



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**



SJÖGREN SENDROMUNDA TÜKÜRÜK BEZİ BİYOPSİ SONUÇLARI İLE AKCİĞER BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ahsen KARAKAYA

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY

ANKARA

2025

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**SJÖGREN SENDROMUNDA TÜKÜRÜK BEZİ BİYOPSİ
SONUÇLARI İLE AKCİĞER BULGULARI ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Ahsen KARAKAYA

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY

ANKARA

2025

Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Sjögren Sendromunda Tükürük Bezi Biyopsi Sonuçları İle Akciğer Bulguları Arasındaki İlişkinin Araştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımca yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu tarafından, 10/03/2025 tarihinde, İ02-189-25 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Ahsen Karakaya

Tarih:

İmza:

ÖZGÜNLÜK RAPORU

Ahsen Karakaya

SJÖGREN SENDROMUNDA TÜKÜRÜK BEZİ BİYOPSİ SONUÇLARI İLE AKCİĞER BULGULARI ARASINDAKİ İLİŞKİ...



Sayfa 2 / 71 - Bütünlük Genel Bakış

Gönderi Kimliği: trn:oid::1:3437843694

6% Genel Benzerlik

Her veri tabanı için çıkarılan kaynaklar da dâhil tüm eşleşmelerin kombine toplamı.

Ön Sıradaki Kaynaklar

- 4% İnternet kaynakları
- 5% Yayınlar
- 2% Gönderilen çalışmalar (Öğrenci Makaleleri)

Bütünlük Bayrakları

İnceleme için 0 Bütünlük Bayrağı

Herhangi bir şüpheli metin manipülasyonu belirlenmedi.

Sistemimizin algoritmaları bir belgede, onu normal bir gönderiden ayırabilecek her türlü tutarsızlığı derinlemesine inceler. Tuhaf bir şey fark edersek incelemeniz için bayrak ekleriz.

Bir Bayrak mutlaka bir sorun olduğunu göstermez. Ancak daha fazla inceleme için dikkatinizi vermenizi öneririz.

KABUL ONAY SAYFASI

TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Tez Adı	Sjögren Sendromunda Tükürük Bezi Biyopsisi Sonuçları ile Akciğer Bulguları Arasındaki İlişkinin Araştırılması
Uzmanlık Öğrencisi Adı Soyadı	Ahsen Karakaya
Eğitim Kurumu	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Savunması Tarihi	01.12.2025
1.Jüri üyesi değerlendirmesi	(☒) BAŞARILI Tez değerlendirme formu eklenecek (.....) BAŞARISIZ
2.Jüri üyesi değerlendirmesi	(☒) BAŞARILI Tez değerlendirme formu eklenecek (.....) BAŞARISIZ
3.Jüri üyesi değerlendirmesi	(☒) BAŞARILI Tez değerlendirme formu eklenecek (.....) BAŞARISIZ
Tez Savunmasının Sınav Sonucu	(☒) BAŞARILI (.....) BAŞARISIZ

*Karar oy çokluğuna göre alınır.

1.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI	2.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI	3.JÜRİ ÜYESİ ADI SOYADI
PROF.DR. T.MURAT TURGAY	DR.ÖĞR. ÜY. RAMAZAN ERDEM ER	DR. ÖĞR.ÜY. SERDAR SEZER

ÖNSÖZ

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini esirgemeyen, bilimsel yaklaşımı, yol göstericiliği ve özverili katkılarıyla eğitimime ışık tutan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. Tahsin Murat TURGAY hocama, değerli bilgi birikimi ve akademik rehberliği için en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, tez sürecinde titiz değerlendirmeleri, yapıcı önerileri ve her aşamadaki destekleriyle çalışmama önemli katkılar sağlayan Dr. Öğr. Üyesi Serdar SEZER hocama; asistanlık sürecim boyunca bilgi ve deneyimiyle her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Zehra KARAMAN ONGUN'a gönülden teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşarak bir dahiliye uzmanı olarak yetişmemde bana katkısı bulunan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm değerli hocalarıma ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bu uzun ve anlamlı yolculukta sevgileriyle her zaman yanımda olan annem Zehra KARAKAYA, babam Cuma KARAKAYA ve kardeşlerim Şeyma BAŞKAN ile Kardelen KARAKAYA'ya, emekleri, inançları ve dualarıyla bugünlere ulaşmamda gösterdikleri sonsuz destek için derin bir minnettarlık duygusuyla teşekkür ederim.

Yoğun çalışma temposu içinde gülüşleriyle yorgunluğumu unutturan, varlığıyla hayatıma neşe ve anlam katan yeğenim Revaha'ya ise en içten sevgilerimi sunarım.

Dr. Ahsen KARAKAYA

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Özgünlük Raporu	iii
Kabul Onay Sayfası	iv
Önsöz	v
İçindekiler	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xi

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	5
4. GENEL BİLGİLER	7
4.1. Sjögren Sendromu	7
4.1.1. Tanım	7
4.1.2. Tarihçe	8
4.1.3. Epidemiyoloji	8
4.1.4. Etiyoloji	9
4.1.4.1. Genetik Faktörler	9
4.1.4.2. Çevresel Faktörler	9
4.1.4.3. Hormonal Etkiler	10
4.1.4.4. Bağışıklık Sistemi Anormallikleri	10
4.1.5. Patogenez	11
4.1.6. Klinik Bulgular	12
4.1.6.1. Glandüler Bulgular	12
4.1.6.2. Ekstraglandüler Bulgular	13
4.1.7. Laboratuvar	16
4.1.8. Tanı	17
4.1.8.1. Tanıda Kullanılan Testler	17
4.1.8.2. Sınıflandırma Kriterleri	20
4.1.9. Ayırıcı Tanı	21
4.1.10. Tedavi	23
4.1.10.1. Topikal Tedaviler	23

4.1.10.2. Sistemik Tedaviler	25
4.1.11. Prognoz ve Takip	26
4.2. Primer Sjögren Sendromuna Eşlik Eden İnterstisyel Akciğer Hastalığı	27
4.2.1. İAH tanımı	27
4.2.2. Giriş ve Epidemiyoloji	27
4.2.3. Patogenez	27
4.2.4. Klinik Özellikler ve Fenotipler	28
4.2.5. Radyolojik ve Histopatolojik Paternler	28
4.2.6. Tanısal Yaklaşım ve İzlem	28
4.2.7. Tedavi Yaklaşımları	29
4.2.8. Prognoz	29
5. GEREÇ VE YÖNTEM	31
5.1. Çalışma Tasarımı ve Amacı	31
5.2. Hasta Popülasyonu, Değişkenler ve İzlem Parametreleri	31
5.3. Veri Toplama	32
5.4. İstatistiksel Yöntem	33
5.5. Etik Onay	34
6. BULGULAR	35
7. TARTIŞMA	57
8. SONUÇ VE ÖNERİLER	70
9. KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

µM	: Mikrometre
ACR	: American College of Rheumatology (Amerikan Romatoloji Koleji)
AECG	: Amerikan–Avrupa Konsensus Kriterleri
AIDS	: Kazanılmış Bağışıklık Yetersizliği Sendromu
ANA	: Antinükleer Antikor
Ark.	: Arkadaşları
BAFF	: B Hücre Aktive Edici Faktör
BLK	: B Lenfosit Tirozin Kinaz
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
C3, 4	: Kompleman proteinleri
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-Reaktif Protein
DHEA	: Dehidroepiandrosteron
DK	: Dakika
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
EBV	: Epstein Barr Virüsü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
ENA	: Ekstrakte Edilebilir Nükleer Antijen
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSDAI	: EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi
EULAR	: European League Against Rheumatism (Avrupa Romatizma ile Mücadele Birliği)
FEV₁	: Bir Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Hacim
FLS	: Fokal Lenfositik Sialadenit
FS	: Fokus Skoru
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
HCV	: Hepatit C Virüsü
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IFN	: İnterferon
IG	: İmmünoglobulin
IL	: İnterlökin
IRF	: İnterferon Düzenleyici Faktör
IVIG	: İntravenöz İmmunoglobulin
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı

L	: Litre
LİP	: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
MALT	: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
MG	: Miligram
ML	: Mililitre
MM	: Milimetre
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaç
NSİP	: Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni
OP	: Organize Pnömoni
OSS	: Oküler Boyanma Skoru
PDC	: Plazmasitoid Dendritik Hücre
PSS	: Primer Sjögren Sendromu
PSS-İAH	: Primer Sjögren Sendromuna Bağlı İnterstisyel Akciğer Hastalığı
RA	: Romatoid Artrit
RF	: Romatoid Faktör
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
STAT	: Sinyal Dönüştürücü ve Transkripsiyon Aktivatörü
TBUT	: Gözyaşı Kırılma Zamanı Testi
TGF	: Tümör Büyüme Faktörü
TNFAIP	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa Kaynaklı Protein
TRIM	: Tripartite Motif İçeren Protein
UİP	: Usual İnterstisyel Pnömoni
YÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 6.1. İAH gelişimi ile ilişkili değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizine ait Forest Plot modeli	51
Şekil 6.2. İAH gelişimi ile ilişkili değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizine ait Forest Plot modeli (CRP dahil)	52
Şekil 6.3. İAH gelişimi ile ilişkili değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizine ait Forest Plot modeli (ESH dahil)	54



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 4.1.	Minör Tükürük Bezi Biyopsi Evreleme Sistemi	20
Tablo 4.2.	2016 ACR/EULAR Primer Sjögren sendromu klasifikasyon kriterleri	20
Tablo 4.3.	Kuru göz ve kuru ağız semptomlarında ayırıcı tanı	22
Tablo 4.4.	Tükürük bezi büyümesinde ayırıcı tanı	23
Tablo 6.1a.	Demografik özellikler.....	35
Tablo 6.1b.	Klinik özellikler	36
Tablo 6.2.	Tanısal testler ve histopatolojik bulgular	37
Tablo 6.3a.	ANA pozitifliği, titre ve boyanma paternleri.....	38
Tablo 6.3b.	Otoantikor profili.....	39
Tablo 6.3c.	Serolojik parametreler	40
Tablo 6.4a.	Pulmoner tutulum ve solunumsal semptomların dağılımı	41
Tablo 6.4b.	Solunum fonksiyon testine ait parametrelerin dağılımı.....	41
Tablo 6.5.	Tedavi yaklaşımlarının dağılımı.....	42
Tablo 6.6.	İAH varlığına göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması	43
Tablo 6.7.	Serolojik belirteçler ve biyokimyasal parametrelerin İAH varlığına göre karşılaştırılması.....	46
Tablo 6.8.	Tanısal testler ve histopatolojik bulguların İAH ile ilişkisi.....	48
Tablo 6.9.	İAH gelişimi ile ilişkili değişkenlerin lojistik regresyon analizi.....	50
Tablo 6.10.	CRP değişkeni eklenmiş lojistik regresyon analizi	51
Tablo 6.11.	ESH değişkeni eklenmiş lojistik regresyon analizi	53
Tablo 6.12.	Solunumsal semptomlar ve solunum fonksiyon testi sonuçlarının İAH varlığına göre dağılımı	54
Tablo 6.13.	Tedavi özelliklerinin İAH varlığına göre dağılımı	55

1. ÖZET

Amaç: Bu çalışma, primer Sjögren sendromlu (pSS) hastalarda tükürük bezi histopatolojik aktivitesi ile interstisyel akciğer hastalığı (İAH) varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmeyi amaçlamaktadır. İAH'nin mortal seyir gösterebilmesi nedeniyle, pulmoner tutulumun erken öngörülmesini sağlayacak histopatolojik belirteçlerin tanımlanması klinik açıdan önem taşımaktadır. Ülkemizde fokus skoru (FS) düzeyi ile İAH arasındaki doğrudan ilişkiyi değerlendiren veri sınırlıdır. Bu araştırma FS-temelli glandüler inflamasyon şiddetinin pulmoner yansımalarını sistematik biçimde değerlendiren önemli bir ulusal veri setini sunmaktadır.

Yöntem: Bu retrospektif, tek merkezli çalışma, Ocak 2010–Aralık 2024 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'nda pSS tanısı ile izlenen 274 hastayı kapsamaktadır. Tüm olgularda tükürük bezi biyopsileri Chisholm–Mason ve FS sistemlerine göre değerlendirilmiş; yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) bulgularına göre İAH varlığı ve paternleri kaydedilmiştir. Çalışmada, FS'nin kantitatif değerlendirmesi ile Chisholm–Mason derecelendirmesinin morfolojik analizinin birlikte ele alınması, glandüler inflamasyonun sistemik yansımalarını hem nicel hem de yapısal boyutlarıyla ortaya koyan bütüncül bir metodolojik yaklaşım sağlamıştır. Demografik, klinik, serolojik ve laboratuvar verileri analiz edilmiştir; solunum fonksiyon test parametreleri değerlendirilmiştir. Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile İAH varlığını öngören bağımsız risk faktörleri belirlenmiştir.

Bulgular: Olguların %90,1'i kadın, %9,9'u erkek olup ortalama yaş $55,4 \pm 11,5$ yıldır. pSS hastalarının %22,3'ünde İAH saptanmıştır. İAH bulunan olgularda $FS \geq 2$ ve Chisholm–Mason Grade 4 düzeyleri anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur ($p = 0,035$). Çok değişkenli analizlerde $FS \geq 2$ ($OR = 2,41$; $p = 0,008$), erkek cinsiyet ($OR = 3,08$; $p = 0,015$) ve tanı yaşındaki her 10 yıllık artış ($OR = 1,78$; $p < 0,001$) İAH varlığının bağımsız belirleyicileri olarak saptanmıştır. DLCO değerleri İAH grubunda anlamlı olarak düşük saptanmıştır ($p = 0,010$). Hidroksiklorokin kullanımı İAH olmayan olgularda daha yaygın iken ($p < 0,001$), immünsüpresif tedavi ve rituksimab kullanımı İAH grubunda anlamlı olarak yüksektir ($p < 0,05$). Mortalite oranı İAH varlığında belirgin olarak artmıştır ($p < 0,001$).

Sonuç: pSS’de tükürük bezi histopatolojik aktivitesi, yalnızca lokal glandüler inflamasyonu değil, sistemik inflamatuvar yükü de yansıtan bağımsız bir belirleyici görünümündedir. Bu bulgular doğrultusunda, yüksek histopatolojik aktivite saptanan hastalarda erken dönemde radyolojik ve solunum fonksiyon testlerine dayalı değerlendirme yapılması, pSS’ye bağılı pulmoner komplikasyonların erken tanısı ve prognozun iyileştirilmesi açısından klinik önem taşımaktadır.

Anahtar Kelimeler: Primer Sjögren sendromu, interstisyel akciğer hastalığı, fokus skoru, histopatoloji, glandüler inflamasyon



2. ABSTRACT

Objective: This study aimed to investigate the association between salivary gland histopathological activity and the presence of interstitial lung disease (ILD) in patients with primary Sjögren's syndrome (pSS). Because ILD may follow a progressive and potentially fatal course, identifying histopathological markers that can predict pulmonary involvement at an early stage is of great clinical importance. Data directly evaluating the relationship between focus score (FS) and ILD are limited in Turkey. This study provides one of the significant national datasets that systematically assess the pulmonary reflections of FS-based glandular inflammation severity.

Methods: This retrospective, single-center study included 274 patients diagnosed with pSS and followed at the Department of Rheumatology, Ankara University Faculty of Medicine, between January 2010 and December 2024. Labial salivary gland biopsies were evaluated according to the Chisholm–Mason and FS systems, while the presence and radiological patterns of ILD were determined using high-resolution computed tomography (HRCT). The combined use of quantitative FS assessment and morphological Chisholm–Mason grading provided a comprehensive methodological approach to describe both the structural and quantitative aspects of glandular inflammation and its systemic implications. Demographic, clinical, serological and laboratory data were analyzed, and pulmonary function test parameters were evaluated. Multivariate logistic regression analysis was performed to identify independent predictors of ILD.

Results: Of all patients, 90.1% were female and 9.9% male, with a mean age of 55.4 ± 11.5 years. ILD was detected in 22.3% of patients. $FS \geq 2$ and Chisholm–Mason Grade 4 were significantly higher in patients with ILD ($p = 0.035$). In multivariate analysis, $FS \geq 2$ (OR = 2.41; $p = 0.008$), male sex (OR = 3.08; $p = 0.015$), and each 10-year increase in age at diagnosis (OR = 1.78; $p < 0.001$) were independent predictors of ILD. DLCO values were significantly lower in the ILD group ($p = 0.010$). Hydroxychloroquine use was more common in non-ILD patients ($p < 0.001$), whereas immunosuppressive therapy and rituximab use were significantly higher among ILD patients ($p < 0.05$). The mortality rate was markedly higher in patients with ILD ($p < 0.001$).

Conclusion: In pSS, salivary gland histopathological activity reflects not only local glandular inflammation but also the systemic inflammatory burden as an independent determinant. These findings suggest that early radiological and pulmonary function-based evaluation in patients with high histopathological activity may facilitate the early detection of pulmonary complications and improve prognosis in pSS.

Keywords: Primary Sjögren's syndrome, interstitial lung disease, focus score, histopathology, glandular inflammation



3. GİRİŞ VE AMAÇ

Sjögren sendromu (SS); başlıca tükürük ve gözyaşı bezlerinde kronik mononükleer hücre infiltrasyonu ile seyreden, çoklu organ sistemini etkileyebilen otoimmün bir hastalıktır [1]. Romatoid artritten sonra en sık görülen sistemik otoimmün bağ dokusu hastalıklarından biridir [2]. Hastalığın prevalansı, kullanılan tanı kriterlerine ve toplumun etnik kökenine göre %0,03 ile %2,7 arasında değişmektedir [3]. Kadınlarda erkeklere oranla 9–20 kat daha sık görülmekte [4, 5] ve genellikle 40–60 yaş arasında tanı almaktadır [6]. Primer Sjögren sendromu (pSS) altta yatan başka bir bağ dokusu hastalığı olmaksızın izole formu; sekonder SS ise sistemik lupus eritematozus (SLE), romatoid artrit (RA) veya sistemik skleroz gibi hastalıklara eşlik eden formu ifade etmektedir [7]. SS'nin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte genetik, epigenetik, viral ve hormonal etkenlerin etkileşimi sonucunda geliştiği düşünülmektedir [8].

SS yalnızca ekzokrin bezlerle sınırlı kalmayıp; deri, eklem, böbrek, sinir sistemi ve akciğer gibi birçok organı tutabilen geniş bir ekstraplandüler tutulum yelpazesine sahiptir [9]. Vakaların yaklaşık yarısında ekstraplandüler belirtiler izlenebilmektedir [2, 10]. Ekstraplandüler organ tutulumları, hastalığın morbidite ve mortalitesini belirgin biçimde etkilemektedir. Özellikle interstisyel akciğer hastalığı (İAH), pSS'nin en önemli sistemik komplikasyonlarından biridir ve pSS'ye bağlı ölümlerin yaklaşık %10'undan sorumludur [11]. Dolayısıyla, pulmoner tutulumun erken öngörülmesini sağlayacak parametrelerin belirlenmesi klinik açıdan önem taşımaktadır. pSS'ye bağlı interstisyel akciğer hastalığı (pSS-İAH), literatürde %9 ila %23 arasında değişen sıklıkta bildirilmekte olup He ve ark. (2020) tarafından yapılan meta-analizde ortalama prevalansın yaklaşık %13 olarak saptandığı bildirilmiştir [12-16]. İAH genellikle sinsi başlangıçlı olup tanıda gecikme yaşanabilmektedir [17, 18]. En sık gözlenen radyolojik patern nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) olup bunu usual interstisyel pnömoni (UİP), lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ve organize pnömoni (OP) paternleri izlemektedir [16, 18, 19]. Klinik olarak kuru öksürük, efor dispnesi ve restriktif paternle giden solunum fonksiyon bozukluğu ön plandadır [12].

pSS-İAH gelişimi ile ilgili çalışmalarda, en sık saptanan risk faktörleri ileri yaş [14, 17, 20-24], erkek cinsiyet [12, 14, 20, 23, 25, 26] ve hastalık süresi [10, 27] olarak bildirilmiştir. Bunların dışında C-reaktif protein (CRP) yüksekliği [14, 28, 29], sigara kullanımı [12], anti-Ro52 antikör pozitifliği [12, 13], antinükleer antikör (ANA) pozitifliği [20] gibi faktörlerin de

etkili olabileceği belirtilmiştir. Bu faktörlerin, bağışıklık sisteminin aşırı ve süregelen aktivasyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [14, 20, 24]. Bu bulgular, pSS’de sistemik inflamatuvar aktivitenin yalnızca serolojik değil, doku düzeyinde de belirginleştiğini göstermektedir. Bu bağlamda, glandüler dokulardaki lenfositik infiltrasyonun akciğer parankiminde gözlenen inflamatuvar süreçle benzer immünoopatolojik mekanizmaları paylaşabileceği öne sürülmektedir [17, 30]. Bu olası ortak patogenezin izlenebildiği en değerli dokulardan biri labial minör tükürük bezidir. Burada 4 mm²’lik alanda 50 veya daha fazla lenfositten oluşan odakların sayısı fokus skoru (FS) olarak tanımlanmakta ve $FS \geq 1$ tanısal değer taşımaktadır [31]. Son yıllarda FS’nin yalnızca tanıda değil, sistemik tutulum potansiyelinin de bir göstergesi olabileceğine ilişkin bulgular artmaktadır. Nitekim Kakugawa ve ark., $FS \geq 4$ olan pSS hastalarında hem İAH hem de hava yolu hastalığının daha sık görüldüğünü bildirmiştir [30]. Ergün ve ark. ise $FS > 1$ olan olgularda ekstrapandüler tutulumun anlamlı ölçüde arttığını göstermiştir [32].

Bununla birlikte pSS’de glandüler histopatolojik skorlamalarla pulmoner tutulum arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır [17, 30]; bu durum araştırmamızın özgün değerini artırmaktadır. Bu ilişkinin netleştirilmesi, akciğer tutulumu riski yüksek hastaların erken dönemde belirlenmesi ve tarama–takip stratejilerinin kişiselleştirilmesi açısından klinik değer taşıyabilmektedir.

Bu çalışma, pSS’li hastalarda labial minör tükürük bezi biyopsisinde belirlenen fokus skoru ve Chisholm–Mason gradelemesi ile yüksek çözünürlüklü toraks bilgisayarlı tomografide (YÇBT) saptanan İAH bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır. Ayrıca pSS’ye eşlik eden İAH ile ilişkili olabilecek demografik, klinik, serolojik ve histopatolojik belirleyiciler incelenecektir. Böylece, pSS hastalarında akciğer tutulumu açısından risk taşıyan alt grupların belirlenmesi ve erken tanıya yönelik öngörü sağlayacak biyobelirteçlerin ortaya konması amaçlanmaktadır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Sjögren Sendromu

4.1.1. Tanım

SS, başlıca tükürük ve gözyaşı bezlerinde gelişen kronik mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterize, çoklu organ sistemini etkileyebilen otoimmün bir bağ doku hastalığıdır [1].

Hastalığın temel klinik özelliği, ekzokrin bezlerin harabiyetine bağlı gelişen ağız kuruluğu (kserostomi) ve göz kuruluğu (keratokonjonktivitis sikka veya kseroftalmi) ikilisidir. Ancak hastalık çoğu zaman yalnızca bezlerle sınırlı kalmayıp yorgunluk, artralji, kutanöz lezyonlar ile pulmoner, nörolojik, hematolojik ve renal tutulum gibi geniş bir sistemik yelpazede bulgular gösterebilmektedir [2, 33]. pSS, altta yatan başka bir otoimmün hastalık olmaksızın izole olarak ortaya çıkan formu; sekonder SS ise SLE, RA veya sistemik skleroz gibi diğer bağ dokusu hastalıklarına eşlik eden formu ifade etmektedir [34].

Serolojik olarak en sık anti-SSA/Ro ve anti-SSB/La antikorları pozitif bulunmakta; bu belirteçler yalnızca tanısal açıdan değil, aynı zamanda sistemik tutulum ve prognoz öngörüsü açısından da önem taşımaktadır [35]. Patolojik olarak hastalık, ekzokrin bezlerde CD4⁺ T lenfosit ağırlıklı lenfositik infiltrasyon sonucu gelişen glandüler doku harabiyetiyle karakterizedir. Bu infiltrasyonlar, histopatolojik olarak 4 mm²'lik alanda ≥ 50 lenfosit içeren odaklar (fokus) şeklinde tanımlanmakta ve fokus skoru (FS) ≥ 1 tanısal değer taşımaktadır [31, 36].

Tedavide amaç, glandüler ve ektraglandüler semptom ve bulguların kontrol altına alınması ile organ hasarını ve fonksiyon kaybını önleyerek morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır [37].

SS, klinik olarak heterojen seyir göstermesi ve glandüler tutulumun ötesine geçebilen sistemik özellikleriyle dikkat çekmektedir. Otoimmün inflamatuvar aktivitenin glandüler dokudan akciğer parankimine uzanan ortak immünopatolojik mekanizmalar gösterebildiği bildirilmektedir. Dolayısıyla, SS yalnızca ekzokrin bezleri değil, bağışıklık sisteminin çok düzeyli regülasyon bozukluğunu yansıtan sistemik bir otoimmün süreç olarak ele alınmalıdır [30, 33, 38].

4.1.2. Tarihçe

Hastalık ilk olarak 1892 yılında Johann von Mikulicz-Radecki tarafından bilateral parotis, submandibular ve lakrimal bez büyümesi bulunan bir olguda tanımlanmış ve daha sonra benzer olgular için “Mikulicz sendromu” terimi kullanılmıştır. Ancak bu tanımlama, tüberküloz, sarkoidoz ve lenfoma gibi farklı hastalıkları da kapsadığı için özgün bir sendrom olarak kabul edilmemiştir. 1925 yılında Henri Gougerot, göz, ağız, burun, trakea ve vajinada mukozal kuruluk ile seyreden üç olguyu tanımlamış; bez atrofisiyle ilişkili yaygın mukoza kuruluğunun, ekzokrin bezlerin veya otonom sinir sisteminin işlev bozukluğuna bağlı olabileceğini öne sürmüştür. Gougerot, bu olguların yalnızca glandüler değil, sistemik bir sürecin parçası olabileceğine dikkat çeken ilk araştırmacı olmuştur [1, 19]. 1933 yılında İsveçli oftalmolog Henrik Sjögren, kuru ağız ve kuru göz şikâyetleriyle başvuran 19 kadın hastada yaptığı ayrıntılı klinik ve histolojik incelemelerle hastalığın karakteristik bulgularını ortaya koymuş, keratokonjonktivitis sikka terimini kullanarak A vitamini eksikliğine bağlı kuru gözden ayırmıştır. Sjögren’in çalışması, hastalığın otonom bir klinik tablo olarak kabul edilmesinin temelini oluşturmuş ve onu sendroma adını veren kişi haline getirmiştir [1, 39]. 1953 yılında Morgan ve Castleman, Sjögren’in gözlemlerini destekleyen ve hastalığın histopatolojik özelliklerini ayrıntılandıran bir olgu serisi yayımlamış; böylece “Sjögren sendromu” terimi literatürde resmen yerini almıştır [40].

4.1.3. Epidemiyoloji

SS, belirgin kadın predominansı gösterir; kadınlarda erkeklere göre yaklaşık 9–16 kat daha sık görülmektedir [2, 6]. Tanı yaşı genellikle 50–60 yaş arasında olup meta-analiz ve geniş kohort verilerine göre ortalama yaş yaklaşık 55 yıl civarındadır [6, 11].

pSS prevalansı, kullanılan tanı kriterlerine, coğrafi bölgeye ve çalışma yöntemine bağlı olarak farklılık gösterebilmektedir. Çeşitli popülasyon temelli çalışmalarda prevalans genellikle %0,02–0,1 aralığında bildirilmektedir [2, 6, 7]. Yakın dönemde yapılan bir meta-analizde ise pSS’nin dünya genelindeki ortalama prevalansının 100.000’de 60,8; yıllık insidansının ise 100.000’de 6,9 olduğu hesaplanmıştır [6]. Bu veriler, hastalığın nadir olmakla birlikte önemli bir halk sağlığı yükü oluşturduğunu göstermektedir.

Türkiye’de yapılan epidemiyolojik araştırmalarda da benzer sonuçlar bildirilmiştir. Kabasakal ve ark. (2006), İzmir-Bornova’da 1042 erişkin kadın üzerinde yürüttükleri toplum temelli bir çalışmada, Avrupa Kriterleri’ne (EU) göre prevalansı %1,56, Amerikan-Avrupa

Konsensus Kriterleri'ne (AECG) göre ise %0,72 olarak bulmuştur [41]. Benzer şekilde, Birlik ve ark. (2009) tarafından Balçova ve Narlıdere ilçelerinde birinci basamak sağlık merkezlerine başvuran 2835 erişkin bireyde yapılan çalışmada AECG kriterlerine göre pSS prevalansı %0,21; Avrupa kriterlerine göre ise %0,35 olarak saptanmıştır [42].

4.1.4. Etiyoloji

SS, genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler, hormonal faktörler ve bağışıklık regülasyon bozukluklarının etkileşimiyle gelişen multifaktöriyel bir otoimmün hastalıktır [19]. Bu faktörler arasındaki etkileşim, epitel hücre aktivasyonu, otoantikor üretimi ve kronik inflamatuvar yanıt gelişimiyle sonuçlanarak hastalığın klinik ve histopatolojik spektrumunu şekillendirmektedir [38].

4.1.4.1. Genetik Faktörler

SS'nin genetik temeli, özellikle HLA sınıf II genleri ile ilişkilidir. Hastalığın gelişiminde HLA-DR, HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 alellerine sahip bireylerde riskin belirgin biçimde arttığı gösterilmiştir [19]. Bu aleller, otoantijen sunumunu ve T hücre aracılı immün yanıtı etkileyerek otoimmüniteye yatkınlığı artırmaktadır [38].

IRF5, STAT4, BLK ve TNFAIP3 gibi HLA dışı genlerdeki varyantlar doğal bağışıklık ve B hücre sinyalini etkileyerek otoimmüniteye yatkınlık oluşturmakta; özellikle IRF5/STAT4 ekseninin tip I IFN aktivasyonu ve B hücre hiperaktivitesiyle ilişkisi gösterilmiştir [38, 43]. Ayrıca DNA metilasyonu, mikroRNA ekspresyonundaki değişiklikler ve kromatin yeniden düzenlenmesi gibi epigenetik mekanizmalar gen ifadesi üzerinde düzenleyici etki göstererek bağışıklık yanıtının süregelenleşmesine katkıda bulunmaktadır. Bu bulgular, pSS'nin genetik yatkınlıkla başlayıp epigenetik modifikasyonlarla şekillenen karmaşık bir immün disregülasyon sonucu geliştiğini desteklemektedir [38, 43].

4.1.4.2. Çevresel Faktörler

Çevresel tetikleyiciler arasında özellikle viral enfeksiyonlar ön plandadır. Epstein-Barr virüsü, HCV, CMV, Cocksackievirüs ve HTLV-1 gibi virüsler epitel hücrelerini etkileyerek antijen sunumunu değiştirebilmekte ve tip I IFN aracılı yanıtı tetikleyebilmekte; bu süreç B hücre aktivasyonu ve otoantikor üretimiyle sonuçlanmaktadır [44, 45]. Buna ek olarak sigara ve silika gibi çevresel ajanların bağışıklık sistemini modüle ederek otoimmün yanıtı

kolaylaştırabileceği bildirilmektedir [46]. Bazı çalışmalarda mevcut içicilik ile pSS riski arasında ters ilişki bildirilmişse de bunun olası nedeni semptom maskelenmesi ve tanı sapması olarak yorumlanmaktadır [47].

Sonuç olarak çevresel faktörlerin, genetik yatkınlığı olan bireylerde epitel hücre aktivasyonu, tip I interferon yolağının kalıcı uyarımı ve BAFF aracılı B hücre aktivasyonu üzerinden hastalığın başlamasında ve sürmesinde tetikleyici rol oynadığı düşünülmektedir. Bu tablo, pSS'nin "epitel odaklı otoimmünite" modeliyle uyumlu olup çevresel uyarıların, epitel-immün etkileşimi güçlendirerek süregelen otoimmün süreci pekiştirdiğini göstermektedir [38].

4.1.4.3. Hormonal Etkiler

Kadınlarda erkeklere oranla daha sık görülmesi, seks hormonlarının hastalık gelişiminde önemli rol oynadığını göstermektedir [48]. Östrojen, B hücre aktivasyonu ve otoantikor üretimini artırırken androjen ise immün baskılayıcı etki göstererek bu yanıtı sınırlamaktadır [48]. Menopoz sonrası dönemde östrojen ve dehidroepiandrosteron (DHEA) düzeylerindeki azalma, ekzokrin bez hücrelerinin apoptozunu artırmakta ve glandüler disfonksiyona zemin hazırlamaktadır [49]. Androjenlerin integrin ekspresyonunu düzenleyerek asinüs yapısının korunmasına yardımcı olduğu, eksikliğinde ise bez mimarisinin bozulduğu bildirilmiştir. Bu bulgular hormonların yalnızca immün yanıtı değil, aynı zamanda epitel hücre bütünlüğünü de düzenlediğini ortaya koymaktadır [50].

Sonuç olarak hormonal dengesizlikler hem immün regülasyonun bozulmasına hem de bez hasarının hızlanmasına katkı sunmaktadır [51, 52].

4.1.4.4. Bağışıklık Sistemi Anormallikleri

SS patogeneğinde BAFF (B-cell activating factor) düzeylerindeki artış kritik öneme sahiptir. Artmış BAFF, B hücrelerinin proliferasyonunu, otoantikor üretimini ve uzun süreli sağkalımını desteklemektedir [53]. BAFF düzeylerinin hem sistemik hastalık aktivitesi hem de lenfomagenez riski ile ilişkili olabileceği vurgulanmış; bu eksenin terapötik hedef olarak önem kazandığı belirtilmiştir. B hücre aktivasyonunun yanı sıra tip I interferon sinyal yolunun epitel hücre aktivasyonunu güçlendirerek bağışıklık yanıtını sürdürmede etkili olduğu da bildirilmiştir [54, 55].

4.1.5. Patogenez

SS'nin patogenezinde genetik yatkınlık, çevresel tetikleyiciler ve immün sistem regülasyonundaki bozuklukların etkileşimi temel rol oynamaktadır. Son yıllarda epitel hücrelerinin yalnızca hedef doku değil, aynı zamanda immün yanıtın aktif düzenleyicisi olduğu gösterilmiştir. Güncel veriler, hastalığın yalnızca sistemik bir otoimmün süreç değil, aynı zamanda epitel kaynaklı bir inflamatuvar hastalık olduğunu ortaya koymaktadır. Bu nedenle pSS sıklıkla “epitel odaklı otoimmünite” modeliyle tanımlanmaktadır [56, 57].

Hastalığın erken evrelerinde viral veya çevresel uyarılarla aktive olan tükürük bezi epitel hücreleri, antijen sunan hücreler gibi davranarak HLA-DR ekspresyonunu artırır ve tip I interferon (IFN- α , IFN- β) üretimini uyarmaktadır [55, 56]. Bu aktive hücreler aynı zamanda IL-6, IL-7, IL-12, BAFF ve APRIL gibi sitokinleri salgılayarak lokal immün yanıtı güçlendirmekte ve plazmasitoid dendritik hücrelerin (pDC) dokuya göçünü kolaylaştırmaktadır [58]. Bu pDC'ler, tip I interferon üretimini artırarak epitelyal mikroçevrede süregelen bir inflamatuvar döngü oluşturmaktadır. Epitelyal hücrelerden salınan IL-12, Th1 yanıtını ve IFN- γ üretimini uyararak bu döngüyü pekiştirmektedir. Sonuçta interferon yollarının devamlı aktivasyonu, B hücre aktivasyonu ve otoantikor üretimiyle sonuçlanan kendini sürdürebilen bir immün yanıtı tetiklemektedir [55, 58].

Bu süreçte BAFF ve IL-21 düzeylerindeki artış, germinal merkez benzeri yapıların gelişimine zemin hazırlamaktadır. Bu yapılar, B ve T foliküler yardımcı hücre etkileşimini kolaylaştırarak klonal B hücre genişlemesi ve otoantikor yanıtının sürdürülmesine katkıda bulunmaktadır [59, 60]. Uzamış B hücre aktivasyonu ve ektopik germinal merkez oluşumu, bazı olgularda lenfomagenez riskinin artmasıyla da ilişkilendirilmiştir [59]. Bu durumun BAFF/IFN aracılı kronik uyarım ve ektopik germinal merkez sürekliliği ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir [55, 59].

Sonuçta epitelyal hücreler yalnızca hedef doku değil, aynı zamanda otoimmün sürecin aktif düzenleyicileri hâline gelmektedir. Bu tablo, lenfositik infiltrasyon, glandüler destrüksiyon ve sitokin ağı dengesizliği ile karakterizedir [39, 56]. pSS'deki bu epitel odaklı immünopatogeneze, yalnızca tükürük bezleriyle sınırlı olmayıp akciğer parankimi gibi diğer organlarda da benzer inflamatuvar mekanizmaların gelişebileceğini düşündürmektedir. Özellikle BAFF, tip I interferon ve T hücre aracılı sitotoksikite yollarının sistemik aktivasyonunun, İAH gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir [30, 39].

4.1.6. Klinik Bulgular

SS, klinik açıdan oldukça heterojen seyreden, hem glandüler (ekzokrin) hem de ekstraplandüler (sistemik) bulgularla karakterize otoimmün bir hastalıktır [2]. En sık görülen semptomlar göz kuruluğu, ağız kuruluğu, halsizlik ve eklem ağrısı olup, bu yakınmaların kombinasyonu olguların büyük bir kısmında bildirilmektedir [39]. SS olgularının yaklaşık %30–40'ında sistemik tutulum görülmektedir. Eklem, akciğer ve deri en çok etkilenen ekstraplandüler tutulum alanlarından. Daha seyrek olarak lenf nodları, periferik ve merkezi sinir sistemi, böbrek ve kas tutulumu görülebilmektedir [39].

Hastalığa primer biliyer kolanjit ve otoimmün tiroidit gibi organa özgü otoimmün hastalıklar da sıklıkla eşlik edebilmektedir [39].

4.1.6.1. Glandüler Bulgular

SS'nin en yaygın klinik özellikleri ağız ve göz kuruluğudur. Tanı anında olguların yaklaşık %80'inde bu bulgulardan en az biri mevcuttur [61]. Bu semptomların patofizyolojik temelinde, başta Ro/SSA ve La/SSB olmak üzere otoantijenlere karşı gelişen B ve T lenfosit aracılı yanıt sonucunda ekzokrin bez epitelinde ortaya çıkan inflamatuvar hasar yer almaktadır [2].

Kserostomi

Tükürük sekresyonundaki azalma, çiğneme, yutma ve konuşma güçlüğü gibi işlevsel yakınmalara neden olmaktadır. Tükürükteki lizozim, laktoferrin ve sekretuar IgA düzeylerinin azalması ağız florasında dengesizlik oluşturarak diş çürüğü, oral kandidiyazis ve halitozis gelişimine zemin hazırlamaktadır [62]. Parotis bezlerinde ağrılı veya ağrısız büyüme görülebilmekte; bu bulgu hastalığın erken dönemlerinde ortaya çıkabilmektedir [62, 63].

Keratokonjonktivitis sikka

Gözyaşı bezlerinin lenfositik infiltrasyonu, gözyaşı sekresyonunun azalmasına ve içeriğinde değişikliğe yol açarak kornea ve konjonktiva epitelinde hasar oluşturmaktadır [64, 65]. Hastalarda konjonktival hiperemi, yabancı cisim hissi, fotofobi, bulanık görme ve oküler yanma semptomları sık görülmektedir [64]. Keratokonjonktivitis sikkanın komplikasyonları

arasında korneal ülserasyon, göz kapağı enfeksiyonları ve mukus filamentleri yer almaktadır [62].

Üst Hava Yolları Tutulumu

Hastalarda burun, sinüs ve posterior farinkste bezlerin tutulumu sık olup rekürren nonalerjik rinit, kronik sinüzit, inatçı öksürük ve ses kısıklığı gibi semptomlara yol açabilmektedir [66].

Diğer Glandüler Tutulumlar

Kutanöz bezlerin azalmış sekresyonu, kuru cilt (kseroz) gelişimine neden olabilmektedir. Vajinal sekresyonların azalması kuruluk, irritasyon, dispareni ve tekrarlayan vajinal enfeksiyonlara zemin hazırlamaktadır [62, 67]. Pankreatik duktal epitel hasarı, ekzokrin pankreas fonksiyonlarının bozulmasına yol açabilmektedir [68]. Mide mukus sekresyonunun azalması ise reflü, özofajit ve gastrit gelişimini kolaylaştırabilmektedir [69].

4.1.6.2. Ekstraglandüler Bulgular

Ekzokrin bez tutulumu dışında birçok organ sistemi de SS'de etkilenebilmektedir. Deri, kas-iskelet sistemi, akciğer, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, karaciğer, üriner sistem, lenf nodları ve kemik iliği bu tutulum alanları arasında yer almaktadır [70].

Genel Sistemik Semptomlar

pSS hastalarının %70–90'ında yorgunluk ve yaygın eklem ağrısı bildirilmiştir; bu semptomlar yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltabilmektedir [71]. Ayrıca miyalji, sabah tutukluğu ve uyku bozuklukları gibi nonspesifik yakınmalar da sık gözlenmektedir [72].

Cilt ve Vasküler Tutulum

SS'de en sık görülen kutanöz bulgu, kuruluk ve buna bağlı kaşıntıdır [73]. Genellikle alt ekstremiteler ve aksiller bölgede ortaya çıkan kuru, pullu cilt lezyonları hastaların %23–67'sinde saptanmıştır. Göz kapağı dermatiti ise yaklaşık %40 oranında görülmektedir [74]. Küçük damar vaskülitisi sıklıkla palpable purpura şeklinde olup genellikle alt ekstremitelerde yerleşmekte ve olguların %16–30'unda görülmektedir; nadiren ülserasyonla birlikte [75]. Raynaud

fenomeni olguların %13–30’unda izlenmiştir [76]. Bunlara ek olarak eritema nodozum, livedo retikularis, liken planus, vitiligo, frontal fibrozan alopesi, kutanöz amiloidoz, granuloma annulare ve açısall keilitis gibi çeşitli kutanöz bulgular da rapor edilmiştir [74].

Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

SS hastalarının yarısından fazlasında periferik eklem tutulumuna bağılı artralji gelişmektedir. Artrit oranı %16’ya kadar çıkabilmekte olup genellikle simetrik, intermittan ve noneroziv özellik taşımaktadır. En sık eller, bilekler ve diz eklemleri etkilenmektedir [77-79].

Miyalji oldukça yaygındır; ancak gerçek inflamatuvar miyozit nadirdir ve yalnızca %1–2 oranında bildirilmiştir [62, 80].

Gastrointestinal Sistem ve Karaciğer Tutulumu

SS’de gastrointestinal sistem mukozası boyunca yaygın tutulum gelişebilmektedir. Tükürük azalmasına bağılı disfaji, otoimmün gastrite sekonder asit üretiminde azalma ve motilite bozuklukları görülebilmektedir [61]. Hastaların yaklaşık %36’sında özofageal dismotilite saptanmıştır [81]. Bağırsak mukozasında lenfositik infiltrasyona bağılı malabsorpsiyon nadiren görülebilmektedir [62]. Ekzokrin pankreas fonksiyon bozukluğu ve anormal karaciğer fonksiyon testleri gözlenebilmektedir. Hastaların küçük bir kısmında primer biliyer kolanjit, otoimmün hepatit veya nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişebilmektedir [82].

Renal ve Ürolojik Tutulum

Renal tutulum genellikle tübülointerstisyel nefrit şeklindedir ve distal renal tübüler asidoz, hiperkalsiüri veya proksimal tübül defektleriyle seyredebilmektedir. İnterstisyel inflamasyon çoğunlukla lenfositik nitelikte olup interstisyel fibrozis ve tübüler atrofi eşlik edebilmektedir [62]. Glomerülonefrit daha nadir görülmekte ve genellikle kriyoglobulinemi ile ilişkilidir [83]. İnterstisyel sistit, SS’de görülebilen nadir bir mesane tutulumudur ve pollaküri, dizüri, hematüri ile alt karın ağrısı gibi semptomlarla seyredebilmektedir [84].

Nörolojik ve Psikiyatrik Tutulum

Periferik sinir sistemi tutulumları, pSS hastalarının yaklaşık %10’unda görülmekte olup en sık sensöriyel veya sensörimotor aksonal nöropati tipindedir [85]. Santral sinir sistemi tutulumu daha nadir olup olguların yaklaşık %5’inde saptanmaktadır. Klinik tablo, hafif bilişsel bozulmadan nöromiyelitis optika, lenfositik menenjit veya serebral vaskülit gibi daha ağır tablolara kadar değişkenlik gösterebilmektedir. Kraniyal nöropatiler oldukça seyrek izlenmektedir [70]. Psikiyatrik belirtiler arasında depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları öne çıkmakta olup bu semptomlar sıklıkla kronik hastalık yükü ve sistemik inflamasyonla ilişkili kabul edilmektedir [86, 87].

Hematolojik Tutulum ve Lenfoma

pSS hastalarının %17–24’ünde anemi, %19–22’sinde lökopeni ve %29–30’unda trombositopeni bildirilmektedir. Bu hematolojik bozukluklar genellikle pozitif immünolojik serolojiye sahip hastalarda daha belirgin seyretmektedir [70, 88-92]. Hastalığın karakteristik poliklonal B hücre aktivasyonu ve glandüler lenfositik infiltrasyonu lenfoma gelişimi için predispozan faktörler olarak kabul edilmektedir [93]. 2024 yılında yayımlanan bir meta-analizde, pSS’li hastalarda lenfoma riskinin genel popülasyona göre 8,7 kat arttığı gösterilmiştir [94]. Lenfoma, pSS olgularının yaklaşık %5–10’unda ortaya çıkmakta olup en sık düşük dereceli B hücreli non-Hodgkin lenfoma şeklindedir. MALT lenfoma alt tipi bu vakaların yaklaşık üçte ikisini oluşturmaktadır [95, 96].

Pulmoner Tutulum

SS’de pulmoner tutulum prevalansı, kullanılan tanı yöntemleri ve örneklem özelliklerine göre değişmekte olup literatürde %9–75 arasında geniş bir aralıkta bildirilmiştir [1, 14, 20, 97-99]. Akciğer tutulumu, hastalığın morbidite ve mortalitesine en fazla katkı sağlayan sistemik bulgulardan biridir [27, 100].

Hava yolu tutulumu lenfositik infiltrasyon ile karakterizedir; sıklıkla trakeobronşiyal hastalık şeklinde seyretmekte ve kronik, tedaviye dirençli öksürüğe yol açabilmektedir. Ayrıca bronşiyal aşırı duyarlılık, bronşiektazi, bronşiyolit ve tekrarlayan solunum yolu enfeksiyonları da gelişebilmektedir [16]. Daha nadir olarak amiloidoz, pulmoner lenfoma ve pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar da görülebilmektedir [16].

SS'de en sık karşılaşılan akciğer tutulum biçimlerinden biri İAH olup hastalığın pulmoner seyrinde en belirleyici patolojik süreci oluşturmaktadır [70].

4.1.7. Laboratuvar

Otoantikörler

SS'de T ve B lenfosit aktivasyonu ile otoantikör üretimi, hastalığın temel mekanizmasını oluşturmaktadır. Günümüze kadar SS patogeneğinde rol oynadığı bildirilen yirmiden fazla otoantikör tanımlanmıştır [19]. Antinökleer antikör (ANA), romatoid faktör (RF), anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB SS'de görülen en tipik serolojik belirteçler arasında yer almaktadır [88].

ANA pozitifliği hastaların yaklaşık %85'inde saptanmakta ve genellikle glandüler tutulumla birlikte görülmektedir. RF pozitifliği ise %36–74 arasında bildirilmektedir. Bir çalışmada, RF yüksekliğinin daha ağır klinik seyir (belirgin göz kuruluğu semptomları, yüksek ESSDAI skoru) ve artmış B hücre aktivitesi göstergeleri (gamaglobulin düzeyi, ANA, anti-SSA ve anti-SSB pozitifliği) ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [88, 101-104].

Anti-Ro/SSA ve La/SSB otoantikörleri, SS sınıflandırma kriterlerinde yer alan en önemli serolojik belirteçlerdir. Bu antikörler, SS hastalarında sırasıyla %74 ve %52 oranında pozitif bulunmuştur. Otoantikör üretiminin poliklonal B hücre aktivasyonuna sekonder olarak geliştiği düşünülmektedir [2, 105]. Anti-Ro/SSA antikörleri pozitif pSS hastalarının, yalnızca anti-La/SSB antikörleri pozitif olanlara kıyasla daha ağır klinik ve immünolojik özellikler gösterdikleri bildirilmektedir [2].

Anti-Ro/SSA antikörleri iki alt tipe sahiptir: Ro52 (TRIM21) ve Ro60. Ro52, interferonla indüklenebilir tripartit motif protein (TRIM) ailesinin bir üyesidir. Literatürde, anti-Ro52 antikörlerinin varlığında İAH gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, anti-Ro52 antikör pozitif pSS hastalarında klinik değerlendirmeye DLCO ölçümü dâhil edilmeli; DLCO düşüklüğü, klinik semptomlar veya inspiratuar raller varlığında YÇBT ile değerlendirme önerilmektedir [106, 107]. Anti-SSA antikörleri, SS için yüksek duyarlılık ve özgüllük göstermesine karşın tek başına tanı koydurucu değildir. Çünkü bu antikörler diğer otoimmün hastalıklarda da pozitif olabilmekte veya SS hastalarının yaklaşık üçte birinde negatif bulunabilmektedir [108].

Hemogram ve Biyokimyasal Parametreler

SS hastalarında anemi, lökopeni ve trombositopeni sık görülen hematolojik bulgulardır. Anemi genellikle normokrom normositer tipte olup kronik hastalık anemisi veya atrofik gastrite bağlı pernisiyöz anemi şeklinde ortaya çıkabilmektedir [109].

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) çoğunlukla yüksek bulunmasına karşın C-reaktif protein (CRP) düzeyleri genellikle normaldir. CRP'nin pSS olgularında genellikle normal, sekonder SS'de ise artmış olduğu bildirilmektedir [110].

Hastaların önemli bir kısmında poliklonal hipergamaglobulinemi görülebilmektedir [88]. Vakaların bir bölümünde hipokomplementemi ve kriyoglobulinemi de eşlik edebilmektedir [90]. Hastaların yaklaşık %10'unda dolaşımda kriyoglobulinler bulunmakta olup bunlar çoğunlukla mikst tiptedir [111]. Kriyoglobulin varlığı kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmekte; sistemik tutulum sıklığı, B hücreli lenfoma gelişimi ve azalmış sağkalım ile ilişkilendirilmektedir. Benzer şekilde hipokomplementemi de lenfoma gelişimi ve mortalite açısından olumsuz prognostik faktörler arasında yer almaktadır [112].

4.1.8. Tanı

4.1.8.1. Tanıda Kullanılan Testler

Oftalmolojik Testler

Keratokonjonktivitis sikka değerlendirmesinde üç temel oftalmolojik test kullanılmaktadır: Schirmer testi, oküler yüzey boyama testleri ve gözyaşı kırılma zamanı (TBUT) [64, 65].

- a) Schirmer Gözyaşı Testi:** Lakrimal bezlerin sekresyon fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılmaktadır. Test, 30 mm uzunluğundaki filtreli kâğıt şeritlerin alt göz kapağının dış üçte birlik kısmına yerleştirilmesiyle uygulanmaktadır. Beş dakika sonunda ıslanma miktarının 5 mm'nin altında olması, gözyaşı sekresyonunun azaldığını düşündürmektedir [64]. Ancak test spesifik değildir; diğer nedenlerle de düşük sonuç verebilmektedir [64].
- b) Oküler Yüzey Boyama Testleri:** Rose Bengal boyası, devitalize veya hasarlı kornea ve konjonktiva epitelini boyayan bir anilin boyasıdır. Alt fornikse uygulandıktan sonra sıvının tüm konjonktiva ve kornea yüzeyine yayılması için hastadan birkaç kez göz kırpması istenmekte; ardından yarıık lamba muayenesiyle kuruluğa bağlı epitel hasarı

değerlendirilmektedir [64]. Ancak ağrı ve irritasyona neden olabildiğinden günümüzde kornea için flöresein, konjonktiva için ise lissamin yeşili boyaları daha sık tercih edilmektedir [64, 65]. Bu boyalarla yapılan değerlendirme, van Bijsterveld skoru / Oküler boyanma skoru (OSS) sistemiyle sayısal hâle getirilmektedir. $OSS \geq 5$ veya van Bijsterveld skoru ≥ 4 olması patolojik kabul edilmekte olup 2016 ACR/EULAR sınıflandırma kriterlerinde objektif oküler tutulum göstergesi olarak yer almaktadır [64, 65].

- c) Gözyaşı kırılma zamanı:** Göze flöresein damlatılıp son göz kırpmadan koyu alanların belirmesine kadar geçen süre ölçülmektedir. Sürenin 10 saniyenin altında olması anormal kabul edilmektedir. Gözyaşı tabakasında erken kırılma olması, musin veya lipid tabakada anormallik olduğuna işaret etmektedir ve meibomian bez disfonksiyonunu düşündürmektedir [64, 65]. Bu test, keratokonjonktivitis sikka ilişkili inflamasyonun dolaylı bir göstergesi olup oküler semptomlar ve korneal epitel hasarıyla Schirmer testine kıyasla daha güçlü korelasyon göstermektedir [65].

Oral Testler

Kserostominin değerlendirilmesi için çeşitli yöntemler vardır:

- a) Siyalometri:** Tükürük akış hızını ölçen kantitatif bir testtir. Stimülasyonsuz ya da stimülasyonla yapılabilir. Stimülasyonsuz testte 15 dakika içinde 1,5 mL'den az tükürük birikmesi, stimülasyonlu testte (örneğin Saxon testi) 2 dakikada 2,75 gramdan az artış olması pozitif kabul edilmektedir. Stimülasyonsuz test, bazal sekresyonu yansıtır ve uygulanması kolaydır. Stimülasyonlu testte çiğneme, sitrik asit veya pilokarpin kullanılmaktadır. Saxon testinde, önceden tartılmış steril spanç hastaya 2 dakika boyunca çiğnetilir; tartı farkı tükürük üretimini göstermektedir [113].
- b) Tükürük bezi sintigrafisi:** Majör tükürük bezlerinin fonksiyonlarını değerlendiren noninvaziv bir nükleer görüntüleme yöntemidir. Bezin alım ve ekskresyon kapasitesi, ^{99m}Tc -perteknetat kullanılarak ölçülmektedir [114, 115].
- c) Parotis sialografisi:** Kanal yapılarındaki daralma, tıkanıklık veya sialektazi göstermede yararlıdır; ancak invaziv olması nedeniyle günümüzde daha sınırlı kullanılmaktadır [115].
- d) Ultrasonografi / Manyetik rezonans görüntüleme:** Tükürük bezlerinde heterojenite, hipoeoik alanlar veya kistik değişiklikler gibi yapısal bozuklukları saptamada kullanılan noninvaziv yöntemlerdir [115].

Tükürük Bezi Biyopsisi

Tükürük bezlerinde periduktal lenfomononükleer hücre infiltrasyonu, pSS için ayırt edici histopatolojik özelliktir. Histopatolojik inceleme, seronegatif olgular başta olmak üzere tanısız süreçte kritik öneme sahiptir. Otoantikör negatif olgularda, 2016 ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre tanının kesinleştirilmesi amacıyla tükürük bezi biyopsisi yapılması gerekli kabul edilmektedir [35]. Bu yöntem hem tanının doğrulanması hem de ağız kuruluğu yapan diğer hastalıklarla ayırıcı tanının sağlanması açısından önemlidir. Parotis biyopsisinde fasiyal sinir hasarı riski bulunduğu için genellikle labial minör tükürük bezlerinden biyopsi alınması önerilmektedir [116].

Son yıllarda tükürük bezlerindeki lenfosit infiltrasyonunun heterojenitesi ile klinik şiddet arasındaki ilişki daha iyi anlaşılmıştır. Bu durum, biyopsinin ekstraplandüler tutulum ve lenfoma gelişimi açısından prognostik değer taşıyabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, mevcut klinik çalışmalar biyopsinin pSS hastalarının tedavisini yönlendiren bir araç olarak kullanımını destekleyecek düzeyde değildir [117].

Önerilen yöntem, en az 4–6 bez içeren 5–10 mm’lik bir insizyondan 2–4 parça alınması, 5 µm kalınlığında birden fazla kesit hazırlanması ve değerlendirmede toplam parankim alanının (yağ ve fibrozis dışlanarak) mm² cinsinden raporlanmasıdır. FS, normal görünümlü 4 mm² bez parankimi başına ≥ 50 lenfositten oluşan odak sayısı olarak tanımlanmakta; FS ≥ 1 “fokal lenfositik sialadenit (FLS)” lehine değerlendirilmektedir [31, 117, 118].

Biyopsi kesitlerinde CD4+ T hücreleri ve CD20+ B hücrelerinden oluşan periduktal ve/veya periasiner lenfosit infiltrasyonları, pSS’nin temel lezyonunu oluşturmaktadır. Bu infiltrasyonlar zamanla birleşerek asinüsleri destrükte etmekte ve glandüler disfonksiyona yol açmaktadır [119, 120].

Minör tükürük bezi biyopsisinin değerlendirilmesinde üç sınıflama sistemi kullanılmaktadır; raporlama yapılırken kullanılan sistem açıkça belirtilmelidir [121]:

- a) Chisholm ve Mason [122]:** 0–4 arası skor verilmiş; hafif-orta infiltrasyon ve fokus varlığına göre derecelendirme yapılmıştır.
- b) Greenspan ve Daniels [118]:** FS kavramını tanımlamış; FS ≥ 1 , FLS lehine değerlendirmiştir.
- c) Tarpley [123]:** İnfiltrasyona ek olarak asinüs destrüksiyonu ve fibrozisi de içermektedir.

Tablo 4.1. Minör Tükürük Bezi Biyopsi Evreleme Sistemi (Chisholm-Mason) [122]

Bulgu	Grade
Normal	0
Hafif düzeyde lenfosit infiltrasyonu	1
Orta düzeyde lenfosit infiltrasyonu	2
Bir tane fokus olması	3
Birden fazla fokus olması	4

4.1.8.2. Sınıflandırma Kriterleri

SS tanısı; ayrıntılı tıbbi öykü, fizik muayene, gözyaşı ve tükürük bezi fonksiyonlarının değerlendirilmesi, otoantikör testleri ve tükürük bezi incelemelerinin (sialometri, biyopsi ve/veya görüntüleme) birlikte değerlendirilmesiyle konulmaktadır [34].

pSS için tarihsel süreçte birçok sınıflandırma kriteri önerilmiştir. Bu kriterlerin temel amacı tanı koymaktan ziyade, klinik araştırmalarda tanısal standardizasyon sağlamaktır. Kriterler arasında Kopenhag (1976), San Diego (1994), Avrupa-1 (1993), Avrupa-2 (1996), AECG 2002, ACR 2012 ve en güncel olarak ACR/EULAR 2016 sistemleri yer almaktadır [124, 125].

Güncel olarak 2016 ACR/EULAR sınıflandırma kriterleri, çok merkezli hasta kohortlarından elde edilen verilerle geliştirilmiş olup tanısal açıdan yüksek özgüllük (%95) ve duyarlılık (%96) göstermektedir [35]. Bu nedenle, günümüzde klinik pratikte en yaygın kullanılan ve en yüksek geçerliliğe sahip sınıflama sistemidir [124, 125].

Tablo 4.2. 2016 ACR/EULAR Primer Sjögren sendromu klasifikasyon kriterleri [35]

Kriter	Puan
Fokal lenfositik sialoadeniti düşündüren minör tükürük bezi biyopsisi ve fokus skoru ≥ 1 odak / 4 mm ²	3
Anti-SSA/Ro antikor pozitifliği	3
En az bir gözde oküler boyama skoru ≥ 5 (veya Van Bijsterveld skoru ≥ 4)	1
En az bir gözde Schirmer testi ≤ 5 mm / 5 dk	1
Stimüle edilmemiş tükürük akım hızı ≤ 0.1 ml/dk	1

(Puan ≥ 4 olan bireylerde geçerlidir)

Dahil Etme Kriterleri [35]:

Sınıflandırmaya dâhil edebilmesi için ağız ve/veya göz kuruluğu şikâyeti olan hastalara aşağıdaki sorgulama soruları yöneltilmelidir. Aşağıdaki maddelerden en az birine “evet” yanıtı verilmesi semptomun anlamlı kabul edilmesi için yeterlidir:

- Üç aydan uzun süredir günlük, rahatsız edici göz kuruluğu var mı?
- Gözlerde kum/çakıl hissi oluyor mu?
- Yapay gözyaşı günde üç defadan fazla kullanılıyor mu?
- Üç aydan uzun süredir günlük ağız kuruluğu hissi var mı?
- Kuru gıdaları yutmak için sık sık sıvı tüketiliyor mu?

Hastalar EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (ESSDAI) kapsamındaki pozitif bir alan üzerinden de değerlendirilmektedir [126]. ESSDAI, sistemik tutulumun kapsamını belirleyen ve on iki alt alan içeren bir indeks olup sistemik semptomlar (ateş, kilo kaybı), lenfadenopati, tükürük veya lakrimal bezlerde şişlik, inflamatuvar artrit, kutanöz vaskülitik bulgular, İAH, renal tutulum, miyozit, periferik nöropati, santral sinir sistemi sendromları ve otoimmün sitopenileri değerlendirmektedir [127].

Dışlama Kriterleri [35]:

- Baş-boyun bölgesine radyasyon öyküsü
- Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile kanıtlı aktif HCV enfeksiyonu
- Kazanılmış bağışıklık yetersizliği sendromu (AIDS)
- Sarkoidoz
- Amiloidoz
- Graft-versus host hastalığı
- İmmünoglobülin G4 (IgG4) ilişkili hastalık

4.1.9. Ayırıcı Tanı

Sıkka semptomlarına sebep olabilen veya tükürük bezi büyümesi yapabilen hastalıklar, SS ayırıcı tanısına girmektedir [37].

Tablo 4.3 ve Tablo 4.4’te Sjögren sendromu ayırıcı tanısına giren hastalıklar sunulmuştur.

Tablo 4.3. Kuru göz ve kuru ağız semptomlarında ayırıcı tanı [37, 39, 64, 65, 67, 115, 128]

Kuru Göz	Kuru Ağız
İlaçlar • Trisiklik antidepresanlar • Antihistaminikler • Diüretikler • NSAİİ • Kortikosteroidler • Antikolinerjikler Lakrimal bez inflamasyonu • Sarkoidoz • Granümatöz polianjitis (Wegener) • Lenfoma • IgG4 ilişkili hastalık • Graft-versus host hastalığı • HCV enfeksiyonu Lakrimal duktus obstrüksiyonu • Trahom • Stevens–Johnson sendromu • Oküler sikatrisyel pemfigoid Oküler yüzey bozuklukları • Kronik blefarit • A vitamini eksikliği • Topikal ilaçlar • Kontakt lens kullanımı • Alerjik konjonktivit Meibomian bez disfonksiyonu • Akne rozasea • Seboreik dermatit • Atopik dermatit • İzotretinoin tedavisi • Menopoz Refleks hiposekresyon • Korneal operasyon • Kronik kontakt lens kullanımı • Diabetes mellitus Göz kapağı kapanma yetersizliği (tiroid oftalmopatisi) Göz kırpmada yetersizlik (ekran maruziyeti, Bell paralizi, multiple skleroz, parkinson)	İlaçlar • Antidepresanlar • Antihistaminikler • Antikolinerjikler • Diüretikler • Nöroleptikler Sistemik hastalıklar • Amiloidoz • Sarkoidoz • Otoimmün tiroidit • HIV/HCV enfeksiyonu • Kontrolsüz diabetes mellitus • Son dönem böbrek hastalığı Baş-boyun kanserlerinde eksternal radyoterapi Tiroid kanserinde radyoaktif iyot tedavisi Fonksiyonel sikka (anksiyete vb.) Dehidratasyon Baş/ boyun yaralanması → sinir hasarı Metabolik nedenler (vitamin B1-B12 eksikliği, anemi, hiperkalsemi vb.) Yaş ilişkili glandüler fibrozis

Tablo 4.4. Tükürük bezi büyümesinde ayırıcı tanı [37, 128]

Akut Parotit	Kronik Parotit/Kronik büyüme
• Bakteriyel enfeksiyonlar • Viral enfeksiyonlar (EBV, Kabakulak, CMV, Cocksackie) • Obstrüksiyon (sialolitiazis)	• Kronik siyaloadenit • Primer neoplazi (benign/malign, lenfoma) • IgG4 ilişkili hastalık • Amiloidoz • Granülomatöz hastalıklar (sarkoidoz, tüberküloz) • Sialozis (diabetes mellitus, alkolizm, malnütrisyon, anoreksi vb.) • Akromegali • Kronik viral enfeksiyonlar (HCV, HIV)

4.1.10. Tedavi

Tedavinin temel amacı; konstitüsyonel, glandüler ve ekstraplandüler semptomların kontrol altına alınması, sistemik tutulumun uygun biçimde yönetilmesi, fonksiyon kaybı ve organ hasarının önlenmesi, dolayısıyla morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır [129].

4.1.10.1. Topikal Tedaviler

Lokal tedavi yaklaşımlarının temel amacı, ekzokrin bezlerdeki sekresyon yetersizliği sonucu gelişen semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini artırmaktır [129]. Bu tedavi yaklaşımları, özellikle ağız ve göz kuruluğu gibi glandüler bulguların kontrolünde önem taşımaktadır [130].

Ağız Kuruluğu

Tükürüğün kayganlaştırıcı, tamponlayıcı ve antimikrobiyal özellikleri; oral mukozanın bütünlüğü ve homeostazının korunması açısından kritik öneme sahiptir. Bu nedenle, tükürük sekresyonundaki azalma ağız sağlığını olumsuz etkilemektedir [67]. pSS’li hastalar, düzenli diş hekimi kontrollerinin önemi ve periodontal hastalığın önlenmesine yönelik ağız hijyeni uygulamaları konusunda bilgilendirilmelidir [130].

Ağız kuruluğu tedavisinde ilk basamak, yeterli hidrasyonun sağlanması ve tükürük akışını artıracak nonfarmakolojik önlemlerin uygulanmasıdır [37, 131]. Hastalara bol sıvı alımı ve sık aralıklarla küçük yudumlar halinde su içilmesi önerilmektedir. Mekanik uyarı için

şekersiz sakız veya ksilitollü pastiller kullanılabilir. Sigara, alkol ve kahve tüketiminden; antihistaminik, antikolinerjik, antidepresan ve diüretiklerin kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır [71].

Rezidüel tükürük bezi fonksiyonu bulunan hastalarda oral muskarinik agonistler (pilocarpin veya sevimelin) semptom kontrolünde etkilidir [37, 130]. Ancak kardiyak hastalık, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, peptik ülser, dar açılı glokom veya nefrolitiazis öyküsü olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. En sık görülen yan etkiler terleme, sık idrara çıkma, baş ağrısı, diyare ve abdominal rahatsızlıktır [130, 132].

Belirgin glandüler disfonksiyon varlığında, farmakolojik veya nonfarmakolojik uyarıya yanıt alınamayan hastalarda tükürük yerine koyma tedavileri uygulanmaktadır. Bu preparatlar doğal tükürüğün biyokimyasal yapısını taklit edecek şekilde nötr pH'ta, elektrolit ve florür içeren formülasyonlardır. Ticari olarak sprey, jel veya gargaralar şeklinde bulunmaktadır [132].

Göz Kuruluğu

Oküler yüzeyin korunması ve semptomların hafifletilmesi, göz kuruluğu tedavisinin ana hedefidir. Önleyici yaklaşımlar arasında rüzgâr ve klima maruziyetinden kaçınma, ekran karşısında geçirilen sürenin kısıtlanması ve gözyaşı sekresyonunu azaltan sistemik ilaçların mümkünse kesilmesi yer almaktadır [132, 133].

Hafif ve orta şiddetteki olgularda suni gözyaşı preparatları tercih edilmektedir. Daha ağır olgularda viskoz pomad formülasyonları özellikle gece kullanımına uygundur [132, 133].

Topikal siklosporin A damlaları, konjonktival dokudaki aktive T lenfositleri baskılayarak inflamasyonu azaltmakta ve hem subjektif hem de objektif semptomlarda iyileşme sağlamaktadır [133]. Ayrıca, oral muskarinik agonistlerin de gözyaşı üretimini artırdığı gösterilmiştir [132, 133]. Dirençli olgularda kullanılan otolog serum damlaları; içerdiği EGF, TGF- β ve A vitamini aracılığıyla epitel yenilenmesini desteklemektedir. İçeriğindeki immünoglobulinler ve lizozim sayesinde antibakteriyel etki göstermektedir [133, 134].

Şiddetli keratokonjonktivitis sikka olgularında punktum oklüzyonu (koterizasyon veya silikon tıkaç) ile gözyaşı drenajının azaltılması da etkili bir yöntemdir [132].

4.1.10.2. Sistemik Tedaviler

SS'de tedavinin amacı yalnızca semptomların giderilmesi değil; aynı zamanda sistemik tutulumun kontrol altına alınması, organ hasarının önlenmesi ve yaşam kalitesinin artırılmasıdır [129].

Hastaların önemli bir kısmında yaşam kalitesini bozan başlıca semptomlardan biri yorgunluktur. Literatürde, mevcut farmakolojik tedavilerden çok düzenli fiziksel aktivitenin yorgunluk yönetiminde en etkili yöntem olduğu belirtilmektedir [37]. Hastaların çoğunda yaşam boyunca en az bir kez noneroziv artrit atağı görülebilmektedir. Bu durumlarda semptomatik rahatlama için asetaminofen veya nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar kullanılabilir [132]. Nöropatik ağrıda gabapentin, pregabalin veya amitriptilin gibi ajanların tercih edilmesi önerilmektedir. Ancak antikolinerjik etkiler nedeniyle kuruluk semptomlarında artış olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [37, 39, 132].

SS'nin sistemik tedavisinde, özellikle kas-iskelet sistemi tutulumu, kutanöz bulgular ve yorgunluk semptomları bulunan hastalarda en sık kullanılan ajan hidrosiklorokindir. Bu ilaç, antijen sunumunu baskılayarak T lenfosit aktivasyonunu azaltmakta ve hastalık aktivitesini hafifletmektedir [37, 39]. Uzun süreli kullanımda retinal toksisite riski nedeniyle yıllık göz muayenesi önerilmektedir [37, 132]. Tedaviye yanıt alınamayan olgularda metotreksat eklenebilmektedir. Kombinasyon tedavisine rağmen yetersizlik durumunda kortikosteroidler, leflunomid, sülfasalazin, azatiyoprin veya siklosporin kullanılabilir [132].

Kortikosteroidler genellikle organ veya yaşamı tehdit eden sistemik tutulum varlığında tercih edilmektedir. Pulmoner, hematolojik veya nörolojik komplikasyonlarda tek başına ya da diğer immünsüpresif ajanlarla (örneğin azatiyoprin, mikofenolat mofetil veya siklofosfamid) kombinasyon halinde uygulanabilmektedir [37, 132].

Ağır sistemik tutulum, inatçı glandüler bulgular, inflamatuvar artrit, pulmoner tutulum, vaskülit, nefropati, periferik nöropati veya lenfoma gibi durumlarda B hücre hedefli tedaviler, özellikle anti-CD20 monoklonal antikor rituksimab kullanılabilir [37, 135]. B hücre aktivasyon faktörünü (BAFF) hedefleyen belimumab, rituksimaba yanıt alınamayan veya kombine tedavi gerektiren olgularda potansiyel bir seçenek olarak değerlendirilmiştir. Ancak, bu konuda mevcut klinik kanıtlar sınırlıdır [37, 136-138].

İntravenöz immünoglobulin (IVIG) tedavisinin, SS ile ilişkili kriyoglobulinemik vaskülit [139, 140], nöropatiler [141-143], santral sinir sistemi vaskülit [144] ve dirençli sitopeniler [145] gibi seçilmiş olgularda faydalı olabileceği bildirilmiştir.

Son yıllarda tedavi yaklaşımları, yalnızca B hücre depleksiyonuna odaklanmaktan çıkmış; sitokinleri, T hücrelerini ve hücre içi sinyal yollarını hedefleyen biyolojik ajanlara yönelmiştir [146]. Özellikle BAFF sinyal yolunun inhibisyonu ve anti-CD40 antikoru gibi B hücre aktivasyonunu düzenleyen yeni biyolojik tedaviler, gelecek için önemli araştırma alanları olarak görülmektedir [37, 147].

Mevcut tedavilerin büyük çoğunluğu semptomatik olup glandüler hasarı önlemede ve sistemik hastalık aktivitesini tam olarak baskılamada sınırlı etkiye sahiptir. Ancak, son on yılda pSS'nin immünopatogenezinin anlaşılmasında kaydedilen ilerlemeler sayesinde daha hedefe yönelik tedavilerin geliştirilmesi mümkün hâle gelmiştir. Güncel araştırmalar, proinflamatuvar sitokinler ile tip I interferon sistemi, B ve T hücresi ko-stimülasyon yolları ve ektopik germinal merkez oluşumunu hedefleyen yeni ajanların etkinliğini değerlendirmektedir [38].

4.1.11. Prognoz ve Takip

pSS genellikle yavaş ilerleyen, kronik seyirli bir hastalıktır. Hastalık çoğu olguda yaşam süresini etkilemese de sistemik tutulum ve komplikasyonlar varlığında morbidite ve mortalite belirgin şekilde artış göstermektedir [39, 71]. Özellikle vaskülit, pulmoner tutulum, renal yetmezlik ve lenfoproliferatif hastalık gelişimi kötü prognoz belirteçleri arasında yer almaktadır [92, 95].

Hastalığın aktivitesini ve organ tutulumunu değerlendirmede Avrupa Romatizma Derneği (EULAR) tarafından geliştirilen ESSDAI kullanılmaktadır. Bu indeks, sistemik tutulumun şiddetini objektif olarak değerlendirmeye ve tedavi yanıtını izlemeye olanak sağlamaktadır [126, 127].

Uzun dönem izlemde özellikle lenfoma gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır. pSS hastalarında lenfoma riskinin genel popülasyona göre yaklaşık dokuz kat arttığı bildirilmektedir [94]. Persistan parotis büyümesi, kriyoglobulinemi, düşük kompleman düzeyleri ve monoklonal gammopati varlığı bu açıdan uyarıcı bulgular arasında yer almaktadır [95, 112].

Takipte semptomların dinamik değerlendirilmesi, sistemik tutulum varlığında multidisipliner yaklaşım ve gerektiğinde organ bazlı tedavi planlaması önerilmektedir. Klinik izlem sıklığı hastalığın aktivitesine göre değişmekle birlikte, stabil olgularda yılda en az bir kez sistemik değerlendirme yapılması uygundur [37].

4.2. Primer Sjögren Sendromuna Eşlik Eden İnterstisyel Akciğer Hastalığı

4.2.1. İAH tanımı

İAH, akciğer parankiminde alveoler duvarlar, interstisyum ve küçük hava yollarını etkileyen; inflamasyon ve/veya fibrozis ile karakterize heterojen bir hastalık grubudur. Klinik olarak restriktif ventilasyon paternine ve diffüzyon kapasitesinde azalmaya yol açabilmektedir [148, 149].

4.2.2. Giriş ve Epidemiyoloji

pSS'ye eşlik eden İAH, hastalığın en önemli sistemik komplikasyonlarından biridir ve mortaliteyi belirleyen başlıca faktörler arasında yer almaktadır [27, 100, 150]. Klinik serilerde pSS-İAH prevalansı, yaklaşık olarak %9–23 arasında bildirilmektedir. Nadiren, seçilmiş veya ileri evre hastaların incelendiği küçük kohortlarda daha yüksek oranlar rapor edilmiştir [1, 14, 20, 27, 98-100]. Bu değişkenlik; İAH tanımındaki heterojenlik, YÇBT kriterlerinin farklı kullanımı, asemptomatik olguların saptanma oranları ve çalışma popülasyonunun seçimine bağlı olabilmektedir [150, 151]. pSS-İAH sıklıkla ileri yaş, uzun hastalık süresi, erkek cinsiyet, anti-Ro52 pozitifliği ve düşük kompleman düzeyleri ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [30, 107, 150].

4.2.3. Patogenez

pSS-İAH gelişiminde, kronik epitelyal hasar ve buna eşlik eden otoimmün aktivasyon merkezi rol oynamaktadır. Akciğer epiteli, tıpkı ekzokrin bezlerde olduğu gibi antijen sunan hücreler ve T/B hücre etkileşimi aracılığıyla “epitelitis” benzeri bir otoimmün sürecin odağını oluşturmaktadır [56-58]. Bu süreçte B hücre aktivasyonu, BAFF artışı, sitokin salınımı ve germinal merkez benzeri yapılar pSS-İAH'nin immüнопatolojik temelinde yer almaktadır [60]. Histopatolojik olarak alveol ve interstisyumda yoğun lenfositik infiltrasyon, tip I interferon yanıtı, makrofaj aktivasyonu ve fibroblastik yeniden şekillenme gözlenmektedir [59, 100].

Uzamış inflamasyon ve epitel-mezenkimal geçiş, sonuçta irreversibl fibrozise neden olmaktadır [100, 149].

4.2.4. Klinik Özellikler ve Fenotipler

pSS-İAH genellikle sinsi başlangıçlıdır. Hastaların üçte birinden fazlası asemptomatiktir ve tanı sıklıkla rutin YÇBT incelemeleri veya solunum fonksiyon testleri sırasında konulmaktadır [14, 17, 18, 150]. Semptomatik olgularda en sık görülen yakınmalar progresif efor dispnesi ve kronik kuru öksürüktür. Daha ileri evrelerde egzersiz intoleransı, hipoksemi ve nadiren hemoptizi gelişebilmektedir [16, 100]. Pulmoner tutulum klinik olarak stabil, inflamatuvar ve fibrotik-progresif olmak üzere üç fenotipte sınıflandırılabilir. Bu ayrım hem tedavi planlamasında hem de prognoz belirlemede önemlidir [150, 152]. Stabil olgular uzun süre asemptomatik kalabilirken fibrotik fenotipli hastalarda yıllık FVC kaybının anlamlı biçimde hızlandığı bildirilmektedir [153].

4.2.5. Radyolojik ve Histopatolojik Paternler

YÇBT bulguları, pSS-İAH'nin karakterizasyonunda temel tanısal araçtır. En sık görülen patern NSİP olup olguların yaklaşık yarısında saptanmıştır [154]. NSİP genellikle bilateral buzlu cam dansiteleri, retiküler opasiteler ve traksiyon bronşiektazileri ile karakterize olmaktadır. UIP paterninde bazal ve periferik retiküler opasiteler, bal peteği görünümü ve mozaik fibrosis ön plandadır ve kötü prognoz göstergesi kabul edilmektedir [16, 154, 155]. LİP, alveol duvarlarında ve bronkovasküler demetlerde mononükleer hücre infiltrasyonu, kist formasyonu ve sentrilobüler nodüllerle karakterizedir [16]. LİP, pSS'nin özgül pulmoner yansımalarından biri olup pSS hastalarının yaklaşık %1'inde görülürken; LİP olgularının dörtte birinde etiyoloji pSS'ye bağlıdır [148, 149]. Daha nadir olarak OP ve bronşiolit paternleri de bildirilmektedir; bu formlar sıklıkla NSİP ile kombine seyretmektedir [77, 155].

4.2.6. Tanısal Yaklaşım ve İzlem

Tüm pSS hastalarında başlangıçta ve takipte solunumsal değerlendirme yapılması önerilmektedir [106, 151]. Asemptomatik hastalarda dahi solunum fonksiyon testinde restriktif patern veya DLCO azalması İAH açısından uyarıcıdır. Semptomatik olgularda YÇBT, erken dönemde subklinik değişiklikleri gösterebildiği için temel görüntüleme yöntemi olarak değerlendirilmektedir [151, 156]. Manfredi ve arkadaşları, pSS hastalarının %16,9'unda İAH'nin hastalığın ilk bulgusu olduğunu; Roca ve arkadaşları ise olguların %25'inde İAH'nin

pSS tanısından önce, %30’unda ise eşzamanlı geliştiğini bildirmiştir. Bu bulgular, pSS-İAH ilişkisinde pulmoner tutulumun yalnızca geç dönem komplikasyonu olmadığını; hastalığın sistemik doğasının erken bir yansıması olabileceğini göstermektedir [157, 158].

4.2.7. Tedavi Yaklaşımları

pSS-İAH tedavisinde amaç, inflamatuvar aktiviteyi baskılayarak fibrozis progresyonunu önlemek ve solunumsal fonksiyon kaybını yavaşlatmaktır. Randomize kontrollü çalışma sayısı sınırlı olduğundan tedavi stratejileri çoğunlukla gözlemsel veriler ve diğer bağ dokusu hastalığı ilişkili İAH deneyimlerine dayanmaktadır [135, 150, 152].

Semptomsuz, stabil ve fonksiyonel kaybı olmayan olgularda “gözle ve bekle” yaklaşımı benimsenmektedir. Ancak ilerleyici semptomlar, fonksiyonel bozulma veya YÇBT’de yaygın tutulum varlığında, ilk basamak tedavi olarak sistemik glukokortikoidler önerilmektedir [135]. Glukokortikoidlere yanıt yetersizse veya relaps gelişirse azatiyoprin ya da mikofenolat mofetil gibi immünsüpresif ajanlar eklenebilmektedir [152]. Siklofosamid, özellikle NSİP ve OP paternlerinde kortikosteroidlerle kombine kullanıldığında etkili bulunmuştur [159].

Refrakter olgularda B hücre hedefli tedavilerden rituksimab, seçilmiş pSS-İAH hastalarında semptomatik ve radyolojik iyileşme sağlayabilmektedir. Bazı serilerde pulmoner fonksiyon parametrelerinde de düzelme bildirilmiştir. Bununla birlikte, kanıt düzeyi ağırlıkla olgu serileri ve gözlemsel çalışmalara dayanmaktadır; uzun dönem, kontrollü veriler hâlen sınırlıdır [160, 161].

Nintedanib, otoimmün hastalıklara eşlik eden progresif fibrotik İAH fenotiplerinde yıllık FVC düşüş hızını anlamlı biçimde yavaşlatmıştır [153]. pSS-İAH özelinde kontrollü çalışmalar bulunmasa da fibrotik progresyon eğilimi gösteren olgularda antifibrotik ajanların potansiyel bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilmesi önerilmektedir [153].

4.2.8. Prognoz

pSS-İAH’nin prognozu tutulum paternine, hastalık süresine ve tedavi yanıtına göre değişkenlik göstermektedir. NSİP paternine sahip olgular genellikle daha iyi seyirli iken, UİP fenotipinde mortalite anlamlı düzeyde yüksektir [16, 150]. Düşük DLCO, ileri yaş, erkek cinsiyet ve fibrotik YÇBT paternleri kötü prognoz belirteçleri arasındadır [153, 156]. Uzun dönem takipte düzenli solunum fonksiyon testi ve şüphe durumunda YÇBT değerlendirmesi,

hastalığın aktivite takibi açısından temel öneme sahiptir. Multidisipliner izlem pSS-İAH yönetiminin ayrılmaz bir bileşenidir [106, 151].



5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Çalışma Tasarımı ve Amacı

Bu çalışma, pSS'li hastalarda labial minör tükürük bezi biyopsisinde belirlenen fokus skoru ve Chisholm-Mason gradelemesi ile YÇBT'de saptanan İAH bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilmesini amaçlamaktadır.

Ek olarak pSS-İAH gelişimi ile ilişkili olabilecek klinik, serolojik ve histopatolojik faktörlerin analiz edilmesi hedeflenmiştir. Bu kapsamda; yaş, cinsiyet, hastalık süresi, CRP, ESH, RF, ANA, anti-SSA/Ro52, anti-SSB/La antikor pozitifliği vb. içeren ENA profili, immünglobulin düzeyi gibi parametrelerin İAH varlığıyla olası ilişkisi araştırılmıştır. Böylece, pSS hastalarında akciğer tutulumu açısından risk taşıyan alt grupların belirlenmesi ve erken tanıya yönelik öngörü sağlayacak biyobelirteçlerin ortaya konması amaçlanmıştır.

Bu araştırma Ocak 2010-Aralık 2024 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'nda pSS tanısı ile izlenen hastaları kapsayan tek merkezli, retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

5.2. Hasta Popülasyonu, Değişkenler ve İzlem Parametreleri

Bu retrospektif çalışma için Ocak 2010–Aralık 2024 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji Bilim Dalı'nda pSS tanısı ile izlenen hastalar değerlendirilmiştir. 2016 ACR/EULAR sınıflama kriterlerini [35] karşılayan 537 hasta tespit edilmiştir. Bu hastalardan minör tükürük bezi biyopsisi sonucu ve/veya YÇBT incelemesi bulunmayanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Toplam 41 hastada biyopsi sonucu, 244 hastada ise YÇBT incelemesi olmadığı belirlenmiştir. Bu olguların dışlanmasıyla 2016 ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre tanı alan 274 pSS hastasından oluşan nihai örneklem oluşturulmuştur.

Tükürük bezi biyopsisi inflamasyonun göstergesi olan fokus skoru ve Chisholm-Mason gradelemesi başta olmak üzere; hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, laboratuvar parametreleri, SFT sonuçları ve YÇBT raporları kaydedildikten sonra; interstisyel akciğer tutulumuna etki eden faktörler değerlendirilmiştir.

İAH varlığı, YÇBT bulguları temel alınarak değerlendirilmiştir. Radyolojik paternler, Amerikan Toraks Derneği/Avrupa Solunum Derneği'nin İdiyopatik İntertisyel Pnömonilerin Uluslararası Multidisipliner Konsensüs Sınıflandırması'na göre NSİP, UIP, LİP ve OP olarak kategorize edilmiştir [148]. YÇBT için hastaların sistemdeki kayıtlı son görüntülemeleri kullanılmıştır.

Solunum fonksiyon testi parametrelerinde zorlu vital kapasite (FVC), bir saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim (FEV₁) ve difüzyon kapasitesi (DLCO) ölçümleri kullanılmıştır. Analizlerde hastaların sistemde mevcut olan ilk SFT değerleri esas alınmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- 2016 ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre pSS tanısı almış olması
- Takipte tükürük bezi biyopsisi yapılmış ve sistemde en az bir tane YÇBT incelemesinin bulunması
- Klinik, patolojik ve radyolojik verilere tam ulaşılabilmesi

Dışlama kriterleri:

- Sekonder Sjögren sendromu veya diğer kollajen doku hastalıklarının varlığı
- Sistemde YÇBT görüntülemesinin bulunmaması
- Tükürük bezi biyopsisinin yapılmamış olması
- Takip süresinin bir aydan kısa olması

2016 yılı öncesinde tanı almış hastalar, 2016 ACR/EULAR tanı kriterlerine [35] göre yeniden değerlendirilmiş ve kriterleri karşılamayanlar çalışmaya dahil edilmemiştir.

5.3. Veri Toplama

Hastaların bilgileri arşiv kayıtlarından ve elektronik sağlık kayıt sisteminde yer alan dosyalardan geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışma kapsamında hastalara yönelik herhangi bir ek tanısal veya terapötik girişimde bulunulmamıştır.

Hasta dosyaları geriye dönük olarak incelenmiş ve aşağıdaki veriler kaydedilmiştir:

- **Demografik veriler:** Yaş, cinsiyet, doğum tarihi (gün/ay/yıl), tanı tarihi (gün/ay/yıl), komorbiditeleri, İAH tanısı yaşı, sigara öyküsü, eksitus bilgisi
- **İAH gelişme süresi:** pSS tanısı ile İAH gelişimi arasında geçen ay sayısı
- **Klinik bulgular:** Göz kuruluğu, ağız kuruluğu, öksürük, nefes darlığı semptomları; sistemik bulguların varlığı (artralji, sinovit, hematolojik tutulum, renal tutulum, miyozit, periferik ve santral sinir sistemi tutulumu)
- **Laboratuvar bulguları:** ANA profili, RF düzeyi, anti-SSA, anti-SSB, anti-Ro52 dahil ENA profili, hipergamaglobulinemi varlığı, tanı anındaki ESH ve CRP düzeyleri, kompleman C3 ve C4 düşüklüğü olup olmadığı
- **Patoloji bulguları:** Chisholm-Mason ve fokus skoruna göre evreleme
- **Görüntüleme bulguları:** YÇBT'deki İAH paternleri
- **SFT bulguları:** FEV₁, FVC, FEV₁/FVC oranı, DLCO düzeyi
- **Tedavi bilgileri**

5.4. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 27 paket programında yapılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelenmiştir. Tanımlayıcı analizler normal dağılan sayısal değişkenler için ortalama ve standart sapma; normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık; ordinal ve kategorik değişkenler için ise frekans tabloları ile verilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılan sayısal değişkenler için Student's t-testi, normal dağılmayan sayısal değişkenler için Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler için ise yerine göre Ki-kare ya da Fisher Testi kullanılmıştır. İAH gelişimi için bağımsız risk faktörlerini belirlemek amacıyla çok değişkenli analiz yapılmıştır. Tek değişkenli analizlerde istatistiksel anlamlı veya anlamlılığa yakın ($p < 0,20$) parametreler modele dahil edilerek lojistik regresyon analizi uygulanmıştır. Korelasyon analizinde iki değişkenin arasındaki korelasyon katsayısı 0,6'nın üzerinde olduğunda p değeri daha büyük olan veya klinik anlamlılığı daha düşük olanı analizden çıkarılmıştır. Model uyumu Hosmer-Lemeshow testi ile değerlendirilmiştir. $P < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5.5. Etik Onay

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 10/03/2025 tarih ve İ02-189-25 no'lu kararı ile onay alındıktan sonra araştırmaya başlanmıştır. Çalışma, Helsinki Bildirgesi ilkeleri, Hasta Hakları Yönetmeliği ve ilgili etik kurallar doğrultusunda yürütülmüştür.



6. BULGULAR

2010–2024 yılları arasında, hastane veri tabanında M35.0 (Sjögren sendromu) tanı kodu ile izlenen toplam 537 pSS olgusu belirlenmiştir. Minör tükürük bezi biyopsisi sonucu ve/veya YÇBT incelemesi bulunmayan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Bu dışlama kriterlerinin uygulanmasının ardından, 2016 ACR/EULAR sınıflama kriterlerine göre tanı almış 274 pSS hastası analize dahil edilmiştir.

Tablo 6.1a. Demografik özellikler (n = 274)

Değişken	Kategori	n	%	Ortalama ± SS
Cinsiyet*	Kadın	247	90,1	
	Erkek	27	9,9	
Sigara kullanımı* (n = 244)	Hiç kullanmamış	160	65,6	
	Ex-smoker	46	18,9	
	Aktif içici	38	15,6	
Eksitus*	Var	27	9,9	
	Yok	247	90,1	
Tanı yaşı ⁺ (yıl)				55,4 ± 11,5
Takip süresi ⁺ (ay)				49,4 ± 23,5 (14,6–102,8)

*n (%)

⁺Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA), ÇAA: Çeyrekler arası aralık

Hastaların demografik özellikleri Tablo 6.1a’da sunulmuştur. Çalışmaya dahil edilen toplam 274 pSS hastasının 247’si (%90,1) kadın, 27’si (%9,9) erkekti. Hastaların tanı anındaki yaş ortalamasının 55,4 ± 11,5 yıl olduğu, yaş dağılımının ise 23–82 yıl aralığında değiştiği saptanmıştır. Ortalama takip süresinin 49,4 ± 23,5 ay (14,6–102,8) olarak hesaplanmıştır. İzlem süresince 27 hastada (%9,9) ölüm kaydedilmiştir. Sigara kullanımı verisine ulaşılabilen 244 hastanın 160’ı (%65,6) hiç sigara kullanmamıştı; 38’i (%15,6) aktif içici, 46’sı (%18,9) ex-smoker’dı.

Tablo 6.1b. Klinik özellikler (n = 274)

Değişken	Kategori	n	%
Ağız kuruluğu	Var	221	80,7
	Yok	53	19,3
Göz kuruluğu	Var	209	76,3
	Yok	65	23,7
Sistemik tutulum (tanı anında)	Artralji	197	71,9
	Sinovit	14	5,1
	Cilt	15	5,5
	Renal	3	1,1
	Miyozit	1	0,4
	Periferik sinir sistemi	7	2,6
	Santral sinir sistemi	8	2,9
	Hematolojik	24	8,8
Sistemik tutulum (kümülatif)	Artralji	210	76,6
	Sinovit	17	6,2
	Cilt	18	6,6
	Renal	7	2,6
	Miyozit	1	0,4
	Periferik sinir sistemi	12	4,4
	Santral sinir sistemi	8	2,9
	Hematolojik	35	12,8

Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 6.1b’de sunulmuştur. Glandüler semptomlar incelendiğinde, ağız kuruluğu 221 hastada (%80,7) ve göz kuruluğu 209 hastada (%76,3) saptanmıştır. Tanı anındaki sistemik tutulum bulguları değerlendirildiğinde, en sık gözlenen tutulum artralji olup 197 hastada (%71,9) gözlenmiştir. Hematolojik tutulumun 24 hastada (%8,8) ve cilt tutulumunun 15 hastada (%5,5) bulunduğu; diğer sistemik tutulumların sıklık sırasına göre sinovit (%5,1; n = 14), santral sinir sistemi (%2,9; n = 8), periferik sinir sistemi (%2,6; n = 7), renal (%1,1; n = 3) ve miyozit (%0,4; n = 1) şeklinde dağılım gösterdiği tespit edilmiştir. Kümülatif sistemik tutulum açısından değerlendirildiğinde, artraljinin 210 hastada (%76,6), hematolojik tutulumun 35 hastada (%12,8) ve cilt tutulumunun 18 hastada (%6,6) bulunduğu görülmüştür. Sinovit (%6,2; n = 17), santral sinir sistemi (%2,9; n = 8), periferik sinir sistemi (%4,4; n = 12), renal (%2,6; n = 7) ve miyozit (%0,4; n = 1) tutulumlarının ise daha düşük oranlarda seyrettiği belirlenmiştir.

Tablo 6.2. Tanısal testler ve histopatolojik bulgular

Değişken	Kategori	n	%
Tükürük testi (n = 191)	Negatif	96	50,3
	Pozitif	95	49,7
Schirmer testi (n = 212)	Negatif	39	18,4
	Pozitif	173	81,6
Biyopsi sonucu	Normal	3	1,1
	Tanısal olmayan inflamasyon	30	10,9
	Otoimmün sialadenit	241	88,0
Biyopsi grade (Chisholm-Mason)	Grade 0	3	1,1
	Grade 1	18	6,6
	Grade 2	12	4,4
	Grade 3	142	51,8
	Grade 4	99	36,1
Fokus skoru	< 1	33	12,0
	≥ 1	241	88,0
	≥ 2	99	36,1
	≥ 3	30	10,9

Chisholm–Mason Grade 4 sınıflaması, fokus skoru (FS) ≥ 2 düzeyine karşılık gelmektedir.

Çalışmaya dâhil edilen olgularda tanısal değerlendirme kapsamında hem fonksiyonel testler hem de histopatolojik incelemeler yapılmıştır. Bu bulgular Tablo 6.2’de sunulmuştur.

Tükürük testi toplam 191 hastaya yapılmış olup 95 (%49,7) hastada pozitiflik saptanmıştır. Tükürük testi yapılan hastalardan akım hızı sonucu bilinen 182 hasta belirlenmiştir. Bunların ortanca tükürük akım miktarının 1,5 mL/15 dk (1–3) olduğu saptanmıştır. Schirmer testi yapılan 212 hastanın 173’ünde (%81,6) test sonucunun pozitif olduğu kaydedilmiştir.

Histopatolojik değerlendirme, 274 olgunun tamamında uygulanan minör tükürük bezi biyopsisi sonuçlarına dayanmaktadır. Biyopsi yapılan olguların büyük çoğunluğunda otoimmün sialadenit (%88,0; n = 241) saptanmıştır. Tanısal olmayan inflamasyon 30 hastada (%10,9), normal histopatolojik görünüm ise 3 hastada (%1,1) tespit edilmiştir.

Biyopsi değerlendirmelerinde Chisholm-Mason sınıflamasına göre Grade 3 (%51,8) ve Grade 4 (%36,1) dağılımı baskın olup olguların %87,9’unda tanısal düzeyde lenfositik infiltrasyon bulunmuştur. Chisholm-Mason sınıflamasında Grade 4 düzeyinin, histopatolojik

olarak $FS \geq 2$ ile uyumlu kabul edildiği dikkate alındığında, olguların yaklaşık üçte birinde bu düzeyde glandüler infiltrasyonun bulunduğu belirlenmiştir. Grade 1 düzeyinde 18 (%6,6) ve grade 2 düzeyinde 12 (%4,4) hasta yer alırken, yalnızca 3 hastada (%1,1) grade 0 değerlendirmesi yapılmış ve bu olgular tanısız olmayan biyopsi grubunu oluşturmuştur.

Fokus skoru değerlendirmesinde, $FS \geq 1$ olan 241 olgu (%88,0), $FS \geq 2$ olan 99 olgu (%36,1) ve $FS \geq 3$ olan 30 olgu (%10,9) saptanmıştır. Buna karşın, fokus skoru 1'in altında olan 33 hasta (%12) tanısız kriterleri karşılamayan grup içerisinde yer almıştır.

Tablo 6.3a. ANA pozitifliği, titre ve boyanma paternleri

Parametre	Kategori	n	%
ANA	Pozitif	194	70,8
	Negatif	80	29,2
ANA titre (n = 191)	+	110	57,6
	++	50	26,2
	+++	28	14,7
	++++	3	1,6
ANA boyanma paterni^ (n = 134)	Homojen	27	20,1
	Benekli	104	77,6
	Nükleolar	36	26,9
	Sentromerik	9	6,7
	Sitoplazmik	10	7,5

^Birden fazla patern aynı hastada görülebildiğinden toplam %100'ü aşabilir.

ANA: Antinükleer antikor

Tablo 6.3a'da, çalışmaya dâhil edilen olguların ANA pozitifliği, titre ve boyanma paternleri sunulmuştur. ANA testi yapılan 274 hastanın 194'ünde (%70,8) pozitiflik saptanmıştır. ANA titre düzeyi bilinen 191 olguda, en sık + (%57,6; n = 110) ve ++ (%26,2; n = 50) düzeylerinde pozitiflik izlenmiştir.

ANA boyanma paternlerine ulaşılabilen 134 olguda benekli tip %77,6 (n = 104) ile en sık gözlenen patern olmuştur. Nükleolar (%26,9; n = 36), homojen (%20,1; n = 27), sitoplazmik (%7,5; n = 10) ve sentromerik (%6,7; n = 9) paternler daha düşük oranlarda saptanmıştır.

Tablo 6.3b. Otoantikör profili (n = 274)

Parametre	Kategori	n	%
Anti-SSA (Ro60) (n = 260)	Pozitif	100	38,5
	Negatif	160	61,5
Anti-Ro52 (n = 260)	Pozitif	108	41,5
	Negatif	152	58,5
Anti-SSB (La) (n = 261)	Pozitif	49	18,8
	Negatif	212	81,2
Anti-dsDNA (n = 244)	Pozitif	8	3,3
	Negatif	236	96,7
Anti-Sm (n = 256)	Pozitif	1	0,4
	Negatif	255	99,6
Anti-Histon (n = 230)	Pozitif	2	0,9
	Negatif	228	99,1
Anti-Nükleozom (n = 229)	Pozitif	1	0,4
	Negatif	228	99,6
Anti-CENPB (n = 231)	Pozitif	9	3,9
	Negatif	222	96,1
Anti-Scl70 (n = 259)	Pozitif	3	1,2
	Negatif	256	98,8
Anti-Mi2 (n = 204)	Pozitif	7	3,4
	Negatif	197	96,6
Anti-Ku (n = 205)	Pozitif	2	1,0
	Negatif	203	99,0
Anti-PmScl (n = 230)	Pozitif	4	1,7
	Negatif	226	98,3
Anti-nRNP/Sm (n = 258)	Pozitif	3	1,2
	Negatif	255	98,8

SSA: Anti-Sjögren sendromu ile ilişkili antijen A, SSB: Anti-Sjögren sendromu ile ilişkili antijen B, dsDNA: Double-stranded DNA, Sm: Smith antijeni, CENPB: Sentromer proteini B, Scl70: Topoisomera I antikor, Mi2: Kas spesifik nükleer antijen, Ku: DNA bağımlı protein kinaz kompleks antijeni, PmScl: Polimiyozit/skleroderma overlap antijeni, nRNP: Nükleer ribonükleoprotein kompleksi antijeni

Tablo 6.3b’de otoantikör profili pozitifliği detaylıca sunulmuştur. Bu veriler incelendiğinde, anti-SSA (Ro60) pozitifliği %38,5 (n = 100), anti-Ro52 pozitifliği %41,5 (n = 108) ve anti-SSB (La) pozitifliği %18,8 (n = 49) oranında bulunmuştur.

ANA alt gruplarına ait daha nadir antikorlar değerlendirildiğinde, anti-dsDNA %3,3 (n = 8), anti-Sm %0,4 (n = 1), anti-Histon %0,9 (n = 2), anti-Nükleozom %0,4 (n = 1), anti-CENPB

%3,9 (n = 9), anti-Scl70 %1,2 (n = 3), anti-Mi2 %3,4 (n = 7), anti-Ku %1 (n = 2), anti-PmScl %1,7 (n = 4) ve anti-nRNP/Sm %1,2 (n = 3) oranlarında pozitiflik kaydedilmiştir.

Tablo 6.3c. Serolojik parametreler

Parametre	Kategori	n	%
Romatoid faktör (n = 264)	Pozitif	48	18,2
	Negatif	216	81,8
Hipergamaglobulinemi (n = 210)	Pozitif	55	26,2
	Negatif	155	73,8
C3 düzeyi (n = 233)	Düşük	20	8,6
	Normal	213	91,4
C4 düzeyi (n = 233)	Düşük	25	10,7
	Normal	208	89,3
Kriyoglobulinemi (n = 8)	Pozitif	1	12,5
	Negatif	7	87,5

C3, C4: Kompleman proteinleri

Tablo 6.3c’de olguların serolojik parametreleri sunulmuştur. RF değerlendirmesi yapılan 264 hastanın 48’inde (%18,2) pozitiflik saptanmıştır. RF düzeylerine ulaşılabilen 198 hasta olup; ortanca RF değeri 10 IU/mL (10–14,4) olarak hesaplanmıştır. Hipergamaglobulinemi 210 hastanın 55’inde (%26,2) tespit edilmiştir. Kompleman düzeylerine erişilebilen 233 olgu incelendiğinde C3 düşüklüğü %8,6 (n = 20) ve C4 düşüklüğü %10,7 (n = 25) oranında belirlenmiştir.

Kriyoglobulin testi yapılan 8 hastanın 1’inde (%12,5) pozitiflik saptanmıştır.

Biyokimyasal inflamatuvar parametreler değerlendirildiğinde, ESH 257 hastada ölçülmüş olup ortanca değer 20 mm/saat (11–29) olarak bulunmuştur. CRP düzeyi 264 hastada değerlendirilmiş ve ortanca değer 3,38 mg/L (1,5–7,9) olarak hesaplanmıştır.

Tablo 6.4a. Pulmoner tutulum ve solunumsal semptomların dağılımı

Parametre	Alt değişken	n	%
Solunumsal semptomlar*			
Öksürük	Var	67	24,5
	Yok	207	75,5
Dispne	Var	108	39,4
	Yok	166	60,6
İAH varlığı*	Var	61	22,3
	Yok	213	77,7
İAH tipi* (n = 61)	NSİP	38	62,3
	UİP	14	23,0
	LİP	5	8,2
	OP	4	6,6
Solunum fonksiyon testi*	Yapılmış	107	39,1
	Yapılmamış	167	60,9

*n (%)

NSİP: Nonspesifik interstisyel pnömoni, UİP: Usual interstisyel pnömoni, LİP: Lenfositik interstisyel pnömoni, OP: Organize pnömoni

Tablo 6.4b. Solunum fonksiyon testine ait parametrelerin dağılımı

Parametre	n	Ortanca (Min–Maks) / Ortalama $\pm$ SS
FVC ⁺ (%)	103	98 (80–109)
FEV ₁ ⁺ (%)	103	95 (76,7–107)
FEV ₁ /FVC ⁺ oranı (%)	103	80 (77–85)
DLCO [#] (%)	75	66,4 $\pm$ 20,9

⁺Ortanca (ÇAA), ÇAA: Çeyrekler arası aralık[#]Ortalama $\pm$ SSFVC: Zorlu vital kapasite, FEV₁: Birinci saniyedeki zorlu ekspiratuar hacim, DLCO: Karbon monoksit difüzyon kapasitesi

Çalışmada solunumsal semptomlar, pulmoner tutulumun dağılımı ve SFT özellikleri ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir (Tablo 6.4a ve 6.4b). Olguların 67'sinde (%24,5) öksürük ve 108'inde (%39,4) dispne semptomu kaydedilmiştir.

Radyolojik incelemeler sonucunda, 274 hastanın 61'inde (%22,3) İAH tespit edilmiştir. Geriye kalan 213 olguda (%77,7) radyolojik olarak pulmoner parankim tutulumu izlenmemiştir. İAH tanısı konulan olguların tanı anındaki yaş ortalaması 61,3 $\pm$ 10,4 yıl olarak saptanmıştır. Ayrıca, 274 hastanın 41'inde (%15) pSS tanısı ile eşzamanlı veya erken dönemde

İAH mevcut olduğu görülmüştür. pSS tanısı ile İAH tanısı arasındaki sürenin ortalama değeri 0 ay (0–11), ortalama değeri ise $16 \pm 32,8$ ay olarak belirlenmiştir.

İAH paternlerinin dağılımı incelendiğinde, en sık gözlenen tipin %62,3 oranıyla NSİP olduğu belirlenmiştir (n = 38). Bunu sırasıyla UİP %23 (n = 14), LİP %8,2 (n = 5) ve OP %6,6 (n = 4) izlemiştir.

SFT yapılan 107 hastanın (%39,1) verileri incelendiğinde, ortalama değerleri FVC için %98 (min–maks: 80–109), FEV₁ değeri için %95 (min–maks: 76,7–107) ve FEV₁/FVC oranı için %80 (min–maks: 77–85) olarak saptanmıştır. DLCO ölçümü yapılan 75 hastada ortalama değer $66,4 \pm 20,9$ olarak bulunmuştur. SFT değerlendirmesi yapılmamış 167 hastanın (%60,9) verisi mevcut değildir.

Tablo 6.5. Tedavi yaklaşımlarının dağılımı (n = 274)

Tedavi ajanı	Kullanan (n, %)	Kullanmayan (n, %)
Hidroksiklorokin	254 (92,7)	20 (7,3)
Steroid	111 (40,5)	163 (59,5)
Pilokarpin	33 (12,0)	241 (88,0)
Azatioprin	53 (19,3)	221 (80,7)
Mikofenolat mofetil	22 (8,0)	252 (92,0)
Rituksimab	6 (2,2)	268 (97,8)
Siklofosfamid	6 (2,2)	268 (97,8)
Metotreksat	12 (4,4)	262 (95,6)
Pulse steroid	7 (2,6)	267 (97,4)
IVIG	2 (0,7)	272 (99,3)

IVIG: İntravenöz immünglobulin

Çalışmaya dahil edilen 274 hastada uygulanan farmakolojik tedaviler incelendiğinde, en sık kullanılan ajanın hidroksiklorokin olduğu belirlenmiştir (Tablo 6.5). Hidroksiklorokin, 254 hastada (%92,7) uygulanmıştır. Glandüler disfonksiyonun semptomatik tedavisinde kullanılan pilokarpin, 33 hastada (%12) kullanılmıştır.

Sistemik kortikosteroid kullanımına 111 hastada (%40,5), pulse steroid uygulamasına 7 hastada (%2,6) başvurulmuştur. İmmünsüpresif tedavi seçenekleri arasında en sık kullanılan ajan azatioprin olup 53 hastada (%19,3) kullanılmıştır. Bunu mikofenolat mofetil 22 hastada (%8,0) ve siklofosfamid 6 hastada (%2,2) izlemiştir.

Rituksimab 6 hastada (%2,2), metotreksat 12 hastada (%4,4) ve IVIG tedavisi ise yalnızca 2 hastada (%0,7) tercih edilmiştir.

İAH bulunan ve bulunmayan hastaların demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırmalı verileri Tablo 6.6’da detaylıca sunulmuştur.

Tablo 6.6. İAH varlığına göre demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

Değişken	İAH Yok (n=213)	İAH Var (n=61)	p değeri
Cinsiyet*			0,001^a
Kadın	199 (93,4)	48 (78,7)	
Erkek	14 (6,6)	13 (21,3)	
Tanı yaşı⁺ (yıl)	53,9 ± 11,1	60,8 ± 11	<0,001^b
Takip süresi⁺ (ay)	51,1 (14,2–104,7)	43,1 (19,1–89,4)	0,56 ^c
Sigara kullanımı* (n = 244)			0,17 ^a
Yok	122 (65,2)	38 (66,7)	
Aktif	33 (17,6)	5 (8,8)	
Exsmoker	32 (17,1)	14 (24,6)	
Ağız kuruluğu*	173 (81,2)	48 (78,7)	0,66 ^a
Göz kuruluğu*	171 (80,3)	38 (62,3)	0,004^a
Sistemik tutulum* (tanı anında)			
Artralji	163 (76,5)	34 (55,7)	0,001^a
Sinovit	12 (5,6)	2 (3,3)	0,74 ^d
Cilt	11 (5,2)	4 (6,6)	0,75 ^a
Renal	3 (1,4)	0 (0)	>0,99 ^d
Miyozit	1 (0,5)	0 (0)	>0,99 ^d
Periferik sinir sistemi	7 (3,3)	0 (0)	0,35 ^d
Santral sinir sistemi	8 (3,8)	0 (0)	0,21 ^d
Hematolojik	19 (8,9)	5 (8,2)	0,86 ^a
Sistemik tutulum* (kümülatif)			
Artralji	175 (82,2)	35 (57,4)	<0,001^a
Sinovit	15 (7)	2 (3,3)	0,38 ^d
Cilt	14 (6,6)	4 (6,6)	>0,99 ^d
Renal	7 (3,3)	0 (0)	0,35 ^d
Miyozit	1 (0,5)	0 (0)	>0,99 ^d
Periferik sinir sistemi	11 (5,2)	1 (1,6)	0,48 ^d
Santral sinir sistemi	8 (3,8)	0 (0)	0,21 ^d
Hematolojik	28 (13,1)	7 (11,5)	0,73 ^a
Eksitus*	11 (5,2)	16 (26,2)	<0,001^a

*n (%)

⁺Ortalama±SS veya Ortanca (ÇAA), ÇAA: Çeyrekler arası aralık

^aChi-Square ^bIndependent-Samples T Test ^cMann-Whitney U ^dFisher’s Exact Test

Çalışmaya dahil edilen toplam 274 pSS olgusunun 61'inde (%22,3) İAH saptanırken, 213 hastada (%77,7) pulmoner tutulum izlenmemiştir. Cinsiyet dağılımı incelendiğinde, İAH bulunan pSS olgularda erkek oranının anlamlı biçimde daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p = 0,001$). Erkek cinsiyet, İAH grubunda %21,3 ($n = 13$), İAH olmayan grupta ise %6,6 ($n = 14$) oranında yer almıştır. Kadın olgu oranı İAH bulunmayan grupta %93,4 ($n = 199$) iken, İAH bulunan grupta ise %78,7 ($n = 48$) olarak kaydedilmiştir.

Tanı yaşı karşılaştırıldığında, İAH bulunan hastalarda ortalama yaş $60,8 \pm 11$ yıl iken İAH bulunmayan grupta bu değer $53,9 \pm 11,1$ yıl olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Grupların takip süreleri benzerlik göstermiştir. Takip süresi, İAH bulunmayan olgularda 51,1 ay (14,2–104,7), İAH bulunanlarda ise 43,1 ay (19,1–89,4) olarak hesaplanmış olup bu farklılık anlamlı değildir ($p = 0,56$).

Sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p = 0,17$). Sigara kullanmayanların oranı İAH grubunda %66,7 ($n = 38$), İAH olmayan grupta ise %65,2 ($n = 122$) olarak kaydedilmiştir. Aktif sigara içiciliği sırasıyla %8,8 ($n = 5$) ve %17,6 ($n = 33$) oranlarında, sigarayı bırakmış olma durumu ise sırasıyla %24,6 ve %17,1 oranlarında saptanmıştır.

Glandüler semptomlardan ağız kuruluğu, her iki grupta da benzer sıklıkta izlenmiştir ($p = 0,66$). Bu semptom, İAH bulunan olgularda %78,7 ($n = 48$), İAH bulunmayan olgularda ise %81,2 ($n = 173$) oranında saptanmıştır. Buna karşın, göz kuruluğu sıklığı açısından anlamlı fark tespit edilmiştir ($p = 0,004$). Göz kuruluğu, İAH bulunan olgularda %62,3 ($n = 38$), İAH olmayan olgularda ise %80,3 ($n = 171$) oranında belirlenmiştir.

Tanı anındaki sistemik tutulumlar incelendiğinde, artralji sıklığının gruplar arasında belirgin farklılık gösterdiği görülmüştür. Artralji varlığı İAH bulunmayan hastalarda %76,5 ($n = 163$) oranında saptanırken, İAH bulunan grupta bu oran %55,7 ($n = 34$) olarak belirlenmiş olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,001$). Diğer sistemik tutulum alanlarında (sinovit, cilt, renal, miyozit, periferik ve santral sinir sistemi ile hematolojik tutulum) iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir (tüm $p > 0,05$).

Kümülatif sistemik tutulum değerlendirildiğinde, artralji sıklığındaki farkın izlem sürecinde de korunduğu görülmüştür. Artralji, İAH olmayan hastalarda %82,2 ($n = 175$), İAH

bulunanlarda ise %57,4 (n = 35) oranında saptanmıştır (p < 0,001). Kümülatif sinovit, cilt, renal, miyozit, periferik/santral sinir sistemi ve hematolojik tutulum oranları ise gruplar arasında benzer bulunmuştur (tüm p > 0,05). Artralji oranı hem tanı anında hem kümülatif değerlendirmede İAH olmayan grupta daha yüksektir (her ikisi için p < 0,001).

Eksitus oranı İAH bulunan olgularda anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur (p < 0,001). Mortalite oranı İAH grubunda %26,2 (n = 16), İAH bulunmayan grupta ise %5,2 (n = 11) olarak kaydedilmiştir.

Genel olarak, demografik ve klinik değişkenlerin karşılaştırılması sonucunda; İAH varlığı ile erkek cinsiyet, ileri tanı yaşı ve artmış mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. Hem tanı anı hem de kümülatif değerlendirmedeki artralji oranı ve göz kuruluğu ise İAH bulunmayan grupta daha yüksek saptanmıştır. Buna karşın, sigara kullanımı, takip süresi, ağız kuruluğu ve diğer sistemik tutulum alanları bakımından iki grup arasında anlamlı fark belirlenmemiştir.

Serolojik belirteçler ve biyokimyasal parametrelerin İAH varlığına göre karşılaştırmalı verileri Tablo 6.7’de sunulmuştur.

Tablo 6.7. Serolojik belirteçler ve biyokimyasal parametrelerin İAH varlığına göre karşılaştırılması

Parametre	İAH Yok (n=213)	İAH Var (n=61)	p değeri
ANA pozitifliği*	150 (70,4)	44 (72,1)	0,80 ^a
ANA titre* (n = 191)	+: 88 (59,5) ++: 37 (25) +++: 22 (14,9) ++++: 1 (0,7)	+: 22 (51,2) ++: 13 (30,2) +++: 6 (14) ++++: 2 (4,7)	0,25 ^a
ANA boyanma paterni* (n = 134)	Homojen: 18 (17,5) Benekli: 79 (76,7) Nükleolar: 28 (27,2) Sitoplazmik: 8 (7,8) Sentromerik: 7 (6,8)	Homojen: 9 (29) Benekli: 25 (80,6) Nükleolar: 8 (25,8) Sitoplazmik: 2 (6,5) Sentromerik: 2 (6,5)	0,16 ^a 0,64 ^a 0,88 ^a >0,99 ^d >0,99 ^d
Anti-SSA* (n = 260)	81 (40,5)	19 (31,7)	0,22 ^a
Anti-Ro52* (n = 260)	82 (41,0)	26 (43,3)	0,75 ^a
Anti-SSB* (n = 261)	36 (17,9)	13 (21,7)	0,51 ^a
Anti-dsDNA* (n = 244)	6 (3,2)	2 (3,4)	>0,99 ^d
Anti-Sm* (n = 256)	0 (0)	1 (1,7)	0,23 ^d
Anti-Histon* (n = 230)	2 (1,1)	0 (0)	>0,99 ^d
Anti-Nükleozom* (n = 229)	0 (0)	1 (0,4)	0,24 ^d
Anti-CENPB* (n = 231)	7 (4,0)	2 (3,6)	>0,99 ^d
Anti-Scl70* (n = 259)	3 (1,5)	0 (0)	>0,99 ^d
Anti-Mi-2* (n = 204)	4 (2,6)	3 (6,3)	0,36 ^d
Anti-Ku* (n = 205)	1 (0,6)	1 (2,1)	0,41 ^d
Anti-PmScl* (n = 230)	0 (0)	4 (7,3)	0,003^d
Anti-nRNP/Sm* (n = 258)	3 (1,5)	0 (0)	>0,99 ^d
RF pozitifliği* (n = 264)	38 (18,6)	10 (16,7)	0,73 ^a
RF düzeyi* (IU/mL) (n = 198)	10 (10–14,8)	10,4 (10–14)	0,91 ^c
Hipergamaglobulinemi* (n = 210)	42 (25,8)	13 (27,7)	0,80 ^a
C3 düşüklüğü* (n = 233)	18 (10,1)	2 (3,7)	0,18 ^d
C4 düşüklüğü* (n = 233)	18 (10,1)	7 (13,0)	0,55 ^a
Kriyoglobulinemi* (n = 8)	0 (0)	1 (100)	0,13 ^d
ESH ⁺ (mm/saat) (n = 257)	17,5 (10–29)	23 (12,5–36)	0,052 ^c
CRP⁺ (mg/L) (n = 264)	2,9 (1,25–7,35)	5,3 (2,8–12)	<0,001^c

*n (%)

^aOrtalama±SS veya Ortanca (CAA), CAA: Çeyrekler arası aralık

^aChi-Square ^bIndependent-Samples T Test ^cMann-Whitney U ^dFisher's Exact Test

Çalışmada incelenen serolojik profiller, İAH varlığına göre iki grup arasında genel olarak benzer bir dağılım göstermiştir. ANA pozitifliği, İAH bulunanlarda %72,1 (n = 44), İAH olmayanlarda %70,4 (n = 150) oranında olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p = 0,80). ANA titre dağılımı açısından da anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (p = 0,25). Her iki grupta da düşük ve orta titre düzeyleri (+ ve ++) en sık izlenen patern olmuştur. ANA boyanma paternleri değerlendirildiğinde, “benekli” patern hem İAH bulunan (%80,6) hem de

bulunmayan (%76,7) olgularda baskın tip olarak kaydedilmiştir. Diğer paternler (homojen, nükleolar, sentromerik, sitoplazmik) açısından da anlamlı farklılık saptanmamıştır (tüm $p > 0,05$).

Spesifik otoantikorlar incelendiğinde, anti-SSA, anti-Ro52 ve anti-SSB pozitiflik oranları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir (p sırasıyla: 0,22, 0,75, 0,51). Anti-dsDNA, anti-Sm, anti-Histon, anti-Nükleozom, anti-CENPB, anti-Scl70, anti-Mi-2, anti-Ku ve anti-nRNP/Sm antikorları da iki grup arasında benzer oranlarda saptanmış ve farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (tüm $p > 0,05$). Bununla birlikte, anti-PmScl antikorumun yalnızca İAH bulunan olgularda pozitif olduğu kaydedilmiştir (%7,3; $n = 4$) ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,003$).

RF pozitifliği, İAH bulunan olgularda %16,7, İAH bulunmayanlarda %18,6 oranında saptanmış olup iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir ($p = 0,73$). RF düzeylerinin ortanca değeri her iki grupta da benzer bulunmuştur [10,4 (10–14) IU/mL'e karşı 10 (10–14,8) IU/mL $p = 0,91$].

Hipergamaglobulinemi oranı, İAH bulunan olgularda %27,7, bulunmayanlarda %25,8 olarak belirlenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir ($p = 0,80$). Kompleman düzeyleri incelendiğinde, C3 düşüklüğü İAH bulunmayan olguların %10,1'inde, İAH bulunanların ise %3,7'sinde saptanmıştır ($p = 0,18$). C4 düşüklüğü oranları iki grupta sırasıyla %10,1 ve %13,0 olarak belirlenmiş ve aradaki fark anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,55$). Kriyoglobulin testi yalnızca sınırlı sayıda hastada yapılmış olup, pozitiflik yalnızca bir İAH olgusunda gözlenmiştir ($p = 0,13$).

Akut faz reaktanları değerlendirildiğinde, CRP düzeylerinin İAH bulunan olgularda anlamlı biçimde yüksek olduğu saptanmıştır [medyan 5,3 (2,8–12) mg/L'e karşı 2,9 (1,25–7,35) mg/L; $p < 0,001$]. Buna karşın ESH düzeyleri ise İAH grubunda daha yüksek seyretmekle birlikte istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır [23 (12,5–36) mm/saat'e karşı 17,5 (10–29) mm/saat; $p = 0,052$].

Genel olarak, serolojik ve biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması sonucunda İAH varlığı ile ANA, anti-SSA, anti-Ro52, anti-SSB, RF, hipergamaglobulinemi ve kompleman düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Buna karşılık, anti-PmScl antikor pozitifliği yalnızca İAH bulunan olgularda gözlenmiştir. CRP düzeyleri, İAH bulunan grupta anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur.

Tablo 6.8’de çalışmaya dahil edilen olguların tanısal testlerinin ve tükürük bezi biyopsi sonuçlarına göre histopatolojik bulgularının İAH bulunan ve bulunmayan gruplara göre karşılaştırma verileri sunulmuştur.

Tablo 6.8. Tanısal testler ve histopatolojik bulguların İAH ile ilişkisi

Değişken	İAH Yok (n=213)	İAH Var (n=61)	p değeri
Tükürük akımı ⁺ (ml/15dk) (n = 182)	1,5 (1–3)	1,5 (1–3,8)	0,63 ^c
Tükürük testi pozitifliği* (n = 191)	73 (%49,3)	22 (%51,2)	0,83 ^a
Schirmer testi pozitifliği* (n = 212)	138 (%83,1)	35 (%76,1)	0,28 ^a
Biyopsi sonucu*			0,087 ^a
Normal	2 (%0,9)	1 (%1,6)	
Tanısal olmayan inflamasyon	28 (%13,1)	2 (%3,3)	
Otoimmün sialadenit	183 (%85,9)	58 (%95,1)	
Tanısal durum*			0,052 ^a
Tanısal değil	30 (%14,1)	3 (%4,9)	
Tanısal	183 (%85,9)	58 (%95,1)	
Biyopsi grade dağılımı* (Chisholm-Mason)			0,11 ^a
Grade 0	2 (%0,9)	1 (%1,6)	
Grade 1	17 (%8,0)	1 (%1,6)	
Grade 2	11 (%5,2)	1 (%1,6)	
Grade 3	113 (%53,1)	29 (%47,5)	
Grade 4	70 (%32,9)	29 (%47,5)	
Grade 4 oranı*			0,035 ^a
Diğer	143 (%67,1)	32 (%52,5)	
Grade 4	70 (%32,9)	29 (%47,5)	
Grade 3–4 ayrımı*			0,040 ^a
Tanısal değil	30 (%14,1)	3 (%4,9)	
Grade 3	113 (%53,1)	29 (%47,5)	
Grade 4	70 (%32,9)	29 (%47,5)	
Fokus skoru (FS) *	1 (1-2)	1 (1-2)	0,010 ^c
Ortalama ± SS	1,3 ± 0,9	1,7 ± 1,0	
FS			0,052 ^a
FS<1 (Diğer)	30 (%14,1)	3 (%4,9)	
FS≥1	183 (%85,9)	58 (%95,1)	
FS			0,035 ^a
FS<2 (Diğer)	143 (%67,1)	32 (%52,5)	
FS≥2	70 (%32,9)	29 (%47,5)	
FS			0,12 ^a
FS<3 (Diğer)	193 (%90,6)	51 (%83,6)	
FS≥3	20 (%9,4)	10 (%16,4)	

*n (%), + Ortanca (ÇAA), ÇAA: Çeyrekler arası aralık

^aChi-Square ^bIndependent-Samples T Test ^cMann-Whitney U ^dFisher’s Exact Test

Tükürük bezi fonksiyonlarını değerlendiren testler incelendiğinde, tükürük testi pozitifliği oranı İAH bulunan ve bulunmayan gruplar arasında benzer saptanmıştır (sırasıyla %51,2 ve %49,3; $p = 0,83$). Tükürük akım hızı her iki grupta da düşük düzeylerde olup, İAH bulunmayanlarda ortalama 1,5 mL/15 dk (1–3), İAH bulunanlarda 1,5 mL/15 dk (1–3,8) olarak belirlenmiştir ($p = 0,63$). Glandüler fonksiyonun diğer bir göstergesi olan Schirmer testi sonuçları da her iki grup arasında benzer bir dağılım göstermiş olup İAH bulunan grupta %76,1 ($n = 35$), İAH olmayan grupta %83,1 ($n = 138$) oranında pozitiflik saptanmıştır ($p = 0,28$). Bu fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır.

Minör tükürük bezi biyopsisi sonuçları incelendiğinde, otoimmün sialadenit varlığı İAH bulunan olgularda %95,1 ($n = 58$), İAH bulunmayanlarda %85,9 ($n = 183$) oranında tespit edilmiştir ($p = 0,087$). Tanısal olmayan inflamasyon oranı ise İAH grubunda %3,3 ($n = 2$), İAH olmayanlarda %13,1 ($n = 28$) olup, bu fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p = 0,052$).

Grade 4 olguların oranı İAH grubunda %47,5 ($n = 29$), İAH olmayanlarda ise %32,9 ($n = 70$) olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,035$). Düşük evreli (Grade 0–2) olguların ise İAH grubunda daha az sıklıkta izlendiği belirlenmiştir.

Fokus skoru açısından değerlendirildiğinde ortalama FS, İAH varlığında $1,7 \pm 1,0$; İAH olmayan grupta ise $1,3 \pm 0,9$ olarak hesaplanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,010$). $FS \geq 1$ olan olguların oranı İAH grubunda %95,1 ($n = 58$), İAH olmayanlarda ise %85,9 ($n = 183$) olarak belirlenmiştir ($p = 0,052$). $FS \geq 2$ olan olguların oranı İAH grubunda %47,5 iken İAH olmayanlarda %32,9'dur ($p = 0,035$). Buna karşın $FS \geq 3$ için fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır ($p = 0,12$).

Çalışmamızda Chisholm–Mason sınıflamasındaki Grade 4 düzeyinin histopatolojik olarak $FS \geq 2$ ile eşdeğer kabul edildiği dikkate alındığında, Grade 4 sıklığı ile $FS \geq 2$ oranının İAH bulunan olgularda birlikte daha yüksek olduğu izlenmiştir.

Sonuç olarak, tanısal testlerden tükürük akım hızı, tükürük testi ve Schirmer testi düzeyinde anlamlı fark saptanmazken biyopsi grade 4 ve/veya fokus skoru ≥ 2 düzeyi, İAH bulunan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 6.9. İAH gelişimi ile ilişkili değişkenlerin lojistik regresyon analizi

Değişken	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Cinsiyet (Erkek → Kadın)	3,85 (1,70–8,72)	0,001	3,08 (1,25–7,61)	0,015
Tanı yaşı (Her 10 yıl artış)	1,85 (1,37–2,49)	<0,001	1,78 (1,31–2,43)	<0,001
Fokus skoru ($\geq 2 \rightarrow < 2$)	1,85 (1,04–3,30)	0,037	2,41 (1,27–4,60)	0,008
Göz kuruluğu (Yok → Var)	2,46 (1,33–4,57)	0,004	2,13 (1,09–4,16)	0,028
Artralji (Yok → Var)	2,59 (1,43–4,70)	0,002	2,24 (1,16–4,31)	0,016

Lojistik regresyon analizi; OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı

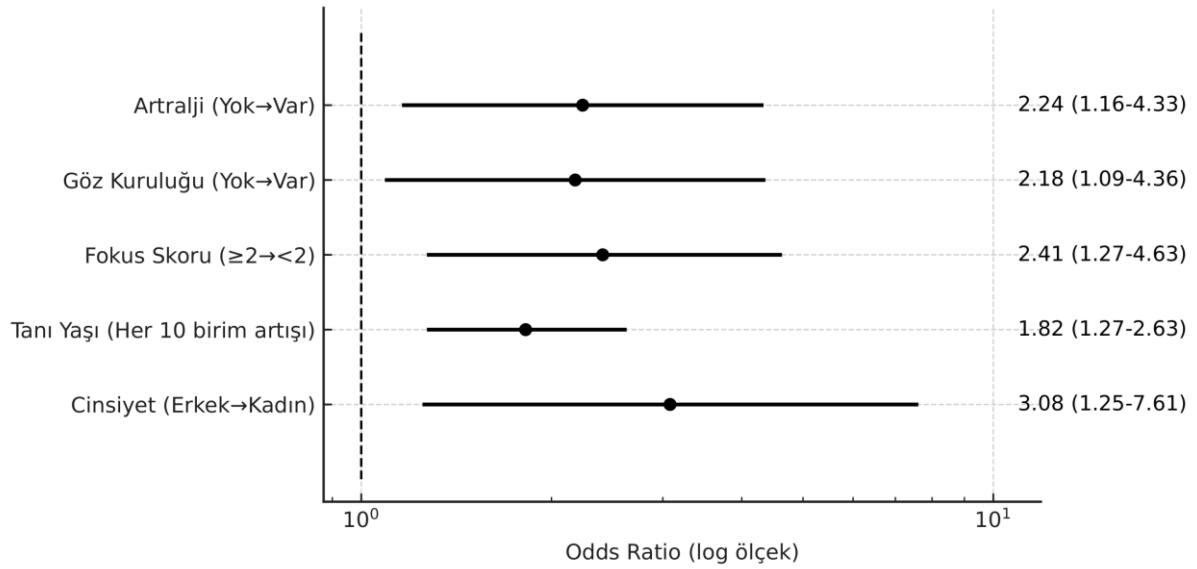
Yapılan lojistik regresyon analizi Tablo 6.9’da gösterilmiştir. pSS tanılı olgularda İAH gelişimini öngörebilecek bağımsız belirleyicileri tanımlamak amacıyla gerçekleştirilmiştir. İlk olarak, İAH varlığıyla ilişkili olabileceği düşünülen demografik, klinik ve histopatolojik değişkenler tek değişkenli lojistik regresyon analiziyle değerlendirilmiş; ardından klinik anlamlılık gösteren değişkenler çok değişkenli modele dahil edilmiştir.

Tek değişkenli analizlerde, erkek cinsiyet (OR: 3,85; %95 GA: 1,70–8,72; $p = 0,001$), tanı yaşındaki her 10 yıllık artış (OR: 1,85; %95 GA: 1,37–2,49; $p < 0,001$), fokus skoru ≥ 2 (OR: 1,85; %95 GA: 1,04–3,30; $p = 0,037$) değişkenleri İAH varlığı ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunmuştur. Ayrıca klinik olarak göz kuruluğu yokluğu (OR: 2,46; %95 GA: 1,33–4,57; $p = 0,004$) ve artralji yokluğu (OR: 2,59; %95 GA: 1,43–4,70; $p = 0,002$) da İAH gelişimiyle anlamlı ilişki göstermiştir.

Bu değişkenler çok değişkenli modele dahil edildiğinde, erkek cinsiyet (OR: 3,08; %95 GA: 1,25–7,61; $p = 0,015$), ileri tanı yaşı (her 10 yıl artış için OR: 1,78; %95 GA: 1,31–2,43; $p < 0,001$), fokus skoru ≥ 2 (OR: 2,41; %95 GA: 1,27–4,60; $p = 0,008$) ve göz kuruluğu yokluğu (OR: 2,13; %95 GA: 1,09–4,16; $p = 0,028$) bağımsız olarak İAH varlığıyla ilişkili bulunmuştur.

Artralji yokluğu değişkeni, tek değişkenli analizde olduğu gibi çok değişkenli modelde de İAH ile anlamlılığını kısmen korumuştur (OR: 2,24; %95 GA: 1,16–4,31; $p = 0,016$). Ancak modelin ESH ve CRP eklenmiş varyantlarında anlamlılık sınırda kalmıştır ($p \approx 0,044$ – $0,058$) (Tablo 6.10 ve 6.11).

Bu model kapsamında, erkek cinsiyetin kadınlara kıyasla İAH riskini yaklaşık 3 kat artırdığı, tanı yaşındaki her 10 yıllık artışın İAH olasılığını yaklaşık 1,8 kat yükselttiği saptanmıştır. Fokus skoru ≥ 2 düzeyinin bağımsız belirleyici olarak kalmıştır. Ayrıca göz kuruluğu olmayan hastalarda İAH gelişme olasılığının yaklaşık 2 kat daha yüksek bulunmuştur.



Şekil 6.1. İAH gelişimi ile ilişkili değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizine ait Forest Plot modeli

Tablo 6.10’da tek değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizine CRP değişkeni eklenmiş şekilde veriler sunulmuştur.

Tablo 6.10. CRP değişkeni eklenmiş lojistik regresyon analizi

Değişken	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Cinsiyet (Erkek → Kadın)	3,85 (1,70–8,72)	0,001	3,46 (1,35–8,88)	0,010
Tanı yaşı (Her 10 yıl artış)	1,85 (1,37–2,49)	<0,001	1,91 (1,38–2,64)	<0,001
Fokus skoru ($\geq 2 \rightarrow < 2$)	1,85 (1,04–3,30)	0,037	2,41 (1,24–4,68)	0,009
Göz kuruluğu (Yok → Var)	2,46 (1,33–4,57)	0,004	2,36 (1,18–4,69)	0,015
Artralji (Yok → Var)	2,59 (1,43–4,70)	0,002	1,94 (0,98–3,84)	0,058
CRP	1,01 (0,99–1,03)	0,20	1,002 (0,99–1,02)	0,79

Lojistik regresyon analizi; OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı

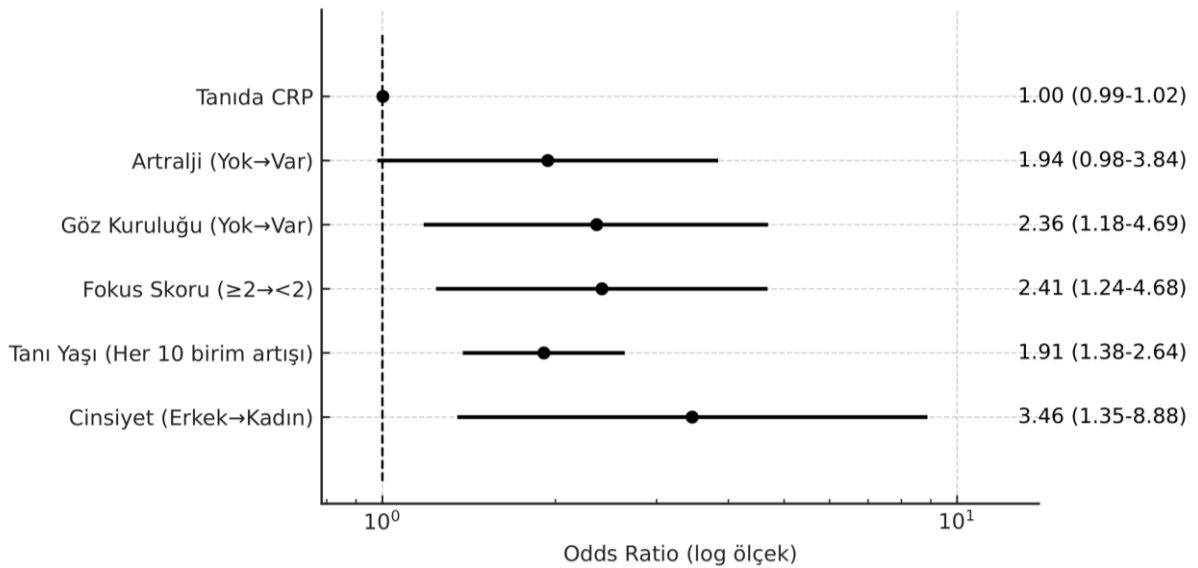
CRP değişkeni, pSS’ye eşlik eden İAH gelişiminde sistemik inflamasyonun bağımsız etkisini değerlendirmek amacıyla çok değişkenli modele dahil edilmiştir. CRP eklenmeden

önce anlamlı bulunan değişkenler olan erkek cinsiyet, tanı yaşı, fokus skoru ($FS \geq 2$) ve göz kuruluğu yokluğu, CRP'nin eklenmesinin ardından da yön ve büyüklük açısından benzer etki profillerini korumuştur.

Özellikle erkek cinsiyetin İAH riskini yaklaşık 3,5 kat artırdığı (OR: 3,46; %95 GA: 1,35–8,88; $p = 0,010$) ve tanı yaşındaki her 10 yıllık artışın riski yaklaşık 2 kat yükselttiği (OR: 1,91; %95 GA: 1,38–2,64; $p < 0,001$) saptanmıştır. Fokus skoru ($FS \geq 2$), anlamlılığını koruyan güçlü bir belirleyici olarak saptanmıştır (OR: 2,41; %95 GA: 1,24–4,68; $p = 0,009$). Bu değişken, tüm modellerde benzer etki büyüklüğünü sürdürmüştür. Göz kuruluğu yokluğu, CRP'nin modele eklenmesi sonrasında da bağımsız bir belirleyici olarak kalmıştır (OR: 2,36; %95 GA: 1,18–4,69; $p = 0,015$).

Buna karşılık artralji değişkeni tek değişkenli analizde anlamlı bulunmakla birlikte ($p = 0,002$), CRP'nin eklenmesi sonrasında çok değişkenli modelde anlamlılık sınırını ($p = 0,058$) geçememiştir. CRP değişkeni, hem tek değişkenli analizde ($p = 0,20$) hem de çok değişkenli modelde ($p = 0,79$) İAH varlığıyla anlamlı ilişki göstermemiştir.

Genel olarak CRP'nin modele eklenmesi, temel değişkenlerin yönünü ve etki büyüklüğünü değiştirmemiş, yalnızca artralji değişkeninin anlamlılık düzeyini sınırda bırakmıştır. Bu sonuç, CRP'nin modele sınırlı katkı sağladığını ve açıklayıcı gücünün düşük olduğunu göstermektedir.



Şekil 6.2. İAH gelişimi ile ilişkili değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizine ait Forest Plot modeli (CRP dahil)

Tablo 6.11. ESH değişkeni eklenmiş lojistik regresyon analizi

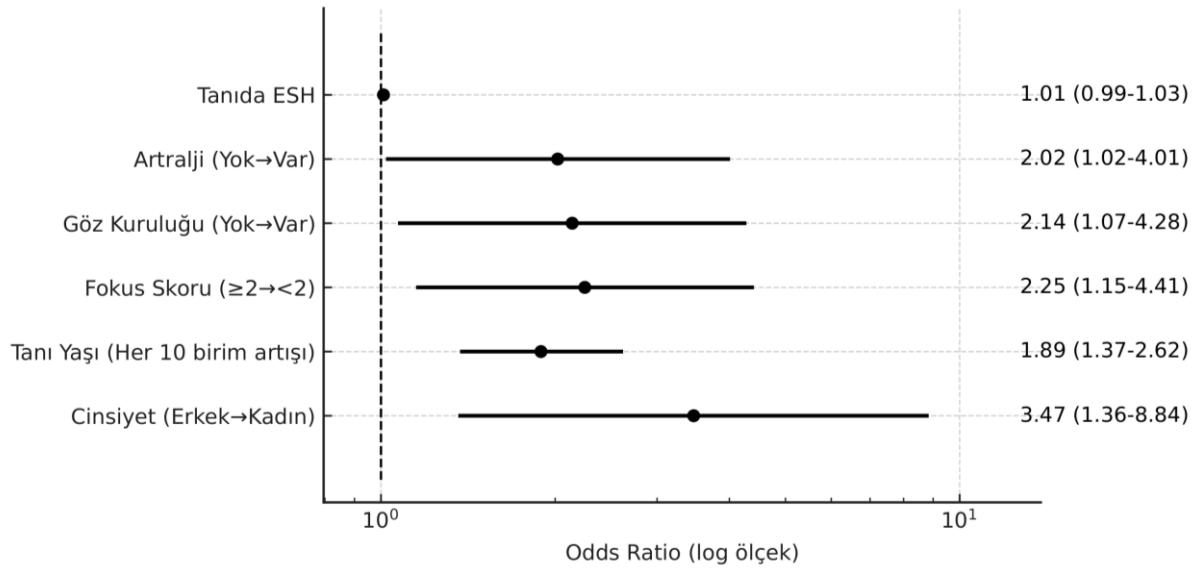
Değişken	Tek Değişkenli Analiz		Çok Değişkenli Analiz	
	OR (%95 GA)	p	OR (%95 GA)	p
Cinsiyet (Erkek → Kadın)	3,85 (1,70–8,72)	0,001	3,47 (1,36–8,84)	0,009
Tanı yaşı (Her 10 yıl artış)	1,85 (1,37–2,49)	<0,001	1,89 (1,37–2,62)	<0,001
Fokus skoru ($\geq 2 \rightarrow <2$)	1,85 (1,04–3,30)	0,037	2,25 (1,15–4,41)	0,018
Göz kuruluğu (Yok → Var)	2,46 (1,33–4,57)	0,004	2,14 (1,07–4,28)	0,031
Artralji (Yok → Var)	2,59 (1,43–4,70)	0,002	2,02 (1,02–4,01)	0,044
ESH	1,01 (0,99–1,03)	0,24	1,01 (0,995–1,03)	0,16

Lojistik regresyon analizi; OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı

ESH değişkeni, İAH gelişimiyle ilişkili olası sistemik inflamasyon etkisini değerlendirmek amacıyla çok değişkenli modele eklenmiştir. ESH'nin dahil edilmesi, modelin genel yönünü veya anlamlı değişkenleri değiştirmemiştir. Erkek cinsiyet, tanı yaşı ve fokus skoru ($FS \geq 2$) değişkenleri, İAH varlığıyla bağımsız biçimde anlamlı ilişkilerini sürdürmüştür.

Erkek cinsiyet, kadınlara kıyasla yaklaşık 3,5 kat artmış İAH riski ile ilişkili bulunmuştur (OR: 3,47; %95 GA: 1,36–8,84; $p = 0,009$). Tanı yaşındaki her 10 yıllık artış, İAH riskinde anlamlı bir artışla ilişkili kalmıştır (OR: 1,89; %95 GA: 1,37–2,62; $p < 0,001$). Fokus skoru ($FS \geq 2$) yine anlamlı düzeyde ilişki göstermiştir (OR: 2,25; %95 GA: 1,15–4,41; $p = 0,018$). Göz kuruluğu yokluğu, çok değişkenli analizde bağımsız bir değişken olarak kalmıştır (OR: 2,14; %95 GA: 1,07–4,28; $p = 0,031$). Artralji değişkeni ise anlamlılığını sınırda korumuştur ($p = 0,044$).

ESH değişkeni, hem tek değişkenli analizde ($p = 0,24$) hem de çok değişkenli analizde ($p = 0,16$) İAH varlığıyla anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Genel olarak, ESH'nin modele dahil edilmesi anlamlı değişkenlerin yönünü ve etki büyüklüğünü değiştirmemiş; açıklayıcı katkısı sınırlı kalmıştır. Temel belirleyiciler olan yaş, cinsiyet ve fokus skoru ($FS \geq 2$) tüm modellerde bağımsız etkilerini sürdürmüştür.



Şekil 6.3. İAH gelişimi ile ilişkili değişkenlerin çok değişkenli lojistik regresyon analizine ait Forest Plot modeli (ESH dahil)

Tablo 6.12. Solunumsal semptomlar ve solunum fonksiyon testi sonuçlarının İAH varlığına göre dağılımı

Değişken	İAH Yok (n=213)	İAH Var (n=61)	p değeri
Öksürük*	28 (13,1)	39 (63,9)	<0,001^a
Dispne*	60 (28,2)	48 (78,7)	<0,001^a
SFT yapılan olgu*	56 (26,3)	51 (83,6)	<0,001^a
FVC (%) ⁺ , n = 103	101 (85–108)	93 (75,5–111,5)	0,60 ^c
FEV ₁ (%) ⁺ , n = 103	96 (83,5–103,5)	93 (76–108)	0,81 ^c
FEV ₁ /FVC (%) ⁺ , n = 103	80 (77–85)	81 (78–86,4)	0,45 ^c
DLCO (%) ⁺, n = 75	73,3 ± 21,6	61 ± 18,8	0,010^b

*n (%)

⁺Ortalama±SS veya Ortanca (CAA), CAA: Çeyrekler arası aralık

^aChi-Square ^bIndependent-Samples T Test ^cMann-Whitney U ^dFisher's Exact Test

Solunumsal semptomlar ve fonksiyonel test sonuçlarının İAH varlığına göre dağılımı Tablo 6.12'de gösterilmiştir.

İAH bulunan olgularda öksürük ve dispne sıklığı anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Öksürük, İAH bulunmayan hastalarda %13,1 (n = 28) oranında görülürken, İAH bulunan grupta %63,9 (n = 39) oranında saptanmıştır (p < 0,001). Benzer şekilde, dispne sıklığı İAH grubunda %78,7 (n = 48), İAH bulunmayan grupta ise %28,2 (n = 60) olarak belirlenmiştir (p < 0,001).

SFT yapılma oranı İAH bulunan olgularda %83,6 (n = 51), İAH bulunmayanlarda ise %26,3 (n = 56) olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0,001). Spirometrik parametreler arasında FVC (%), FEV₁ (%) ve FEV₁/FVC (%) değerleri iki grup arasında anlamlı fark göstermemiştir (tüm p > 0,05). Buna karşılık, difüzyon kapasitesi (DLCO) ortalama değeri İAH grubunda anlamlı düzeyde daha düşük bulunmuştur (61 ± 18,8'e karşı 73,3 ± 21,6; p = 0,010).

Tablo 6.13. Tedavi özelliklerinin İAH varlığına göre dağılımı

Tedavi	İAH Yok (n=213)	İAH Var (n=61)	p değeri
Hidroksiklorokin*	207 (97,2)	47 (77,0)	<0,001 ^d
Steroid*	65 (30,5)	46 (75,4)	<0,001 ^a
Pilokarpin*	27 (12,7)	6 (9,8)	0,55 ^a
Azatioprin*	14 (6,6)	39 (63,9)	<0,001 ^a
Mikofenolat mofetil*	2 (0,9)	20 (32,8)	<0,001 ^d
Rituksimab*	2 (0,9)	4 (6,6)	0,024 ^d
Siklofosfamid*	2 (0,9)	4 (6,6)	0,024 ^d
Metotreksat*	8 (3,8)	4 (6,6)	0,31 ^d
Pulse steroid*	6 (2,8)	1 (1,6)	>0,99 ^d
IVIG*	1 (0,5)	1 (1,6)	0,40 ^d

*n (%)

^aChi-Square ^bIndependent-Samples T Test ^cMann-Whitney U ^dFisher's Exact Test

Tedavi özelliklerinin İAH varlığına göre dağılımı Tablo 6.13'te sunulmuştur. Hidroksiklorokin kullanımı, İAH bulunmayan hastalarda %97,2 (n = 207), İAH bulunan hastalarda %77,0 (n = 47) oranında olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0,001). Sekretuar semptomlara yönelik pilokarpin kullanım oranları iki grup arasında benzer bulunmuştur (%12,7'ye karşı %9,8; p = 0,55).

Kortikosteroid kullanım oranı İAH grubunda anlamlı biçimde yüksek bulunmuştur (%75,4; n = 46). İAH bulunmayan grupta bu oran %30,5 (n = 65) olarak saptanmıştır (p < 0,001). Benzer şekilde, immünsupresif ajanlardan azatioprin ve mikofenolat mofetil kullanımı İAH varlığında anlamlı düzeyde artmıştır. Azatioprin, İAH olmayanlarda %6,6 (n = 14) iken İAH grubunda %63,9 (n = 39) oranında kullanılmıştır (p < 0,001). Mikofenolat mofetil kullanımı ise İAH olmayanlarda %0,9 (n = 2), İAH bulunanlarda %32,8 (n = 20) olarak saptanmış ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p < 0,001).

İleri basamak tedavilerden rituksimab ve siklofosfamid kullanımı, İAH bulunan olgularda belirgin biçimde artmış saptanmıştır. Rituksimab tedavisi İAH grubunda %6,6 (n = 4) oranında uygulanırken, İAH bulunmayan grupta bu oran %0,9 (n = 2) olarak kaydedilmiştir (p = 0,024). Benzer şekilde, siklofosfamid tedavisi de İAH bulunan olgularda anlamlı düzeyde daha sık tercih edilmiş olup, %6,6 (n = 4) oranında saptanmıştır; İAH bulunmayan grupta ise bu oran %0,9 (n = 2) düzeyinde kalmıştır (p = 0,024).

Metotreksat, pulse steroid ve IVIG kullanım oranları düşük düzeylerde kalmış ve gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir (tüm p > 0,30).

Sonuç olarak İAH bulunan olgularda kortikosteroid ve immünsupresif tedavi kullanım oranları anlamlı biçimde daha yüksek bulunmuştur.



7. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı, pSS’de minör tükürük bezi biyopsisinden elde edilen histopatolojik göstergeler olan Chisholm–Mason gradelemesi ve fokus skoru ile İAH varlığı arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. pSS’ye eşlik eden pulmoner tutulum, yalnızca yaygın bir ekstrasglandüler bulgu olarak değil, aynı zamanda uzun dönem mortaliteyi belirleyen başlıca faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir [27, 150, 158]. Literatürde pSS’ye eşlik eden pulmoner tutulumun sıklığı, radyolojik paternleri ve klinik yansımaları ayrıntılı biçimde tanımlanmış olmakla birlikte [16, 18, 150], tükürük bezi histopatolojik şiddeti ile akciğer tutulumu arasındaki doğrudan ilişkiyi inceleyen çalışma sayısı son derece azdır. Bu durum, pSS’nin glandüler inflamasyonun (otoimmün epitelit) ötesine uzanan sistemik immünopatolojik spektrumunun daha iyi anlaşılabilmesi açısından önemli bir boşluk oluşturmaktadır [2, 7, 21, 37].

Güncel sentez çalışmaları pSS’de fenotipik kümelenmenin (özellikle ekzokrin-dominant ve ekstrasglandüler/akciğer-dominant alt grupların) klinik seyir ve izlem stratejilerini belirlediğini, yaş ve cinsiyetin bu organ-dominant tutulumla yakından ilişkili olduğunu vurgulamaktadır [2, 7, 21].

Ülkemizde FS ile ekstrasglandüler tutulum arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar mevcut olmakla birlikte [32], FS ile İAH arasındaki ilişkiyi doğrudan değerlendiren veriler oldukça sınırlıdır. Bu bağlamda çalışmamız, FS temelli glandüler inflamasyon şiddetinin pulmoner yansımalarını ortaya koyan öncü ve tamamlayıcı nitelikte ulusal bir veri seti sunması açısından özgünlük taşımaktadır. Ayrıca, Chisholm–Mason derecelendirmesi ile fokus skorunun eşzamanlı değerlendirilmesi, glandüler inflamasyonun yalnızca kantitatif değil, morfolojik boyutuyla da sistemik yansımalarını ortaya koymayı amaçlayan bütüncül bir yaklaşım sunmaktadır. Bu yöntem, pSS’de glandüler ve ekstrasglandüler tutulumun ortak immünopatolojik eksenini anlamaya yönelik klinik açıdan anlamlı bir zemin sağlamaktadır.

Bulgularımız, Grade 4 ve $FS \geq 2$ değerinin İAH bulunan olgularda anlamlı biçimde daha yüksek seyrettiğini; erkek cinsiyet, ileri tanı yaşı ve $FS \geq 2$ ’nin İAH varlığı için bağımsız belirleyiciler olduğunu ve göz kuruluğu yokluğunun İAH ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Bu bulgular, pSS’nin klasik sikka fenotipinden ayrılan, akciğer-dominant/ekzokrin-dışı bir

varyantın klinikte ayırt edilebilir olduğunu düşündürmekte ve erken tarama–risk tabakalaştırma yaklaşımları için patofizyolojik zemin sağlamaktadır [2, 7, 21, 37].

Çalışmamızdaki 274 pSS olgusunun %90,1'i kadın (n = 247) ve %9,9'u (n = 27) erkek olarak tespit edilmiştir. Kadın/erkek oranı yaklaşık 9:1 olup, pSS'nin kadınlarda belirgin biçimde baskın seyrettiğini bildiren geniş ölçekli epidemiyolojik verilerle örtüşmektedir [2, 5, 6, 9]. Ortalama tanı yaşı $55,4 \pm 11,5$ yıl olarak saptanmış olup literatürde bildirilen 40–60 yaş aralığıyla örtüşmektedir [2, 6, 9].

Çalışmamızda olguların %22,3'ünde İAH saptanmıştır. Bu oran, pSS kohortlarında bildirilen %9–24'lük literatür aralığıyla benzer düzeydedir [14, 15, 21]. Bu durum, pSS'ye eşlik eden pulmoner tutulumu nadir bir komplikasyon değil, hastalığın anlamlı bir fenotipik varyantı olabileceğini göstermektedir.

Yaptığımız analizlerde erkek cinsiyet, İAH gelişimiyle anlamlı biçimde ilişkili bulunmuş; erkek olgularda İAH oranı kadınlara göre yaklaşık üç kat daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç, Konak ve arkadaşlarının [29] 2024 tarihli analizinde bildirilen yaklaşık ~2,9 katlık risk artışıyla örtüşmektedir. Aynı zamanda He ve ark.'nın yirmi üç çalışmayı ve toplam 6157 pSS hastasını içeren meta-analizinde, erkek cinsiyetin pSS-İAH gelişimiyle anlamlı biçimde ilişkili olduğu ve olasılık oranının 1,92 olduğu bildirilmiştir [14]. Bununla birlikte, bazı daha küçük ölçekli serilerde erkek cinsiyetin pulmoner tutulum açısından bağımsız bir belirleyici olmadığı, bu ilişkinin yaş ve hastalık süresi gibi faktörlerle zayıfladığı bildirilmektedir [20, 23, 28]. Bu farklılıklar, örneklem büyüklüğü, tanı kriterleri ve radyolojik değerlendirme yöntemlerindeki heterojenlik ile kısmen açıklanabilir. Dolayısıyla, cinsiyetin pSS-İAH üzerindeki etkisi tüm kohortlarda aynı düzeyde gözlenmese de literatürde hormonal ve immünolojik yanıt farklılıklarının biyolojik bir zemin oluşturduğu yönündeki görüş halen baskın görünmektedir. pSS'li erkeklerde sistemik androjen düzeyleri çoğunlukla normal sınırlar içinde olsa da lokal androjen etkisinin azalması ve reseptör duyarlılığının zayıflaması epitel dokularda immün yanıtın yeterince baskılanamamasına yol açmaktadır [49, 50]. Bu durum, tükürük bezi epiteliyle benzer biçimde akciğer epitelyumunda da inflamatuvar süreçlerin uzamasına ve fibrotik dönüşümün kolaylaşmasına zemin hazırlayabilmektedir [51, 52].

Yaş dağılımı açısından bakıldığında, İAH grubunun ortalama tanı yaşı $60,8 \pm 11,0$ yıl, İAH bulunmayan grubun ise $53,9 \pm 11,1$ yıl olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Çalışmamızda, tanı yaşındaki her 10 yıllık artışın İAH gelişme olasılığını yaklaşık iki kat artırdığı (OR = 1,96; %95 GA: 1,42–2,71) saptanmıştır. Bu sonuç, yaştan pSS'ye eşlik eden

pulmoner tutulum için bağımsız bir belirleyici olduğunu bildiren geniş ölçekli meta-analitik verilerle tam bir paralellik göstermektedir. Nitekim He ve ark. [14] meta-analizleri ile Berardicurti ve ark. [15] derlemelerinde ileri yaştan pulmoner tutulum açısından en güçlü risk belirleyicilerinden biri olduğu bildirmiştir. Bu bulgular, yaştan pSS-İAH gelişiminde tutarlı ve evrensel bir risk faktörü olduğunu göstermekte, çalışmamızın sonuçlarının literatürle nicel olarak yüksek uyum içinde olduğunu desteklemektedir. Bununla birlikte, daha genç popülasyonları içeren bazı kohortlarda yaş ile pulmoner tutulum arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir [98, 156]. Bu durum, yaştan mutlak bir risk göstergesi olmaktan çok, immün senesens süreciyle etkileşim içinde rol oynayan bir biyolojik eşik değişkeni olabileceğini düşündürmektedir. Bulgulardaki farklılıkların, çalışmalarda kullanılan hasta seçim kriterleri, izlem süresi ve radyolojik değerlendirme yöntemlerindeki heterojeniteden kaynaklanabileceği bildirilmektedir [98, 156].

İleri yaştan pSS-İAH için bağımsız bir risk faktörü olması, immün senesens olarak tanımlanan biyolojik süreçle açıklanabilir. Yaşlanmayla birlikte adaptif immün sistemin düzenleyici kapasitesi azalırken, doğuştan gelen immün yanıtın uzamış aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokinlerin kronik artışı doku hasarına yatkınlığı artırır. Bu durum, fibroblast aktivasyonu ve matriks birikimi yoluyla akciğer interstisyumunda persistan inflamasyon ve fibrotik yeniden yapılanma süreçlerini kolaylaştırır [162]. Dolayısıyla ileri yaş, yalnızca klinik bir korelat değil, immün senesens aracılığıyla pSS'ye eşlik eden pulmoner fibrozisin biyolojik bir katalizörü olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda pSS tanısı ile İAH tanısı arasındaki sürenin ortalama değeri 0 ay (0–11) olarak hesaplanmış olup pulmoner tutulumun çoğunlukla tanı anında veya erken dönemde saptandığını göstermektedir. Aynı değişkenin ortalama değeri $16 \pm 32,8$ ay olup dağılımın sağa çarpık olması bazı olgularda tanının geciktiğini, ancak genel örüntünün erken saptanma eğiliminde olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgu, pSS'ye bağlı pulmoner hastalığın yalnızca geç dönem bir komplikasyon değil, hastalığın erken döneminde ortaya çıkabilen ayrı bir fenotipik yansıma olduğunu öne süren literatürle uyumludur [157, 158].

Çalışmamızda 274 hastanın 41'inde (%15) pSS tanısı ile eşzamanlı veya erken dönemde İAH mevcut olduğu görülmüştür. Manfredi ve ark. [157], pSS'ye eşlik eden İAH olgularının yaklaşık %16,8'inde pulmoner tutulumun tanı anında mevcut olduğunu bildirmiştir. Benzer biçimde, Lin ve ark.'nın [17] yaptığı çalışmada da İAH başlangıcının; olguların %19,70'inin pSS ile eşzamanlı olarak ortaya çıktığı, %21,21'nin ise pSS'den önce başladığı belirlenmiştir.

Bu veriler, pSS’de pulmoner tutulumun sıklıkla erken dönemde geliştiğini desteklemektedir. Dolayısıyla, sistemik belirti varlığından bağımsız olarak erken akciğer değerlendirmesi yapılması klinik açıdan güçlü bir gerekçeye dayanmaktadır.

La Rocca ve ark. [21], 2024 yılında yayımladıkları geniş ölçekli tek merkezli analizde, erken dönemde saptanan pulmoner tutulumun pSS’nin ‘akciğer-dominant (İAH başlangıçlı pSS)’ alt fenotipini temsil ettiğini; bu fenotipin, klasik ekzokrin ağırlıklı hastalıklardan farklı bir klinik alt grup olarak değerlendirilmesi gerektiğini bildirmiştir.

Bulgularımız, bu fenotipik ayrışmayı destekler niteliktedir. Özellikle erkek ve ileri yaşlı olgularda tanı anında pulmoner tutulumun daha sık saptanması, yaş ve cinsiyetin yalnızca risk belirleyicileri değil, aynı zamanda hastalığın başlangıç paternini şekillendiren biyolojik değişkenler olabileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda erken dönemde saptanan pulmoner tutulumun, glandüler-dominant pSS alt tiplerinden farklı bir patobiyolojik rotayı temsil ettiği düşünülebilir. Çalışmamızın ve güncel literatürün ortak verileri, bu gruplarda pulmoner tutulumun erken dönemde değerlendirilmesinin klinik açıdan rasyonel olabileceğini ortaya koymaktadır [14, 15, 21, 48].

Çalışmamızda tükürük bezi histopatolojik aktivitesi ile İAH varlığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. $FS \geq 2$ ve Chisholm–Mason Grade 4 düzeyleri, İAH bulunan olgularda belirgin biçimde daha yüksek seyretmiş; çok değişkenli analizlerde $FS \geq 2$ (OR = 2,41; $p = 0,008$) bağımsız bir risk belirleyicisi olarak bulunmuştur. Chisholm–Mason Grade 4, yüksek histopatolojik aktiviteyi temsil eden ve pratikte sıklıkla $FS \geq 2$ düzeyleriyle yakınsayan bir patern olduğundan çalışmamızda bu iki parametre glandüler tutulumun ileri evresini yansıtan tamamlayıcı histopatolojik göstergeler olarak değerlendirilmiştir [116–123]. Bu durum, tükürük bezi histopatolojisinin yalnızca lokal hastalık aktivitesini değil, sistemik immün yanıtın yoğunluğunu da yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Literatürde bu konuda sınırlı sayıda doğrudan karşılaştırmalı veri bulunmaktadır. Yazısız ve ark., pSS tanılı 123 hastayı içeren retrospektif kohortlarında, tanı anında alınan minör tükürük bezi biyopsilerindeki Chisholm–Mason derecelerini incelemiş; akciğer tutulumu olan ve olmayan olgular arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır [12]. Çalışmada fokus skoru değerlendirmesi yapılmamış, histopatolojik aktivite yalnızca Chisholm–Mason ortalama skorları üzerinden analiz edilmiştir. Bu yaklaşım, glandüler inflamasyonun genel eğilimini ortaya koymakla birlikte, yüksek histopatolojik aktiviteye sahip olguların ayırt edici etkisini ortaya çıkarabilecek cut-off temelli alt grup analizlerini içermemektedir.

Benzer biçimde Lin ve ark. (2022), 333 pSS hastasını içeren retrospektif analizlerinde, minör tükürük bezi biyopsilerinde $FS \geq 1$ varlığı açısından İAH olan ve olmayan gruplar arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır [17]. Bu bulgular glandüler inflamasyonun tek başına pulmoner tutulum riskini öngörmekte yetersiz kalabileceği ve sistemik belirleyicilerin etkili olabileceğini göstermektedir. Ancak bu çalışmalarda, tükürük bezi histopatolojik aktivitesi sırasıyla Chisholm–Mason ortalama skorları ve $FS \geq 1$ varlığı üzerinden değerlendirilmiş; kantitatif yoğunluk düzeyi veya eşik değer açısından değerlendirme yapılmamıştır. Histopatolojik şiddetin kantitatif düzeyde cut-off temelli alt grup değerlendirmesi yapılmadığından, yüksek histopatolojik aktiviteye sahip olguların ayırt edici etkisi istatistiksel olarak görünür hale gelmemiş olabilir. Bu bulgular, glandüler inflamasyonun yalnızca “var/yok” veya ortalama skor yaklaşımıyla ele alınmasının, sistemik yansımaları ortaya koymada yetersiz kalabileceğini düşündürmektedir. Bizim serimizde ise, $FS \geq 2$ düzeyinin ve Chisholm–Mason Grade 4 aktivitesinin İAH varlığının bağımsız prediktörleri olarak saptanması, inflamatuvar yükün belirli bir eşiği aştığında pulmoner tutulumun klinik olarak görünür hale geldiğini desteklemektedir.

Kakugawa ve ark. (2018) tarafından 101 pSS hastası üzerinde gerçekleştirilen prospektif analizde, $FS \geq 4$ düzeyine sahip olgularda hem hava yolu hastalığı hem de İAH sıklığının anlamlı biçimde arttığı gösterilmiştir [30]. Yazarlar, yüksek fokus skorunun bronşiolit ve fibrotik değişikliklerle korele olduğunu; yüksek fokus skorunun daha yoğun lenfositik infiltrasyonu yansıttığını bildirmiştir. Ayrıca glandüler inflamasyon ile pulmoner tutulum arasındaki olası patolojik bağın, ortak lenfoid aktivasyon yollarına dayanabileceğini öne sürmüştür [30]. Bu doğrultuda, çalışmamızda $FS \geq 2$ düzeyinde saptanan anlamlı ilişki, Kakugawa ve ark. tarafından tanımlanan yüksek FS–pulmoner tutulum ekseninin, daha erken bir inflamatuvar eşiğe karşı duyarlılık gösterebileceğini ortaya koymakta ve glandüler–pulmoner inflamasyon sürekliliği hipotezini desteklemektedir.

Ergün ve ark. (2024) da benzer biçimde, yüksek fokus skorunun sistemik tutulum olasılığını artırdığını, ancak bu ilişkinin her ektraglandüler alan için aynı şiddette olmadığını bildirmiştir [32]. Bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, fokus skoru yüksekliğinin hem glandüler hem de pulmoner inflamasyonun ortak bir belirteci olabileceği düşünülmüştür. Metodolojik olarak, FS–İAH ilişkisinin literatürde değişken rapor edilmesi; eşik tanımı, biyopsi standardizasyonu, örneklem farklılıkları ve radyolojik tanı yöntemlerindeki heterojenlik ile açıklanabilir. Gelecekte yapılacak çok merkezli, prospektif ve yöntemsel olarak standardize

edilmiş çalışmalar, glandüler inflamasyonun pulmoner tutulumla ilişkisini daha kesin biçimde ortaya koyacaktır.

Çalışmamızdan elde edilen veriler, glandüler inflamasyon şiddetinin pulmoner tutulumla ilişkili olduğunu bildiren [30, 32] ve glandüler-pulmoner immünopatolojik paralellığe işaret eden [150] yayınlarla genel olarak uyumludur. Bu durum, tükürük bezi histopatolojisinin yalnızca lokal hastalık aktivitesini değil, sistemik immün yanıtın yoğunluğunu da yansıtabileceğini göstermektedir. Histopatolojik düzeyde FS artışının pulmoner tutulumla paralellik göstermesini açıklayan en güçlü biyolojik mekanizma, “otoimmün epitelit” modelidir. Bu modele göre, tükürük bezi epitelyumu tip I interferon ve BAFF/APRIL aracılı sinyaller üzerinden B hücre aktivasyonunu başlatmaktadır; benzer inflamatuvar mikroçevre akciğer alveoler epitelyumunda da tanımlandığı bildirilmiştir. Bu süreç, glandüler inflamasyonun şiddetlendiği olgularda akciğerin de sekonder bir immün hedef organa dönüşmesine zemin hazırlayabilmektedir [53, 55–58].

Dikkat çekici biçimde, çalışmamızda $FS \geq 3$ düzeyinde ek bir risk artışı gözlenmemiştir. Bu durum muhtemelen eşik etkisiyle açıklanabilir: $FS \geq 2$ düzeyi tanısal düzeyde inflamatuvar aktiviteyi temsil ettiğinden, daha yüksek skorlar klinik olarak anlamlı ek bir fark oluşturmamaktadır. Ayrıca $FS \geq 3$ alt grubundaki örneklem sayısının sınırlı olması ve gözlemci temelli ölçüm değişkenliği de istatistiksel anlamlılığın kaybolmasına katkı sağlamış olabilir.

Sonuç olarak, $FS \geq 2$ 'nin bağımsız ve güçlü bir prediktör olarak saptanması, pSS'deki pulmoner tutulumun glandüler lenfositik aktiviteyle patogenetik süreklilik içinde geliştiğini düşündürmektedir. Bu bulgu, pSS-İAH ilişkisinde epitel-dominant otoimmünitenin sistemik yansıması olabileceği yönündeki görüşleri desteklemekte; pSS'nin yalnızca ekzokrin bez hastalığı değil, epitelyal bir otoimmün spektrum olarak yeniden konumlandırılmasına katkı sağlamaktadır. $FS \geq 2$ veya Chisholm–Mason Grade 4 düzeyinde histopatolojik aktivite saptanan olgularda, özellikle erkek ve ileri yaş gruplarında, erken dönemde YÇBT ile pulmoner değerlendirme yapılması klinik açıdan rasyonel görünmektedir. Bu yaklaşım, EULAR 2020 yönetim önerileri ve Lee ve ark. (2021) kılavuzu ile uyumlu olup tükürük bezi histopatolojisinin pSS'de yalnızca tanısal değil, aynı zamanda sistemik risk belirteci olarak da değerlendirilebileceğini desteklemektedir [37, 106].

İAH tanısında altın standart histopatolojik değerlendirme olmakla birlikte, cerrahi akciğer biyopsisi invaziv yapısı ve komplikasyon riski nedeniyle günümüzde sınırlı endikasyona sahiptir. Güncel kılavuz ve derlemeler, uygun olgularda non-invaziv yöntemlerin; özellikle

YÇBT'nin, tanıda birincil yaklaşım olarak kullanılmasını önermektedir [16, 106, 151]. Bu doğrultuda, çalışmamızda İAH tanısı YÇBT bulgularına dayanarak konulmuş, patern sınıflaması da YÇBT raporları temelinde yapılmıştır. Çalışmamızda YÇBT bulgularına göre en sık patern NSİP olup; bunu UİP, LİP ve OP paternleri izlemiştir. Bu dağılım, pSS'ye eşlik eden İAH'de en yaygın paternin NSİP olduğunu; UİP'in daha düşük sıklıkta, LİP ve OP paternlerinin ise nadir görüldüğünü bildiren çalışmaları doğrulamaktadır [16, 18, 150]. Flament ve ark. NSİP'in baskınlığını ve UİP'nin görece daha az görüldüğünü; LİP'nin ise küçük bir alt grupta saptandığını vurgulamıştır [16]. Ito ve ark. klinik-radyolojik-patolojik korelasyonla NSİP ağırlığını ve UİP'in seçilmiş olgulardaki varlığını göstermiştir [18]. Bununla birlikte, YÇBT temelli patern ayrımının yorumlayıcı farklılıklar ve merkezler arası raporlama heterojenitesi nedeniyle her zaman net biçimde yapılamadığı bildirilmiştir [151, 156]. Benzer biçimde, çalışmamızda da bazı olgularda radyolojik raporlamalarda birden fazla paternin eşzamanlı olarak tanımlandığı veya baskın patern ayrımının güçleştiği gözlenmiştir. Bu durum, NSİP ve UİP örüntülerinin aynı spektrumun farklı uçlarını temsil ettiği ve klinik pratiğin sınıflama duyarlılığının patern dağılımını etkileyebileceği yönündeki literatürle paralellik göstermektedir [14, 16, 150]. Çalışmamızdaki patern dağılımının bu çerçeveye uyumlu olması, uyguladığımız YÇBT temelli tanısal yaklaşımın güvenilirliğini güçlendirmektedir.

Çalışmamızda öksürük ve dispne şikayetleri, İAH bulunan olgularda anlamlı biçimde daha yüksek oranlarda saptanmıştır. Bu bulgu, pSS'ye bağlı pulmoner tutulumun klinik yansımalarına ilişkin literatürle uyumludur. Nitekim Roca ve ark. (2017), Ramos-Casals ve ark. (2015) ile Luppi ve ark. (2020), pSS-İAH olgularında öksürük ve dispnenin sık gözlenen semptomlar olduğunu bildirmiştir [77, 150, 158]. Bununla birlikte, bazı araştırmalar bu semptomların yalnızca hastalığın sonucu değil, erken dönemde gelişen pulmoner inflamasyonun prediktif klinik göstergeleri olabileceğini ortaya koymuştur [21, 156]. Bizim çalışmamızda da benzer biçimde, İAH saptanan olgularda öksürük ve dispne sıklığının anlamlı derecede yüksek bulunması, bu semptomların pSS'ye bağlı pulmoner inflamasyonun hem erken klinik habercisi hem de hastalık ilerlemesinin doğal sonucu olabileceğini desteklemektedir. Ancak semptomların subjektif doğası ve sıklıkla yakınmalarıyla örtüşebilmesi özgüllüğü sınırlamakta; bu nedenle prediktif değerlerinin prospektif izlem çalışmalarıyla doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda İAH bulunan pSS olgularında göz kuruluğu anlamlı olarak daha düşüktü ve artralji hem tanı anında hem de kümülatif izlemlerde daha seyrek izlendi. Bu örüntü, "klasik sıkka-ağır" fenotipten ayrılan; ekzokrin belirti yükü görece düşük, pulmoner tutulumun daha

görünür olduğu bir alt fenotipe işaret etmektedir ve pSS’de non-sikka başlangıç ile İAH birlikteliğinin vurgulandığı çalışmalarla uyumludur [16, 150, 157].

Artralji, tek değişkenli analizlerde İAH ile ters yönde ilişkili bulunmasına karşın çok değişkenli modellerde anlamlılığını yitirmiştir. Bu bulgu, artraljinin İAH riskini doğrudan belirlemekten ziyade yaş ve glandüler inflamasyon düzeyi ($FS \geq 2$) gibi değişkenlerle örtüşen bir klinik bileşen olabileceğini düşündürmektedir. Benzer biçimde, Wang ve ark. ile La Rocca ve ark.’nın geniş kohort analizlerinde de sistemik semptomların İAH riskini tek başına öngörmekte sınırlı kaldığına dair bulgular bulunmaktadır [20, 21]. Dolayısıyla, pSS’de pulmoner tutulumun klinik öngörüsünde ekzokrin veya sistemik semptom yükünden ziyade histopatolojik ve demografik parametrelerin belirleyici olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda, pSS’ye eşlik eden İAH bulunan ve bulunmayan olgular arasında ANA, RF, anti-Ro52, anti-Ro/SSA ve anti-La/SSB pozitiflikleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın literatürde heterojen sonuçlar bildirmektedir. Bazı kohortlarda ANA, anti-SSA (Ro60) ve anti-SSB (La) pozitifliği akciğer tutulumuyla birlikte görülmüş olsa da [20, 23, 28], çok değişkenli analizlerde bu antikörlerin bağımsız belirleyici gücü çoğunlukla gösterilememiştir. Derleme ve kılavuz düzeyindeki yayınlar da [98, 106, 150] bu belirteçlerin İAH öngörüsünde tutarlı bir bağımsız etkiye sahip olmadığını bildirmektedir. Bu bulgular, pulmoner tutulumun serolojik aktivite yoğunluğundan bağımsız seyredebildiğini ve pSS-İAH ilişkisinin yalnızca humoral otoantikör yanıtı üzerinden açıklanamayacağını düşündürmektedir.

Anti-Ro52 antikörüne ilişkin veriler de benzer biçimde tutarsızdır. Bazı çalışmalarda özellikle fibrotik paternlerle zayıf korelasyon gösterdiği bildirilmiş [13, 107]. Ancak Anti-Ro52’nin pSS’de tek başına özgün bir belirteç olmadığı; miyozit/antisentetaz spektrumu dahil çeşitli bağ dokusu hastalıklarında da görüldüğü ve bu nedenle “overlap” fenotiplerle daha yakın ilişkili olabileceği çok sayıda derleme ve kılavuzda vurgulanmıştır [100, 103, 106]. Bizim serimizde de anti-Ro52 pozitifliği ile İAH arasında anlamlı fark saptanmamıştır; bu sonuç pSS-İAH fenotipinin anti-Ro52-pozitif overlap olgulardan serolojik olarak ayrıştığını desteklemektedir.

SLE’ye özgü otoantikörlerin (anti-dsDNA, anti-Sm vb.) negatifliği, serimizin pSS kohortu olarak homojenliğini güçlendirmekte; gözlenen ilişkilerin sekonder bağ dokusu etkilerinden bağımsız biçimde değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır.

Ek olarak, PMScl pozitifliği küçük bir alt grupta ($\approx 3\%$) saptanmıştır. pSS-İAH hastaları içinde PMScl pozitif olgular nadir olmakla birlikte; bu hastalarda klinik olarak skleroderma sınıflama kriterlerinin genellikle karşılanmadığı, buna karşın pSS fenotipinin korunduğu bildirilmiştir [16]. PMScl antikorlarının özellikle UIP-benzeri paternlerle ve yavaş progresyon gösteren fibrotik süreçlerle ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda belirtilmiştir [16, 21, 100]. PM-Scl pozitifliği, pSS’de nadir görülen küçük bir alt grubu temsil etmekte olup; anti-sentromer antikor ve anti-Scl-70 negatifliğiyle birlikte değerlendirildiğinde, bu bulgu olası SSc-overlap olasılığından çok pSS’nin fibrotik varyantını desteklemektedir [16, 100]. Bununla birlikte örneklem küçüklüğü nedeniyle bu bulgunun genellenebilirliği sınırlıdır.

Sonuç olarak, elde edilen veriler pSS-İAH fenotipinin humoral aktiviteden ziyade epitel-immün mikrosirkülasyon temelli bir süreç olduğunu desteklemektedir. Bu nedenle serolojik göstergeler, pSS-İAH öngörüsünde doğrudan belirleyici değil, fenotipik varyasyonun tamamlayıcı bileşenleri olarak ele alınmalıdır.

Çalışmamızda, İAH bulunan ve bulunmayan pSS olguları arasında ESH düzeylerinde anlamlı fark saptanmamış, CRP düzeyleri ise tek değişkenli analizlerde anlamlı görünmekle birlikte çok değişkenli modellerde anlamlılığını yitirmiştir. Bu bulgu, pSS’ye eşlik eden pulmoner tutulumun klasik sistemik inflamatuvar aktivite göstergeleriyle doğrudan paralellik göstermediğini ortaya koymaktadır. Literatürde pSS-İAH olgularında akut faz yanıtının değişkenliği sıkça vurgulanmıştır. Bazı kohortlarda ESH ve CRP düzeylerinin İAH varlığıyla birlikte yüksek seyrettiği bildirilmiş olmakla birlikte, bu parametrelerin çoğunlukla yaş, sistemik hastalık aktivitesi ve sekonder enfeksiyon gibi eşlik eden faktörlerle ilişkili olduğu; doğrudan pulmoner tutulum yükünü yansıtmadığı belirtilmiştir [20, 23, 28]. Örneğin Wang ve ark. [20] çalışmasında, ESH düzeyinin İAH grubunda yüksek olmasına karşın, çok değişkenli analizlerde bu farkın anlamlılığını kaybettiği gösterilmiştir. Benzer biçimde, Zhang ve ark. [23] ile Gao ve ark. [28] tarafından bildirilen Çin kohortlarında CRP artışı, nonspesifik sistemik inflamatuvar aktivite ile açıklanmış; akciğer paternine özgül bir biyobelirteç davranışı saptanmamıştır.

Bizim serimizdeki CRP ve ESH’nin anlamlı farklılık göstermemesi, pSS’ye eşlik eden pulmoner inflamasyonun sistemik dolaşıma sınırlı olarak yansıdığını ve patofizyolojik sürecin daha çok lokal epitelyal immün aktivasyon ile sitokin aracılı fibrotik yeniden yapılanma üzerine kurulu olduğunu düşündürmektedir. Bu durum epitel-dominant immün yanıtın baskın olduğu kronik inflamatuvar mikroçevreyle açıklanmaktadır. Çeşitli derlemeler de CRP ve ESH’nin

pSS'ye özgül organ tutulumu riskini öngörmeye zayıf biyobelirteçler olduğunu; bunun yerine tip I interferon aracılı sitokin aktivitesi ve lokal epitelyal immün mekanizmaların daha belirleyici rol oynadığını vurgulamıştır [55–58, 98, 150].

Sonuç olarak, elde ettiğimiz veriler pSS'ye eşlik eden pulmoner inflamasyonun sistemik akut faz yanıtından büyük ölçüde bağımsız seyrettiğini ve CRP ile ESH düzeylerinin bu hastalarda sınırlı prediktif değere sahip olduğunu göstermektedir.

Kohortumuzda sigara öyküsü, İAH varlığıyla anlamlı bir ilişki göstermemiştir. Literatürde pSS-İAH ilişkisinde sigaranın rolü tutarsızdır: bazı çalışmalarda akciğer tutulumuyla ilişkisiz veya hatta koruyucu yönde bulunmuş, bazı çalışmalarda ise fibrotik paternlerle zayıf düzeyde ilişkili olduğu bildirilmiştir. Örneğin Yazısız ve ark. ile Lin ve ark. sigara öyküsünün İAH gelişimiyle anlamlı bir ilişki göstermediğini belirtmiştir [12, 17]. Buna karşın, Wang ve ark. geniş ölçekli retrospektif analizlerinde sigara öyküsünün İAH riskini artırdığını bildirmiştir [20]. Flament ve ark. ise sigara ile hava yolu hastalıkları arasında kısmi bir ilişki olduğunu, ancak bu ilişkinin interstisyel paternler açısından tutarlı olmadığını vurgulamıştır [16]. Bizim serimizdeki negatif bulgu, pSS-İAH patogeneğinde epitel-dominant immün mekanizmaların baskın rol oynaması ve sigara gibi çevresel tetikleyicilerin etkisinin ikincil düzeyde kalmasıyla açıklanabilir. Ayrıca, çalışmamızın retrospektif tasarımı ve sigara maruziyetinin (paket-yıl) ayrıntılı biçimde değerlendirilememesi, istatistiksel düzeyde ilişkinin gösterilememesine katkı sağlamış olabilir. Bu sonuçlar, pSS'ye eşlik eden pulmoner tutulumun temel olarak immunoinflamatuar süreçler üzerinden geliştiğini [57, 58, 98] ve klasik çevresel faktörlerden büyük ölçüde bağımsız seyredebileceğini desteklemektedir.

Çalışmamızda, İAH bulunan hastalarda DLCO değerleri anlamlı biçimde daha düşük seyretmiştir. Bu bulgu, YÇBT ile saptanan interstisyel değişikliklerin gaz değişim kapasitesi üzerinde klinik olarak belirgin bir etkisi bulunduğunu desteklemektedir. DLCO, pSS-İAH için duyarlı ancak özgül olmayan bir parametre olup azalmanın parankimal fibrozis, alveolo-kapiller membran disfonksiyonu ve mikrovasküler inflamasyon gibi çoklu patofizyolojik süreçlerden etkilendiği bildirilmektedir [98, 151]. Güncel literatürde DLCO düşüklüğü, pSS'de erken evrede ortaya çıkabilen ve prognostik öneme sahip bir fizyolojik değişiklik olarak tanımlanmaktadır [98, 151, 156]. Meta-analitik sentezlerde DLCO düşüklüğü İAH varlığının bağımsız bir öngörücüsü olarak rapor edilmiştir [14, 15]. Lin ve ark. tarafından bildirilen kohortta FVC ve FEV₁ değerleri İAH bulunan olgularda anlamlı biçimde düşük saptanmışken [17], bizim serimizde bu parametreler istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Bu

farklılığın, örneklem büyüklüğü, patern dağılımı ve ölçüm zamanlamasındaki heterojenlikten kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Sonuç olarak, DLCO'daki düşüklük pSS-İAH'de erken fizyolojik etkilenimi yansıtmakta ve prognozun izlenmesinde duyarlı bir belirteç olarak önemini korumaktadır. Güncel kılavuzlar, yüksek riskli pSS başlangıçta SFT (özellikle DLCO) ve/veya YÇBT kombinasyonunun kullanılmasını ve izlemde DLCO değişiminin yakından değerlendirilmesini önermektedir [37, 106, 132, 151].

Çalışmamızda sistemik tedavi paternleri incelendiğinde, kortikosteroid ve klasik immünsüpresif ajanların (azatiyoprin, mikofenolat mofetil, siklofosfamid) kullanımının İAH bulunan olgularda anlamlı biçimde daha yüksek olduğu görülmüştür. Ayrıca, B-hücre hedefli biyolojik ajan rituksimabın da İAH grubunda daha sık kullanıldığı saptanmıştır. Bu örüntü, pulmoner tutulum varlığında daha agresif immünmodülasyon gereksinimiyle uyumlu olup klinik pratikte hastalık yükü artışıyla paralel seyretmektedir. Buna karşılık hidroksiklorokin kullanım oranı İAH olmayan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Bu fark, hidroksiklorokinin genellikle hafif, glandüler-dominant fenotiplerde tercih edilmesi ve ekstraglandüler tutulum gelişen olgularda tedavi protokollerinin daha yoğun immünsüpresif ajanlara kayması ile açıklanabilir.

Kohortumuzda mortalite oranı, İAH bulunan hastalarda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Bu fark, pSS'ye eşlik eden İAH'nin uzun dönem prognozu olumsuz etkilediğini göstermekte ve önceki büyük ölçekli çalışmalarla uyumludur. Kim ve ark., Kore ulusal kohortunda pSS hastalarında tüm nedenlere bağlı mortalitenin arttığını ve pulmoner hastalıkların önde gelen ölüm nedenleri arasında yer aldığını bildirmiştir [11]. Nannini ve ark. [27], pSS'ye bağlı İAH varlığının sağkalımı bağımsız olarak kötüleştirdiğini göstermiş; Brito-Zerón ve ark. [112] ise yüksek sistemik hastalık aktivitesinin, özellikle pulmoner alan tutulumu eşliğinde, mortalite riskini anlamlı biçimde artırdığını belirtmiştir. Bu veriler, pulmoner tutulumun pSS'de yalnızca ekstraglandüler bir bulgu değil, aynı zamanda uzun dönem sağkalımın temel belirleyicilerinden biri olduğunu ortaya koymaktadır.

Çalışmanın Güçlü Yönleri

Bu çalışma, pSS’de tükürük bezi histopatolojik aktivitesini gösteren hem fokus skoru ve hem Chisholm–Mason dereceleri ile interstisyel akciğer tutulumu arasındaki ilişkiyi eş zamanlı olarak inceleyen öncü ulusal çalışma niteliğindedir. Tanısı doğrulanmış pSS olgularında her iki histopatolojik sistemin birlikte değerlendirilmesi, glandüler inflamasyonun sistemik yansımalarını göstermede önemli bir metodolojik üstünlük sağlamıştır. Ayrıca YÇBT temelli patern analizi ve çok değişkenli lojistik modelleme kullanımı, sonuçların objektif, klinik olarak anlamlı ve istatistiksel olarak güçlü olmasını desteklemektedir.

Sınırlılıklar

Çalışmanın retrospektif tasarımı, histopatolojik ve pulmoner verilerin değerlendirilmesinde zaman uyumsuzluğu ve veri heterojenliği gibi sınırlılıklara yol açmıştır. Tükürük bezi biyopsilerinin örnekleme standardındaki farklılıklar, özellikle yetersiz sayıda glandüler lobül (en az 3–5 bez) veya $<4 \text{ mm}^2$ toplam doku alanı bulunan örneklerde lenfositik infiltrasyonun yanlış temsil edilmesi riskini doğurmakta; bu durum fokus skorunun olduğundan düşük veya yüksek hesaplanmasına neden olabilmektedir. Ayrıca patologlar arası yorum farklılıkları, histopatolojik değerlendirmede ek bir yanlılık potansiyeli taşımaktadır. İAH tanısı çoğunlukla YÇBT bulgularına dayanmakta olup, histopatolojik doğrulama eksikliği yanlış sınıflandırma olasılığını artırmaktadır. Alt tip analizleri (NSİP, UIP, LİP, OP) radyolojik olarak yapılmış olsa da histolojik doğrulama eksikliği bu sınıflamaların kesinliğini sınırlamıştır. Örneklem büyüklüğü genel analizler için yeterli olmakla birlikte, bazı alt gruplarda hasta sayısının azlığı istatistiksel gücü kısıtlamıştır. Ayrıca, bazı hastalarda kullanılan immünsüpresif tedaviler, glandüler ve pulmoner inflamasyon arasındaki doğrudan ilişkiyi maskeleyebilecek karıştırıcı bir değişken oluşturmuştur. Son olarak, tek merkezli tasarım, sonuçların farklı coğrafi ve genetik popülasyonlara genellenebilirliğini sınırlandırmaktadır.

Bu sınırlılıklar göz önünde bulundurulduğunda, tükürük bezi histopatolojik tutulumu ile İAH arasındaki ilişkinin daha net ortaya konabilmesi için, prospektif, çok merkezli ve geniş hasta popülasyonlarını içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Standardize edilmiş biyopsi protokollerinin, homojen radyolojik değerlendirme yöntemlerinin ve mümkün olduğunda histopatolojik doğrulamanın kullanılması, elde edilen sonuçların genellenebilirliğini ve güvenilirliğini artıracaktır.

Gelecek Araştırma Alanları

İleriye dönük prospektif çalışmalar, fokus skoru eşiği ile pulmoner progresyon arasındaki zaman ilişkisini ve bu ilişkinin erken tanı-tedavi penceresi üzerindeki etkisini aydınlatmalıdır. Erken dönemde yapılan pulmoner taramanın (YÇBT ve DLCO temelli) progresyon hızını yavaşlatıp yavaşlatmadığını ortaya koymak, klinik izlem stratejileri açısından kritik öneme sahiptir. Multisentrik, biyobelirteç-temelli ve uzunlamasına tasarımlar, glandüler inflamasyon ile epitel-immün eksen arasındaki etkileşimi daha bütüncül biçimde değerlendirebilir. Ayrıca, FS-temelli risk gruplarında tedavi yanıtı ve sağkalım verilerinin izlenmesi, kişiselleştirilmiş tedavi stratejilerinin geliştirilmesine ve pulmoner komplikasyonların önlenmesine katkı sağlayacaktır.



8. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, pSS’de tükürük bezi histopatolojik aktivitesi ile interstisyel akciğer tutulumu arasındaki ilişkiyi hem fokus skoru hem de Chisholm–Mason sınıflaması temelinde eşzamanlı olarak değerlendiren öncü ulusal analiz niteliğindedir. Bulgular, $FS \geq 2$ düzeyinde belirgin glandüler inflamasyonun, İAH varlığı için bağımsız ve güçlü bir öngörücü olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, epitel-dominant otoimmün aktivitenin sistemik yansımaları arasında akciğer tutulumunun özgün bir fenotip oluşturabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, ileri yaş ve erkek cinsiyetin bağımsız risk belirleyicileri olarak saptanması, pSS’nin klinik alt fenotiplerinin biyolojik temelde farklılaştığını düşündürmektedir. Çalışmamızda, göz kuruluğu bulunmayan hastalarda İAH sıklığının anlamlı biçimde daha yüksek olması, pSS’de ekzokrin belirti yükü düşük, pulmoner tutulumun baskın olduğu özgün bir ‘pulmoner-dominant’ alt fenotipin varlığını desteklemektedir. Sonuç olarak, $FS \geq 2$ veya Chisholm–Mason Grade 4 düzeyinde histopatolojik aktivite saptanan olgularda, erken dönemde YÇBT ve DLCO temelli pulmoner tarama yapılması, pSS’ye eşlik eden pulmoner komplikasyonların erken tanınması ve yönetiminde klinik olarak değerli bir strateji olarak öne çıkmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Fox RI. Sjögren's syndrome. *The Lancet*. 2005;366(9482):321–331. 10.1016/S0140-6736(05)66990-5
2. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, ve ark. Sjögren syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2:16047. 10.1038/nrdp.2016.47
3. Patel R, Shahane A. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clinical Epidemiology*. 2014;6:247–255. 10.2147/CLEP.S47399
4. García-Carrasco M, Ramos-Casals M, Rosas J, Pallarés L, Calvo-Alen J, Cervera R, ve ark. Primary Sjögren syndrome: clinical and immunologic disease patterns in a cohort of 400 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(4):270–280. 10.1097/00005792-200207000-00004
5. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome in north-west Greece, 1982–2003. *Rheumatology (Oxford)*. 2006;45(2):187–191. 10.1093/rheumatology/kei137
6. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, ve ark. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(11):1983–1989. 10.1136/annrheumdis-2014-205375
7. Beydon M, McCoy S, Nguyen Y, Sumida T, Mariette X, Seror R. Epidemiology of Sjögren syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2024;20(3):158–169. 10.1038/s41584-023-01055-3
8. Sandhya P, Kurien BT, Danda D, Scofield RH. Update on pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Current Rheumatology Reviews*. 2017;13(1):5–22. 10.2174/1573397112666161230142547
9. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*. 2014;9:273–285. 10.1146/annurev-pathol-012513-104728
10. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, del Pino-Montes J, ve ark. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008;87(4):210–219. 10.1097/MD.0b013e318181e6af
11. Kim HJ, Kim KH, Hann HJ, Han S, Kim Y, Lee SH, ve ark. Incidence, mortality, and causes of death in physician-diagnosed primary Sjögren's syndrome in Korea: a nationwide, population-based study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2017;47(2):222–227. 10.1016/j.semarthrit.2017.03.010
12. Yazisiz V, Arslan G, Ozbudak IH, Turker S, Erbasan F, Avci AB, ve ark. Lung involvement in patients with primary Sjögren's syndrome: what are the predictors? *Rheumatology International*. 2010;30(10):1317–1324. 10.1007/s00296-009-1135-9

13. Davidson BK, Kelly CA, Griffiths ID. Ten year follow up of pulmonary function in patients with primary Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2000;59(9):709–712. 10.1136/ard.59.9.709
14. He C, Chen Z, Liu S, Chen H, Zhang F. Prevalence and risk factors of interstitial lung disease in patients with primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2020;23(8):1009–1018. 10.1111/1756-185X.13864
15. Berardicurti O, Marino A, Genovali I, Navarini L, D'Andrea S, Currado D, ve ark. Interstitial lung disease and pulmonary damage in primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2023;12(7):2586. 10.3390/jcm12072586
16. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *European Respiratory Review*. 2016;25(140):110–123. 10.1183/16000617.0044-2015
17. Lin W, Xin Z, Zhang J, Liu N, Ren X, Liu M, ve ark. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *BMC Pulmonary Medicine*. 2022;22(1):73. 10.1186/s12890-022-01855-1
18. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, ve ark. Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;171(6):632–638. 10.1164/rccm.200407-917OC
19. Parisi D, Chivasso C, Perret J, Soyfoo MS, Delporte C. Current state of knowledge on primary Sjögren's syndrome, an autoimmune exocrinopathy. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(7):2299. 10.3390/jcm9072299
20. Wang Y, Hou Z, Qiu M, Ye Q. Risk factors for primary Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(4):2108–2117. 10.21037/jtd.2018.03.81
21. La Rocca G, Ferro F, Sambataro G, Elefante E, Fulvio G, Navarro IC, ve ark. Interstitial lung disease phenotypes and predictive risk factors in primary Sjögren's syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(16):4783. 10.3390/jcm13164783
22. Kakugawa T, Sakamoto N, Ishimoto H, Shimizu T, Nakamura H, Nawata A, ve ark. Risk factors for lung involvements in patients with Sjögren's syndrome. *European Respiratory Journal*. 2017;50(suppl 61):PA892. 10.1183/13930003.congress-2017.PA892
23. Zhang T, Yuan F, Xu L, Sun W, Liu L, Xue J. Characteristics of patients with primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung disease and relevant features of disease progression. *Clinical Rheumatology*. 2020;39(5):1561–1568. 10.1007/s10067-019-04826-7
24. Yang Z, Zhao H, Shan L, Wang D. Clinical features and risk factors for primary Sjögren's syndrome combined with interstitial lung disease: a retrospective study. *Acta Biochimica Polonica*. 2024;71(2):461–468. 10.18388/abp.2020_6706
25. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Eriksson P, Mandl T, Norheim KB, Johnsen SJ, ve ark. Long-term follow-up in primary Sjögren's syndrome reveals differences in

clinical presentation between female and male patients. *Biology of Sex Differences*. 2017;8(1):25. 10.1186/s13293-017-0149-9

26. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Brauner S, Baldini C, Wahren-Herlenius M. Difference in clinical presentation between women and men in incident primary Sjögren's syndrome. *Biology of Sex Differences*. 2017;8(1):16. 10.1186/s13293-017-0144-1
27. Nannini C, Jebakumar AJ, Crowson CS, Ryu JH, Matteson EL. Primary Sjögren's syndrome 1976–2005 and associated interstitial lung disease: a population-based study of incidence and mortality. *BMJ Open*. 2013;3(11):e003569. 10.1136/bmjopen-2013-003569
28. Gao H, Zhang XW, He J, Zhang J, An Y, Sun Y, ve ark. Prevalence, risk factors, and prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren syndrome patients: a case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(24):e11003. 10.1097/MD.00000000000011003
29. Konak HE, Atalar E, Hezer H, Koçak Ulucaköy R, Kayacan Erdoğan E, Babaoğlu H, ve ark. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome: risk factors for occurrence and radiographic progression. *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2024;41(3):e2024035. 10.36141/svdld.v41i3.15470
30. Kakugawa T, Sakamoto N, Ishimoto H, Shimizu T, Nakamura H, Nawata A, ve ark. Lymphocytic focus score is positively related to airway and interstitial lung diseases in primary Sjögren's syndrome. *Respiratory Medicine*. 2018;137:95–102. 10.1016/j.rmed.2018.02.014
31. Liao R, Yang HT, Li H, Liu LX, Li K, Li JJ, ve ark. Recent advances of salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:792593. 10.3389/fmed.2021.792593
32. Ergün M, Yılmaz O, Bilgen H, Oltulu P, Kılınç F, Tunç R. Association of focus score and extraglandular involvement in Sjögren's syndrome: a study on antinuclear antibodies and minor salivary gland pathology. *Archives of Rheumatology*. 2024;39(3):404–410. 10.46497/ArchRheumatol.2024.10685
33. Nocturne G, Mariette X. Advances in understanding the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2013;9(9):544–556. 10.1038/nrrheum.2013.110
34. Stefanski AL, Tomiak C, Pleyer U, Dietrich T, Burmester GR, Dörner T. The diagnosis and treatment of Sjögren's syndrome. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2017;114(20):354–361. 10.3238/arztebl.2017.0354
35. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, ve ark. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Arthritis & Rheumatology*. 2017;69(1):35–45. 10.1002/art.39859
36. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome: assessment as a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis & Rheumatism*. 1984;27(2):147–156. 10.1002/art.1780270202

37. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, ve ark. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *Annals of the Rheumatic Diseases*.2020;79(1):3–18. 10.1136/annrheumdis-2019-216114
38. Baldini C, Fulvio G, La Rocca G, Ferro F. Update on the pathophysiology and treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2024;20(8):473–491. 10.1038/s41584-024-01097-5
39. Mariette X, Criswell LA. Primary Sjögren's syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(10):931–939. 10.1056/NEJMra1704656
40. Morgan WS, Castleman B. A clinicopathologic study of Mikulicz's disease. *American Journal of Pathology*.1953;29(3):471–503. PMID:13062078
41. Kabasakal Y, Kitapcioğlu G, Türk T, Oder G, Durusoy R, Mete N, ve ark. The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2006;35(5):379–383. 10.1080/03009740600707230
42. Birlik M, Akar S, Gürler O, Sarı I, Birlik B, Sarıoğlu S, ve ark. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *International Journal of Clinical Practice*. 2009;63(6):954–961. 10.1111/j.1742-1241.2009.02039.x
43. Imgenberg-Kreuz J, Rasmussen A, Sivils K, Nordmark G. Genetics and epigenetics in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(5):2085–2098. 10.1093/rheumatology/keaa818
44. Maslinska M, Kostyra-Grabczak K. The role of virus infections in Sjögren's syndrome. *Frontiers in Immunology*.2022;13:861554. 10.3389/fimmu.2022.861554
45. Nakamura H, Shimizu T, Kawakami A. Role of viral infections in the pathogenesis of Sjögren's syndrome: different characteristics of Epstein–Barr virus and HTLV-1. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(5):1459. 10.3390/jcm9051459
46. Björk A, Mofors J, Wahren-Herlenius M. Environmental factors in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Journal of Internal Medicine*. 2020;287(5):475–492. 10.1111/joim.13015
47. Olsson P, Turesson C, Mandl T, Jacobsson L, Theander E. Cigarette smoking and the risk of primary Sjögren's syndrome: a nested case-control study. *Arthritis Research & Therapy*. 2017;19(1):50. 10.1186/s13075-017-1257-8
48. Xuan Y, Zhang X, Wu H. Impact of sex differences on the clinical presentation, pathogenesis, treatment and prognosis of Sjögren's syndrome. *Immunology*. 2024;171(4):513–524. 10.1111/imm.13733
49. Porola P, Laine M, Virkki L, Poduval P, Kontinen YT. The influence of sex steroids on Sjögren's syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007;1108:426–432. 10.1196/annals.1422.044
50. Porola P, Laine M, Virtanen I, Pöllänen R, Przybyla BD, Kontinen YT. Androgens and integrins in salivary glands in Sjögren's syndrome. *The Journal of Rheumatology*. 2010;37(6):1181–1187. 10.3899/jrheum.090719

51. Ishimaru N, Arakaki R, Kobayashi M, Yamada A, Azuma M. Hormonal modulation of salivary gland autoimmunity: insights into Sjögren's syndrome pathogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:861239. 10.3389/fimmu.2022.861239
52. Tanaka J, Sato Y, Hagiwara S, Suzuki K, Nakamura H, Iwamoto T, ve ark. Sex hormones and autoimmunity: lessons from Sjögren's syndrome. *Rheumatology International*. 2022;42(8):1411–1421. 10.1007/s00296-021-05093-4
53. Carrillo-Ballesteros FJ, Palafox-Sánchez CA, Franco-Topete RA, Muñoz-Valle JF, Orozco-Barocio G, Martínez-Bonilla GE, ve ark. Expression of BAFF and BAFF receptors in primary Sjögren's syndrome patients with ectopic germinal center-like structures. *Clinical and Experimental Medicine*. 2020;20(4):615–626. 10.1007/s10238-020-00657-3
54. Stergiou IE, Poulaki A, Voulgarelis M. Pathogenetic mechanisms implicated in Sjögren's syndrome lymphomagenesis: a review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(12):3928. 10.3390/jcm9123928
55. Rönnblom L, Leonard D. The interferon pathway in Sjögren's syndrome. *Arthritis Research & Therapy*. 2019;21(1):289. 10.1186/s13075-019-2088-z
56. Mavragani CP. Epithelial cell injury and autoimmunity in Sjögren's syndrome. *Journal of Autoimmunity*. 2021;121:102648. 10.1016/j.jaut.2021.102648
57. Verstappen GM, Kroese FGM. Epithelial-immune cell interactions in Sjögren's syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:701581. 10.3389/fimmu.2021.701581
58. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, ve ark. Pathogenesis of Sjögren's syndrome: when autoimmunity meets epithelitis. *Journal of Autoimmunity*. 2020;111:102460. 10.1016/j.jaut.2020.102460
59. Ciccia F, Rizzo A, Guggino G. BAFF and APRIL in the pathogenesis of primary Sjögren's syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:870431. 10.3389/fimmu.2022.870431
60. Verstappen GM, Kroese FGM. Germinal center-like structures in Sjögren's syndrome. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:946993. 10.3389/fimmu.2022.946993
61. Popov Y, Salomon-Escoto K. Gastrointestinal and hepatic disease in Sjögren syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 2018;44(1):143–151. 10.1016/j.rdc.2017.09.013
62. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(12):1275–1284. 10.1001/archinte.164.12.1275
63. Kamiński B. Laryngological manifestations of Sjögren's syndrome. *Reumatologia*. 2019;57(1):37–44. 10.5114/reum.2019.83240
64. Pflugfelder SC. Tear dysfunction and the cornea: LXVIII Edward Jackson Memorial Lecture. *American Journal of Ophthalmology*. 2011;152(6):900–909.e1. 10.1016/j.ajo.2011.06.024

65. Bron AJ, Evans VE, Smith JA. Grading of corneal and conjunctival staining in the context of other dry eye tests. *Cornea*. 2003;22(7):640–650. 10.1097/00003226-200310000-00008
66. Freeman SR, Sheehan PZ, Thorpe MA, Rutka JA. Ear, nose, and throat manifestations of Sjögren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. *Journal of Otolaryngology*. 2005;34(1):20–24. PMID:15738661
67. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1992;18(3):571–589. PMID:1513577
68. Coll J, Navarro S, Tomas R, Elena M, Martinez E. Exocrine pancreatic function in Sjögren's syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 1989;149(4):848–852. 10.1001/archinte.1989.00390040102016
69. Sheikh SH, Shaw-Stiffel TA. The gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *American Journal of Gastroenterology*. 1995;90(1):9–14. PMID:7801960
70. Mihai A, Caruntu C, Jurcut C, Blajut FC, Casian M, Opris-Belinski D, ve ark. The spectrum of extraglandular manifestations in primary Sjögren's syndrome. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(6):893. 10.3390/jpm13060893
71. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Sjögren syndrome. *Canadian Medical Association Journal (CMAJ)*. 2014;186(15):E579–E586. 10.1503/cmaj.122037
72. Tcholakov B, Qasim H. The relationship between Sjögren's syndrome and sleep disturbance: a case report. *Cureus*. 2022;14(10):e30321. 10.7759/cureus.30321
73. Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, Le Masson G, Pennec YL, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary Sjögren's syndrome are underestimated. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2004;22(5):632–636. PMID:15552508
74. Pugliesi A, Egypto DCS, Duffles G, Cantali DU, Pasoto SG, Oliveira FR, ve ark. Recommendations on cutaneous and hematological manifestations of Sjögren's disease by the Brazilian Society of Rheumatology. *Advances in Rheumatology*. 2024;64(1):51. 10.1186/s42358-024-00392-0
75. Bernacchi E, Amato L, Parodi A, Cottoni F, Rubegni P, De Pità O, ve ark. Sjögren's syndrome: a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2004;22(1):55–62. PMID:15083875
76. García-Carrasco M, Sisó A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, ve ark. Raynaud's phenomenon in primary Sjögren's syndrome: prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *Journal of Rheumatology*. 2002;29(4):726–730. PMID:11950004
77. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, ve ark. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2230–2238. 10.1093/rheumatology/kev200
78. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A, ve ark. Primary Sjögren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the

clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(5):839–844. 10.1093/rheumatology/ket427

79. Amezcua-Guerra LM, Hofmann F, Vargas A, Rodríguez-Henríquez P, Solano C, Hernández-Díaz C, ve ark. Joint involvement in primary Sjögren's syndrome: an ultrasound “target area” approach to arthritis. *BioMed Research International*. 2013;2013:640265. 10.1155/2013/640265
80. Felten R, Giannini M, Nespola B, Lannes B, Levy D, Seror R, ve ark. Refining myositis associated with primary Sjögren's syndrome: data from the prospective cohort ASSESS. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(2):675–681. 10.1093/rheumatology/keaa367
81. Tsianos EB, Chiras CD, Drosos AA, Moutsopoulos HM. Oesophageal dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1985;44(9):610–613. 10.1136/ard.44.9.610
82. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjögren syndrome. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2012;46(1):25–30. 10.1097/MCG.0b013e31822d7a0f
83. Jasiek M, Karras A, Le Guern V, Krastinova E, Mesbah R, Faguer S, ve ark. A multicentre study of 95 biopsy-proven cases of renal disease in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(3):362–370. 10.1093/rheumatology/kew409
84. Darrieutort-Laffite C, André V, Hayem G, Saraux A, Le Guern V, Le Jeunne C, ve ark. Sjögren's syndrome complicated by interstitial cystitis: a case series and literature review. *Joint Bone Spine*. 2015;82(4):245–250. 10.1016/j.jbspin.2015.02.012
85. Brito-Zerón P, Akasbi M, Bosch X, Bové A, Pérez-De-Lis M, Diaz-Lagares C, ve ark. Classification and characterisation of peripheral neuropathies in 102 patients with primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2013;31(1):103–110. PMID:23323700
86. Harboe E, Tjensvoll AB, Maroni S, Gøransson LG, Greve OJ, Beyer MK, ve ark. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and primary Sjögren syndrome: a comparative population-based study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009;68(10):1541–1546. 10.1136/ard.2008.095489
87. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. *BMJ*. 2012;344:e3821. 10.1136/bmj.e3821
88. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, ve ark. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clinical and Experimental Medicine*. 2022;22(1):9–25. 10.1007/s10238-021-00759-3
89. Manganelli P, Fietta P, Quaini F. Hematologic manifestations of primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2006;24(4):438–446. PMID:17181921
90. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Brito M-P, Rosas J, Calvo-Alen J, ve ark. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)*. 2002;81(4):281–292. 10.1097/00005792-200207000-00005
91. Stergiou IE, Kapsogeorgou EE, Tzioufas AG, Voulgarelis M, Goules AV. Clinical phenotype and mechanisms of leukopenia/neutropenia in patients with primary Sjögren's

- syndrome. *Mediterranean Journal of Rheumatology*.2022;33(1):99–101. 10.31138/mjr.33.1.99
92. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, Fraile G, Maure B, Feijoo-Massó C, ve ark. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: clinical characterisation and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018;36(Suppl 112):121–129. PMID:30015585
 93. Tapinos NI, Polihronis M, Moutsopoulos HM. Lymphoma development in Sjögren's syndrome: novel p53 mutations. *Arthritis & Rheumatism*. 1999;42(7):1466–1472. 10.1002/1529-0131(199907)42:7<1466::AID-ANR19>3.0.CO;2-A
 94. Ansari N, Salesi M. The association between primary Sjögren's syndrome and non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Clinical Rheumatology*. 2024;43(7):2177–2186. 10.1007/s10067-024-06826-y
 95. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, Baimpa E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2012;91(1):1–9. 10.1097/MD.0b013e3182415a3e
 96. Nocturne G, Pontarini E, Bombardieri M, Mariette X. Lymphomas complicating primary Sjögren's syndrome: from autoimmunity to lymphoma. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(8):3513–3521. 10.1093/rheumatology/keaa793
 97. Fauchais AL, Martel C, Gondran G, Lambert M, Launay D, Jauberteau MO, ve ark. Immunological profile in primary Sjögren syndrome: clinical significance, prognosis and long-term evolution to other autoimmune diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9(9):595–599. 10.1016/j.autrev.2010.05.013
 98. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;35(2):255–264. 10.1055/s-0034-1371526
 99. Kelly C, Gardiner P, Pal B, Griffiths I. Lung function in primary Sjögren's syndrome: a cross-sectional and longitudinal study. *Thorax*. 1991;46(3):180–183. 10.1136/thx.46.3.180
 100. Antin-Ozerkis D, Hinchcliff M. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: evaluation and management. *Clinics in Chest Medicine*. 2019;40(3):617–636. 10.1016/j.ccm.2019.05.007
 101. Tan EM. Antinuclear antibodies: diagnostic markers for autoimmune diseases and probes for cell biology. *Advances in Immunology*. 1989;44:93–151. 10.1016/S0065-2776(08)60641-0
 102. Bournia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *Journal of Autoimmunity*. 2012;39(1–2):15–26. 10.1016/j.jaut.2012.01.004
 103. Veenbergen S, Kozmar A, van Daele PLA, Schreurs MWJ. Autoantibodies in Sjögren's syndrome and its classification criteria. *Journal of Translational Autoimmunity*. 2022;5:100138. 10.1016/j.jtauto.2022.100138

104. Maślińska M, Mańczak M, Kwiatkowska B. Usefulness of rheumatoid factor as an immunological and prognostic marker in PSS patients. *Clinical Rheumatology*. 2019;38(5):1301–1307. 10.1007/s10067-018-4358-2
105. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome—classification criteria and biomarkers. *European Journal of Oral Sciences*. 2018;126(Suppl 1):37–48. 10.1111/eos.12528
106. Lee AS, Scofield RH, Hammitt KM, Gupta N, Thomas DE, Moua T, ve ark. Consensus guidelines for evaluation and management of pulmonary disease in Sjögren's. *Chest*. 2021;159(2):683–698. 10.1016/j.chest.2020.08.207
107. Buvry C, Cassagnes L, Tekath M, Artigues M, Pereira B, Rieu V, ve ark. Anti-Ro52 antibodies are a risk factor for interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Respiratory Medicine*. 2020;163:105895. 10.1016/j.rmed.2020.105895
108. Tu HY, Yue SL, Mou LJ. Anti-SSA/SSB-negative primary Sjögren's syndrome presenting with hypokalemia: a case report. *World Journal of Emergency Medicine*. 2022;13(2):149–151. 10.5847/wjem.j.1920-8642.2022.021
109. Rodríguez-Cuartero A, Pérez-Blanco FJ, Urbano-Jiménez F. Sjögren's syndrome and pernicious anaemia. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 1998;27(1):83–85. 10.1080/030097498440907
110. Rehman HU. Sjögren's syndrome. *Yonsei Medical Journal*. 2003;44(6):947–954. 10.3349/ymj.2003.44.6.947
111. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, Bosch X. The cryoglobulinaemias. *The Lancet*. 2012;379(9813):348–360. 10.1016/S0140-6736(11)60242-0
112. Brito-Zerón P, Kostov B, Solans R, Fraile G, Suárez-Cuervo C, Casanovas A, ve ark. Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75(2):348–355. 10.1136/annrheumdis-2014-206418
113. Kohler PF, Winter ME. A quantitative test for xerostomia. The Saxon test, an oral equivalent of the Schirmer test. *Arthritis & Rheumatism*. 1985;28(10):1128–1132. 10.1002/art.1780281004
114. Chen YC, Chen HY, Hsu CH. Recent advances in salivary scintigraphic evaluation of salivary gland function. *Diagnostics*. 2021;11(7):1173. 10.3390/diagnostics11071173
115. van Ginkel MS, Glaudemans AWJM, van der Vegt B, Mossel E, Kroese FGM, Bootsma H, ve ark. Imaging in primary Sjögren's syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(8):2492. 10.3390/jcm9082492
116. Delli K, Vissink A, Spijkervet FK. Salivary gland biopsy for Sjögren's syndrome. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. 2014;26(1):23–33. 10.1016/j.coms.2013.09.003
117. Kroese FGM, Haacke EA, Bombardieri M. The role of salivary gland histopathology in primary Sjögren's syndrome: promises and pitfalls. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018;36(Suppl 112):222–233. PMID:30015592

118. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1974;37(2):217–229. 10.1016/0030-4220(74)90355-7
119. Theander E, Vasaitis L, Baecklund E, Nordmark G, Warfvinge G, Liedholm R, ve ark. Lymphoid organisation in labial salivary gland biopsies is a possible predictor for the development of malignant lymphoma in primary Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(8):1363–1368. 10.1136/ard.2010.144782
120. Rischmueller M, Tieu J, Lester S. Primary Sjögren's syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2016;30(1):189–220. 10.1016/j.berh.2016.04.004
121. Bautista-Vargas M, Vivas AJ, Tobón GJ. Minor salivary gland biopsy: its role in the classification and prognosis of Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2020;19(12):102690. 10.1016/j.autrev.2020.102690
122. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's disease. *Journal of Clinical Pathology*. 1968;21(5):656–660. 10.1136/jcp.21.5.656
123. Tarpley TM, Anderson LG, White CL. Minor salivary gland involvement in Sjögren's syndrome. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1974;37(1):64–74. 10.1016/0030-4220(74)90309-0
124. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, ve ark. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2002;61(6):554–558. 10.1136/ard.61.6.554
125. Romão VC, Talarico R, Scirè CA, Vieira A, Alexander T, Baldini C, ve ark. Sjögren's syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open*. 2018;4(Suppl 1):e000789. 10.1136/rmdopen-2018-000789
126. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, ve ark. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjögren's syndrome. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(6):1103–1109. 10.1136/ard.2009.110619
127. Seror R, Bowman SJ, Brito-Zerón P, Theander E, Bootsma H, Tzioufas A, ve ark. EULAR Sjögren's syndrome disease activity index (ESSDAI): a user guide. *RMD Open*. 2015;1(1):e000022. 10.1136/rmdopen-2014-000022
128. Scully C, Felix D. Oral medicine – update for the dental practitioner: lumps and swellings. *British Dental Journal*. 2006;199(12):763–770. 10.1038/sj.bdj.4813104
129. Maleki-Fischbach M, Kastsianok L, Koslow M, Chan ED. Manifestations and management of Sjögren's disease. *Arthritis Research & Therapy*. 2024;26(1):43. 10.1186/s13075-024-03252-4
130. Saraux A, Pers JO, Devauchelle-Pensec V. Treatment of primary Sjögren syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2016;12(8):456–471. 10.1038/nrrheum.2016.93
131. Kruszka P, O'Brian RJ. Diagnosis and management of Sjögren syndrome. *American Family Physician*. 2009;79(6):465–470. PMID:19378874

132. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, Sutcliffe N, Hackett KL, Barone F, ve ark. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(10):e24–e48. 10.1093/rheumatology/kex166
133. Foulks GN, Forstot SL, Donshik PC, Forstot JZ, Goldstein MH, Lemp MA, ve ark. Clinical guidelines for management of dry eye associated with Sjögren disease. *The Ocular Surface*. 2015;13(2):118–132. 10.1016/j.jtos.2014.12.001
134. Kojima T, Ishida R, Dogru M, Goto E, Matsumoto Y, Kaido M, ve ark. The effect of autologous serum eyedrops in the treatment of severe dry eye disease: a prospective randomized case-control study. *American Journal of Ophthalmology*. 2005;139(2):242–246. 10.1016/j.ajo.2004.08.040
135. Sada PR, Isenberg D, Ciurtin C. Biologic treatment in Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(2):219–230. 10.1093/rheumatology/keu329
136. Mariette X, Seror R, Quartuccio L, Baron G, Salvin S, Fabris M, ve ark. Efficacy and safety of belimumab in primary Sjögren's syndrome: results of the BELISS open-label phase II study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2015;74(3):526–531. 10.1136/annrheumdis-2013-203991
137. De Vita S, Quartuccio L, Seror R, Salvin S, Ravaud P, Fabris M, ve ark. Efficacy and safety of belimumab given for 12 months in primary Sjögren's syndrome: the BELISS open-label phase II study. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(12):2249–2256. 10.1093/rheumatology/kev268
138. Mariette X, Barone F, Baldini C, Bootsma H, Clark KL, De Vita S, ve ark. A randomized, phase II study of sequential belimumab and rituximab in primary Sjögren's syndrome. *JCI Insight*. 2022;7(23):e160121. 10.1172/jci.insight.160121
139. Durez P, Tourné L, Feremans W, Mascart-Lemone F, Heenen M, Appelboom T. Dramatic response to intravenous high-dose gamma-globulin in refractory vasculitis of the skin associated with Sjögren's syndrome. *Journal of Rheumatology*. 1998;25(5):1032–1033. PMID:9598898
140. Roccatello D, Saadoun D, Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Fervenza FC, Cacoub P, ve ark. Cryoglobulinaemia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018;4(1):11. 10.1038/s41572-018-0009-4
141. Mochizuki H, Kamakura K, Masaki T, Hirata A, Nakamura R, Motoyoshi K. Motor dominant neuropathy in Sjögren's syndrome: report of two cases. *Internal Medicine*. 2002;41(2):142–146. 10.2169/internalmedicine.41.142
142. Molina JA, Benito-León J, Bermejo F, Jiménez-Jiménez FJ, Oliván J. Intravenous immunoglobulin therapy in sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1996;60(6):699. 10.1136/jnnp.60.6.699
143. Wakasugi D, Kato T, Gono T, Ito E, Nodera H, Kawaguchi Y, ve ark. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. *Modern Rheumatology*. 2009;19(4):437–440. 10.3109/s10165-009-0180-5

144. Canhão H, Fonseca JE, Rosa A. Intravenous gammaglobulin in the treatment of central nervous system vasculitis associated with Sjögren's syndrome. *Journal of Rheumatology*. 2000;27(4):1102–1103. PMID:10782829
145. Choung BS, Yoo WH. Successful treatment with intravenous immunoglobulin of severe thrombocytopenia complicated in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology International*. 2012;32(5):1353–1355. 10.1007/s00296-010-1727-4
146. Retamozo S, Flores-Chávez A, Consuegra-Fernández M, Lozano F, Ramos-Casals M, Brito-Zerón P. Cytokines as therapeutic targets in primary Sjögren syndrome. *Pharmacology & Therapeutics*. 2018;184:81–97. 10.1016/j.pharmthera.2017.10.009
147. Seror R, Nocturne G, Mariette X. Current and future therapies for primary Sjögren syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*. 2021;17(8):475–486. 10.1038/s41584-021-00620-5
148. American Thoracic Society; European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(2 Pt 1):646–664. 10.1164/ajrccm.161.2.ats3-00
149. Burak Ö, Pişkin SR, Gündoğdu M, Küçük SS. Bağ dokusu hastalıkları ile ilişkili interstisyel akciğer hastalığı ile idiyopatik pulmoner fibroz arasındaki temel farklar. *Ulusal Romatoloji Dergisi*. 2021;13(1):22–28. 10.4274/eurjrheumatol.galenos.2021.0011
150. Luppi F, Sebastiani M, Silva M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, ve ark. Interstitial lung disease in Sjögren's syndrome: a clinical review. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2020;38(Suppl 126):291–300. PMID:32851848
151. Cereser L, Giovannini I, Caronia G, Zabotti A, De Vita S, Zuiani C, ve ark. Chest high-resolution computed tomography in primary Sjögren's syndrome: an up-to-date primer for rheumatologists. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2022;40(12):2450–2462. PMID:36040488
152. Amlani B, Elsayed G, Barvalia U, Kanne JP, Meyer KC, Sandbo N, ve ark. Treatment of primary Sjögren's syndrome-related interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *Sarcoidosis, Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*. 2020;37(2):136–147. PMID:33295662
153. Matteson EL, Kelly C, Distler JHW, Hoffmann-Vold AM, Seibold JR, Mittoo S, ve ark. Nintedanib in patients with autoimmune disease-related progressive fibrosing interstitial lung diseases: subgroup analysis of the INBUILD trial. *Arthritis & Rheumatology*. 2022;74(6):1039–1047. 10.1002/art.42055
154. Lechtman S, Debray MP, Crestani B, Bancal C, Hourseau M, Dossier A, ve ark. Cystic lung disease in Sjögren's syndrome: an observational study. *Joint Bone Spine*. 2017;84(3):317–321. 10.1016/j.jbspin.2016.05.010
155. Dong X, Zhou J, Guo X, Li Y, Xu Y, Fu Q, ve ark. 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. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(11):2981–2988. 10.1007/s10067-018-4246-9

156. Kim YJ, Choe J, Kim HJ, Song JW. Long-term clinical course and outcome in patients with primary Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease. *Scientific Reports*. 2021;11(1):12827. 10.1038/s41598-021-92374-1
157. Manfredi A, Sebastiani M, Cerri S, Cassone G, Bellini P, Casa GD, ve ark. Prevalence and characterization of non-sicca onset primary Sjögren syndrome with interstitial lung involvement. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(6):1261–1268. 10.1007/s10067-017-3561-2
158. Roca F, Dominique S, Schmidt J, Smail A, Duhaut P, Lévesque H, ve ark. Interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2017;16(1):48–54. 10.1016/j.autrev.2016.09.012
159. Sogkas G, Hirsch S, Olsson KM, Hinrichs JB, Thiele T, Seeliger T, ve ark. Lung involvement in primary Sjögren's syndrome—an underdiagnosed entity. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2020;7:332. 10.3389/fmed.2020.00332
160. Klinowski G, Gozzi F, Trentacosti F, Andrisani D, Sebastiani M, Clini EM. Rituximab for the treatment of acute onset interstitial lung disease in primary Sjögren's syndrome. *Pulmonology*. 2021;27(6):575–578. 10.1016/j.pulmoe.2020.09.003
161. Robles-Perez A, Dorca J, Castellví I, Nolla JM, Molina-Molina M, Narváez J. Rituximab effect in severe progressive connective tissue disease-related lung disease: preliminary data. *Rheumatology International*. 2020;40(5):719–726. 10.1007/s00296-019-04522-8
162. Weyand CM, Goronzy JJ. Aging of the immune system: mechanisms and therapeutic targets. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(Suppl 5):S422–S428. 10.1513/AnnalsATS.201602-095AW