BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ROMATOİD ARTRİT VE SJÖGREN SENDROMU TANISI OLAN BİREYLERDE KANSER SIKLIĞININ, MORTALİTESİNİN VE RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ecem DEMİRKAN DALKILIC

Ankara, 2024

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

ROMATOİD ARTRİT VE SJÖGREN SENDROMU TANISI OLAN BİREYLERDE KANSER SIKLIĞININ, MORTALİTESİNİN VE RİSK FAKTÖRLERİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ecem DEMİRKAN DALKILIC

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Berivan BİTİK

Ankara, 2024

TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi yıllarımdan beri hep örnek aldığım, engin bilgi ve tecrübesine hayran kaldığım, sayesinde uzmanlık bölümüme karar verdiğim kıymetli hocam, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Eftal Yücel başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalındaki hocalarım ve öğretim üyelerine,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sürecinde bilgi birikimini ve tecrübesini benden esirgemeyen, sakinliği ve tarzıyla idolüm, tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Berivan Bitik'e

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgisi, tecrübesi ve hoşgörüsüyle bana rehber olan Sayın Doç. Dr. Ali Kemal Oğuz'a ve başasistanlığımın ilk gününden beri bir abi olarak yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi Alper Tuna Güven'e,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, beraber gülüp beraber ağladığımız başta eş kıdem arkadaşlarım olmak üzere Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı ailesinin üyesi tüm kıymetli asistan arkadaşlarıma ve diğer tüm sağlık çalışanlarına,

Her zaman sırtımı yasladığım, her koşulda yanımda olan dünyanın en mükemmel ailesine sahip olduğumu her an hissettiren canım ailemin üyeleri; annem Emine Demirkan, babam Cemalettin Demirkan ve kardeşim Dt. Ezgi Demirkan'a,

Her an iyi ki dediğim, en büyük destekçilerimden, değerini kelimelere sığdıramadığım canım eşim Dr. Muhammet Bünyamin Dalkılıc'a

Ve son olarak her zaman en büyük teşekkürü hak eden, açtığı yolda, gösterdiği hedefe, durmadan yürüyeceğime ant içtiğim, bana ve ülkemizin tüm kadınlarına fırsat eşitliği sağlayan, cumhuriyetimizin kurucusu Ulu Önder Mustafa Kemal Atatürk'e,

Sonsuz saygı, sevgi ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Ecem Demirkan Dalkılıc

Ankara, 2024

ÖZET

Dalkılıc Demirkan E. Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu Tanısı Olan Bireylerde Kanser Sıklığının, Mortalitesinin ve Risk Faktörlerinin Araştırılması, Başkent Üniversitesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024.

Enfeksiyon ve kronik enflamasyon çeşitli mekanizmalar yoluyla karsinogeneze katkıda bulunabilir. Enflamasyon, akut dönemde doku yaralanmalarını onarmak için etkinleştirilen faydalı bir yanıttır ancak tedavi edilmeyen enflamasyon kronik hale gelebilir ve çevre dokularda hücre transformasyonunu ve karsinogenezi indükleyen hücresel olayları tetikleyebilir. Tümörler genellikle enflamatuvar dokuda ortaya çıkar, bu da lokal enflamatuvar mediatörlerin karsinogenezde önemli bir rol oynadığını gösterir. Bu mediatörlere kronik maruziyet, artan hücre proliferasyonu, mutagenez, onkogen aktivasyonu ve anjiyogenezise yol açar. Otoimmün romatizmal hastalıklar farklı kanserlerle ilişkilendirilmiştir. Önceki çalışmalar, sjögren sendromu (SS) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarında hematolojik malignitelerin, özellikle non-Hodgkin lenfoma (NHL) insidansının arttığını bildirmiştir. Romatoid artrit (RA) hastalarında solid organ tümörleri arasında akciğer kanseri riski daha yüksek bulunurken, kolorektal ve meme kanserlerinde azalma saptanmıştır. Otoimmün romatolojik hastalığı olan bireylerde artan kanser riski, immünsüpresif tedaviden ziyade, esas olarak yüksek enflamatuar aktiviteye ve hastalığın şiddetine bağlı görülmektedir. İmmünsüpresif ilaçların kanser gelişimindeki rolü halen tartışmalıdır. Son çalışmalarda steroid olmayan antiinflamatuar ilaçlar (NSAID), metotreksat, lenflunomid ve glukokortikosteroidler otoimmün romatizmal hastalığı olan bireylerde artmış malignite riski ile doğrudan ilişkili görünmemektedir.

Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine, 2011 ve 2023 yılları arasında başvurmuş, RA veya SS tanısı almış ve takibinde kanser gelişmiş, 18 yaşından büyük kadın ve erkek hastalar ile RA veya SS tanısı almış takibinde kanser gelişmemiş hastalardan oluşan kontrol grubu olmak üzere toplamda 353 hastaya ait veriler incelenmiştir. Bu çalışma tek merkezli, kesitsel, retrospektif, kontrollü bir çalışma şeklinde planlanmıştır. Hastalara ait; cinsiyet**,** yaş, sigara, seroloji bilgileri, komorbid hastalıklar, laboratuvar bilgileri (CRP, sedimantasyon, LDL…), romatolojik hastalığın süresi, ilaçlar (sentetik DMARD'lar, biyolojik ilaçlar) gibi bilgiler retrospektif olarak hastanemizin medikal bilgi sistemi Nucleus MBS (Monad Yazılım)

üzerinden elde edilmiş ve kaydedilmiştir. "Nucleus" sisteminde verileri yetersiz olan, telefonla ulaşılamayanlar, e-nabız verilerine ulaşılamayanlar veya bu verilere ulaşılması için rıza göstermeyen hastalar aynı zamanda malignite tanısını otoimmün romatizmal hastalık tanısından önce alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Araştırma hipotezinin test edilebilmesi için gerekli hesaplamalar G*Power 3.1.9.4 programı ile yapılmıştır. İstatistiksel analizler için The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 25.0 kullanılmıştır.

Elde edilen veriler analiz edildiğinde RA'da malignite gelişmesine etki eden faktörlerden; ekstraartiküler tutulum, hiperlipidemi, hidroksiklorokin kullanımı, glukokortikoid kullanımı, RF pozitifliği, sülfasalazin kullanımı değişkenleri anlamlı bulundu. Ekstraartiküler tutulum olanlarda olmayanlara göre malignite riski daha az bulunmuştur **(p=0,038; OR=0,419).** Hiperlipidemisi olanlarda olmayanlara göre kanser riski daha fazla bulunmuştur **(p<0,001; OR=8,337).** Hidroksiklorokin kullananlarda kullanmayanlara göre kanser riski daha az bulunmuştur **(p<0,002; OR=0,254).** Glukokortikoid kullananlarda kullanmayanlara göre kanser riski daha fazla bulunmuştur **(p<0,001; OR=5,253).** RF pozitif olanlarda olmayanlara göre kanser riski daha az bulunmuştur **(p<0,001; OR=0,166).** Sülfasalazin kullananlarda kullanmayanlara göre kanser riski daha az görülmüştür **(p<0,032; OR=0,327).** RA hastalarında en yüksek risk değeri hiperlipidemi ve glukokortikoid kullanımı değişkenlerinde elde edilmiştir. Her iki değişkenle malignite riski arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Hiperlipidemisi olanlar olmayanlara göre 8,3 kat, glukokortikoid kullananlar kullanmayanlara göre 5,2 kat daha fazla kanser riskine sahip bulunmuştur. SS'de malignite gelişmesine etki eden faktörlerden; hiperlipidemi ve tükürük bezi skoru değişkenleri modelde anlamlı bulunmuştur. Hiperlipidemi olanlarda olmayanlara göre malignite riski 9,1 kat daha fazla bulunmuştur **(p<0,001; OR=9,140).**

Çalışmamız sonucunda malignite gelişen RA hastalarında %5,83 mortalite oranı görülürken; malignite gelişmeyen kontrol RA grubunda %0,86 gibi düşük bir mortalite oranı görülmüştür ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır **(p= 0,053).** SS için malignite görülen grupta %4,29 mortalite oranı görülürken; malignite görülmeyen grupta mortaliteye rastlanmamıştır ancak bu oran da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır **(p= 0,247).**

Sonuç olarak RA ve SS tedavisinde kullanılan ilaçlardan ziyade, kronik enflamasyonun malignite gelişim patogenezinde öncelikle rol aldığı düşünülmektedir. Çalışmamızda glukokortikoid kullanımı dışında tedavide kullanılan hiçbir ilaç malignite gelişimi için risk faktörü olarak saptanmamıştır. RA ve SS hastalarında kanser riskinin azaltılmasında altta yatan hastalığın kontrolü kritik öneme sahip olduğu için DMARD'lar ile tedaviye en kısa sürede başlanmalı ve devam edilmelidir. Meme kanseri gibi toplumda özellikle sık görülen maligniteler de göz önünde bulundurularak, RA ve SS hasta yönetiminde, yaşa ve cinsiyete özel kılavuzlara göre kanser taraması yapılması yeterlidir. Çalışmamız sonucuna göre RA ve SS'de hiperlipidemi malignite gelişimi ile ilişkili olabilir bu yüzden kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi amacı dışında, olası hiperlipidemi-malignite ilişkisi de göz önünde bulundurularak hastalarda hiperlipidemi taraması planlanmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Romatoid artrit, Sjögren sendromu, hastalığı modifiye eden anti romatizmal ilaç (DMARD), malignite

ABSTRACT

Dalkılıc Demirkan E. Investigation of Cancer Frequency, Mortality and Risk Factors in Individuals Diagnosed with Rheumatoid Arthritis and Sjögren's Syndrome, Başkent University, Department of Internal Medicine, Residency Thesis, Ankara, 2024.

Infection and chronic inflammation may contribute to carcinogenesis through various mechanisms. Inflammation is a beneficial response activated in the acute phase to repair tissue injuries, but untreated inflammation can become chronic and trigger cellular events in surrounding tissues that induce cell transformation and carcinogenesis. Tumors often arise in inflammatory tissue, suggesting that local inflammatory mediators play an important role in carcinogenesis. Chronic exposure to these mediators leads to increased cell proliferation, mutagenesis, oncogene activation and angiogenesis. Autoimmune rheumatic diseases have been associated with different cancers. Previous studies have reported an increased incidence of hematologic malignancies, especially non-Hodgkin lymphoma (NHL), in patients with Sjögren's syndrome (SS) and systemic lupus erythematosus (SLE). In patients with rheumatoid arthritis (RA), the risk of lung cancer was found to be higher among solid organ tumors, while a decrease was found in colorectal and breast malignancies. The increased cancer risk in individuals with autoimmune rheumatologic disease is mainly due to high inflammatory activity and disease severity rather than immunosuppressive treatment. The role of immunosuppressive drugs in cancer development is still controversial. In recent studies, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), methotrexate, lenflunomide and glucocorticosteroids have been associated with increased malignancy in individuals with autoimmune rheumatic disease.

In this study, we analyzed the data of a total of 353 patients, including male and female patients older than 18 years of age who were diagnosed with RA or Sjögren's Syndrome and developed cancer in the follow-up, and a control group consisting of patients diagnosed with RA or SS who did not develop cancer in the follow-up, who applied to the outpatient clinic of the Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Başkent University Faculty of Medicine between 2011 and 2023. This study was planned as a single-center, cross-sectional, retrospective, controlled study. Information on gender, age, smoking, serology, comorbid diseases, laboratory data (CRP, sedimentation, LDL...), duration of rheumatologic disease, medications (synthetic DMARDs, biologic drugs) were

retrospectively obtained and recorded on the medical information system of our hospital, Nucleus MBS (Monad Software). Patients whose data were insufficient in the "Nucleus" system, who could not be reached by phone, whose e-pulse data could not be accessed or who did not give consent for access to these data, as well as patients who received the diagnosis of malignancy before the diagnosis of autoimmune rheumatic disease were excluded from the study. The calculations required to test the research hypothesis were made with the G*Power 3.1.9.4 program. The Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 25.0 was used for statistical analysis.

When the data obtained were analyzed, the variables extraarticular involvement, hyperlipidemia, hydroxychloroquine use, steroid use, RF positivity, and sulfasalazine use were found to be significant among the factors affecting the development of malignancy in RA. The risk of malignancy was found to be lower in patients with extraarticular involvement compared to those without ($p=0.038$; OR=0.419). The risk of cancer was found to be higher in those with hyperlipidemia compared to those without ($p<0.001$; OR=8.337). Cancer risk was lower in hydroxychloroquine users compared to non-users ($p<0.002$; OR=0.254). The risk of cancer was higher in steroid users compared to non-users ($p<0.001$; OR=5.253). The risk of cancer was lower in those who were RF positive compared to those who were not ($p<0.001$; OR=0.166). Cancer risk was lower in sulfasalazine users compared to non-users ($p<0.032$; OR=0.327). The highest risk value was obtained in the variables of hyperlipidemia and steroid use in RA patients. Both variables positively affect the risk of malignancy. Those with hyperlipidemia had 8.337 times higher cancer risk than those without hyperlipidemia. Steroid users have 5.253 times higher cancer risk than non-users.

Among the factors affecting the development of malignancy in SS, hyperlipidemia and salivary gland score variables were found to be significant in the model. The risk of malignancy was 9.140 times higher in patients with hyperlipidemia compared to those without hyperlipidemia ($p<0.001$; OR=9.140). The risk of developing malignancy was found to be lower in those whose salivary gland biopsy resulted in Stage 1, Stage 2 according to the Stage 0 category, that is, those whose biopsy result was 0 according to Chisholm staging, compared to those without inflammatory infiltration ($p=0.003$; OR=0.076; $p<0.001$; OR=0.022), but the risk values were interpreted as very low.

When mortality rates were analyzed, RA patients with malignancy had a mortality rate of 5.83%, while the RA group without malignancy had a mortality rate as low as 0.86%,

but this rate was not statistically significant (p= 0.053). For SS, a mortality rate of 4.29% was observed in the group with malignancy, while no deaths were observed in the group without malignancy, but this rate was not statistically significant (p= 0.247).

In conclusion it is thought that chronic inflammation is primarily involved in the pathogenesis of malignancy development rather than the drugs used in the treatment of RA and SS. In our study, no drug used in treatment other than glucocorticoid use was found to be a risk factor for malignancy development. Since control of the underlying disease is critical in reducing the risk of cancer in RA and SS patients, treatment with DMARDs should be initiated and continued as soon as possible. Considering malignancies such as breast cancer, which are particularly common in the community, cancer screening according to age- and gender-specific guidelines is sufficient in RA and SS patient management. According to the results of our study, hyperlipidemia in RA and SS may be associated with the development of malignancy; therefore, hyperlipidemia screening should be planned in patients considering the possible hyperlipidemia-malignancy relationship in addition to the prevention of cardiovascular diseases.

Keywords: Rheumatoid artiritis, Sjögrenes syndrome, Disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs), malignancy

İÇİNDEKİLER

ÖZET ii
ABSTRACT v
İÇİNDEKİLER viii
TABLOLAR LİSTESİ x
ŞEKİLLER LİSTESİ xi
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. Romatoid Artrit 3
2.1.1. Tarihçe 3
2.1.2. Epidemiyoloji 4
2.1.3. Etiyoloji 5
2.1.3.1. Aile öyküsü 5
2.1.3.2. Genetik 5
2.1.3.3. Yaşam tarzı 5
2.1.3.4. Çevresel faktörler 6
2.1.4. Klinik Bulgular 6
2.1.4.1. Eklem bulguları 6
2.1.5. Tanı 8
2.1.5.1. Seroloji 8
2.1.6. Ayırıcı tanı 10
2.1.7. Tedavi ve Yönetim 11
2.1.8. Romatoid artrit ve maligniteler 13
2.1.9. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar ve maligniteler 14
2.2. Sjögren Sendromu 16
2.2.1. Tarihçe 16
2.2.2. Epidemiyoloji 16
2.2.3. Etyoloji 17
2.2.3.1. Genetik 17
2.2.3.2. Hormonal faktörler 17
2.2.3.3. Çevresel faktörler 17

2.2.4. Klinik Bulgular 17
2.2.4.1. Glandüler Bulgular 17
2.2.4.2. Ekstra Glandüler Bulgular 18
2.2.5. Tanı 18
2.2.5.1. Seroloji 19
2.2.5.2. Oftalmolojik Değerlendirme 19
2.2.5.3. Tükürük Bezi Biyopsisi 20
2.2.6. Tedavi 20
2.2.6.1. Semptomatik tedavi 20
2.2.6.2. İmmünmodülatör tedavi 20
2.2.7. Sjögren Sendromu ve maligniteler 21
3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM 22
3.1. Araştırmanın Kapsamı 22
3.2. İstatistiksel Analiz 22
3.3. Araştırmanın Amacı 23
3.4. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri 23
3.5. Araştırmadan Dışlama Kriterleri 23
3.6. Araştırmada Değerlendirilen Veriler 24
3.7. Verilerin Sınıflandırılması ve Tanımlar 24
4. BULGULAR 27
4.1. Hastaların sosyo- demografik Özellikleri 27
4.2. RA' da Malignite Gelişimi İçin Risk Faktörlerinin İncelenmesi 30
4.3. SS' de Malignite Gelişimi İçin Risk Faktörlerinin İncelenmesi 32
4.4. Mortalite Oranlarının İncelenmesi 34
4.5. Cinsiyete Göre Malignite Tiplerinin İncelenmesi 36
4.6. RA ve SS'de Gelişen Kanserlerin Alt Tiplerinin İncelenmesi 37
4.7. RA ve SS' De Kanser Geliştiği Dönemde Enflamatuvar Markerlar 39
4.8. RA ve SS ve Kanser Geliştiği Dönemde Kolesterol Düzeyleri 39
5- TARTIŞMA 44
6- SONUÇ VE ÖNERİLER 49
7- KAYNAKLAR 50

TABLOLAR LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. RA ekstraartiküler bulguları 8

Tablo 2.2. 1987 ACR RA Klasifikasyon Kriterleri 9

Tablo 2.3. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Klasifikasyon Kriterleri 10

Tablo 2.4. 2002 American European Consensus Group (AECG) SS sınıflandırma kriterleri 18

Tablo 2.5. 2012 ACR SS sınıflandırma kriterleri 19

Tablo 4.1. Grupların Romatolojik Tanıya Göre Dağılımı 27

Tablo 4.2. Grupların Yaşa Göre Dağılımı 28

Tablo 4.3. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı 29

Tablo 4.4. RA' da Malignite Gelişimi İçin Risk Faktörleri 30

Tablo 4.5. SS' de Malignite Gelişimi İçin Risk Faktörleri 32

Tablo 4.6. Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması 34

Tablo 4.7. Cinsiyete Göre Malignite Tiplerinin İncelenmesi 36

Tablo 4.8. RA ve SS'de Gelişen Kanserlerin Alt Tipleri 37

Tablo 4.9. RA ve SS'lu Hastalarda Malignite Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri (Binary Lojistik Regresyon Analizi) 40

Tablo 4.10. RA'da Malignite İçin Risk Faktörleri (Çoklu Lojistik Regresyon Analizi) 42

Tablo 4.11. SS'de Malignite İçin Risk Faktörleri (Çoklu Lojistik Regresyon Analizi) 43

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. El ve ayak parmaklarında deformiteler, ulnar deviasyon ve kollarda ekstansör yüzlerde romatoid nodüller resmedilmiştir. 4

Şekil 2.2. Ellerde ilerlemiş romatoid artrit eklem deformitesi. Ellerin dorsal yüzünde tendon şişmesi, kas atrofisi, MKF, PIF eklemlerinde deviasyon görülmektedir. 7

Şekil 2.3. İmmünofloresan üzerindeki ana antinükleer antikor paternleri. 19

Şekil 4.1. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı Grafiği 29

Şekil 4.2. RA'lı Hastalarda Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması Grafiği 35

Şekil 4.3. SS'li Hastalarda Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması Grafiği 35

Şekil 4.4. RA' da Gelişen Kanserlerin Altgrupları 38

Şekil 4.5. SS'de Gelişen Kanserlerin Altgrupları 38

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

ACR : Amerikan Romatoloji Derneği
AML : Akut Miyeloid Lösemi
ANA : Anti Nükler Antikor
Anti- CCP : Anti sitrüline peptid antikor
C3, C4 : Komplemanlar
CRP : C Reaktif Protein
DBBHL : Diffüz Büyük B hücreli Lenfoma
DIF : Distal İnterfalangeal Eklem
dL : desilitre
DM : Diyabetes mellitus
DMARD : (Disease Modifiying Anti-Rheumatic Drugs) Hastalık Modifiye Eden Antiromatizmal İlaç
DNA : Deoksiribonükleik Asit
ENA : Extractable Nükleer Antijen Antikorları
EORA : Elderly Onset Romatoid Artrit
GİST : Gastointestinal Stromal Tümör
HDL : High Density Lipoprotein
HLA : İnsan Lökosit Antijen
HT : Hipertansiyon
ICD : Uluslararası Hastalık Sınıflaması
KAH : Koroner arter hastalığı
KOAH : Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KLL : Kronik Lenfositer Lösemi
LDL : Low Density Lipoprotein
MDS : Miyelodisplastik Sendrom
Mg : miligram
Mm : milimetre
MM : Multiple Miyelom
MKP : Metakarpafalengeal eklem
MTX : Metotreksat
NHL : non-Hodgkin lenfoma

NSAID : non-steroid anti inflamatuar

PIF : Proksimal Interfalangeal Eklem

PMR : Polimiyaljia Romatika

PSS : Primer Sjögren Sendromu

PTC : Papiller Tiroid Kanseri

RNA : Ribonükleik Asit

RS3PE : Remittan seronegatif pitting ödemli simetrik sinovit sendromu

RA : Romatoid Artrit

RF : Romatoid Faktör

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SS : Sjögren Sendromu

TME : Temporomandibular eklem

TNF : Tümör Nekroz Faktör

TG : Trigliserit

Vs. : vesaire

YORA : Younger Onset Romatoid Artrit

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Otoimmün romatolojik hastalığı olanlarda hastalığın kendisi kaynaklı ya da hastalık tedavisinde kullanılan ilaçlar ilişkili malignite gelişim riski hem hekimler hem de romatoloji hastaları tarafından merak edilmektedir. Bu çalışmada romatoid artrit (RA) veya Sjögren sendromu (SS) tanısı alan toplamda 353 hasta, beraberinde malignite tanısı alanlar ve almayanlar (kontrol grubu) olmak üzere iki grupta karşılaştırmalı olarak retrospektif incelenmiştir.

RA'nın bilinen ilk tanımı 1800 yılında Paris'teki Salpêtrière Hastanesi'nde bulunan Fransız Dr. Augustin Jacob Landré-Beauvais (1772-1840) tarafından öncelikli olarak eklemleri etkileyen, otoimmün sistemik bir hastalık olarak yapılmıştır (1). RA dünyanın her bölgesinde ve her ırkta değişen sıklıklarda görülürken, genel prevalansı yaklaşık %1'dir. Ülkemizdeki prevalansı ise yaklaşık %0,36 gibi bir orandır (2). Hemen her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen erkeklerde yaşla birlikte sıklığı artmaktayken; kadınlarda doğurganlık çağında görülmeye başlar, 45 yaşına kadar yaşla birlikte artar ve 75 yaşına kadar plato çizip ardından azalır (3). Kadın erkek oranı ve semptomlar etnik kökene göre değişkenlik gösterir. Etiyolojideki kontrolsüz enflamasyon; yüksek oranda kardiyovasküler hastalık, osteoporoz ve belirli kanser türleri (örneğin lenfoma) dahil olmak üzere başka hastalık gelişme riskini arttırabilir (4). Aynı zamanda romatizmal hastalık tedavisinde kullanılan ilaçların da RA zemininde malignite gelişimini arttırıcı etkisi olduğunu savunan çalışmalar bulunsa da son yıllarda yapılan çalışmalarla esas etkenin romatizmal hastalık aktivasyonu olduğu görülmektedir.

SS'nin bilinen ilk tanımı ise İsveçli oftalmolog Dr. Henrik Sjögren tarafından 1933 yılında sunulan doktora teziyle başta gözler ve ağız olmak üzere ekzokrin bezleri etkileyen, histolojik olarak lenfositik infiltrasyonlarla karakterize otoimmün sistemik bir hastalık olarak yapılmıştır (5). Tek başına görülen formu primer Sjögren sendromu (PSS) olarak adlandırılırken, başka bir otoimmün romatizmal hastalıkla birlikte görülen formuna sekonder Sjögren sendromu denir. PSS dünya genelinde %0,1-0,72 gibi bir oranda görülürken, Türkiye için prevalansı %0,21 olarak bulunmuştur (50). Kadın erkek oranı ve semptomlar etnik kökene göre değişiklik gösterir. Etiyolojideki kronik poliklonal B hücre

aktivasyonu ile lenfoma gelişme riskini arttırdığı bilinmektedir. Aynı zamanda yapılan diğer çalışmalarla solid organ kanserlerini de arttırdığı görülmüştür (6).

Ülkemizde de sık görülen RA ve SS zemininde malignite gelişimiyle ilgili literatürde pek çok çalışma bulunmaktadır, ancak bu iki hastalığın beraber incelendiği ve Türkiye'de yapılan detaylı bir çalışma olmaması sebebiyle böyle bir araştırma yapma kararı aldık. Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde yapmış olduğumuz bu retrospektif çalışmada 2011-2023 tarihleri arasında hastanemiz romatoloji polikliniğine başvurmuş RA ve SS tanısı ile izlenen takibinde kanser tanısı alan hastalarda malignite gelişimine etki eden risk faktörlerini, gelişen malignite tiplerini ve mortalite oranlarını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Romatoid Artrit

RA, etiyolojisi tam olarak bilinmeyen, öncelikli olarak sinovyal dokuları simetrik olarak hedef alan, enflamatuvar, kronik, sistemik bir otoimmün hastalıktır (2). Pannus olarak adlandırılan kontrolsüz sinovyal doku proliferasyonu sonucu, eklem ve kemikte erozyon ve deformiteler meydana gelmektedir bu da fiziksel fonksiyon kaybına yol açarak yaşam kalitesini azaltmaktadır. Etiyolojideki kontrolsüz enflamasyon; yüksek oranda kardiyovasküler hastalık, osteoporoz ve belirli kanser türleri (örneğin lenfoma) dahil olmak üzere başka hastalık gelişme riskini arttırır (4).

2.1.1. Tarihçe

RA' nın bilinen ilk tanımı 1800 yılında Paris'teki ünlü Salpêtrière Hastanesi'nde bulunan Fransız Dr. Augustin Jacob Landré-Beauvais (1772-1840) tarafından otoimmün sistemik bir hastalık olarak yapılmıştır (1). Kendisi de RA hastası olan Peter Paul Rubens tarafından o yıllarda yapılan resimlerde özellikle el parmaklarındaki deformiteler RA' nın bir yansıması olarak resmedilmiştir (7).

Şekil 2.1. El ve ayak parmaklarında deformiteler, ulnar deviasyon ve kollarda ekstansör yüzlerde romatoid nodüller resmedilmiştir. *Üç Güzeller (The Three Graces c.1635) Peter Paul Rubens.*

2.1.2. Epidemiyoloji

RA dünyanın her bölgesinde ve her ırkta değişen sıklıklarda görülür. Prevalans ve fenotipteki coğrafi farklılıklar dikkat çekmektedir örneğin Nijerya'nın kırsal kesimlerinde hemen hiçbir RA vakasına rastlanmazken Chippewa, Yakima ve Inuit yerli Amerika kabilelerinde yapılan çalışmalarda %5 gibi yüksek bir RA prevalansı bulunmuştur (3). Dağılımlardaki bu farklılığın nedeninin; genetik ya da çevresel faktörler kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Son zamanlardaki prevalans çalışmaları %0,2-1 arasında bir sıklık görülmüştür. Ülkemizde standardize edilmiş RA prevalansı %0,36 olup diğer Akdeniz ülkeleriyle benzerdir (2). Hemen her yaşta ortaya çıkabilir, genellikle 20-50 yaşları arasında başlar. RA'nın yıllık insidansı kadınlarda 100.000 de 40 iken erkeklerde bunun yarısıdır (3). Erkeklerde yaşla birlikte RA insidansı artmaktayken kadınlarda doğurganlık çağında görülmeye başlar, 45 yaşına kadar yaşla birlikte artar, 75 yaşına kadar plato çizip ardından azalır (3).

2.1.3. Etiyoloji

Aile öyküsü, genetik altyapı, yaşam tarzı ve çevresel tetikleyici faktörler etiyolojide önemlidir.

2.1.3.1. Aile öyküsü

İsveç merkezli büyük bir vaka kontrol çalışması, RA kalıtsallığının %40 olduğu sonucuna ulaşmıştır (8). Seropozitif ve erken başlangıçlı RA için ailesel risk daha yüksektir. Ailede RA öyküsü bulunması hastalık riskini şu şekilde etkilemiştir:

- Birinci derece akraba – Üç kat daha yüksek
- İkinci derece akraba – İki kat daha yüksek (8)

2.1.3.2. Genetik

HLA (İnsan lökosit antijeni) ilişkili genler: RA için en güçlü genetik risk MHC allelleri ile taşınmaktadır. HLA-DR1 ve DR4 allellerinin varlığı ile RA prevalansı artar. HLA-DR1 bölgesi içinde, "paylaşılan epitop" olarak adlandırılan 70 ila 74 pozisyonlarındaki ortak bir amino asit dizisi, RA için bir risk faktörü olarak çeşitli çalışmalarda tutarlı bir şekilde tanımlanmıştır (9, 10).

Diğer duyarlılık genleri (non HLA genler): 1990'lı yıllarda başlatılan genom tarama programlarıyla RA' dan sorumlu HLA dışındaki genetik risk faktörleri taranmıştır.HLA-DR4 bölgesi dışındaki çeşitli genetik lokuslar RA gelişimine yatkınlığı etkiler. Bunlar arasında protein tirozin fosfataz nonreseptör 22 (PTPN 22) , peptidil arjinin deaminaz tip 4 (PADI 4) yer alır (11).

2.1.3.3. Yaşam tarzı

Sigara/ alkol kullanımı; düşük düzeyde alkol alımı koruyucu olabilirken (12), sigara artmış hastalık riskiyle ilişkilendirilir çünkü epigenetik değişiklikleri indükler (13).

Oral kontraseptif ilaç (OKS) kullanımı; RA riskini azaltır (12).

2.1.3.4. Çevresel faktörler

D vitamini düşüklüğü; daha önce yapılan çalışmalarda sağlıklı birinden 8-10 ng/mL düşük D vitamin düzeyine sahip olanlarda RA riskinin arttığını gösterilmiştir (14).

Periodontit; etyolojik farklılıklara rağmen RA ile periodontitis; proinflamatuar sitokinlerce tetiklenen kronik inflamasyon, bağ doku yıkımı ve kemik erozyonu oluşumu nedeni ile patogenez açısından benzerlik göstermektedir. Periodontal hastalık romatoid artrit için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve periodontal patojenlerin aktivitesi RA otoantikorlarının üretimi ile ilişkilendirilmektedir (15).

2.1.4. Klinik Bulgular

2.1.4.1. Eklem bulguları

Genelde simetrik ve poliartiküler tutulum görülür, eklemlerde otuz dakikadan uzun süren sabah katılığı karakteristik özelliğidir. Yaygın olarak bilateral metakarpofalangeal (MKP), proksimal interfalangeal (PIF) ve metatarsofalangeal (MTF) eklem gibi küçük eklemlerden başlar ve kabaca devamında bilekler, dizler, dirsekler, ayak bilekleri, kalça ve omuz eklemlerini tutar. Osteoartrit ve psöriatik artiritten farklı olarak distal interfalengeal (DIF) eklemler ve sakroiliyak eklem neredeyse hiç etkilenmez. Spondiloartopatilerin aksine tüm vertebrayı tutmaz, nadiren C1-C2 vertebralarını (atlantoaksiyel ekem) tutabilir (16). Bir saatten uzun süren sabah tutukluğu tipiktir. Nadiren temporomandibular eklem (TME), krikoaritenoid ve sternoklaviküler eklem tutulabilir. Krikoaritenoid eklem ses tellerinin abdüksiyon ve adduksiyonundan sorumludur bu eklemin tutulması ses kısıklığına ve nadiren solunum sıkıntısı sendromuna yol açabilir. Bu durumda acil trakeotomi hayat kurtarıcı olabilir (17). Simetrik sinovitten, agresif ankiloza gidebilen ve eklemlerde ciddi hasar bırakabilir.

Şekil 2.2. Ellerde ilerlemiş romatoid artrit eklem deformitesi. Ellerin dorsal yüzünde tendon şişmesi, kas atrofisi, MKF, PIF eklemlerinde deviasyon görülmektedir. *Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Dr. Berivan Bitik hasta arşivinden alınmıştır*

2.1.4.2. Eklem dışı (ekstraartiküler) bulgular

Hastalığının doğal seyri; alevlenmelerle giden kronik inflamasyonun sonucu olarak, progresif bir eklem harabiyeti gelişmesi şeklindedir, öncelikli olarak eklemleri etkileyen bir hastalık olmasına rağmen, birçok eklem dışı tutulumu olan sistemik bir hastalıktır. Yorgunluk, kilo kaybı, ateş gibi sistemik nonspesifik semptomlar görülür. Bu semptomlar eklem tutulumundan birkaç ay önce başlayabilir ve RA' lı hastaların yaklaşık %40'ında ortaya çıkar, bu semptomların varlığı kötü prognostik bir göstergedir (18). Yapılan çalışmalarda ekstraartiküler tutulum için yatkınlık yaratan faktörler; erkek cinsiyet, sigara, yüksek enflamatuvar belirteçler, romatoid faktör pozitifliği, Anti nükleer antikor pozitifliği ve HLA DRB1 ortak epitop olarak gösterilmiştir (19).

Tablo 2.1. RA ekstraartiküler bulguları

Cilt	Romatoid nodül, vaskülit, pyoderma gangrenozum
Kalp	Perikardit, kapak hastalıkları, vaskülit
Akciğer	Plevral efüzyon, vaskülit, romatoid nodül (Kaplan sendromu), interstisyel akciğer hastalığı
Göz	Keratokonjunktivitis sikka, episklerit, sklerit
Nörolojik	Tuzak nöropatiler, mononöritis multipleks (vaskülit), periferik nöropati
Hematolojik	Anemi, trombositopeni, Felty Sendromu
Böbrek	Amiloidoz, vaskülit
Kemik	Osteopeni

2.1.5. Tanı

RA tedavisiyle ilgili güncel önerilerde ortak karar, hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisine erken başlanmasıdır. Bu nedenle erken tanı önemlidir ve bunun için iyi bir anemnez alınmalı, fizik muayene yapılmalı ve laboratuvar bulgular değerlendirilmeli, gerekirse görüntüleme yapılmalıdır ancak hiçbiri tek başına yeterli gelmez. Tanı için 1987 Amerikan Romatoloji Cemiyetinin (ACR) klasifikasyon kriterleri (Tablo 2.2) yaygın olarak kullanılmaktaydı ancak bu klasifikasyon kriterlerinin özellikle erken hastalık döneminde yetersiz kalması nedeniyle günümüzde 2010 ACR/EULAR klasifikasyon kriterleri kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 2.3)(20,21). Yeni kriterlerde RF' ye göre RA'ya daha spesifik olan anti- CCP antikor pozitifliği bulunurken; RA'nın erken döneminde pek görülmeyen romatoid nodül ya da radyolojik bulgu olması yer almamaktadır.

2.1.5.1. Seroloji

RA' dan şüphelenildiğinde seroloji bakılabilir ancak negatif bir RF veya CCP antikoru RA tanısını dışlatmaz, bu durumda hastalık seronegatif artrit olarak adlandırılır (22). Yüksek titrelere sahip hastalarda ekstra artiküler bulgular daha sıktır ve hastalık daha ağır seyreder (18).

- **Romatoid faktör (RF)**

İmmünglobulin G'nin Fc kısmını antijen olarak tanıyan, RA'lı hastaların yaklaşık %60'ında pozitif olmasına rağmen RA için spesifik olmayan bir otoantikordur, genellikle daha şiddetli eklem hastalığı, ekstraartiküler tutulum ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Sağlıklı insanların yaklaşık %10'unda; hepatit C ve tüberküloz gibi diğer birçok kronik enfeksiyonda ve SS, SLE gibi kronik otoimmün hastalıklarda da görülür (23). Laboratuvar değerlendirmesinde; genç grupla karşılaştırıldığında geç yaşta başlangıçlı RA hastalarında sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP) gibi akut faz reaktanlarının daha yüksek olduğu bildirilirken, romatoid faktör düzeylerinin sıklıkla negatif olabildiği gösterilmiştir (24,25). İleri yaşta komorbit hastalıkların daha sık görüldüğü, sedimentasyon ve romatoid faktör düzeylerinin yüksek düzeyde olduğu, bu nedenle ileri yaş artritlerde RA tanısı koyarken ve hastalık aktivitesi takibinde bu laboratuvar değerlerinin yanıltıcı olabileceği de unutulmamalıdır (26).

- **Anti siklik sitrülinli peptid antikoru (Anti- CCP)**

Tüm RA vakalarının yaklaşık %60-75' inde pozitiftir, yüksek spesifite gösterir, diğer enflamatuvar artritlerde nadiren görülür (27). RF' de olduğu gibi, bu antikorlar da semptomlar başlamadan önce pozitif olabilir. Anti- ccp değerleri yaşlı hastalarda RA tanısı koyarken daha fazla yardımcı olabilir (28). Özellikle geç başlangıçlı RA' nın polimiyaljia romatikadan ve paraneoplastik artritlerden ayrımında anti-CCP antikorun yardımcı olabileceği bildirilmiştir (29,30).

Tablo 2.2. 1987 ACR RA Klasifikasyon Kriterleri

1-Sabah tutukluğu (<1 saat)**
2- >3 eklemde artrit**
3- El eklemlerinde artrit**
4- Simetrik artrit**
5- Subkütan nodül
6- RF pozitifliği
7- El veya el bileğinde radyolojik olarak erozyon/ periartiküler osteopeni

*** olan kriterler en az 6 hafta süre ile olmalı. 7 kriterden 4'ünün pozitifliği RA açısından anlamlıdır (20).*

Tablo 2.3. 2010 ACR/EULAR Romatoid Artrit Klasifikasyon Kriterleri

	SKOR
1-Eklem tutulumu	
●1 büyük eklem	0
●2-10 büyük eklem	1
●1-3 küçük eklem	2
●4-10 küçük eklem	3
●>10 küçük eklem	5
2-Seroloji	
●Negatif RF & negatif ACPA	0
●Düşük RF & düşük ACPA pozitifliği	2
●Yüksek RF & yüksek ACPA pozitifliği	3
3-Akut faz reaktanları	
●Normal CRP & normal Sedimentasyon	0
●Anormal CRP & anormal Sedimentasyon	1
4-Semptom süresi	
●<6 hafta	0
●>6 hafta	1

**Skorun toplamda 6 puan olması durumunda RA olarak sınıflandırılabilir (21).*

2.1.6. Ayırıcı tanı

Birçok hastalık RA' yı taklit edebilir. Bu hastalıklar RA'nın evresine ve inflamasyon olup olmamasına göre değişiklik gösterir. Ayırıcı tanıda düşünülebilecek durumlar şunlardır;

- Erken evrede; Hepatit B ve C, Parvovirüs, kızamıkçık (enfeksiyon veya aşılama) gibi viral poliartrit enfeksiyonların düşünülmesi gerekir (31).
- Herhangi bir zamanda; SLE, Sjögren sendromu, Psöriatik artrit, reaktif artirit gibi hastalıklar düşünülmelidir.
- Özellikle fulminan başlangıçlı RA'lı yaşlı hastalarda; remittan seronegatif pitting ödemli simetrik sinovit (RS3PE sendromu) ve paraneoplastik sendromlar düşünülmelidir (32). RS3PE sendromunun etyolojisi bilinmemektedir. İdiyopatik olabileceği gibi ayrıca geç başlangıçlı romatoid artrit ve polimiyaljia romatika (PMR) gibi romatolojik hastalıklarla da ilişkili olabilmektedir. Ek olarak RS3PE

sendromu paraneoplastik olarak birçok hematolojik ve solid malignitelerle birlikte karşımıza çıkabilir. Bu nedenle RS3PE tanısı alan hastaların olası malignensi yönünden araştırılması ya da takip edilmesi gerekmektedir. Bu durum genellikle yaşlı popülasyonu ve erkekleri etkiler. Erkek-kadın oranı 4:1 şeklindedir (31). Laboratuvar olarak RF negatifliği ve direkt radyografilerde artiküler erozyon saptanmaması tipiktir. Kortikosteroid tedavisine iyi yanıt vermesi ve sekelsiz iyileşme göstermesi önemli özelliklerindendir. Bunun dışında ileri yaşta başlangıçlı RA ayırıcı tanısında osteoartrit, PMR, kristal artropatiler, ileri yaş başlangıçlı spondiloartropatiler düşünülmelidir (33).

- Karpal tünel sendromu (KTS)
- Fibromiyalji

2.1.7. Tedavi ve Yönetim

RA tedavisinde amaç; eklem harabiyetinin engellenmesi, ağrının geçirilmesi, hareket kısıtlılığının engellenmesi ve sonrasında remisyondur. Maksimum etki minimum yan etki için tedavi bireyselleştirilmelidir (34).

- **DMARD (Hastalık modifiye eden anti romatizmal ilaç)**

DMARD'lar, RA'nın birincil tedavisidir. Bu tedavilerin etkinliğini gösteren çok sayıda meta analiz ve randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır (35). Aktif RA'lı hastaların tedavilerine ACR 2021 tavsiyeleri ve Avrupa Romatoloji Dernekleri Birliği'nin (EULAR; eski adıyla Romatizmaya Karşı Avrupa Birliği) 2022 tavsiyeleriyle DMARD veya DMARD kombinasyonlarıyla başlanır (36). Başlangıç olarak öncelikle metotreksat (MTX) önerilmektedir.

-DMARD tedavisinin başlangıcında MTX alamayan veya almak istemeyen hastalarda, komorbiditelere, hasta tercihlerine ve hastalığın ciddiyetine bağlı olarak leflunomid, sülfasalazin veya hidroksiklorokin monoterapi olarak kullanılır.

-DMARD tedavisine yanıt beklerken inflamasyonun semptomatik kontrolü için nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar (NSAID) ve/veya glukokortikoidler (sistemik ve/veya intraartiküler) eklenir. NSAID' lerin veya glukokortikoidlerin tek veya birincil tedavi olarak kullanılması önerilmez.

-Üç ila altı ay sonra uygun dozda MTX monoterapisi ile remisyon sağlanamayan veya hastalık aktivitesi düşük olan hastalarda tercih edilen yaklaşım kombinasyon tedavisine başlamaktır (36,37).

- **Biyolojik Ajanlar**

Biyolojik DMARD' lar olarak da isimlendirilebilen bu ajanlar, 2000'li yılların başında başta romatoloji olmak üzere birçok alanda kullanıma girmiş ve günümüzde kullanımı yaygınlaşmıştır. Sentetik DMARD' lara yanıt alınamadığında kombine olarak ya da monoterapi olarak kullanılabilir. Romatoloji alanında; Tümör Nekrozis Faktör-alfa İnhibitörleri, İnterlökin-1 İnhibitörleri, İnterlökin-6 İnhibitörleri, İnterlökin-17 İnhibitörleri, İnterlökin-12/23 (IL-12/23) İnhibitörleri, B Hücre Aracılı biyolojik ilaçlar ve T Hücre Aracılı biyolojik ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Biyolojik ilaçlar immün sistemi tümüyle değil, hastalık patogenezinde yer alan önemli bir kısmını bloke ederler. Romatolojik hastalıkların tedavisinde üç temel yaklaşım ile etkilerini gösterirler (34):

-Birinci yaklaşım: Hastalığın patogenezinde önemli olan bir sitokinin etkisinin bloke edilmesidir. Sitokinleri ve reseptörlerini hedefleyen çok sayıda biyolojik ilaç vardır. Sitokinlerin inhibisyonunda farklı yöntemler kullanılabilir:

a) Belirli bir sitokine karşı monoklonal antikor oluşturulabilir;

b) Belirli bir sitokinin etkisini göstermek için bağlanacağı reseptörlerine karşı monoklonal antikor oluşturulabilir veya

c) Bir sitokinin fizyolojik reseptörüyle tamamen aynı yapıda olan bir reseptör füzyon proteini ortama verilerek, ilgili sitokinin gerçek reseptörüne bağlanması önlenir ve sitokinin aktivitesi inhibe edilir.

-İkinci yaklaşım: B hücrelerin sayısını azaltmayı hedeflemektir. Humoral immünitenin temel elemanları olan B lenfositlerinin azalması ile, ilişkili enflamatuvar sürecin kontrolü kolaylaşır

-Üçüncü yaklaşım: T lenfositlerde delesyona neden olmaksızın, T lenfosit aktivasyonunda görevli ko-stimülasyon hedef alınarak T hücre aktivasyonu ve sonuçta uygunsuz immün yanıtın baskılanmasıdır (38).

2.1.8. Romatoid artrit ve maligniteler

RA' da mortalite daha önce yapılan çalışmalarda genel popülasyona göre artmış bulunmuştur (39). 1994 yılında yapılan bir çalışmada, 3501 RA hastası 35 yıla kadar takip edilmiş ve mortalitenin genel popülasyona göre iki kat arttığı, bunun da yaşam süresinin yedi ila on yıl arasında kısalmasına neden olduğunu bulmuştur (39). Diğer çalışmalar RA hastalarında erken ölüm riskinin %50 arttığını ve yaşam beklentilerinin üç ila on yıl kadar kısaldığını göstermiştir (40). Young ve ark. yaptıkları bir çalışmada RA'lı kişilerde artan mortalitenin kardiyovasküler hastalık (%31), pulmoner fibrozis (%4) ve lenfomadan (%2,3) kaynaklandığını bulmuşlardır (41).

RA ile malignite arasındaki ilişki ilk kez 1978'de Isomaki ve arkadaşları tarafından tanımlanmış ve RA hastalarında lenfoma riskinin arttığını tespit etmiştir (42). Güncel olarak RA' lı hastalarda malignite riskinin genel popülasyon riskine benzediği görülmüştür ancak RA'lı hastalarda malignitenin kötü prognoz ve artmış mortaliteyle ilişkili olduğu tespit edilmiştir (43). Bir meta-analizde RA' da malignitede %5-10' luk ılımlı bir artış bulunmuştur, diğer çalışmalarda da benzer eğilimler rapor edilmiştir (43). RA' da malignite önemli bir komorbiditedir. Hem hastalığın kendisi hem de kullanılan immünsüpresan ve immünmodülatör ilaçlar ile kanser gelişme riski ilişkilendirilmiştir. RA hastalarında en yüksek kanser insidansı RA tanısını takip eden ilk 5 yılda ortaya çıkmaktadır ve zamanla azalmaktadır (44). RA' da yüksek inflamasyon malignite ile ilişkilidir (4).

Bir çalışmada RA hastalarında genel malignite riskinin %10 arttığı, özellikle akciğer kanseri ve lenfoma riskinin arttığı; kolorektal ve meme kanseri riskinin ise genel popülasyona göre daha düşük olduğu görülmüştür (45). Kadınlarda meme kanseri toplumda en sık görülen kanser tipiyken RA' da riskin azalmasının nedeni tam olarak açıklanamamıştır. Meme kanseri riski azalmış bulunsa bile meme kanseri prognozunun genel popülasyondan daha kötü gittiği ve mortalitenin %40 arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (46).

RA hastalarında kanser riskinin azaltılmasında altta yatan hastalığın kontrolü kritik öneme sahiptir. RA yönetiminde yaşa ve cinsiyete özel kılavuzlara göre dikkatli kanser taraması önemlidir (47).

2.1.9. Romatoid artrit tedavisinde kullanılan ilaçlar ve maligniteler

RA tedavisinde temel ilaç grubu olan DMARD' lar hastalığın seyri için erken evrede başlanmalıdır. Bu ilaçların uzun süre kullanımlarıyla birlikte yan etkileri görülür. Malignite ve majör advers kardiyovasküler olay (MACE) riski, geleneksel sentetik (cs)DMARD'larda biyolojik (b)DMARD'larla karşılaştırıldığında benzer veya hatta daha düşüktür (34). Örneğin hidroksiklorokin ve sülfasalazinin maligniteyle hiçbir ilişkisi gösterilememiştir (46).

- **Azatiyoprin (Aza)**

Pürin metabolizmasının bir antagonisti olarak etki gösteren, deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit (RNA) ve protein sentezinin inhibisyonuna yol açan immünosüpresif bir ajandır. Aza' nın romatizmal hastalıkların tedavisinde kullanılan dozlarda en sık görülen yan etkileri gastrointestinal intolerans, kemik iliği süpresyonu ve enfeksiyonlardır. Genelde ekstraartiküler tutulum gösteren RA tedavisinde kullanılır. Bu ilacı kullanan hastalarda gelişen kanserin hastalığın seyrinden mi yoksa ilaçtan mı olduğunu anlamak güçtür. Ancak yapılan çalışmalarda özellikle lenfoproliferatif hastalık gelişme riskini arttırdığı bulunmuştur (48).

- **Glukokortikoidler**

Antienflamatuvar etkileri nedeniyle RA tedavisinde sıklıkla kullanılır. Glukokortikoidlerin genel olarak malignite riskini artırmadıkları bilinmektedir. Literatürde aksini gösteren çalışmalar bulunsa da malignitenin aktif RA nedeniyle gelişmiş olabileceği sonucuna daha fazla varılmıştır (46). İki yıldan kısa süreli oral glukokortikoid kullanımının lenfoma riski üzerinde etkisi bulunmazken, daha uzun süreli glukokortikoid tedavi rejimlerinin lenfoma riskini azalttığı gösterilmiştir (49).

- **Metotreksat (Mtx)**

Dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. RA tedavisinde kullanılan dozlarında gözlenen yan etkileri, malignite tedavisinde kullanılan yüksek dozların aksine, nadiren yaşamı tehdit edici niteliktedir. Ancak uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarında hepatotoksisite, pulmoner hasar ve miyelosüpresyon gibi yan etkiler görülebilir. Bu komplikasyonları önlemek için ACR kılavuzları, tedavinin ilk üç ayında her dört haftada bir, üç ila altı ay arasında her 8 ila 12 haftada bir rutin periferik tam kan sayımının yapılmasını önermektedir (50).

- **Leflunomid**

Pirimidin antagonistidir. T lenfosit inhibisyonu yaparak etki gösterir. En sık yan etkisi diyaredir. Teratojendir. Malignite yapıcı etkisine dair sınırlı sayıda çalışma vardır ancak bir çalışmada Leflunomid'le tedavi edilen RA' lı hastalarda pankreas kanseri riskinin üç kat arttığı görülmüştür (51).

- **Siklofosfomid**

Genellikle RA' nın şiddetli eklem dışı belirtileri, özellikle vaskülit ve sklerit için kullanılır. Hematolojik maligniteler, idrar yolu ve mesane kanseri dahil bir dizi malignite riskini artırır (52).

- **Biyolojik ajanlar**

Biyolojik ilaçlar maliyetlerinin fazla olması, üretimlerinin yüksek bir teknoloji gerektirmesi ve yan etki potansiyeli nedeniyle genellikle standart tedaviye yanıtsız olguların tedavisinde tercih edilmektedir. Romatolojik hastalık tedavisinde kullanılan biyolojik DMARD'lar: Tofasitinib, Tosilizumab ve Abatasept'tir (46). Yan etkileri arasında; enfeksiyonlar, fırsatçı enfeksiyonlar, venöz tromboemboli (VTE), MACE, malignite ve mortalite bulunur. Barsak perforasyonu nadir görülen yan etkilerden olmasına rağmen özellikle Tosilizumab'te bu yan etki görülebilir (34).

- **TNF İnhibitörleri**

TNF inhibitörleri üzerine yapılan ilk randomize kontrollü çalışmalarda doza bağlı kanser riski arttığı görülmüştür ancak sonraki çalışmalarda sentetik DMARD kullanan grupla farklı bir risk gözlenmemiştir (53). FDA onaylı beş TNF-α inhibitörü bulunur, bunlar: Adalimumab, Golimumab, İnfliximab, Sertolizumab ve Etanercept'tir (46).

- **Ritüksimab**

B lenfosit yüzeylerindeki CD20 molekülüne karşı geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. Malignite riskini arttırdığına dair bir veri elde edilmemiştir. Lenfoma tedavisinde kullanılması malignite riski endişesi olmadan kullanılmasını sağlamıştır (46).

2.2. Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu (SS), klinik olarak ekzokrin bezleri etkileyen, ağız ve gözler başta olmak üzere mukozal yüzeylerin şiddetli kuruluğuna neden olan, histolojik olarak göz yaşı ve tükürük bezlerinde fokal lenfositik infiltrasyonlar ile karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır. Tek başına (primer Sjögren Sendromu) veya romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi diğer otoimmün hastalıklarla beraber (sekonder Sjögren Sendromu) görülebilir (54).

2.2.1. Tarihçe

Hastalık, İsveçli oftalmolog Dr. Henrik Sjögren tarafından 1933 yılında sunulan doktora tezi sonrası SS adını almıştır. Ancak Dr. Henrik Sjögren öncesi, 1926'da dermatolog Henri Gougerot tarafından tükürük bezlerinin atrofisinin neden olduğu kronik ve ilerleyici ağız kuruluğuna sikka sendromu adı verilmiştir. Schirmer'in 1903'te gözyaşı salgısı üzerine yoğun çalışmaları olmasına rağmen, Fuchs 1919 yılında azalmış gözyaşı salgısı ile filamenter keratit arasındaki ilişkiyi bildirmiştir. 1968 yılında Chisholm tarafından, minör tükürük bezi biyopsilerinde histolojik değerlendirme ve infiltrasyon derecelendirmesi yapılmıştır. 20. yüzyıl ortalarında yapılan seri çalışmalar, sikka sendromunun diğer romatizmal hastalıklar ile ilişkisini doğrulamıştır (5).

2.2.2. Epidemiyoloji

Primer Sjögren Sendromu (PSS) dünya genelinde %0,1-0,72 gibi bir oranda görülüp hemen her yaşta ortaya çıkabilmesine rağmen sıklıkla üçüncü ve beşinci dekatlar arasındaki popülasyonda görülür (54). Türkiye için prevalansı %0,21 olarak bulunmuştur (54). Hastaların %85 inden fazlasında sikka semptomları görülürken, %5-20 oranında ekstra glandüler semptomlar görülür (54). Kadın erkek oranı 9:1'dir. Semptomlar etnik kökene göre farklılık gösterebilir.

2.2.3. Etyoloji

2.2.3.1. Genetik

Sjögren sendromuna genetik yatkınlık, majör doku uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf II gen bölgesindeki alellere, özellikle de HLA-DR ve HLA-DQ alellerine atfedilebilir. Bu gen ilişkileri hastaların etnik kökenlerine göre değişmektedir (55).

2.2.3.2. Hormonal faktörler

Hayvalar üzerinde yapılan çalışmalarda östrojen eksikliğinin SS benzeri bir tablo oluşturduğu gösterilmişken insanlarda tersine Östrojen reseptörü agonistleri, SS gibi otoimmün ekzokrinopatilerin önlenmesinde ve tedavisinde potansiyele sahip olabilir (55).

2.2.3.3. Çevresel faktörler

Enfeksiyöz ajanlar, özellikle virüsler dahil olmak üzere çevresel faktörlerin Sjogren sendromunun patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir. Virüslerin moleküler taklit yoluyla otoantikor üretimini teşvik ettiği bu yolla hastalık oluşturduğu düşünülür. SS'ye neden olan virüsler; Kronik Hepatit C virüsünün (HCV), Epstein-Barr virüsü (EBV), insan T hücreli lösemi virüsüdür (HTLV-1) (55).

2.2.4. Klinik Bulgular

2.2.4.1. Glandüler Bulgular

Azalan tükrük salgısı ağız kuruluğu (xerostomi) dışında tükürüğün antimikrobiyal özelliklerinin de kaybına bağlı olarak oral enfeksiyonların artmasına neden olur. Parotis veya diğer major tükürük bezleri kompanzasyon için büyüyebilir.

Lakrimal salgıların azalması ve içeriğinin değişmesi sonucu keratokonjunktivitis sikka olarak bilinen kornea ve konjonktival epitelin hasarlanması gerçekleşir. Hastalar semptom olarak kumlanma, iritasyon, ışığa duyarlılık ve rahatsızlık hisseder. Klinik olarak anlamlı kuru göz bulunan hastaların yalnızca %10 unda SS vardır (54).

2.2.4.2. Ekstra Glandüler Bulgular

Sikka özellikleri dışında %20-30 hastada sistemik tutulum saptanabilir (54).

●Deri belirtileri – Aşırı kuru cilt, kserozis, SS' nun en yaygın kutanöz belirtisidir ve sıklıkla kaşıntıyla ilişkilidir.

●Solunum yolu belirtileri – Üst ve alt hava yolu tutulumu, kalıcı kuru öksürük, ses kısıklığı ve burun kuruluğu ve kabuklanmasıyla ilişkili olabilir. Solunum yollarındaki submukozal bezlerin inflamasyonu ilk olarak Sjögren tarafından sendromun ilk tanımında gösterilmiştir (56).

●Jinekolojik bulgular – Vulvovajinal kuruluk, kaşıntı ve disparoni meydana gelebilir ve ürogenital tutulum bakteriyel ve kandidal enfeksiyonlar nedeniyle komplike olabilir.

2.2.5. Tanı

Tablo 2.4. 2002 American European Consensus Group (AECG) SS sınıflandırma kriterleri

1- Kuru göz semptomları,
2- Ağız kuruluğu semptomları,
3- Kuru göz bulguları (Schirmer veya Rose Bengal testlerinin anormal olması),
4- Tükürük bezi fonksiyon testleri (anormal akım hızı, sintigrafi veya sialogram),
5- Minör tükürük bezi biyopsisi (fokus skoru≥1),
6- Otoantikor pozitifliğini (anti-SS-A veya anti-SS-B antikor)

**Hastanın SS olarak sınıflandırılması için bu altı kriterden en az dördü pozitif olmalıdır. Histopatolojik ve serolojik kriterlerden birisinin de mutlaka bulunması gerekir (57).*

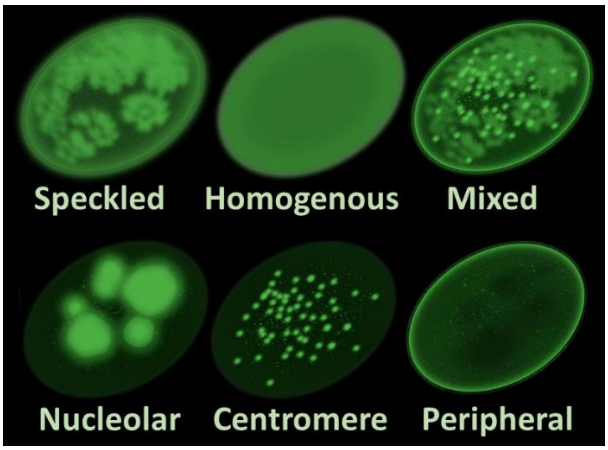
Tablo 2.5. 2012 ACR SS sınıflandırma kriterleri

1-Serolojik testler (anti-SSA ve/veya anti-SS-B veya pozitif romatoid faktör ve ANA≥1/320),
2-Oküler boyanma skorunun≥3 olması
3-Fokal lenfositik sialoadenit (fokus skoru≥1/4mm2)

**Bu parametrelerden en az ikisinin bulunduğu hastalar SS olarak sınıflandırılır (57).*

2.2.5.1. Seroloji

En sık görülen serolojik bulgu hipergamaglobülinemidir. ANA hastaların %60-80 inde pozitif, anti- SSA ve anti-SSB %30-40'ında pozitiftir.



Şekil 2.3. İmmünofloresan üzerindeki ana antinükleer antikor paternleri."Anti-Nuclear Antibodies Patterns in Patients With Systemic Lupus Erythematosus and Their Correlation With Other Diagnostic Immunological Parameters". *Front Immunol*. 13: 850759. doi:10.3389/fimmu.2022.850759 'den alınmıştır.

2.2.5.2. Oftalmolojik Değerlendirme

SS' ye bağlı kuru göz hastalığı tanısında en yaygın kullanılan yöntemler Schirmer testi, gözyaşı kırılma zamanı ve oküler yüzey boyanma skorlama yöntemleridir (58). Schirmer testi, gözyaşı üretimini ölçer: alt göz kapağının içinde beş dakika boyunca bir filtre kağıdı şeridi tutulur ve ıslaklığı daha sonra bir cetvelle ölçülür. 5 mm'den (0,20 inç) daha az sıvı üretmek genellikle SS'nin göstergesidir.

2.2.5.3. Tükürük Bezi Biyopsisi

İnvaziv bir işlem olması sebebiyle gerekliliği tartışmalıdır ancak klinik pratikte halihazırda kullanılmakta olan bir yöntemdir. Anti nükleer antikor, anti SS-A ve anti SS-B antikorları negatif olan hastalarda minör tükürük bezi biyopsisi SS tanısı koyma şansı vermektedir.

Histopatolojik sınıflama Chisholm ve Mason tarafından tanımlanmıştır. Histopatolojik değerlendirme 0-4 arasında derecelendirilerek yapılır. Bu sınıflandırmaya göre evre 0; inflamatuvar infiltrasyon yok, evre 1; hafif infiltrasyon, evre 2; orta düzeyde lenfositik infiltrasyon var ancak fokus yok, evre 3; bir tane fokus ve evre 4; birden fazla fokus olmasını belirtmektedir (59).

2.2.6. Tedavi

2.2.6.1. Semptomatik tedavi

Sikka semptomlarını azaltmak için muskarinik agonistler (Pilokarpin ve Sevimelin) kullanılabilir, daha önce yapılmış küçük hasta sayılı çalışmalarda oral Prednizon veya Hidroksiklorokin tedavisinin anlamlı bir iyileşme sağlamadığı gösterilmiştir (60). Ciddi göz kuruluğu varsa topikal Siklosporin kullanılabilir. Çevresel önlemler alınabilir (hava nemlendirici kullanmak vs), düzenli diş muayeneleri yaptırılabilir. Şiddetli kuruluğa bağlı bezlerde büyüme ve ona bağlı ağrı gelişirse de basit analjezikler kullanılabilir.

2.2.6.2. İmmünmodülatör tedavi

Bugüne kadar yapılmış çalışmaların hiçbirinde PSS tedavisinde hiçbir immünmodülatör ilacın etkinliği kanıtlanmamıştır. Buna rağmen Hidroksiklorokin özellikle artraljisi, sinoviti olan SS tanılı hastaların tedavisinde kullanılır. (61) Ekstraglandüler semptomları olanlarda Ritüksimab kullanılabilir (60).

2.2.7. Sjögren Sendromu ve maligniteler

SS'li hastaların sağkalımı üzerine yayınlanmış çalışmalar, belki de nispeten küçük örneklem büyüklükleri ve sekonder SS'nin diğer otoimmün hastalıklarla ilişkili olması nedeniyle tartışmalı sonuçlara sahiptir. 2010 yılında yapılan bir çalışmada, Sjögren hastalarının ölüm oranlarında, nüfusun geri kalanına kıyasla hafif bir artış bulunmuştur (62). 2016 yılında yapılan bir araştırma, primer Sjögren'in genel popülasyona kıyasla tüm nedenlere bağlı mortalitede bir artışla ilişkili olmadığı; ancak ekstraglandüler tutulumu, vasküliti, hipokomplemanemisi ve kriyoglobulinemisi olan hastalarda ölüm riskinin arttığı gösterilmiştir (63). 2021'de yapılan bir metaanalizde, ileri yaş, erkek cinsiyet, vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı, kompleman düşüklüğü, pozitif anti-La/SSB ve kriyoglobulinemi saptanan hastalarda ölüm riskinin önemli ölçüde daha yüksek olduğu ölüm riskiyle birlikte mortalitede %46'lık bir artış olduğunu göstermiştir (64).

Primer Sjögren Sendrom tanılı hastalarda lenfoma ve solid organ kanseri riskinin arttığı bilinmektedir (6). Daha önce yayınlanan bir meta analizde tanıdan 5, 15, 20 yıl sonra lenfoma gelişme sıklığının sırasıyla %4, %10 ve %18 olduğu bulunmuştur (65). En yaygın lenfomalar tükürük ekstranodal marjinal bölge B hücreli lenfomalar (tükürük bezlerindeki MALT lenfomalar) ve difüz büyük b hücreli lenfomadır (DBBHL). Hematolojik malignite gelişmesi için öne sürülen en güçlü mekanizma kronik poliklonal B hücre aktivasyonudur.

PSS'de aynı zamanda solid organ kanserlerinin gelişir. Literatürde tiroit, ağız boşluğu ve mide kanseri gelişme riskinin arttığını; kolon ve meme kanseri riskinin ise azaldığını bildiren klinik çalışmalar bulunmaktadır (62). Türkiye' de yapılmış bir çalışmada over kanseri riskinin arttığı görülmüştür, bu bilgiye literatürde daha önce nadiren rastlanmıştır (6).

Malign hastalıkların sıklığı genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak toplumlar arasında farklılık gösterebilmektedir. Kanserlerin gelişimi cinsiyet, yaş, etnik köken, diyet ve çevresel maruziyetlerdeki farklılıklardan ve ayrıca kronik hastalıklardan etkilenir. PSS' de lenfoma gelişimini öngören faktörler glandüler genişleme, kutanöz vaskülit, glomerülonefrit, kriyoglobulinemi, lenfadenopati, nötropeni, splenomegali ve hipokomplementeminin varlığıdır (66,67).

3. GEREÇ (HASTALAR) VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Kapsamı

Bu çalışma için 26.06.2023 tarihinde KA23/238 numarası ile Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı alınmıştır. Bu çalışmada Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğine, 2011 ve 2023 yılları arasında başvurmuş, RA veya SS tanısı almış ve takibinde kanser gelişmiş, 18 yaşından büyük kadın ve erkek hastalar ile RA veya SS tanısı almış takibinde kanser gelişmemiş hastalardan oluşan kontrol grubu olmak üzere toplamda 353 hastaya ait veriler incelenmiştir. Bu çalışma tek merkezli, kesitsel, retrospektif, kontrollü bir çalışma şeklinde planlanmıştır.

Hastanemiz medikal bilgi sistemi olan Nucleus MBS (Monad Yazılım) veri tabanından alınan verilere göre hastalara ait bilgiler saptanmış, tüm hastaların kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve araştırılan veriler tıbbi dosyadan kaydedilmiştir. Gerek görüldüğünde katılımcılar telefon ile aranarak rıza beyanları alındıktan sonra, dosyalarında olmayan bilgiler kendilerine sorulmuştur. Yine hastaların rıza beyanı sonrası ulusal veri tabanı olan “e- Nabız” bilgileri incelenmiştir. Verileri tam olan RA ve SS tanılı hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.2. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS v25.0 paket programı ile gerçekleştirilmiştir. Araştırma hipotezinin test edilebilmesi için gerekli hesaplamalar G*Power 3.1.9.4 programı ile yapılmıştır. Çalışmada tanımlayıcı istatistik olarak; kategorik değişkenlerin değerlendirilmesinde frekans (n) ve yüzde (%) değerleri kullanılmıştır. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu için Shapiro-Wilk normallik testleri kullanılmış olup tanımlayıcı istatistik olarak; normal dağılıma uygun değişkenler için ortalama ±standart sapma, normal dağılıma uymayanlar için medyan (minimum, maksimum) değerleri verilmiştir. Çalışmada kullanılması planlanan uygun hipotez testi yöntemleri, kategorik değişkenlerin incelenmesi için gerekli varsayımların sağlandığı koşullarda “Pearson Ki-Kare”, sağlanmadığı durumlarda ise “Freeman-Halton test (Fisher’s Exact test)”

kullanılmıştır. Nicel değişkenler bakımından bağımsız iki grup arasında bir fark olup olmadığı parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumda "Student t testi", sağlanmadığı durumda "Mann-Whitney U testi" olarak belirlenmiştir. İkiden fazla grup arasında bir fark olup olmadığı ise parametrik test varsayımlarının sağlandığı durumda "Tek Yönlü Varyans Analizi", sağlanmadığı durumda "Kruskal Wallis Testi" ile incelenmiştir. Tüm hipotez testlerinde I. Tip hata olasılığı α=0,05 olarak alınmıştır.

3.3. Araştırmanın Amacı

Bu çalışmada primer olarak aşağıdaki sorulara cevap aranmıştır:

- Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu tanısı olan bireylerde kanser gelişimi için risk faktörleri nelerdir?
- Romatoid artrit ve Sjögren sendromu tanısı olan bireylerde gelişen kanser tipleri nelerdir?
- Romatoid Artrit ve Sjögren Sendromu tanısı alıp kanser gelişmiş bireylerde mortalite oranı nedir?

3.4. Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Romatoloji polikliniğine 2011-2023 yılları arasında başvuran,
- 18 yaşından büyük, kadın veya erkek
- **Hasta grup** için RA ve/veya SS tanısı almış, takibinde malignite gelişmiş bireyler
- **Kontrol grubu** için RA ve/veya SS tanısı almış, takibinde malignite gelişmeyen bireyler
- Hem hasta hem kontrol grubu için alınan sekonder Sjögren hastaları yalnızca RA'ya sekonder gelişen hastalardan seçilmiştir.

3.5. Araştırmadan Dışlama Kriterleri

- Malignite tanısını otoimmün romatolojik hastalık tanısından önce alan bireyler
- RA ya da SS tanısıyla birlikte başka otoimmün romatolojik hastalığı olan bireyler

- Hem hasta hem kontrol grubu için alınan sekonder Sjögren hastaları yalnızca RA ya sekonder gelişen hastalardan seçilmiştir, örneğin SLE ye sekonder gelişmiş Sjögren hastaları çalışma dışı bırakılmıştır.

3.6. Araştırmada Değerlendirilen Veriler

Çalışmaya dahil edilen bireylerin, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalındaki anemnezleri, hasta beyanları, fizik muayene bulguları, rutin tetkikleri, laboratuvar sonuçları ve radyolojik raporları detaylıca incelenmiştir. Bu araştırmada hastalara ait değerlendirilen veriler aşağıda sıralanmıştır:

-Hastalara ait sosyodemografik bilgiler (cinsiyet, yaş, sigara ve alkol kullanımı...)

-Komorbiditeler ve diğer metabolik/ kardiyovasküler hastalıklar

-Romatolojik hastalık tanısı

-Malignite tanısı

-Malignite tanısı aldığı dönemde laboratuvar değerleri

-Malignite tanısı aldığı dönemde SS hastaları için kompleman (C3 ve C4) değerleri

-Klinik bulgular; RA için ekstraartiküler bulgu olup olmaması, SS için ekstraglandüler bulgu olup olmaması

-Romatolojik hastalık tedavisinde kullanılan ilaçlar

3.7. Verilerin Sınıflandırılması ve Tanımlar

Cinsiyet: Hastaların cinsiyetleri kadın ve erkek olarak 2 gruba ayrılarak kaydedilmiştir. Hasta grubunda toplamda 140 kadın, 35 erkek; kontrol grubunda 137 kadın, 41 erkek hasta bulunmaktadır.

Yaş: Hastaların şuandaki yaşı, romatolojik hastalık tanısı aldığı andaki yaşı ve kanser tanısı aldığı andaki yaşları kaydedilmiştir. 18 yaş altı bireyler çalışma dışı tutulmuştur.

Romatolojik Tanı: RA ya da Sjögren sendromu olarak sınıflandırılmıştır. Sjögren hastalığı primer ve sekonder Sjögren olarak iki formda oluşabilir. Primer Sjögren, kendi başına oluşur ve diğer hastalıklarla alakalı değildir. Sekonder Sjögren ise RA, SLE, polimiyozit gibi diğer

romatizmal hastalıklarla beraber gelişir ancak bu çalışmada sonuçların etkilenmemesi adına yalnızca RA'ya sekonder vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grup romatolojik hastalık tanısından sonra malignite tanısı alan grup olarak sınıflandırılmışken, kontrol grubu sadece romatolojik hastalığı olan takibinde malignite gelişmemiş olan hastalardan seçilmiştir.

Hasta grubu 1: Malignitesi olan RA hastalarından oluşmaktadır.
Kontrol grubu 1: Malignitesi olmayan RA hastalarından oluşmaktadır.
Hasta grubu 2: Malignitesi olan SS hastalarından oluşmaktadır.
Kontrol grubu 2: Malignitesi olmayan SS hastalarından oluşmaktadır.
SS hastaları analizlerde, kendi içinde primer ve sekonder SS olarak gruplandırılmıştır.

Malignite Tanısı: Toplamda 18 farklı kanser tipi gelişmiştir. Kanser tanısı, Biyopsi veya cerrahi örneklerin alınması yoluyla Uluslararası Hastalık Sınıflaması (ICD-10) kriterlerine göre doğrulanmıştır. Solid organ tümörü ya da hematolojik malignite olmasına göre ayrıca değerlendirilmiştir. Hematolojik malignite türleri olarak; Non- Hogdkin Lenfoma (NHL), Kronik Lenfoid Lösemi (KLL), Akut Miyeloid Lösemi (AML), Multiple Myelom (MM), Miyelodisplastik Sendrom (MDS) görülmüştür.

Sedimantasyon, CRP: Malignite tanısı aldığı dönemdeki laboratuvar ölçümleri değerlendirilmiştir. CRP türbidimetrik yöntemle ölçülmüş, laboratuvarımızda sonuçlar mg/L cinsinden verilmiştir, referans aralığı 0-5 mg/L'dir. Sedimantasyon için ise referans aralık 0-20 mm/saat olarak alınmıştır.

C3, C4 Düzeyleri: Malignite tanısı aldığı dönemdeki laboratuvar ölçümleri referans aralığa göre düşük, normal, yüksek olarak değerlendirilmiştir. C3 için referans aralığı 0,82-1,85 g/L; C4 için 0,15-0,57g/L olarak kabul edilmiştir.

LDL, TG: Malignite tanısı aldığı dönemdeki laboratuvar ölçümleri değerlendirilmiştir. LDL için 130 mg/dL ve üstü değerler yüksek kabul edilirken TG için 150 mg/dL ve üstü değerler yüksek kabul edilmiştir. Hiperlipidemi olarak LDL ve/veya TG yüksekliği kabul edilmiştir.

Seroloji: RF ve Anti- CCP: Pozitif/ negatif olarak değerlendirilmiştir.

Ekstraartiküler bulgu: RA ve Sjögren Sendromu tanılı hastalarda hastalığa ait eklem bulguları dışındaki sistemik bulguların varlığına göre değerlendirilmiştir. Örneğin; kilo kaybı, ateş, anemi, Felty Sendromu, amiloidoz, nörolojik ve kardiyovasküler bulgular gibi eklem dışı bulgular olması.

Sigara kullanımı: Miktarına bakılmaksızın anemnezlerdeki sigara kullanıyor musunuz sorusuna verilen cevaba göre var/ yok olarak değerlendirilmiştir.

Alkol kullanımı: Miktarına bakılmaksızın anemnezlerdeki alkol kullanıyor musunuz sorusuna verilen cevaba göre var/ yok olarak değerlendirilmiştir.

Komorbiditeler: Hipertansiyon **(**HT), diabetes mellitus (DM), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), koroner arter hatalığı (KAH) olup olmamasına göre var/ yok olarak değerlendirilmiştir. Bu değişkenler varlığında malignite gelişimi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Mortalite: Romatolojik hastalık tanısından kaç yıl sonra malignite tanısı aldığı ve ölüm olduğu tespit edilmiştir.

Kanser tanısı aldığı anda kullandığı tedavi: DMARD' lar ya da biyolojik ajan olarak değerlendirilmiştir. Bu ilaçların kullanımıyla malignite gelişimi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

Tükürük Bezi Biyopsisi: SS tanılı hastalarda patoloji raporundaki Chisholm evrelemesine göre: "evre 0; enflamatuvar infiltrasyon yok, evre 1; hafif infiltrasyon, evre 2; orta düzeyde lenfositik infiltrasyon var ancak fokus yok, evre 3; bir tane fokus ve evre 4; birden fazla fokus" olarak değerlendirilmiştir. Tükürük bezi skorunun derecesiyle malignite gelişmesi arasında bir ilişki var mı değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların sosyo- demografik Özellikleri

Çalışmaya RA veya SS tanısı olan hastaların içinden verileri tam olan toplam 353 hasta alındı. Bir grupta romatolojik hastalıkla takip edilirken kanser gelişenlerden 175 hasta, diğer grupta ise romatolojik hastalıkla takip edilirken herhangi bir malignite gelişmeyenlerden 178 hasta rastgele seçilerek kontrol grubu oluşturuldu. SS hastaları, primer Sjögren ve yalnızca RA' ya sekonder gelişmiş Sjögren hastalarından seçildi.

Hastaların yaşları otoimmün romatolojik hastalık ve malignite tanısı aldığında kaydedildi ve aradaki fark "Δ" olarak kaydedildi. Malignite gelişen hastalarda ortanca yaş RA için 67 (min-max:44-91 yıl), primer Sjögren için 58,5 (min-max:30-87 yıl), sekonder Sjögren için 65 (min-max:32-85 yıl) olarak bulunmuştur. Hastalar kanser tanısı alana kadar geçen ortanca romatolojik hastalık süresi RA için 8 (min-max:9-33 yıl), pSS için 5 (min-max:10-21 yıl), sekonder Sjögren için 7 (min-max:24-37 yıl) olarak bulundu.

Malignite gelişen grup ve kontrol grubunda cinsiyet dağılımı homojendir (p=0,878, p=0,428), gruplar arası cinsiyet dağılımında anlamlı bir fark yoktu.

Tablo 4.1. Grupların Romatolojik Tanıya Göre Dağılımı

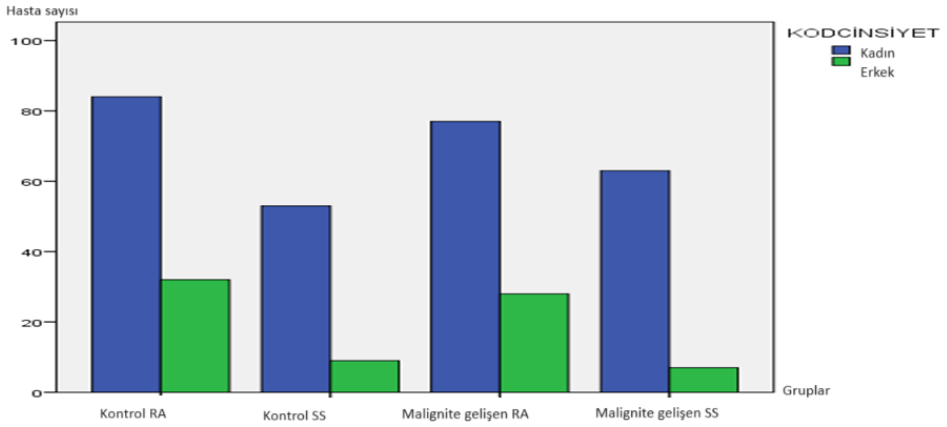
Romatolojik tanı	**Malignite gelişen grup (n=175)**	**Malignite gelişmeyen grup (n=178)**
	n, (%)	**n, (%)**
Romatoid artrit	91 (52,00)	116 (65,17)
Primer Sjögren Sendromu	60 (34,29)	47 (26,40)
Sekonder Sjögren Sendromu	24 (13,71)	15 (8,43)
Toplam	175 (100)	178 (100)

Tablo 4.2. Grupların Yaşa Göre Dağılımı

Malignite gelişen grup (n=175)						
	RA (n=91)		**Primer Sjögren Sendromu (n=60)**		**Sekonder Sjögren Sendromu (n=24)**	
	ort ± std.d	**medyan (min-maks)**	**ort ± std.d**	**medyan (min-maks)**	**ort ± std.d**	**medyan (min-maks)**
Yaş	74,04±9,70	73 (46-99)	65,85±12,01	68 (33-87)	74,92±8,24	76,5 (59-89)
Romatolojik hastalık tanı yaşı	57,34±14,14	57 (25-89)	52,92±11,90	54 (28-75)	53,04±13,87	55,5 (30-77)
Kanser tanı yaşı	67,25±9,72	67 (44-91)	59,13±12,61	58,5 (30-87)	62,13±16,53	65 (32-85)
Romatolojik tanıdan kanser tanısı alana kadar geçen süre(yıl) "Δ"	9,91±8,58	8 (9-33)	6,22±5,71	5 (10-21)	9,08±12,44	7 (24-37)
Malignite gelişmeyen grup (n=178)						
	RA (n=116)		**Primer Sjögren Sendromu (n=47)**		**Sekonder Sjögren Sendromu (n=15)**	
	ort ± std.d	**medyan (min-maks)**	**ort ± std.d**	**medyan (min-maks)**	**ort ± std.d**	**medyan (min-maks)**
Yaş	64,59±13,21	65,5 (32-94)	58,02±14,76	56 (28-91)	64,47±14,07	63 (38-91)
Romatolojik hastalık tanı yaşı	53,14±14,24	53,5 (9-84)	47,77±13,37	45 (18-76)	51,53±15,25	51 (28-79)

Tablo 4.3. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı

Malignite gelişen grup (n=175)		**n, (%)**	**Malignite gelişmeyen grup (n=178)**		**n, (%)**	**p**
RA (n=105)	**Kadın**	77 (73,33)	**RA (n=116)**	**Kadın**	84 (72,41)	0,878
	Erkek	28 (26,67)		**Erkek**	32 (27,59)	
SS (n=70)	**Kadın**	63 (90,00)	**SS (n=62)**	**Kadın**	53 (85,48)	0,428
	Erkek	7 (10,00)		**Erkek**	9 (14,52)	



Şekil 4.1. Grupların Cinsiyete Göre Dağılımı Grafiği

4.2. RA' da Malignite Gelişimi İçin Risk Faktörlerinin İncelenmesi

Tablo 4.4. RA' da Malignite Gelişimi İçin Risk Faktörleri

	Malignite Gelişen RA (n=105)		**Malignite Gelişmeyen RA (n=116)**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	
Ekstraartiküler Tutulum	57	(54,29)	94	(81,03)	**<0,001***
Sigara	60	(57,14)	56	(48,28)	0,187
Alkol	15	(14,29)	20	(17,24)	0,548
Ht	68	(64,76)	51	(43,97)	**0,002***
Dm	25	(23,81)	23	(19,83)	0,473
KOAH	18	(17,14)	9	(7,76)	**0,033***
KAH	35	(33,33)	23	(19,83)	**0,023***
Hiperlipidemi	79	(75,96)	28	(24,14)	**<0,001***
RF	48	(45,71)	96	(82,76)	**<0,001***
Anti-CCP	49	(46,67)	69	(59,48)	0,056
Leflunomid	8	(7,62)	10	(8,62)	0,786
Sülfasalazin	12	(11,43)	27	(23,28)	**0,021***
Hidroksiklorokin	28	(26,67)	66	(56,90)	**<0,001***
Glukokortikoid	25	(23,81)	10	(8,62)	**0,002***
Biyolojik ajan	3	(2,86)	3	(2,59)	0,99

Malignite gelişen grupta RA'nın ekstraartiküler tutulumu %54,29 oranında görülürken, kontrol grubunda %81,03 oranında görülmüştür. İstatistiksel olarak gruplar arası anlamlı bir fark görülmüştür **(p<0,001).** Sigara içme öyküsü malignitesi olan ve olmayan grupta sırasıyla %57,14; %48,28 oranında görülmüştür, gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,187). Alkol kullanma öyküsü ise sırasıyla %14,29; %17,24 oranında gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark olmayacak şekilde görülmüştür (p=0,548).

Komorbiditelere bakacak olursak; HT oranı malignite gelişen grupta %64,76 iken kontrol grubunda %43,97 oranında istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde yüksek görülmüştür

(p=0,002). DM oranı malignite gelişen grupta %23,81, kontrol grubunda %19,83'tür, gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0.473). KOAH oranı malignite gelişen grupta %17,14, kontrol grubunda %7,76 olacak şekilde istatistiki olarak anlamlı yüksek görülmüştür **(p=0,033)**. KAH oranı malignite gelişen grupta %33,33, kontrol grubunda %19,38'dir, gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark vardır **(p=0,023)**. Hiperlipidemi oranı malignite gelişen grupta %75,96, kontrol grubunda %24,14 olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark olacak şekilde yüksek bulunmuştur **(p<0,001)**.

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; RF pozitifliği malignite gelişen grupta %45,71, kontrol grubunda %82,76 oranında istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde yüksek saptanmıştır **(p<0,001).** Anti-ccp pozitifliği sırasıyla %46,67; %59,48 oranında gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark olmayacak şekilde görülmüştür(p=0,056).

İlaç kullanma öyküleri değerlendirildiğinde; leflunomid kullanma öyküsü malignite gelişen grupta %7,62, kontrol grubunda %8,62 oranında görülmüş, gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur (p=0,786). Sülfasalazin kullanma öyküsü sırasıyla %11,43; %23,28'dir, iki grup arası istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır **(p=0,021)**. Hidroksiklorokin kullanma öyküsü sırasıyla %26,67; %56,9' dur, iki grup arası istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır **(p<0,001)**. Glukokortikoid kullanma öyküsü sırasıyla %23,81; %8,62'dir, iki grup arası istatistiki olarak anlamlı fark görülmüştür **(p=0,002)**. Biyolojik ajan kullanma öyküsü ise sırasıyla %2,86; %2,59'dur, gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0.99).

4.3. SS' de Malignite Gelişimi İçin Risk Faktörlerinin İncelenmesi

Tablo 4.5. SS' de Malignite Gelişimi İçin Risk Faktörleri

	Malignite Gelişen Grup SS (n=70)		**Malignite Gelişmeyen SS (n=62)**		**p**
	n	**%**	**n**	**%**	
Ekstraglandüler Tutulum	49	(72,06)	60	(96,77)	**<0,001***
Sigara	31	(44,29)	36	(58,06)	0,114
Alkol	8	(11,59)	13	(20,97)	0,144
Ht	42	(60,00)	25	(40,32)	**0,024***
Dm	22	(31,43)	7	(11,29)	**0,005***
KOAH	9	(12,86)	7	(11,29)	0,783
KAH	25	(35,71)	6	(9,68)	**<0,001***
Hiperlipidemi	47	(67,14)	12	(19,35)	**<0,001***
RF	8	(11,43)	14	(22,58)	0,086
Anti-CCP	6	(9,68)	6	(8,57)	0,99
Leflunomid	0	(0,00)	1	(1,61)	0,470
Sülfasalazin	3	(4,35)	10	(16,13)	**0,024***
Hidroksiklorokin	46	(65,71)	54	(87,10)	**0,004***
Glukokortikoid	12	(17,14)	5	(8,06)	0,120
Biyolojik ajan	1	(1,43)	1	(1,61)	0,99
Tükürük bezi biyopsisi					**<0,001***
Evre 0	35	(50,00)	2	(3,23)	
Evre 1	16	(22,86)	15	(24,19)	
Evre 2	14	(20,00)	39	(62,90)	
Evre 3	5	(7,14)	6	(6,98)	
C3, C4 (Komplemanlar)					0,135
Düşük	13	(18,57)	20	(32,26)	
Normal	56	(80,00)	42	(67,74)	
Yüksek	1	(1,43)	-	-	

Malignite gelişen grubun %72,06'sında SS' nin ekstraglandüler tutulumu görülürken, kontrol grubunda %96,77 oranında görülmüştür. Aradaki bu fark istatistiksel açıdan anlamlı

görülmüştür **(p<0,001).** Sigara içme öyküsü malignite görülen ve görülmeyen gruplarda sırasıyla %44,29; %58,06 oranında görülmüştür, gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır (p=0,114). Alkol kullanma öyküsü ise sırasıyla %11,59; %20,97 oranında gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark olmayacak şekilde görülmüştür (p=0,144).

Komorbiditeler değerlendirildiğinde; HT oranı malignite gelişen grupta %60 iken kontrol grubunda %40,32 oranında istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde yüksek görülmüştür **(p=0,024).** DM oranı malignite gelişen grupta %31,43, kontrol grubunda %11,29'dur, gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmüştür **(p<0,05).** KOAH oranı malignite gelişen grupta %12,86, kontrol grubunda %11,29 olacak şekilde görülmüştür, gruplar arası istatistiki olarak anlamlı fark yoktur (p=0,783). KAH oranı malignite gelişen grupta %35,71, kontrol grubunda %9,68'dir, gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmüştür **(p<0,001).** Hiperlipidemi oranı malignite gelişen grupta %67,14, kontrol grubunda %19,35 olacak şekilde istatistiki olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur **(p<0,001)**.

Laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde; RF pozitifliği malignite gelişen grupta %11,43, kontrol grubunda %22,58 oranında görülmüştür, bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,086). Anti-ccp pozitifliği sırasıyla %8,57; %9,68 oranında gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (p=0,99). Kompleman seviyelerine bakıldığında ise düşük, normal ya da yüksek olmasında malignite gelişen grup ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,135).

İlaç kullanma öyküleri değerlendirildiğinde; Leflunomid kullanma öyküsü malignite gelişen grupta %0, kontrol grubunda %1,61 oranında görülmüş, gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,470). Sülfasalazin kullanma öyküsü sırasıyla %4,35;16,13 %'tür, iki grup arası istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır **(p=0,024)**. Hidroksiklorokin kullanma öyküsü sırasıyla %65,71; %87,10' dur, iki grup arası istatistiki olarak anlamlı fark saptanmıştır **(p<0,004)**. Glukokortikoid kullanma öyküsü sırasıyla %17,14; %8,06'dır, iki grup arası istatistiki olarak anlamlı fark görülmemiştir (p=0,120). Biyolojik ajan kullanma öyküsü ise sırasıyla %1,43; %1,61'dir, gruplar arası istatistiki olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,99).

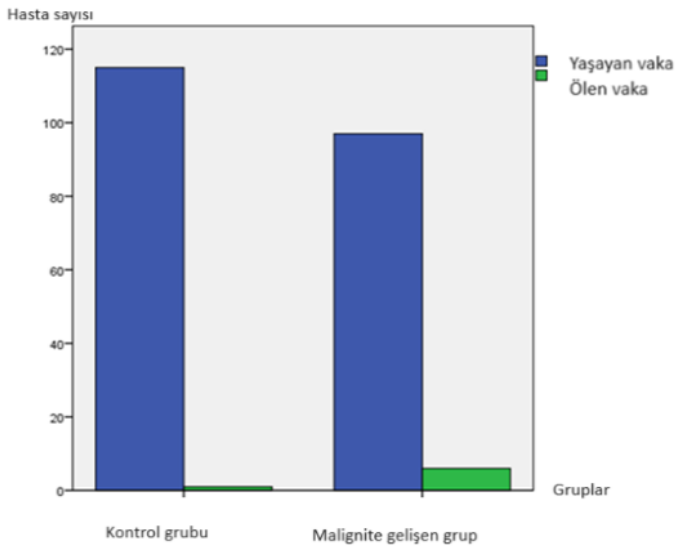
Tükürük bezi biyopsi sonuçları incelendiğinde; sonuçlar malignite gelişen grupta ve kontrol grubunda anlamlı derecede farklı bulunmuştur **(p<0,001)**. Malignitesi olan SS grubunda hastaların yarısına yakınında tükürük bezi biyopsisi Chisholm skorlamasına göre Evre 0 olduğu bulunmuştur. Bu hastalara SS tanısının serolojik olarak konulduğu saptanmıştır. Malignitesi olmayan SS hastalarında ise tükürük bezi biyopsisinde %62 ile en sık oranda Evre 2 skoru bulunmuştur.

4.4. Mortalite Oranlarının İncelenmesi

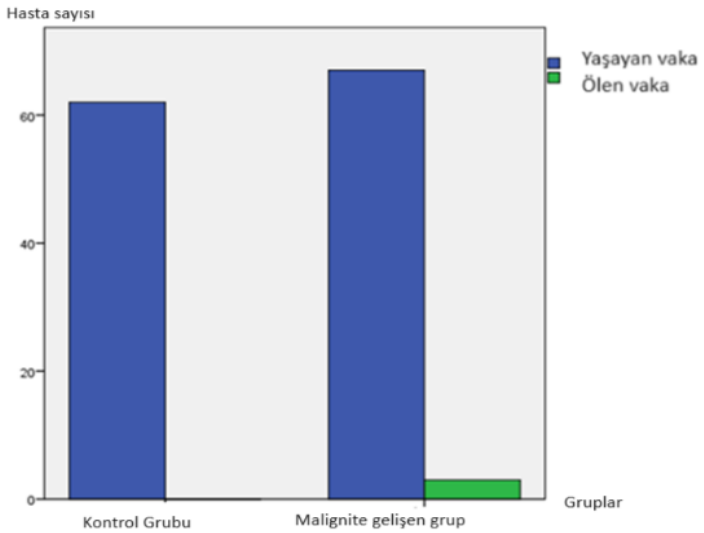
Tablo 4.6. Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması

	Malignite gelişen grup (n=105)	**Malignite gelişmeyen grup (n=116)**	**p değeri**
	n, (%)	**n, (%)**	
RA'lı hastalarda mortalite gelişenler	6 (5,83)	1 (0,86)	0,053
	Malignite gelişen grup (n=70)	**Malignite gelişmeyen grup (n=62)**	**p değeri**
	n, (%)	**n, (%)**	
SS'li hastalarda mortalite gelişenler	3 (4,29)	0 (0)	0,247

Malignite gelişen RA hastalarında %5,83 mortalite oranı görülürken; malignite gelişmeyen kontrol RA grubunda %0,86 gibi düşük bir mortalite oranı görülmüştür ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır **(p= 0,053).** SS için malignite görülen grupta %4,29 mortalite oranı görülürken; malignite görülmeyen grupta mortaliteye rastlanmamıştır ancak bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır **(p= 0,247)**.



Şekil 4.2. RA'lı Hastalarda Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması Grafiği



Şekil 4.3. SS'li Hastalarda Mortalite Oranlarının Karşılaştırılması Grafiği

4.5. Cinsiyete Göre Malignite Tiplerinin İncelenmesi

Tablo 4.7. Cinsiyete Göre Malignite Tiplerinin İncelenmesi

	Solid tip malignite gelişenler	**Hematolojik tip malignite gelişenler**	**p değeri**
	n, (%)	**n, (%)**	
RA tanılı kadın	62 (72,94)	15 (75,00)	0,851
RA tanılı erkek	23 (27,06)	5 (25,00)	
SS tanılı kadın	48 (92,31)	14 (87,50)	0,620
SS tanılı erkek	4 (7,69)	2 (12,50)	

RA için toplamda 85 hastada solid organ malignitesi görülürken 20 hastada hematolojik malignite görülmüştür. Cinsiyetlere göre solid organ malignitesi gelişme oranı kadın hastalarda %72,94 oranında, erkek hastalarda %27,06 oranında görülürken; hematolojik maligniteler kadınlarda %75, erkeklerde %25 oranında görülmüştür. RA ile takipli hastalarda solid ya da hematolojik malignite gelişmesi cinsiyete göre anlamlı farklılık göstermemiştir.

SS için toplamda 52 hastada solid organ malignitesi görülürken 16 hastada hematolojik malignite görülmüştür. Cinsiyetlere göre solid organ malignitesi gelişme oranı kadın hastalarda %92,31 oranında, erkek hastalarda %7,69 görülürken; hematolojik maligniteler kadınlarda %87,5, erkeklerde %12,5 oranında bulunmuştur. Bu durumda SS tanılı hastalarda da solid ve hematolojik malignite gelişme durumu cinsiyete göre anlamlı bir farklılık göstermez.

4.6. RA ve SS'de Gelişen Kanserlerin Alt Tiplerinin İncelenmesi

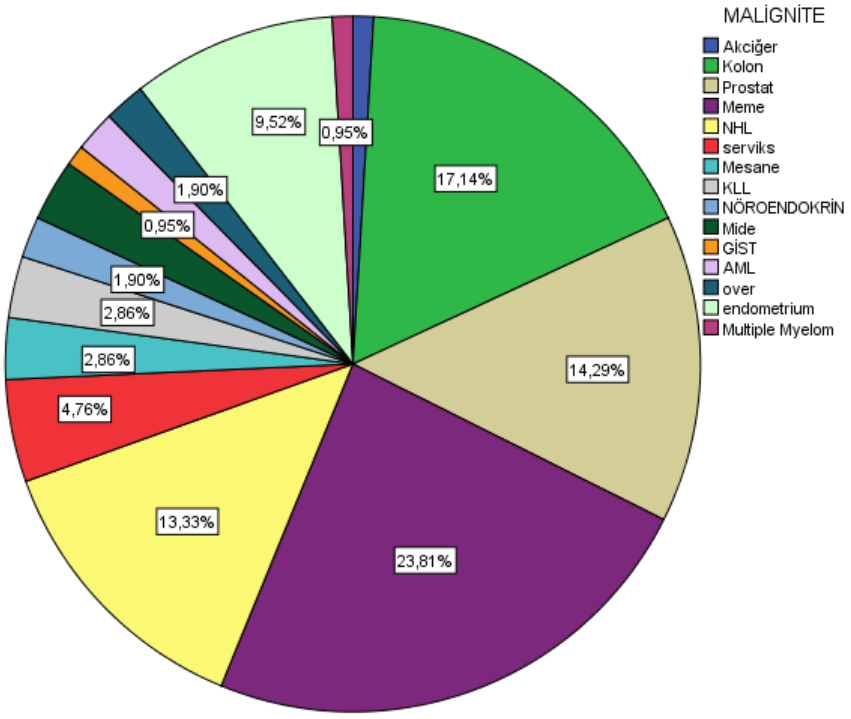
Tablo 4.8. RA ve SS'de Gelişen Kanserlerin Alt Tipleri

		RA (n=105)		SS (n=70)	
		n	**%**	**n**	**%**
MALİGNİTE ALT GRULARI	**Akciğer**	1	(0,95)	1	(1,43)
	Kolon	18	(17,14)	10	(14,29)
	Prostat	15	(14,29)	4	(5,71)
	Meme	25	(23,81)	23	(32,86)
	NHL	14	(13,33)	14	(20,00)
	Serviks	5	(4,76)	0	(0,00)
	Mesane	3	(2,86)	1	(1,43)
	KLL	3	(2,86)	0	(0,00)
	Nöroendokrin	2	(1,90)	2	(2,86)
	Mide	3	(2,86)	3	(4,29)
	GİST	1	(0,95)	0	(0,00)
	AML	2	(1,90)	1	(1,43)
	PTC	0	(0,00)	1	(1,43)
	Over	2	(1,90)	1	(1,43)
	Endometrium	10	(9,52)	6	(8,57)
	Rektum	0	(0,00)	1	(1,43)
	MM	1	(0,95)	1	(1,43)
	MDS	0	(0,00)	1	(1,43)

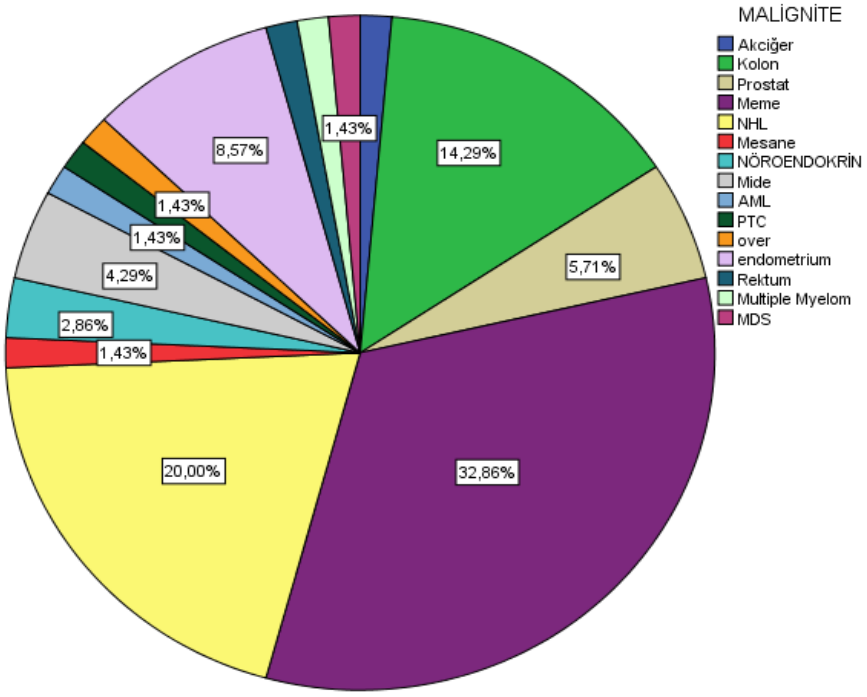
NHL: Non-Hogdkin Lenfoma, **KLL:** Kronik Lenfoid Lösemi, **GİST:** Gastrointestinal Stromal Tümör, **AML:** Akut Miyeloid Lösemi, **PTC:** Papiller Tiroid Kanseri, **MM:** Multiple Myelom, **MDS:** Miyelodisplastik Sendrom)

İki grupta toplamda 18 tip kanser görülmüştür. RA tanılı hastalarda en sık görülen kanser tipi %23,81 oranıyla meme kanseriyken; MDS, PTC ve rektum kanseri hiç görülmemiştir. SS tanılı hastalarda ise en sık görülen kanser tipi %32,86 oranıyla RA' da olduğu gibi meme kanseriyken; serviks kanseri, KLL, GİST hiç görülmemiştir. RA'lı hastalarda en sık görülen maligniteler sırasıyla meme, kolon, prostat, NHL, endometriyum

iken; SS'li hastalarda en sık görülen maligniteler sırasıyla meme, NHL, kolon ve endometriyum maligniteleridir.



Şekil 4.4. RA' da Gelişen Kanserlerin Altgrupları



Şekil 4.5. SS'de Gelişen Kanserlerin Altgrupları

4.7. RA ve SS' De Kanser Geliştiği Dönemde Enflamatuvar Markerlar

Kanser tanısı sırasında enflamasyonun şiddetinin yüksekliğini değerlendirmek amacıyla hastalarda tanı dönemindeki sedimantasyon ve CRP değerlerine bakılmıştır. RA grubunda kanser tanısı alındığı andaki ortalama CRP değeri 28,41±42,88 mg/L olarak normalden yüksek saptanmıştır; ortalama sedimantasyon değeri de 32,58±24,83 mm/saat olarak normalden yüksek olarak saptanmıştır. SS grubunda kanser tanısı alındığı andaki ortalama CRP değeri 26,49±46,74 mg/L; ortalama sedimantasyon değeri 25,60±22,52 mm/saat olarak görülmüştür.

4.8. RA ve SS ve Kanser Geliştiği Dönemde Kolesterol Düzeyleri

Çalışmamızda hiperlipidemi tanısı alan hastalar değerlendirilmiştir ek olarak kanser tanısı sırasındaki kolesterol yüksekliğini değerlendirmek amacıyla LDL ve TG düzeyleri ayrıca incelenmiştir. RA hastalarında kanser tanısı aldıkları dönemde bakılan ortalama LDL değeri 134,37±48,51 mg/dL olarak normal popülasyon değerinin üstünde saptanmıştır. Ortalama TG değeri 151,47±84,61 mg/dL olarak saptanmış bu değer de normal popülasyondan fazla olarak saptanmıştır. SS grubunda da RA'ya benzer şekilde ortalama LDL değeri 135,29±53,01 mg/dL; ortalama TG değeri 123,9±55,39 mg/dL olarak normalden yüksek saptanmıştır.

4.9 RA ve SS'de Malignite Gelişimine Etkili Risk Faktörlerinin Tek değişkenli Lojistik Reresyon Analiziyle İncelenmesi

Tablo 4.9. RA ve SS'lu Hastalarda Malignite Gelişimini Etkileyen Risk Faktörleri (Binary Lojistik Regresyon Analizi)

Hastalık	Risk faktörleri	B	S.E.	Wald	df	p	Exp(B)
RA	Ekstraartiküler tutulum	-1,280	,307	17,354	1	**,000**	,278
SS	Ekstraglandüler tutulum	-2,454	,768	10,211	1	**,001**	,086
RA	HT	,851	,277	9,442	1	**,002**	2,342
SS	HT	,798	,356	5,026	1	**,025**	2,220
RA	KOAH	,900	,433	4,320	1	**,038**	2,460
SS	KOAH	,148	,537	,076	1	,783	1,159
RA	KAH	,704	,312	5,104	1	**,024**	2,022
SS	KAH	1,646	,497	10,978	1	**,001**	5,185
RA	DM	,234	,327	,513	1	,474	1,264
SS	DM	1,281	,477	7,221	1	**,007**	3,601
RA	Hiperlipidemi	2,296	,316	52,842	1	**,000**	9,931
SS	Hiperlipidemi	2,142	,410	27,290	1	**,000**	8,514
RA	RF	-1,740	,314	30,662	1	**,000**	,175
SS	RF	-,816	,483	2,850	1	**,091**	,442
RA	Sülfasalazin	-,855	,377	5,134	1	**,023**	,425
SS	Sülfasalazin	-1,442	,684	4,448	1	**,035**	,236
RA	Hidroksiklorokin	-1,289	,290	19,822	1	**,000**	,275
SS	Hidroksiklorokin	-1,259	,455	7,660	1	**,006**	,284
RA	Glukokortikoid	1,198	,402	8,859	1	**,003**	3,312
SS	Glukokortikoid	,858	,564	2,315	1	**,128**	2,359
RA	Anti-CCP	-,517	,272	3,617	1	**,057**	,596
SS	Anti-CCP	-,134	,606	,049	1	,826	,875
RA	Alkol	-,223	,372	,360	1	,548	,800
SS	Alkol	-,705	,489	2,079	1	**,149**	,494
RA	Sigara	,357	,271	1,733	1	**,188**	1,429
SS	Sigara	-,555	,352	2,481	1	**,115**	,574
RA	Erkek cinsiyet	,047	,303	,024	1	,878	1,048
SS	Erkek cinsiyet	,424	,537	,623	1	,430	1,528
RA	Biyolojik ajan	,102	,828	,015	1	,902	1,108
SS	Biyolojik ajan	-,123	1,425	,007	1	,931	,884

RA ve SS hastalarında malignite risk faktörlerini belirlemek amacı ile tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda RA için; ekstraartiküler tutulum, HT, KOAH, KAH, hiperlipidemi, RF, sülfasalazin, hidroksiklorokin, glukokortikoid, sigara ve anti-CCP değişkenleri malignite ile ilişkili bulundu. SS için; ekstraglandüler tutulum, HT, KAH, DM, hiperlipidemi, hidroksiklorokin, glukokortikoid, sigara, alkol değişkenleri malignite ile ilişkili bulundu. Anlamlılık sonucu 0,20 ve altında olan bağımsız değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modeline dâhil edildi. (Tablo 4.9)

4.10. RA ve SS'de Malignite Gelişimine Etkili Risk Faktörlerinin Çok Değişkenli Lojistik Regresyon Analiziyle İncelenmesi

Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda; RA hastalarında malignite açısından ekstraartiküler tutulum, hiperlipidemi, hidroksiklorokin kullanımı, glukokortikoid kullanımı, RF pozitifliği, sülfasalazin kullanımı değişkenleri anlamlı bulundu. Ekstraartiküler tutum olanlarda olmayanlara göre malignite riski daha az bulunmuştur **(p=0,038; OR=0,419).** Hiperlipidemisi olanlarda olmayanlara göre kanser riski daha fazla bulunmuştur **(p<0,001; OR=8,337).** Hidroksiklorokin kullananlarda kullanmayanlara göre kanser riski daha azdır **(p<0,002; OR=0,254).** Glukokortikoid kullananlarda kullanmayanlara göre kanser riski daha fazla bulunmuştur **(p<0,001; OR=5,253).** RF pozitif olanlarda olmayanlara göre kanser riski daha azdır **(p<0,001; OR=0,166).** Sülfasalazin kullananlarda kullanmayanlara göre kanser riski daha azdır **(p<0,032; OR=0,327).** RA hastalarında en yüksek risk değeri hiperlipidemi ve steroid kullanımı değişkenlerinde elde edilmiştir. Her iki değişkenle malignite gelişme riski arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Hiperlipidemisi olanlar olmayanlara göre 8,3 kat daha fazla kanser riskine sahiptir. Glukokortikoid kullananlar kullanmayanlara göre 5,2 kat daha fazla kanser riskine sahiptir. (Tablo 4.10)

Tablo 4.10. RA'da Malignite İçin Risk Faktörleri (Çoklu Lojistik Regresyon Analizi)

RA'da malignite gelişimine etki eden risk faktörleri	**B**	**S.E.**	**Wald**	**df**	**Sig.**	**Exp(B)**
Ekstraartiküler tutulum	-,871	,419	4,307	1	**,038**	**,419**
HT	,445	,424	1,100	1	,294	1,560
Hiperlipidemi	2,121	,405	27,431	1	**,000**	**8,337**
Hidroksiklorokin	-1,370	,443	9,558	1	**,002**	**,254**
Glukokortikoid	1,659	,501	10,982	1	**,001**	**5,253**
Sigara	,136	,396	,117	1	,732	1,145
KOAH	,450	,627	,514	1	,473	1,568
KAH	-,440	,464	,896	1	,344	,644
RF	-1,798	,424	18,009	1	**,000**	**,166**
Sülfasalazin	-1,117	,522	4,577	1	**,032**	**,327**
Anti-CCP	-,328	,400	,675	1	,411	,720
Constant	,399	,427	,870	1	,351	1,490

Çoklu lojistik regresyon analizi sonucunda SS hastalarında malignite açısından, hiperlipidemi ve tükürük bezi skoru değişkenleri modelde anlamlı bulundu. Hiperlipidemi olanlarda olmayanlara göre malignite riski 9,140 kat daha fazladır **(p<0,001; OR=9,140).** Tükürük bezi biyopsisi Chisholm evrelemesine göre Evre 0'a göre; Evre1, Evre 2 çıkanlarda malignite gelişme riski daha düşük bulunmuştur **(p=0,003; OR=0,076; p<0,001; OR=0,022)** fakat risk değerleri oldukça düşüktür. (Tablo 4.11)

Tablo 4.11. SS'de Malignite İçin Risk Faktörleri (Çoklu Lojistik Regresyon Analizi)

SS'de malignite gelişimine etki eden risk faktörleri	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Ekstraartiküler tutulum	-1,934	1,007	3,687	1	,055	,144
HT	,953	,655	2,117	1	,146	2,593
DM	,942	,668	1,989	1	,158	2,566
KAH	,562	,775	,525	1	,469	1,754
Hiperlipidemi	2,213	,608	13,265	1	**,000**	**9,140**
Hidroksiklorokin	-,215	,729	,087	1	,768	,807
Glukokortikoid	,513	,856	,359	1	,549	1,670
Alkol	-,582	,811	,515	1	,473	,559
Sigara	-,289	,599	,233	1	,630	,749
Tükürük Bezi Biyopsi Skoru (0)			18,194	3	**,000**	
Tükürük Bezi Biyopsi Skoru (1)	-2,574	,871	8,739	1	**,003**	**,076**
Tükürük Bezi Biyopsi Skoru (2)	-3,812	,895	18,151	1	**,000**	**,022**
Tükürük Bezi Biyopsi Skoru (3)	-2,262	1,180	3,674	1	,055	,104
Constant	1,815	,700	6,721	1	,010	6,141

5- TARTIŞMA

Otoimmün romatolojik hastalığı olanlarda hastalığın kendisi kaynaklı ya da hastalık tedavisinde kullanılan ilaçlar ilişkili malignite gelişim riski hem hekimler hem de romatoloji hastaları tarafından merak edilmektedir. Otoimmün hastalıklarda malignite gelişimi immünsüpresif tedavilerle ilişkilendirilse de esas olarak yüksek enflamatuvar aktivite ve hastalık aktivitesinden kaynaklanmaktadır (68). Bu çalışmada RA ve SS hastalarında kanser gelişimine neden olabilecek risk faktörleri ve mortalite oranları incelenmiştir.

Çalışmamızda otoimmün romatizmal hastalık gelişme ortanca yaşı RA için 57(min-max:25-89 yıl); primer SS için 54(min-max:28-75 yıl) olarak bulunmuştur. Literatür verilerine göre, RA ve SS genel olarak 3. ve 5. dekatlar arasında görülür (54, 69).

Bu çalışmada romatolojik tanıdan kanser gelişene kadar geçen ortanca süre RA için 8(min-max:9-33 yıl) olarak görülmüştür, diğer çalışmalarda ise RA hastalarında en yüksek kanser insidansı RA tanısını takip eden ilk 5 yılda ortaya çıkmaktadır ve zamanla azalmaktadır (4,44). SS içinse çalışmamızda kanser gelişene kadar geçen ortanca süre 5(min-max:10-21 yıl) olup diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir, çalışmalarda özellikle lenfomanın genellikle SS tanısı konduktan sonraki ilk 5 yıl içinde geliştiği görülmüştür (70-72).

Cinsiyet dağılımına bakacak olursak her iki grupta da kadınlar fazladır. RA grubunda kadınlar literatürle uyumlu olarak erkeklerden neredeyse 3 kat daha fazla görülmüştür (73). SS için de çalışmamızdaki kadın erkek dağılımı çoğu çalışmayla uyumlu olarak 9:1 oranında görülmektedir (54). Ancak Díaz-López ve arkadaşlarının çalışmasında 16:1 gibi yüksek bir kadın erkek cinsiyet dağılımı görülmüştür (74).

Çalışmamızda risk faktörleri tek değişkenli ve ardından çok değişkenli regresyon analizine sokuldu, sonucunda RA ve SS'li popülasyonda malignite gelişmesine etki eden istatistiksel açıdan anlamlı risk faktörleri elde edildi. Tek değişkenli lojistik regresyon analizi sonucunda RA için; ekstraartiküler tutulum, HT, KOAH, KAH, hiperlipidemi, RF, sülfasalazin, hidroksiklorokin, glukokortikoid, sigara ve anti-CCP değişkenleri malignite riskini etkilemede anlamlı bulundu. SS içinse; ekstraglandüler tutulum, HT, KAH, DM, hiperlipidemi, hidroksiklorokin, glukokortikoid, sigara, alkol değişkenleri anlamlı bulundu.

Anlamlılık sonucu 0,20 ve altında olan bağımsız değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon modeline dâhil edildi.

Çalışmamız sonucunda RA'lı hastalarda sigara içenlerde malignite gelişme oranı içmeyenlere göre 1,1 kat daha fazla çıkmıştır ancak bu oran istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur (p=0,732; OR=1,145). Oysaki sigaranın malignite gelişiminde anlamlı bir risk faktörü olarak çıkmasını beklerdik çünkü bir çalışmada tüm kanser tiplerinin %30'u sigara içilmezse önlenebilir bulunmuştur (75). Sigara aynı zamanda sitrülin otoimmünitesini arttırır böylelikle epigenetik değişiklikleri indüklediği için RA gelişimde önemli bir risk faktörüdür (13). Yalnızca sigara içmek değil sigara dumanına maruziyet de kanser gelişiminde etkilidir (13). Çok değişkenli regresyon analizi sonucunda anti- CCP pozitifliği RA için maligniteyi arttıran bir faktör olarak saptanmamıştır (p=0,411; OR=0,720). Anti- CCP RA hastalık aktivitesiyle ilişkilidir (76). Literatürde anti-CCP pozitifliğiyle malignite arasında direk ilişki kurulamamış ancak paraneoplastik artritlerde anti-CCP pozitifliği olduğunu gösteren vaka sunumları mevcuttur (77,78).

SS'de NHL gelişimi için tükürük bezi büyümesi, lenfadenopati, Raynaud fenomeni, anti-Ro/SSA ve/veya anti-La/SSB otoantikorlarının varlığı, Rf pozitifliği, monoklonal gamapati ve hipokomplementemi gibi klinik ve laboratuvar belirleyicilerin bağımsız risk faktörleri olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (6,79). Biz ise retrospektif olarak incelediğimiz hasta popülasyonumuzda bu verilerin hepsini elde edemediğimiz için hepsini değerlendirip risk faktörü olarak analiz edemedik. SS için hipokomplemantemi oranı malignite gelişen grupta %18,57 gelmiştir ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,135).

RA'da malignite gelişme riskiyle ilgili çok değişkenli regresyon analizi sonucunda:

-Ekstraartiküler tutulum olanlarda olmayanlara göre malignite riski daha az bulunmuştur **(p=0,038; OR=0,419)**. Bu durum hasta popülasyonumuzdaki ekstraartiküler tutulumların ciddi olmayan ekstraartiküler tutulumlar olmasıyla alakalı olabilir çünkü daha önce yapılan çalışmalarda ciddi ekstraartiküler tutulum ciddi komorbiditeler ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir (80). Halsizlik yorgunluk gibi nonspesifik faktörler dışında çalışmada en sık rastlanan ekstraartiküler bulgu interstisyel akciğer hastalığı olmuştur.

- Hiperlipidemisi olan RA hastalarında, olmayanlara göre kanser riski 8,3 kat daha fazla görülmüştür **(p<0,001; OR=8,337)**. Dislipidemi ve malignite arasındaki ilişki tam olarak

çözülememiştir, çoğalan dokularda ve kandaki düşük veya yüksek kolesterol seviyelerinin karsinogenezde rol oynayabileceğini öne süren veriler mevcuttur (81) ancak RA ile ilişkisini inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Literatürdeki genel popülasyon çalışmalarında, hiperlipideminin, kolorektal kanser (82), over kanseri (83) ve meme kanseri (84) gelişimi için risk faktörü olduğu gösterilmiştir.

- Çalışmamızda hidroksiklorokin veya sülfasalazin kullananlarda kullanmayanlara göre kanser riski daha az bulunmuştur. Literatürde sentetik DMARD'lar içerisinde sülfasalazin ve hidroksilorokinin kanser riskini arttırmadığı gösterilmiştir (46).
- Çalışmamış sonucunda glukokortikoid kullananlarda kullanmayanlara göre kanser riski 5,253 kat daha fazladır sonucuna ulaşılmıştır **(p<0,001; OR=5,253).** Glukokortikoidlerin genel olarak malignite riskini artırmadıkları bilinmektedir (46). Literatürde aksini gösteren çalışmalar bulunsa da malignitenin aktif RA nedeniyle gelişmiş olabileceği sonucuna daha fazla varılmıştır (46). Daha önce yapılan bir vaka kontrol çalışmasında iki yıldan kısa süreli oral glukokortikoid kullanımının lenfoma riski üzerinde etkisi bulunmazken, daha uzun süreli glukokortikoid tedavi rejimlerinin lenfoma riskini azalttığı gösterilmiştir (49).
- Çalışmamızda RF pozitif olanlarda olmayanlara göre kanser riski daha az görülmüştür **(p<0,001; OR=0,166).** RF, başta RA olmak üzere farklı otoimmün hastalıkları karakterize eden otoantikordur, aynı zamanda genel sağlıklı popülasyonda da pozitif bulunabilir. Esas olarak otoimmün hastalıklar bağlamında incelenmiştir, ancak bizim sonucumuza ters çıkan bazı çalışma sonuçları mevcuttur. Daha önce yapılan bir çalışmada, RF pozitifliğinin kansere yatkınlığın yanı sıra onkolojik hastalarda kanserin büyümesini ve ilerlemesini kolaylaştırma arasında bir ilişki olduğu öne sürülmektedir (85).

SS'de malignite gelişme riskiyle ilgili çok değişkenliği lojistik regresyon analizi sonucunda:

- Hiperlipidemi olanlarda olmayanlara göre malignite riski 9,1 kat daha fazla görülmüştür **(p<0,001; OR=9,140).** Çalışmamızı destekleyen 2010 yılında yayınlanmış 65 sağlıklı birey ile 73 pSS hastasının lipid profilini inceleyen bir çalışma sonucunda; pSS hastalarında sıklıkla anormal lipit profili görülmüştür

(86). Kardiyovasküler olayların ve malignitenin önlenmesine yönelik spesifik tedavi stratejisinin başlatılması amacıyla diğer romatolojik hastalıklarda olduğu gibi pSS hastalarında da tanı ve takip sırasında lipid profili değerlendirilmelidir.

- Tükürük bezi biyopsisisi sonucu Chisholm evrelemesine göre Evre1, Evre 2 çıkan bireylerde, SS ile uyumlu olmayan biyopsi sonucu yani Evre 0 olanlara kıyasla malignite gelişme riski daha düşük bulunmuştur **(p=0,003; OR=0,076; p<0,001; OR=0,022).** Klinik olarak anlamlı bulunmayan bu sonuç için risk değerleri de oldukça düşük bulunmuştur. Minör tükürük bezi biyopsisi 2002 AECG SS sınıflandırma kriterlerinden biridir (87). Primer SS hastalarında minör tükürük bezi biyopsisinin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %83,5 ve %82,8 olarak saptanmıştır (88) ancak malignite gelişimiyle korelasyonunu gösteren bir çalışma bilgimize göre mevcut değildir.

RA ve SS' li hastalardan oluşan iki grupta toplamda 18 tip kanser görülmüştür. RA tanılı hastalarda en sık görülen kanser tipi %23,81 oranıyla meme kanseridir. 2007 yılında yayınlanan bir çalışmada 1999 ve 2005 yılları arasında tanı almış 789 hastadan oluşan popülasyonla yapılan bir çalışmada meme kanseri riskinin topluma göre azaldığı, akciğer kanseri ve NHL riskinin topluma göre arttığı görülmüştür (45). Genel popülasyonda da kadınlarda en sık görülen kanser meme kanseri olduğu için (89) bizim çalışmamızdaki veri daha beklenen bir sonuçtur. Öte yandan bizim sonucumuza benzeyen sonuçlar çıkaran çalışmalar da mevcuttur, örneğin Fransa'da 2010-2020 yılları arasındaki hastaları takip ederek yapılan çalışmada da meme kanseri en sık görülen kanser olmuştur (90). Çalışmamızda RA'lı bir hastada GİST görülmüştür. Literatür incelendiğinde RA sonrası gelişen GİST vakasına rastlanmamıştır hatta RA hastalarında gastrointestinal sistem kaynaklı malignite riskinde azalma olduğunu gösteren bir çalışma mevcuttur (91). Kolon kanseri %17,14 oranıyla çalışmamızda 2. sıklıkta görülürken, bazı çalışmalarda NSAİİ kullanımının koruyucu etkisine bağlı kolorektal kanser insidansının azaldığı görülmüştür (92). Kore'de yapılan bir çalışmada RA'da tiroid kanseri riski kadınlarda artmış saptanmıştır (93) ancak bizim hastalarımızda RA'lı grupta hiç tiroid kanseri vakası görülmemiştir. Ortak düşünce RA'da tiroid kanseri riskinin artmadığı, genel popülasyon ile aynı olduğudur (93). Çalışmamızda, RA'da %80,6 oranında solid organ malignitesi görülürken %19,4 hematolojik malignite görülmüştür. RA'lı bireylerde hematolojik malignite gelişme olasılığının normal popülasyondan yüksek olduğu uzun zamandır bilinen bir bilgiyken solid organ tümörlerinin de gelişme riskinin normal popülasyona göre attığını bildiren çalışmalar mevcuttur (94, 95). SS için de RA da olduğu gibi %32,86 oranıyla en sık meme kanseri görülmüştür, literatürde bu durumun tersine meme kanseri riskinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (62). Ancak SS'nin kadın popülasyonda çok sık görülmesinden ötürü meme kanseri riskinin genel popülasyona göre azalmasını beklemiyoruz, aksine kadınlarda

en sık görülen kanser tipi olması beklenen bir durumdur. Over kanseri riski çalışmamızda %1,43 oranında görülmüştür literatürde SS ve over kanseri birlikteliğini açıklayan az sayıda veri vardır fakat yakın zamanda Türkiye'de yayınlanan bir çalışmada SS'de over kanseri görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir (6). PSS'de solid organ kanserlerine yakalanma riskinin artıp artmadığı net değildir. Ayrıca bazı çalışmalarda hematolojik olmayan malignitelerin görülme sıklığında bir artış kanıtlanmamıştır (6). Ancak çalışmamızda SS'de de RA'da olduğu gibi solid organ malignitesi %76,48 oranıyla hematolojik maligniteden fazla izlenmiştir. Güncel çalışmaların çoğu solid organ kanserlerinin arttığını belirtir (96, 97).

Siemes ve arkadaşlarının CRP seviyesinin kanser riskine etkisini araştırdıkları gözlemsel kohort çalışmasında sigaradan bağımsız olarak CRP seviyesi ile akciğer kanseri ilişkili bulunmuştur (98). Biz de çalışmamızda RA hastalarında malignite tanısı anındaki ortalama CRP değerini 28,41±42,88 mg/dl olarak normalden yüksek bulduk. Aynı şekilde SS'de de ortalama CRP değeri 26,49±46,74 mg/dl olarak normalden yüksek gelmiştir. Ancak çalışmamızda kontrol grubunda CRP bakmadığımız için bu değişkeni regresyon analizine dahil edemedik.

Çalışmamız sonucunda malignite gelişen RA hastalarında %5,83 mortalite oranı görülürken; malignite gelişmeyen kontrol RA grubunda %0,86 gibi düşük bir mortalite oranı görülmüştür ancak bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0,053). SS için malignite görülen grupta %4,29 mortalite oranı görülürken; malignite görülmeyen grupta mortaliteye rastlanmamıştır ancak bu oran da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0,247). RA ve SS'nin tek başına hayat kalitesini bozan, mortaliteyi arttıran hastalıklar olduğunu biliyoruz, malignite görülen vakalarda mortalitenin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı artmamasının nedeni hastanemizde takipli hastaların erken tanı ve tedavi almaları olabilir.

6- SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak, literatür bilgileri ışığında, RA ve SS tedavisinde kullanılan ilaçlardan ziyade, kronik enflamasyonun malignite gelişim patogenezinde öncelikle rol aldığı düşünülmektedir. Çalışmamızda glukokortikoid kullanımı dışında otoimmün romatolojik hastalık tedavisinde kullanılan hiçbir ilaç malignite gelişimini arttıran bir risk faktörü olarak saptanmamıştır. RA ve SS hastalarında kanser riskinin azaltılmasında altta yatan hastalığın kontrolü kritik öneme sahip olduğu için DMARD'lar ile etkin tedaviye en kısa sürede başlanmalı ve devam edilmelidir. Tüm tedavilerde olduğu gibi gelişebilecek olası yan etkilere karşı hastalar takip edilmelidir. Meme kanseri gibi toplumda özellikle sık görülen maligniteler de göz önünde bulundurularak, RA ve SS hasta yönetiminde, yaşa ve cinsiyete özel kılavuzlara göre kanser taraması yapılması yeterlidir. Çalışmamız sonucuna göre RA ve SS'de hiperlipidemi, malignite gelişimi ile ilişkili olabilir bu yüzden kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi amacı dışında, olası hiperlipidemi-malignite ilişkisi de göz önünde bulundurularak hastalarda hiperlipidemi taraması planlanmalıdır.

7- KAYNAKLAR

1- Landré-Beauvais AJ. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. Joint Bone Spine. 2001 Mar;68(2):130-43. English, French. doi: 10.1016/s1297-319x(00)00247-5. PMID: 11324929.

2- Venetsanopoulou AI, Alamanos Y, Voulgari PV, Drosos AA. Epidemiology and Risk Factors for Rheumatoid Arthritis Development. Mediterr J Rheumatol. 2023 Dec 30;34(4):404-413. doi: 10.31138/mjr.301223.eaf. PMID: 38282942; PMCID: PMC10815538.

3- Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising?: results from Olmsted County, Minnesota, 1955-2007. Arthritis Rheum. 2010 Jun;62(6):1576-82. doi: 10.1002/art.27425. PMID: 20191579; PMCID: PMC2929692.

4- Huang WK, Chiou MJ, Kuo CF, Lin YC, Yu KH, See LC. No overall increased risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide dynamic cohort study in Taiwan. Rheumatol Int. 2014;34(10):1379–86

5- Kabasakal Y. Sjögren sendromunun tarihçesi. Sargın G, Şentürk T, editörler. Sjögren Sendromu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.1-4.

6- Bengisu ASLAN, Tahir Saygın ÖĞÜT, Funda ERBASAN, Melis DİLBİL, Ece ÇELİK, Mustafa Ender TERZİOĞLU, Veli YAZISIZ "The risk of cancer in patients with primary Sjögren syndrome: a single-center study from Turkey". Turk J Med Sci (2022) 52: 587-595 © TÜBİTAK doi:10.55730/1300-0144.5350

7- "Rubens and the question of antiquity of rheumatoid arthritis". JAMA. 245 (5): 483-486. February 1981. doi:10.1001/jama.245.5.483

8- Frisell T, Holmqvist M, Källberg H, Klareskog L, Alfredsson L, Askling J. Familial risks and heritability of rheumatoid arthritis: role of rheumatoid factor/anti-citrullinated protein antibody status, number and type of affected relatives, sex, and age. Arthritis Rheum. 2013 Nov;65(11):2773-82. doi: 10.1002/art.38097. PMID: 23897126.

9- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1987 Nov;30(11):1205-13. doi: 10.1002/art.1780301102. PMID: 2446635.

10- Raychaudhuri S, Sandor C, Stahl EA, Freudenberg J, Lee HS, Jia X, Alfredsson L, Padyukov L, Klareskog L, Worthington J, Siminovitch KA, Bae SC, Plenge RM, Gregersen PK, de Bakker PI. Five amino acids in three HLA proteins explain most of the association between MHC and seropositive rheumatoid arthritis. Nat Genet. 2012 Jan 29;44(3):291-6. doi: 10.1038/ng.1076. PMID: 22286218; PMCID: PMC3288335.

11- Okada Y, Wu D, Trynka G, et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. Nature 2014 Feb 20;506(7488):376-81. doi: 10.1038/nature12873. Epub 2013 Dec 25. PMID: 24390342; PMCID: PMC3944098.

12- Liao KP, Alfredsson L, Karlson EW. Environmental influences on risk for rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2009 May;21(3):279-83. doi: 10.1097/BOR.0b013e32832a2e16. PMID: 19318947; PMCID: PMC2898190.

13- Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren AK, Nicholas AP, Zendman AJ, Eklund A, Grunewald J, Skold CM, Klareskog L, Catrina AI. Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. Ann Rheum Dis. 2008 Oct;67(10):1488-92. doi: 10.1136/ard.2007.075192. Epub 2008 Apr 15. PMID: 18413445.

14- Giannini S, Giusti A, Minisola S, Napoli N, Passeri G, Rossini M, Sinigaglia L. The Immunologic Profile of Vitamin D and Its Role in Different Immune-Mediated Diseases: An Expert Opinion. Nutrients. 2022 Jan 21;14(3):473. doi: 10.3390/nu14030473. PMID: 35276834; PMCID: PMC8838062.

15- Cheng Z, Meade J, Mankia K, Emery P, Devine DA. Periodontal disease and periodontal bacteria as triggers for rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017 Feb;31(1):19-30. doi: 10.1016/j.berh.2017.08.001. Epub 2017 Sep 1. PMID: 29221594.

16- Jacoby RK, Jayson MI, Cosh JA. Onset, early stages, and prognosis of rheumatoid arthritis: a clinical study of 100 patients with 11-year follow-up. Br Med J. 1973 Apr 14;2(5858):96-100. doi: 10.1136/bmj.2.5858.96. PMID: 4700332; PMCID: PMC1589106.

17- Goldman L.,Schafer A., Goldman-Cecil Medicine, 26. Baskı, Bölüm 248 Sayfa 1712 2023

18- Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. No decrease over time in the incidence of vasculitis or other extraarticular manifestations in rheumatoid arthritis: results from a community-based study. Arthritis and rheumatism. 2004;50(11):3729-31.

19- Turesson C, Schaid DJ, Weyand CM, Jacobsson LT, Goronzy JJ, Petersson IF, Sturfelt G, Nyhäll-Wåhlin BM, Truedsson L, Dechant SA, Matteson EL. The impact of HLA-DRB1 genes on extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2005;7(6):R1386-93. doi: 10.1186/ar1837. Epub 2005 Oct 11. PMID: 16277691; PMCID: PMC1297586

20- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1988 Mar;31(3):315-24. doi: 10.1002/art.1780310302. PMID: 3358796.

21- Jonathan Kay, Katherine S. Upchurch, ACR/EULAR 2010 rheumatoid arthritis classification criteria, *Rheumatology*, Volume 51, Issue suppl_6, December 2012, Pages vi5–vi9, https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes279

22- Salman E, Çetiner S, Boral B, Kibar F, Erken E, Ersözlü ED, Badak SÖ, Bilici Salman R, Sertdemir Y, Çetin Duran A, Yaman A. Importance of 14-3-3eta, anti-CarP, and anti-Sa in the diagnosis of seronegative rheumatoid arthritis. Turk J Med Sci. 2019 Oct 24;49(5):1498-1502. doi: 10.3906/sag-1812-137. PMID: 31651120; PMCID: PMC7018368.

23- Ingegnoli F, Castelli R, Gualtierotti R. Rheumatoid factors: clinical applications. Dis Markers. 2013;35(6):727-34. doi: 10.1155/2013/726598. Epub 2013 Nov 13. PMID: 24324289; PMCID: PMC3845430.

24- Turkcapar N, Demir O, Atli T, Kopuk M, Turgay M, Kinikli G, Duman M. Late onset rheumatoid arthritis: clinical and laboratory comparisons with younger onset patients. Arch Gerontol Geriatr. 2006 Mar-Apr;42(2):225-31. doi: 10.1016/j.archger.2005.07.003. Epub 2005 Sep 26. PMID: 16191448.

25- Inoue K, Shichikawa K, Nishioka J, Hirota S. Older age onset rheumatoid arthritis with or without osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 1987 Dec;46(12):908-11. doi: 10.1136/ard.46.12.908. PMID: 3501276; PMCID: PMC1003421.

26- Tutuncu Z, Kavanaugh A. Rheumatic disease in the elderly: rheumatoid arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2007 Feb;33(1):57-70. doi: 10.1016/j.rdc.2006.12.006. PMID: 17367692.

27- van Venrooij WJ, van Beers JJ, Pruijn GJ. Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future. Nat Rev Rheumatol. 2011 Jun 7;7(7):391-8. doi: 10.1038/nrrheum.2011.76. PMID: 21647203.

28- Palosuo T, Tilvis R, Strandberg T, Aho K. Filaggrin related antibodies among the aged. Ann Rheum Dis. 2003 Mar;62(3):261-3. doi: 10.1136/ard.62.3.261. PMID: 12594116; PMCID: PMC1754464.

29- Olivieri I, Palazzi C, Peruz G, Padula A. Management issues with elderly-onset rheumatoid arthritis: an update. Drugs Aging. 2005;22(10):809-22. doi: 10.2165/00002512-200522100-00002. PMID: 16245956.

30- Marengo MF, Suarez-Almazor ME, Lu H. Neoplastic and paraneoplastic synovitis. Rheum Dis Clin North Am. 2011 Nov;37(4):551-72. doi: 10.1016/j.rdc.2011.09.008. PMID: 22075197.

31- Majithia V, Peel C, Geraci SA. Rheumatoid arthritis in elderly patients. Geriatrics. 2009 Sep;64(9):22-8. PMID: 20722245.

32- Rugienė R, Dadonienė J, Aleknavičius E, Tikuišis R, Distler J, Schett G, Venalis P, Venalis A. Prevalence of paraneoplastic rheumatic syndromes and their antibody profile among patients with solid tumours. Clin Rheumatol. 2011 Mar;30(3):373-80. doi: 10.1007/s10067-010-1676-z. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21225302.

33- Ergin E., Kibar S. Arthritis at Advanced Age: Rheumatoid Arthritis and Differential Diagnosis. Turk J Phys Med Rehab 2013;59:242-9. DOI: 10.4274/tftr.09475

34- Sepriano A, Kerschbaumer A, Bergstra SA, Smolen JS, van der Heijde D, Caporali R, Edwards CJ, Verschueren P, de Souza S, Pope J, Takeuchi T, Hyrich K, Winthrop KL, Aletaha D, Stamm T, Schoones JW, Landewé RBM. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):107-118. doi: 10.1136/ard-2022-223357. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36376026.

35- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, Vaysbrot E, McNaughton C, Osani M, Shmerling RH, Curtis JR, Furst DE, Parks D, Kavanaugh A, O'Dell J, King C, Leong A, Matteson EL, Schousboe JT, Drevlow B, Ginsberg S, Grober J, St Clair EW, Tindall E, Miller AS, McAlindon T. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016 Jan;68(1):1-26. doi: 10.1002/art.39480. Epub 2015 Nov 6. PMID: 26545940.

36- Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, Deane KD, Genovese M, Huston KK, Kerr G, Kremer J, Nakamura MC, Russell LA, Singh JA, Smith BJ, Sparks JA, Venkatachalam S, Weinblatt ME, Al-Gibbawi M, Baker JF, Barbour KE, Barton JL, Cappelli L, Chamseddine F, George M, Johnson SR, Kahale L, Karam BS, Khamis AM, Navarro-Millán I, Mirza R, Schwab P, Singh N, Turgunbaev M, Turner AS, Yaacoub S, Akl EA. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2021 Jul;73(7):1108-1123. doi: 10.1002/art.41752. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34101376.

37- Smolen JS, Landewé RBM, et al.: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023 Jan;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356. Epub 2022 Nov 10. Erratum in: Ann Rheum Dis. 2023 Mar;82(3):e76. PMID: 36357155.

38- Dağ A. (2022). Romatolojide kullanılan biyolojik tedaviler ve hemşirelik bakımı, SBÜ Hemşirelik Dergisi, 4(1), 45-52. doi: 10.48071/sbuhemsirelik.1081310

39- Wolfe F, Mitchell DM, Sibley JT, Fries JF, Bloch DA, Williams CA, Spitz PW, Haga M, Kleinheksel SM, Cathey MA. The mortality of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1994 Apr;37(4):481-94. doi: 10.1002/art.1780370408. PMID: 8147925.

40- Myasoedova E, Davis JM 3rd, Crowson CS, Gabriel SE. Epidemiology of rheumatoid arthritis: rheumatoid arthritis and mortality. Curr Rheumatol Rep. 2010 Oct;12(5):379-85. doi: 10.1007/s11926-010-0117-y. PMID: 20645137.

41- Young A, Koduri G, Batley M, Kulinskaya E, Gough A, Norton S, Dixey J; Early Rheumatoid Arthritis Study (ERAS) group. Mortality in rheumatoid arthritis. Increased in the early course of disease, in ischaemic heart disease and in pulmonary fibrosis. Rheumatology (Oxford). 2007 Feb;46(2):350-7. doi: 10.1093/rheumatology/kel253. Epub 2006 Aug 14. PMID: 16908509.

42- De Cock D, Hyrich K. Malignancy and rheumatoid arthritis: Epidemiology, risk factors and management. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2018 Dec;32(6):869-886. doi: 10.1016/j.berh.2019.03.011. Epub 2019 Apr 15. PMID: 31427060.

43- Raheel S, Crowson CS, Wright K, Matteson EL. Risk of Malignant Neoplasm in Patients with Incident Rheumatoid Arthritis 1980-2007 in relation to a Comparator Cohort: A Population-Based Study. Int J Rheumatol. 2016;2016:4609486. doi: 10.1155/2016/4609486. Epub 2016 Aug 17. PMID: 27630714; PMCID: PMC5005573.

44- Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study in Taiwan. Arthritis Rheum. 2011;63(2):352–8.

45- Abasolo L, Judez E, Descalzo MA, Gonzalez-Alvaro I, Jover JA, Carmona L. Cancer in rheumatoid arthritis: occurrence, mortality, and associated factors in a South European population. Semin Arthritis Rheum. 2008;37(6):388–97.

46- Katelynn M. Wilton . Eric L. Matteson "Malignancy Incidence, Management, and Prevention in Patients with Rheumatoid Arthritis" Rheumatol Ther (2017) 4:333–347 doi: 10.1007/s40744-017-0064-4

47- Nayak P, Luo R, Elting L, Zhao H, Suarez-Almazor ME. Impact of rheumatoid arthritis on the mortality of elderly patients who develop cancer: a population-based study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017;69(1):75–83.

48- Bernatsky S, Clarke AE, Suissa S. Hematologic malignant neoplasms after drug exposure in rheumatoid arthritis. Arch Intern Med. 2008 Feb 25;168(4):378-81. doi: 10.1001/archinternmed.2007.107. PMID: 18299492.

49- Hellgren K, Iliadou A, Rosenquist R, Feltelius N, Backlin C, Enblad G, Askling J, Baecklund E. Rheumatoid arthritis, treatment with corticosteroids and risk of malignant lymphomas: results from a case-control study. Ann Rheum Dis. 2010 Apr;69(4):654-9. doi: 10.1136/ard.2008.096925. Epub 2009 May 12. PMID: 19439429.

50- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008 Jun 15;59(6):762-84. doi: 10.1002/art.23721. PMID: 18512708.

51- Strangfeld A, Hyrich K, Askling J, Arkema E, Davies R, Listing J, Neovius M, Simard J, Symmons D, Watson K, Zink A. Detection and evaluation of a drug safety signal concerning pancreatic cancer: lessons from a joint approach of three European biologics registers. Rheumatology (Oxford). 2011 Jan;50(1):146-51. doi: 10.1093/rheumatology/keq301. Epub 2010 Sep 22. PMID: 20861148.

52- Radis CD, Kahl LE, Baker GL, Wasko MC, Cash JM, Gallatin A, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. Arthritis Rheum. 1995;38(8):1120–7.

53- Mercer LK, Lunt M, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, et al. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1087–93

54- Reyes Jaraba, Carlos Andrés et al.: Sjögren's syndrome: Epidemiology and clinical manifestations. Revista Colombiana de Reumatología (English Edition) 2022 December;29(4): 310-24. doi.org/10.1016/j.rcreue.2020.12.006

55- Nair JJ, Singh TP. Sjogren's syndrome: Review of the aetiology, Pathophysiology & Potential therapeutic interventions. J Clin Exp Dent. 2017 Apr 1;9(4):e584-e589. doi: 10.4317/jced.53605. PMID: 28469828; PMCID: PMC5410683.

56- Gonzales JA, Shiboski SC, Bunya VY, Akpek EK, Rose-Nussbaumer J, Seitzman GD, Criswell LA, Shiboski CH, Lietman TM. Ocular Clinical Signs and Diagnostic Tests Most Compatible With Keratoconjunctivitis Sicca: A Latent Class Approach. Cornea. 2020 Aug;39(8):1013-1016. doi: 10.1097/ICO.0000000000002311. PMID: 32251167; PMCID: PMC7410365.

57- Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, Daniels TE, Fox PC, Fox RI, Kassan SS, Pillemer SR, Talal N, Weisman MH; European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002 Jun;61(6):554-8. doi: 10.1136/ard.61.6.554. PMID: 12006334; PMCID: PMC1754137.

58- Acar EA, Soysal Gündüz Ö. Sjögren sendromu tanısında Schirmer testi, oküler yüzey boyanma skorları, tükürük akış hızı, kapilleroskopi. Sargın G, Şentürk T, editörler. Sjögren Sendromu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2022. p.71-6.

59- Uğur S. Sjögren sendromu ön tanısı ile minör tükürük bezi biyopsisi yapılan hastalarda biyopsi sonuçlarıyla serolojik testlerin karşılaştırılması. Akd Tıp D 2021; 7(2):239-243

60- Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Stone JH, Sisó A, Bosch X. Treatment of primary Sjögren syndrome: a systematic review. JAMA. 2010 Jul 28;304(4):452-60. doi: 10.1001/jama.2010.1014. PMID: 20664046.

61- Wang SQ, Zhang LW, Wei P, Hua H. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjogren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. BMC Musculoskelet Disord. 2017 May 12;18(1):186. doi: 10.1186/s12891-017-1543-z. PMID: 28499370; PMCID: PMC5427554.

62- Voulgarelis M., Tzioufas A. G. (2010). "Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome". Nature Reviews. Rheumatology. 6 (9): 529–537. doi:10.1038/nrrheum.2010.118

63- Singh AG, Singh S, Matteson EL (27 September 2015). "Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies". Rheumatology. 55 (3): 450–460. doi:10.1093/rheumatology/kev354

64- Huang H, Xie W, Geng Y, Fan Y, Zhang Z (1 September 2021). "Mortality in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis". Rheumatology. 60 (9): 4029–4038. doi:10.1093/rheumatology/keab364

65- ishishinya MB, Pereda CA, Muñoz-Fernández S, PegoReigosa JM, Rúa-Figueroa I et al. Identification of lymphoma predictors in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic literature review and meta-analysis. Rheumatology International 2015 Jan; 35(1): 17-26. doi: 10.1007/s00296-014- 3051-x. Epub 2014 Jun 5

66- Voulgarelis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Mortality in Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2008 Sep-Oct;26(5 Suppl 51):S66-71. PMID: 19026146.

67- Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, Lafeber FPJG, Bijlsma JWJ et al. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. Annals of the Rheumatic Diseases 2014; 73(8): 1537-1540. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204634

68- Jeon CH. Rheumatoid Arthritis and Malignancy: What Should We Do With DMARDs? J Rheum Dis. 2022 Oct 1;29(4):191-192. doi: 10.4078/jrd.22.0034. Epub 2022 Sep 13. PMID: 37476429; PMCID: PMC10351408

69-Kobak S, Bes C. An autumn tale: geriatric rheumatoid arthritis. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2018 Jan;10(1):3-11. doi: 10.1177/1759720X17740075. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29290762; PMCID: PMC5724645.

70-Anderson LA, Gadalla S, Morton LM, Landgren O, Pfeiffer R, Warren JL, Berndt SI, Ricker W, Parsons R, Engels EA. Population-based study of autoimmune conditions and the risk of specific lymphoid malignancies. Int J Cancer. 2009 Jul 15;125(2):398-405. doi: 10.1002/ijc.24287. PMID: 19365835; PMCID: PMC2692814.

71- Limares FD, Soler Rde C, Bussoloti Filho I. Manifestações de linfoma na síndrome de Sjögren: existe relação? [Lymphoma's manifestations in Sjögren's syndrome: is there a relation?]. Braz J Otorhinolaryngol. 2005 May-Jun;71(3):342-5. doi: 10.1016/s1808-8694(15)31333-1. Epub 2005 Dec 14. PMID: 16446939; PMCID: PMC9450518.

72- Özdemir Işık Ö, Yazıcı A, Çefle A. The Relatıonshıp Between Malıgnancy And Prımary Sjogren's Syndrome; Sıngle Center Results. Acta Med Nicomedia. June 2022;5(2):49-55. doi:10.53446/actamednicomedia.1099663

73- Maranini B, Bortoluzzi A, Silvagni E, Govoni M. Focus on Sex and Gender: What We Need to Know in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Personalized Medicine*. 2022; 12(3):499. https://doi.org/10.3390/jpm12030499

74- Díaz-López C, Geli C, Corominas H, Malat N, Diaz-Torner C, Llobet JM, De La Serna AR, Laiz A, Moreno M, Vázquez G. Are there clinical or serological differences between male and female patients with primary Sjögren's syndrome? J Rheumatol. 2004 Jul;31(7):1352-5. PMID: 15229956.

75- Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking. Cancer. Med Clin North Am. 1992 Mar;76(2):305-31. doi: 10.1016/s0025-7125(16)30355-8. PMID: 1548964.

76- Gr P, Dihingia P, Jha AK, Gadgade A, Agarwal D. Rheumatoid Arthritis Co-relation with Anti-CCP Antibodies with special reference to its Prevalence in Asymptomatic First-Degree Relatives. Mediterr J Rheumatol. 2022 Mar 31;33(1):42-47. doi: 10.31138/mjr.33.1.42. PMID: 35611105; PMCID: PMC9092096.

77- Kumar S, Sethi S, Irani F, Bode BY. Anticyclic citrullinated peptide antibody-positive paraneoplastic polyarthritis in a patient with metastatic pancreatic cancer. Am J Med Sci. 2009 Dec;338(6):511-2. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181b0babe. PMID: 19884819.

78- Larson E, Etwaru D, Siva C, Lawlor K. Report of anti-CCP antibody positive paraneoplastic polyarthritis and review of the literature. Rheumatol Int. 2011 Dec;31(12):1635-8. doi: 10.1007/s00296-009-1294-8. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20012960.

79- Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjogren syndrome: An easy tool for clinical use. Medicine (Baltimore). 2016 Jun;95(25):e3766. doi: 10.1097/MD.0000000000003766. PMID: 27336863; PMCID: PMC4998301.

80- Turesson C, McClelland RL, Christianson TJ, Matteson EL. Multiple extra-articular manifestations are associated with poor survival in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2006 Nov;65(11):1533-4. doi: 10.1136/ard.2006.052803. PMID: 17038457; PMCID: PMC1798335.

81- Bielecka-Dąbrowa A, Hannam S, Rysz J, Banach M. Malignancy-associated dyslipidemia. Open Cardiovasc Med J. 2011;5:35-40. doi: 10.2174/1874192401105010035. Epub 2011 Feb 24. PMID: 21660223; PMCID: PMC3109950.

82- O'Sullivan DE, Sutherland RL, Town S, Chow K, Fan J, Forbes N, Heitman SJ, Hilsden RJ, Brenner DR. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Jun;20(6):1229-1240.e5. doi: 10.1016/j.cgh.2021.01.037. Epub 2021 Jan 29. PMID: 33524598

83- Zhang D, Xi Y, Feng Y. Ovarian cancer risk in relation to blood lipid levels and hyperlipidemia: a systematic review and meta-analysis of observational epidemiologic studies. Eur J Cancer Prev. 2021 Mar 1;30(2):161-170. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000597. PMID: 32483012.

84- Chowdhury FA, Islam MF, Prova MT, Khatun M, Sharmin I, Islam KM, Hassan MK, Khan MAS, Rahman MM. Association of hyperlipidemia with breast cancer in Bangladeshi women. Lipids Health Dis. 2021 May 22;20(1):52. doi: 10.1186/s12944-021-01480-2. PMID: 34022902; PMCID: PMC8141137.

85- Ugolini A, Nuti M. Rheumatoid Factor: A Novel Determiner in Cancer History. Cancers (Basel). 2021 Feb 3;13(4):591. doi: 10.3390/cancers13040591. PMID: 33546243; PMCID: PMC7913362.

86- Cruz W, Fialho S, Morato E, Castro G, Zimmermann A, Ribeiro G, Neves F, Pereira I. Is there a link between inflammation and abnormal lipoprotein profile in Sjögren's syndrome? Joint Bone Spine. 2010 May;77(3):229-31. doi: 10.1016/j.jbspin.2010.02.011. Epub 2010 Apr 7. PMID: 20378384.

87- Le Goff M, Cornec D, Jousse-Joulin S, Guellec D, Costa S, Marhadour T, Le Berre R, Genestet S, Cochener B, Boisrame-Gastrin S, Renaudineau Y, Pers JO, Saraux A, Devauchelle-Pensec V. Comparison of 2002 AECG and 2016 ACR/EULAR classification criteria and added value of salivary gland ultrasonography in a patient cohort with suspected primary Sjögren's syndrome. Arthritis Res Ther. 2017 Dec 6;19(1):269. doi: 10.1186/s13075-017-1475-x. PMID: 29208023; PMCID: PMC5717850.

88- Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, et al. Preliminary criteria for the classification of Sjögren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. Arthritis Rheum 1993;36:340-7.

89- Roheel A, Khan A, Anwar F, Akbar Z, Akhtar MF, Imran Khan M, Sohail MF, Ahmad R. Global epidemiology of breast cancer based on risk factors: a systematic review. Front Oncol. 2023 Oct 10;13:1240098. doi: 10.3389/fonc.2023.1240098. PMID: 37886170; PMCID: PMC10598331.

90- Beydon M, Pinto S, De Rycke Y, Fautrel B, Mariette X, Seror R, Tubach F. Risk of cancer for patients with rheumatoid arthritis versus general population: a national claims database cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2023 Oct 30;35:100768. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100768. PMID: 37954220; PMCID: PMC10637983.

91- Chakravarty EF, Genovese MC. Associations between rheumatoid arthritis and malignancy. Rheum Dis Clin North Am. 2004 May;30(2):271-84, vi. doi: 10.1016/j.rdc.2004.01.007. PMID: 15172040.

92- Craig E, Cappelli LC. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Rheumatoid Arthritis. Rheum Dis Clin North Am. 2018 Feb;44(1):89-111. doi: 10.1016/j.rdc.2017.09.005. PMID: 29149929; PMCID: PMC5726432.

93- Lee H. The Risk of Malignancy in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis. Yonsei Med J. 2019 Feb;60(2):223-229. doi: 10.3349/ymj.2019.60.2.223. PMID: 30666845; PMCID: PMC6342720.

94- Kalliolias GD, Basdra EK, Papavassiliou AG. Solid Cancers and Rheumatoid Arthritis. Cancers (Basel). 2023 Nov 16;15(22):5441. doi: 10.3390/cancers15225441. PMID: 38001700; PMCID: PMC10670320.

95- Mercer LK, Lunt M, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL; BSRBR Control Centre Consortium. Risk of solid cancer in patients exposed to anti-tumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. Ann Rheum Dis. 2015 Jun;74(6):1087-93. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204851. Epub 2014 Mar 31. PMID: 24685910; PMCID: PMC4431340.

96- Brom M, Moyano S, Gandino IJ, Scolnik M, Soriano ER. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjögren syndrome in Argentina. *Rheumatolology International.* 2019 Oct;39(10):1697–1702. doi: 10.1007/s00296-019-04433-2. Epub 2019 Aug 30.

97- Zhong H, Liu S, Wang Y, Xu D, Li M, Zhao Y, Zeng X. Primary Sjögren's syndrome is associated with increased risk of malignancies besides lymphoma: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev. 2022 May;21(5):103084. doi: 10.1016/j.autrev.2022.103084. Epub 2022 Mar 24. PMID: 35341972.

98- Siemes C, Visser LE, Coebergh JW, Splinter TA, Witteman JC, Uitterlinden AG, Hofman A, Pols HA, Stricker BH. C-reactive protein levels, variation in the C-reactive protein gene, and cancer risk: the Rotterdam Study. J Clin Oncol. 2006 Nov 20;24(33):5216-22. doi: 10.1200/JCO.2006.07.1381. PMID: 17114654.