedir (81).

Fekal elastaz-1 gibi dolaylı testlerle yapılan araştırmalar da SS hastalarında subklinik PEY'in sık görülebildiğini ortaya koymuştur. Candelli ve ark., SS hastalarında gastrointestinal semptom bulunmasa bile pankreatik disfonksiyon tespit etmiş ve fekal elastaz düzeyindeki dūřüklüđün Schirmer testi sonuçlarıyla korele olduğunu bildirmiştir (80).

Klinik olarak belirgin PEY gelişen SS olguları nadir olmakla birlikte literatürde tanımlanmıştır. Bu tür olgularda kronik diyare, steatore ve kilo kaybı gibi pankreas yetersizliği semptomları ön plandadır. Böyle durumlarda dışkıda elastaz-1 testi ile değerlendirme yapılmalı; PEY doğrulanırsa pankreatik enzim replasman tedavisi başlanmalıdır (82).

Güncel kılavuzlar, SS gibi sistemik bağ dokusu hastalıklarında açıklanamayan gastrointestinal semptomlar varlığında PEY'in tanıda göz önünde bulundurulmasını ve fekal elastaz-1 testinin tarama aracı olarak kullanılmasını önermektedir (80).

SS'li olup pankreas tutulumu saptanan vakalarda, pankreatik enzim replasman tedavisi ve altta yatan otoimmün aktivitenin kontrol altına alınması genellikle semptomların hafiflemesini ve yaşam kalitesinin artmasını sağlar. İleride yapılacak prospektif ve uzun dönemli çalışmalar, SS'de pankreatik tutulumun doğal seyrini, tanısal yaklaşımların etkinliğini ve hasta bazlı tedavi stratejilerinin belirlenmesini aydınlatacaktır.

Tablo 2.15: Sjögren Sendromunda Pankreatik Ekzokrin Yetmezlik (PEY) ile İlişkili Literatür Analizi

Çalışma (Yıl)	Yöntem/Değerlendirme	Katılımcılar (n)	Başlıca Bulgular (Pankreas Tutulumu)
Ludwig ve ark. (1977)	İndirekt immünfloresan ile anti-duktal antikor taraması	SS (12), RA kontrol (31)	SS'li olguların %41'inde pankreas/salivary duktal hücrelerine karşı otoantikor pozitif; kontrol grubunda 0%. Pozitif serumlar pankreas, parotis, submandibular ve lakrimal bez dokularında boyanma gösterdi. Ortak ekzokrin antijen hedefli otoimmüniteye işaret.
Coll ve ark. (1989)	Pankreas fonksiyon testleri (NBT-PABA testi, serum tripsin, dışkı yağ ölçümü)	SS (19) (9 primer, 10 sekonder)	Ekzokrin pankreas disfonksiyonu %63 olguda saptandı. Subklinik bozukluk %42, belirgin bozukluk %21 oranında. Disfonksiyon şiddeti hastalık süresi ile ilişkili; tükürük akımı azaldıkça pankreas fonksiyonu da bozuluyor.
Ostuni ve ark. (1996)	Serum enzimleri (amilaz, pankreatik amilaz, IRT) ve pankreas BT görüntüleme	pSS (77)	IRT %35,3 hastada yüksek bulundu. BT'de lezyon yokken, bazı hastalarda kronik pankreatit bulguları vardı. Subklinik pankreas tutulumu yaygın olabilir.
Afzelius ve ark. (2010)	Sekretin-MRCP ve Lundh testi	SS (12), Sağlıklı kontrol (12)	Pankreatik morfolojik anomali %25, ekzokrin fonksiyon azalması %33 oranında bulundu. SS grubunda pankreas disfonksiyonu sağlıklı gruba kıyasla daha belirgin.
Satış ve ark. (2023)	Fekal elastaz testi ve GIS semptom değerlendirmesi	pSS (41), SSc (40), Kontrol (23)	PEY sıklığı pSS'de %7,5, SSc'de %10, kontrol %5 – fark anlamlı değil. Pankreas yetersizliği klinik şikâyetlere belirgin katkı sunmadı; FE-1 düzeyi hastalık süresiyle azalma eğiliminde.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı ve Yeri

Bu çalışma, 01.07.2023 ile 01.07.2025 tarihleri arasında Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları ve Romatoloji Kliniklerine başvuran Sjögren sendromlu (SS) hastalar ile bilinen sistemik ya da kronik hastalığı olmayan sağlıklı bireylerin karşılaştırıldığı, kesitsel ve karşılaştırmalı bir araştırmadır. Çalışma verileri, etik kurul onayı alındıktan sonra geriye dönük olarak hastane kayıtlarından taranmıştır. Çalışma, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 07.05.2025 tarihinde onaylanmıştır (Karar No: 08-24).

3.2. Katılımcılar ve Örneklem Seçimi

Çalışmaya, Sjögren sendromu (SS) tanısı almış 42 hasta ile herhangi bir kronik hastalığı bulunmayan ve Pankreas ekzokrin yetmezliği (PEY) açısından semptom bildirmeyen 56 sağlıklı birey olmak üzere toplam 98 katılımcı dahil edilmiştir. Hasta grubu, sjögren tanı kriterlerini karşılayan ve tarafımızca izlenen hastalardan oluşurken; kontrol grubu, yaş ve cinsiyet açısından benzer özellikler taşıyan gönüllü bireyler arasından seçilmiştir.

Her iki gruba da Pankreas Ekzokrin Yetmezliği (PEY) ile ilişkili semptomları sorgulayan bir anket uygulanmış, ayrıca hastane bilgi sistemi üzerinden biyokimya test sonuçları (ALT, AST, üre, kreatinin, CRP, ESH, amilaz, lipaz, glukoz, ANA, RF,) kaydedilmiştir.

3.3 Dahil Etme ve Dışlama Kriterleri

3.3.1 Dahil edilme kriterleri:

- 18 ile 65 yaş arasında olan bireyler,
- Sjögren sendromu tanısı almış hastalar (hasta grubu),
- Bilinen sistemik veya kronik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler (kontrol grubu),
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olan ve bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan bireyler.

3.3.2 Dışlama kriterleri:

- Akut veya kronik gastrointestinal hastalığı bulunanlar,
- Malabsorbsiyon sendromları ya da bilinen pankreas hastalığı olanlar,

- Son 3 ay içinde pankreatik enzim replasman tedavisi kullanmış olanlar,
- 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük bireyler,
- Malignite ve/veya Diabetes Mellitus öyküsü olanlar,
- Pankreasa yönelik cerrahi öyküsü bulunanlar veya bariyatrik cerrahi geçirmiş bireyler,
- Eksik veya yetersiz veri içeren katılımcılar,
- Çalışmaya katılmayı reddeden gönüllüler.

3.4. Veri Toplama Yöntemi

Bu çalışmada, tüm katılımcılardan veriler üç temel başlık altında toplanmıştır:

1. Sosyo-demografik veriler: Katılımcıların yaş, cinsiyet, iletişim bilgileri gibi temel özellikleri kaydedilmiştir.
2. Laboratuvar bulguları: Katılımcıların hastane bilgi sisteminde kayıtlı bulunan biyokimya sonuçları retrospektif olarak incelenmiş; ALT, AST, üre, kreatinin, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), amilaz, lipaz, glukoz, ANA ve romatoid faktör (RF) düzeyleri kaydedilmiştir.
3. PEY-TEST Anketi: Tüm katılımcılara, son 7 gün içinde yaşanan semptomları sorgulayan PEY-TEST (Pankreas Ekzokrin Yetmezliği Testi) uygulanmıştır. Anket;
 - Karın bölgesi belirtileri (A),
 - Bağırsak hareketleriyle ilgili belirtiler (B) ve
 - Yaşam kalitesi üzerindeki etkiler (C) olmak üzere üç alt başlıktan oluşmaktadır.

Her madde 0–4 arasında puanlanmakta olup, ortalama skorlar hesaplanarak PEY semptom şiddeti sınıflandırılmıştır:

- 0.60–1.40: Hafif düzeyde PEY semptomları
- 1.41–1.80: Orta düzeyde PEY
- >1.80: Şiddetli ve semptomları kontrol edilemeyen PEY.

Anketler yüz yüze ya da gerektiğinde telefon yoluyla doldurulmuş ve hekim onayı ile değerlendirilmiştir.

3.5 Örneklem Büyüklüğü ve Güç Analizi

Çalışmada, örneklem büyüklüğü daha önce benzer popülasyonlarda yapılan PEY prevalans çalışmalarına dayanarak hesaplanmıştır. Literatürde Sjögren sendromu olan bireylerde PEY sıklığı %22–%37 arasında bildirilmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, %95 güven düzeyi ($\alpha=0.05$) ve %80 istatistiksel güç ($1-\beta=0.80$) ile yapılan güç analizine göre, her bir grupta en az 40 katılımcının bulunması gerektiği hesaplanmıştır.

Bu doğrultuda:

- Hasta grubuna 42 kişi,
- Kontrol grubuna ise 56 kişi dahil edilmiştir.

Çalışma süresince yeterli sayıda katılımcıya ulaşılmış ve hedef örneklem büyüklüğü sağlanmıştır.

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için MedCalc v23.2.6 yazılım programı (MedCalc Belçika) kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak belirtildi. Kantitatif ölçümler ortalama \pm standart sapma olarak kaydedildi. Kantitatif ölçümlerin normal dağılımını test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Demografik verilerin ve gruplar arasındaki sıklıkların karşılaştırılmasında Ki-kare testi, iki gruba ait sürekli değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermemesine göre bağımsız gruplar t testi veya Mann-Whitney U testi kullanıldı. PEY skoru ile ANA şiddeti arasındaki ilişkinin derecesini analiz etmek için korelasyon analizi (Spearman korelasyon katsayısı rho ve/veya Kendall tau ile p değeri ve korelasyon katsayısı için %95 güven aralığı (CI) yapıldı. Bir bağımlı değişken (PEY) ile bir veya daha fazla bağımsız değişken (sedimantasyon, CRP, Amilaz) arasındaki ilişkiyi analiz etmek için multiple linear regresyon analizi (backward) kullanıldı. Tüm testlerde $p<0,05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

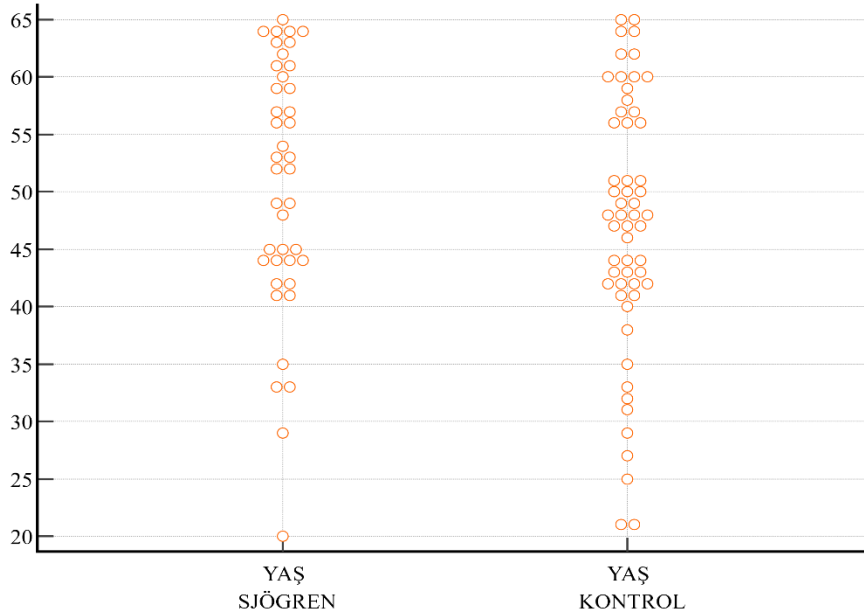
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen bireylerin demografik ve antropometrik özellikleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 Katılımcıların Demografik Özellikleri

Parametre	Çalışma Grubu (n=42)	Kontrol Grubu (n=56)	p
Yaş (yıl)	53.5 ± 11.4	47.2 ± 11.2	0,0604
Kadın sayısı (%)	38 (90.5%)	49 (87.5%)	0,421

Çalışma grubunun yaş ortalaması $53,5 \pm 11,4$ yıl, kontrol grubunun ise $47,2 \pm 11,2$ yıl idi. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, çalışma grubunda 38'i kadın (%90,5), kontrol grubunda ise 49'u kadın (%87,5) olarak saptandı. Yaş ve cinsiyet açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,0604$ ve $p=0,421$). (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Katılımcıların Yaş Dağılımı

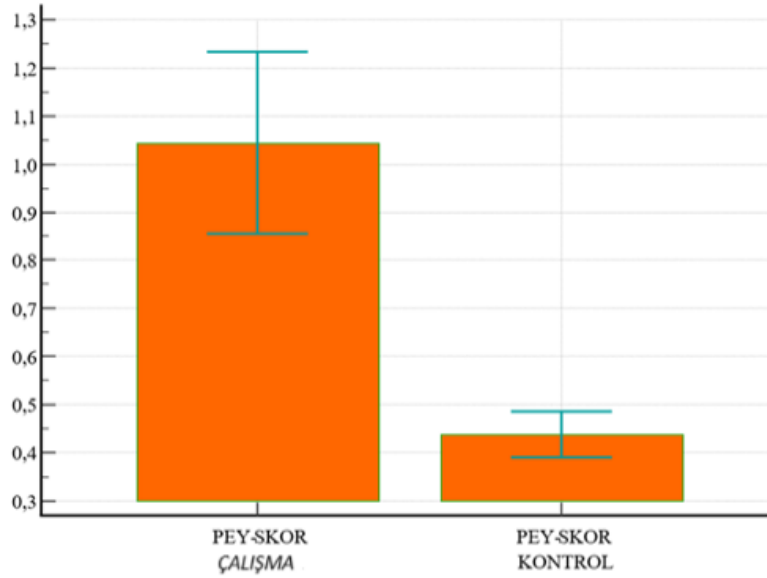
Katılımcıların yaş dağılımı grafikte sunulmuştur. Çalışma ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,0604$).

Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerde PEY (Pankreas Ekzokrin Yetmezliği) pozitiflik durumu karşılaştırıldı.

Tablo 4.2 PEY Pozitiflik Dağılımı

PEY Durumu	Çalışma Grubu (n=42)	Kontrol Grubu (n=56)	p
PEY Pozitif	32 (76.2%)	6 (10.7%)	<0,01

Çalışma grubunda PEY pozitifliği anlamlı düzeyde daha yüksek bulundu ($p<0.001$).



Şekil 4.2: PEY Pozitiflik Dağılımı

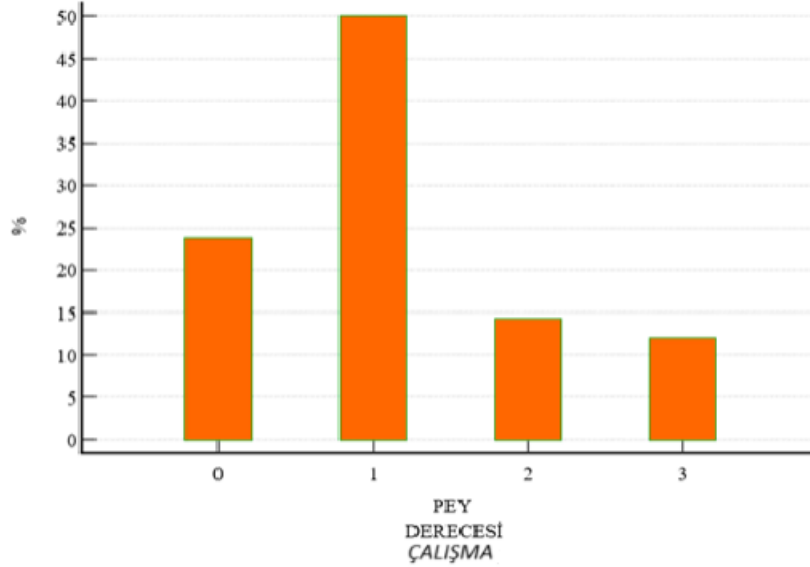
Şekilde çalışma ve kontrol gruplarındaki PEY pozitiflik oranları gösterilmiştir. Çalışma grubunda PEY pozitifliği anlamlı olarak daha sık gözlemlendi ($p<0.001$).

Aşağıdaki tabloda (tablo 4.3), çalışma grubu hastaların Pankreas ekzokrin yetmezliği (PEY) skorlarına göre derecelendirilmiş dağılımı sunulmaktadır.

Tablo 4.3 Çalışma Grubu PEY Derecelerine Göre Dağılımı

PEY Derecesi	n:42	Açıklama	Yüzde (%)
0 (Negatif)	10	PEY yok (skor <0.60)	23.8
1 (Hafif)	21	Hafif PEY semptomları (0.60-1.4)	50.0
2 (Orta)	6	Orta düzey PEY semptomları (1.4-1.8)	14.3
3 (Şiddetli)	5	Şiddetli PEY semptomları (≥ 1.8)	11.9

PEY test puanlarına göre 0: Negatif (<0.60), 1: Hafif (0.60–1.4), 2: Orta (1.4–1.8), 3: Şiddetli (>1.8) olarak gruplandırılmıştır. En sık saptanan grup hafif PEY semptomları olup, şiddetli düzeyde PEY de anlamlı bir sıklıkla gözlemlendi.



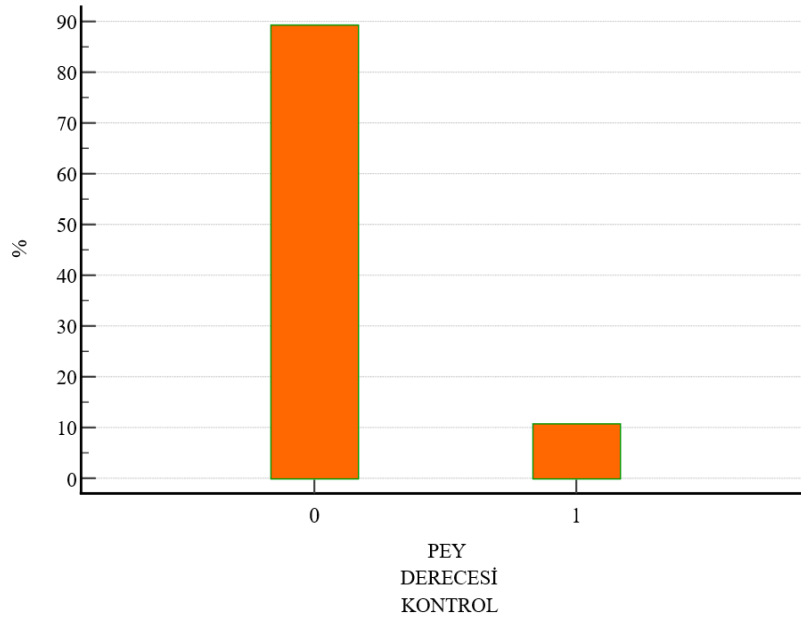
Şekil 4.3: Çalışma Grubu PEY Skor Derece Dağılımı

Grafikte çalışma grubundan elde edilen PEY (Pankreas Ekzokrin Yetmezliği) skorlarının dağılımı gösterilmiştir. PEY skoru 0 olan hastalar sağlıklı olarak değerlendirildi, 1 puan hafif düzeyde PEY semptomlarını, 2 puan orta düzeyde PEY'i ve 3 puan ise şiddetli PEY semptomlarını temsil etmektedir. En yüksek oranda saptanan grup hafif PEY semptomları olan bireylerdir. PEY skorları 0'dan 3'e doğru arttıkça PEY belirtilerinin şiddeti de artmaktadır.

Tablo 4.4: Kontrol Grubunda PEY Derecesine Göre Dağılım

PEY-Derecesi	n:56	Yüzde (%)
0	50	89.3
1	6	10.7
2	0	0.0
3	0	0.0

Kontrol grubundaki bireylerin %89,3'ü PEY açısından negatif bulunmuştur. Hafif PEY oranı %10,7 olarak saptanmış olup, orta ve şiddetli derece PEY vakasına rastlanmadı.



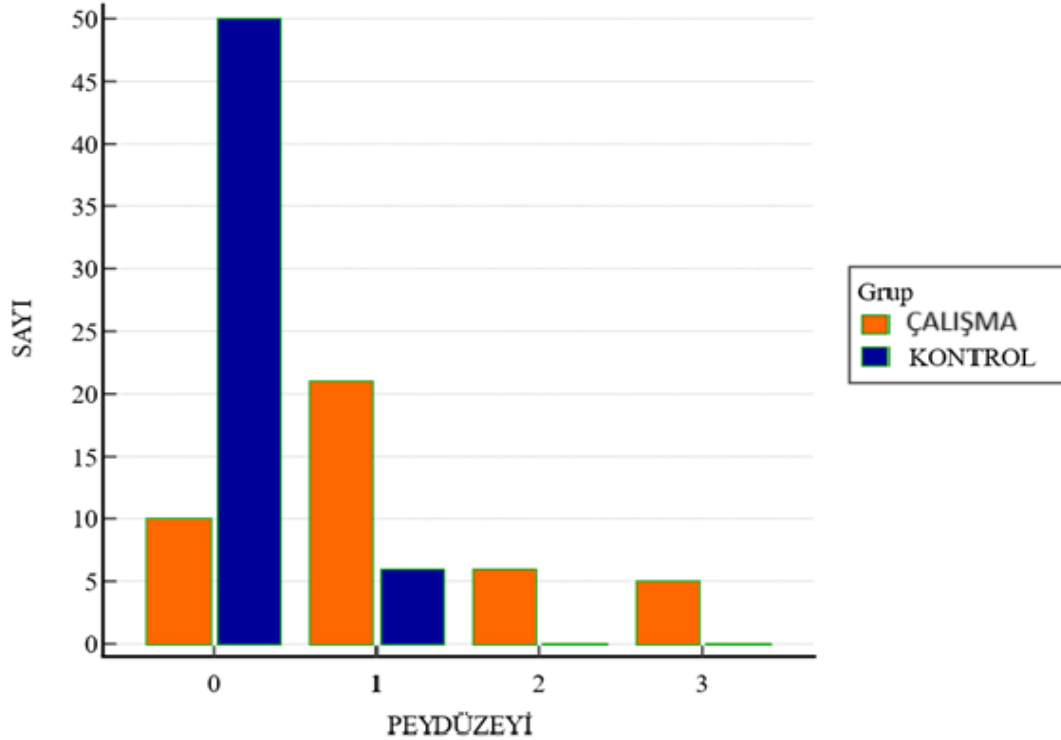
Şekil 4.4: Kontrol Grubunda PEY Derecelerine Göre Dağılım Grafiği

Kontrol grubundaki bireylerin büyük çoğunluğu PEY açısından negatif bulunmuş, hafif derecede PEY saptanan birey sayısı sınırlı kalmış, daha ileri dereceler ise izlenmemiştir.

Tablo 4.5 Çalışma ve Kontrol Gruplarında PEY Derecelerinin Dağılımı

PEY Derecesi	Çalışma Grubu (n)	Çalışma Grubu (%)	Kontrol Grubu (n)	Kontrol Grubu (%)
0 (Negatif)	10	23.8	50	89.3
1 (Hafif)	21	50.0	6	10.7
2 (Orta)	6	14.3	0	0.0
3 (Şiddetli)	5	11.9	0	0.0

Tablo 4.5, çalışma grubu ile kontrol grubundaki katılımcıların PEY derecelerine göre dağılımını göstermektedir.



Şekil 4.5: PEY Derecelerine Göre Grup Dağılımı

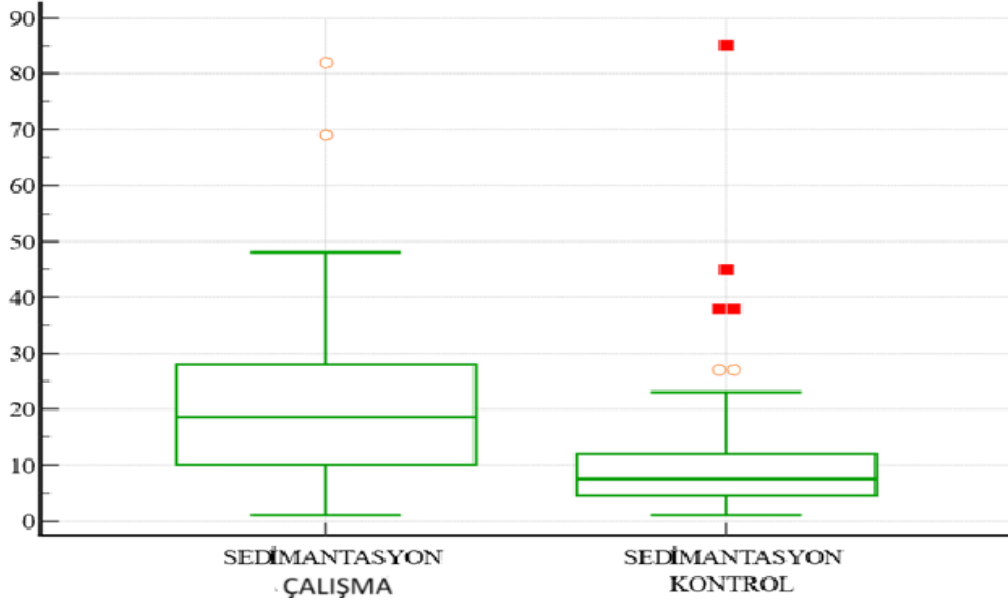
Grafikte, çalışma grubu ile kontrol grubunun PEY derecelerine göre dağılımları sunulmuştur.

Çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) değerleri Tablo 4.5'te sunulmuştur.

Tablo 4.6: Sedimentasyon Karşılaştırma Tablosu

Parametre	Çalışma Grubu (n=42)	Kontrol Grubu (n=56)	P Değeri
Ortalama ESH (mm/saat)	21.93 ± 16.24	11.45 ± 13.89	< 0.001

Çalışma grubunda ESH ortalaması 21,93 ± 16,24 mm/saat olarak saptanmış olup; bu değer, kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksekti (kontrol grubunda ortalama: 11,45 ± 13,89 mm/saat). İki grup arasında ESH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$).

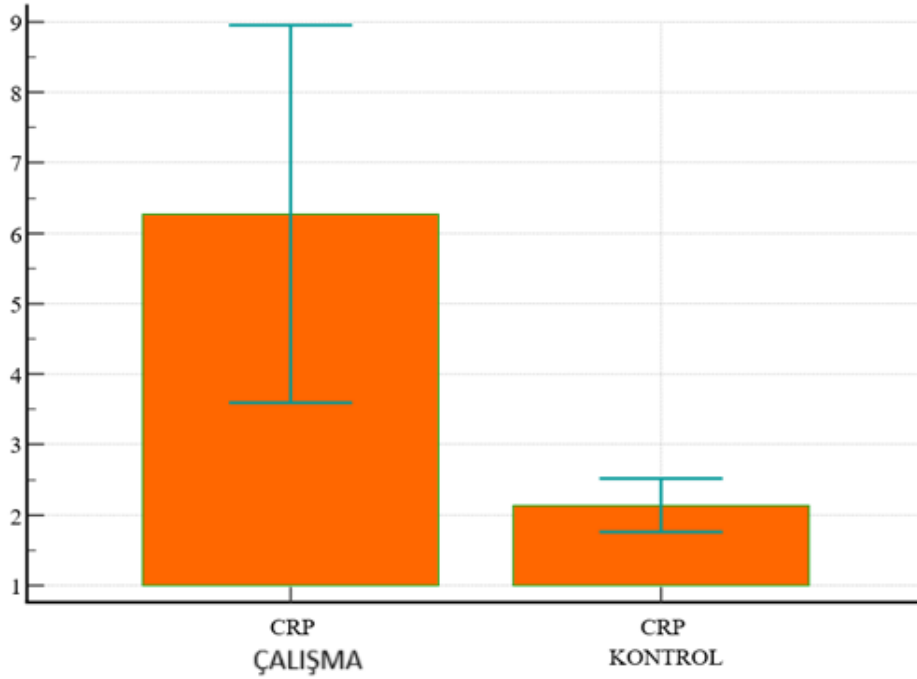


Şekil 4.6: Çalışma ve Kontrol Gruplarında ESH Dağılımı (mm/saat)

Tablo 4.7: CRP Düzeylerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması (mg/L)

Parametre	Çalışma Grubu (n=42)	Kontrol Grubu (n=56)	P Değeri
Ortalama CRP (mg/L)	6.71 ± 8,61	2.75 ± 1,41	< 0.01

Çalışma grubunda CRP ortalaması 6,71 ± 8,61 mg/L, kontrol grubunda ise 2,75 ± 1,41 mg/L olarak saptanmıştır. Gruplar arasında CRP düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p <0,01).



Şekil 4.7: Çalışma ve Kontrol Grubu Bireylerinde CRP Değerlerinin Karşılaştırılması

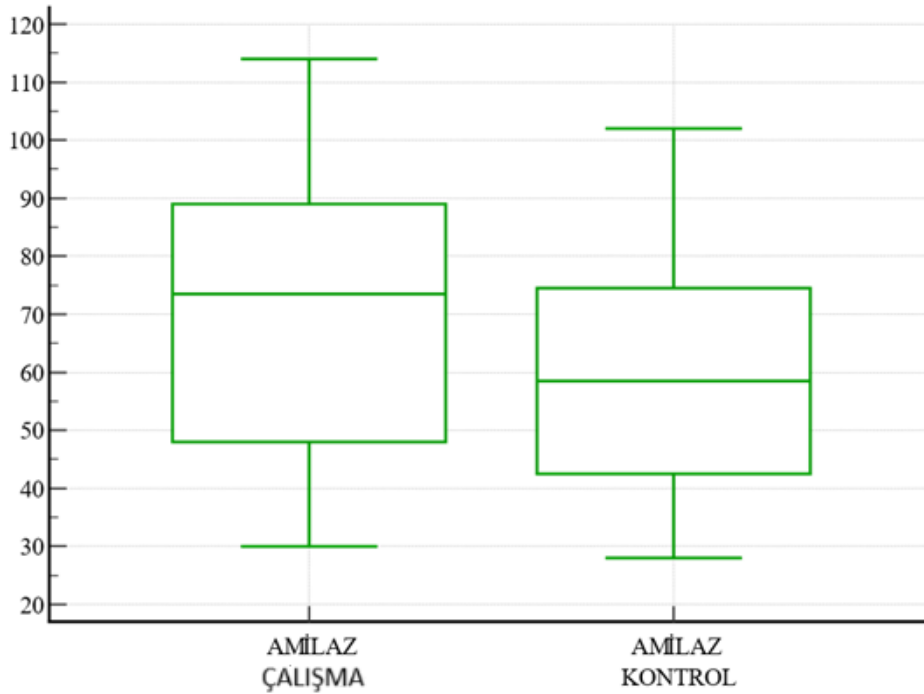
CRP (C-reaktif protein) düzeylerinin karşılaştırıldığı grafikte, çalışma grubunda ortalama CRP düzeyi, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p <0,01).

Tablo 4.8’de çalışma ve kontrol gruplarına ait serum amilaz düzeyleri sunulmuştur.

Tablo 4.8 Amilaz Düzeylerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Parametre	Çalışma Grubu (n=42)	Kontrol Grubu (n=56)	P Değeri
Ortalama Amilaz (U/L)	75.26 ± 31.62	58.48 ± 30.75	0.0489

Çalışma grubunda ortalama amilaz düzeyi $75,26 \pm 31,62$ U/L iken, kontrol grubunda bu değer $58,48 \pm 30,75$ U/L olarak ölçülmüştür. İki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,0489$).



Şekil 4.8: Amilaz Değeri Dağılımı (Çalışma ve Kontrol Grubu)

Şekil 4.8’de Çalışma ve kontrol gruplarına ait serum amilaz düzeylerinin dağılımı karşılaştırmalı olarak sunulmuştur. Çalışma grubunda amilaz düzeylerinin daha yüksek olduğu ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunduğu görüldü ($p = 0,0489$).

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada, Sjögren sendromlu (SS) hastalarda pankreas ekzokrin yetmezliği (PEY) prevalansı ve bu durumun klinik-laboratuvar bulgularıyla ilişkisi incelenmiştir. Bulgularımız, SS grubunda PEY sıklığının kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu ortaya koymaktadır. Bu sonuç, SS'nin sadece klasik hedef organlar olan tükürük ve gözyaşı bezlerini değil, aynı zamanda pankreas gibi diğer ekzokrin organları da etkileyebileceğini düşündürmektedir ve literatürdeki verilerle tutarlılık göstermektedir (83).

Araştırmamızda PEY'in yalnızca varlığı değil, aynı zamanda şiddet dağılımı da dikkat çekicidir. Olguların önemli bir kısmında hafif dereceli PEY saptanırken, orta ve şiddetli olguların oranı da göz ardı edilemeyecek düzeydedir. Kontrol grubunda ise hafif PEY olgularına nadiren rastlanmış, orta veya şiddetli vaka saptanmamıştır. Bu bulgular, SS'ye bağlı pankreas tutulumunun sadece hafif bir disfonksiyonla sınırlı kalmayabileceğini, bazı hastalarda ilerlemiş PEY'in de ortaya çıkabileceğini göstermektedir. Gruplar arasındaki bu belirgin fark, söz konusu ilişkinin rastlantısal olmaktan ziyade SS'nin patofizyolojisiyle yakından ilişkili olduğunu düşündürmektedir (83).

Literatürde SS'de pankreas ekzokrin fonksiyon bozukluğu, çeşitli yöntemlerle araştırılmış olup prevalans oranlarının çalışmalara göre değişkenlik gösterdiği rapor edilmiştir. Coll ve arkadaşları, N-benzoyl-L-tyrosyl-PABA testi ve immünoreaktif tripsin ölçümleriyle yaptıkları değerlendirmede, SS hastalarının %63'ünde herhangi bir derecede pankreas fonksiyon bozukluğu tespit etmiştir (58). Bu vakaların %21'inde belirgin pankreas yetmezliği bulunurken, geri kalanında subklinik enzim değişiklikleri gözlenmiştir. Aynı çalışmada, ağır PEY oranı (%10) bizim çalışmamızdaki oranla benzerlik göstermektedir. Ayrıca, pankreas fonksiyon bozukluğunun hastalık süresi arttıkça belirginleştiği ve tükürük bezi disfonksiyonunun şiddetiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. Bu durum, SS'nin zamanla pankreasta anlamlı hasara yol açabileceği hipotezini desteklemektedir (58). Afzelius ve arkadaşları (2010), sekretin stimülyasyonlu manyetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) ve fonksiyonel testleri kullanarak SS hastalarında pankreas disfonksiyonu prevalansını %25–33 arasında raporlamıştır (81). Benzer şekilde, Gobelet ve arkadaşları, PABA testi ve tripsin düzeyleriyle yaptıkları

kontrollü bir çalışmada, SS'li hastalarda pankreas ekzokrin fonksiyonunun bozulduğunu, ancak bu bozukluğun çoğunlukla klinik olarak sessiz seyrettiğini bildirmişlerdir. Pankreasın yüksek fonksiyonel rezervi, salgı kapasitesindeki azalmayı bir süre kompanse edebildiğinden, SS'de pankreas tutulumu sık olmasına rağmen klinik malabsorbsiyon bulguları her zaman belirgin olmayabilir (84). Öte yandan, Japon araştırmacılar sekretin–kolesistokinin (CCK) gibi klasik değerlendirme yöntemleriyle pankreatik rezerv kaybının erken evrede tespit edilebildiğini gösteren bulgular rapor etmişlerdir (85).

SS'li hastalarda saptanan yüksek PEY oranının, demografik faktörlerden ziyade hastalığın kendisinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımlarının benzer olması, bu değişkenlerin olası etkisini en aza indirmiştir. Sağlıklı yaşlı popülasyonda bile düşük düzeyde PEY görülebileceği literatürde belirtilmiş olup (81), kontrol grubumuzda saptanan oran bu veriyle uyumludur.

Laboratuvar bulguları incelendiğinde, PEY varlığı ile anlamlı ilişki gösteren spesifik biyobelirteçler öne çıkmaktadır. Özellikle CRP ve serum amilaz düzeyleri, PEY varlığı ve şiddeti ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki sergilemiştir. PEY pozitif olan SS'li hastalarda CRP düzeyleri, PEY olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur. CRP'nin bir inflamasyon göstergesi olması, pankreasın otoimmün-inflamatuvar bir tutulum sonucu etkilenebileceğini düşündürmektedir. Benzer şekilde, PEY saptanan hastalarda amilaz seviyelerindeki anlamlı farklılık, pankreas ekzokrin fonksiyonundaki değişikliklerin serum amilaz düzeylerine yansiyabileceğini göstermektedir.

Literatürde SS'li hastalarda pankreatik enzim değişikliklerini bildiren çalışmalar mevcuttur. Pal ve arkadaşları, SS hastalarının %86'sında serum immünoaktif tripsin düzeylerinin yüksek olduğunu ve bazı hastalarda pankreatik izoamilazda artış saptandığını raporlamıştır. Yazarlar, pankreas enzim aktivitelerindeki anormalliklerin SS'de sık görülebileceğini ve hastalık süresi uzadıkça bu durumun belirginleşebileceğini vurgulamıştır (86). Öte yandan, lipaz, karaciğer enzimleri, açlık glukozu ve böbrek fonksiyon testleri gibi diğer rutin laboratuvar parametreleri açısından PEY pozitif ve negatif hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bu bulgu, PEY'in sistemik bir hastalık göstergesi olmaktan ziyade, daha çok organ-spesifik bir tutulum olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda SS'li hastalarda saptanan yüksek PEY oranı, bu hasta grubunda beslenme bozukluğu ve malabsorbsiyon riskinin olabileceğine işaret etmektedir. Orta ve özellikle şiddetli PEY vakalarında, pankreas enzim yetersizliğine bağlı olarak yağ emiliminde azalma, yağda çözünen vitamin eksiklikleri ve kilo kaybı gibi klinik sonuçlar ortaya çıkabilir. Literatürde, SS'li vakalarda kronik pankreatite benzer değişiklikler ve tekrarlayan pankreatit ataklarının rapor edildiği, ayrıca SS'de akut pankreatit riskinin genel popülasyona göre bir miktar artmış olabileceği yönünde veriler bulunmaktadır (81). Bu nedenle, pankreas tutulumu Sjögren sendromunda göz ardı edilmemesi gereken olası bir sistemik tutulum olarak değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıklar da vardı. Her ne kadar power analizine göre yeterli sayıda vaka dahil edilmiş olsa da daha büyük bir örneklem, sonuçların istatistiksel gücünü artırabilirdi. PEY tanısı için kullanılan anket; altın standart kabul edilen sekretin-CCK testi gibi daha objektif ve invaziv yöntemlere göre daha az duyarlı veya spesifik olması bir kısıtlılık teşkil etmektedir. Bu durum, subklinik PEY vakalarının atlanmasına yol açmış olabilir. Ayrıca semptomların hastanın kendi beyanına dayanması, verilerin güvenilirliğini azaltmış olabilir.

Sonuç olarak, SS'li hastalarda açıklanamayan gastrointestinal semptomlar varlığında pankreas ekzokrin yetmezliği olasılığı dikkate alınmalıdır. Hafif ve orta dereceli PEY olgularında erken teşhis ve uygun tedavi ile semptom kontrolü sağlanabilirken, şiddetli vakalarda pankreatik enzim replasman tedavisi ile beslenme durumunun iyileştirilmesi ve yaşam kalitesinin artırılması mümkün olabilir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda, Sjögren sendromlu (SS) hastalarda pankreas ekzokrin yetmezliği (PEY) sıklığı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Bu bulgu, SS'nin yalnızca tükürük ve gözyaşı bezlerini değil, pankreas gibi diğer ekzokrin organları da etkileyebileceği olasılığını düşündürmektedir.

Araştırmamızda elde edilen bulgular, başlangıçta ortaya koyduğumuz hipotezi desteklemektedir. Ayrıca, PEY ile ilişkili olarak artış gösteren C-reaktif protein (CRP) ve amilaz düzeyleri, bazı laboratuvar parametrelerinin klinik değerlendirme sürecinde yararlı olabilir.

Bu bulgular doğrultusunda, SS'li hastalarda açıklanamayan gastrointestinal semptomlar mevcutsa, PEY olasılığı ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulabilir. Erken tanı konulan olgularda enzim replasman tedavisi ile semptom kontrolü sağlanması ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesi mümkün olabilir.

Sonuçlarımız, SS'de pankreas tutulumu ile ilgili literatürde yer alan farklı bulgulara katkı sağlayabilir. Bununla birlikte, bu ilişkinin net olarak ortaya konulabilmesi için daha geniş örneklemler ve objektif tanı yöntemlerini içeren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Hernández-Molina G, Michel-Peregrina ML. [Sjögren's syndrome and pancreatic affection]. *Reumatologia Clinica*. 2011;7(2): 130–134. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2010.07.005>.
2. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Zehner M, Rasmussen A, Seror R, Theander E, et al. 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. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(6): 1042–1050. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209952>.
3. Kollert F, Fisher BA. Equal rights in autoimmunity: is Sjögren's syndrome ever 'secondary'? *Rheumatology (Oxford, England)*. 2020;59(6): 1218–1225. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa009>.
4. 1. Mikulicz JH. Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung der Tränen und Mundspeicheldrüsen. In: Billroth GT, ed. *Beitr. Chir. Fortschr. Stuttgart*, 1892:610-30.
5. Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Modern Rheumatology*. 2006;16(6): 335–340. <https://doi.org/10.1007/s10165-006-0518-Y>.
6. Baer AN, Hammitt KM. Sjögren's Disease, Not Syndrome. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*. 2021;73(7): 1347–1348. <https://doi.org/10.1002/art.41676>.
7. Jonsson R. Henrik Sjögren (1899-1986): the syndrome and his legacy. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2021;80(9): 1108–1109. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-219942>.
8. Otsuka K, Sato M, Tsunematsu T, Ishimaru N. Virus Infections Play Crucial Roles in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Viruses*. 2022;14(7): 1474. <https://doi.org/10.3390/v14071474>.
9. Baldini C, Ferro F, Mosca M, Fallahi P, Antonelli A. The Association of Sjögren Syndrome and Autoimmune Thyroid Disorders. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9: 121. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00121>.
10. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 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 & Rheumatology*. 2017;69(1): 35–45. <https://doi.org/10.1002/art.39859>.
11. Liao R, Yang HT, Li H, Liu LX, Li K, Li JJ, et al. Recent Advances of Salivary Gland Biopsy in Sjögren's Syndrome. *Frontiers in Medicine*. 2022;8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.792593>.
12. Zhan Q, Zhang J, Lin Y, Chen W, Fan X, Zhang D. Pathogenesis and treatment of Sjögren's syndrome: Review and update. *Frontiers in Immunology*. 2023;14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1127417>.

13. Rheumatology Advisor – Sjogren’s Syndrome. Diagnosis, Epidemiology, and Risk Factors.
14. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren’s Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(10): 931–939. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1702514>.
15. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren’s syndrome: Old and new therapeutic targets. *Journal of Autoimmunity*. 2020;110: 102364. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102364>.
16. Priori R, Medda E, Conti F, Cassarà EAM, Sabbadini MG, Antonioli CM, et al. Risk factors for Sjögren’s syndrome: a case-control study.
17. Sullivan DA, Sullivan BD, Evans JE, Schirra F, Yamagami H, Liu M, et al. Androgen Deficiency, Meibomian Gland Dysfunction, and Evaporative Dry Eye. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002;966(1): 211–222. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04217.x>.
18. Lessard CJ, Li H, Adrianto I, Ice JA, Rasmussen A, Grundahl KM, et al. Variants at multiple loci implicated in both innate and adaptive immune responses are associated with Sjögren’s syndrome. *Nature Genetics*. 2013;45(11): 1284–1292. <https://doi.org/10.1038/ng.2792>.
19. Kang HI, Fei HM, Saito I, Sawada S, Chen SL, Yi D, et al. Comparison of HLA class II genes in Caucosoid, Chinese, and Japanese patients with primary Sjögren’s syndrome. *The Journal of Immunology*. 1993;150(8): 3615–3623. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.150.8.3615>.
20. *A genome-wide association study in Han Chinese identifies a susceptibility locus for primary Sjögren’s syndrome at 7q11.23 | Nature Genetics*. <https://www.nature.com/articles/ng.2779> [Accessed 3rd July 2025].
21. Fehringer M, Vogl T. Molecular mimicry in the pathogenesis of autoimmune rheumatic diseases. *Journal of Translational Autoimmunity*. 2025;10: 100269. <https://doi.org/10.1016/j.jtauto.2025.100269>.
22. Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, et al. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis and Rheumatism*. 2008;58(10): 2968–2980. <https://doi.org/10.1002/art.23940>.
23. Cornec D, Devauchelle-Pensec V, Mariette X, Jousse-Joulin S, Berthelot JM, Perdriger A, et al. Severe Health-Related Quality of Life Impairment in Active Primary Sjögren’s Syndrome and Patient-Reported Outcomes: Data From a Large Therapeutic Trial. *Arthritis Care & Research*. 2017;69(4): 528–535. <https://doi.org/10.1002/acr.22974>.
24. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren’s syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(11): 1983–1989. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205375>.
25. Kim JA, Yoon S, Kim LY, Kim DS. Towards Actualizing the Value Potential of Korea Health Insurance Review and Assessment (HIRA) Data as a Resource for Health Research: Strengths, Limitations, Applications, and Strategies for Optimal

- Use of HIRA Data. *Journal of Korean Medical Science*. 2017;32(5): 718–728.
<https://doi.org/10.3346/jkms.2017.32.5.718>.
26. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N, et al. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2006;35(5): 379–383.
<https://doi.org/10.1080/03009740600759704>.
 27. Childhood-onset of primary Sjögren's syndrome: phenotypic characterization at diagnosis of 158 children | Request PDF. *ResearchGate*. 2025;
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab032/6119401>.
 28. Both T, Dalm VASH, van Hagen PM, van Daele PLA. Reviewing primary Sjögren's syndrome: beyond the dryness - From pathophysiology to diagnosis and treatment. *International Journal of Medical Sciences*. 2017;14(3): 191–200.
<https://doi.org/10.7150/ijms.17718>.
 29. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, et al. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015;1(1). <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2014-000022>.
 30. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, Fraile G, Maure B, Feijoo-Massó C, et al. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clinical and experimental rheumatology*. 2018;36 Suppl. 112(3): S-129.
 31. Goules AV, Geetha D, Arend LJ, Baer AN. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: Natural history and treatment outcome. *Clinical and experimental rheumatology*. 2019;37: S123–S132.
 32. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, Sisó-Almirall A, Bosch X, Buss D, et al. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2015;14(8): 670–679. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2015.03.008>.
 33. Birnbaum J. Peripheral Nervous System Manifestations of Sjögren Syndrome: Clinical Patterns, Diagnostic Paradigms, Etiopathogenesis, and Therapeutic Strategies. *The Neurologist*. 2010;16(5): 287.
<https://doi.org/10.1097/NRL.0b013e3181ebe59f>.
 34. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012;46(1): 25–30.
<https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3182329d9c>.
 35. Tsuboi H, Honda F, Takahashi H, Ono Y, Abe S, Kondo Y, et al. Pathogenesis of IgG4-related disease. Comparison with Sjögren's syndrome. *Modern Rheumatology*. 2020;30(1): 7–16.
<https://doi.org/10.1080/14397595.2019.1650694>.
 36. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1): 1–20.
<https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.47>.
 37. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, et al. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(8): 1363–1368.
<https://doi.org/10.1136/ard.2010.144782>.

38. Brito-Zerón P, Acar-Denizli N, Ng WF, Zeher M, Rasmussen A, Mandl T, et al. How immunological profile drives clinical phenotype of primary Sjögren's syndrome at diagnosis: analysis of 10,500 patients (Sjögren Big Data Project). *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018;36 Suppl 112(3): 102–112.
39. *Table: EULAR/ACR Criteria for the Classification of Primary Sjögren Syndrome*. Merck Manual Professional Edition. <https://www.merckmanuals.com/professional/multimedia/table/eularacr-criteria-for-the-classification-of-primary-sjogren-syndrome> [Accessed 5th July 2025].
40. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(1): 3–18. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216114>.
41. Warner BM, Baer AN, Lipson EJ, Allen C, Hinrichs C, Rajan A, et al. Sicca Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy. *The Oncologist*. 2019;24(9): 1259–1269. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0823>.
42. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, Sutcliffe N, Hackett KL, Barone F, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2017;56(10): e24–e48. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex166>.
43. Katayama I, Kotobuki Y, Kiyohara E, Murota H. Annular erythema associated with Sjögren's syndrome: review of the literature on the management and clinical analysis of skin lesions. *Modern Rheumatology*. 2010;20(2): 123–129. <https://doi.org/10.1007/s10165-009-0257-y>.
44. Zandonella Callegger S, Giovannini I, Zenz S, Manfrè V, Stradner MH, Hocevar A, et al. Sjögren syndrome: looking forward to the future. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2022;14: 1759720X221100295. <https://doi.org/10.1177/1759720X221100295>.
45. Gottenberg JE, Ravaut P, Puéchal X, Le Guern V, Sibia J, Goeb V, et al. Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome: the JOQUER randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;312(3): 249–258. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.7682>.
46. Ammendolia C, Stuber K, Tomkins-Lane C, Schneider M, Rampersaud YR, Furlan AD, et al. What interventions improve walking ability in neurogenic claudication with lumbar spinal stenosis? A systematic review. *European Spine Journal: Official Publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2014;23(6): 1282–1301. <https://doi.org/10.1007/s00586-014-3262-6>.
47. Fialho SC de MS, Bergamaschi S, Neves FS, Zimmermann AF, Castro GRW de, Pereira IA. Mycophenolate mofetil in primary Sjögren's syndrome: a treatment option for agranulocytosis. *Revista Brasileira De Reumatologia*. 2012;52(2): 297–299.
48. Ganhão S, Ferreira RM, Guerra M, Furtado A, Águeda A, Mariz E, et al. Adult-Onset Still's Disease in a Patient With a Previous Diagnosis of Acute Sarcoidosis: A Rare Association. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on*

- Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*. 2021;27(7): e271.
<https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000001404>.
49. De Vita S, Quartuccio L, Seror R, Salvin S, Ravaud P, Fabris M, et al. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjögren’s syndrome: the BELISS open-label phase II study. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(12): 2249–2256. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kev257>.
 50. Bowman SJ, Fox R, Dörner T, Mariette X, Papas A, Grader-Beck T, et al. Safety and efficacy of subcutaneous ivalumab (VAY736) in patients with primary Sjögren’s syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b dose-finding trial. *The Lancet*. 2022;399(10320): 161–171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02251-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02251-0).
 51. Xu D, Fang J, Zhang S, Huang C, Huang C, Qin L, et al. Efficacy and safety of telitacicept in primary Sjögren’s syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2024;63(3): 698–705. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead265>.
 52. Baer AN. Oasis or mirage—a new drug shows promise for Sjögren’s syndrome. *The Lancet Rheumatology*. 2020;2(3): e123–e125. [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(19\)30143-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(19)30143-2).
 53. Milner JM, Patel A, Davidson RK, Swingler TE, Desilets A, Young DA, et al. Matriptase is a novel initiator of cartilage matrix degradation in osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2010;62(7): 1955–1966. <https://doi.org/10.1002/art.27476>.
 54. Pereira PR, Viala K, Maisonobe T, Haroche J, Mathian A, Hié M, et al. Sjögren Sensory Neuronopathy (Sjögren Ganglionopathy): Long-Term Outcome and Treatment Response in a Series of 13 Cases. *Medicine*. 2016;95(19): e3632. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003632>.
 55. Lee KA, Choi W, Kim J, Lee SH, Kim HR, Kim HS. Elderly-onset primary Sjögren’s syndrome focused on clinical and salivary gland ultrasonographic features. *Joint Bone Spine*. 2021;88(4): 105132. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105132>.
 56. Habib GS, Nashashibi M. Hypergammaglobulinemic purpura in two sisters with Sjogren’s syndrome responding to colchicine treatment. *Clinical Rheumatology*. 2004;23(2): 170–171. <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0852-9>.
 57. Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 2019;12: 129–139. <https://doi.org/10.2147/CEG.S168266>.
 58. Coll J, Navarro S, Tomas R, Elena M, Martinez E. Exocrine pancreatic function in Sjögren’s syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 1989;149(4): 848–852.
 59. Machicado JD, Chari ST, Timmons L, Tang G, Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*. 2018;18(1): 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.11.012>.
 60. Piciucchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms,

- and treatment. *International Journal of Endocrinology*. 2015;2015: 595649. <https://doi.org/10.1155/2015/595649>.
61. Ludwig H, Scherthaner G, Scherak O, Kolarz G. Antibodies to pancreatic duct cells in Sjögren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Gut*. 1977;18(4): 311–315. <https://doi.org/10.1136/gut.18.4.311>.
 62. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(2): 153–199. <https://doi.org/10.1177/2050640616684695>.
 63. Forsmark CE. Diagnosis and Management of Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2018;16(3): 306–315. <https://doi.org/10.1007/s11938-018-0186-y>.
 64. Singh VK, Yadav D, Garg PK. Diagnosis and Management of Chronic Pancreatitis: A Review. *JAMA*. 2019;322(24): 2422–2434. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.19411>.
 65. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. *Current Gastroenterology Reports*. 2007;9(2): 116–122. <https://doi.org/10.1007/s11894-007-0005-4>.
 66. Bjö, Lindkvist R. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(42): 7258–7266. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7258>.
 67. Vujasinovic M, Valente R, Del Chiaro M, Permert J, Löhr JM. Pancreatic Exocrine Insufficiency in Pancreatic Cancer. *Nutrients*. 2017;9(3): 183. <https://doi.org/10.3390/nu9030183>.
 68. Domínguez-Muñoz JE. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2011;26 Suppl 2: 12–16. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06600.x>.
 69. de Rijk FEM, van Veldhuisen CL, Besselink MG, van Hooft JE, van Santvoort HC, van Geenen EJM, et al. Diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis: An international expert survey and case vignette study. *Pancreatology*. 2022;22(4): 457–465. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2022.03.013>.
 70. Chowdhury RS, Forsmark CE. Review article: Pancreatic function testing. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2003;17(6): 733–750. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2003.01495.x>.
 71. Vujasinovic M, Valente R, Maier P, von Beckerath V, Haas SL, Arnelo U, et al. Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. *Pancreatology: official journal of the International Association of Pancreatology (IAP) ... [et al.]*. 2018;18(8): 900–904. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.09.003>.
 72. Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Kondo T. Clinical Aspects of Autoimmune Pancreatitis in Sjogren's Syndrome. *Journal of the Pancreas*. 2(3): 0–0.
 73. *Validity and Diagnostic Ability of Pancreatic Exocrine Insufficiency Questionnaire in Turkish Patients*. <http://www.turkjgastroenterol.org/en/validity->

- and-diagnostic-ability-of-pancreatic-exocrine-insufficiency-questionnaire-in-turkish-patients-137259 [Accessed 9th July 2025].
74. In brief: Pancreatic enzyme replacement. *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*. 2017;59(1531): 170.
 75. Lewis DM, Rieke J, Almusaylim K, Kanchibhatla A, Blanchette JE, Lewis C. Exocrine Pancreatic Insufficiency Dosing Guidelines for Pancreatic Enzyme Replacement Therapy Vary Widely Across Disease Types. *Digestive Diseases and Sciences*. 2023; 1–19. <https://doi.org/10.1007/s10620-023-08184-w>.
 76. Toouli J, Biankin A, Oliver M, Pearce C, Wilson JS, Wray N. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Medical Journal of Australia*. 2010;193. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2010.tb04000.x>.
 77. Haak N van der, Boase J, Davidson G, Butler R, Miller MD, Kaambwa B, et al. Preliminary report of the (13)C-mixed triglyceride breath test to assess timing of pancreatic enzyme replacement therapy in children with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2016;15 5: 669–674. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.03.008>.
 78. Rustemović N, Krznarić Ž, Bender D, Ostojić R, Čavka S, Milić S, et al. [Croatian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency]. *Lijecnicki vjesnik*. 2012;134 5-6: 141–147.
 79. Akahane C, Takei Y ichi, Horiuchi A, Kawa S, Nishimori I, Ikeda S ichi. A primary Sjögren’s syndrome patient with marked swelling of multiple exocrine glands and sclerosing pancreatitis. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. 2002;41(9): 749–753. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.41.749>.
 80. Satış H, Arslan B, Güven SC, Salman RB, Babaoğlu H, Ataş N, et al. Exocrine pancreatic dysfunction in systemic sclerosis and primary Sjogren’s syndrome patients. *Journal of Turkish Society for Rheumatology*. 2023; <https://doi.org/10.4274/raed.galenos.2023.92486>.
 81. Afzelius P, Fallentin EM, Larsen S, Møller S, Schiødt M. Pancreatic function and morphology in Sjögren’s syndrome. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2010;45(6): 752–758. <https://doi.org/10.3109/00365521003642542>.
 82. Frech TM, Khanna D, Maranian P, Frech EJ, Sawitzke AD, Murtaugh MA. Probiotics for the treatment of systemic sclerosis-associated gastrointestinal bloating/distention.
 83. Hernández-Molina G, Michel-Peregrina ML. [Sjögren’s syndrome and pancreatic affection]. *Reumatologia Clinica*. 2011;7(2): 130–134. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2010.07.005>.
 84. Gobelet C, Gerster JC, Rappoport G, Hiroz CA, Maeder E. A controlled study of the exocrine pancreatic function in Sjögren’s syndrome and rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 1983;2(2): 139–143. <https://doi.org/10.1007/BF02032170>.
 85. Trevisani VFM, Pinheiro AC, de Magalhães Souza Fialho SC, Fernandes MLMS, Pugliesi A, Pasoto SG, et al. Recommendations for evaluation and diagnosis of extra-glandular manifestations of primary Sjögren syndrome: results of an epidemiologic systematic review/meta-analysis and a consensus guideline from the Brazilian society of rheumatology (hepatic, gastrointestinal and pancreatic).

Advances in Rheumatology. 2022;62(1): 35. <https://doi.org/10.1186/s42358-022-00267-y>.

86. Pal B, Griffiths ID, Katrak A, Junglee D, Dandona P. Salivary amylase and pancreatic enzymes in Sjögren's syndrome. *Clinical Chemistry*. 1987;33(2 Pt 1): 305–307.

EKLER

1. Pankreas Ekzokrin Yetmezliği Anketi – Türkçe Versiyonu (PEY Testi)

A) KARIN BÖLGESİ İLE İLGİLİ BELİRTİLER (SON 7 GÜN İÇİNDE)

Soru	Hayır, Hiç 0 Puan	Evet, Ama Az 1 Puan	Evet, Orta Düzeyde 2 Puan	Evet, Fazlaca 3 Puan	Evet, ok Fazla 4 Puan	Puan
1. Mide ağrınız oldu mu?						
2. Şişkinlik hissettiniz oldu mu?						
3. Karnınızda gurultu (ses) oldu mu?						
4. Gaz çıkardınız mı?						
5. Gaz çıkardığımızda kötü koku oldu mu?						
6. Mide bulantısı oldu mu? (Ancak kusmadan/istifra etmeden)						
7. İŐtahınız azaldı mı?						

TOPLAM PUAN / CEVAPLANAN SORU SAYISI = Ortalama Puan (A*)

B) BAĞIRSAK HAREKETLERİ İLE İLGİLİ BELİRTİLER (SON 7 GÜN İÇİNDE)

Soru	Hayır, Hiç 0 Puan	Evet, Ama Az 1 Puan	Evet, Orta Düzye 2 Puan	Evet, Fazlaca 3 Puan	Evet, Çok Fazla 4 Puan	Puan
8. İshal oldunuz mu?						
9. Dışkılama (büyük abdest için) acilen tuvalete gitme ihtiyacı hissettiniz mi?						
10. Daha açık renkli veya turuncu dışkıladınız mı?						
11. Çok kötü kokulu dışkıladınız mı?						
12. Dışkıınızda yağ gördünüz mü? (Tuvalet kağıdında yağlı olması, taharete yağ hissi veya sifona gitmeyen kirli görüntü)						
13. Rahatsızlığınız (enzim problemlerinizi) nedeniyle tuvalete yakın olma ihtiyacı hissettiniz mi?						

TOPLAM PUAN / CEVAPLANAN SORU SAYISI = Ortalama Puan (B*)

C) YAŞAM KALİTESİ ÜZERİNDEKİ ETKİLER (SON 7 GÜN İÇİNDE)

Soru	Hayır, Hiç 0 Puan	Evet, Ama Az 1 Puan	Evet, Orta Düzeyde 2 Puan	Evet, Fazlaca 3 Puan	Evet, Çok Fazla 4 Puan	Puan
14. Yağlı yiyeceklerden kaçındınız mı?						
15. Rahatsızlığınız nedeniyle dikkatinizi toplamakta zorlanıyor musunuz?						
16. Rahatsızlığınız nedeniyle tuvalete gitmekten utandınız mı?						
17. Rahatsızlığınız nedeniyle kendinizi stresli hissettiniz mi?						
18. Rahatsızlığınız sosyal faaliyetlerinizi etkiledi mi?						

TOPLAM PUAN / CEVAPLANAN SORU SAYISI = Ortalama Puan (C*)

1. DAHA ÖNCE PEY TANISI ALMAMIŞ OLAN HASTALAR İÇİN HESAPLAMA

$$A = \frac{\text{TOPLAM PUAN}}{\text{CEVAPLANAN SORU SAYISI}} = \boxed{} \quad B = \frac{\text{TOPLAM PUAN}}{\text{CEVAPLANAN SORU SAYISI}} = \boxed{} \quad AB = \frac{A + B}{2} = \boxed{}$$

2. DAHA ÖNCE PEY TANISI ALMIŞ OLAN HASTALAR İÇİN HESAPLAMA

$$C = \frac{\text{TOPLAM PUAN}}{\text{CEVAPLANAN SORU SAYISI}} = \boxed{} = \text{ORTALAMA ÖZET PUAN} = \frac{A + B + C}{3} = \boxed{}$$

Ortalama Özet Puan	PEY Semptom Şiddeti
0.60 – 1.40	Hafif Düzeyde PEY semptomları
1.40 – 1.80	Orta Düzeyde PEY semptomları
> 1.80	Şiddetli Düzeyde PEY semptomları

2. Özgeçmiş

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Cihad Raufoğlu

Doğum Yeri ve Yılı: Hakkari, 1991

Lise Eğitimi: Ankara Dikmen Lisesi

Lisans Eğitimi: Sofya Tıp Fakóltesi (Medical Faculty of Sofia), Bulgaristan

İş Deneyimi: Hakkari 112 KKM (2016), Hakkari 3 No’lu ASM (2017), Van Tuşba İSM (2018), Van 6 No’lu ASM (2018–2021)

Uzmanlık Eğitimi: 2021 yılında Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde İç Hastalıkları Uzmanlık Eğitimine başladı.

Tez Başığı ve Danışman: “Sjögren Sendromlu Hastalarda Pankreas Ekzokrin Yetmezliği” başlıklı uzmanlık tezini, Prof. Dr. Şakir Özgür Keşkek danışmanlığında tamamladı.

Yabancı Diller: İngilizce, Bulgarca

Bildiriler:

- 1) Mart 2022 / İç Hastalıkları Derneği Yıllık Kongresi / Sözlü Sunum
- 2) Kasım 2022 / 39. Ulusal Gastroenteroloji Haftası / Poster Sunum
- 3) Haziran 2023 / Akademik İç Hastalıkları Kongresi / Poster Sunum