

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

PRİMER SJÖGREN SENDROMLU HASTALARIN
BAZAL KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ
PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ: RETROSPEKTİF
KOHORT ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. HANDE ORHAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ZAFER GÜNENDİ

ANKARA
ŞUBAT 2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
FİZİKSEL TIP VE REHABİLİTASYON ANABİLİM DALI

PRİMER SJÖGREN SENDROMLU HASTALARIN
BAZAL KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ
PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ: RETROSPEKTİF
KOHORT ÇALIŞMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. HANDE ORHAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. ZAFER GÜNENDİ

ANKARA
ŞUBAT 2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübesinden faydalandığım ve bana her zaman destek olan tez danışmanım, Sayın Prof. Dr. Zafer GÜNENDİ'ye,

Uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan, gerek bilgi ve tecrübeleriyle, gerekse iyi hekim özellikleriyle, bize örnek olan Anabilim Dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Feride GÖĞÜŞ'e; Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri, Sn. Prof. Dr. Nesrin Demirsoy'a, Sn. Prof. Dr. Jale MERAY'a, Sn. Prof. Dr. Belgin Karaoğlu'na, Sn. Prof. Dr. Gülçin KAYMAK KARATAŞ'a, Sn. Prof. Dr. Murat ZİNNUROĞLU'na, Sn. Prof. Dr. Gökhan Tuna ÖZTÜRK'e, Sn. Dr. Ayça Utkan KARASU'ya, Sn. Dr. Levent KARATAŞ'a,

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı çalışanlarına,

Çalışmamın başından beri her aşamada bana güvenen ve desteklerini esirgemeyen çok sevgili arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Büşra ATABİLEN, Uzm. Dr. Burcu YAY, Uzm. Dr. Esra ALAKUŞ, Uzm. Dr. Hatice TURAN, Dr. Açelya OĞUZ EKİCİ ve Dr. Kader KESKİN'e,

Uzun eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan, doğruluktan ayrılmamamı öğreten, hayattaki en büyük şansım, canım annem Fatma ORHAN, canım babam Nurettin ORHAN ve canım kardeşim Bahadır ORHAN'a ve tüm geniş aileme

En içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Etyopatogenez.....	4
2.3. Klinik.....	6
2.3.1. Glandüler tutulum.....	6
2.3.1.1. Oküler belirtiler.....	6
2.3.1.2. Oral Belirtiler.....	7
2.3.2. Ekstraglandüler Tutulum.....	7
2.3.2.1. Konstitusyonel Semptomlar.....	7
2.3.2.2. Kutanöz Tutulum.....	7
2.3.2.3. Muskuloskeletal Tutulum.....	8

2.3.2.4. Pulmoner Tutulum.....	8
2.3.2.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu.....	11
2.3.2.6. Renal Tutulum.....	12
2.3.2.7. Nörolojik Tutulum.....	13
2.3.2.8. Endokrin Sistem Tutulumu.....	17
2.3.2.9. Lenfoma ve Hematolojik Bozukluklar.....	17
2.4. Tanı.....	18
2.4.1. Primer Sjögren sendromu için 2016 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri.....	18
2.5. Hastalık Aktivite Değerlendirmesi.....	19
2.5.1. Avrupa Romatizma ile Mücadele Derneği Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (ESSDAI).....	19
2.5.2. Klinik ESSDAI (ClinESSDAI).....	20
2.6. Tedavi.....	20
2.7. Prognostik Belirteçler.....	22
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	25
3.1. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
5. TARTIŞMA.....	53

6. SONUÇLAR.....	69
7. KAYNAKLAR.....	71
8. ÖZET.....	81
9. SUMMARY.....	83
10. EKLER.....	85
11. ÖZGEÇMİŞ.....	86

KISALTMALAR

ACR	: Amerikan Romatoloji Koleji
AECG	: Amerika-Avrupa Konsensus Grubu
AIDS	: Kazanılmış immün yetmezlik sendromu
ALT	: Alanin aminotransferaz
ALP	: Alkalın fosfataz
ANA	: Anti nükleer antikor
AST	: Aspartat aminotransferaz
BAFF	: B lenfosit aktivasyon faktörü
BUN	: Kan üre azotu
ClinESSDAI	: Klinik ESSDAI
CRP	: C reaktif protein
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
DLCO	: Karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü
ENA	: Ekstrakte edilebilir nükleer antijen
EMG	: Elektromiyografi
EULAR	: Avrupa Romatizma ile Mücadele Derneği
ESH	: Eritrosit sedimentasyon hızı
ESSDAI	: Avrupa Romatizma ile Mücadele Derneği Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi
FEV1	: Zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacmi
FVC	: Fonksiyonel vital kapasitede
FMF	: Ailevi Akdeniz Ateşi
GVHD	: Graft versus host hastalığı
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
GGT	: Gama glutamil transpeptidaz
Hb	: Hemoglobin
HCV	: Hepatit C virüsü
HCQ	: Hidroksiklorokin

HLA	: İnsan lökosit antijeni
IVIG	: İntravenöz immunglobulin
İAH	: İnterstisyel akciğer hastalığı
LİP	: Lenfositik interstisyel pnömoni
MALT	: Mukoza ilişkili lenfoid doku
MAPK	: Mitojenle aktiveleşen protein kinazlar
MCV	: Ortalama eritrosit hacmi
MHC-II	: Majör histokompatibilite kompleksi-II
MR	: Manyetik rezonans
MS	: Multipl skleroz
NK	: Doğal öldürücü
NMOSD	: Nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar
NSİP	: Nonspesifik interstisyel pnömoni
PLT	: Platelet (trombosit)
pSS	: Primer Sjögren Sendromu
PSS	: Periferik sinir sistemi
RBC	: Kırmızı kan hücresi
RTX	: Rituksimab
RTA	: Renal tübüler asidoz
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
SFT	: Solunum fonksiyon testi
SS	: Sjögren sendromu
SSS	: Santral sinir sistemi
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa
TİN	: Tübülointerstisyel nefrit
UİP	: Usual interstisyel pnömoni
YÇBT	: Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi
WMH	: Beyaz cevher hiperintensitesi
WBC	: Lökosit

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların bazal demografik özellikleri (n=190).....	31
Tablo 2. Hastaların bazal klinik özellikleri.....	32
Tablo 3. Hastaların bazal laboratuvar değerleri.....	35
Tablo 4. Tükürük bezi biyopsi sonuçları (n=151).....	36
Tablo 5. Hastaların kullandığı ilaçlar.....	37
Tablo 6. Hastaların takipte gelişen klinik özellikleri.....	39
Tablo 7.a. Takipte nörolojik tutulum gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların bazal demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	41
Tablo 7.b. Takipte nörolojik tutulum gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların bazal demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi.....	42
Tablo 8. Nörolojik tutulum ile ilişkili durumların tek değişkenli lojistik regresyon analizi.....	45
Tablo 9. Nörolojik tutulum ile ilişkili durumların çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	45
Tablo 10.a. Takipte akciğer tutulumu gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların bazal demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	46

Tablo 10.b. Takipte akciğer tutulumu gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların bazal demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.....	48
Tablo 11. Primer Sjögren sendromu ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili durumların tek değişkenli lojistik regresyon analizi.....	51
Tablo 12. Primer Sjögren sendromu ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ile ilişkili durumların çok değişkenli lojistik regresyon analizi.....	52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çalışma akış şeması.....	26
-----------------------------------	----



1. GİRİŞ

Sjögren sendromu (SS) ekzokrin bezlerde lenfosit infiltrasyonu ile karakterize, heterojen klinikte, sistemik otoimmün bir hastalıktır. Özellikle tükürük ve lakrimal bezlerin etkilenmesi ile mukozal yüzeylerde oluşan kuruluk neticesinde sıkka semptomları ortaya çıkmaktadır (1,2). Hastalık ekzokrin bez tutulumuyla sınırlı değildir. Akciğer, böbrek, deri tutulumu, sinir, kas ve iskelet sistemi ile gastrointestinal, hematopoetik sistem gibi birçok alanda ekstraplandüler tutulumlar oluşturabilir (3,4).

Hastalık tek başına olduğunda primer Sjögren sendromu (pSS) olarak adlandırılırken, başka bir otoimmün romatizmal hastalıkla birlikte olması halinde sekonder Sjögren sendromu olarak adlandırılmaktadır (5).

Literatürde 2015 yılında yayınlanan bir meta analizde pSS hastalarının tanı anında özellikle 6. dekatta olan orta yaşlı kadınları etkilediği belirtilmiş ve yine aynı çalışmada pSS'nin insidansı 100.000 hasta-yılında 6,92, prevalansı ise 60,8/100.000 olarak hesaplanmıştır (1). Ülkemizde ise 2009 yılında yapılan bir araştırmada, İzmir'de Amerika-Avrupa Konsensus Grubu (AECG) kriterlerine göre pSS'nin tahmini prevalansı %0,16 olarak bulunmuş ve pSS kriterlerini karşılayan hastaların hepsinin 48 yaş ve üzerinde, çoğunluğunun ise 6. dekatta olduğu belirtilmiştir (6).

Primer Sjögren sendromu için günümüze kadar birtakım sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur. Sonuncusu 2016 yılında Amerikan Romatoloji Koleji (ACR) ve Avrupa Romatizma ile Mücadele Derneği (EULAR) tarafından

oluşturulan sınıflandırma kriteridir. Buna göre ağız, göz kuruluğu veya EULAR SS hastalık aktivite indeksi (ESSDAI) anketinde en az bir alanda pozitif tutulum olan hastalar değerlendirmeye alınmaktadır. Hastanın sıkka semptomlarının nicel değerlendirilmesi, anti Ro/SS-A antikorunun varlığı ve tükürük bezi biyopsisi sonucuna göre puan verilir, toplam puanının 4 ve üzeri olması halinde Sjögren Sendromu varlığı kabul edilmiş olur. Hastalık aktivitesi ESSDAI ile değerlendirilebilir. Bu aktivite indeksinden biyolojik alanın çıkarılması ile immünolojik testlerin yapılmasına gerek kalmadan hastalık aktivitesini değerlendirmeyi amaçlayan clinESSDAI ise klinik araştırmalarda kullanılabilecek bir başka yöntemdir.

Sjögren Sendromu'nun kliniği ve buna bağlı olarak prognozu heterojendir. Bu sebeple hastalık seyrini öngörebilmek önem arz etmektedir. Çeşitli çalışmalarda Sjögren sendromunda immünolojik ve hematolojik parametrelere bakılarak hastalık tutulumu hakkında fikirler sunulmuştur ancak hastalık tutulumunu öngörebilecek çalışma sayısı çok azdır.

Çalışmamızda primer Sjögren Sendromu hastalarının romatoloji kliniğine ilk başvurularındaki özellikleri ile takip edildikleri süre boyunca gelişen hastalık tutulumları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi ve böylelikle hastalık tutulumunu öngörebilecek belirteçlerin tanımlanması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Primer Sjögren sendromu en sık görülen romatolojik hastalıklardan biridir (7). Yetişkin nüfusun %0,1-%0,6'sını etkilediği bildirilmekle birlikte (8) Avrupa popülasyonunu kapsayan (Yunanistan, Fransa, Norveç) ve AECG sınıflandırma kriterlerinin kullanıldığı çalışmaların verileriyle pSS prevalansı 38,95/100.000 olarak hesaplanmıştır (9). Sjögren sendromu kadınlarda erkeklere kıyasla 8-9 kat fazla görülür ve ortalama tanı yaşının 50-60 yaş olduğu bildirilmektedir (1,8,10). 2009 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada, İzmir'de AECG kriterleri kullanılarak pSS'nin yaş ve cinsiyete göre düzeltilmiş prevalansı %0,16 olarak bulunmuştur. Bu araştırmaya göre pSS kriterlerini karşılayan hastaların hepsinin ≥ 48 yaşında ve çoğunluğunun 6. dekatta olduğu belirtilmiştir (6).

Afroamerikanların Avrupa, Asya ve Hispanik hasta grubuna kıyasla daha yüksek hastalık aktivitesine sahip olduğu belirlenmiştir. Güney bölgelerdeki hastalar, kuzeydeki hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek sistemik aktivite göstermektedir (7).

Primer Sjögren sendromlu hastalarda genel nüfusa kıyasla daha yüksek ölüm oranı görülmektedir. Çalışmaların çoğunda önde gelen ölüm nedeni lenfomadır (11).

2.2. Etyopatogenez

Otoimmün sürecin hem hedefi hem de başlatıcısının epitel hücreleri olması sebebiyle Sjögren sendromu sıklıkla "otoimmün epitelit" olarak tanımlanır. Bu hücrelerin ürettiği proinflamatuvar sitokinler, tükürük bezinin fonksiyonunun bozulmasına yol açar (7).

Etiyoloji tam olarak aydınlatılamamıştır ancak immün disregülasyon, hormonlar, genetik ve çevresel faktörlerin etkisiyle oluşan immün aktivasyon sonucu SS'nin oluştuğu düşünülmektedir. Viral enfeksiyonların da SS'yi indüklediği düşünülmektedir. Yeni koronavirüs hastalığı (COVID-19) pandemisi sürecinde önceki yıllara kıyasla SS insidansında artışın rapor edilmesiyle bu düşüncenin doğruluğu desteklenmektedir (7).

Primer Sjögren sendromunun histopatolojik özelliği periduktal lenfositik infiltrasyondur. Duktal yapılarda periepitelyal ve intraepitelyal infiltrasyona neden olan inflamatuvar hücreler gözlenir. Tükürük bezi epitel hücreleri, lenfoid hücre yerleşimine, antijen sunumuna ve epitelyal-immün hücre etkileşiminin artışına aracılık eden çeşitli molekülleri yüksek seviyelerde bulundurmaktadır (12).

Patogeneizde birçok farklı sitokin, yolak ve hücre rol almaktadır (13). Hastalık tip 1 ve tip 2 interferonların B lenfositlerin çoğalmasını uyarması ile başlamaktadır (7). Hastaların tükürük bezi incelemelerinde antijen sununan hücrelerden olan dendritik hücreler izlenmiştir. Bu hücreler tarafından üretilen interferonlar doğal öldürücü (NK), CD8+T hücreleri ve makrofajları aktive eder. İnterferonlar JAK-STAT yolağı üzerinden immün sistem hücrelerini aktive

edebilmektedir, tip 3 interferon ile Th1 ve CD8+T hücrelerinde polarizasyonun artmasını, Th2 ve Treg hücrelerinde ise azalmasını düzenlemektedir (13).

Birçok otoimmün hastalıkta Th17/Treg oranı Treg hücreleri aleyhine bozulmaktadır. Bu da bağışıklık hücrelerinin aktivasyonuna ve otoimmün yanıtın oluşmasına neden olur. Anormal IL-17 ekspresyonunun, SS'li hastaların tükürük bezlerinde hücre hasarına katkıda bulunduğu bulunmuştur.

Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), NF- κ B yolunu ve mitojenle aktifleşen protein kinazları (MAPK) aktive ederek inflamasyona aracılık edebilir. Çeşitli otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynayan B lenfosit aktivasyon faktörü (BAFF), B hücresinin hayatta kalmasında önemli rol oynayan bir TNF ailesi üyesidir. B lenfosit aktivasyon faktörünün aşırı ekspresyonu, majör histokompatibilite kompleksi-II (MHC-II) ekspresyonunu ve lenfositik infiltrasyonu artırır ayrıca SS'una sahip murin modellerinde germinal merkez benzeri yapıların sayısını artırır. Artan germinal merkez benzeri yapılar, SS'lularda artan romatoid faktör, anti Ro/SS-A, anti La/SS-B ve IgG üretimi ile ilişkilidir .

T hücre farklılaşmasında ve immün regülasyonda Wnt sinyal yolu rol oynamaktadır. Otoimmün hastalıklarda Wnt sinyal inhibitörlerinde bozulma olmaktadır. Wnt/ β -katenin sinyal yolu ile ilişkili genin SS riskini arttırdığı gösterilmiştir.

Yeni bir yolak olan IL-33-ST2 yolağı, tükürük epitel hücrelerinde CD86 ve CCL2'nin transkripsiyonel aktivasyonunu ve NF- κ B yolunun aktivasyonunu

teşvik ederek SS patogenezinine katılır. IL-33 ekspresyonundaki lokal artışlarla bağışıklık tepkisi indüklenebilir ve organ tutulumları oluşabilir.

Etiyolojik araştırmalarla SS'nin patogenezinde insan lökosit antijeni (HLA) bölgelerine ek olarak HLA olmayan bölgelerin de ilişkisi tanımlanmıştır (13).

2.3. Klinik

2.3.1. Glandüler tutulum

SS hastalarında en sık karşılaşılan şikayetler göz ve/veya ağız kuruluğudur. Neredeyse tüm hastalar (%98) en az birini, %89'u ise her iki semptomu göstermektedir (14).

Diüretikler, beta blokerler, trisiklik antidepresanlar ve antihistaminikler gibi bazı ilaçlar tükürük ve lakrimal bezin üretimini azaltarak SS hastalarında keratokonjonktivit sikka ve oral semptomları şiddetlendirebilir (14).

2.3.1.1. Oküler belirtiler

Lakrimal bez disfonksiyonu 'keratokonjonktivitis sicca' olarak da bilinen kuru göz sendromuna neden olur. Hastalarda ışığa duyarlılık, kızarıklık, kaşıntı veya yabancı cisim hissi oluşabilir (14).

2.3.1.2. Oral Belirtiler

Tükürük üretiminin azalması ile oluşan ağız kuruluğu ‘stomatit sicca’ olarak bilinir (15). Bu hastalarda tükürük üretiminin azalmasına bağlı olarak disfaji, disguzi (tat duyusunun değişmesi), ağrı ve yanma hissi oluşabilmektedir. Büyük tükürük bezlerinin kronik veya tekrarlayan büyümesi sık görülmektedir ve hastaların yaklaşık üçte birinde ortaya çıkmaktadır. Glandüler şişlik genellikle bilateral olmakla birlikte, unilateral de başlayabilmektedir (2,5,14).

2.3.2. Ekstraglandüler Tutulum

2.3.2.1. Konstitusyonel Semptomlar

Hastalarda ateş, kilo kaybı ve yorgunluk görülebilir (2). Yorgunluk, hastaların yaklaşık %70-80’inde görülür ve genellikle yaşam kalitesi üzerine olumsuz bir etkiye sahiptir (14). Uyku bozuklukları yorgunluğun yaygın bir nedenidir. Miyalji ve halsizlik belirtileri de sıklıkla ortaya çıkmaktadır (5).

2.3.2.2. Kutanöz Tutulum

Sjögren sendromunun en yaygın kutanöz belirtisi kserozistir (14). Hastalar sıklıkla kaşıntı ve yanma hissi yaşadıklarını belirtmektedir (16). Göz kapağı dermatiti, angüler keilit, kutanöz vaskülit, raynaud fenomeni, annüler eritem, subakut kutanöz lupus eritemozus, ürtikeryal vaskülit, deri nodülleri, vitiligo, kutanöz ülserler, anetoderma, alopesi, liken planus, livedo retikularis, kutanöz lenfoma ve ekzama (dermatit) gibi birçok cilt belirtileri görülebilir (2,5,14,16–18). Kutanöz vaskülitik lezyonlar çoğunlukla palpabl purpura olarak ortaya çıkmakta

ve en sık alt ekstremitelerde görülmektedir (14). Biyopsi yapıldığında çoğunlukla lökositoklastik vaskülit saptanır. Raynaud fenomeni, SS hastalarının %10-20'sinde rapor edilmiştir ve çoğunda sıkka semptomlarının başlangıcından önce ortaya çıkar ancak seyri sistemik skleroza göre daha hafiftir (14).

Bernacchi ve ark. 93 pSS hastasındaki kutanöz bulguları araştırmış ve anti Ro/SS-A ve anti La/SS-B antikorlarının pozitifliği ile kserozis ve annuler eritem arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Göz kapağı dermatiti ve kaşıntının ise yaygın ancak daha az spesifik olduğunu belirtmişlerdir (19).

Kutanöz vaskülitli hastalarda eklem tutulumu, periferik nöropati, raynaud fenomeni, anti nükleer antikor (ANA), romatoid faktör ve anti Ro/SS-A antikorlarının prevalansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (20).

2.3.2.3. Muskuloskeletal Tutulum

En sık görülen ekstrapulmoner bulgular artralji ve hastaların yaklaşık yarısında ortaya çıkan, genellikle eroziv olmayan poliartritir (6). Sjögren hastalarında ultrasonografide sıklıkla subklinik sinovit gözlenir (2). Fibromiyaljiyle ilişkilendirilen miyalji yaygındır (5).

2.3.2.4. Pulmoner Tutulum

Primer Sjögren sendromunda interstisyel akciğer hastalığı (İAH) en sık karşılaşılan pulmoner durumdur ve yaklaşık %10-20 pSS hastasında görülmektedir (3). İnterstisyel akciğer hastalığının pSS'nin geç dönem tutulumu olarak ortaya çıkması beklenirken, son zamanlarda pSS-İAH gelişiminin

hastalığın farklı dönemlerinde olabileceği hatta %10-51 hastada pSS gelişmeden önce İAH gelişebileceği ve İAH seyrinin hastadan hastaya değişebileceği vurgulanmaktadır (3,4).

Yorgunluk, efor dispnesi ve öksürük İAH'da objektif kanıt olarak değerlendirilmemelidir (3). Kserotrakea nedeniyle oluşmuş kuru öksürük gibi semptomlar İAH'ı taklit edebilmesi nedeniyle hastaların İAH açısından değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır (21). Fizik muayene esnasında oskültasyonda bilateral baziller bölgede ince, ekspiryum sonu, velkro ral duyulması halinde pSS-İAH'dan şüphelenilebilir ancak bu durum hastalığı saptamada duyarlı değildir (3). İnterstisyel akciğer hastalığı tanısı, hastaların yaklaşık 1/3'ünde asemptomatik dönemde konulduğu için hastaların asemptomatik olsalar dahi muayene, spirometri, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü (DLCO) ve görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi önemlidir (22).

Solunum fonksiyon testi (SFT) kullanımı pSS-İAH hastalarının teşhis ve takibine yardımcı olmaktadır. Bu hastalarda zorlu ekspiryumun birinci saniyesinde çıkarılan hava hacmi (FEV1) normaldir ancak DLCO ve fonksiyonel vital kapasitede (FVC) azalma ile karakterize restriktif solunum yetmezliği izlenir.

Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) İAH'lerin tanısı için en hassas görüntüleme yöntemidir ve altın standarttır (3). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi, asemptomatik hastalarda bile pSS ile ilişkili hafif pulmoner tutulumları saptamada çok hassastır (4). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı

tomografi ile İAH olan hastaların akciğerinde buzlu cam opasiteleri, retiküler anormallikler, konsolidasyon, bal peteği görünümü, mozaik atenüasyon, kistler, nodüller ve ayrıca bronşektazi izlenebilir (4,23). İzole bronşektazi genellikle silindirik şekildedir ve alt loblarda dağılım gösterir. Primer Sjögren sendromu ilişkili interstisyel akciğer hastalığındaki hava hapsi sıklıkla bronşektaziye eşlik eden bir antite olan konstriktif obliteratif bronşiyoliti yansıtmaktadır. En sık görülen İAH paterni nonspesifik interstisyel pnömonidir (NSİP) ve sıklığı %41-45'dir, bunu yaklaşık %10 sıklıkla usual interstisyel pnömon (UIP) ve %4 sıklıkla organizasyon pnömonisi izler. Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) SS için tipik bir tutulum olmasına rağmen çok az olguda bildirilmiştir.

Akciğer tutulumu olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında akciğer tutulumu olan pSS hastalarında raynaud fenomeni, hipergammaglobulinemi sıklığı ve pozitif ANA, RF, anti-La ve anti-Ro sonuçlarının daha yüksek olduğu ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edilmiştir. Pozitif RF, anti-La ve anti-Ro sonuçları ve hipergamaglobulinemi, lenfopeni varlığının pSS ile ilişkili akciğer hastalığını saptamak için düşük duyarlılığa rağmen yüksek özgüllüğe sahip olduğu gözlenmiştir. Primer Sjögren sendromu hastalarında yüksek eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri gözlenir ancak akciğer tutulumu olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (24). Primer Sjögren sendromu hastalarında anti-Ro pozitifliğinin (OR 7.86) pSS-İAH ile ilişkili faktör olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (25).

Primer Sjögren sendromu ilişkili interstisyel akciğer hastalığında tedavi kararı verebilmek için hastalığın şiddeti ve progresyonunun bilinmesi gerekir. Seri

solunum fonksiyon testleri (SFT) basit, noninvaziv bir yöntem olması sebebiyle takipte kullanılabilir ancak komorbiditeler ve yaşlanma gibi FVC sonuçlarını etkileyen birçok faktör SFT'lerin takipte kullanılmasını zorlaştırmaktadır. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi ise hastalığın yaygınlığı ve şiddeti hakkında nicel bilgi sağlayabilir.

Sonuç olarak İAH olgularında kötüleşen solunumsal semptomlar, SFT ve görüntüleme bulguları ile kapsamlı bir değerlendirme yapıldıktan sonra progresyon hakkında karar verilmelidir. Bu bağlamda literatürde düşük DLCO pSS-İAH progresyonuyla ilişkili bulunmazken, YÇBT'deki UIP paternine sahip olmak ve uzun süre takip edilmiş olmak pSS-İAH progresyonu ile ilişkili bulunmuştur.

Primer Sjögren sendromu ilişkili interstisyel akciğer hastalığında beş yıllık sağkalım oranları %83 ila %89 gibi yüksek oranlardadır (3). Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi skorundaki artışla mortalitenin de arttığı gösterilmiştir (26).

2.3.2.5. Gastrointestinal Sistem Tutulumu

Sjögren sendromlu hastaların çoğunluğu disfaji yaşamaktadır. Disfaji, kserostomi ve/veya özofagus dismotilitesinden kaynaklanabilir. Otonom nöropatiye bağlı motilite bozuklukları, asit üretiminde azalma, anti-parietal antikör pozitifliği ve gastrit görülebilir (4). Antrumda hafif atrofik değişiklikler sıktır. Gastriti olan SS'li hastalar mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoması ile ilişkisi nedeniyle *Helicobacter pylori* açısından incelenmelidir (5).

Hastaların yaklaşık yarısında anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanabilir ancak bunların yalnızca küçük bir kısmında primer biliyer kolanjit, otoimmün hepatit veya alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı vardır (14).

Pankreastaki ekzokrin bezlerin etkilenimi ile pankreatik disfonksiyon görülebilir ancak klinik açıdan anlamlı pankreas hastalığının sıklığı düşüktür (5,14).

2.3.2.6. Renal Tutulum

Sjögren sendromunda böbrek hastalığının prevalansı yaklaşık %5'dir (4). Bu hastalarda böbreklerde interstisyel nefrit ve glomerülo nefrit tespit edilebilir (2).

Primer Sjögren sendromuna bağlı en spesifik renal tutulum tübülointerstisyel nefrit (TİN)'dir. Uygun tarama yapılmadığı sürece TİN teşhis edilemeyebilir ve bu durum, pSS ile ilgili retrospektif kohortların çoğunda bildirilen çok düşük böbrek hastalığı prevalansının nedeni olabilir. Tanı ve tedavinin gecikmemesi için SS'li hastalara yılda en az iki kez uygun tarama yapılmalıdır. Proteinüri, serum kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), serum bikarbonat ve fosfat dahil plazma elektrolit düzeyleri, sabah idrar pH'sı ve ozmolalitesi, glukozüri varlığı, protein kreatinin oranı değerlendirilmelidir. Kronik TİN'de böbrek tutulumunun teşhis edilmesi genellikle zordur bu sebeple gerektiğinde böbrek biyopsisi yapılmalıdır (27).

Kronik tübülointerstisyel nefrit sonucu distal renal tübüler asidoz (RTA) gelişebilir. Distal RTA sistemik metabolik asidoz tablosu veya oral asit

yüklemesine rağmen idrarın asidikleştirilememesi şeklinde ortaya çıkabilir. Semptomatik hastalarda distal RTA, hipokalemiye bağlı güçsüzlük/paralizi veya daha az sıklıkla böbrek taşı, osteomalazi ile ortaya çıkabilir. Hafif derecede yüksek serum kreatinin ve düşük derecede proteinüri mevcut olabilir (14).

Tübülointerstisyel tutulumun aksine, glomerüler hastalık daha azdır (14). Membranöz ve membranoproliferatif glomerülonefrit görülebilir (2). Sjögren sendromu ile ilişkili glomerüler hastalık genellikle nefrotik sendroma bağlı ödem gibi klinik semptomlardan ziyade anormal proteinüri, yüksek serum kreatinini ile ortaya çıkar (14).

Primer ve sekonder Sjögren sendromlu hastaların değerlendirildiği bir çalışmada olası ve muhtemel interstisyel sistit %14 oranında saptanmıştır, bu oran renal tutulumla kıyasla çok daha fazladır (28). Bu hastalarda interstisyel sistit şiddetli seyredebilir (29).

Serum kreatinin düzeyi ile anti Ro/SS-A ve anti La/SS-B antikor pozitifliği arasında pozitif korelasyon bulunmaktadır (30).

2.3.2.7. Nörolojik Tutulum

Sjögren sendromu hem periferik hem de santral sinir sistemini etkileyebilir. Hastaların yaklaşık %20'sinde nörolojik bulgular rapor edilmiştir (5). SS'li hastaların yaklaşık %10' unda periferik nöropati izlenir. En sık bildirilen duyuşal nöropatidir (2).

Duyusal ataksik nöropati ve ağrılı ince lif nöropatisi, SS ile ilişkili nöropatilerin en tipik iki şeklidir. İnce lif duyusal nöropatisi olanlar ağrılarını genellikle yanma, sızlama veya karıncalanma olarak tanımlarlar. Allodini ve hiperaljezi kliniği ile seyreden nöropati sık görülür. Duyusal semptomlar çoğunlukla simetrik ve ekstremiteler distalden başlayıp proksimale uzanan uzunluğa bağlı dağılım gösterir. Bazılarında ise yüz, kafa derisi (skalp), gövde veya proksimal uzuvların yamalı tutulumuyla birlikte uzunluğa bağlı olmayan dağılım olabilir (31). Tipik olarak ince lif nöropatilerinde elektrofizyolojik anormallikler yoktur (14). Tanı, klinik şüphe halinde lazerle uyarılmış potansiyellerde değişme olması/potansiyelin kaybı, termal uyarılarla kantitatif duyusal test sonuçlarında anormallik, sempatik duyusal testlerde anormallik veya deri biyopsisi ile doğrulanmalıdır (14,32). İnce lif nöropatisinde anti Ro/SS-A ve anti La/SS-B antikor pozitifliği daha az sıklıkta görülmektedir(33). Sjögren sendromu hastalarında gözlenen diğer periferik sinir sistemi bozuklukları arasında sensörimotor polinöropati, otonomik nöropati, mononörit multipleks ve kranial nöropatiler yer alır (14).

Hastaların büyük çoğunluğuna nörolojik semptomlar geliştikten sonra Sjögren sendromu tanısı koyulurken, küçük bir kısmına nörolojik semptomlar ortaya çıkmadan önce Sjögren sendromu tanısı bulunmaktadır. Nöropati ile takip edilen hastalarda Sjögren sendromu tanısının koyulması 12 yıl gibi uzun bir süreyi bulabilmektedir (34).

Santral sinir sistemi tutulumu daha az sıklıkta görülmekle birlikte [miyelit](#), aseptik menenjit ve multipl sklerozda gözlenen lezyonları taklit edebilen çeşitli

durumlarla karşımıza çıkabilir (2). Aquaporin-4'e karşı otoantikörlerle karakterize nöromiyelitis optika spektrum bozuklukları (NMOSD) ile pSS'nin birlikteliği önemlidir (15). Santral sinir sistemi bozuklukları arasında hafıza, konsantrasyon gibi bilişsel işlevlerde hafif bozukluklar ve uyku bozuklukları yaygın olarak görülmektedir (5,14).

Multipl skleroz (MS) ve Alzheimer hastalarında sıklıkla şikayetleri sık görülmektedir. Bir çalışmada kutanöz vaskülit ile ilişkili multipl sklerozun Sjögren sendromlu hastalarda çok yüksek sıklıkta olduğu rapor edilmiştir ancak uzun süreli takiplerde bu sonuçlar doğrulanamamıştır (5).

Sjögren sendromunda en sık görülen kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntüleme anormallikleri T2 ve FLAIR kesitlerinde lobar beyaz cevherde hiperintensiteler, multifokal subkortikal ve periventriküler beyaz cevher hiperintensiteleri, sulkuslarda genişleme ve ventriküler dilatasyondur. Kranial MR görüntülemesinde sinyal hiperintensitelerinin şiddeti yorgunluk ile ilişkili bulunmuştur (35).

Primer Sjögren sendromu hastalarının MR'da spesifik olmayan perivasküler değişiklikleri dışlamak için uzun eksen > 3 mm'den büyük beyaz cevher lezyonlarının sayısı, yeri değerlendirilmiş ve serebral beyaz cevher lezyonlarının, primer SS'li hastalarda kontrollere göre daha sık görüldüğü belirtilmekle birlikte bu durumun klinik belirtilerle anlamlı bir ilişkisi bulunmamıştır (36). Muhtemelen MR'ın potansiyel olarak SSS doku hasarına

klirik durumdan daha duyarlı olması nedeniyle bu şekilde bir sonuç ortaya çıkmaktadır (37).

Beyaz cevher hiperintensite (WMH) skoru serebral hiperintensitelerin sayısı ve büyüklüğüne göre hesaplanmaktadır. Bu skurun kullanıldığı bir çalışmada sağlıklılarda beyaz cevher hiperintensitesi ile hipertansiyon arasında ilişki bulunmuşken, pSS hastalarında bulunmamıştır. Sistolik kan basıncı ≤ 140 ve diyastolik kan basıncı ≤ 90 mmHg olacak şekilde kan basıncı kontrol altında tutulan altı hipertansiyonlu pSS hastalarında tekrar değerlendirme yapıldığında da sonuçlar değişmemiştir. Periventriküler bölge için WMH skorları ile pSS hastalık kriter sayısı arasında çok küçük ama anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Raynaud fenomeni, inflamatuvar akciğer veya kas hastalığı, lökopeni, ESR, düşük kompleman 3 (C3), kompleman 4 (C4) seviyeleri, anti $\beta 2$ glikoprotein-1 antikorları veya toplamda karşılanan pSS kriteri sayısı, toplam WMH skorları ile ilişkili bulunmamıştır. Her iki grupta yaş artışı ile toplam WMH skoru artmaktadır. Ayrıca bilişsel işlev bozukluğu olan pSS hastalarında toplam WMH skorları, bilişsel işlev bozukluğu olmayanlara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (38).

Sjögren sendromlu birçok hastada depresyon ve anksiyete dahil olmak üzere psikiyatrik bozukluklar tanımlanmıştır. Bu durumların otoimmün bozukluk stresine verilen basit bir yanıttan çok, altta yatan sürecin bir parçası olduğu düşünölmektedir (5). Depresyon, yorgunluk şiddeti, sağlık durumu ve yaşam kalitesi testleri birbiriyle anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir (39).

2.3.2.8. Endokrin Sistem Tutulumu

Sjögren sendromunda hipotiroidizm sık görülür. Otoimmün tiroid hastalığı olan hastaların yaklaşık %10'unda Sjögren sendromu mevcuttur (5).

2.3.2.9. Lenfoma ve Hematolojik Bozukluklar

Lenfoma, SS'nin en ciddi komplikasyonlarından biridir ve SS hastalarının yaklaşık %5'inde lenfoma gelişir (15). Önceki çalışmalarda lenfoma gelişme riskinin Sjögren sendromlu hastalarda, genel popülasyona kıyasla 40 kat fazla olduğu bildirilirken, 2014 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre risk artışı 13,7 olarak bulunmuştur (40,41). Sjögren sendromu ilişkili lenfomalar tipik olarak düşük dereceli B hücreli non-Hodgkin lenfomalardır. B semptomları olmadan yavaş progresyon gösterir ve hastaların yalnızca %10'u daha az farklılaşmış lenfomalara dönüşür. Lenfomalar sıklıkla hastalığın aktif olduğu organlarda gelişir ve tükürük bezleri en sık görülen bölgedir (14). Özellikle parotis bezi, MALT lenfomalarının en sık görüldüğü bölgedir. Lenfomanın en sık görülen belirtisi kalıcı parotis şişliğidir. Benign parotis şişliği genellikle iki taraflıdır, boyutu zaman içinde değişiklik gösterir buna karşın lenfoma sıklıkla tek taraflıdır ve sert olabilmektedir, şişlik boyutu ise sabittir (7).

SS ile ilişkili sitopeni hastaların üçte birinde; normositik anemi, lökopeni ve trombositopeni şeklinde görülebilir (14).

2.4. Tanı

Sjögren sendromu tanısı en az üç aydır subjektif sikka semptomları bulunan hastalarda, bu duruma neden olacak diğer nedenlerin dışlanması ve hastalık sınıflandırma kriterlerinin kullanılması ile koyulmaktadır (7).

Günümüze kadar birden çok sınıflandırma kriterleri kullanılmıştır. Milenyum sonrasında 2002 yılında AECG tarafından Sjögren sendromu sınıflandırma kriterleri belirlenmiş, 2012 yılında ACR yeni bir sınıflandırma yayınlamıştır. Son olarak 2016 yılında ACR/EULAR tarafından primer Sjögren sendromu için sınıflandırma kriterleri oluşturulmuştur.

2.4.1. Primer Sjögren sendromu için 2016 ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri

2016 yılında yayınlanan kriterlere göre Sjögren sendromu için ön koşul olarak dışlama kriterlerine sahip olmayan hastalarda, ağız ve/veya göz kuruluğu semptomu olması veya ESSDAI anketine göre en az bir pozitif alanda SS şüphesi olması gerekmektedir. Bu önkoşulları sağlayan hastalarda ek olarak aşağıdaki kriterlerde toplam puanın 4 ve üzerinde olması gerekmektedir:

- Fokal lenfositik sialadenit ve labial tükürük bezi fokus skoru ≥ 1 olması durumunda 3 puan,
- Anti Ro/SS-A pozitifliğine sahip hastalar 3 puan,
- En az bir gözde oküler boyama skoru ≥ 5 (veya van Bijsterveld skoru ≥ 4) olması 1 puan,

- En az bir gözde Schirmer ≤ 5 mm/5 dk olması 1 puan,
- Uyarılmamış tükürük akış hızı $\leq 0,1$ ml/dk olması durumunda ise 1 puan verilir.

Baş ve boyun radyasyon öyküsü, aktif hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS), sarkoidoz, amiloidoz, graft versus host hastalığı (GVHD), IgG4 ile ilişkili hastalığa sahip hastalar hariç tutulmalıdır.

Bu kriterlerin duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %95 olarak hesaplanmıştır (42).

2.5. Hastalık Aktivite Değerlendirmesi

2.5.1. Avrupa Romatizma ile Mücadele Derneği Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (ESSDAI)

Avrupa Romatizma ile Mücadele Derneği Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (ESSDAI) hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılabilir. Konstitusyonel semptomlar (ateş, gece terlemesi, kilo kaybı), lenfadenopati ve/veya lenfoma, glandüler (tükürük ve/veya gözyaşı bezlerinde şişme), eklem, kutanöz, pulmoner, renal, muskuler, SSS, periferik sinir sistemi (PSS), hematolojik ve biyolojik (kompleman, kriyoglobulinler, hipergammaglobulinemi) alan olmak üzere on iki özellik değerlendirilmektedir. Her özelliğe aktivite düzeyine bağlı olarak 0-3 arası ve her özelliğin ağırlığına bağlı olarak 1-6 arası değer verilir (32,43). Bu iki değer her bir özellik için ayrı

ayrı çarpılır. Son olarak her bir bölüm için elde edilen değerler toplanarak aktivite indeksi hesaplanır. Maksimum ESSDAI skoru teorik olarak 123'dür. Ancak gerçek hastalarda bu skorlar daha düşüktür (32,43).

2.5.2. Klinik ESSDAI (ClinESSDAI)

2016 yılında ESSDAI'nin biyolojik alanı çıkarılarak kalan 11 özellikle yeni bir hastalık aktivite indeksi geliştirilmiştir. ClinESSDAI olarak adlandırılan bu yöntemle çalışmalarda ilaçların biyolojik etkisinden bağımsız olarak hastalık aktivitesindeki değişikliklerin saptanabilmesi, immünolojik testleri yapmadan hastalık aktivitesinin değerlendirilebilmesi ve biyolojik/klinik çalışmalarda veri paralelliğinin önlenebilmesi sağlanmıştır. Her özelliğe aktivite düzeyine göre 0-3 arası ve her özelliğin ağırlığına bağlı olarak 2-7 arasında bir değer verilir (44). Bu iki değer her bir özellik için ayrı ayrı çarpılır. Son olarak her bir bölüm için elde edilen değerler toplanarak aktivite indeksi hesaplanır. Maksimum clinESSDAI skoru teorik olarak 135'dir. Hastalık aktivitesi arttıkça skor da artmaktadır. Düşük hastalık aktivitesi için clinESSDAI skoru <5 , yüksek hastalık aktivitesi için clinESSDAI skoru ≥ 14 olarak hesaplanmıştır. ClinESSDAI ve ESSDAI arasındaki güvenilirlik mükemmel bulunmuştur (44).

2.6. Tedavi

Sikka semptomlarının tedavisinde genel olarak ilk basamak tedavi semptomatiktir. Kserostomi için öncelikle hastalar ağız bakımı ve hijyeni hakkında bilgilendirilmelidir. Şekersiz sakız ve topikal solüsyonlar önerilebilir.

Kolinerjik bir ajan olan pilokarpin dirençli vakalarda tercih edilir. Pilokarpine yanıt alınamaması durumunda mukolitik ajanlar veya elektrostimulasyon planlanabilir. Kseroftalmi tedavisinde ise suni gözyaşı ve topikal tedaviler (glukokortikoid, siklosporin A) verilmektedir. Ayrıca pilokarpin, serum göz damlası, skleral lensler kullanılabilir veya gözyaşı kanalı tıkaçla kapatılabilir. Kseroderma için nemlendirici ve topikal steroidler verilmektedir.

Artralji/artrit, kutanöz tutulum, akciğer ve böbrek tutulumlarında ESSDAI skoruna göre (düşük/orta/yüksek) tedavi planı değişmektedir.

Artraljisi olan hastalar nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve hidroklorokin (HCQ) ile tedavi edilebilir. Artriti olan hastalarda ise bu ajanlar birlikte kullanılabilir. Yaygın artriti olan hastalarda glukokortikoidler, oral immunsupresanlar, rituksimab (RTX) veya abatacept kullanılabilir.

Kutanöz vaskülit veya multinörit saptandığında glukokortikoidler, oral immunsupresanlar veya RTX, siklofosfamid $\pm$ plazma değişimi yapılabilir. Duyusal aksonal periferik nöropatinin tedavisi semptomatiktir. Motor liflerin etkilendiği aksonal periferik nöropati, ganglionopati, kronik inflamatuvar demiyenilizan polinöropati durumunda intravenöz immunglobulin (IVIG), pulse metilprednizolon, siklofosfamid kullanılır.

Böbrek tutulumunda tedavi, hastalık aktivitesine göre semptomatik olabileceği gibi glukokortikoid, oral immunsupresan, rituksimab, siklofosfamid ve plazma değişimini içerir.

İnterstisyel akciğer hastalığı tedavisinde ilk seçenek glukokortikoidlerdir. Yanıt alınması durumunda oral immunsupresanlar, siklofosfamid, rituksimab ve nintedanib de tedavide kullanılan diğer ajanlardır. Bronşial tutulum saptanması halinde ilk basamakta inhaler tedavi verilir. Bu tedaviye yanıt alınamaması durumunda sonraki basamaklar İAH tedavisi ile aynıdır.

Santral sinir sistemi vaskülit, NMOSH, semptomatik tedaviye dirençli lenfositik menenjit saptanması halinde tedavide glukokortikoidler, siklofosfamid, RTX $\pm$ plazma değişimi, ekulizumab kullanılır. Multiple skleroz benzeri lezyon saptanması halinde spesifik MS tedavileri açısından değerlendirilmesi önerilmektedir.

Nötropeni, immün trombositopeni, hemolitik anemi tedavisinde glukokortikoidlere ek olarak, nötropeni durumunda granülosit koloni uyarıcı faktör, glukokortikoid tedavisine yanıtsız hemolitik anemi saptanması durumunda ise IVIG, RTX, plazma değişimi veya siklofosfamid verilmesi planlanır (7,45).

2.7. Prognostik Belirteçler

Düşük kompleman seviyeleri, hipergammaglobulinemi veya kriyoglobulin, romatoid faktör veya anti-Ro/SS-A otoantikor pozitifliği olan SS'li hastalarda daha şiddetli klinik beklenir. Kompleman C4, romatoid faktör ve kriyoglobulinler gibi belirteçler kriyoglobulinemik vaskülitin sınıflandırma kriterlerine dahil edilmiştir ve tanı sırasında bu kriterleri karşılayan SS'li hastaların ölüm riski daha yüksektir (2).

Sjögren sendromlu hastalarda hemoglobin, eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein ile yorgunluk predikte edilememiştir (5).

İleri yaş, erkek cinsiyet, sigara kullanımı, ANA pozitifliği, yüksek anti-Ro52 düzeyleri, uzun hastalık süresi, düşük DLCO pSS-ilişkili İAH gelişimi ile ilişkili (3) bulan çalışmalar olduğu gibi; pSS-İAH hastalarında raynaud fenomeni, hipergamaglobulinemi sıklığı ile pozitif ANA, anti-La ve anti-Ro sonuçlarının daha yüksek olduğunu ancak bunun anlamlı olmadığını tespit eden çalışmalar da bulunmaktadır (24).

Non-Hodgkin lenfoma gelişiminin temel belirleyicileri arasında düşük kompleman seviyeleri (RR: 8,3), kriyoglobulinemi (RR: 6,8), lenfadenopati (RR: 3,7), lenfopeni, serum ve/veya idrar monoklonal bileşeninin varlığı (14), parotis bezinin kalıcı şişliği ve cilt vaskülitisi yer alır (14,15). Sjögren sendromlu hastalarda orta (ESSDAI skoru 5-14) ve özellikle yüksek hastalık aktivitesi (ESSDAI skoru ≥ 14) lenfoma gelişiminin göstergesidir (2).

Vaskülitli hastalarda anti-Ro/SS-A ve/veya anti-La/SS-B antikorları yüksek prevalansa sahiptir ve bunların yaklaşık üçte birinde kriyoglobulin testi pozitifdir (14).

Sjögren sendromunda görülen annuler eritem, anti-Ro/SS-A ve/veya anti-La/SS-B otoantikorlarının pozitifliği ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (14).

Sjögren sendromunda sitopeni, pozitif immünolojik belirteçleri olan hastalarda da çok görülmektedir (14).

Sjögren sendromunda frontal lob ve hafıza etkilenimi ile ilgili ilk çalışmalar ribozomal P'ye karşı antikörlerin potansiyel bir rol oynadığını öne sürse de sonraki çalışmalar bu rolü doğrulayamamıştır (5).

Hastalık seyrinin tahmininde ve tutulumun yerini önceden belirlenebilmesinde prognostik belirteçlerin kullanımı fayda sağlamaktadır. Prognozla ilgili birçok çalışma olmasına rağmen bunların çoğunun klinik korelasyonla ilgili çıkarım yaptıkları görülmektedir. Literatürde çok az sayıda çalışmanın prognostik belirteçleri tanımlayabilecek şekilde tasarlanmış olduğu görülmektedir (46–48).

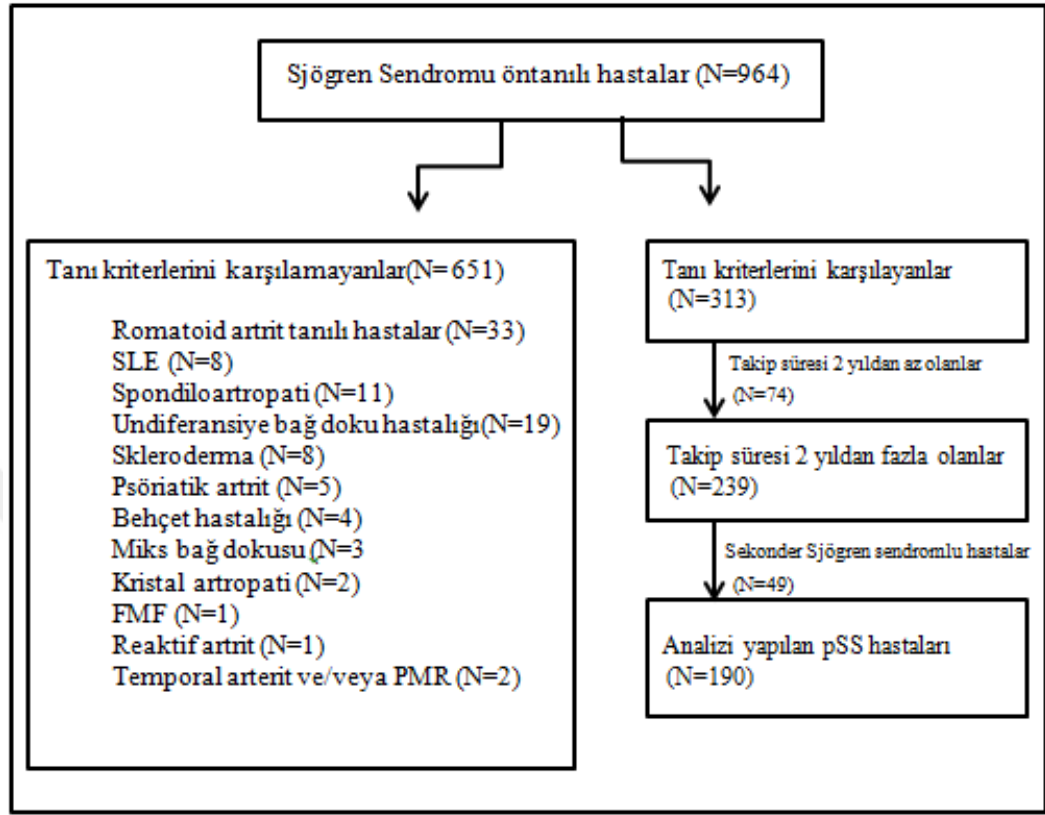
Sjögren sendromunun birçok sistemi tutabilen heterojen klinikte bir hastalık olması sebebiyle hastalıkla ilgili prognostik özelliklerin belirlenmesi komplikasyonların gelişimini öngörmeye yardımcı olabilir. Primer Sjögren sendromu tanılı hastaların ilk başvurusundaki (bazal) laboratuvar ve klinik özelliklerinin, takiplerde ortaya çıkacak tutulumlar açısından öngörücü olarak tanımlanması, tutulum riski olan sistemler açısından tedbirli olunması amacıyla önem arz etmektedir. Bu nedenle çalışmamızda primer Sjögren sendromu tanılı hastaların bazal verilerine göre takipte yeni gelişen hastalık tutulumlarının değerlendirilerek hastalıkla ilgili prognostik belirteçlerin saptanması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız 2006-2023 yılları arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniği'nde en az 2 yıl boyunca pSS ile takip edilen olguları içeren, retrospektif kohort çalışmasıdır. Hastaların laboratuvar ve klinik verileri hastane bilgi sistemindeki kayıtlardan elde edilmiştir.

Primer Sjögren sendromu tanısı için 2016 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri temel alınmıştır. Primer Sjögren sendromu dışında başka bir romatolojik hastalık tanısı olan ve/veya aktif HCV enfeksiyonu, AIDS, sarkoidoz, amiloidoz, graft-versus-host hastalığı, IgG4 ile ilişkili hastalık, baş/boyun bölgesine radyasyon öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Polikliniğimizde ICD-10'a göre M35.0 Sikka sendromu [Sjögren] kodu verilen 964 hastanın kaydı incelenmiştir. 651 hasta 2016 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerini karşılamaması nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Bu hastaların 97'si başka bir romatolojik hastalık tanısı ile takip edilmektedir. Tanı kriterlerini karşılayan 313 hastanın 74'ü 2 yıldan az süreyle takip edilmesi nedeniyle, 49 hasta ise Sekonder Sjögren sendromu tanısına sahip olması nedeniyle analize dahil edilmemiştir. İki yıl ve üzerinde takip edilerek analizi yapılan pSS hasta sayısı 190'dır. Çalışmanın akış şeması Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Çalışma akış şeması

Hastaların hastane veri sisteminde bulunan ilk romatoloji başvurularındaki demografik özellikleri, şikayetleri, sigara kullanımları, eşlik eden hastalıkları, ailelerinde romatolojik hastalık öyküsü, yorgunluk, B semptomları, fotosensitivite, ağız kuruluğu, göz kuruluğu, raynaud fenomeni, lenfadenopati, sabah tutukluğu, artralji, artrit varlığı, kutanöz özellikleri ve o dönemdeki pulmoner, renal, nörolojik, kas tutulumları incelenmiştir. İlk başvurudaki hematolojik parametreler, biyokimyasal değerler, tam idrar tetkiki değerleri, akut faz reaktanları, immünolojik parametreler incelenmiş ve clinESSDAI skorları hesaplanmıştır. Ayrıca tanıdaki Schirmer test sonuçları, tükürük bezi biyopsisiyle elde edilmiş fokus skorları kaydedilmiştir.

Hasta takip süresi, hastanın Sjögren sendromu şüphesi oluşturan ilk romatoloji poliklinik/klinik başvurusundan başlayıp en son romatoloji klinik/poliklinik ziyaretine kadar olan dönemi içermektedir. Semptom süresi, hastanın ilk başvurusundaki hastalıkla ilişkili şikayetinin başladığı dönem ile ilk başvuru anına kadar olan süreyi içermektedir. Hastaların başvurusundaki sigara kullanma/kullanmama durumlarına bakılmıştır.

Hematolojik parametrelerde kırmızı kan hücresi (RBC) sayısı, hemoglobin (Hb) düzeyi, ortalama eritrosit hacmi (MCV), lökosit (WBC) sayısı, lenfosit sayısı, platelet (PLT) sayısı; biyokimyasal parametrelerde protein, albümin, kreatinin, kan üre azotu (BUN), glomerüler filtrasyon hızı (GFR), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalik fosfat (ALP), gama glutamil transpeptidaz (GGT); akut faz reaktanlarında CRP, ESR değerleri; immünolojik parametrelerde ANA, anti Ro/SS-A, anti La/SS-B, ANA ve ekstrakte edilebilir nükleer antijen (ENA) antikorları, anti dsDNA, C3, C4, β_2 -mikroglobulin düzeyi; tam idrar tetkikinde idrar pH değeri ve hematüri, proteinüri varlığı kaydedilmiştir.

Bazal değerlere göre anemi, lökopeni, lenfopeni varlığı ve anemisi olan hastalarda mikrositer/normositer anemi ayrımı yapılmıştır. Hemoglobin düzeyinin 12 g/dl'nin altında olması anemi, lökosit düzeyinin 4000/ul'nin altında olması lökopeni, nötrofil düzeyinin 1500/ul'nin altında olması nötropeni, lenfosit düzeyinin 1000/ul'nin altında olması lenfopeni, platelet düzeyinin 150.000/ul'nin altında olması trombositopeni olarak değerlendirilmiştir. MCV düzeyine göre 80 fl'nin altı mikrositer, 80 fl ve üzeri değerler normositer anemi olarak

sınıflandırılmıştır. Glomerüler filtrasyon hızı hasta yaşı, cinsiyeti, ırkı, kreatinin düzeyi göz önüne alınarak kısa MDRD formülü ile hesaplanmıştır. CRP düzeyinin 5 mg/l ve altındaki değerlerde olması normal, 5 mg/l üzerindeki değerlerde olması halinde ise yüksek kabul edilmiş ve sedimantasyon için referans değerinin üst sınırı kadınlarda $(yaş+10)/2$, erkeklerde $yaş/2$ olarak kabul edilmiştir.

Takipte hastaların Sjögren sendromu için kullandığı ilaçlar hidroklorokin, metotreksat, azatiopurin, mikofenolat mofetil, rituksimab, glukokortikoid, nonsteroid anti inflamatuvar ilaçlar, pilokarpin, suni gözyaşı damlası olarak gruplandırılmıştır. Takip süresince hastalar anemi, lökopeni, nötropeni, lenfopeni, trombositopeni, lenfoproliferatif hastalık, lenfadenopati, artralji, artrit, pulmoner, renal, nörolojik tutulum, primer biliyer kolanjit, otoimmün hepatit, tükürük bezi şişliği, kutanöz özellikler, halsizlik/yorgunluk ve miyalji açısından kontrol edilmiştir.

Toraks BT veya YÇBT görüntülemeleri NSİP, OİP, LİP şeklinde raporlanan veya bu görüntülemelerde buzlu cam, bal peteği görünümü, mozaik patern, retiküler değişiklik, kist, santral silindirik bronşiektazi, sentrilobüler nodül, küçük hava yolu hastalığı gibi SS'nin akciğer tutulumunda izlenen değişikliklerin en az birinin bulunduğu hastalar akciğer tutulumu olan gruba dahil edilmiştir.

Renal biyopsi ile glomerülo nefrit saptanan veya tübulo interstisyel nefrit düşünülen hastalar böbrek tutulumu açısından pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Nörolojik tutulumu olan hastalarda trigeminal nevralji, nöbet, serebrovasküler olay, multiple skleroz ve benzeri hastalık, yaygın periferik

nöropati değerlendirilmiştir. Elektrofizyolojik incelemeler ile yaygın periferik nöropati saptanmamış olan ancak yüz, kafa derisinde, el ve ayaklarda veya sadece her iki ayakta yanma, uyuşma, karıncalanma tarifleyen ($\pm$ fizik muayene ile eldiven çorap tarzı hipoestezi saptanan) hastaların ise biyopsi yapılmadığından kesin tanıları olmamasına rağmen semptom ve bulguların ince lif nöropatisini akla getirmesi nedeniyle nörolojik tutulumu sahip olduğu düşünülmüştür ve nörolojik tutulumu olanlara dahil edilmiştir.

Manyetik rezonans görüntülemesi ile beyin parankiminde gliotik değişiklikler izlenen veya beyin ve medulla spinalis görüntülemesinde demiyelinizan lezyon varlığı olan hastalar, santral sinir sistemi MR görüntülemesi pozitif olan grubu oluşturmaktadır.

Dermatolojik tutulumu olan hasta grubunda deride kuruluk, kaşıntı, lökositoklastik vaskülit, ürtiker, hiperpigmentasyon, eritema nodozum benzeri döküntü, ekzama yer almaktadır. Bununla birlikte hidroksiklorokin sonrası deride hiperpigmentasyon durumu tedavi ile ilişkili olması sebebiyle bu gruba dahil edilmemiştir.

Fizik muayene veya boyun görüntülemeleri ile 1cm ve üzeri lenfadenopati saptanması durumunda lenfadenopati varlığı kabul edilmiştir. Tükürük bezi şişliği fizik muayene ile değerlendirilmiş olup ölçüm yapılmamıştır.

Sjögren sendromu ile birlikte görülmesi sebebiyle primer biliyer kolanjit ve otoimmün hepatit saptanan hastalar da kaydedilmiştir.

3.1. İstatistiksel Analiz

Demografik, klinik özellikler ile laboratuvar verileri sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler için oran olarak ifade edilmiştir. Takipte ekstraglandüler tutulum olanlar ve olmayanlar arasında verilerin karşılaştırılması için bağımsız örneklem T testi ve ki-kare testi kullanılmıştır. Verilerin prognostik açıdan değerlendirmesi lojistik regresyon analizi ile yapılmıştır. Öncelikle tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Bu analizden çok değişkenli lojistik regresyon analizinde kullanılması planlananlar arasında korelasyon analizi yapılmış ve değişkenler arası korelasyon olmadığı belirlendikten sonra çok değişkenli regresyon analizi yapılmıştır. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz için IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Hastaların bazal demografik özellikleri Tablo 1’de özetlenmiştir. Analiz edilen hastaların ilk başvuruındaki yaş ortalamaları $49,7 \pm 11,76$ iken nerdeyse tamamını kadınlar oluşturmaktaydı. Yalnız 3 hasta erkekti. Semptom süresi ortalama $3,01 \pm 4,88$ yıl, ilk ve son başvuru arasındaki takip süresi ise $5,9 \pm 3,05$ yıl olarak hesaplandı.

Hastaların %78’ini başvuruda sigara kullanmayanlar oluşturmaktaydı. Hastaların çoğunun başvuruda komorbid hastalığı bulunmaktaydı. Ailesinde otoimmün hastalık öyküsü bulunanların büyük bir kısmında bağ doku hastalığı kaydedilmişti.

Tablo 1. Hastaların bazal demografik özellikleri (n=190)

Yaş, yıl (ortalama$\pm$SD)	49,7 $\pm$ 11,76
Cinsiyet, n	
Kadın	187
Erkek	3
Semptom süresi, yıl (ortalama$\pm$SD)	3,01 $\pm$ 4,88
Takip süresi,yıl (ortalama$\pm$SD)	5,9 $\pm$ 3,05
Sigara kullanımı, n (%)	22 (11,8)
Komorbidite varlığı, n (%)	121 (64)
Ailede otoimmün hastalık varlığı, n (%)	34 (17,9)

Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma (SD), kategorik değişkenler sayı (n) ve/veya yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

Hastaların bazal klinik özellikleri değerlendirildiğinde, Sjögren sendromunun en sık görülen semptomlarından ağız ve göz kuruluğunun sıklıkları sırasıyla %69,1, %72,3 olarak saptandı. Bunların dışında artralji ve yorgunluk da sık görülen diğer klinik özelliklerdendi. Hastaların yaklaşık beşte biri fotosensitiviteden yakınırken sabah tutukluğu tarifleyenler %8,1, raynaud

fenomeni tarifleyenler ise %9,7'lik kısmı oluşturmaktaydı. İlk başvurularındaki klinik özelliklerinden B semptomları, lenfadenopati, artrit, kutanöz özellikler, pulmoner tutulum, nörolojik ve renal tutulum sıklığının %5'den az olduğu görüldü (Tablo 2). Nörolojik tutulumu olan hastaların 4'ü ayaklar ve/veya ellerde nöropatik şikayetler tariflemeleri nedeniyle PSS tutulumu olan hastaları oluştururken, demiyelinizan lezyon varlığı olan veya iskemik serebrovasküler olay yaşayan 5 hasta ise SSS tutulumu olanları oluşturmaktaydı. Pulmoner tutulumu olan 4 hastaların içinde, NSİP tanılı hasta sayısı 2, LİP tanılı hasta sayısı 1, UİP tanılı hasta sayısı 1 idi. Renal tutulum olan 2 hasta vardı, bunlardan birinde biyopsi ile tübülointerstisyel nefrit, diğerinde kriyoglobulinemik glomerülonefrit izlendi. Otoimmün hepatit tanılı 3, primer biliyer kolanjit tanılı 4 hasta bulunmaktaydı. Hiçbir hastada miyopati kliniği izlenmedi. Başvuruda kutanöz özellikleri olan hastalarda kuruluk, kaşıntı, kutanöz vaskülit, vitiligo, ekzama bulunmaktaydı. Bazal özellikler ile hesaplanmış ortalama clinESSDAI skoru, düşük hastalık aktivitesiyle uyumlu bulundu (Tablo 2). Çalışmamızda bazal schirmer testi ortalaması 5,59 mm/5 dk ile test pozitifliği için kabul edilen sınırı hemen üstündeydi.

Tablo 2. Hastaların bazal klinik özellikleri

Hastaların bazal klinik özellikleri (%)	
Yorgunluk	43,9
B semptomları	2,2
Lenfadenopati	1,6
Ağız kuruluğu	69,1
Göz kuruluğu	72,3
Sabah tutukluluğu	8,1
Artralji	65,1
Artrit	4,3

Fotosensitivite	19,9
Raynaud fenomeni	9,7
Kutanöz özellikler	4,3
Pulmoner tutulum	2,1
SSS tutulumu	2,6
PSS tutulumu	2,1
Renal tutulum	1,1
ClinESSDAI skorları (ortalama±SD)	1,23±2,67

SSS: Santral sinir sistemi, PSS: periferik sinir sistemi

Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma (SD), kategorik değişkenler yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

Tablo 3'te hastaların bazal laboratuvar değerleri gösterilmiştir. Ortalama hematolojik ve biyokimyasal parametreler normal sınırlardaydı. Ortalama hemoglobin değeri $13\pm1,15$ g/dl, MCV ise $85\pm5,3$ fl idi. Anemi saptanan hasta sayısı 32 idi, bunların 11'inin mikrositer, 21'inin ise normositer anemisi mevcuttu. Hastaların ortalama lökosit ve lenfosit sayısı sırasıyla 6697 ± 1878 /ul, 2104 ± 623 /ul olarak hesaplandı. 10 hastada lökopeni, 5 hastada lenfopeni kaydedildi. Platelet sayısı ortalaması 278.000 ± 72 /ul idi (Tablo 3).

Biyokimyasal parametrelerden protein ve albümin ortalama değerleri sırasıyla $7,52\pm0,48$, $4,33\pm0,33$ g/dl olarak hesaplandı. En düşük BUN değeri 5 mg/dl, en yüksek 33 mg/dl iken ortalama değer $13,6\pm4,58$ mg/dl idi. Kreatinin değeri ortalama $0,7\pm0,194$ mg/dl olarak saptanarak, en yüksek bazal kreatinin değerinin 2,10 mg/dl olduğu görüldü. Glomerüler filtrasyon hızı ortalaması $100\pm24,3$ ml/dk/1.73 m² iken en düşük GFR değeri 28,5 ml/dk/1.73 m² idi. Karaciğer enzimlerinden ALT, AST'nin en yüksek değerleri sırasıyla 92, 116 u/l ve ALP, GGT'nin en yüksek değerleri ise sırasıyla 411, 235 u/l idi (Tablo 3).

Bir akut faz reaktanı olan CRP'nin bazal değerlerinin ortalaması $7,87\pm16,7$ mg/l olarak tespit edildi. C reaktif protein değeri 5 mg/l ve altında olan 98 hasta,

CRP değeri 5 mg/l'nin üzerinde olan 81 hasta bulunmaktaydı. Bazal ESH değeri $25,90 \pm 16,29$ mm/st idi. Yaş ve cinsiyete göre normal ESH değeri göz önüne alınarak yapılan analizler sonucunda 115 hastanın ESH değerinin normal, 58 hastanın ESH değerinin ise yüksek olduğu görüldü (Tablo 3).

Bazal ANA sonuçlarına ulaşılan hastaların (n=155) yarısından fazlasında (n=96, %61,9) ANA sonucu pozitif idi. ANA yüksek titrede pozitif (3+ ve üzeri) olan hasta sayısı 16, düşük titrede pozitif (2+ ve altı) olan hasta sayısı 80 idi. Anti SS-A/SS-B sonucuna ulaşılan hasta sayısı 178 idi. Sjögren sendromu ile ilişkilendirilmiş antikorlardan anti Ro/SS-A'nın sıklığı %49,4 iken anti La/SS-B'nin sıklığı çok daha azdı. Anti dsDNA sonuçlarına ulaşılan hasta sayısı 127 idi, 5 hastanın bazal anti dsDNA sonucunun pozitif olduğu görüldü. Bazal C3 değerine ulaşılan 71 hasta, bazal C4 değerine ulaşılan 89 hasta bulunuyordu ve bunların % 8,45'inde düşük C3, %10,1'inde düşük C4 tespit edildi (Tablo 3).

Hastaların 23'ünde proteinüri mevcut iken hematürisi olan hasta sayısı ise 18 idi (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların bazal laboratuvar değerleri

Tam kan sayımı (ortalama±SD)	
RBC (x1000000/ul)	4,6±0,36
Hemoglobin (g/dl)	13±1,15
MCV (fl)	85±5,3
Lökosit sayısı (/ul)	6697±1878
Lenfosit sayısı (/ul)	2104±623
Platelet sayısı (x1000/ul)	278±72
Biyokimya (ortalama±SD)	
Protein (g/dl)	7,52±0,48
Albumin (g/dl)	4,33±0,33
BUN (mg/dl)	13,6±4,58
Kreatinin (mg/dl)	0,7±0,194
GFR (ml/dk/1.73 m²)	100±24,3
ALT (u/l)	20,9±11,2
AST (u/l)	22,2±10
GGT (u/l)	29,5±34,4
ALP (u/l)	86,5±42,2
Akut faz reaktanları (ortalama±SD)	
CRP (mg/l)	7,87±16,7
ESH (mm/st)	25,9±16,2
İmmunoloji, n (%)	
ANA pozitifliği	96 (61,9)
Anti Ro/SS-A pozitifliği	88 (49,4)
Anti La/SS-B pozitifliği	26 (14,6)
Anti dsDNA pozitifliği	5 (3,93)
Düşük C3	6 (8,45)
Düşük C4	9 (10,1)
Tam idrar tetkiki	
pH (ortalama±SD)	5,45±0,73
Hematüri, n (%)	18 (11,5)
Proteinüri, n (%)	23 (14,5)

Kısaltmalar: RBC: Eritrosit sayısı, MCV: Ortalama eritrosit hacmi, BUN: Kan üre azotu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transpeptidaz, ALP: Alkalın fosfataz, CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ANA: Anti nükleer antikor. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma (SD), kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) olarak belirtilmiştir.

Hastalardan 151'inin tükürük bezi biyopsi sonucuna ulaşıldı. Tükürük bezi biyopsisi yapılan hastaların ortalama fokus skoru 1,31±0,72 olarak hesaplandı. Fokus skoru negatif olan hasta sayısı 14 idi. Tükürük bezi biyopsisi yapılan

hastaların %56,3'ü ile çoğunluğunu fokus skoru 1 olan hastalar oluşturmaktaydı (Tablo 4).

Tablo 4. Tükürük bezi biyopsi sonuçları (n=151)

	n (%)
Fokus skoru 0	14 (9,3)
Fokus skoru 1	85 (56,3)
Fokus skoru 2	43 (28,5)
Fokus skoru 3	9 (6)

Hastaların takipte kullandıkları ilaçlar Tablo 5'te gösterilmiştir. Buna göre hastaların neredeyse tamamına takip edildiği süre içinde hidroklorokin reçete edilmişti. Ekstraglandüler tutulum nedeniyle immünyüpresif ilaç başlanması, eklem ağrısı şikayetinin günlük yaşamı etkilememesi nedeniyle hekim tarafından ilaçsız izlem planlanması, göz hastalıkları tarafından onay verilmemesi nedeniyle toplam 7 hastaya hidroklorokin verilmemişti. Artrit nedeniyle metotreksat kullanan 12 hasta bulunmaktaydı. Eklem tutulumu nedeniyle oral immünyüpresan ilaç veya rituksimab kullanımına gerek duyulmamıştı. Tedavide azatiopurin, mikofenolat mofetil, rituksimab kullanılan hasta grubunda SSS tutulumu, kutanöz vaskülit, interstisyel akciğer hastalığı, otoimmün hepatit, renal tutulum bulunmaktaydı. Artralji ve artrit tedavisi için 23 hasta düzenli olarak NSAİİ kullanmıştı. Sikka semptomlarının semptomatik tedavisinde, şiddetli sikka tarifleyen hasta grubunda pilokarpin ve suni gözyaşı damlaları kullanılmıştı (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların kullandığı ilaçlar

	n (%)
Hidroksiklorokin	183 (96,3)
Metotreksat	12 (6,3)
Azatiopurin	8 (4,2)
Mikofenolat mofetil	5 (2,6)
Rituksimab	2 (1,1)
Kortikosteroid	45 (23,7)
NSAİİ	23 (12,1)
Pilokarpin	26 (13,7)
Suni gözyaşı damlaları	91 (47,9)

NSAİİ: Steroid olmayan anti inflamatuvar ilaçlar

Hastaların ilk başvuruda olmayan ancak takip edildikleri süre boyunca gelişen tutulum ve özellikleri Tablo 6’da özetlenmiştir. Toplam 56 hastaya toraks BT veya YÇBT görüntülemesi yapılmıştı. Bunların 27’sinde bu görüntülemeler ile tespit edilmiş pulmoner tutulum saptandı. Bu hastalarda en sık görülen BT bulgusu buzlu cam alanlarıydı. Bunu mozaik patern ve retiküler değişiklikler takip ederken diğer bulgular daha az sayıdaydı.

Nörolojik tutulum düşünülen hasta sayısı 49 idi. En sık ince lif nöropatisi semptomları kayıt altına alınmıştı. Bu hastaların hiçbirine deri biyopsisi yapılmamıştı. Nöropatik yakınması olan 12 hastaya elektromiyografi (EMG) incelemesi yapılmış ancak hiçbir hastada inceleme sonucu yaygın periferik nöropati saptanmamıştı. Yalnızca 1 hastada tonik tarzda nöbet, 1 hastada senkop ve klinik tablonun dizartri olduğu serebrovasküler olay tespit edildi. Demiyelinizan lezyon saptanan hastalarda lezyonların yerleşim yerlerinin subkortikal, periventriküler, derin beyaz cevher ve spinal kanalda kranioservikal bileşkede olduğu görüldü. Huzursuz bacak sendromu tanılı 4 hasta bulunmakta ve bunlara diğer nörolojik semptomlar eşlik etmekteydi.

Takip süresi boyunca renal tutulum açısından yalnızca 1 hastada kriyoglobulinemik glomerülonefrit geliştiği görüldü.

Sjögren sendromu ile ilişkili kutanöz özellikler gösteren 56 hastada en sık kuruluk ve kaşıntı bulunmaktaydı. Hastaların 3'ünün biyopsi ile lökositoklastik vaskülit tanısı mevcuttu. Ürtiker gelişen hasta sayısı ise 3 idi. İlaçla ilişkilendirilmemiş ve muhtemelen kaşıntıya sekonder gelişen hiperpigmentasyonu olan 4 hasta bulunmaktaydı. Hidroksiklorokin nedeniyle gelişen 8 hiperpigmentasyon olgusu ve kaşıntı, fotosensitivite, saç dökülmesi gelişen 5 olgu bu gruba dahil edilmedi.

Takipte hastaların %60'ı halsizlik/yorgunluk yaşadıklarını ifade ederken %82,1'inin ise artralji yakınmaları/bulguları mevcuttu. Anemi gelişen hasta sayısı 55 iken lökopeni (n=27) ve lenfopeni (n=22) daha az sıklıkta görülmekteydi. En az görülen sitopeniler, nötropeni ve trombositopeni idi ve sırasıyla 7, 9 hastada görüldü.

Tablo 6. Hastaların takipte gelişen klinik özellikleri

Pulmoner tutulum, n (%)	27 (14,2)
Buzlu cam, n	16
Bal peteği, n	1
Santral silindirik bronşiektazi, n	5
Mozaik patern, n	8
Retiküler değişiklik, n	7
Küçük hava yolu hastalığı, n	3
Kist, n	5
Sentrilobüler nodül, n	3
Peribronşial kalınlaşma, n	4
Nörolojik tutulum, n (%)	49 (25,8)
Demiyelinizan lezyon, n	3
Serebrovasküler olay, n	1
Nöbet, n	1
Trigeminal nevralji, n	3
Yaygın periferik nöropati, n	0
İnce lif nöropatisi semptomları, n	41
Renal tutulum, n (%)	1 (0,5)
Otoimmün hepatit, n (%)	0
Primer biliyer kolanjit, n (%)	1 (0,5)
Lenfadenopati, n (%)	28 (14,7)
Lenfoproliferatif hastalık, n (%)	1 (0,5)
Tükürük bezi şişliği, n (%)	6 (3,2)
Kutanöz özellikler, n (%)	56 (29,5)
Kaşıntı, n	30
Kuruluk, n	22
Lökositoklastik vaskülit, n	3
Ürtiker, n	3
Hiperpigmentasyon, n	4
Ekzamatöz lezyonlar, n	7
Eritema nodozum benzeri döküntü, n	1
Halsizlik/yorgunluk, n (%)	114 (60)
Miyalji, n (%)	88 (46,3)
Artralji, n (%)	156 (82,1)
Artrit, n (%)	42 (22,1)

Tablo 7.a’da takipte nörolojik tutulum gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların bazal demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldı. Romatoloji bölümüne ilk başvurularındaki yaş açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Semptom süresi nörolojik tutulumu olan grupta

1,97±2,53 yıl iken, tutulumu olmayan grupta 3,38±5,45 yıl olarak bulunarak bu farkın anlamlı olduğu tespit edildi (p=0,024). Nörolojik tutulumu olan grup diğer gruba kıyasla yaklaşık 1 yıl daha uzun süre takip edilmişti ve bu durum gruplar arası anlamlı bulundu (p=0,004). Hematolojik parametrelerden; RBC, hemoglobin, lökosit sayısı, lenfosit ve platelet sayıları açısından gruplar arası anlamlı fark bulunmadı ancak nörolojik tutulumu olanlarda lenfosit sayısının daha düşük olduğu görüldü. Gruplar arası anlamlı fark olmamasına rağmen, nörolojik tutulumu olan grupta diğer gruba kıyasla BUN ve kreatinin değerlerinin daha yüksek, GFR'nin ise daha düşük olduğu tespit edildi. Hastalar protein, albümin değerleri, karaciğer fonksiyon testleri, akut faz reaktanları, idrar pH, clinESSDAI skorları açısından değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı fark saptanmadı. Akut faz reaktanlarından CRP değeri nörolojik tutulumu olan grupta daha yüksek bulundu (p=0,173).

Tablo 7.a. Takipte nörolojik tutulum gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların bazal demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Nörolojik tutulum var (n=49), ortalama $\pm$ SD	Nörolojik tutulum yok (n=141), ortalama $\pm$ SD	P değeri
İlk başvuru yaşı (yıl)	50,8 $\pm$ 11,43	49,34 $\pm$ 11,89	,451
Semptom süresi (yıl)	1,97 $\pm$ 2,53	3,38 $\pm$ 5,45	,024
Takip süresi (yıl)	6,98 $\pm$ 3,31	5,53 $\pm$ 2,88	,004
RBC (x1000000/ul)	4,61 $\pm$ 0,35	4,59 $\pm$ 0,36	,694
Hemoglobin (g/dl)	12,85 $\pm$ 1,14	13,06 $\pm$ 1,15	,306
WBC (/ul)	6638 $\pm$ 2348	6717 $\pm$ 1699	,836
Lenfosit sayısı (/ul)	1964 $\pm$ 647	2152 $\pm$ 610	,083
Platelet sayısı (x1000/ul)	269 $\pm$ 69,42	281 $\pm$ 72,95	,358
Protein (g/dl)	7,43 $\pm$ 0,5	7,55 $\pm$ 0,47	,207
Albümin (g/dl)	4,28 $\pm$ 0,36	4,35 $\pm$ 0,32	,275
BUN (mg/dl)	14,78 $\pm$ 5,43	13,22 $\pm$ 4,22	,080
Kreatinin (mg/dl)	0,74 $\pm$ 0,24	0,69 $\pm$ 0,17	,118
GFR (ml/dk/1.73 m²)	95,29 $\pm$ 24,37	101,97 $\pm$ 24,13	,108
ALT (u/l)	21,01 $\pm$ 10,17	20,98 $\pm$ 11,67	,987
AST (u/l)	21,74 $\pm$ 5,61	22,48 $\pm$ 11,21	,683
GGT (u/l)	27,81 $\pm$ 22,9	30,13 $\pm$ 37,44	,745
ALP (u/l)	88,08 $\pm$ 30,46	86,03 $\pm$ 45,71	,795
CRP (mg/l)	12,46 $\pm$ 30,56	6,24 $\pm$ 6,83	,173
Sedimentasyon (mm/st)	26,69 $\pm$ 20,07	25,62 $\pm$ 14,77	,742
İdrar Ph	5,41 $\pm$ 0,72	5,47 $\pm$ 0,74	,687
ClinESSDAI	1,24 $\pm$ 2,41	1,21 $\pm$ 2,75	,955

Kısaltmalar: RBC: Eritrosit sayısı, WBC: Lökosit sayısı, BUN: Kan üre azotu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transpeptidaz, ALP: Alkalın fosfataz, CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı. Bağımsız örneklem T testi ile analiz edilmiştir. P < 0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 7.b’de ki-kare testi ile nörolojik tutulum açısından değerlendirilen özellikler ve sonuçları gösterilmektedir. Analiz sonucunda nörolojik tutulumu olan ve olmayan grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark tespit edilmedi. Anlamlı fark saptanmamasına rağmen nörolojik tutulumu olan grupta yorgunluk %52 oranındayken diğer grupta %41 oranındaydı. Artralji nörolojik tutulumu olan grupta %72,3 olarak bulunurken diğer grupta %62,6 oranında bulundu. Bazal

klirik özelliklerden raynaud fenomeni de nörolojik tutulumu olan grupta daha yüksek oranda pozitif bulundu. Bazal lökopeni, lenfopeni, anemi oranı nörolojik tutulumu olan grupta daha fazlaydı. İmmunolojik parametrelerin ise tutulum olmayan grupta daha fazla bulunması dikkat çekmekteydi. Akut faz reaktanlarından olan CRP, nörolojik tutulumu olan grubun %44,7'sinde, tutulum olmayan grubun ise %58,3'ünde normal değerlerde idi (p=0,149).

Tablo 7.b. Takipte nörolojik tutulum gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların bazal demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesi

		Nörolojik tutulum				P değeri
		Var (n=49)		Yok (n=141)		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kadın	48	98,0%	139	98,6%	1,000
	Erkek	1	2,0%	2	1,4%	
Kororbidite	Var	32	65,3%	89	63,6%	0,964
	Yok	17	34,7%	51	36,4%	
Ailede otoimmün hastalık	Var	7	14,3%	27	19,1%	0,583
	Yok	42	85,7%	114	80,9%	
Sigara	Kullanıyor	5	10,6%	17	12,1%	0,988
	Kullanmıyor	42	89,4%	123	87,9%	
Yorgunluk	Var	25	52,1%	57	41,0%	0,244
	Yok	23	47,9%	82	59,0%	
B semptomları	Var	1	2,1%	3	2,2%	1,000
	Yok	46	97,9%	136	97,8%	
Lenfadenopati	Var	1	2,1%	2	1,4%	1,000
	Yok	46	97,9%	137	98,6%	
Sabah tutukluğu	Var	4	8,5%	11	7,9%	1,000
	Yok	43	91,5%	12	92,1%	

				8		
Ağız kuruluğu	Var	35	72,9%	95	67,9%	0,636
	Yok	13	27,1%	45	32,1%	
Göz kuruluğu	Var	36	75,0%	10	71,4%	0,772
	Yok	12	25,0%	40	28,6%	
Fotosensitivite	Var	8	17,0%	29	20,9%	0,720
	Yok	39	83,0%	11	79,1%	
Artralji	Var	34	72,3%	87	62,6%	0,301
	Yok	13	27,7%	52	37,4%	
Artrit	Var	2	4,3%	6	4,3%	1,000
	Yok	45	95,7%	13	95,7%	
Kutanöz özellik	Var	0	0,0%	8	5,8%	0,205
	Yok	47	100,0%	13	94,2%	
Raynaud fenomeni	Var	7	14,9%	11	8,0%	0,167
	Yok	40	85,1%	12	92,0%	
Schirmer testi	Pozitif	14	58,3%	52	67,5%	0,561
	Negatif	10	41,7%	25	32,5%	
Fokus skoru	Fokus 1	25	62,5%	60	61,9%	1,000
	Fokus 2-3	15	37,5%	37	38,1%	
Fokus skoru	Pozitif	40	90,9%	97	90,7%	1,000
	Negatif	4	9,1%	10	9,3%	
PSS tutulumu	Var	1	2,0%	3	2,1%	1,000
	Yok	48	98,0%	13	97,9%	
SSS tutulumu	Var	1	2,0%	4	2,8%	1,000
	Yok	48	98,0%	13	97,2%	
Renal tutulum	Var	1	2,0%	1	0,7%	0,450
	Yok	48	98,0%	14	99,3%	
Akciğer tutulumu	Var	1	2,0%	3	2,1%	1,000
	Yok	48	98,0%	13	97,9%	
Lökopeni	Var	4	8,9%	6	4,5%	0,275
	Yok	41	91,1%	12	95,5%	

				7		
Lenfopeni	Var	3	6,7%	2	1,5%	0,108
	Yok	42	93,3%	12 8	98,5%	
Anemi	Var	10	22,2%	22	16,5%	0,527
	Yok	35	77,8%	11 1	83,5%	
CRP	Normal	21	44,7%	77	58,3%	0,149
	Yüksek	26	55,3%	55	41,7%	
ESH	Normal	29	63,0%	86	67,7%	0,694
	Yüksek	17	37,0%	41	32,3%	
ANA yüksek titrede	Pozitif	4	16,7%	12	16,7%	1,000
	Negatif	20	83,3%	60	83,3%	
ANA düşük titrede	Pozitif	20	83,3%	60	83,3%	1,000
	Negatif	4	16,7%	12	16,7%	
ANA	Pozitif	24	57,1%	72	63,7%	0,573
	Negatif	18	42,9%	41	36,3%	
Anti SS-A ve SS-B birlikte	Pozitif	5	15,2%	18	19,1%	0,802
	Negatif	28	84,8%	76	80,9%	
Anti Ro/SS-A	Pozitif	21	45,7%	67	50,8%	0,671
	Negatif	25	54,3%	65	49,2%	
Anti La/SS-B	Pozitif	6	13,0%	20	15,2%	0,915
	Negatif	40	87,0%	11 2	84,8%	
Anti dsDNA	Pozitif	1	3,0%	4	4,3%	1,000
	Negatif	32	97,0%	90	95,7%	
C3	Düşük	1	5,6%	5	9,4%	1,000
	Düşük değil	17	94,4%	48	90,6%	
C4	Düşük	1	3,8%	8	12,7%	0,274
	Düşük değil	25	96,2%	55	87,3%	
Hematüri	Var	3	7,7%	15	12,8%	0,564
	Yok	36	92,3%	10 2	87,2%	
Proteinüri	Var	8	19,0%	15	12,8%	0,466
	Yok	34	81,0%	10 2	87,2%	

Kısaltmalar: CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ANA: Anti nükleer antikor, SSS: Santral sinir sistemi, PSS: Periferik sinir sistemi, C3: Kompleman 3, C4: Kompleman 4. Ki-kare analizi kullanılmıştır. P < 0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 7.a ve tablo 7.b göz önüne alındığında semptom süresi, lenfosit sayısı, BUN değerleri ile tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve analiz sonuçları Tablo 8’da gösterilmiştir. Tek değişkenli regresyon analizi ile bu değişkenlerin nörolojik tutulum ile ilişkileri bulunmamıştır. Değişkenler arası korelasyon olmadığı doğrulandıktan sonra yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonucunda da nörolojik tutulum ile ilişkili durum bulunmamıştır. (Tablo 9).

Tablo 8. Nörolojik tutulum ile ilişkili durumların tek değişkenli lojistik regresyon analizi

	OR	%95 GA		p değeri
Semptom süresi	0,923	0,836	1,018	0,109
Lenfosit sayısı	0,999	0,999	1,000	0,085
BUN	1,074	0,084	0,990	1,165

BUN: Kan üre azotu. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 9. Nörolojik tutulum ile ilişkili durumların çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	OR	%95 GA		p değeri
Semptom süresi	0,914	0,793	1,053	0,212
Lenfosit sayısı	0,999	0,999	1,000	0,108
BUN	1,084	0,986	1,191	0,096

BUN: Kan üre azotu. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlıdır.

Takipte akciğer tutulumu gelişen ve gelişmeyen grupların klinik ve laboratuvar özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 10.a ve Tablo 10.b'de gösterilmiştir. Takipte akciğer tutulumu gelişen hasta sayısı 27, akciğer tutulumu gelişmeyen hasta sayısı ise 163 idi. Akciğer tutulumu gelişen grupta tanı anındaki yaş ortalaması $55 \pm 9,03$ iken diğer grubun yaş ortalaması $48,8 \pm 11,95$ olarak hesaplandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,011$). Semptom süresinin akciğer tutulumu olan grupta, diğer gruba kıyasla yaklaşık 2 yıl daha kısa olduğu görüldü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,053$). İki grup takip süresi açısından karşılaştırıldığında akciğer tutulumu olan grupta takip süresinin daha uzun olduğu ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0,070$). Gruplar arası hematolojik, biyokimyasal parametreler ve idrar pH'sı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte ortalama GGT ve ALP değeri, akciğer tutulumu olan grupta daha yüksekti. Akut faz reaktanlarından ESH akciğer tutulumu olan grupta

36,6±16,21 mm/st, akciğer tutulumu olmayan grupta 24,1±15,6 mm/st olarak hesaplanarak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0,000). Diğer akut faz reaktanı olan CRP değeri, akciğer tutulumu olan grupta ortalama 10,45±11,69 mg/l, tutulum olmayan grupta ise 7,43±17,49 mg/l olarak hesaplandı ancak bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı tespit edildi (p=0,398). ClinESSDAI skorları iki grup arasında benzerdi (Tablo 10.a).

Tablo 10.a. Takipte akciğer tutulumu gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların bazal demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Akciğer tutulumu var (n=27), ortalama ± SD	Akciğer tutulumu yok (n=163), ortalama ± SD	P değeri
İlk başvuru yaşı (yıl)	55±9,03	48,8±11,95	,011
Semptom süresi (yıl)	1,13±2,18	3,29±5,11	,053
Takip süresi (yıl)	6,89±2,75	5,74±3,08	,070
RBC (x1000000/ul)	4,60±0,33	4,59±0,36	,911
Hemoglobin (g/dl)	12,70±1,06	13,05±1,16	,160
WBC (/ul)	6775,38±1725,33	6685,74±1905,66	,829
Lenfosit sayısı (/ul)	2019,75±495,74	2118,51±641,80	,473
Platelet sayısı (x1000/ul)	276,6±59,57	278,5±73,98	,907
Protein (g/dl)	7,56±0,40	7,52±0,50	,713
Albümin (g/dl)	4,28±0,32	4,34±0,33	,390
BUN (mg/dl)	13,33±4,10	13,65±4,67	,772
Kreatinin (mg/dl)	0,70±0,10	0,70±0,20	,948
GFR (ml/dk/1.73 m²)	94,72±19,54	101,16±24,92	,220
ALT (u/l)	19,28±8,15	21,27±11,70	,415
AST (u/l)	20,91±6,03	22,50±10,53	,491
GGT (u/l)	38,44±38,57	28,15±33,73	,241
ALP (u/l)	97±38,97	84,89±42,66	,224
CRP (mg/l)	10,45±11,69	7,43±17,49	,398
ESH (mm/st)	36,6±16,21	24,1±15,6	,000
İdrar pH	5,40±0,62	5,46±0,75	,733
ClinESSDAI	1,51±3,08	1,17±2,60	,541

Kısaltmalar: RBC: Eritrosit sayısı, WBC: Lökosit sayısı, BUN: Kan üre azotu, GFR: Glomerüler filtrasyon hızı, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, GGT: Gama glutamil transpeptidaz, ALP: Alkalın fosfataz, CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı. Bağımsız örneklem T testi ile analiz yapılmıştır. P < 0,05 istatistiksel olarak anlamlıdır.

Akciğer tutulumu olan 27 hasta içinde yalnız 1 hasta erkek iken diğer grupta 163 hasta içinde yalnız 2 erkek hasta bulunmaktaydı. Akciğer tutulumu ile cinsiyet arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,370$). Komorbiditesi olan hastalar arasında takipte akciğer tutulumu gelişen hasta sayısı 23, komorbiditesi olmayıp akciğer tutulumu gelişen hasta sayısı 4 idi. Buna göre komorbidite ile akciğer tutulumu gelişmesi arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0,024$). Yorgunluk açısından iki grup karşılaştırıldığında akciğer tutulumu olanlarda yorgunluğun daha sık olduğu ancak bunun istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı gözlemlendi. Göz kuruluğu ve fotosensitivite açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamakla birlikte tutulum olmayan grupta her ikisinin de daha sık olduğu saptandı. Akciğer tutulumu olanların %16 ($n=4$)'sine kutanöz özellikler eşlik ederken, tutulum olmayan grubun sadece %2,5 ($n=1$)'ine kutanöz özellikler eşlik etmekteydi. Kutanoz özellikler ile akciğer tutulumu arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0,012$). Akciğer tutulumu olanlarda raynaud fenomeni %20 sıklıkla görülürken diğer grupta bu oran %8,1 idi ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,074$). Akciğer tutulumu olanların tamamında fokus skoru pozitif ayrıca akciğer tutulumu olanların büyük kısmında (%55,6) fokus skoru 2-3 iken akciğer tutulumu olmayanların çoğunluğunda (%64,7) fokus skorunun 1 olduğu görüldü. Akciğer tutulumu olan hastaların %65'inde CRP değerinin yüksek olduğu görüldü. Diğer grupta ise hastaların çoğunluğunda CRP değeri normal aralıkta olanlar oluşturuyordu. İki grup arasında CRP ile akciğer tutulumu arasındaki ilişki anlamlı idi ($p=0,044$). Diğer bir akut faz reaktanı olan ESH ile akciğer tutulumu değerlendirildiğinde, CRP'ye benzer şekilde tutulum olanlarda yüksek ESH oranı

daha çok, tutulum olmayanlarda ise normal ESH değeri olanlar daha çoktu ve aralarındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0,005$). Gruplar ANA sonuçlarına göre karşılaştırıldığında akciğer tutulumu olanlarda ANA pozitifliğinin daha sık olduğu görüldü. Yüksek titrede ANA pozitifliği akciğer tutulumu olanlarda daha fazla bulunurken düşük titrede ANA pozitifliği tutulum olmayan grupta daha fazla bulundu. Akciğer tutulumu olanlarda anti SS-A ve SS-B birlikte pozitifliği ya da yalnız anti Ro/SS-A veya anti La/SS-B pozitifliği daha fazlaydı. Anti Ro/SS-A pozitifliği akciğer tutulumu olanlarda %58,3 oranında bulunurken diğer grupta bu oran %48,1 idi. Bahsedilen antikor sonuçları ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Kompleman 3 düzeyi düşük olan hastaların tamamı akciğer tutulumu olmayan grupta bulunuyordu. Diğer özelliklerle akciğer tutulumu olanlar veya olmayanlar arasında anlamlı ilişki bulunmadı (Tablo 10.b).

Tablo 10.b. Takipte akciğer tutulumu gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların bazal demografik özellikleri, klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

		Takipte akciğer tutulumu				P değeri
		Var		Yok		
		n (n=27)	%	n (n=163)	%	
Cinsiyet	Kadın	26	96,3%	161	98,8%	0,370
	Erkek	1	3,7%	2	1,2%	
Komorbidite	Var	23	85,2%	98	60,5%	0,024
	Yok	4	14,8%	64	39,5%	
Ailede otoimmün hastalık	Var	3	11,1%	31	19,0%	0,423
	Yok	24	88,9%	132	81,0%	

					%	
Sigara	Kullanıyor	3	11,5%	19	11,8	1,000
	Kullanmıyor	23	88,5%	142	88,2	
Yorgunluk	Var	13	52,0%	69	42,6	0,506
	Yok	12	48,0%	93	57,4	
B semptomları	Var	1	4,0%	3	1,9%	0,441
	Yok	24	96,0%	158	98,1	
Lenfadenopati	Var	0	0,0%	3	1,9%	1,000
	Yok	25	100,0%	158	98,1	
Sabah tutukluğu	Var	2	8,0%	13	8,1%	1,000
	Yok	23	92,0%	148	91,9	
Ağız kuruluğu	Var	18	69,2%	112	69,1	1,000
	Yok	8	30,8%	50	30,9	
Göz kuruluğu	Var	18	69,2%	118	72,8	0,884
	Yok	8	30,8%	44	27,2	
Fotosensitivite	Var	2	8,0%	35	21,7	0,175
	Yok	23	92,0%	126	78,3	
Artralji	Var	16	64,0%	105	65,2	1,000
	Yok	9	36,0%	56	34,8	
Artrit	Var	1	4,0%	7	4,3%	1,000
	Yok	24	96,0%	154	95,7	
Kutanöz özellikler	Var	4	16,0%	4	2,5%	0,012
	Yok	21	84,0%	157	97,5	

Raynaud fenomeni	Var	5	20,0%	13	8,1%	0,074
	Yok	20	80,0%	147	91,9%	
Schirmer testi	Pozitif	6	60,0%	60	65,9%	0,735
	Negatif	4	40,0%	31	34,1%	
Fokus skoru	Fokus 1	8	44,4%	77	64,7%	0,164
	Fokus 2-3	10	55,6%	42	35,3%	
Fokus skoru	Pozitif	18	100,0%	119	89,5%	0,221
	Negatif	0	0,0%	14	10,5%	
PSS tutulumu	Var	1	3,7%	3	1,8%	0,370
	Yok	26	96,3%	160	98,2%	
SSS tutulumu	Var	1	3,7%	4	2,5%	0,461
	Yok	26	96,3%	159	97,5%	
Renal tutulum	Var	0	0,0%	2	1,2%	1,000
	Yok	27	100,0%	161	98,8%	
Akciğer tutulumu	Var	0	0,0%	4	2,5%	1,000
	Yok	27	100,0%	159	97,5%	
Lökopeni	Var	1	4,2%	9	5,8%	1,000
	Yok	23	95,8%	145	94,2%	
Lenfopeni	Var	0	0,0%	5	3,3%	1,000
	Yok	24	100,0%	146	96,7%	
Anemi	Var	5	20,8%	27	17,5%	0,775
	Yok	19	79,2%	127	82,5%	
CRP	Normal	9	34,6%	89	58,2%	0,044
	Yüksek	17	65,4%	64	41,8%	

					%	
ESH	Normal	10	40,0%	105	70,9	0,005
					%	
	Yüksek	15	60,0%	43	29,1	
					%	
ANA yüksek titrede	Pozitif	3	21,4%	13	15,9	0,698
					%	
	Değil	11	78,6%	69	84,1	
					%	
ANA düşük titrede	Pozitif	11	78,6%	69	84,1	0,698
					%	
	Değil	3	21,4%	13	15,9	
					%	
ANA	Pozitif	14	66,7%	82	61,2	0,811
					%	
	Negatif	7	33,3%	52	38,8	
					%	
Anti SS-A/SS-B birlikte	Pozitif	4	26,7%	19	17,0	0,472
					%	
	Negatif	11	73,3%	93	83,0	
					%	
Anti Ro/SS-A	Pozitif	14	58,3%	74	48,1	0,473
					%	
	Negatif	10	41,7%	80	51,9	
					%	
Anti La/SS-B	Pozitif	5	20,8%	21	13,6	0,356
					%	
	Negatif	19	79,2%	133	86,4	
					%	
Anti dsDNA	Pozitif	1	5,6%	4	3,7%	0,540
					%	
	Negatif	17	94,4%	105	96,3	
					%	
C3	Düşük	0	0,0%	6	9,5%	1,000
					%	
	Düşük değil	8	100,0%	57	90,5	
					%	
C4	Düşük	1	9,1%	8	10,3	1,000
					%	
	Düşük değil	10	90,9%	70	89,7	
					%	
Hematüri	Var	2	9,5%	16	11,9	1,000

					%	
	Yok	19	90,5%	119	88,1	
					%	
Proteinüri	Var	2	9,5%	21	15,2	0,741
					%	
	Yok	19	90,5%	117	84,8	
					%	

Kısaltmalar: CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı, ANA: anti nükleer antikor, C3:kompleman 3, C4:kompleman 4. Ki-kare analizi kullanılmıştır. $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 10.a ile Tablo 10.b dikkate alınarak tek değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmış ve sonuçlar Tablo 11’te gösterilmiştir. Tek değişkenli regresyon analiziyle başvuru anındaki yaş ile akciğer tutulumu arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p=0,013$). Başlangıçta komorbidite veya kutanöz özellikleri olanlarla akciğer tutulumu arasındaki ilişki de anlamlıydı ($p=0,019$, $p=0,007$). Normal veya yüksek olarak sınıflandırılmış CRP ve ESH’ye göre CRP ve ESH ile akciğer tutulumu arasındaki ilişki anlamlıydı ($p=0,029$, $p=0,004$). Tek değişkenli regresyon analizi sonucu semptom süresi ve raynaud fenomeni varlığı ile akciğer tutulumu arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Tablo 11. Primer Sjögren sendromu ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ile ilgili durumların tek değişkenli lojistik regresyon analizi

	OR		%95 GA	p değeri
İlk başvuru yaşı	1,049	1,010	1,090	0,013
Semptom süresi	0,800	0,630	1,017	0,069
Kutanöz özellik	7,476	1,738	32,154	0,007
Raynaud fenomeni	2,827	0,911	8,771	0,072
Komorbidite	3,755	1,241	11,366	0,019
Normal CRP*	0,381	0,160	0,908	0,029
Normal ESH*	0,273	0,114	0,655	0,004

Kısaltmalar; CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı. $P < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlıdır.

*:Kategorik değişken, normal/yüksek olarak sınıflandırılmıştır.

Değişkenler arası korelasyon olmadığı doğrulandıktan sonra yapılan çok değişkenli regresyon analizi sonucunda başvuruındaki yaş, semptom süresi, kutanöz özellikler, raynaud fenomeni ve ESH ile akciğer tutulumu arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Eritrosit sedimentasyon hızı normal olanlarda, yüksek olanlara kıyasla daha az pulmoner tutulum olmaktadır ($p=0,007$). En yüksek olasılık oranının (OR) 22 ile kutanöz özelliklerde olduğu, bunu 10 ile raynaud fenomeninin takip ettiği görülmektedir. Çok değişkenli regresyon analizi ile komorbidite veya CRP normal/yüksek olmasının akciğer tutulumu geliştirme riski açısından anlamlılık taşımadıkları görüldü (Tablo 12).

Tablo 12. Primer Sjögren sendromu ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ile ilgili durumların çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	OR	%95 GA		p değeri
İlk başvuru yaşı	1,095	1,032	1,162	0,003
Semptom süresi	0,710	0,529	0,955	0,023
Kutanöz özellik	22,569	2,223	229,087	0,008
Raynaud fenomeni	10,635	2,017	56,070	0,005
Komorbidite	3,102	0,696	13,813	0,137
Normal CRP*	0,562	0,165	1,909	0,356
Normal ESH*	0,178	0,051	0,627	0,007

Kısaltmalar; CRP: C reaktif protein, ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı. P <0,05 değeri istatistiksel olarak anlamlıdır.

*:Kategorik değişken, normal/yüksek olarak sınıflandırılmıştır.

5. TARTIŞMA

Sjögren sendromunun özellikle orta yaş kadın hastalarda görüldüğü bilinmektedir. Birçok ülkenin verilerini içeren, 2002 veya 2016 sınıflandırma kriterlerine göre primer Sjögren sendromuna sahip hastaların dahil edildiği bir çalışmada ortalama tanı yaşı $52,2 \pm 14,6$ olarak bildirilmiştir (49), çalışmamızda ortalama tanı yaşı benzer şekilde $49,7 \pm 11,76$ olarak bulunmuştur. Aradaki farkın ülkemizde hastaların sağlık hizmetlerine kolaylıkla ulaşabilmesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Bir başka çalışmada eklem belirtileri olanlarda yaş ortalamasının 49,2 olduğu ve eklem belirtisi olmayanlarla karşılaştırıldığında eklem belirtileri olanların daha küçük yaşta tanı aldıkları bildirilmiştir (50), çalışmamızda artralji/artrit görülen hastaların çoğunlukta olması ortalama tanı yaşının daha genç yaşta bulunmasını açıklayabilmektedir.

Sjögren sendromunun daha önce bahsedildiği gibi kadınları daha sık etkilediği bilinmektedir. Çalışmamızda hastaların tamamına yakını (%98,4) kadınlar oluşturmaktadır. Ji ve ark.'nın İsviçre'de yapılan ve yaklaşık 11000 hastayı kapsayan çalışmalarında, Sjögren sendromunda kadın/erkek oranı 8 olarak hesaplanmıştır. Avrupa'da kadın/erkek oranının en fazla Yunanistan'da olduğu (K:E, 20:1), özellikle İskandinav ülkelerinde bu oranın daha az olduğu (K:E, 14:1) dikkat çekmektedir (1). The Big Data Sjögren Project Consortium çalışmasında hastaların büyük kısmı Avrupalı hastalardan oluşmasına karşın %93,5'ini kadınların oluşturduğu (49), Uzak Doğu'da yapılan çalışmalarda ise bu oranın 10,1-94,1 gibi çok geniş bir aralıkta bulunduğu (51,52) görülmektedir. Ülkemizde

pSS hastalarını içeren çalışmalardaki kadın cinsiyeti sıklığı %91,7 (53), %87,8 (24), %90-100 (6) bulunmuştur. Ülkemizde kadın hasta oranının genel kabul görmüş oranlara kıyasla (54) daha fazla olmasının nedeni, ülkemizde sağlık hizmetlerine başvuran hastaların büyük bir kısmının kadın olması, Sjögren sendromunun kadınlarda daha sık görüldüğünün bilinmesi nedeniyle kadın hastaların Sjögren açısından daha ayrıntılı sorgulanması olabileceği gibi etnik köken ve coğrafi konum da bu farklılığa katkı sağlamış olabilir.

Hastalarımız ailede otoimmün hastalık varlığı açısından incelendiğinde 1 hastanın 2. dereceden, 1 hastanın ise 4. dereceden akrabasında Sjögren sendromu bulunuyordu. Çin'de 315 hastayı içeren bir çalışmada 6 pSS hastasının 1. dereceden akrabalarında pSS öyküsü olduğu bildirilmiştir (51). Priori ve ark.'nın çalışmalarına (55) 140 Sjögren sendromlu hasta dahil edilmiş (primer ve sekonder SS) ve bunların yalnız 1'inin birinci derecede akrabasında SS görülmüştür. Çalışmamızda birinci dereceden akrabalarda Sjögren sendromu bulunmamasının nedeni hastaların sağlık okuryazarlığı seviyesinin düşük olmasıyla veya soygeçmiş sorgulamasının detaylandırılmaması ile ilgili olabilir.

Ağız ve göz kuruluğu semptomları 60 yaşına kadar yaşla birlikte artmaktadır. Sıklık genç yaşta tanı alanlarda %90'ın altındayken ileri yaşta tanı alanlarda daha fazladır ayrıca otoimmün hastalığı olmayan yaşlı hastalarda ağız kuruluğu daha sık görülmektedir. Bu durum tükürük salgısını azaltıcı ilaç kullanımı ve eşlik eden komorbid özelliklerle ilişkilendirilmiştir (49). Çalışmamızda bazal ağız ve göz kuruluğu sıklığı sırasıyla %69 ve %72 olarak bulunma sebebi yaş ortalamamızın daha küçük olması, buna bağlı olarak

komorbid özelliklerin ve sıkka semptomlarına neden olan ilaç kullanımının daha az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Raynaud fenomeni Sjögren sendromunda, sistemik skleroza kıyasla daha hafif seyretmektedir (56). Çalışmamızda bazal raynaud fenomeni sıklığı %9,7 iken Brito-Zeron ve ark. ile Garcia-Carrasco ve ark.'nın çalışmasında (2,56) sıklık yaklaşık %13 olarak bildirilmiştir. Bu farkın bu çalışmalarda sadece bazal özelliklere göre değerlendirme yapılmaması nedeniyle olduğu düşünülmüş nitekim Li ve ark.'nın çalışmasında bazal raynaud fenomeni sıklığı %10,5 olarak bulunmuştur (51).

Ekstraglandüler tutulumlar veya özellikler yalnız tanıdan sonra değil, tanıdan önce veya tanı anında ortaya çıkabilmektedir. Çalışma grubumuzda tanı anındaki ekstraglandüler tutulumlar içinde en sık görülen durum artraljidir. Hastaların yarısından fazlasında eklem ağrısı bulunmaktadır ancak clinESSDAI skoru ortalamamız düşük bulunmuştur. Sabah tutukluğu veya sinovitle birlikte bulunan eklem tutulumunun az sayıda olması nedeniyle clinESSDAI skorlarına bu durumun yansımadağı düşünülmüştür.

Pertovaara ve ark.'nın çalışmasında (57) bazal hemoglobin değeri 12,8 g/dl ile çalışmamıza benzer; lökosit sayısı 5300/ul, platelet sayısı ise 257.000/ul ile çalışmamızdaki değerlere kıyasla daha küçüktür ancak her iki çalışmada da normal aralıktadır. Anemi olan hastalarda renal tutulum, kutanöz vaskülit ve periferik nöropati prevalansının yüksek olduğu, lenfopeninin ise lenfomayla ilişkili olabileceğı bildirilmiştir (58). Çalışmamızda bazal ekstraglandüler

tutulmaların az sayıda olması göz önüne alındığında, beklenildiği gibi bazal hematolojik değerlerde anormallik saptanmamıştır.

Çalışmamızda biyokimyasal testler içinde ortalama serum proteininin büyük kısmını albüminin oluşturduğu ve albümin/globülin oranının yaklaşık 1,35 olduğu saptanmıştır. Bazal immunglobulin değerleri çalışmamızda incelenmemiştir ancak albümin/globülin oranına bakılarak hastalarda gamaglobülin değerlerinin artmadığı sonucuna ulaşılabilmektedir. Gamaglobülinde artışla ESH değerinin arttığı bilinmektedir. Çalışmamızın büyük bir kısmını kadınların oluşturduğu ve ortalama tanı yaşının 49 olduğu göz önüne alındığında, yaş ve cinsiyete göre ESH ortalaması normal değerlerde izlenmektedir. Bu sonuç çalışmamızda gamaglobülin değerlerinin artmadığı düşüncesine katkı oluşturmaktadır.

Sjögren hastalarında CRP yüksekliği sık rastlanan bir bulgu değildir (59). Çalışmamızda CRP'nin bazal ortalaması $7,87 \pm 16,7$ mg/l olarak hesaplanarak normal aralığın üzerinde olduğu tespit edilmiştir. Bu durum hasta popülasyonumuzda inflamasyonun beklenenden fazla olduğunu göstermektedir. Eş zamanlı ESH değerinin normal aralıkta olması ancak CRP değerinin artmış olması, CRP'nin inflamasyon ile ESH'ye göre daha hızlı yükselmesi nedeniyle hasta popülasyonunda akut inflamasyon veya enfeksiyon varlığı ile ilişkilendirilebilir.

Sjögren sendromunda immünolojik parametrelerle klinik durumların ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hastalık tutulumunun artması ile immünolojik

parametrelerde pozitiflik görülme ihtimali de artmaktadır. Garcia-Carrasco ve ark.'nın çalışmasında ANA pozitif ancak ENA negatif olan hasta grubunda pulmoner tutulum riskinin arttığı gösterilmiştir (60). Anti nükleer antikor, anti Ro/SS-A veya anti La/SS-B pozitif olanlarda ekstraplandüler tutulumla seyreden hastalığın, sıkka semptomları ile sınırlı hastalığa kıyasla daha sık görüldüğü belirtilmiştir (60,61). ANA/ENA negatif hastalar daha hafif ve daha geç dönemde glandüler veya ekstraplandüler tutulum göstermişler, daha az sıklıkta kortikosteroid tedavisine ihtiyaç duymuşlardır (62). Fauchais ve ark. bir çalışmada pSS hastalarında bazal anti SS-A/SS-B pozitifliğinin, ekstraplandüler tutulum gelişimine etkisini tespit etmişlerdir (46). Primer Sjögren sendromu bulunan 12.753 hastanın incelendiği bir çalışmada ANA pozitifliğinin %80,8, anti Ro/SS-A antikor pozitifliğinin %74,7 ve anti La/SS-B antikor pozitifliğinin %44,9 olduğu gösterilmiştir (49). ANA pozitifliğindeki sıklık 65 yaşına kadar gittikçe azalmakla birlikte 65 yaşından sonra artmaktadır (49). Çalışmamızda ise bu oranlar daha düşük bulunmuştur. Bu bilgilerden yola çıkarak hasta grubumuzda ekstraplandüler organ tutulumunun fazla sayıda olmaması ile bağlantılı olarak immünolojik parametrelerde pozitiflik oranının az bulunması bahsedilen çalışmalarla uyumlu görünmektedir.

Çalışmamızda hastaların büyük bir kısmında bazal kompleman seviyesi sonuçlarına ulaşamamıştır. Kompleman değerlerine bakılan hastaların 6'sında düşük C3, 9'unda düşük C4 seviyeleri bulunmuştur. Hastaların bazal özelliklerini içeren Sjögren Big Data Consortium (49) kayıtlarına kıyasla çalışmamızda daha az oranda kompleman düşüklüğü bulunmaktadır. Bu durum bahsedilen

çalışmadaki ortalama ESSDAI (5.9 ± 7.3) değeri (49) göz önüne alındığında, hastalık tutulum derecesinin çalışmamızdan daha yüksek olmasıyla ilişkilendirilebilir. Çalışmamızda hastalık aktivitesinin hesaplanmasında kullanılan ortalama bazal clinESSDAI skoru, tutulum ve laboratuvar verilerindeki değerlerle uyumlu olarak düşük bulunmuştur.

Distal RTA Sjögren sendromuna bağlı ortaya çıkabilen bir durumdur. Distal RTA'da idrar pH'sının 5,3'ün üzerinde olması ve anyon açığı olmayan metabolik asidoz beklenmektedir. Uzun dönem komplikasyonları arasında osteomalazi ve böbrek taşı yer almaktadır (63). Çalışmamızda ortalama bazal idrar pH değerleri 5,3'ün üzerinde bulunmuştur. Bu sonuç her ne kadar distal RTA'yı akla getirmiş olsa da çalışmamızda serum elektrolitleri ve bikarbonat verilerinin incelenmemesi sebebiyle RTA açısından yorum yapılamamaktadır. Çalışmamızda tam idrar tetkikinde proteinüri ve hematürisi olanlar sırasıyla %14,5, %11,5 oranında bulunmuştur. Nefritik sendrom durumunda hematüri ve proteinüri, RTA gelişmesi halinde ise elektrolit bozukluklarına ek olarak proteinüri görülebilmekte (64) ayrıca üriner sistem enfeksiyonlarında da hematüri, proteinüri görülebilmektedir. Çalışmamızda artralji sıklığı yüksektir, hastalarda NSAİ ilaç kullanımı sonucu gelişebilen analjezik nefropatisine bağlı proteinüri görülebildiği bilinmektedir ve çalışmamızdaki proteinüri oranının sebeplerinden biri olabilir. Bossini ve ark.'nın çalışmasında %20 proteinüri (65) bildirilirken, Pertovaara ve ark.'nın çalışmasında ise hafif proteinüri sıklığı %44, dipstik testi ile eritrosit pozitifliği görülme sıklığı %17, idrar mikroskopisi ile >1/HPF eritrosit görülme sıklığı %5 olarak (66) bildirilmiştir. Bu çalışmalardaki proteinüri

oranının fazla olması tetkiklerin tanı anında değil, hastalık takibi esnasında yapılmış olması nedeniyle zamanla görülen hipertansiyon ve renal hastalık sıklığının artmasından kaynaklanmış olabilir nitekim bu kesitsel çalışmalarda hastalarda hipertansiyon siktir ve yaş ortalaması çalışmamızdan daha yüksek bulunmuştur.

Tükürük bezi biyopsisi Sjögren sendromu tanısında sıklıkla kullanılan bir incelemedir. Çalışmamızda 151 hastaya tükürük bezi biyopsisi yapılmıştır, 137 hastanın (%90,7) fokus skoru 1 ve üzeridir. Big Data Consortium çalışmasında ise bu oran %82,2'dir (49). Bu çalışmada (49) 2002 veya 2016 sınıflandırma kriterlerine göre pSS'lu hastaların dahil edilirken çalışmamızda yalnız 2016 kriterlerine sahip olan hastalar değerlendirilmeye alınmıştır. Aradaki farkın nedenlerinden biri kullanılan sınıflandırma kriterleri olabilir. Risselada ve ark.'nın çalışmasında (67) fokus skoru pozitif olan hastalar, fokus skoru 3'ün altında olanlar ile 3 ve üzeri olanlar olarak iki gruba ayrılarak hastalık süresince gelişen belirtiler kümülatif olarak ESSDAI skoru ile belirtilmiştir. Fokus skoru 3 ve üzeri olanlarda kümülatif ESSDAI skorunun daha büyük değerde olduğu bildirilmiştir (67). Bizim hasta grubumuzun büyük bir kısmını fokus skoru 1 ve 2 olan hastalar oluşturmaktaydı ayrıca ortalama fokus skoru $1,31 \pm 0,72$ idi. Bahsedilen çalışma (67) göz önünde bulundurulduğunda beklenildiği gibi hasta grubumuzda takip süresince daha az tutulum gelişmiştir. Tükürük bezi şişliği ve lenfoma dışındaki diğer semptom ve tutulumların fokus skoru ile anlamlı ilişkisi olmadığını bildiren çalışmalar (68) mevcuttur, çalışmamızda ise benzer şekilde pulmoner ve nörolojik

tutulum değerlendirilmesi ile fokus skoru açısından gruplar arası fark saptanmamıştır.

Kamiya ve ark.'nın çalışmalarında (69) en sık görülen toraks YÇBT bulgusu buzlu cam ve retikülasyon olurken en az görülenler arasında nodül, kist, bronkovasküler dallarda kalınlaşma yer almaktadır. Yazısız ve ark.'nın çalışmasında pulmoner tutulum tanısı için akciğer belirtisi ve/veya SFT bozukluğuna ek olarak YÇBT bulguları kullanılmış ve akciğer tutulumu sıklığı %11,4 olarak bildirilmiştir (24). Aynı çalışmada buzlu cam ve retiküler patern en sık görülen bulgu olmuştur (24). Dong ve ark.'larının çalışmasında (25) ise en sık görülen retiküler pattern olmuş bunu buzlu cam görünümü, vasküler dallarda kalınlaşma izlemiştir. Çalışmamızda bilgisayarlı tomografi baz alınarak yapılan değerlendirme ile pulmoner tutulum, Yazısız ve ark.'nın (24) çalışmasında belirtilene benzer şekilde, %14.2 olarak bulunmuştur. Yukarda belirtilen çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da en sık buzlu cam görünümü saptanmış, bunu mozaik patern ve retiküler değişiklik izlemiştir.

Yaşla birlikte pSS hastalarında görülen interstisyel akciğer hastalığı insidansının arttığı, en yüksek insidans 65-74 yaş aralığında görülürken 45-54 yaş aralığında daha düşük insidans bildirilmiştir. Çalışmamızda tanı anındaki yaş ve takip süresi hesaplanarak çalışma süresince ortalama yaşın 52 bulunması interstisyel akciğer hastalığının düşük sıklıkta görülmesini açıklayabilir (70).

Pavlakıs ve ark.'nın çalışmasında ince lif nöropatisiyle birlikte görülen artraljinin, periferik nöropatide artralji görülmesine kıyasla daha sık olduğu

bildirilmiştir (71). Pavlakis ve ark.'nın bir başka çalışmasında ise diğer nedenlere bağlı periferik nöropati dışlandığında 509 hastanın 15 inde ince lif nöropatisi olduğu belirtilmiştir (72), bizim çalışmamızda ise diğer nedenlere bağlı nöropatilerin dışlanmamış olması sebebiyle ince lif nöropatisi oranı (%21,5) daha fazla bulunmuş olabilir.

İnce lif nöropatisinin değerlendirilmediği Lafitte ve ark.'nın çalışmasında (73) iç hastalıklarına başvuran 25 pSS hastasının nörolojik tutulum açısından (PSS ve/veya SSS disfonksiyonu) detaylıca incelenmesi sonucu 10 hastada (%40) nörolojik tutulum saptanırken nöroloji bölümüne başvuran 11 hastanın tamamında nörolojik tutulum saptanmıştır. Bir başka çalışmada ise (74) ince lif nöropatisi değerlendirilmemiş ve çalışma başlangıcından 2 yıl sonrasında nörolojik tutulum %19,2 (%3,6 SSS, %16,4 PSS belirtileri) olarak saptanmıştır. Ramos-Casals ve ark.'nın (61) 1010 hastayı içeren çalışmalarında 21 hastada SSS tutulumu olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda SSS kaynaklı tutulumu olan hasta sayısının (n=5), toplam hasta sayısına oranı bahsedilen çalışmaya (61) benzerdir.

Elektromiyografi (EMG) incelemesinde özellikle duysal yaygın periferik nöropati tanısı için sural sinir amplitüdü ve sinir iletim hızı çok önemlidir. Bölümümüz EMG laboratuvarında sural sinir amplitüdü için kullanılan eşik değer 7 µV iken Pavlakis ve ark.'nın (72) çalışmasında 65 yaş altı için 10 µV, 65-75 yaş için 8 µV olarak belirlenmiştir. Sural sinir duyu iletim hızı anormalliği için Pavlakis ve ark.'nın çalışmasında (72) 48 m/s belirlenmişken bizim laboratuvarımızda 33,8 m/s kullanılmaktadır. Çalışmamızda EMG ile saptanmış periferik nöropati sıklığının diğer çalışmalara kıyasla az, ince lif nöropatisi

semptomu gösteren hasta sayısının ise daha çok olması bu durumla ilişkili olabilir. Nörolojik tutulum açısından çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmasının en önemli nedenlerinden birinin çalışma dizaynı veya yöntemlerindeki fark olduğu görülmektedir.

Çeşitli çalışmalarda lenfadenopati sıklığı %7-16 olarak bildirilmiştir (57,60). Çalışmamızda benzer şekilde, takipte gelişen lenfadenopati sıklığı %14,7 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda 59 hastada Sjögren sendromuyla birlikte görülebilen kutanöz özellikler bulunmaktadır. Kam ve ark.'nın (52) Singapur'da yaptığı çalışmalarında ürtiker, vaskülit, livedo retikularis, pannikülit, raynaud fenomeni dermatolojik belirtiler olarak belirlenmiş ve sıklık %36,3 olarak bulunmuştur ancak bu oran kaşıntı ve kuruluğu içermemektedir. Bernacchi ve ark.'nın (19) retrospektif çalışmalarında pSS'de kserozisin %56,4 oranında olduğu ve göz kapağı dermatiti ile kaşıntının yaygın görüldüğü belirtilmiştir. Çalışmamızda kutanöz özellikler içinde en sık kaşıntı ve kuruluk görülmektedir ancak hastalar belirtmediği sürece özellikle kaşıntının sorgulanmamış olma ihtimali ve muayene esnasında cilt muayenesinin geri planlara atılmış olma ihtimali nedeniyle diğer çalışmalara kıyasla kutanöz özellik sıklıklarının az bulunduğu düşünülmektedir. Finlandiya'da yapılan çalışmada alt ekstremitelerde palpe edilebilen purpura tarifleyen veya biyopsisi ile purpura tanısı alanların sıklığı %20 olarak bildirilmiştir (57). Bir başka çalışmada kutanöz vaskülitin, 10 yıldan fazla süredir sıkka semptomları olan hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (60).

Çalışmamızda ise ortalama semptom ve takip süresinin daha kısa olması vaskülit sıklığının az olmasının sebebi olabilir.

Andersen ve ark.'nın (75) çalışmasında atopik dermatit ile Sjögren sendromu ilişkili bulunmuştur (OR 3,74). Otoimmün hastalıklar ile atopik dermatit arasında patofizyolojik mekanizmalar açısından benzerlik bulunmaktadır (76). Sjögren sendromu ve atopik dermatit birlikteliği olan dört hastayı içeren bir olgu raporunda, anormal sudomotor akson refleksinin (SS ile ilişkili ince lif nöropatisine bağlı olarak) atopik dermatitte cilt kuruluğunu hızlandırdığı, kaşıntıya ve hastalığın ilerlemesine büyük ölçüde katkıda bulunduğu belirtilmiştir (77). Çalışmamızda ince lif nöropatisi düşünülen hasta sayısının fazlalığı, ekzamatöz lezyonları olan hastaların sıklığındaki kısmi yüksekliği açıklayabilir. Kutanöz özellikler veya dermatolojik tutulum açısından çalışmalara farklı özelliklerin dahil edilmesi muhtemelen oranların çalışmalar arasında farklı çıkmasına neden olmaktadır.

Kam ve ark.'nın (52) çalışmalarında 29/102 lökopeni ve 14/102 trombositopeni tespit edildiği bildirilmiş ancak sınır değerler belirtilmemiştir (52). Bir başka çalışma, ESSDAI temel alınarak yapılmış ve hastaların yaklaşık 1/5'inde hematolojik alanda pozitiflik tespit edilmiştir (49), çalışmamızda sitopeni tanımlamaları için ESSDAI'nin temel alınması nedeniyle benzer oranlarda pozitiflik bulunmuştur.

Pertovaara ve ark.'nın çalışmasında (57) lenfoproliferatif hastalık gelişen ve gelişmeyen gruplarda bazal ALT, ALP ve kreatinin değerleri açısından fark

bulunmamıştır. Çalışmamızda olgu sayısının yetersizliğinden ötürü lenfoproliferatif tutulum değerlendirilmemiş olmakla birlikte nörolojik ve pulmoner tutulum olanlarda gruplar arası fark saptanmamıştır.

Kamiya ve ark.'nın çalışmasında yaşam süresi ile tanıdaki CRP, ANA, anti Ro/SS-A, anti La/SS-B arasında ilişki bulunmamıştır (69). Bir başka çalışmada da pSS-İAH bulunanlarda anti Ro/SS-A veya anti La/SS-B ve cinsiyetin ölüm riski ile ilişkisi bulunamamışken, yaşlanma ile ölüm riski arasında ilişki saptanmıştır (78). Bu çalışmalarda pSS-İAH ile ölüm riski arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği görülmektedir. Ölüme neden olabilecek risk faktörlerinin belirlenmesi dikkat edilmesi gereken en önemli konudur ancak İAH gelişimiyle hastaların fonksiyonel durumlarında kötüleşme olabilmektedir. Bu nedenle İAH gelişme ihtimalinin erken tanı ve tedavi için değerlendirilmesi büyük önem taşımaktadır. Davidson ve ark.'nın çalışmasında (79) hastalar 10 yıl süreyle takip edilmiş ve anti-Ro pozitif hastalarda pulmoner komplikasyonlar daha sık görülmüştür. Lin ve ark.'nın çalışmasında Sjögren sendromu tanısı ile İAH başlangıcı arasında ortalama 48 ay olduğu bildirilmiştir (80). Çalışmamızda ortalama takip süresinin 4 yıldan az olması ve antikör pozitifliği oranının da az olması nedeniyle pulmoner tutulumun daha az bulunduğu düşünülmektedir.

Gao ve ark.'nın vaka-kontrol çalışmasında (81), ilk başvurudaki değerler kullanılarak pSS-İAH olan ve olmayan grup karşılaştırılmıştır. Primer Sjögren sendromu ilişkili interstisyel akciğer hastalığı olanlarda tanı yaşının daha yüksek, hastalık süresinin daha uzun, RF ve CRP değerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada tutulum olanlarda, anti Ro/SS-A pozitifliğinin daha

az görüldüğü bildirilirken bir başka çalışma (79) daha sık görüldüğünü bildirmektedir. Çalışmamızda akciğer tutulumu olanların başvuru yaşı ortalamalarının genel ortalama veya akciğer tutulumu olmayanlara kıyasla daha yüksek olduğu görülmektedir. CRP değeri akciğer tutulumu olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Sjögren sendromu ilişkili antikordardan olan anti Ro/SS-A ise yine akciğer tutulumu olanlarda daha fazla oranda saptanmasına karşın bu sonuç anlamlı bulunmamıştır. Akut faz reaktanlarından ESH sonuçları pSS-İAH olanlarda daha yüksek saptanmıştır. Akut faz reaktanlarındaki bu artış muhtemelen kronik inflamasyondan kaynaklanmaktadır.

Garcia-Carrasco ve ark. (58) ve Roca ve ark.'nın çalışmasında (82) pSS tutulumları ile klinik korelasyon gösteren serolojik belirteçler incelenmiş ve hastalık tutulumu gerçekleştiğinde saptanan veriler, prognostik belirteç olarak kullanılmıştır. Muhtemelen bu belirteçlerin kullanılma nedeni hastalık takibi ile serolojik parametrelerde değişim olmayacağı görüşüdür (79). Garcia-Carrasco ve ark.'nın çalışmasında anti SS-A/SS-B antikoru varlığı ile erken yaşta başlayan hastalık ve ekstrasplandüler belirtiler arasında klinik korelasyon olduğu; anemi veya yüksek ESH ile renal tutulum, kutanöz vaskülit, periferik nöropati arasında klinik korelasyon olduğu belirtilmektedir (58). İmmunolojik testler (46) dahil laboratuvar tetkiklerinin hastalık süresince tekrarlanması ile farklı sonuçlar alınabileceği bilinmelidir. Bu nedenle hastalık tutulumu geliştikten sonra yapılan tetkiklerden elde edilen sonuçlar o anki klinik korelasyonu göstermektedir ve bunların prognostik belirteç olarak kullanılması, yanlış yorumların yapılmasına neden olabilir. Hastalık tutulumunu öngörebilecek prognostik belirteçlerin

saptanabilmesi için ilk başvuruındaki verilere ek olarak takipte yeni gelişecek tutulumların değeriendirilmediğı çalışmaları (83,84) sonuçları da yanlış çıkarımlar yapılmasına neden olabilir.

Lin ve ark.'nın çalışmasında İAH olan pSS hastalarının daha ileri yaşta tanı aldıkları (OR 1,52), raynaud fenomeninin daha sık görüldüğü (OR 10,53), lenfosit sayılarının daha düşük (OR 2,65), ESH değeriinin ve yükselmiş CRP ihtimalinin daha fazla, ESSDAI değeriinin daha yüksek bulunduğı belirtilmiştir (84). Huang ve ark.'nın çalışmasında pSS-İAH hastalarında tanı yaşı daha ileri (OR 4,78), purpurik raş görölme sıklığı daha fazla (OR 4,69) bulunmuştur (85). Biz de çalışmamızda pSS-İAH hastalarında tanı yaşının daha yüksek, bazal kutanöz özellik ve raynaud fenomeni bulunma ihtimalinin daha çok, yükselmiş ESH ihtimalinin daha fazla olduğunu gösterdik.

Mihai ve ark. pSS hastalarında takipte periferik nöropati gelişen (n=31) ve gelişmeyenleri (n=90) karşılaştırmışlar ve hastaların tamamında ESSDAI skorunu 5'den yüksek bulmuşlardır (86). Periferik nöropatisi olanlarda kseroftalmi varlığını daha az, ESSDAI skorunu daha yüksek, lenfosit sayısı, total protein, gamaglobülin, C3 ve C4 değeriini daha düşük bildirmişler ve regresyon analizinde gamaglobülin ve C4 ile periferik nöropatiyi ilişkili bulmuşlardır (86). Aynı çalışmada periferik nöropati bulunanlarda sudomotor inceleme ile 20 hastada sudomotor disfonksiyon saptanmıştır (86). Biz ise çalışmamızda pSS tanısı sırasındaki klinik ve laboratuvar değeriilerinin, takipte yeni gelişen nörolojik tutulumla ilişkilerini inceledik ancak regresyon analizinde nörolojik tutulum ilişkili durum saptamadık. Mihai ve ark.'nın çalışmasına kıyasla bizim

çalışmamızda ilişkili durum bulunmaması, çalışmamızda takipte periferik nöropati gelişen hasta olmaması ve ESSDAI skorumuzun düşük olmasından kaynaklanmış olabilir.

Sjögren sendromuna bağlı nörolojik belirtilerin hastalıkla ilişkilendirilmemesi sebebiyle bu hastaların tanı için özellikle nöroloji kliniklerine çoklu başvuruları olmaktadır, bu durum nörolojik tutulum açısından romatologların detaylı sorgulama ve muayene yapmasını zorunlu hale getirmektedir.

Primer Sjögren sendromu için farklı durumların tutulumlara dahil edilmesi ve farklı sınıflandırma kriterleri kullanılması sonuçların birbiriyle karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.

Daha güçlü veriler elde edilebilmesi için hastalıkla ilişkili durumların ve hastalık tutulumlarının standardizasyonunun yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır nitekim Birlik ve ark.'nın (6) çalışmasında da gösterildiği üzere farklı kriterler kullanıldığında farklı prevalans tahminleri ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda en son yayınlanan sınıflandırma kriteri olan 2016 ACR/EULAR sınıflandırma kriterinin kullanılmış olması çalışmamızın önemli yönlerinden biridir. Hastaların tanı sonrası günümüze kadar olan süreçte izlenmesi, takipte hastalıkla ilgili yeni tutulumların kayıt altına alınmış olması, çalışmamızın önemini artırmaktadır. Hastaların tanı anındaki klinik ve laboratuvar verilerinin kullanılmış olması, sonuçların günlük hayatta uygulanabilirliğini artırmaktadır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar bulunmaktadır. Prospektif olmaması bunlardan biridir. Hastaların takipte tek bir hekim tarafından değerlendirilmemesi sebebiyle almış oldukları tedavilerin bir kısmında tutarsızlıkların olma ihtimali hastalık gidişatını ve sonuçları etkilemiş olabilir. Takip süresinin daha fazla olması ile tutulum sayısının artış olacağı düşünüldüğünde daha uzun takip süresi, çalışma gücünün artmasını sağlayacaktır. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon bölümlerine bağlı romatoloji kliniklerine genellikle kas-eklem ağrısı olanların başvurusu, çalışmamızda artralji ve miyalji olgularının fazla, diğer sistemik tutulumların ise daha az bulunmasına neden olmakta ve bu durum yanlışlık oluşturmaktadır. Bunun önüne geçilebilmesi için daha geniş kohortlar ile yapılacak çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tanı anındaki klinik ve laboratuvar verileriyle prognostik belirteçlerin belirlenmesi, tutulum gelişmeden tedbirler alınması açısından önemlidir. Prognostik belirteçlerin kullanıma girmesi ve hastalık belirtilerinin detaylıca değerlendirilmesi ile sağlık harcamalarında azalmalar olacağı düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

- Sjögren sendromunun heterojen klinikte bir hastalık olması sebebiyle takipte ortaya çıkacak tutulumları öngörebilecek belirteçlerin tanımlanması, tutulum riski olan sistemler açısından tedbirli olunması amacıyla önem arz etmektedir.

- Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon bölümlerine bağlı romatoloji kliniklerine genellikle kas-eklem ağrısı olanların başvurması, artralji ve miyalji hastalarının daha fazla, diğer sistemik tutulumların ise daha az bulunmasına neden olmaktadır.

- Sjögren sendromunda ekstraplandüler tutulumunun artması ile immünolojik parametrelerde pozitiflik görülme ihtimali de artmaktadır. Hasta grubumuzda tutulumunun fazla olmaması ile orantılı olarak immünolojik parametrelerde pozitiflik oranı düşüktür.

- Çalışmamızda hastaların bazal verilerinden ilk başvuru yaşının artması (OR: 1,095), kutanöz özellik varlığı (OR: 22,56), raynaud fenomeni varlığı (OR: 10,63) ile interstisyel akciğer hastalığı riskini artırdığı, semptom süresindeki uzamanın (OR: 0,710) ve ESH değerinin normal aralıkta olmasının (OR: 0,178) ise riski azalttığı bulunmuştur.

- Çalışmamızda hastaların bazal verileri ile nörolojik tutulum gelişmesini öngörebilecek prognostik faktörler saptanmamıştır.

- Ekstraplandüler tutulumlar açısından çalışmalara farklı özelliklerin dahil edilmesi sonuçların çalışmalar arasında karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.

- Bu belirteçler ile pSS ilişkili ekstraglandüler tutulum arasındaki nedensel ilişkinin geniş, çok merkezli, prospektif çalışmalarla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

1. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, vd. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 01 Kasım 2015;74(11):1983-9.
2. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, vd. Sjögren syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 07 Temmuz 2016;2(1):1-20.
3. Lee KA, Nam BD, Hwang JH, Kim HS. Clinical course and risk factors for development and progression of interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Sci Rep*. 06 Haziran 2023;13(1):9189.
4. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, vd. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Clin Exp Rheumatol*. 2020;38 Suppl 126(4):291-300.
5. Fox RI. Sjögren's syndrome. *The Lancet*. 23 Temmuz 2005;366(9482):321-31.
6. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S, vd. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract*. 2009;63(6):954-61.
7. André F, Böckle BC. Sjögren's syndrome. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(7):980-1002.
8. Bowman S. Primary Sjögren's syndrome. *Lupus*. 01 Ekim 2018;27(1_suppl):32-5.
9. Cornec D, Chiche L. Is primary Sjögren's syndrome an orphan disease? A critical appraisal of prevalence studies in Europe. *Ann Rheum Dis*. 01 Mart 2015;74(3):e25-e25.
10. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Gender-specific incidence of autoimmune diseases from national registers. *J Autoimmun*. 01 Mayıs 2016;69:102-6.

11. Goules AV, Tzioufas AG. Primary Sjögren's syndrome: clinical phenotypes, outcome and the development of biomarkers. *Immunol Res.* 01 Şubat 2017;65(1):331-44.
12. Manoussakis MN, Kapsogeorgou EK. The Role of Epithelial Cells in the Pathogenesis of Sjögren's Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol.* 01 Haziran 2007;32(3):225-30.
13. Zhan Q, Zhang J, Lin Y, Chen W, Fan X, Zhang D. Pathogenesis and treatment of Sjogren's syndrome: Review and update. *Front Immunol* [Internet]. 2023 [a.yer 06 Kasım 2023];14. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2023.1127417>
14. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, vd. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med.* 01 Şubat 2022;22(1):9-25.
15. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Rüdiger Burmester G, Dörner T. The Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* Mayıs 2017;114(20):354-61.
16. Kittridge A, Routhouska SB, Korman NJ. Dermatologic Manifestations of Sjögren Syndrome. *J Cutan Med Surg.* 01 Ocak 2011;15(1):8-14.
17. Katayama I. Dry skin manifestations in Sjögren syndrome and atopic dermatitis related to aberrant sudomotor function in inflammatory allergic skin diseases. *Allergol Int.* Ekim 2018;67(4):448-54.
18. Bernacchi E, Bianchi B, Amato L, Tavoni A, Giorgini S, Bombardieri S, vd. Xerosis in primary Sjögren syndrome: Immunohistochemical and functional investigations. *J Dermatol Sci.* 01 Temmuz 2005;39(1):53-5.
19. Bernacchi E, Amato L, Parodi A, Cottoni F, Rubegni P, De Pità O, vd. Sjögren's syndrome: a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clin Exp Rheumatol.* 2004;22(1):55-62.

20. Ramos-Casals M, Anaya JM, García-Carrasco M, Rosas J, Bové A, Claver G, vd. Cutaneous Vasculitis in Primary Sjögren Syndrome: Classification and Clinical Significance of 52 Patients. *Medicine (Baltimore)*. Mart 2004;83(2):96.
21. Panagopoulos P, Goules A, Hoffmann-Vold AM, Matteson EL, Tzioufas A. Natural history and screening of interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic disorders. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 28 Ağustos 2021;13:1759720X211037519.
22. Işık ÖÖ, Yazıcı A, Çefle A. The respiratory manifestations in patients with primary Sjögren's syndrome: is interstitial lung disease related to disease activity? *Turk J Med Sci*. 2022;52(5):1704.
23. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Eur Respir Rev*. Haziran 2016;25(140):110-23.
24. Yazısız V, Arslan G, Ozbudak İH, Turker S, Erbasan F, Avcı AB, vd. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatol Int*. 01 Ağustos 2010;30(10):1317-24.
25. Dong X, Zhou J, Guo X, Li Y, Xu Y, Fu Q, vd. A retrospective analysis of distinguishing features of chest HRCT and clinical manifestation in primary Sjögren's syndrome-related interstitial lung disease in a Chinese population. *Clin Rheumatol*. 01 Kasım 2018;37(11):2981-8.
26. Chen MH, Chou HP, Lai CC, Chen YD, Chen MH, Lin HY, vd. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome: Correlation between high-resolution computed tomography score and mortality. *J Chin Med Assoc*. Şubat 2014;77(2):75.
27. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol*. Şubat 2016;12(2):82-93.
28. Leppilahti M, Tammela TLJ, Huhtala H, Kiilholma P, Leppilahti K, Auvinen A. Interstitial cystitis-like urinary symptoms among patients with Sjögren's syndrome: a population-based study in Finland. *Am J Med*. 01 Temmuz 2003;115(1):62-5.

29. Shibata S, Ubara Y, Sawa N, Tagami T, Hosino J, Yokota M, vd. Severe Interstitial Cystitis Associated with Sjögren's Syndrome. *Intern Med.* 2004;43(3):248-52.
30. Altunoğlu A, Erten Ş, Şahin A, Işıkoğlu S, Neşelioğlu S, Erzurum C, vd. Serum cystatin C is not an appropriate marker for kidney involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2017;20(3):371-5.
31. McCoy SS, Baer AN. Neurological Complications of Sjögren's Syndrome: Diagnosis and Management. *Curr Treat Options Rheumatol.* 01 Aralık 2017;3(4):275-88.
32. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zeron P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, vd. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open.* 20 Şubat 2015;1(1):e000022-e000022.
33. Pavlakis PP. Rheumatologic Disorders and the Nervous System. *Contin Lifelong Learn Neurol.* Haziran 2020;26(3):591.
34. Mori K, Iijima M, Koike H, Hattori N, Tanaka F, Watanabe H, vd. The wide spectrum of clinical manifestations in Sjögren's syndrome-associated neuropathy. *Brain.* 01 Kasım 2005;128(11):2518-34.
35. Mataró M, Escudero D, Ariza M, Sánchez-Ojanguren J, Latorre P, Junqué C, vd. Magnetic resonance abnormalities associated with cognitive dysfunction in primary Sjögren Syndrome. *J Neurol.* 01 Eylül 2003;250(9):1070-6.
36. Coates T, Slavotinek JP, Rischmueller M, Schultz D, Anderson C, Dellamelva M, vd. Cerebral white matter lesions in primary Sjögren's syndrome: a controlled study. *J Rheumatol.* Haziran 1999;26(6):1301-5.
37. Morgen K, McFarland HF, Pillemer SR. Central nervous system disease in primary Sjögren's syndrome: The role of magnetic resonance imaging. *Semin Arthritis Rheum.* 01 Aralık 2004;34(3):623-30.
38. Harboe E, Beyer MK, Greve OJ, Gøransson LG, Tjensvoll AB, Kvaløy JT, vd. Cerebral white matter hyperintensities are not increased in patients with primary Sjögren's syndrome. *Eur J Neurol.* 2009;16(5):576-81.

39. Koçer B, Tezcan ME, Batur HZ, Haznedaroğlu Ş, Göker B, İrkeç C, vd. Cognition, depression, fatigue, and quality of life in primary Sjögren's syndrome: correlations. *Brain Behav.* 13 Ekim 2016;6(12):e00586.
40. Liang Y, Yang Z, Qin B, Zhong R. Primary Sjögren's syndrome and malignancy risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 01 Haziran 2014;73(6):1151-6.
41. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Hoover R, Kimberly RP, Budman DR, vd. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med.* Aralık 1978;89(6):888-92.
42. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, vd. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for Primary Sjögren's Syndrome: A Consensus and Data-Driven Methodology Involving Three International Patient Cohorts. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(1):35-45.
43. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, vd. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* Haziran 2010;69(6):1103-9.
44. Seror R, Meiners P, Baron G, Bootsma H, Bowman SJ, Vitali C, vd. Development of the ClinESSDAI: a clinical score without biological domain. A tool for biological studies. *Ann Rheum Dis.* 01 Kasım 2016;75(11):1945-50.
45. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, vd. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Ann Rheum Dis.* Ocak 2020;79(1):3-18.
46. Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, vd. Immunological profile in primary Sjögren syndrome: Clinical significance, prognosis and long-term evolution to other auto-immune disease. *Autoimmun Rev.* 01 Temmuz 2010;9(9):595-9.

47. Clin Exp Rheumatol [Internet]. [a.yer 16 Kasım 2023]. Primary Sjögren's syndrome in South Australia. Erişim adresi: <https://www.clinexprheumatol.org/abstract.asp?a=16018>
48. Davidson B, Kelly C, Griffiths I. Primary Sjögren's syndrome in the North East of England: a long-term follow-up study. *Rheumatol Oxf Engl*. 01 Nisan 1999;38:245-53.
49. Retamozo S, Acar-Denizli N, Horváth IF, Ng WF, Rasmussen A, Dong X, vd. Influence of the age at diagnosis in the disease expression of primary Sjögren syndrome. Analysis of 12,753 patients from the Sjögren Big Data Consortium. *Clin Exp Rheumatol*. 16 Aralık 2021;39(6):166-74.
50. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, Lalloué F, Petit D, Ly K, vd. Articular manifestations in primary Sjögren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology*. 01 Haziran 2010;49(6):1164-72.
51. Li X, Xu B, Ma Y, Li X, Cheng Q, Wang X, vd. Clinical and laboratory profiles of primary Sjögren's syndrome in a Chinese population: A retrospective analysis of 315 patients. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(4):439-46.
52. Kam JKW, Charan N, Leong RWL, Loh ZW, Thong BYH. Clinical features and outcomes from the Singapore Sjögren's syndrome study. *Lupus*. 01 Şubat 2021;30(2):248-55.
53. Göçer M. Demographic And Clinical Features Of Patients With Primary Sjögren's Syndrome In Antalya. *Turk J Health Sci Life*. 31 Aralık 2019;2(2):1-7.
54. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol*. 30 Temmuz 2014;6:247-55.
55. Priori R, Medda E, Conti F, Cassarà E, Sabbadini M, Antonioli C, vd. Risk factors for Sjögren's syndrome: A case-control study. *Clin Exp Rheumatol*. 01 Mayıs 2007;25:378-84.
56. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, Gil V, Lasterra S, vd. Raynaud's Phenomenon in Primary Sjögren's Syndrome. Prevalence and Clinical Characteristics in a Series of 320 Patients. *J Rheumatol*.

57. Pertovaara M, Pukkala E, Laippala P, Miettinen A, Pasternack A. A longitudinal cohort study of Finnish patients with primary Sjögren's syndrome: clinical, immunological, and epidemiological aspects. *Ann Rheum Dis*. Mayıs 2001;60(5):467-72.
58. García-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Jiménez-Hernández C, Jiménez-Hernández M, Nava-Zavala A, Riebeling C. Serologic features of primary Sjögren's syndrome: clinical and prognostic correlation. *Int J Clin Rheumatol*. Aralık 2012;7(6):651-9.
59. Sjöwall C, Eriksson P, Almer S, Skogh T. Autoantibodies to C-reactive Protein is a Common Finding in SLE, but not in Primary Sjögren's Syndrome, Rheumatoid Arthritis or Inflammatory Bowel Disease. *J Autoimmun*. Kasım 2002;19(3):155-60.
60. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, vd. Primary Sjögren Syndrome: Clinical and Immunologic Disease Patterns in a Cohort of 400 Patients. *Medicine (Baltimore)*. Temmuz 2002;81(4):270.
61. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Montes J, vd. Primary Sjögren Syndrome in Spain: Clinical and Immunologic Expression in 1010 Patients. *Medicine (Baltimore)*. Temmuz 2008;87(4):210.
62. Fossaluzza V, De Vita S. Clinical differences between ANA/anti-ENA positive or negative primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*. Eylül 1992;11(3):385-7.
63. Both T, Hoorn EJ, Zietse R, van Laar JAM, Dalm VASH, Brkic Z, vd. Prevalence of distal renal tubular acidosis in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology*. 01 Mayıs 2015;54(5):933-9.
64. Ramponi G, Folci M, Badalamenti S, Angelini C, Brunetta E. Biomarkers and Diagnostic Testing for Renal Disease in Sjogren's Syndrome. *Front Immunol* [Internet]. 2020 [a.yer 26 Aralık 2023];11. Erişim adresi: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.562101>

65. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I, vd. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 01 Aralık 2001;16(12):2328-36.
66. Pertovaara M, Korpela M, Kouri T, Pasternack A. The occurrence of renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a study of 78 patients. *Rheumatology*. 01 Kasım 1999;38(11):1113-20.
67. Risselada AP, Kruize AA, Goldschmeding R, Lafeber FPJG, Bijlsma JIJ, Van Roon JAG. The prognostic value of routinely performed minor salivary gland assessments in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. Ağustos 2014;73(8):1537-40.
68. Carubbi F, Alunno A, Cipriani P, Bartoloni E, Baldini C, Quartuccio L, vd. A retrospective, multicenter study evaluating the prognostic value of minor salivary gland histology in a large cohort of patients with primary Sjögren's syndrome. *Lupus*. 01 Mart 2015;24(3):315-20.
69. Kamiya Y, Fujisawa T, Kono M, Nakamura H, Yokomura K, Koshimizu N, vd. Prognostic factors for primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung diseases. *Respir Med*. 01 Kasım 2019;159:105811.
70. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjogren's syndrome 1976-2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open*. 25 Kasım 2013;3(11):e003569.
71. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Mamali I, Moutsopoulos HM, Tzioufas AG, vd. Peripheral neuropathies in Sjögren's syndrome: A critical update on clinical features and pathogenetic mechanisms. *J Autoimmun*. 01 Ağustos 2012;39(1):27-33.
72. Pavlakis PP, Alexopoulos H, Kosmidis ML, Stamboulis E, Routsias JG, Tzartos SJ, vd. Peripheral neuropathies in Sjögren syndrome: a new reappraisal. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 01 Temmuz 2011;82(7):798-802.
73. Lafitte C, Amoura Z, Cacoub P, Pradat-Diehl P, Picq C, Salachas F, vd. Neurological complications of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol*. 01 Temmuz 2001;248(7):577-84.

74. Carvajal Alegria G, Guellec D, Mariette X, Gottenberg JE, Dernis E, Dubost JJ, vd. Epidemiology of neurological manifestations in Sjögren's syndrome: data from the French ASSESS Cohort. *RMD Open*. 20 Nisan 2016;2(1):e000179.
75. Andersen YMF, Egeberg A, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Autoimmune diseases in adults with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 01 Şubat 2017;76(2):274-280.e1.
76. Shah A. The Pathologic and Clinical Intersection of Atopic and Autoimmune Disease. *Curr Allergy Asthma Rep*. 01 Aralık 2012;12(6):520-9.
77. Kitaba S, Matsui S, Iimuro E, Nishioka M, Kijima A, Umegaki N, vd. Four Cases of Atopic Dermatitis Complicated by Sjogren's Syndrome: Link between Dry Skin and Autoimmune Anhidrosis. *Allergol Int*. 01 Ocak 2011;60(3):387-91.
78. Enomoto Y, Takemura T, Hagiwara E, Iwasawa T, Fukuda Y, Yanagawa N, vd. Prognostic Factors in Interstitial Lung Disease Associated with Primary Sjögren's Syndrome: A Retrospective Analysis of 33 Pathologically-Proven Cases. Schildgen O, editör. *PLoS ONE*. 09 Eylül 2013;8(9):e73774.
79. Davidson BKS, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 01 Eylül 2000;59(9):709-12.
80. Lin D fang, Yan S min, Zhao Y, Zhang W, Li M tao, Zeng X feng, vd. Clinical and prognostic characteristics of 573 cases of primary Sjögren's syndrome. *Chin Med J (Engl)*. Kasım 2010;123(22):3252.
81. Gao H, Zhang XW, He J, Zhang J, An Y, Sun Y, vd. Prevalence, risk factors, and prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren syndrome patients. *Medicine (Baltimore)*. 15 Haziran 2018;97(24):e11003.
82. Roca F, Dominique S, Schmidt J, Smail A, Duhaut P, Lévesque H, vd. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev*. 01 Ocak 2017;16(1):48-54.

83. Tsukamoto M, Suzuki K, Takeuchi T. Ten-year observation of patients with primary Sjögren's syndrome: Initial presenting characteristics and the associated outcomes. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(5):929-33.
84. Lin W, Xin Z, Zhang J, Liu N, Ren X, Liu M, vd. Interstitial lung disease in Primary Sjögren's syndrome. *BMC Pulm Med*. 27 Şubat 2022;22:73.
85. Huang Y, Qiu Y, Xie Z, Zhang F, Zhang Y, Guan M, vd. Risk factors and prognosis of interstitial lung disease for primary Sjögren syndrome patients: A retrospective case-control study. *Clin Rheumatol*. 01 Kasım 2023;42(11):3033-41.
86. Mihai A, Chitimus DM, Jurcut C, Blajut FC, Opris-Belinski D, Caruntu C, vd. Comparative Analysis of Hematological and Immunological Parameters in Patients with Primary Sjögren's Syndrome and Peripheral Neuropathy. *J Clin Med*. 25 Mayıs 2023;12(11):3672.

8. ÖZET

Primer Sjögren Sendromlu Hastaların Bazal Klinik Ve Laboratuvar Bulgularının Prognoz Üzerine Etkisi: Retrospektif Kohort Çalışması

Giriş: Sjögren sendromunun heterojen klinikte bir hastalık olması sebebiyle takipte ortaya çıkacak tutulumları öngörebilecek belirteçlerin tanımlanması, tutulum riski olan sistemler açısından tedbirli olunması amacıyla önem arz etmektedir.

Amaç: Çalışmamızda ekstraglandüler tutulumları öngörebilecek prognostik belirteçlerin tanımlanabilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız 2006-2023 yılları arasında, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Romatoloji Polikliniği'nde en az 2 yıl boyunca pSS ile takip edilen olguları içeren, retrospektif kohort çalışmasıdır. Hastaların laboratuvar ve klinik verileri hastane bilgi sistemindeki kayıtlardan elde edilmiştir. Primer Sjögren sendromu tanısı için 2016 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri temel alınmıştır. Primer Sjögren sendromu dışında başka bir romatolojik hastalık tanısı olan ve/veya aktif HCV enfeksiyonu, AIDS, sarkoidoz, amiloidoz, graft-versus-host hastalığı, IgG4 ile ilişkili hastalık, baş/boyun bölgesine radyasyon öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların tanı anındaki (bazal) demografik, klinik, laboratuvar özellikleri ve takipte yeni gelişen ekstraglandüler tutulumları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların bazal verilerinden ilk başvuru yaşının artması (OR: 1,095), kutanöz özellik varlığı (OR: 22,56), raynaud fenomeni varlığı (OR: 10,63) ile interstisyel akciğer hastalığı riskini artırdığı, semptom süresindeki uzamanın (OR: 0,710) ve ESH değerinin normal aralıkta olmasının (OR: 0,178) ise riski azalttığı bulunmuştur. Çalışmamızda hastaların bazal verileri ile nörolojik tutulum gelişmesini öngörebilecek prognostik faktörler saptanmamıştır.

Sonuç: Çalışmamızda tanımlanan prognoztik belirteçler ile pSS ilişkili ekstraglandüler tutulum arasındaki nedensel ilişkinin geniş, çok merkezli, prospektif çalışmalarla açıklığa kavuşturulması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Primer Sjögren sendromu, pulmoner tutulum, nörolojik tutulum, prognostik belirteç

9. SUMMARY

The Effect of Baseline Clinical and Laboratory Findings on the Prognosis of Patients with Primary Sjögren's Syndrome: A Retrospective Cohort Study

Introduction: Sjögren's syndrome is a heterogeneous clinical disease. Identification of prognostic markers that can predict involvement during follow-up is important in order to be cautious in terms of systems at risk of involvement.

Purpose: Our study aimed to find prognostic markers that can predict extraglandular involvement of pSS.

Methods: Our study is a retrospective cohort study, including cases followed with pSS for at least 2 years at the Rheumatology division of Gazi University Faculty of Medicine Hospital, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, between 2006 and 2023. Laboratory and clinical data of the patients were obtained from the hospital records. The diagnosis of primary Sjögren's syndrome was based on the 2016 ACR/EULAR classification criteria. Patients with a diagnosis of rheumatic disease other than primary Sjögren's syndrome and/or a history of active HCV infection, AIDS, sarcoidosis, amyloidosis, graft-versus-host disease, IgG4-related disease, and radiation to the head/neck area were not included in the study. The patients' demographic, clinical and laboratory characteristics at diagnosis (baseline) and newly developed extraglandular involvement during follow-up were evaluated.

Results: In our study, based on the baseline data, increasing age at first presentation (OR: 1,095), presence of cutaneous features (OR: 22,56), presence of raynaud phenomenon (OR: 10,63) increased the risk of interstitial lung disease, and prolongation of symptom duration (OR: 0,710), ESR value being within the normal range (OR: 0,178) were found to reduce the risk. In our study, prognostic factors that could predict the development of neurological involvement were not determined based on the baseline data.

Conclusion: The causal relationship between the prognostic markers defined in our study and pSS-related extraglandular involvement needs to be clarified with large, multicenter, prospective studies.

Keywords: Primary Sjögren's syndrome, pulmonary involvement, neurological involvement, prognostic marker