



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**PRİMER SJÖGREN SENDROMU HASTALARINDA
İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI VE SEKONDER
PULMONER HİPERTANSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ertürk YİĞİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. ÖĞr. Üyesi Fatih YILDIZ

KAHRAMANMARAŞ- 2023



T.C.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**PRİMER SJÖGREN SENDROMU HASTALARINDA
İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI VE SEKONDER
PULMONER HİPERTANSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ertürk YİĞİT

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Dr. Öğr. Üyesi Fatih YILDIZ

KAHRAMANMARAŞ- 2023

TEŞEKKÜRLER

Birlikte çalışmayı bir şans olarak gördüğüm, bilgisi, deneyimi ve vizyonu ile yoluma ışık tutan, çalışmamızın başladığı günden bittiği güne kadar bütün evrelerde sabrını ve desteğini esirgemeyen, saygıdeğer tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Fatih YILDIZ hocama,

İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda eğitime başladığım ilk günden itibaren bizi bilime yönlendiren, zor zamanlarımızda yanımda olan saygıdeğer ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Bülent KANTARÇEKEN hocama,

Asistanlık hayatımın başından sonuna kadar iç hastalıkları adına bilgi ve birikimlerini benden esirgemeyen, sabır, hoşgörü ve özveriyle sürekli destek olan değerli hocalarım Prof. Dr. Özkan GÜNGÖR, Prof. Dr. Gözde YILDIRIM ÇETİN, Prof. Dr. Kamile GÜL, Prof. Dr. Orçun ALTUNÖREN, Prof. Dr. Dilek TÜZÜN, Prof. Dr. Ayten OĞUZ, Doç. Dr. Ertuğrul ERKEN, Doç. Dr. Gökmen AKTAŞ, Doç. Öğr. Üyesi Murat İSPİROĞLU, Doç. Dr. Murat ŞAHİN, Dr. Öğr. Üyesi Kadir GİŞİ, Dr. Öğr. Üyesi Muhammed ÇİFTÇİOĞLU'na,

Tez sürecindeki yardımları için Prof. Dr. Nurhan ATİLLA ve Doç. Dr. Adem DOĞANER hocama, Uzm. Dr. Burak OKYAR, Uzm. Dr. Esen Saba ÖKTEM ve poliklinik sekreterimiz İpek EMİNOĞLU'na

Birlikte geçirdiğimiz 4 yıl boyunca beraber çalışmaktan keyif aldığım bütün asistan arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline,

Rotasyon yaptığım sürede bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Kardiyoloji, Enfeksiyon ve Göğüs Hastalıkları öğretim üyesi hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca maddi ve manevi olarak bana her zaman destek olan ve bugünlere gelmemde büyük emekleri olan canım annem Rukiye YİĞİT'e, sevgili babam Yasin YİĞİT'e ve sevgili kardeşlerime,

Sürekli yanımda olan, ikinci ailem olmalarından gurur duyduğum sevgili kayınvalidem Hatice ALACAHAN ve evlatlarına,

Hayat arkadaşım, en büyük şansım, her koşulda beni destekleyip yanımda olan kıymetli eşim Sema ALACAHAN YİĞİT'e ve biricik oğlumuz Ömer Taha YİĞİT'e teşekkür ederim.

Aynı zamanda 6 Şubat 2023 tarihinde meydana gelen Kahramanmaraş merkezli

depremde hayatını kaybeden sevgili çalışma arkadaşım Dr. Ali KAHYA, Hemşire Bergüzar GÖL, Hacer YEL, Beyza KAYA, poliklinik sekreterimiz Meltem ÇETİNDÖĞAN başta olmak üzere bütün hastane çalışanlarımızı ve vatandaşlarımızı saygı ve üzüntüyle anıyorum.

Dr. Ertürk YİĞİT



**PRİMER SJÖGREN SENDROMU HASTALARINDA
İTERSTİSYEL AKCİĞER HASTALIĞI VE SEKONDER
PULMONER HİPERTANSİYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Ertürk YİĞİT

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TEMMUZ 2023

ÖZET

Amaç: Primer sjögren sendromu (pSS) ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize multisistemik otoimmün bir hastalıktır. pSS’de tutulan ekstra-glandüler organlardan birisi de akciğer olup, morbidite ve mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Bu çalışmada pSS’li hastalarda akciğer tutulumunun sıklığını, tutulum paternlerini, özelliklerini, ilişkili risk faktörlerini ve pulmoner arteriyel hipertansyon (PAH) sıklığını araştırmayı hedefledik.

Hastalar ve Metod: Bu çalışmaya pSS tanısı olan 18 yaş üstü 115 hasta alındı. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, rutin tetkikleri; Tam kan sayımı, Kreatinin, Tam idrar tetkiki, CRP, ESH ve ANA, SS-A, SS-B, RF ile tükürük bezi biyopsileri, Schirmer veya gözyaşı kırılma zamanı, SFT ve DLCO sonuçları veri tabanından elde edildi. Yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografileri (YÇBT) değerlendirildi. İAH sıklığı, ilişkili risk faktörleri ve akciğer tutulum paternleri tespit edildi. PAH taraması ekokardiyografi (EKO) ile yapıldı.

Bulgular: Yüz onbeş hastanın 108’i (%93,9) kadın, 7’si (%6,1) erkek idi. İAH olmayan 99 hastanın 5’i (%5,1) erkek, pSS-İAH’li 16 hastanın 2’si (%12,5) erkek idi ve iki grup arasında fark yoktu ($p=0,251$). Tanıdaki yaş ortalamaları; Tüm hastaların $47,57\pm11,31$ yıl, İAH olmayan grubun $45,82\pm10,02$ yıl, pSS-İAH’li grubun $58,44\pm13,05$ yıldır ($p<0,001$). Son kontroldeki yaş ortalamaları; Tüm hastaların $51,22\pm11,35$ yıl, İAH olmayan grubun $49,23\pm9,96$ yıl, pSS-İAH’li grubun $63,5\pm12,01$ yıldır ($p<0,001$). pSS-İAH’li grupta halsizlik, yorgunluk, öksürük, nefes darlığı, WBC ve nötrofil sayısı daha yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0,007$, $p=0,008$, $p=0,004$, $p<0,001$, $p=0,034$, $p=0,011$). Tüm olgularda

ESSDAI skoru ortanca 6 (Q1-Q3;2-12), İAH olmayan grupta 4 (Q1-Q3;2-10), pSS-İAH'li grupta 16 (Q1-Q3;12-17) idi ($p<0,001$). Toplam 16 olguda (%13,9) İAH saptandı. İAH paternleri; NSİP (%50), LIP (%25) ve UIP (%25) idi. pSS-İAH'li grubun FVC ve FEV₁ daha düşük idi ($p=0,003$). EKO ile bir olguda pulmoner hipertansiyon saptandı. pSS-İAH'li hastalarda triküspit yetmezliği daha fazla idi ($p=0,034$). pSS-İAH'li grupta immün süpresif tedaviler ve pilokarpin kullanımı daha fazla idi ($p<0,005$).

Sonuç: İAH prevalansı çalışma popülasyonumuzda %13,9 saptandı. En sık görülen İAH paterni NSİP idi. İAH gelişmesi açısından risk faktörleri ileri yaş, tanı yaşının ileri olması, halsizlik, yorgunluk, öksürük ve nefes darlığı olarak saptandı. pSS hastaları İAH açısından dikkatle izlenmeli ve risk faktörlerini taşıyan hastalar SFT, DLCO ve YÇBT ile tarama yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: İnterstisyel Akciğer Hastalığı, Primer Sjögren Sendromu, Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon, Risk Faktörleri

Sayfa sayısı: 92

Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Fatih YILDIZ

**EVALUATION OF INTERSTITIAL LUNG DISEASE AND SECONDARY
PULMONARY HYPERTENSION IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME
PATIENTS**

(Medical Speciality Thessis)

Ertürk YİĞİT, MD.

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY

FACULTY OF MEDICINE

JULY 2023

ABSTRACT

Objective: Primary Sjögren's Syndrome (pSS) is a multisystemic autoimmune disease characterized by lymphocytic infiltration of exocrine glands. One of the extra-glandular organs affected in pSS is the lung, which has been shown to increase morbidity and mortality. In this study, we aimed to investigate the frequency of lung involvement, the involvement patterns, characteristics, associated risk factors, and the frequency of Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in patients with pSS.

Patients and Methods: A total of 115 patients over the age of 18 with a diagnosis of pSS were included in this study. Demographic and clinical characteristics of patients, comorbidities, medications used, and routine examinations; complete blood count, creatinine, urinalysis, CRP, ESR and ANA, SS-A, SS-B, RF and salivary gland biopsies, Schirmer or tear break-up time, and pulmonary function tests (PFT) and DLCO results were obtained from the database. High-resolution computed tomography (HRCT) scans were evaluated. The frequency of ILD, associated risk factors and patterns of lung involvement were determined. Screening for PAH was performed using echocardiography (ECHO).

Result: Of the 115 patients, 108 (93.9%) were female and 7 (6.1%) were male. 5 (5.1%) of 99 patients without ILD were male, 2 (12.5%) of 16 patients with pSS-ILD were male, and there was no difference between the two groups ($p=0.251$). Average age at diagnosis; it was 47.57 ± 11.31 years in all patients, 45.82 ± 10.02 years in the group without ILD, and 58.44 ± 13.05 years in the group pSS-ILD ($p<0.001$). Average age at the last control; it

was 51.22 ± 11.35 years in all patients, 49.23 ± 9.96 years in the group without ILD, and 63.5 ± 12.01 years in the group with pSS-ILD ($p < 0.001$). Fatigue, weakness, cough, dyspnea, WBC and neutrophil count were found to be higher in the group with pSS-ILD ($p = 0.007$, $p = 0.008$, $p = 0.004$, $p < 0.001$, $p = 0.034$, $p = 0.011$, respectively). The median ESSDAI score was 6 (Q1-Q3; 2-12) for all cases, 4 (Q1-Q3; 2-10) in the group without ILD, and 16 (Q1-Q3; 12-17) in the group with pSS-ILD ($p < 0.001$). ILD was detected in a total of 16 (13.9%) cases. The patterns of ILD were NSIP (50%), LIP (25%), and UIP (25%). FVC and FEV1 were lower in the group with pSS-ILD ($p = 0.003$). Pulmonary hypertension was detected in a patient by ECO. Tricuspid regurgitation was more common in patients with pSS-ILD ($p = 0.034$). The use of immunosuppressive treatments and pilocarpine was higher in the group pSS-ILD ($p < 0.005$).

Conclusion: The prevalence of ILD in our study population was found to be 13.9%. The most common pattern of the ILD was NSIP. The risk factors identified for the development of ILD included were advanced age, advanced age at diagnosis, fatigue, weakness, cough, and dyspnea. Patients with pSS should be carefully monitored for ILD, and those who have risk factors should undergo screening with PFT, DLCO and HRCT.

Keywords: Interstitial Lung Disease, Primary Sjögren's Syndrome, Pulmonary Arterial Hypertension, Risk Factors

Page number: 92

Advisor: Assist. Dr. Fatih YILDIZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜRLER.....	i
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sjögren Sendromu	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe.....	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyopatogenez.....	4
2.1.3.1. Genetik Yatkınlık.....	4
2.1.3.2. Hormonal Faktörler	4
2.1.3.3. Çevresel Faktörler.....	5
2.1.3.4. Otoantikorlar ve İmmün Sistem.....	5
2.1.4. Klinik Bulgular	6
2.1.4.1. Glandüler bulgular	7
2.1.4.1.1. Oküler Bulgular	8
2.1.4.1.2. Oral Bulgular	8
2.1.4.1.3. Diğer Ekzokrin Glandüler Tutulumlar.....	9
2.1.4.2. Ekstraglandüler Bulgular	9
2.1.4.2.1. Genel Semptomlar	9
2.1.4.2.2. Kas-İskelet Sistemi	10

2.1.4.2.3. Cilt Tutulumu ve Vaskülit	10
2.1.4.2.4. Pulmoner Sistem	10
2.1.4.2.5. Renal Sistem	12
2.1.4.2.6. Gastrointestinal Sistem	13
2.1.4.2.7. Nörolojik Sistem	13
2.1.4.2.8. Hematolojik Bulgular ve Lenfoma	13
2.1.4.2.9. Diğer Sistem Bulguları	14
2.1.4.3. Sekonder Sjögren Sendromu	14
2.1.5. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri.....	14
2.1.6. EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivasyon İndeksi (ESSDAI)	15
2.1.7. Laboratuvar Bulguları ve Spesifik Tanı Testleri	18
2.1.8. Ayırıcı Tanı.....	21
2.1.9. Tedavi	22
2.1.9.1. Glandüler Tedavi	22
2.1.9.2. Ekstraglandüler Tedavi	24
2.2. İnterstisyel Akciğer Hastalığı	25
2.2.1. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler	27
2.2.1.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis	27
2.2.2. Bilinen Nedenlere Bağlı Hastalıklar	28
2.2.2.1. Romatolojik ve Bağ Doku Hastalıkları.....	28
2.2.2.1.1. Romatoid Artrit.....	29
2.2.2.1.2. Skleroderma	30
2.2.2.1.3. Sistemik Lupus Eritematozus	30
2.2.2.1.4. Dermatomyozit ve Polimiyozi.....	30
2.2.2.1.5. Sjögren Sendromu	31
2.2.2.1.5.1. Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP)	31

2.2.2.1.5.2. Lenfositik İnterstisyel Pnömoni (LİP)	32
2.2.2.1.5.3. Olağan İnterstisyel Pnömoni (UİP)	32
2.2.2.1.5.4. Organize Pnömoni (OP)	32
2.3. Pulmoner Hipertansiyon	33
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
4. İSTATİSTİK ANALİZ.....	36
5. BULGULAR	37
5.1. Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri ve Semptomlarının Karşılaştırılması.....	37
5.2. Çalışma Gruplarının Laboratuvar, Histopatolojik ve Diğer Bulgularının Karşılaştırılması.....	42
5.3. Çalışma Gruplarının Aldıkları Tedavilerin Karşılaştırılması	44
5.4. Çalışma Gruplarının Radyolojik Görüntüleme, Solunum Fonksiyon Testleri ve Karbonmonoksit Difüzyon Testlerinin Karşılaştırılması.....	46
6. TARTIŞMA.....	49
7. KISITLILIKLAR	56
8. SONUÇLAR.....	57
9. KAYNAKLAR.....	58
10. TABLOLAR DİZİNİ.....	76

KISALTMALAR DİZİNİ

ACR	: American College of Rheumatology
AECG	: Amerika-Avrupa Konsensus Grubu
AİDS	: Akkiz İmmün Yetmezlik Sendromu
AİP	: Akut İnterstisyel Pnömoni
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANA	: Antinükleer Antikor
ANCA	: Anti Nötrofil Sitoplazmik Antikorlar
Anti-CCP	: Anti Siklik Sitrüllenmiş Peptid
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATS	: American Thoracic Society
AZA	: Azatiopürin
BAFF	: B-hücre aktive edici faktör
BAL	: Bronkoalveolar Lavaj
BALT	: Bronşla İlişkili Lenfoid Doku
BDH	: Bağ Doku Hastalığı
BDH-İAH	: Bağ Dokusu Hastalığı İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı
BUT	: Break Up Time
C3	: Kompleman 3
C4	: Kompleman 4
CK	: Kreatin Kinaz
CMV	: Sitomegalovirüs
CRP	: C-reaktif Protein
CY	: Siklofosamid
DAH	: Diffüz Alveolar Hasar
DHEA	: Dehidroepiandrosteron

DİP	: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni
DLCO	: Karbonmonoksit Difüzyon Kapasitesi
DM	: Dermatomyozit
DMARD	: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
DPAH	: Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları
EBV	: Ebstein Barr Virüs
ECHO	: Echocardiography
EMG	: Elektromiyografi
ERS	: European Respiratory Society
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
ESH	: Avrupa Hipertansiyon Derneği
ESH	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
ESSDAI	: EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi
EULAR	: European League Against Rheumatism
FB	: Foliküler Bronşiyolit
FEV1	: 1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm
FKS	: Fokus Skoru
FMJ	: Fibromyalji
FVC	: Zorlu Vital Kapasite
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
GKZ	: Gözyaşı Kırılma Zamanı
GN	: Glomerülonefrit
GVHD	: Graft Versus Host Hastalığı
HLA	: Human Lökosit Antijen
HLA-DR	: İnsan lökosit antijeni-DR izotipi

HCV	: Hepatit C Virüsü
HHV-6	: Human Herpesvirüs 6
HRCT	: High-Resolution Computed Tomography
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
HTLV-1	: Human T Lenfotropik Virüs 1
IFN	: İnterferon
IFN-1	: İnterferon-1
IFN-α	: İnterferon alfa
IFN-γ	: İnterferon gamma
IgG	: İmmünglobulin G
IgG4	: İmmünglobulin G4
IL	: İnterlökin
ILD	: Interstitial Lung Disease
İAH	: İnterstisyel Akciğer Hastalığı
İİP	: İdiopatik İnterstisyel Pnömoni
İPF	: İdiopatik Pulmoner Fibrozis
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KOP	: Kriptojenik Organize Pnömoni
KTEPH	: Kronik Tromboembolik Pulmoner Hipertansiyon
LAM	: Lenfanjiioleiomyomatozis
LİP	: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni
M1	: Muskarinik reseptör tip 1
M3	: Muskarinik reseptör tip 3
MALT	: Mukoza İlişkili Lenfoid Doku
MKBDH	: Mikst Konnektif Bağ Dokusu Hastalığı
MKF	: Metakarpofalengeal

MMF	: Mikofenolat Mofetil
MTX	: Metotreksat
NHL	: Non Hodgkin Lenfoma
NSAİİ	: Non Steroid Anti İnflamatuvar İlaç
NSİP	: Non-spesifik İnterstisyel Pnömoni
NK	: Doğal öldürücü hücreler
OİP	: Olağan İnterstisyel Pnömoni
OP	: Organize Pnömoni
PAH	: Pulmoner Arteriyel Hipertansiyon
PFT	: Pulmonary Function Tests
PM	: Polimiyozi
pSS	: Primer Sjögren Sendromu
pSS-İAH	: Primer Sjögren Sendromu İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
SS	: Sjögren Sendromu
SKK	: Sağ Kalp Kateterizasyonu
SSk	: Sistemik Skleroz
sSS	: Sekonder Sjögren Sendromu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
RA	: Romatoid Artrit
RB-İAH	: Respiratuvar Bronşiolit İlişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı
RF	: Romatoid Faktör
RTA	: Renal Tübüler Asidoz
RTX	: Ritüksimab
RV	: Rezidüel Volüm
SFT	: Solunum Fonksiyon Testi

SICCA	: Sjögren Uluslararası İşbirliğine Dayalı Klinik İttifakı
SS	: Sjögren Sendromu
TAC	: Takrolimus
Th	: Yardımcı T hücreleri
TİN	: Tübülointerstisyel Nefrit
TLC	: Total Akciğer Kapasitesi
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TV	: Tidal Volüm
TY	: Triküspit Yetmezlik
U1-RNP	: U1-ribonükleoprotein
UIP	: Olağan İnterstisyel Pnömoni
USG	: Ultrasonografi
YÇBT	: Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi
6DYT	: 6 dakika yürüme testi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Sjögren sendromu (SS), ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ve solunum sistemi de dahil olmak üzere çok sayıda sistemin tutulduğu multisistemik belirtilerle karakterize otoimmün bir hastalıktır. SS, birincil bir hastalık (primer SS) olarak veya romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematosus (SLE), dermatomiyozit, sistemik skleroz (SSk) gibi başka bir otoimmün hastalık ile ilişkili olarak ortaya çıkabilir. Bu durumda sekonder SS olarak adlandırılır (1). Tüm olguların %50'den fazlası pSS'dir. pSS, 4-6. dekattaki orta yaş kadınları sıklıkla etkiler (2). Kadınlarda erkeklere oranla 9-13 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (3). Genel popülasyondaki prevalansın, kullanılan tanı kriterlerine ve popülasyonun etnik kökenine göre % 0,02 ile %2,7 arasında olduğu tahmin edilmektedir (4). Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi genetik, çevresel ve hormonal faktörler patogenezin bir parçasıdır (5). SS'nin klinik belirtileri glandüler ve ekstraplandüler tutulum olarak ikiye ayrılabilir (6). Pulmoner tutulum pSS'de görülen en sık ekstraplandüler komplikasyonlardan biridir ve hastaların en az % 9-20'sinde klinik olarak anlamlı akciğer tutulumu vardır (7). pSS'de solunum sistemi belirtileri çeşitlilik gösterir ve esas olarak interstisyel akciğer hastalığı (İAH), hava yolu hastalığı, plevra, akciğer parankimi ve lenfoproliferatif bozukluklar dahil olmak üzere tüm kompartmanları içerir. Özellikle İAH en sık ve en ciddi pulmoner komplikasyon olarak kabul edilir. Bu yüzden İAH pSS'de önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir (1). pSS-İAH'li hastaların yaşam kaliteleri İAH olmayan pSS'lilere göre daha düşük bulunurken, mortalite daha yüksek bulunmuştur (8). pSS'de mortalitenin yaklaşık %10'undan İAH sorumludur (9). SS ile İAH arasındaki ilk ilişki 1973'te tanımlanan lenfositik interstisyel pnömonidir (LIP). Bununla birlikte histopatolojik inceleme ile ortaya çıkan nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP), en yaygın görülen alt tiptir. Literatürdeki 146 histolojik vakanın incelemesinde %45 NSIP, %16 olağan interstisyel pnömoni (UIP), %7 organize pnömoni (OP), %15 LIP ve %17 diğer patolojiler bulunmuştur. Bu İAH'lerin başlıca semptomları öksürük ve nefes darlığıdır (3). pSS ilişkili havayolu hastalığında ise bronşektazi, bronşiolit ve hiperreaktif havayolu hastalığı tanımlanmıştır (10). pSS-İAH'li hastalarda akciğer tutulumunun başlama zamanı değişkendir. Hastalığın tanısından yıllar önce pSS'nin ilk belirtisi olabileceği gibi hastalığın seyri sırasında geç dönemde de ortaya çıkabilir, ancak bazen de (vakaların yaklaşık %10'u) diğer sistemik belirtilerle aynı zamanda başlayabilir (1). pSS' de pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) diğer bağ doku hastalıkları (BDH)'na göre çok daha nadir görülmektedir (11). Mevcut literatürde pSS'de akciğer tutulumunun mortalite ve

morbiditeyi arttırdığı gösterilmiştir. Sadece semptomatik hastalarda değil asemptomatik pSS hastalarında da İAH ve PAH saptanabilmektedir (12). SS’de akciğer tutulumu önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğundan morbidite ve mortalitenin azaltılması için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle İAH veya PAH tanısının erken dönemde konulması ve tedavisinin düzenlenmesi önem arz etmektedir. pSS ilişkili İAH ile ilgili yapılmış dünyada sınırlı sayıda ve ülkemizde çok az sayıda prevalans çalışması vardır. Bu çalışmayla pSS hastalarında İAH sıklığını, tutulum paternlerini ve özelliklerini, hava yolu tutulum paternlerini ve özelliklerini, PAH sıklığını, hastaların klinik ve demografik özelliklerini saptamayı araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sjögren Sendromu

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Primer Sjögren sendromu (pSS), ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu sonucu dokunun ilerleyici yıkımı ile sonuçlanan, sistemik, otoimmün bir hastalıktır. Genellikle kadınları etkiler ve gözyaşı ve tükürük bezlerini etkileyerek kuruluk sendromuna neden olur (10). Klinik spektrumu sikka sendromu olarak bilinen ağız ve göz kuruluğundan, ekstra-glandüler belirtiler olarak bilinen çok çeşitli organ ve sistem tutulumuna kadar uzanır(13). SS, birincil bir hastalık (pSS) olarak görülebildiği gibi; romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), dermatomiyozit (DM) veya sistemik skleroz (SSk) gibi başka bir otoimmün hastalık ile ilişkili olarak da görülebilir, bu durumda sekonder SS olarak adlandırılır (1).

SS, çift taraflı parotis ve lakrimal bez genişlemesi olan 42 yaşındaki bir çiftçi hastada Polonyalı Johann Mikulicz tarafından 1892 yılında ilk olarak Mikulicz sendromu olarak tanımlanmıştır. Mikulicz sendromu terimi sarkoidoz, lenfoma, tüberküloz ve diğer enfeksiyonlar gibi çeşitli klinik durumları içermesi sebebiyle yeterli prognostik ve terapötik bilgi veremeyip kullanımdan kalkmıştır. Ancak bu terim hala tükürük bezi biyopsisinin fokal lenfositik infiltratif paternini ifade etmek için zaman zaman kullanılabilir (14).

İsveçli Oftalmolog Henrik Sjögren 1933 yılında ağız ve göz kuruluğu şikayeti olan 19 hastadan 13 tanesi muhtemel romatoid artrit (RA) klinik ve histolojik bulguları tanımladı ve A vitamini eksikliğinden kaynaklanan göz kuruluğundan (kseroftalmi) ayırt etmek amacıyla keratokonjonktivitis sikka terimini kullandı. 1953 yılında Morgan ve Castleman, SS'li bir hastayla ilgili vaka çalışması sundular ve başlangıçta “Mikulicz hastalığı” olarak bilinen bu bozukluk SS olarak adlandırıldı (15).

2.1.2. Epidemiyoloji

Genel popülasyondaki prevalansın, kullanılan tanı kriterlerine ve popülasyonun etnik kökenine göre % 0,02 ile % 2,7 arasında olduğu tahmin edilmektedir (4). RA'dan sonra en sık görülen ikinci otoimmün hastalıktır(3). pSS esas olarak orta yaş kadınlarda daha fazla

görülür ve kadın/erkek cinsiyet oranı 9:1'dir (2). pSS'nin birincisi 20'li yaşlarda menarş sonrası, ikincisi 50'li yaşlarda menapoz sonrası olmak üzere pik yaptığı iki dönem vardır (14). Hastaların yaklaşık yarısı pSS'dir. Türkiye'de pSS prevalansı Avrupa-Amerika ve Avrupa kriterlerine göre sırasıyla %0,72 ve %1,56 olarak tespit edilmiştir (16).

2.1.3. Etyopatogenez

SS, etyolojisi çoğu otoimmün hastalıkta olduğu gibi net olarak bilinmemektedir. Patogenezin multifaktöriyel olduğu düşünülmekle birlikte; genetik olarak yatkınlığı bulunan bireylerde çevresel faktörlerin etkisiyle otoimmünitenin tetiklendiği ve bunun sonucunda hastalığın geliştiği düşünülmektedir (17).

2.1.3.1. Genetik Yatkınlık

SS'nin aynı ailede iki veya daha fazla kişide görülmesi ve özellikle ikizlerde daha fazla bildirilmesi genetik yatkınlığın olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda SS hastalarının aile bireylerinde normal popülasyona göre daha sık anormal serolojik belirteçler saptanmıştır (18). Çeşitli çalışmalarda Human Lökosit Antijen (HLA) ile SS ilişkisi gösterilmiş olup; HLA-B8, HLADR3 ve HLA-DRw52 ile daha sık ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Aynı zamanda HLA-DQA1 ve HLA-DQB1 genleri ile anti-Ro/La otoantikorları arasında ilişkinin anlamlı olduğu da gösterilmiştir (14). SS gelişiminde genetik yatkınlık olabileceği çeşitli hayvan çalışmalarda doğrulanmıştır (19).

2.1.3.2. Hormonal Faktörler

SS'nin kadınlarda 9 kat daha sık görülmesi hastalığın gelişiminde androjenlerin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (20). Hastalığın oluşumunda menapoz döneminde östrojenle beraber azalma eğiliminde olan dehidroepiandrosteron (DHEA)'nın etkili olduğu düşünülmektedir. Sağlıklı kontrol grubu ile SS'li hastaların dolaşımdaki DHEA seviyeleri karşılaştırıldığında, hasta grupta daha düşük DHEA seviyeleri saptanmıştır. Yine hayvan çalışmalarında androjen tedavisinin inflamasyonu azalttığı gösterilmiştir (21). Hormonal etkinin araştırıldığı başka bir çalışmada östrojenin daha düşük seviyelerde bulunduğu menapoz döneminin, SS gelişmesinde en duyarlı dönem olduğu saptanmıştır (22).

2.1.3.3. Çevresel Faktörler

Çevresel faktörler arasında en çok virüsler (Hepatit C virüs (HCV), Epstein-Barr Virüs (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), Retrovirüsler ve Human Herpes virüs 6 (HHV-6)) suçlanmaktadır (23). Ancak hastalık-etken arasındaki sebep-sonuç ilişkisi kesin olarak gösterilememiştir. Latent virüslerin yerleşim yerlerinden birinin de tükürük bezleri olması, bu virüslerin patogeneizde rol alabileceğini, özellikle de tetikleyici veya kofaktör olabileceğini düşündürmektedir (24). Çalışmalar özellikle EBV ve HCV üzerinde yoğunlaşmış olup akut HBV enfeksiyonu sonrası SS geliştiğinin tespit edilmesi, hastaların serum örneklerinde EBV antijenine karşı antikor titrelerinin yüksek saptanması ve yine bu SS gelişen hastaların tükürük ve göz yaşlarında EBV-DNA (Deoksiribo Nükleik Asit) saptanması, EBV'nin etyolojide rol oynayabileceğini desteklemiştir (20). HCV enfeksiyonu olanların glandüler dokularından yapılan biyopsilerdeki histolojik bulguların SS'de görülen bulgular ile benzer olması da HCV ile SS arasında ilişki olabileceğini düşündürmüştür (25). Bu virüslerin yanı sıra suçlanan diğer virüsler Human T Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) ve Human Immunodeficiency Virus (HIV)' dir (20).

2.1.3.4. Otoantikorlar ve İmmün Sistem

Otoantikorlar hem primer hem de sekonder SS hastalarının serumunda bulunur. En yaygın olanı, pSS'li hastaların % 60-70'inde bulunan Ro/SSA ve La/SSB otoantikorlarıdır (26). Bu otoantikorların varlığı, hastalığın daha erken başlaması, hastalığın şiddeti, tekrarlayan parotis bezi büyümesi ve ektraglandüler belirtiler ile ilişkilendirilmiştir. Bu nedenle, tanı konulan hastalarda bu otoantikorların prognostik faktör olarak kullanılması mümkün olabilir. Daha genç başlangıçlı SS'li hastalarda, daha yüksek serum Ro/SSA ve La/SSB ve daha yüksek romatoid faktör (RF) antikor seviyeleri gösterilmiştir. Bu, genç başlangıçlı hasta grubunda hastalık daha şiddetli klinik semptomlarla ilişkilendirilmiştir (18).

SS'nin karakteristik histolojik bulgusu ekzokrin bez veya diğer hedef organlardaki fokal lenfositik infiltrasyondur(27). Tanısal olarak, bu fokal infiltrat 4 mm² doku içinde 50 veya daha fazla lenfosit topluluğu olarak tanımlanan "fokus skoru" olarak adlandırılır. Zamanla asiner hücrelerin fibrozis ve/veya yağ infiltrasyonu ile yer değiştirmesi sonucu ekzokrin bezlerde asiner atrofi, duktal hiperplazi görülür ve bu da bezin bu alanlarının fonksiyonel olmamasına neden olur. Lenfositik infiltrat, plazma hücrelerinin yanı sıra 4:1 oranında T hücreleri ve B hücreleri içerir (28). T hücreleri

interlökinler (IL), tümör nekroz faktörleri (TNF) ve interferon (IFN) üretir. TNF, epitel hücrelerinin antijen sunma yeteneğini artırabilir ve IL-1 ile birlikte kolinerjik efferent sinirlerden asetilkolin salınımını engelleyebilir, dolayısıyla ekzokrin bez salgısını etkileyebilir (29). IFN, tükürük bezi epitel hücrelerinin apoptozunu indükleyebilir (30). Asiner ve duktal epitel hücreleri de proinflamatuvar sitokinler ve kemokinler üreterek bağışıklık hücrelerini çektikleri için otoimmün yıkıma katkıda bulunur (26). B hücreleri daha sonra otoantikor aktivitesine sahip immünoglobulinler üretir (28). SS'de lakrimal ve tükürük bezi muskarinik M3 asetilkolin reseptörlerine karşı otoantikorların üretildiği yakın zamanda gösterilmiştir. Bu otoantikorlar efferent sinirler ve bez hücreleri arasındaki sinapsı önler ve tükürük üretiminin azalmasına neden olur (29). pSS'li hastaların periferik dolaşımında rölatif olarak T lenfosit sayılarında azalma, B lenfositlerinde artma ve normal CD4/CD8 oranı gösterilmiştir (31). pSS'li hastaların dolaşımında B lenfosit aktive edici faktör (BAFF) düzeyi yüksektir. B hücrelerinin anormal fonksiyonundan sorumlu olan BAFF aynı zamanda periferik B lenfositleri üzerinde de anti-apoptotik etkilere sahiptir. Ayrıca lokal veya sistemik otoimmünite süreçlerinde rol oynayarak B hücrelerinin çoğalmasını ve olgunlaşmasını düzenler (32). Kanda yüksek oranda bulunan BAFF ve B hücre aşırı aktivitesi sonucu oluşan otoantikorlar organa özgü ve nonspesifik olabilir, bu durum immünglobulin seviyelerinde yükselme ve poliklonal hipergammaglobulinemiye sebep olabilir (31). pSS'li hastaların %55-97'sinde antinükleer antikor (ANA), %32-90'ında romatoid faktör (RF), nükleoproteinlere karşı oluşan otoantikorlardan Anti-Ro/SS-A %60-80'inde, Anti-La/SS-B ise %40-60'ında pozitif olarak bulunur. Son çalışmalar pSS hastalarında tükürük bezinde bulunan alfa-fodrin (aktin bağlayıcı protein) antijenine karşı antikor geliştiğini göstermektedir. Tükürük bezindeki epitel hücreleri proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α) salgılayarak ve hücre yüzeyindeki adezyon moleküllerinin etkisiyle antijen sunan hücreler gibi davranıp otoimmün cevabı başlatıyor olabilir (33). pSS'de ekzokrin bezleri (tükürük ve gözyaşı) infiltre eden hücrelerin çoğunluğunu ise T lenfositler (%80) oluşturur, CD4/CD8 oranı >2 olarak görülmüştür. IL-2, IL-2R, HLA-DR ve LFA-1 sunumu yapan T lenfositler aktif görev alırlar (34).

2.1.4. Klinik Bulgular

pSS, tipik olarak sessiz bir şekilde başlar ve yavaş ilerleyen bir klinik seyire sahiptir (30). Esas olarak ekzokrin glandları etkiler ve genellikle gözyaşı ve tükürük bezlerinin fonksiyonel bozukluğuna bağlı olarak göz (keratokonjonktivitis sikka) ve ağız (kserostomi)

kuruluşu ile ortaya çıkan sistemik bir otoimmün hastalıktır. Hastalık, organa özgü bir lokal ekzokrinopatiden, çeşitli organların etkilendiği sistemik bir bozukluğa kadar uzanan geniş bir klinik spektruma sahiptir (35). Birçok sisteme ait semptom olması ve hastalığa spesifik semptom olmaması tanıyı güçleştirip, geciktirmektedir (30). Hastaların klinik özelliklerine göre kabaca glandüler ve ekstraplandüler olmak üzere iki başlıkta incelenebilir (Tablo-1).

2.1.4.1. Glandüler bulgular

SS'nin temel semptomları hastaların %95'inden fazlasında görülen ağız (kserostomi) ve göz kuruluşu (keratokonjonktivitis sikka)'dur (36). Ağız ve göz kuruluşu şikayeti ile başvuran bir hastada SS mutlaka ayırıcı tanıda akla gelmelidir.

Tablo 1. pSS'nin klinik özellikleri glandüler, ekstraplandüler epitelyal ve ekstraplandüler epitel dışı belirtiler olarak alt bölümlere ayrılmıştır.

Genel ve yapısal semptomlar • Ateş • Yorgunluk • Yaygın vücut ağrısı <i>Belirsiz sınıflandırma</i> • Küçük damar nöropatisi • Depresif durum • Hafif bilişsel işlev bozukluğu	Ekstraplandüler epitelyal olmayan belirtiler Eklemler: • Artralji • Non-erozif artrit Küçük damarlar: • Raynaud fenomeni (RF) • Ürtikeryal vaskülit • Kriyoglobulinemik purpura • Anüler eritem/subakut kutanöz lupus eritematozus Hematolojik belirtiler: • Lökopeni (lenfopeni ve/veya nötropeni) • Trombositopeni • Hemolitik anemi Renal glomerüller: • Kriyoglobulin aracılı membranoproliferatif glomerülonefrit • IgA nefropatisi Periferik sinir sistemi belirtileri: • Aksonal duyuşal polinöropati • Aksonal sensorimotor polinöropati • Otonom nöropati • Kranial nöropatiler (II, V, VII ve VIII) • Mononörit multipleks • Ganglionopati Merkezi sinir sistemi belirtileri: • Lenfositik menenjit • Multipl skleroz benzeri hastalık • Transvers miyelit
Glandüler belirtiler • Keratokonjonktivitis sikka • Kserostomi • Cilt kuruluşu • Vajinal kuruluk • Kuru burun • Kserotrakea	
Ekstraplandüler epitel belirtileri Akciğer: • Küçük hava yolu hastalığı • Bronşiolit • İnterstisyel tutulumu neden olan alveolit (LIP, UIP, NSIP) Karaciğer: • Otoimmün hepatit • Otoimmün kolanjit Renal tübüller ve mesane: • Tubulo-interstisyel nefrit (TİN) • Renal tübüller asidoz (RTA)(tipik olarak tip I, daha az sıklıkla tip II) • Renal kalsinoz ve taşlar • İnterstisyel sistit	

2.1.4.1.1. Oküler Bulgular

Göz kuruluğu SS'nin en spesifik göz belirtisidir. SS'ye bağlı göz kuruluğundan bahsediliyorsa, kseroftalmi yerine keratokonjunktivitis sikka terimi kullanılır. Hastalarda lakrimal glandlardaki atrofiye bağlı gözyaşının azalması sonucu gözde kaşınma, kızarıklık, yanma, batma, ışığa hassasiyet (fotofobi), yabancı cisim (kum kaçmış) hissi ve görme keskinliğinde azalma olabilir (37,38). Gözyaşının azalması kornea ülserasyonu ve göz kapağı enfeksiyonu gibi sekonder durumlara sebep olabilir. SS'nin en ciddi ve görme kaybı oluşturan komplikasyonu kornea ülserasyonudur (14).

Göz kuruluğunu objektif olarak göstermek için klinik pratikte en sık Schirmer testi kullanılır. Whatman kurutma kâğıdı, her iki göz kapağının alt kısmına yerleştirildiğinde, 5 dk içinde 5 milimetreden daha az ıslanıyorsa (≤ 5 mm/5dk), bu durum kesinlikle azalmış gözyaşını gösterirken, 8 milimetreden daha az ıslanıyorsa azalmış gözyaşını gösterir. Lizamin yeşili ve Rose Bengal boya testleri ile kornea ve konjonktivadaki oküler yüzey hasarları saptanabilir. Gözyaşı kırılma zamanının (GKZ) kısa olması ise gözyaşının lipid ve musin tabakasında anormallik olduğunu ifade eder (39).

2.1.4.1.2. Oral Bulgular

SS'de ağız kuruluğu ile birlikte en sık görülen klinik bulgudur. Tükürük bezlerindeki yıkıma bağlı olarak tükürük üretimi azalır ve ağız kuruluğu gelişir. Bunun sonucunda hastada kuru gıdaları yutarken zorlanma, ağızda tat değişikliği, konuşma güçlüğü, diş çürükleri, öksürük, substernal ağrı ve sık su içme ihtiyacı gibi şikayetler olur. Zaman içerisinde tat ve koku duyusunda azalma veya kayıp görülebilir. Tükürük salgısının azalması pH değişikliğine neden olarak antibakteriyel etkinliğin kaybolmasına yol açar ve dişlerde çürümeye sebep olur. Şiddetli ağız kuruluğu olan SS'li hastaların ağız florasında Lactobacillus spp, Candida albicans ve Streptococcus Mutans artar. İlerleyen süreçte oral mukozanın yapısı bozulur ve atrofiye uğrar. Hastaların fizik muayenelerinde oral mukozaları kuru, eritematöz, incelmış ve parşömen gibi bir görünüme sahiptir. Dil ve dudaklarda çatlaklar ve filiform papillalarda atrofi görülebilir (38). pSS hastalarının yaklaşık % 60 kadarında tek veya çift taraflı olarak parotis bezlerinde şişme görülür. Parotis bezindeki şişme tekrarlayıcı karakterde ve simetriktr. Genellikle lastik kıvamında ve ağrısızdır, nadiren ateş ve lokal hassasiyet eşlik edebilir (30). Sekonder SS'te ise tükürük bezlerinde büyüme pek görülmez. Hastalarda lenfadenopati (LAP) görülebilir ve bu durumda mutlaka lenfoma açısından dikkatli olunmalıdır (40).

Tükürük bezlerinin azalmış fonksiyonunu göstermek için siyalometri, siyalografi, sintigrafi, parotis bezi ultrasonografisi ve tükürük sıvısı elektroforezi gibi yöntemler kullanılır. Ağız kuruluğu olan hastalarda uygulanması gereken ilk yöntem Siyalometri'dir. Uyarılmamış ve uyarılmış tükürük akış hızları sırasıyla <0,1ml/dk ve <0,5ml/dk ise test pozitif kabul edilir (41). Minör tükürük bezi biyopsisi ise en değerli tanı yöntemidir. Tükürük bezi biyopsisi mümkünse alt dudaktan ve en az 5 yerden minör tükürük bezini içerecek şekilde alınmalıdır. Alınan örneğin her 4 mm²'lik alanında bir veya daha fazla fokal lenfositik siyaloadenit varlığı hipofonksiyon için tanısaldır (42).

2.1.4.1.3. Diğer Ekzokrin Glandüler Tutulumlar

Diğer ekzokrin bezler daha az sıklıkta tutulur. Burun, sinüs ve posterior farinks gibi üst solunum yollarındaki ekzokrin bezlerin tutulumu sonucunda olguların %50-60'ında çeşitli semptomlar ortaya çıkar. En sık görülen ve rahatsız edici olan kuru öksürüktür. Alerjik olmayan rinit ve sinüzit oluşabilir. Bu hastalarda SS düşündürecek başka bulgu yoksa tanı gecikebilir ve hastalar astım veya bronşit gibi düşünülerek uzun süre yanlış tedavi alabilirler (40). SS'li kadınlarda vajinal kuruluğun sebep olduğu dispareni sık görülen bir semptomdur (43). Bakteriyel ve kandidal enfeksiyonlar da sıklıkla durumu daha komplike hale getirmektedir (44).

2.1.4.2. Ekstraglandüler Bulgular

Ekzokrin bez tutulumuna göre daha nadir görülmekle birlikte sistemik tutulum SS vakalarının %30-40'ında olmaktadır. SS'de en çok tutulan ekstraglandüler organlar eklem, akciğer ve cilt'tir (45). pSS'de sistemik tutulum visseral ve visseral olmayan olarak iki alt bölüme ayrılır. Visseral tutulum iç organları etkilerken, visseral olmayan tutulumda daha çok cilt, eklem ve kas gibi dokular etkilenir (46).

2.1.4.2.1. Genel Semptomlar

SS hastalarının yaklaşık %70-80'inde yorgunluk mevcuttur ve hastaların yaşam kaliteleri üzerinde olumsuz bir etkisi vardır. Diğer spesifik olmayan genel semptomlar uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon ve kronik yaygın ağrıdır. Bazı SS hastaları, tipik olarak orta yaşlı kadınlar, ağız ve göz kuruluğu, yaygın ağrı ve yorgunluk ile karakterize klinik bir triad ile başvururlar. İlginç bir şekilde, bu hasta alt grubunda sistemik belirtiler ve otoantikör prevalansı daha az görülür. Bu durumda, SS ile menopoza, hipotiroidizm, diyabet, malignite, depresyon veya fibromiyalji gibi diğer potansiyel bozukluklar

arasındaki ayırıcı tanı özellikle zor olabilir (36).

2.1.4.2.2. Kas-İskelet Sistemi

SS hastalarının çoğunda miyalji, artralji ve sabah tutukluğu mevcuttur (47). Artralji hastaların %75'inde bildirilirken, artrit daha az sıklıkta görülür ve SS hastalarının yaklaşık %10'unda görülebilir (48). Artrit ağırlıklı olarak simetrik, genellikle proksimal interphalangeal (PIF), metakarpofalangeal eklemler (MKF) ve bileklerin tutulumu ile birlikte mono veya oligoartikülerdir (49). SS ile ilişkili artrit çoğu non-erozivdir ve deformite yapmaz. Sinovit ve kemik erozyonları ise RA ile ilişkili sekonder SS'nin karakteristik özellikleridir (47,49). SS hastalarında gerçek miyozit nadir görülür, ancak miyaljiler ve/veya kas güçsüzlüğü daha sıktır ve sırasıyla fibromiyalji (FMJ) veya hipokalemiye sekonder olabilir (48).

2.1.4.2.3. Cilt Tutulumu ve Vaskülit

SS'nin en yaygın deri bulgusu cilt kuruluğu ve buna bağlı kaşıntı olmakla beraber, cilt tutulumunun diğer belirtileri de nispeten sıktır (49). Anüler eritem, ciltten kabarık merkezi soluk geniş sınırlı bir alan ile karakterize, skar ve atrofi oluşturmeyen, tipik olarak güneşe maruz kalan alanlarda meydana gelen bir dermatozdur. SS ile ilişkili anüler eritem subakut kutanöz lupus eritematozus ile benzer şekilde, anti-Ro/SS-A ve/veya anti-La/SS-B otoantikorlarının pozitifliğiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir (48). Daha çok alt ekstremitelerde görülen kutanöz vaskülitik lezyonlar çoğunlukla palpabl purpura şeklinde görülür. Aynı zamanda kutanöz ülserler, ürtikeryal vaskülit ve deri nodülleri gibi diğer klinik durumlar da bildirilmiştir. Tanı için deri biyopsisi şart değildir ancak biyopsi yapıldığında olguların çoğunda lökositoklastik vaskülit gösterilir. Vaskülit olan olgularda yüksek bir anti-Ro/SSA ve/veya anti-La/SSB antikor prevalansı mevcuttur (49). Raynaud fenomeni ise SS hastalarının yaklaşık %10-20 kadarında bildirilmiştir ve vakaların çoğunda sicca belirtileri başlamadan önce görülebilir (50,51).

2.1.4.2.4. Pulmoner Sistem

SS hastalarında klinik olarak anlamlı akciğer tutulumunun tahmini prevalansı %9-24 olarak bildirilmiştir. Ancak asemptomatik hastaların solunum fonksiyon testleri (SFT), bronkoalveolar lavaj (BAL) ve yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ile değerlendirilmesi sonucu hastaların %75 kadarında subklinik anormallikler tespit edilmiştir (52). Akciğer tutulumu olan SS hastalarının yaşam kalitelerinde ve fiziksel işlevselliğinde

önemli derecede bozulma bildirmiştir. Daha önemlisi pulmoner tutulum, 10 yıllık hastalık süresinden sonra 4 kat artmış mortalite riski ile ilişkili bulunmuştur (53). İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve sekelleri SS hastalarında sık görülen ölüm nedenleridir; bu nedenle erken tanı ve tedavi önemlidir. Erken tanı için geleneksel röntgen incelemeleri yeterli değildir. Tanıda ve takip sırasında yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesi ölçümü (DLCO) içeren solunum fonksiyon testi (SFT) önerilir (54). Çeşitli çalışmalar erkek cinsiyet, aktif sigara içiciliği, geç başlangıçlı hastalık ve uzun süreli hastalık süresinin SS'de pulmoner tutulum için risk faktörü olduğunu bildirmektedir (1).

Üst solunum yollarının kuruluşuna bağlı, burunda kabuklanma ve burun kanaması sık görülmektedir ve sıklıkları sırasıyla %18,5 ve %31,8 olarak bildirilmiştir. Kronik ses kısıklığı hastaların yaklaşık üçte biri tarafından bildirilmektedir. SS hastalarının yaklaşık %50'si yaşam kalitelerini etkileyen kronik non-produktif öksürükten şikayet eder, öksürük izole bir semptom olduğu zaman fonksiyonel ve radyolojik değerlendirme ile herhangi bir anormallik saptanmadığında trakea kuruluşundan (kserotrakea) bahsedilir. Ayrıca, kserotrakealı hastalar sekresyonlarını temizlemekte zorlanırlar ve atelektazi, bronşektazi, tekrarlayan bronşit ve bronkopnömoni gibi durumlara yatkın hale gelirler (52).

Distal hava yolları tutulumu ile ilgili olarak foliküler bronşiolit (FB), SS'nin en sık görülen pulmoner belirtilerinden biridir. FB, bronkovasküler demetler boyunca uzanmış reaktif germinal merkezlere sahip, hiperplastik lenfoid foliküllerin varlığı ile karakterize, nadir görülen bir hücreli bronşiolit türüdür (55). İzole FB'li hastaların çoğunda prognoz nispeten iyidir ve ilerleyici akciğer hastalığı nadir görülür (56). İsveç'te yapılan bir kohort çalışmada, pSS hastalarının %37'sinin 11 yıllık takip süresi sonunda kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) kriterlerini karşıladığı görülmüş. KOAH, sigara içenlerde arasında 5 kat daha yaygın olarak görülmüş ancak sigara içmeyenlerde de prevalans beklenmedik şekilde yüksek olarak saptanmış (57).

İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH), akciğerin interstisyumunu (alveolar epitel, pulmoner kapiller endotel, bazal membran, perivasküler ve perilenfatik dokular) etkileyen bir grup akciğer hastalığını ifade eder (58). SS'de görüldüğü bildirilen İAH paternleri nonspesifik interstisyel pnömoni (NSIP), lenfositik interstisyel pnömoni (LIP), usual interstisyel pnömoni (UIP) ve organize pnömoni (OP)'dir (59,60). En yaygın semptomlar nefes darlığı ve öksürüktür. En sık görülen histopatolojik bulgu NSIP'dır fakat SS'ye özgü değildir, çeşitli bağ doku hastalıkları (BDH)'nda ve hipersensitivite reaksiyonlarında da

görülebilmek (61). pSS ile ilişkili olduğu gösterilen klasik alt tip LIP'dir. Bu hastalarda akciğer tutulumunun başlama zamanı değişkendir, pSS tanısı konmadan önce hastalığın ilk belirtisi olarak ortaya çıkabileceği gibi diğer sistemik bugular ile birlikte (vakaların %10'unda) veya hastalığın geç dönem bulgusu olarak ortaya çıkabilir (1).

SS hastalarında tanımlanan diğer solunum komplikasyonları arasında amiloidoz, BALT (bronşla ilişkili lenfoid doku) lenfomalar, tromboembolik hastalık, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve plevral hastalık yer alır (1,52). SS'de pulmoner tutulumun görülme sıklığı ve potansiyel şiddeti göz önüne alındığında, uzmanlar tüm hastaların sistematik olarak taranmasını önermektedir (1,3). Genel olarak semptomatik ve asemptomatik hastalar, temel bir klinik değerlendirme, akciğer filmi ve SFT ile değerlendirilmelidir. Solunum semptomları olan hastalarda pulmoner tutulumu değerlendirmek için SFT-DLCO ve YÇBT yapılmalıdır ve gerekli hastalarda altta yatan nedeni aydınlatmak için etiyolojiye yönelik gerekli tetkikler (ekokardiyogram, pulmoner BT anjiyografi veya bronkoskopi) yapılmalıdır (48).

2.1.4.2.5. Renal Sistem

SS'de böbrek tutulum prevalansının %5 civarında olduğu bildirilmiş ancak muhtemelen daha sık görülmektedir (49,62,63). Kronik tübülointerstisyel nefrit (TİN), SS ile ilişkili böbrek tutulumunun baskın formudur, klinik olarak genellikle distal (tip I) renal tübüler asidoza (RTA) dönüşür. Distal RTA, azalmış hidrojen iyon (H⁺) ekskresyonuna yol açan kortikal toplayıcı tübül disfonksiyonu ile karakterizedir. Defekt, sistemik metabolik asidoz veya oral asit yüklemesini takiben idrar asidifikasyon kusuru ile karakterizedir. Distal RTA klinik olarak, hipokalemiye bağlı güçsüzlük/paralizi ve daha az sıklıkla renal taş ve osteomalazi ile ortaya çıkar (62,63). Serum kreatinin değerinde ılımlı yükselme ve hafif proteinüri görülebilir (49,62,63). SS ile ilişkili TIN'in diğer formları daha az görülür, bunlar proksimal tübül, Henle kulpu ve distal kıvrımlı tübülleri içeren işlev bozukluklarıdır (62,64). Glomerüler hastalıklar, TIN'in aksine daha az görülür ve nadiren hastalığın ilk belirtisini oluşturur (50). Vakaların çoğunda, SS ile ilişkili glomerülofrit, immün komplekslerin birikmesiyle karakterize, non-enfeksiyöz kriyoglobulinemik vaskülitin neden olduğu bir membranoproliferatif glomerülofrittir (62,63). SS ile ilişkili glomerüler hastalık genellikle klinik belirti ve bulgu vermez, daha çok rutin tetkiklerdeki anormallikler ile (proteinüri, yüksek serum kreatinin) ortaya çıkar (49,62,64).

2.1.4.2.6. Gastrointestinal Sistem

SS hastalarının çoğunda yaşam kalitelerini belirli derecelerde olumsuz etkileyen disfaji görülebilmektedir. Disfaji, ağız kuruluğu ve/veya özofagus motilite bozukluklarının kombinasyonundan kaynaklanabilir. Anti-parietal antikorlar ve gastrit nedeniyle asit üretiminde azalma olabilir, aynı zamanda otonom nöropati varlığı ve mide tutulumu ile ilişkili mide ve barsak motilite bozuklukları görülebilir (65). Amilaz ve lipaz salgısındaki azalmanın sonucu olarak ekzokrin pankreas bozukluğu ile karakterize subklinik pankreas disfonksiyonu görülebilir. Hastaların yarısında anormal karaciğer fonksiyon testleri saptanabilir, ancak bunların çok az bir kısmında primer biliyer kolanjit, otoimmün hepatit veya non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi bir karaciğer hastalığı vardır (65,66).

2.1.4.2.7. Nörolojik Sistem

SS hastalarının %20 kadarında sinir sistemi tutulumu görülebilir. SS, hem santral (SSS) hem de periferik sinir sistemini etkileyebilir (50,67,68). SS ile ilişkili nöropatilerin en tipik iki şekli; duyuşsal ataksik nöropati ve ağırlı küçük lif nöropatisidir. Bu yüzden SS, bu nörolojik bulgularla başvuran hastalarda ayırıcı tanıda mutlaka düşünölmelidir (67). SS hastalarında görölen diğör periferik sinir sistemi tutulumları, sensorimotor polinöropati, otonomik nöropati, mononöritis multipleks ve kraniyal nöropatilerdir. SSS tutulumu daha az görölmekle beraber diğör nörolojik hastalıklardan ayırt edilmesi de daha zordur. Omurilik, beyin sapı, optik sinirler, serebellum ve serebral hemisferler dahil olmak üzere SSS'nin hemen hemen bütün yapıları etkilenebilir (68). Bilişsel işlev bozukluğu ve uyku bozuklukları da SSS tutulumları arasındadır ve SS hastalarında yaygın olarak görölmektedir. Bu durumlar hastanın yaşam kalitesinin düşmesine sebep olmaktadır (48).

2.1.4.2.8. Hematolojik Bulgular ve Lenfoma

SS'li hastaların yaklaşık %30-35'inde normositik anemi, lökopeni ve trombositopeni gözlenebilir ve daha çok pozitif immünolojik serolojisi olan hastalarda tanımlanmıştır. SS ile ilişkili sitopeninin büyük kısmı asemptomatiktir (48). B veya T hücrelerinin monoklonal proliferasyonu sonucu malign lenfoproliferatif bozukluklar ortaya çıkar. SS'li hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda mono veya oligoklonal B hücre proliferasyonu tespit edilmiştir (69,70). Özellikle B hücre kökenli non-Hodgkin lenfomaların (NHL) otoimmün hastalıklarda görölme sıklığının arttığı bilinmektedir (71). SS hastalarının da yaklaşık %5'inde lenfoma gelişmekle birlikte, normal popölasyona kıyasla anlamlı bir risk artışı söz konusudur. SS'nin en ciddi komplikasyonlarından biridir (72). SS ile ilişkili

lenfomalar tipik olarak düşük dereceli B hücreli NHL'lerdir, özellikle mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfoma, nodal marjinal bölge lenfoması ve büyük hücreli B lenfoma vakaların %60'ını oluşturur. Daha çok hastalığın aktif olduğu organlarda gelişirler ve en sık görülen bölge tükürük bezleridir. Ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi B semptomları görülmeden, ılımlı bir seyir gösterme eğilimindedirler ve vakaların sadece %10 kadarı daha agresif bir forma dönüşebilir (73).

2.1.4.2.9. Diğer Sistem Bulguları

SS'de kalp hastalıkları nadir görülmekle birlikte çeşitli çalışmalarda kalp kapak hastalığı, sol ventrikül anormallikleri, PAH ve perikardiyal efüzyon prevalansının normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir (74,75). SS'li hastaların %7-14'inde Hipotiroidizm ve %1.8-3'inde ise Graves hastalığı gibi tiroid hastalıkları bildirilmiştir (4).

2.1.4.3. Sekonder Sjögren Sendromu

SS, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), dermatomiyozit veya sistemik skleroz (SSc) gibi başka bir otoimmün hastalık ile birlikte görüldüğü zaman sekonder SS (sSS) olarak adlandırılır (1). sSS en sık RA ve SLE ile birliktelik gösterir. RA tanısı ile izlenen hastaların yaklaşık %20 kadarında SS görülür ve genelde RA tanısından yıllar sonra keratokonjunktivitis sikka ile prezente olarak tanı alır. SLE'li hastalarda ise %8-33 oranında SS düşündürülen belirtiler bulunur. Cilt döküntüsü, artralji, periferik nöropati ve glomerülonefrit gibi bulgular SLE ilişkili sSS'de sık görülür (76).

2.1.5. Tanı ve Sınıflandırma Kriterleri

SS tanısı klinik, laboratuvar ve gerekli hallerde histopatolojik bulguların incelenmesi ile konulur. pSS için birçok sınıflandırma kriteri tanımlanmıştır, kriterlerin oluşturulmasındaki temel amaç tanı koymaktan ziyade klinik çalışmalarda ortak bir dil oluşturmaktır.

1965 yılından bu zamana kadar birçok farklı sınıflandırma kriteri önerilmiştir. Son zamanlarda ise iki farklı sınıflandırma kriteri yayınlandı. Birincisi 2002 yılında revize edilen Amerika-Avrupa Konsensus Grubu (AECG) Sınıflandırma Kriterleridir. İkincisi Sjögren'in Uluslararası İşbirliğine Dayalı Klinik İttifakı (SICCA) tarafından yayınlandı ve 2012'de Amerika Romatoloji Koleji (ACR) tarafından onaylandı (48). SS sınıflandırma kriterleri üzerinde uluslararası bir fikir birliğinin olmaması, uluslararası bilim camiasını SS için yeni bir sınıflandırma kriteri geliştirmeye sevk etti. Sonuç olarak, 2016'da ACR ve

Avrupa Romatizma Birliği (EULAR), hem AECG hem de ACR kriterlerindeki öğeleri sentezleyerek 2016 ACR/EULAR sınıflandırma kriterini geliştirdi ve onayladı (42).

Günümüz pratiğinde çok merkezli çalışmalar ile oluşturulan, tanısal açıdan yüksek özgüllük ve duyarlılık gösteren sınıflama kriterleri kullanılmaktadır. Bu amaçla en yaygın olarak kullanılanlardan birisi de ACR/EULAR Sjögren Sınıflandırma Kriterleri-2016'dır (77,78). SS tanısı koymadan önce ağız ve göz kuruluğu yapabilen baş-boyuna radyasyon öyküsü, sarkoidoz, amiloidoz, kontrolsüz diyabetes mellitus, lenfoma, greft versus host hastalığı (GVHD), IgG4 ilişkili hastalık, HCV enfeksiyonu ve antikolinerjik ilaç kullanımı gibi sebepler ekarte edilmelidir (48).

Tablo 2. Primer Sjögren Sendromu için 2016-ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri (42)

Dahil etme kriterleri; Ağız ve göz kuruluğu semptomlarından en az birinin olması veya EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (ESSDAI)'ye göre SS şüphesi bulunanlar	
Öge	Ağırlık/Skor
1.Labial tükürük bezinde fokal lenfositik sialoadeniti düşündürülen minör tükürük bezi biyopsisi, fokus skorunun $\geq 1/4\text{mm}^2$	3
2.Anti-SSA/Ro pozitifliği	3
3.Oküler boyanma skoru ≥ 5 (veya van Bijsterveld skoru ≥ 4) (En az bir gözde)	1
4.Schirmer testinin $\leq 5\text{mm}/5$ dakika olması (En az bir gözde)	1
5.Uyarılmamış tükürük akış hızı $\leq 0,1$ ml/dakika	1
Dışlama kriterleri; Baş-boyun bölgesine radyoterapi alınmış olunması, HCV, Edinilmiş İmmün Yetmezlik Sendromu (AIDS), Sarkoidoz, Amiloidoz, GVHD ve IgG4 ilişkili hastalık bulunması	

Bu sınıflama sistemine göre SS tanısı için, dışlama kriterleri ekarte edildikten sonra skorun 4 ve üzeri (≥ 4 puan) olması gerekmektedir.

2.1.6. EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivasyon İndeksi (ESSDAI)

EULAR konsensusu tarafından, pSS tanılı hastalarda hastalık aktivitesini ölçmek amacıyla oluşturulan bir klinik aktivite indeksidir. Bu indeks 2010 yılında yayınlanmış olup toplam 12 hedef organı içermektedir; genel sağlık durumu, lenfadenopati, glandüler, eklem, cilt, pulmoner, renal, kas, merkezi ve periferik sinir sistemi, hematolojik ve serum biyobelirteçler. Değerlendirilen klinik parametrelere göre puanlama yapılır (Tablo-3).

Teorik olarak maksimum ESSDAI skoru 123'tür (79).

Tablo 3. EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (ESSDAI) (2010) (79)

Alan [Ağırlık]	Aktivite düzeyi	Tanım
Yapısal Enfeksiyöz kökenli ateşin ve istemli kilo kaybının hariç tutulması	yok=0	Aşağıdaki semptomların yokluğu
	hafif=3	Hafif veya aralıklı ateş (37,5°–38,5°C)/gece terlemeleri ve/veya vücut ağırlığının %5 ila 10'u kadar istemsiz kilo kaybı
	orta=6	Şiddetli ateş (>38,5°C)/gece terlemeleri ve/veya vücut ağırlığının >%10'u kadar istemsiz kilo kaybı
Lenfadenopati Enfeksiyonun dışlanması	yok=0	Aşağıdaki özelliklerin olmaması
	hafif=4	Herhangi bir lenf bezinde ≥ 1 cm veya inguinal bölgede ≥ 2 cm lenfadenopati
	orta=8	Herhangi bir lenf bezinde ≥ 2 cm veya inguinal bölgede ≥ 3 cm lenfadenopati ve/veya splenomegali
	ağır=12	Malign B hücreli proliferasyon bozukluğu
Glandüler Taş veya enfeksiyonun dışlanması	yok=0	Glandüler şişliğin olmaması
	hafif=2	Genişlemiş parotis (≤ 3 cm) veya sınırlı submandibuler veya lakrimal şişlik ile küçük glandüler şişlik
	orta=4	Büyümüş parotis (> 3 cm) ile majör glandüler şişlik veya önemli submandibular veya lakrimal şişlik
Artiküler Osteoartritin hariç tutulması	yok=0	Aktif eklem tutulumunun olmaması
	hafif=2	Ellerde, bileklerde, ayak bileklerinde ve ayaklarda sabah tutukluğunun eşlik ettiği artraljiler (>30 dk)
	orta=4	1 ila 5 eklemden sinovit
	ağır=6	≥ 6 eklemden sinovit
Deri "Aktivite yok" olarak derecelendirin hasarla ilgili sabit uzun süreli özellikler	yok=0	Aktif deri tutulumunun olmaması
	hafif=3	Eritema multiforme
	orta=6	Ürtikeryal vaskülit dahil olmak üzere sınırlı kutanöz vaskülit veya subakut kutanöz lupus veya ayak ve ayak bileği ile sınırlı purpura
	ağır=9	Ürtikeryal vaskülit dahil olmak üzere yaygın kutanöz vaskülit veya yaygın purpura veya vaskülitte bağlı ülserler
Pulmoner "Aktivite yok" olarak derecelendirin Hasarla ilgili sabit uzun süreli özellikler veya hastalıkla ilgili olmayan solunum tutulumu (tütün kullanımı vb.)	yok=0	Aktif akciğer tutulumunun olmaması
	hafif=5	Kalıcı öksürük veya bronşiyal tutulum, radyografide radyografik anormallikler yok veya interstisyel akciğer hastalığının radyolojik veya YÇBT kanıtı ile: Nefes darlığı yok ve normal akciğer fonksiyon testi.
	orta=10	Egzersizde nefes darlığı (NHYA II) ile YÇBT ile gösterilen interstisyel akciğer hastalığı gibi orta derecede aktif pulmoner tutulum veya aşağıdakilerle sınırlı anormal akciğer fonksiyon testleri: $\%70 >DL$ $CO \geq \%40$ veya $\%80 >FVC \geq \%60$

Alan [Ağırlık]	Aktivite düzeyi	Tanım
	ağır=15	İstirahat halinde nefes darlığı (NHYA III, IV) veya anormal akciğer fonksiyon testleri ile birlikte YÇBT ile gösterilen interstisyel akciğer hastalığı gibi oldukça aktif pulmoner tutulum: $DL_{CO} < \%40$ veya $FVC < \%60$
Renal "Aktivite yok" olarak derecelendirin hasarla ilgili stabil uzun süreli özellikler ve hastalıkla ilgili olmayan renal tutulum. Biyopsi yapıldıysa, lütfen aktiviteyi önce histolojik özelliklere göre derecelendirin	yok=0	Proteinüri $< 0,5$ g/d, hematüri yok, lökositüri yok, asidoz yok veya hasara bağlı uzun süreli stabil proteinüri ile şu anda aktif böbrek tutulumunun olmaması
	hafif=5	Böbrek yetmezliği olmayan tübüler asidoz veya proteinüri (0,5 ila 1 g/d arasında) ve hematüri veya böbrek yetmezliği olmayan ($GFR \geq 60$ ml/dk) glomerüler tutulumla sınırlı hafif aktif böbrek tutulumu kanıtı
	orta=10	Böbrek yetmezliği ($GFR < 60$ ml/dak) ile tübüler asidoz veya 1 ila 1.5 g/d arasında proteinüri ile ve hematüri veya böbrek yetmezliği ($GFR \geq 60$ ml/dak) veya histolojik kanıt olmadan glomerüler tutulum gibi orta derecede aktif böbrek tutulumu ekstramembranöz glomerülonefrit veya önemli interstisyel lenfoid infiltrat
	ağır=15	Proteinüri $> 1,5$ g/d veya hematüri veya böbrek yetmezliği ($GFR < 60$ ml/dak) ile glomerüler tutulum veya proliferatif glomerülonefrit veya kriyoglobulinemi ile ilişkili böbrek tutulumunun histolojik kanıtı gibi yüksek düzeyde aktif böbrek tutulumu
Kas Kortikosteroidlere bağlı zayıflığın dışlanması	yok=0	Şu anda aktif kas tutulumunun olmaması
	hafif=6	Zayıflık ve kreatin kinaz ($N < CK \leq 2N$) olmadan normal olmayan EMG veya hafif aktif miyozitin biyopsi ile gösterilmesi
	orta=12	Zayıflık (maksimum eksiklik 4/5) veya yüksek kreatin kinaz ($2N < CK \leq 4N$) ile normal olmayan EMG veya biyopsi ile orta derecede aktif miyozitin gösterilmesi
	ağır=18	Zayıflık (eksik $\leq 3/5$) veya yüksek kreatin kinaz ($> 4N$) ile normal olmayan EMG veya yüksek derecede aktif miyozitin biyopsi ile gösterilmesi
PNS "Aktivite yok" olarak derecelendirin hasarla ilgili sabit uzun süreli özellikler veya hastalıkla ilgili olmayan PNS tutulumu	yok=0	Şu anda aktif PNS tutulumunun bulunmaması
	hafif=5	Periferik sinir sistemi tutulumunun hafif aktif olması, NCS veya trigeminal (V) nevralji ile gösterilen saf duyuşal aksonal polinöropati gibi
	orta=10	Maksimal motor eksikliği 4/5 olan aksonal duyu-motor nöropati, kriyoglobulinemik vaskülit varlığı ile saf duyuşal nöropati, hafif/orta ataksi ile sınırlı gangliyonopati, enflamatuvar demiyelinizan polinöropati (CIDP) gibi NCS ile gösterilen orta derecede aktif periferik sinir sistemi tutulumu) hafif

Alan [Ağırlık]	Aktivite düzeyi	Tanım
		fonksiyonel bozukluk (maksimum motor defisit 4/5 veya hafif ataksi) veya periferik kökenli kranial sinir tutulumu (trigeminal (V) neralji hariç)
	ağır=15	≤3/5 motor defisitli aksonal sensori-motor nöropati, vaskülitte bağlı periferik sinir tutulumu (mononöritis multipleks vb.), ganglionopatiye bağlı şiddetli ataksi, şiddetli fonksiyonel bozukluk: motor eksiklik ≤3/5 veya şiddetli ataksi
CNS "Aktivite yok" olarak derecelendirin hasarla ilgili sabit uzun süreli özellikler veya hastalıkla ilgili olmayan CNS tutulumu	yok=0	Şu anda aktif CNS tutulumunun bulunmaması
	hafif=10	Santral orijinli kranial sinir tutulumu, optik nörit veya multipl skleroz benzeri sendrom gibi orta derecede aktif CNS özellikleri, yalnızca duyuşal bozukluk veya kanıtlanmış kognitif bozuklukla sınırlı semptomlarla birlikte
	orta=15	Serebrovasküler kaza veya geçici iskemik atak ile seyreden serebral vaskülit, nöbetler, transvers miyelit, lenfositik menenjit, motor defisitli multipl skleroz benzeri sendrom gibi oldukça aktif CNS özellikleri.
Hematolojik Anemi, nötropeni ve trombositopeni için sadece otoimmün sitopeni düşünülmelidir (demir veya vitamin eksikliği, ilaca bağlı sitopeni hariç).	yok=0	Otoimmün sitopeni yokluğu
	hafif=2	Nötropeni (1000 < nötrofil < 1500/mm ³) ve/veya anemi (10 < hemoglobin < 12 g/dl) ve/veya trombositopeni (100.000 < trombosit < 150.000/mm ³) ile otoimmün kökenli sitopeni veya lenfopeni (500 < lenfositler < 1000/mm ³)
	orta=4	Nötropeni (500 ≤ nötrofil ≤ 1000/mm ³) ve/veya anemi (8 ≤ hemoglobin ≤ 10 g/dl) ve/veya trombositopeni (50.000 ≤ trombosit ≤ 100.000/mm ³) ile otoimmün kökenli sitopeni veya lenfopeni (≤ 500/mm ³)
	ağır=6	Nötropeni (nötrofiller < 500/mm ³) ve/veya anemi (hemoglobin < 8 g/dl) ve/veya trombositopeni (trombositler <50.000/mm ³) ile otoimmün kökenli sitopeni
Biyolojik	yok=0	Aşağıdaki biyolojik özelliklerden herhangi birinin olmaması
	hafif=1	Klonal bileşen ve/veya hipokomplementemi (düşük C4 veya C3 veya CH50) ve/veya hipergamaglobulinemi veya 16 ile 20 g/L arasında yüksek IgG seviyesi
	orta=2	Kriyoglobulinemi ve/veya hipergamaglobulinemi veya yüksek IgG düzeyi > 20 g/L ve/veya yeni başlayan hipogamaglobulinemi veya yakın zamanda IgG düzeyinde azalma (<5 g/L) varlığı

2.1.7. Laboratuvar Bulguları ve Spesifik Tanı Testleri

SS'li hastaların tam kan sayımlarında sık olmasa da lökopeni ve anemi görülebilir. Anemi, genellikle normokrom normositik özelliktedir ve daha çok kronik hastalık anemisi veya pernisiyöz anemi şeklinde görülür (80). Tam kan sayımında lökositöz görülmesi halinde lenfoma olasılığı, trombositopeni durumunda ise SLE mutlaka akla getirilmeli ve dışlanmalıdır. Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ölçümlerinde nonspesifik yükselmeler tespit edilebilir. C-Reaktif Protein (CRP) çoğu zaman normal değerindedir (81). Hastaların

yaklaşık %70'inde ANA pozitifdir ve en sık saptanan otoantikordur. Hastaların serumlarında sıklıkla tespit edilen diğer otoantikorlar anti-Ro/SS-A, anti-La/SS-B ve RF'dir (82). Antikorların, hastalığın klinik ve immünolojik özellikleri üzerinde etkili olduğuna inanılmaktadır ancak hastalık aktivitesinin antikor titreleriyle ilişkili olduğu düşünülmemektedir (83). pSS tanısı için bazı özel objektif testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Kserostomiye değerlendirmek için tükürük bezi sintigrafisi, sialometri, parotis bezi sialografisi ve Saxon testi gibi dört temel test vardır. Keratokonjonktivitis sikkayı değerlendirmek için ise genellikle Schirmer testi kullanılmakla beraber göz yaşı kırılma zamanı ve Rose Bengal testi de kullanılabilmektedir (38). SS'den şüphelenilen hastalarda tanının netleştirilmesi, ağız kuruluğu ve çift taraflı tükürük bezi büyümesine sebep olan diğer durumları dışlama amacıyla tükürük bezi biyopsisi yapılmaktadır (84).

Tam idrar tetkikinde SS'ye spesifik bir bulgu genelde olmaz. Ancak böbreklerin etkilendiği durumlarda bazı anormallikler gözlenebilir. SS'de böbrek tutulumunun çoğunlukla (%70) TİN şeklinde gerçekleştiği bilinmektedir. Hastaların büyük kısmında hafif düzeyde proteinüri (%20) görülmektedir, çok az bir kısmında (%1-3) ise nefrotik düzeyde proteinüri görüldüğü bildirilmektedir. Nadiren de olsa hematüri (%5) de görülebilmektedir (85). Hastaların yaklaşık %50'sinde transaminaz (aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT)) yüksekliği olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda, SS'li hastaların %3-6 kadarında myozit gelişmesi sonucu kas enzimlerinde (kreatin kinaz ve laktat dehidrogenaz gibi) de yükselme tespit edilebilir (86).

- **Tükürük bezi biyopsisi;** SS şüphesi olan hastalarda önemli tanı yöntemlerinden birisidir. Hem tanının doğrulanması, hem de ağız kuruluğu yapabilen diğer hastalıklar ile ayırıcı tanı yapmak için kullanılır. Parotis bezlerinden biyopsi ile doku örneği alınmasındaki zorluk ve fasiyal sinir zedelenmesi riski sebebiyle genellikle sublingual bölgeden alınmaktadır. pSS hastalarında duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %83,5 ve %82,8 olarak tespit edilmiştir. Fokal lenfositik siyaloadenit (lobülün merkezinden periferine uzanım gösteren, fokal lenfosit birikimi) biyopside görülen ana histolojik bulgudur. Periduktal veya perivasküler bölgede, 4 mm²'lik alanda 50 veya daha fazla lenfosit birikimi fokus olarak adlandırılır ve bu alandaki fokusların sayısı ise fokus skoru olarak tanımlanır. 1968 yılında Chisholm ve Mason tarafından bu amaçla histopatolojik sınıflama geliştirilmiştir. Bu sınıflamaya göre; normal bulgular evre 0, hafif düzeyde lenfositik infiltrasyon bulunması evre 1, orta düzeyde lenfositik infiltrasyon

bulunması evre 2, bir tane fokus bulunması evre 3 ve birden fazla fokus bulunması evre 4 olarak tanımlanmıştır.

Tablo 4: Minör tükürük bezi biyopsi evreleme sistemi (Chisholm & Mason, 1968).

Evre	4mm ² 'deki lenfositler ve plazma hücreleri
0	Normal
1	Hafif derecede mononükleer hücre infiltrasyonu
2	Orta derece mononükleer hücre infiltrasyonu
3	Bir fokus varlığı
4	Birden fazla fokus varlığı

2002 AECG sınıflandırma kriterlerine göre, histopatolojik olarak fokus skorunun mutlaka var olması gerektiği vurgulanmıştır. Özellikle evre 3 ve 4 skorlarının, SS tanısı için % 100 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (77).

- **Tükürük bezi sintigrafisi:** Majör tükürük bezlerinin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde dinamik görüntüleme imkanı sağlamaktadır. Radyonüklidin az tutulduğu durumlarda sonuç pozitif olarak kabul edilir. SS'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde pozitif sonuçlar elde edildiği için duyarlılığı düşüktür ancak özgüllüğü %100'e yakındır (87).
- **Tükürük bezi ultrasonografisi:** Ucuz, kolay ve non-invaziv olmasından dolayı Ultrasonografi (USG) kullanımı giderek artmaktadır. Henüz sınıflama kriterleri arasına girmemiş olsa da deneyimli kişiler tarafından uygulandığında, özgüllüğü sintigrafiye benzer oranlarda iken duyarlılığı daha yüksek oranlarda bildirilmiştir (88).
- **Siyalografi:** Kontrast maddenin retrograd yolla major tükürük bezi kanalından verilmesi ile yapılır. Kanal rüptürüne sebep olması gibi kullanımını sınırlandıran ciddi komplikasyonları vardır (89).
- **Siyalometri:** Tükürük üretim miktarını gösteren bir testtir. Test öncesi uyarı verilerek veya verilmeyerek, major tükürük bezlerinin tükürük salgısı ölçülmektedir. SS hastalarında tükürük akımının azaldığı tespit edilmiştir. Ölçüm sonuçları yaş, cinsiyet, ilaçlar ve saatten etkilenmektedir. Sağlıklı kişilerden de yapılan ölçümlerde farklı akım sonuçları alınmaktadır. Bundan dolayı SS tanısı için

bir değerin olması yeterli değildir (90). Uyarılmamış tam tükürük akış hızı ≤ 0.1 mL/dk patolojik olarak kabul edilir (42).

- **Manyetik rezonans görüntüleme (MRG):** Son zamanlarda popülerlik kazanan bir yöntem olup, minor tükürük bezi biyopsisi ile iyi düzeyde korelasyon gösterdiği saptanmıştır (91). Tükürük bezlerinin değerlendirilmesinde USG'den daha üstün bir yöntemdir. Özellikle duktal patolojileri ayırt etmek için gadolinium kullanılarak görüntüleme yapılabilir (92).
- **Schirmer testi:** Gözyaşı üretiminin miktarını değerlendirmek için kullanılan basit bir testtir. Her iki göz kapağının alt lateral 1/3'üne steril bir şerit kağıt yerleştirilerek uygulanır ve ardından şeridin nemli kısmının uzunluğu ölçülür. En az bir gözde Schirmer test sonucunun ≤ 5 mm/5 dak olması pozitif olarak kabul edilir (42).
- **Rose Bengal testi:** Konjunktival ve korneal epiteldeki hasarı değerlendirmek amacıyla kullanılır. %1'lik Rose Bengal çözeltisi uygulanmadan önce göze lokal anestezi uygulanır ve 10 mikrolitre inferior fornikse verilir. Hastadan iki kez göz kırpması istenir ve bunun ardından oftalmolog tarafından skorlama yapılır (93).
- **Gözyaşı kırılma zamanı (GKZ):** Gözyaşı film tabakasının fluorescein ile boyanmasının ardından kobalt ışığı altında biyomikroskop ile izlenmesi ile yapılır. Hastadan gözünü bir kez kırpması istenir ve ardından saate bakılır. Hasta gözünü kırpmadan karşıya bakarken, korneada ilk kuru noktanın ortaya çıktığı anı belirlemek için tekrar saate bakılır ve ilk kuru noktanın ortaya çıkışından itibaren geçen süre hesaplanır. Normal şartlarda, genellikle 25 saniye olarak kabul edilen bir sürede korneada ilk kuru nokta görülebilir. Ancak 10 saniye ve daha kısa süreler göz kuruluğu lehine yorumlanır. GKZ, gözdeki inflamasyonun dolaylı bir göstergesi olmasına rağmen, korneal epitelyumun tutulumu ve oküler semptomların şiddeti ile daha iyi bir korelasyon sergilediği, Schirmer testine göre daha iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (94).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

pSS ayırıcı tanısında ağız ve göz kuruluğuna, tükürük bezi büyümesine neden olan çeşitli durumlar ve hastalıklar yer alır. (Tablo-5)

Tablo 5. Primer Sjögren Sendromu ayırıcı tanısı

Kserostomi	Göz Kuruluğu	Tükürük Bezi Büyümesi
Viral enfeksiyonlar	İnflamasyon	Viral enfeksiyonlar (İnfluenza, EBV, CMV, HIV)
İlaçlar (Antidepresan, Antihistaminik, Antikolinerjik, Diüretik, Nöroleptik)	Kronik konjonktivit	Kabakulak
Psikojenik durumlar	İlaçlar (Trisiklik ve diğer antidepresanlar, Antihistaminikler)	Primer neoplazmlar
Radyasyon tedavisi	Toksisite	Kronik siyaloadenit
Diabetes mellitus	Kronik blefarit	Granüloamatöz hastalıklar (Sarkoidoz, Tüberküloz)
Dehidratasyon	Yanıklar	Amiloidoz
Yaşlılık	Nörolojik durumlar	IgG4 ilişkili hastalık
Travma	HCV	Akromegali
Cushing hastalığı	GVHD	Cushing sendromu
Mikulicz sendromu	A vitamini eksikliği	Hipotiroidizm
Aldosteronizm	Kontakt lens kullanımı	Gebelik
Heerfordt sendromu		
Waldenström Makroglobulinemisi		

EBV: Ebstein Barr Virüs, CMV: Sitomegalovirüs, HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü, HCV: Hepatit C Virüsü , GVHD: Graft Versus Host Hastalığı, IgG4: İmmünglobulin G4

2.1.9. Tedavi

Tedavideki asıl amaç; konstitüsyonel, glandüler ve ekstraplandüler semptom ve bulguların kontrolü, sistemik tutulumun yönetimi, fonksiyon kaybının ve organ hasarının engellenmesi, morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. Bu amaca yönelik olarak lokal tedavi ve organ tutulumuna bağlı olarak hidrksiklorokin, steroidler ve sistemik immünsupresif ajanlardan oluşan farmakolojik tedavi uygulanmaktadır (77).

2.1.9.1. Glandüler Tedavi

Ağız ve göz kuruluğu için farmakolojik tedaviye başlamadan önce bazı önleyici tedbirler alınabilir. Bunlara örnek vermek gerekirse; ağız hijyenine dikkat edilmesi, ortamın nemlendirilmesi, sık sık su içme, dudak koruyucu nemlendirici kullanımı, güneş gözlüğü kullanımı, sigara, alkol ve kahve gibi maddelerden uzak durulması, rüzgarlı ortamlardan kaçınılması, eğer kullanımı zorunlu değilse antihistaminik, antikolinerjik, antidepresan ve

diüretik gibi farmakolojik ajanların kullanılmaması, düzenli diş hekimi muayenesine gidilmesi, ekran ve bilgisayar maruziyetinin azaltılması verilebilir (35).

Göz kuruluşunun tedavisi için polivinil ve metilselüloz içeren suni gözyaşları kullanılabilir. İlerleyen zamanlarda hastanın ihtiyacı artacak olursa daha yoğun olan formlar kullanılabilir (örn. pomad, jel, damla). Yoğun olan formların ömürleri daha uzundur. Bulanık görmeye yol açabildikleri için genellikle gece kullanılmaları önerilir. Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkisi ile flamenter keratit ve oküler irritasyon bulguları üzerinde onarıcı etkileri olduğu gösterilmiştir. İmmünomodülatör ilaçlardan topikal siklosporin (%0,05) oftalmik emülsiyon, gözyaşı üzerine indirekt etkilidir ve gözyaşı arttırmak için sıkça kullanılır. Çeşitli çalışmalarda hem objektif hem de subjektif olarak yararlı olduğu gösterilmiştir. Cerrahi yöntemler veya koterizasyon yoluyla punktumların kapatılması göz kuruluşu daha ciddi olan hastalarda yapılabilmektedir (95).

Ağız kuruluşunun tedavisinde; mikroorganizmalar üzerinde toksik etkili klorheksidin içeren ağız gargaraları yardımcı tedavi olarak kullanılabilir. Oral kandidiazis varlığında topikal nistatin veya kotrimazol gibi antifungal etkili ajanlar tercih edilir. Tükürük salgısını artırmak için fizyolojik yöntem olarak çiğneme veya farmakolojik olarak ilaçlar kullanılabilir. Muskarinik reseptörleri uyarak tükürük salgısını artıran muskarinik agonistlerin (pilokarpin, cevimelin) belirgin ağız kuruluşu olan vakalarda etkinliği kanıtlanmıştır. Pilokarpinin aynı zamanda göz, burun, deri ve vajinadaki kuruluk şikayetlerinde de azalma sağladığı gösterilmiştir. Pilokarpin hidroklorid günde 4 defa birer tablet (5mg) olarak kullanılabilir. İlaç alındıktan sonra 30 dk içinde tükürük salgısını artırdığı bilinmektedir ancak subjektif etkileri 6 hafta sonrasına kadar uzayabilmektedir (96). En yaygın görülen yan etkiler arasında baş ağrısı, aşırı terleme, karın ağrısı ve bulantı bulunur. Cevimelin seçici etkisi olan bir muskarinik agonisttir. Kardiyovasküler ve pulmoner sistem üzerindeki yan etkiler nisbeten daha azdır. Genellikle günlük olarak 3 kez 30 mg önerilir. Glokom ve/veya astımı olan hastalarda kontrendike olduğu için her iki ilaç da kullanılmamalıdır. Karboksi metilselüloz ve müsin tükürüğü tamamen yetersiz olan hastalarda suni tükürük olarak kullanılabilir. Pastil, spre, garga ve jel gibi değişik formları mevcuttur. Bikarbonat, gliserol ve tuzlu su ile hazırlanmış gargaralar da ağız kuruluşu tedavisinde alternatif yöntemlerdir. Literatürde hidrosiklorokin tükürük salgısı ve salınımını artırdığı gösteren çalışmalar olmakla birlikte interferon- α (IFN- α)'nın da dokuda artmış düzeyde olması IFN antagonistlerinin tedavide kullanılabileceğini düşündürmektedir (97).

2.1.9.2. Ekstraglandüler Tedavi

SS'de halsizlik, yorgunluk, myalji, artralji ve subfebril ateş en yaygın görülen ekstraglandüler semptomlardandır. Hastaların bir çoğunda en az bir kez inflamatuvar, erozif olmayan artrit atağı görülmektedir. Bu hastaların tedavisinde basit analjezikler ve non steroid anti inflamatuvar (NSAİİ) ajanlar kullanılmaktadır (98). SS hastalarında yaşam kalitesini olumsuz etkileyen ana semptomlardan biri yorgunluktur ve mevcut tıbbi tedaviler ile kontrol altına alınması zordur. Düzenli fiziksel aktivitenin en tatmin edici yöntem olduğu belirtilmektedir (99,100). Cilt ve/veya kas-iskelet tutulumu olan hastalarda birinci basamak tedavi için genelde hidroksiklorokin tercih edilir (99,101). SS tedavisinde etkinliği en iyi bilinen ve en az yan etkiye sahip olan ilaç hidroksiklorokin'dir. Biyoyararlanımı yüksektir ve oral yolla alındığında % 75 oranında emilir. Cilt, retinal pigment gibi melanin içeriği yüksek dokularda birikme eğilimindedir. Antijen sunan hücrelerin antijen sunumunu engelleyerek ve T hücrelerini inaktif hale getirerek etki gösterir (102).

Sadece hidroksiklorokin tedavisine cevap vermeyen kas-iskelet tutumu olan vakalarda, özellikle de şiddetli inflamatuvar artritli olan hastalarda, tek başına veya hidroksiklorokin ile beraber metotreksat (MTX) kullanılması önerilmektedir (99). Bu kombinasyon tedavisi de yeterli değilse kortikosteroid, leflunomid, sülfasalazin, azatiyoprin ve siklosporin gibi ajanlar tercih edilebilir (100,101). Hidroksiklorokin ya da diğer immünsüpresif ilaçlara yanıtı olmayan konstitüsyonel semptomu olan veya kas-iskelet tutulumu olan vakalarda düşük doz oral steroid kullanılabilir (99–101). Kortikosteroidler genellikle komplike olan SS vakalarında kullanılırlar. Pulmoner, hematolojik ve nörolojik tutulum gibi önemli organ tutulumu olan hastalarda tek başlarına veya diğer immünsüpresif ilaçlarla birlikte kullanılabilirler (99,101). Azatiyoprin ve mikofenolat mikofenolat, genellikle pulmoner tutulum, miyelopati ve sitopeni gibi sistemik komplikasyonları olan vakalarda tercih edilir. Siklofosfamid ise genellikle kortikosteroidlerle beraber, merkezi sinir sistemi, renal veya pulmoner tutulum gibi hayatı ya da organı tehdit eden ve sistemik komplikasyonları olan vakalarda kullanılabilir (99–101).

B hücresi hiperaktivitesinin, SS'nin patogeneziindeki rolü iyi bilinmektedir. Bu yüzden B hücrelerini hedef alan tedaviler denenmiştir ve olumlu sonuçlar olduğunu gösteren vaka serileri vardır. Sistemik tutulumla giden SS'li hastalarda anti-CD20 (Ritüximab) tedavisinin kullanılabilirliğini destekleyen çalışmalar mevcuttur

(101). Maksimum konvansiyonel tedavilere rağmen ağız ve göz kuruluğu şikayetleri gerilemeyen hastalarda rituximab kullanılabileceği belirtilmektedir (100). Aynı zamanda vaskülit, inatçı glandüler tutulum, inflamatuvar artrit, pulmoner tutulum, nefropati, periferik nöropati ve lenfoma gibi şiddetli sistemik belirtilerin tedavisinde faydalı olduğu gösterilmiştir. BAFF inhibe edici bir monoklonal antikor olan Belimumab ile yapılan çalışmaların ilk sonuçları da umut vericidir ancak daha fazla klinik çalışmanın gerekli olduğu düşünülmektedir (48).

İnfliximab ve etanersept gibi tümör nekroz faktörü antagonistleri (anti-TNF) ile yapılan çalışmalarda klinik ve/veya serolojik olarak herhangi bir düzelme saptanmadığı için anti-TNF'lerin tedavide pek kullanılmazlar. Fakat RA gibi diğer otoimmün hastalıkların eşlik ettiği seçilmiş sekonder SS vakalarında kullanılabilir (99,100).

2.2. İnterstisyel Akciğer Hastalığı

İAH, pulmoner interstisyumda değişik derecelerde inflamasyon ve/veya fibroz ile karakterize olup süreç sonunda parankim hasarına sebep olan, akut ya da kronik seyredebilen, bir grup heterojen hastalığı ifade eder. Bu hastalık grubu “Diffüz Parankimal Akciğer Hastalıkları” (DPAH) olarak da tanımlanmaktadır (103). Çünkü bu hastalık grubunda sadece alveol epiteli ve kapiller endoteli arasında bulunan interstisyum etkilenmez. Aynı zamanda alveol duvarı, bronşlar, peribronkovasküler bölge, vasküler yapılar, perilenfatik alan ve plevra gibi yapılar da etkilenir. İAH olarak tanımlanan bu hastalığın bilinen nedenleri arasında çevresel ve mesleki maruziyetler, ilaçlar, radyasyon, enfeksiyonlar, sarkoidoz ve bağ doku hastalıkları vardır. Bir kısım hastada ise sebep bulunamaz ve idiopatik İAH olarak adlandırılır (104). İAH bulunan hastaların sadece 1/3'lük kısmında hastalık oluşumundan sorumlu olan etiyolojik bir faktör saptanabilmektedir (105). İAH'larının sınıflandırılması American Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS) tarafından 2013 yılında güncellenmiş olup, “nedeni bilinen hastalıklar”, “idiyopatik interstisyel pnömoniler”, “granülomatöz hastalıklar” ve “diğerleri” olmak üzere dört farklı grupta değerlendirilmiştir (Tablo-6)(103).

Tablo 6. İnterstiyel Akciğer Hastalıklarının Sınıflandırılması

1-) Bilinen nedenlere bağlı hastalıklar -İlaçlar -Mesleki ve çevresel maruziyetler -Romatolojik ve Bağ doku hastalıkları	4-) İdiyopatik İnterstiyel Pnömoniler (İİP) A- Major İİP'ler -İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF) -İdiyopatik Nonspesifik İnterstiyel Pnömoni (NSİP) -Respiratuar Bronşiolit İnterstiyel Akciğer Hastalığı (RB-İAH) -Kriptojenik Organize Pnömoni (KOP) -Deskuamatif İnterstiyel Pnömoni (DİP) -Akut İnterstiyel Pnömoni (AİP) B- Nadir İİP'ler -İdiyopatik Lenfositik İnterstiyel Pnömoni (LİP) -İdiyopatik Plöroparankimal Fibroelastoz C- Sınıflandırılmamış İİP'ler
2-) Granümatöz Hastalıklar -Sarkoidoz -Berilyozis	
3-) Diğerleri -Lenfanjiomiyomatozis -Pulmoner Langerhans hücreli histiyositozis -Pulmoner alveolar proteinozis	

Bu hastalarda en sık görülen semptom ilerleyici efor dispnesi ve non-produktif öksürüktür. Akciğer grafilerinde diffüz infiltratif alanlar (retiküler, retikülonodüler infiltratlar, diffüz millimetrik nodüller) görülür. En sık görülen İAH paterni idiyopatik interstiyel pnömoni (İİP)'dir. En önemli risk faktörleri sigara, çevresel maruziyet, enfeksiyöz ajanlar, viral proteinler, oto-antikorlar ve genetik faktörlerdir. Fizik muayende solunum sesleri sıklıkla anormaldir ve non-spesifiktir. Sıklıkla inspiryum sonunda selofan (velcro) raller duyulmaktadır (106).

SFT, İAH tanısında, hastalığın şiddetini belirlemede, tedaviye yanıtın izlenmesinde ve hastaların takibinde kullanılır. SFT'deki karakteristik bulgular Zorlu Vital Kapasite (FVC), Tidal Volüm (TV), Total Akciğer Kapasitesi (TLC) ve Difüzyon Kapasitesinde (DLCO) azalmadır. Rezidüel Volüm (RV) genellikle hastalığın ileri evrelerine kadar korunmuştur ve rezidüel volümün total akciğer kapasitesine oranı (RV/TLC) artmıştır. İAH'da akciğer volümlerindeki azalmaya bağlı olarak restriktif patern görülmesinin yanında alveolar yapı da etkilenir bu yüzden gaz değişimi bozulur ve DLCO'da da azalma görülür (107).

İAH'ta tanıyı doğru koymak çok önemlidir çünkü altta yatan nedene göre hem tedavi hem prognoz değişiklik gösterir. Bu yüzen hastalar; iyi bir anamnez ve fizik muayene, sigara ve çevresel maruziyetler, laboratuvar bulguları, SFT, DLCO, 6 dakika yürüme testi (6DYT), YÇBT ve gerekirse akciğer biyopsisi ile değerlendirilmelidir (108).

İAH'ta kesin bir tedavi yöntemi olmayıp hastalık kronik seyirlidir, hem morbidite ve mortaliteyi hem de sağlık harcamalarını da artırarak sağlık yükünde artışa sebep olmaktadır (109).

2.2.1. İdiyopatik İnterstisyel Pnömoniler

2.2.1.1. İdiyopatik Pulmoner Fibrozis

İdiyopatik Pulmoner Fibrozis (İPF), akciğerlerle sınırlı, histopatolojik ve/veya radyolojik olarak usual interstisyel pnömoni (UİP) paterni ile karakterize, genellikle yaşlı erişkinlerde görülen, sebebi bilinmeyen, kronik, ilerleyici fibrotik interstisyel pnömoninin spesifik bir formu olarak tanımlanır (110). İdiyopatik interstisyel pnömoni (İİP)'nin en sık görülen formudur (111). Hastalığın insidansı yaşla beraber artış gösterir ve tipik olarak 6-7. dekatlarda ortaya çıkar. Sebebi bulunamayan kronik efor dispnesi olan tüm erişkin hastalarda İPF akla gelmelidir, fizik muayenede genelde öksürüğe eşlik eden ral ve çomak parmak (%50) bulunur. Erkeklerde daha fazla görülür ve hastaların çoğunda sigara içme öyküsü vardır. 50 yaşın altında nadiren görülür ve eğer erken yaşta İPF tespit edilirse mutlaka altta yatan bir BDH araştırılmalıdır. Hastaların ortalama yaşam süreleri 2-5 yıl arasındadır ve kötü prognozlu bir hastalıktır. İPF'den şüphelenilen hastalardan detaylı anamnez alınmalıdır. Yaş, sigara kullanımı, erkek cinsiyet, genetik faktörler, çevresel ve mesleki maruziyet, gastroözefagiyal reflü (mikro aspirasyonlar), mikrobiyal faktörler (bakteriyel ve viral) İPF gelişimi açısından risk faktörleridir. Risk faktörleri içerisinde İPF ile en güçlü ilişkisi olan 20 paket/yıldan fazla olan sigara kullanımıdır (110).

Klinik ve radyolojik olarak İPF ile uyumlu İAH tanısında multidisipliner yaklaşım önerilmektedir. Rutin yapılan laboratuvar testleri İPF'nin ayırıcı tanısında spesifik değildir. BDH'nı dışlamak için c-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), romatoid faktör (RF), anti siklik sitrillenmiş peptid (Anti-CCP), anti nükleer antikor (ANA) ve seçilmiş vakalarda antinötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) profili ile romatolojik hastalıklar için serolojik tetkiklerin yapılması önerilmektedir (112). İPF'yi erken tespit etmek amacıyla genetik tetkikler klinik pratikte rutin olarak kullanılmamakta

fakat seçilmiş vakalarda yapılabilmektedir (113). Erken dönemde yapılan SFT'ler genellikle normaldir fakat ilerleyen dönemlerde restriktif tipte bozukluk görülür. En erken bozulan parametre DLCO'daki azalmadır. Diğer SFT bulguları ise fonksiyonel rezidüel kapasitede (FRC), rezidüel volümde (RV), FVC'de ve zorlu ekspiratuvar volüm birinci saniyede (FEV1) azalmadır. FEV1/FVC oranı (Tiffenau oranı) ise sabit kalır (114). İPF tanısı için akciğer grafisindeki bulgular genellikle yeterli değildir. YÇBT'deki bulgular İPF tanısının temelini oluşturur ve UIP paterni ile karakterizedir (110).

2.2.2. Bilinen Nedenlere Bağlı Hastalıklar

2.2.2.1. Romatolojik ve Bağ Doku Hastalıkları

BDH'lerinin en yaygın ve klinik olarak önemli bulgularından birisi de İAH'dır. Genellikle BDH'lerinin takibi esnasında ortaya çıksa da BDH'nin ilk ve tek bulgusu olarak da ortaya çıkabilir. BDH-İAH'nin tedavisi İPF gibi diğer İİP'lerden belirgin olarak farklıdır, bu yüzden İAH tanısı konulan hastalarda herhangi bir BDH olup olmadığı ayrıntılı bir şekilde değerlendirilmelidir. BDH-İAH spektrumu geniştir, bu yüzden otoantikorlar ve otoimmün hastalığın diğer özellikleri göz önünde bulundurulmalıdır. Otoimmün hastalığı olanlarda İAH sık görülür ve prevalans BDH tipine ve tanı yöntemine göre farklılık gösterir (115). Akciğeri en sık tutan BDH'ları RA, SSc, SLE, Polimiyozit (PM) ve Dermatomyozit (DM), mikst konnektif bağ doku hastalığı (MKBDH) ve SS'dir. BDH'larında morbidite ve mortalitenin en sık sebebi İAH ve PAH'dır (116). BDH'de UIP, NSİP, KOP, LİP ve diffüz alveolar hasar (DAH) gibi farklı paternlerde İAH'ları görülebilmektedir. Tablo-7'de çeşitli BDH'larında görülen İAH paternleri özetlenmiştir.

Tablo 7. Bağ doku hastalıklarında interstisyel tutulum paternleri (110)

Bağ Doku Hastalığı	İnterstisyel Tutulum Paterni
Romatoid artrit (RA)	UİP NSİP OP Romatoid nodüller
Sistemik skleroz (SSc)	NSİP UİP
Sjögren sendromu (SS)	NSİP LİP UİP DİP
Polimiyozit/ dermatomiyozit (PM/DM)	LİP OP DAH
Sistemik lupus eritematozus (SLE)	Akut İP LİP NSİP UİP DİP

UİP: Usual İnterstisyel Pnömoni, NSİP: Non-Spesifik İnterstisyel Pnömoni, OP: Organize Pnömoni, LİP: Lenfositik İnterstisyel Pnömoni, DİP: Deskuamatif İnterstisyel Pnömoni

2.2.2.1.1. Romatoid Artrit

RA, sinovyal dokuda inflamasyon ile karakterize, simetrik ve eroziv poliartritten ekstraartiküler dokuların tutulumuna kadar seyredabilen, geniş spektrumlu, sistemik bir hastalıktır. RA, BDH içerisinde en sık görülenidir ve kadınlarda 3 kat daha fazla görülmektedir (117). RA'nın en yaygın ekstraartiküler bulgusu akciğer tutulumudur. RA, akciğerin herhangi bir kompartmanını etkileyebilse de, İAH YÇBT'de hastaların %60 kadarında saptanabilen, vakaların %10'unda klinik olarak anlamlı olan, en sık görülen pulmoner bulgudur. RA'lı hastalarda İAH morbidite ve mortalitenin önemli bir sebebidir. RA'da akciğer tutulumu karakteristik olarak hastalığın seyri sırasında ortaya çıksa da (genellikle ilk 5 yıl) bazen pulmoner belirtiler ilk başvuru sebebi (%10-20) olabilmektedir (118). RA kadınlarda sık olmasına rağmen RA-İAH ise erkeklerde daha fazla görülmektedir (117). Tüm interstisyel pnömoni paternleri RA'da görülebilir fakat en sık görülen patern UİP, ikinci sıklıkta görülen ise NSİP'dir (118). İAH gelişimi açısından risk faktörleri; orta yaş erkek olmak, 25 paket/yıldan fazla sigara içicisi olmak, RF veya anti-

CCP (anti siklik sitr llenmiş peptid) pozitifliği, ekstraartiküler tutulum olması ve HLA-D (human lökosit antijen-D) ilişkili epitopa sahip olmaktır (119).

2.2.2.1.2. Skleroderma

Skleroderma, cilt ve visseral organların ilerleyici fibrozisi ile karakterize, kronik, otoimmün bir romatizmal bir hastalıktır. Karakteristik olan cilt tutulumuna visseral organ tutulumu eşlik ederse sistemik skleroz olarak adlandırılır. SSc- AH'lı hastalar kliniğe genellikle eforla olan nefes darlığı ve öksürük şikayetiyle başvururlar ancak nadiren asemptomatik de olabilirler. Skleroderma olgularının yarısından fazlasında pulmoner tutulum görülür, en sık  AH ve PAH olarak karşımıza çıkar (119). BDH arasında en sık  AH görülen hastalık SSc'dir (%40-80). Bu hastalarda mortalitenin ana nedeni  AH ve PAH'dır (120). SSc- AH'da YÇBT'de görülen parankimal anormallikler en sık NS P paternini yansıtır. SSc ilişkili NS P'de fibrozis inflamasyona göre daha ön plandadır. U P paterni daha az görülür ve daha kötü prognozladır (121). SSc- AH'lı hastalarda tedavi; FVC <%70 olanlara, YÇBT'de tutulumu %20'den fazla olanlara, takiplerde DLCO'da %15, FVC'de ise %10 düşüş olması halinde ya da klinik olarak faydalı olacağını düşündüğümüz hastalara verilmelidir (122).

2.2.2.1.3. Sistemik Lupus Eritematozus

SLE, etyolojisi net olarak bilinmeyen, genellikle genç kadınları etkileyen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, multifaktöriyel patogenezi olan, kronik, otoimmün, multisistemik bir hastalıktır. Organ tutulumu oldukça heterojendir ve cilt, böbrek, eklemler ve hematolojik sistem ile pulmoner sistem genellikle etkilenir (123). SLE'de akciğer tutulumu sıktır ve bütün kompartmanlar etkilenebilir. En sık görülen pl rezidir. L P, NS P, U P gibi  AH paternlerinin görüldüğü bildirilmiştir ancak  AH diğer BDH'larına göre daha az görülür (119). SLE- AH olguların %9 kadarında görülebilen nadir bir bulgudur. NS P en sık karşılaşılan paternidir. Hastalar genellikle nefes darlığı, non-produktif öksürük ve egzersiz toleransında azalma ile başvururlar. Tanı klinik ve radyolojik bulgularla konulur fakat ayırıcı tanıda bulunan enfeksiyonlar, maligniteler ve kalp yetmezliği gibi diğer sebepler mutlaka ekarte edilmelidir (123).

2.2.2.1.4. Dermatomyozit ve Polimiyozit

PM ve DM, cilt ve akciğer dahil olmak üzere kas dışı ve kas tutulumu ile seyreden bir grup otoimmün hastalık grubunu ifade eden idiyopatik inflamatuvar miyopati (  M)'nin major alt

tipleridir. Bu hastaların %40 kadarında İAH görülür. PM ve DM'de en şiddetli kas dışı tutulum akciğer tutulumudur. İAH, hastaların yaşam kalitelerini kötüleştirir ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Klinik seyri heterojendir. DM-İAH tedaviye daha dirençlidir ve daha kötü prognozludur. Akut/subakut ve kronik olmak üzere iki ana İAH formu mevcuttur ve kronik form hem daha az görülür hem de daha iyi prognoza sahiptir (124). 5 yıllık sağ kalım oranları akut/subakut formda %52, kronik formda ise %87 olarak bildirilmiştir (125). PM/DM-İAH tedavisinde kılavuzlar arasında farklılıklar olsa da tedavide kullanılan temel ajanlar glukokortikoidlerdir. Tek başlarına veya siklofosfamid (CY), azatiopürin (AZA), mikofenolat mofetil (MMF), kalsinörin inhibitörleri (takrolimus (TAC), siklosporin (CSA)) ve rituximab (RTX) gibi immünsüpresiflerle kombinasyon halinde kullanılmaktadırlar (124).

2.2.2.1.5. Sjögren Sendromu

pSS-İAH prevalansı, hastalar YÇBT ve/veya SFT-DLCO ile değerlendirildiğinde %20 civarındadır. İAH prevalansının hastalık süresi ile beraber artış (tanıdan 1 yıl sonra %10, 15 yıl sonra %47) gösterdiği, fakat nadir olarak İAH'in pSS başlangıcından önce gelişebileceği bildirilmiştir. Semptomatik hastalarda başlıca şikayet non-prodükatif öksürük ve dispnedir. Hastaların %24 ile %48'i ise tamamen asemptomatiktir. Fizik muayenede genellikle anormal bulgu yoktur fakat baziller ral duyulabilir. İleri yaş, sigara içiciliği, yüksek ANA, CRP ve RF titresi, İAH gelişimi için risk faktörü olarak bildirilmiştir (123).

pSS-İAH'de birçok farklı görüntüleme özelliği tek başına veya birlikte bulunabilir ve buzlu cam opasitelerini, retiküler anormallikleri, konsolidasyon alanlarını, bal peteği görünümünü, kistleri, nodülleri ve bronşektazi gibi bulguları içerir (123). Tarihsel olarak, pSS-İAH'de baskın formun LİP olduğu kabul edilmiş olsa da sonraki çalışmalarda en sık görülen alt tipin NSİP olduğu gösterilmiştir. Şu anda pSS hastalarında en sık görülen İAH paterni NSİP'dir ve prevalansı yaklaşık %28 ile %61 arasında değişmektedir (52). 146 hasta ile yapılan bir vaka serisinde, histopatolojik olarak %45 NSİP, %16 UİP, %17 diğer patolojiler, %15 LİP ve %7 OP ile ilişkili bulgular saptanmıştır (3).

2.2.2.1.5.1. Nonspesifik İnterstisyel Pnömoni (NSİP)

NSİP, histolojik olarak değişen oranlarda interstisyel inflamasyon ve fibrozis ile karakterizedir. Hastaların en sık başvuru şikayeti nefes darlığıdır. Akciğer grafilerinde genellikle bilateral interstisyel infiltratif alanlar görülür. YÇBT'de görülen tipik bulgular, hastaların %75'inde görülen subplevral ve baziler ağırlıklı buzlu cam opasiteleridir.

Traksiyon bronşektazisi eşlik eden veya etmeyen retiküler anormallikler de yaygındır ve histopatolojik olarak fibrozisin şiddeti ile korele olduğu ifade edilmektedir (126). Bal peteği görünümü NSİP’de nadir olarak görülür ve sıklıkla dışlama kriteri olarak kabul edilir. Prognoz fibrozisin olup olmamasına ve şiddetine bağlıdır ve genellikle iyi prognozludur (52).

2.2.2.1.5.2. Lenfositik İnterstisyel Pnömoni (LİP)

Histopatolojik olarak, lenfositlerin ve plazma hücrelerinin diffüz interstisyel infiltrasyonu ile karakterizedir. İlk kez Carrington ve Liebow tarafından 1973 yılında tanımlanmıştır. Hastalar genellikle öksürük, nefes darlığı ve bazen de plöretik tarzda göğüs ağrısı şikayetiyle başvururlar (52). Akciğer grafisinde genellikle akciğerin alt zonlarında daha belirgin olan bilateral retiküler veya retikülonodüler dansite artışı mevcuttur. En sık görülen BT bulguları ise ince duvarlı kistlerle beraber diffüz buzlu cam ve konsolidasyon alanlarıdır (126). LİP’li vakalarda kortikosteroid tedavisine yanıt genelde iyidir. Fakat hastaların üçte biri tanıdan sonraki birkaç yıl içinde, immünsupresif tedaviye bağlı enfeksiyöz komplikasyonlardan veya hastalığın progrese olmasından dolayı ölebilir (52).

2.2.2.1.5.3. Olağan İnterstisyel Pnömoni (UİP)

İAH’li hastalarda prevalans %17 olarak bildirilmiştir. Histopatolojik olarak yıkıcı fibrozis ile karakterizedir. Hastalar ilk evrelerde asemptomatik olsa da genellikle ilerleyici nefes darlığı ve non-prodükatif öksürük ile başvururlar. YÇBT’deki karakteristik bulgular bal peteği görünümü ve bibaziler retiküler anormalliklerdir. İAH formları arasında en kötü prognozlu tip UİP’dir (52).

2.2.2.1.5.4. Organize Pnömoni (OP)

OP, alveoler kanallar ve hava boşluklarındaki fibroblast ve miyofibroblast kitlelerinden oluşan, intralüminal inflamatuvar döküntü ile çevre alveollerin kronik enflamasyonu ile karakterizedir. Nispeten nadir görülür. Klinik bulguları ilerleyici nefes darlığı, subfebril ateş, konstitüsyonel semptomlar ve antibiyotik tedavisine yanıtsız infiltratif alanların olmasıdır (52). BT’de genellikle bilateral, subplevral veya peribronkovasküler dağılıma sahip çoklu yamalı konsolidasyon alanları, buzlu cam opasiteleri veya ince sentrilobüler nodüller görülmektedir. Histolojik analizlerde genellikle OP ile örtüşen NSİP paterni saptanır. Başlangıçta kortikosteroid tedavisine cevabın iyi olduğu, ancak relapsların sık olduğu ve NSİP paterninin geliştiği bildirmiştir (3).

2.3. Pulmoner Hipertansiyon

PAH, istirahat halindeki ortalama pulmoner arter basıncının 25 mm Hg veya üzerinde olması olarak tanımlanır (127). PAH, pulmoner vasküler dirençte ilerleyici artış sonucu sağ ventrikül yetmezliği ve ölüme neden olabilen, pulmoner arterlerin vasküler proliferasyonu ve remodellingi ile karakterizedir (123). Vasküler hücreler (endotel hücreleri, myofibroblastlar ve fibroblastlar) ve inflamatuvar hücreler de dahil birçok hücre tipi PAH'lı hastalarda normal değildir (127).

PAH insidansı milyonda 2.0-7.6 vaka arasında değişmekte iken, prevalansı milyonda 11-26 vaka arasında değişmektedir. PAH insidansı kadınlarda erkeklere göre dört kat fazla olmasına rağmen PAH'lı erkek hastalarda sağkalım daha kötüdür. Beşinci Dünya Pulmoner Hipertansiyon Sempozyumu tarafından önerilen sınıflandırma sistemine göre hastalar (Grup-1) pulmoner vasküler hastalığa bağlı; (Grup-2) sol kalp hastalığına bağlı; (Grup-3) akciğer hastalığı veya hipoksiye bağlı; (Grup-4) kronik tromboembolik hastalığa bağlı; ve (Grup-5) hemolitik anemiler ve sarkoidoz dahil olmak üzere çeşitli bozukluklar ile ilişkili PAH olmak üzere beş gruba ayrılmıştır (127).

PAH, sınıflandırması ve etiyolojisi ne olursa olsun, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili, prognozu oldukça kötü olan hayatı tehdit edici bir durumdur. PAH'lı hastalar kliniğe genellikle eforla olan nefes darlığı, yorgunluk, halsizlik, göğüs ağrısı, efor sonrası oluşan presenkop ve senkop gibi şikayetlerle başvururlar. PAH düşünülen olgularda öncelikle transtorasik EKO yapılmalıdır. Sol taraflı akciğer veya kalp hastalığı bulunmayan, şüpheli veya doğrulanmış PAH'ı olan bütün hastalara kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonu (KTEPH) dışlamak amacıyla ventilasyon-perfüzyon taraması yapılmalıdır. Hem PAH tanısını kesinleştirmek hem de pulmoner damar morfolojisini görüntülemek amacıyla tedaviye başlamadan önce sağ kalp kateterizasyonu (SKK) yapılması şarttır (128).

PAH için mevcut tedaviler öncelikle pulmoner vazodilatörlerdir. Semptomları ve hastaneye yatışları azaltırlar, ancak pahalıdır ve tedavi edici değildirler (127). pSS'nin nadir ancak ciddi bir komplikasyonudur, prevalansı net olarak bilinmemektedir (123). Literatürde 50'den az vaka tanımlanmıştır (52). Hastaların başlıca şikayeti efor dispnesidir ve genellikle İAH ile ilişkilendirildiği için tanıda 1 yıldan fazla (hastaların %69'unda) gecikme olduğu bildirilmektedir (123).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu kesitsel-retrospektif çalışmaya 01.01.2022-30.01.2023 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Romatoloji Bilim Dalında Primer Sjögren Sendromu tanısı ile takipli 115 hasta alındı. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. (Karar no: 03 ve Tarih: 20.09.2022). Çalışmaya alınan tüm katılımcılardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu onamı alındı. Bu çalışmada uygulanan gereç ve yöntemler Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır.

Primer sjögen sendromu tanısı (pSS) ile izlenen hastaların sınıflama kriteri olarak 2016 Amerikan Romatoloji Koleji- Avrupa Romatizma Birliği (ACR-EULAR) kriterleri kullanıldı. Çalışmaya 2016 ACR-EULAR sınıflama kriterlerine göre 4 ve üzeri puan olan ve ayrıca dışlama kriteri olmayan hastalar alındı. Öksürük ve nefes darlığı gibi İAH düşündürülen şikayetleri olup PA grafisi, SFT, DLCO ve YÇBT ile İAH tespit edilen olgularda İAH sıklığı ve akciğer tutulum paternleri tespit edildi. YÇBT'ler alanında uzman birer radyolog ve göğüs hastalıkları uzmanı tarafından değerlendirilip raporlandı. İAH olan olgularda PAH açısından literatürde tarama yöntemi olarak bildirilen ekokardiyografik (EKO) inceleme sonuçları kaydedildi. PAB>45 mm/Hg saptanan hastaların SKK sonuçları kaydedildi. MPAB $\geq$ 25 mm/Hg olan hastalar kesin PAH olarak kabul edildi. Ayrıca asemptomatik olan hastaların dosyaları retrospektif olarak taranıp PA grafisi, SFT, YRBT ve EKO incelemeleri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmayı kabul eden ve dışlama kriteri olmayan $\geq$ 18 yaş üzeri tüm pSS hastaları çalışmaya dahil edildi. Dışlama kriteri olarak kabul ettiğimiz; Ek Bağ doku hastalığı tanısı olanlar, Sarkoidoz, lenfoma, IgG4 gibi kronik inflamatuvar ve infiltratif hastalığa sahip olanlar, KOAH, Astım, Silikozis, Asbestozis gibi akciğeri etkileyen hastalıkları olanlar, daha önceden malignensi öyküsü olan hastalar, 18 yaşından küçükler ve çalışmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Kuru göz testleri olan Schirmer ve/veya GKZ sonuçları hastane veri tabanındaki dosyalardan alınarak kayıt edildi. Klinik ve tutulum şekilleri, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar hastane dosya sistemi verisinden alındı. Hastalık aktivite indeksi olarak ESSDAI kullanıldı. Hastaların rutin kan testleri (Lökosit, Nötrofil, Lenfosit, Trombosit, Kreatinin, Tam idrar tetkiki), inflamatuvar belirteçler olan CRP ve ESH değerleri, otoimmün markerlar olan ANA, SS-A, SS-B, RF değerleri ile takipleri sırasında tetkik edilmiş olan tükrük bezi

biyopsileri, YÇBT, SFT, DLCO, EKO ve varsa SKK verileri hastane veri tabanındaki kontrol muayene kayıtlarından elde edilmiştir.

Çalışmamızda hastaların rutin takipleri sırasında istenilen tetkiklerden tam kan sayımı Sysmex XN 3000 otomatik hemogram cihazı ile, CRP testi *Beckman Coulter marka Image 800 immunochemistry System* ölçüm cihazı ile, ESH VISION-C (YHLO) cihazı ile ölçülmüştür. RF Siemens Bn™ II Sistem cihazı ve nefelometri yöntemi ile, ANA EUROIMMUN Diagnostics for Indirect Immunofluorescence: EUROLabWorkstation IFA kiti ve İndirekt İmmüno Floresan testi yöntemiyle, SS-A/SS-B AESKULISA® ELISA Test Kiti ve mikro ELISA (Enzime bağlı immünosorbent testi) yöntemiyle ölçülmüştür.



4. İSTATİSTİK ANALİZ

Verilerin değerlendirilmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerde grup karşılaştırmaları Mann Whitney U testi ile incelendi. Normal dağılıma uygunluk gösteren nicel değişkenlerde grup karşılaştırmaları Independent samples t test ile incelendi. Kategorik değişkenler arasındaki frekans dağılımı ilişkisi Chi square test ve Fisher exact test ile incelendi. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı (n), oran (%), ortalama, standard sapma, medyan, birinci ve üçüncü çeyreklik değerleri dikkate alınmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics versiyon 22 yazılımı kullanılmıştır.

5. BULGULAR

5.1. Çalışma Gruplarının Sosyodemografik Özellikleri ve Semptomlarının Karşılaştırılması

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Romatoloji Bilim Dalında pSS tanısı ile izlenen, çalışmaya dahil olma kriterlerini karşılayan ve gönüllü bilgilendirilmiş onam formu alınan 115 hasta dahil edilmiştir. Tüm çalışma popülasyonunda toplam 16 olguda (%13,9) İAH saptandı.

Çalışma popülasyonunun 108'ini kadın (%93,9), 7'sini erkek (%6,1) hasta oluşturmaktadır. Çalışma grupları karşılaştırıldığında İAH olmayan grubun 94'ünü kadın (%94,9) 5'ini erkek (%5,1) hasta oluştururken, pSS-İAH grubunu 14 kadın (%87,5) 2 erkek (%12,5) hasta oluşturmaktadır. pSS-İAH grubunda erkek cinsiyet oranı daha fazla olmakla beraber istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0,251$).

Olguların tanı anındaki yaş ortalaması $47,57 \pm 11,31$ yıldır. İAH olmayan grubun tanı anındaki yaş ortalaması $45,82 \pm 10,02$ iken, pSS-İAH grubunun tanı anındaki yaş ortalaması $58,44 \pm 13,05$ olup pSS-İAH grubunun yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptandı ($p<0,001$).

Olguların vizit esnasındaki yaş ortalaması $51,22 \pm 11,35$ yıldır. İAH olmayan grubun vizit esnasındaki yaş ortalaması $49,23 \pm 9,96$ olup, pSS-İAH grubunun vizit esnasındaki yaş ortalaması $63,5 \pm 12,01$ yıldır. pSS-İAH grubunun vizit esnasındaki yaş ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptandı ($p<0,001$).

Olguların ortalama hastalık süresi 28 ay'dır (Q1,Q3; 7,0-64,0). İAH olmayan grubun ortalama hastalık süresi 27 ay (Q1,Q3; 6,0-63,0) iken, pSS-İAH grubunun ortalama hastalık süresi 51,5 ay (Q1,Q3; 10,0-127,5) olup istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı düzeyde fark bir yoktu ($p=0,167$).

Tablo 8. Olguların demografik özellikleri

Demografik Özellikler	Çalışma popülasyonu (n=115)	pSS-İAH (-) (n=99)	pSS-İAH (+) (n=16)	p
Cinsiyet ^b				
Kadın, n, (%)	108 (%93,9)	94 (%94,9)	14 (%87,5)	0,251
Erkek, n, (%)	9 (%6,1)	5 (%5,1)	2 (%12,5)	
Son vizitteki yaş ^a (ort ± SS)	51,22±11,35	49,23±9,96	63,5±12,01	p <0,001*
Tanı yaşı ^a (ort ± SS)	47,57±11,31	45,82±10,02	58,44±13,05	p <0,001*
Hastalık süresi ^c				
Medyan, ay (Q1,Q3), ay	28(7,0-64,0)	27(6,0-63,0)	51,5 (10,0-127,5)	p=0,167

Ort=Ortalama, SS=Standart sapma, pSS=Primer Sjögren Sendromu, pSS-İAH=Primer Sjögren Sendromu ilişkili İnterstiyel Akciğer Hastalığı, ^aIndependent samples t test; ^bFisher exact test; ^cMann Whitney u test; a:0.05; *Dağılımsal farklılık istatistiksel olarak anlamlı, p:value

Olguların semptomlarına bakıldığında ağız kuruluğu 89 hastada (%77,4) var iken, İAH olmayan grupta 75 hastada (%75,8), pSS-İAH olan grupta ise 14 hastada (%87,5) saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p=0,519). Tüm çalışma popülasyonunda göz kuruluğu olan 100 hasta (% 87,0) var iken, İAH olmayan grupta 86 hastada (%86,9), pSS-İAH olan grupta ise 14 hastada (%87,5) göz kuruluğu vardı (p=1,00).

Tablo 9. Glandüler semptomlar

Glandüler Semptomlar, n, (%)	Tüm çalışma popülasyonu (n=115)	pSS-İAH (-) (n=99)	pSS-İAH (+) (n=16)	P
Ağız kuruluğu ^b	89 (%77,4)	75 (%75,8)	14 (%87,5)	0,519
Göz kuruluğu ^b	100 (%87)	86 (%86,9)	14 (%87,5)	1,00
Parotiste şişlik ^b	10 (%8,7)	9 (%9,1)	1 (%6,3)	1,00
Gözyaşı damlası kullanımı ^a	60 (%52,2)	51 (%51,5)	9 (%56,3)	0,725

pSS=Primer Sjögren Sendromu, pSS-İAH= Primer Sjögren Sendromu ilişkili İnterstiyel Akciğer Hastalığı, ^aChi Square test; ^bFisher exact test; a:0.05; *Dağılımsal farklılık istatistiksel olarak anlamlı, p:value

Tüm çalışma popülasyonunda tanı amacıyla minor tükürük bezi biyopsisi yapılan hasta sayısı 85'ti. Hastaların % 8,2'sinde fokus skoru <1 (negatif) iken % 91,8'inde fokus skoru ≥ 1 olduğu görüldü. İki çalışma grubu arasında fokus skorunun anlamlı farkı anlamlı değildi ($p=0,563$).

Tablo 10.Glandüler Bulgular

Glandüler Bulgular, n, (%)		Tüm çalışma popülasyonu (n=115)	pSS-İAH (-) (n=99)	pSS-İAH (+) (n=16)	p
Minör Tükürük Bezi Biyopsisi ^b	Yapılan	85 (%73,9)	76 (%76,8)	9 (%56,3)	0,190
	Yapılmayan	30 (%26,1)	23 (%23,2)	7 (%43,8)	
FKS ^b	≥ 1 (Pozitif)	78 (%91,8)	69 (%90,8)	9 (%100)	0,563
	<1 (Negatif)	7 (%8,2)	7 (%9,2)	0 (%0)	
Schirmer Testi ^b (mm/5 dakika)	≤ 5 (Pozitif)	64 (%55,7)	54 (%54,5)	10 (%62,5)	0,876
	>5 (Negatif)	29 (%25,2)	25 (%25,3)	4 (%25)	
	Bakılmamış	22 (%19,1)	20 (%20,2)	2 (%12,5)	
GKZ(BUT) ^b (mm)	≤ 10 (Pozitif)	21 (%18,3)	18 (%18,2)	3 (%18,8)	1,00
	>10 (Negatif)	1 (%0,9)	1 (%1,0)	0 (%0)	
	Bakılmamış	93 (%80,9)	80 (%80,8)	13 (%81,3)	

pSS=Primer Sjögren Sendromu, pSS-İAH= Primer Sjögren Sendromu ilişkili İnterstiyel Akciğer Hastalığı, FKS= Fokus Skoru, GKZ= Gözyaşı Kırılma Zamanı, BUT= Break Up Time, ^aChi Square test; ^bFisher exact test; $\alpha:0.05$; *Dağılımsal farklılık istatistiksel olarak anlamlı, p:value

Tüm çalışma popülasyonunda halsizlik ve yorgunluğu olan sırasıyla 65 (%56,5) ve 51 (%44,3) hasta var iken, İAH olmayan grupta sırasıyla 51 (%51,5) ve 39 (%39,4), pSS-İAH olan grupta ise sırasıyla 14 (%87,5) ve 12 (%75) olarak saptandı. İki grup arasında hem halsizlik hem de yorgunluk pSS-İAH olan grupta anlamlı düzeyde yüksek idi (halsizlik için $p=0,007$, yorgunluk için $p=0,008$).

Tablo 11. Sistemik, Kas-İskelet Sistemi ve Cilt Bulguları

Sistem	Semptom ve Bulgular	Tüm çalışma popülasyonu (n=115)	pSS-İAH (-) (n=99)	pSS-İAH (+) (n=16)	p
Sistemik bulgular, n, (%)	Halsizlik ^a	65 (%56,5)	51 (%51,5)	14 (%87,5)	0,007*
	Yorgunluk ^a	51 (%44,3)	39 (%39,4)	12 (%75)	0,008*
	Subfebril Ateş ^b	4 (%3,5)	3 (%3)	1 (%6,3)	0,455
	Myalji ^a	37 (%32,2)	31 (%31,3)	6 (%37,5)	0,623
	Artralji ^a	62 (%53,9)	54 (%54,5)	8 (%50)	0,735
Kas iskelet Bulguları, n, (%)	Artrit ^b	8 (%7)	6 (%6,1)	2 (%12,5)	0,308
	Fibromyalji ^a	39 (%33,9)	36 (%36,4)	3 (%18,8)	0,167
	Subklinik Miyozit ^a	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0,0)	-
Cilt Bulguları n, (%)	Cilt Kuruluğu ^b	31 (%27)	24 (%24,2)	7 (%43,8)	0,130
	Palpabl Purpura ^b	7 (%6,1)	5 (%5,1)	2 (%12,5)	0,251
	Hipokomplemente mik Ürtikeryal Vaskülit ^b	2 (%1,7)	2 (%2,0)	0 (%0)	1,00
	Raynaud Fenomeni ^b	6 (%5,2)	5 (%5,1)	1 (%6,3)	1,00

pSS=Primer Sjögren Sendromu, pSS-İAH= Primer Sjögren Sendromu ilişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı,

^aChi Square test; ^bFisher exact test; a:0.05; * dağılımsal farklılık istatistiksel olarak anlamlı, p:value

Tüm çalışma popülasyonunda öksürük ve nefes darlığı olan sırasıyla 14 (%12,2) ve 30 (%26,1) hasta varken, İAH olmayan grupta sırasıyla 8 (%8,1) ve 16 (%16,2), pSS-İAH olan grupta ise sırasıyla 6 (%37,5) ve 14 (%87,5) olarak saptandı. İki grup arasında hem öksürük hem de nefes darlığı pSS-İAH olan grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (öksürük için p=0,004, nefes darlığı için p<0,001).

Tablo 12. Pulmoner, Renal, Gastrointestinal ve Nörolojik Sistem Bulguları

Sistem	Semptom ve Bulgular	Tüm çalışma popülasyonu (n=115)	pSS-İAH (-) (n=99)	pSS-İAH (+) (n=16)	p
Pulmoner Bulgular, n, (%)	Öksürük ^b	14 (%12,2)	8 (%8,1)	6 (%37,5)	0,004*
	Nefes Darlığı ^b	30 (%26,1)	16 (%16,2)	14 (%87,5)	<0,001*
Renal Bulgular, n, (%)	RTA ^b	1 (%0,9)	1 (%1)	0 (%0)	1,00
	TİN ^b	3 (%2,6)	3 (%3)	0 (%0)	1,00
	Glomerulonefrit ^b	1 (%0,9)	1 (%1)	0 (%0)	1,00
Gastrointestinal Bulgular, n, (%)	Disfaji ^b	16 (%13,9)	13 (%13,1)	3 (%18,8)	0,696
	Bulantı ^b	8 (%7,0)	6 (%6,1)	2 (%12,5)	0,308
	Epigastrik Ağrı ^b	18 (%15,7)	16 (%16,2)	2 (%12,5)	1,00
	Dispepsi ^a	45 (%39,1)	39 (%39,4)	6 (%37,5)	0,885
	Karaciğer Enzim Yüksekliği ^b	16 (%13,9)	14 (%14,1)	2 (%12,5)	1,00
Nörolojik Bulgular, n, (%)	PSS Tutulumu ^b	3 (%2,6)	3 (%3)	0 (%1)	1,00
	SSS Tutulumu ^b	14 (%12,2)	13 (%13,1)	1 (%6,3)	0,688

pSS=Primer Sjögren Sendromu, pSS-İAH= Primer Sjögren Sendromu ilişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı,

^aChi Square test; ^bFisher exact test; a:0.05; * dağılımsal farklılık istatistiksel olarak anlamlı, p:value

Tüm çalışma popülasyonunda fibromyalji ve kronik yorgunluğu olan sırasıyla 37 (%32,2) ve 30 (%26,1) hasta var iken, İAH olmayan grupta sırasıyla 34 (%34,3) ve 24 (%24,2), pSS-İAH olan grupta ise sırasıyla 3 (%18,8) ve 6 (%37,5) olarak saptanmıştır. İki grup arasında fibromyalji ve kronik yorgunluk açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark yoktu (fibromyalji için p=0,215, kronik yorgunluk için p=0,356). Olgularda depresyon 18 hastada (%15,7) var iken, İAH olmayan grupta 15 hastada (%15,2), pSS-İAH olan grupta ise 3 hastada (%18,8) vardı (p=0,714).

Tablo 13. Eşlik Eden Diğer Hastalık Bulguları

	Tüm çalışma popülasyonu (n=115)	pSS-İAH (-) (n=99)	pSS-İAH (+) (n=16)	p
Fibromyalji ^a , n, (%)	37 (%32,2)	34 (%34,3)	3 (%18,8)	0,215
Kronik Yorgunluk ^b , n, (%)	30 (%26,1)	24 (%24,2)	6 (%37,5)	0,356
Depresyon ^b , n, (%)	18 (%15,7)	15 (%15,2)	3 (%18,8)	0,714
Vaskülit ^b , n, (%)	2 (%1,7)	2 (%2,0)	0 (%0)	1,00
Lenfoproliferatif Hastalık ^b , n, (%)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-
Sigara ^b , n, (%)	9 (%7,8)	8 (%8,1)	1 (%6,3)	1,00

pSS=Primer Sjögren Sendromu, pSS-İAH= Primer Sjögren Sendromu ilişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı,

^aChi Square test; ^bFisher exact test; a:0.05; * dağılımsal farklılık istatistiksel olarak anlamlı, p:value

Olguların 40'ına (%34,78) herhangi ek hastalık eşlik etmezken, 75'ine ise (%65,22) en az bir veya daha fazla hastalığın eşlik ettiği görüldü. En sık eşlik eden hastalıklar ise sırasıyla hipertansiyon (%26,1), depresyon (%15,7) ve hipotiroidi (%13) olarak saptandı. Olgularda bulunan diğer ek hastalıklar ise Tablo13'te verilmiştir.

Tablo 14. Ek Hastalıklar

	n	%		n	%
Arteriyel Hipertansiyon	30	26,1	Otoimmün Hepatit	2	1,7
Hipotiroidi	15	13,0	Demyelizan Hastalık	2	1,7
Depresyon	18	15,7	İnflamatuvar Barsak Hastalığı	1	0,9
Diyabetes Mellitus	10	8,7	Myastenia Gravis	1	0,9
Kronik Böbrek Hastalığı	3	2,6	Serebrovasküler Hastalık	1	0,9

5.2. Çalışma Gruplarının Laboratuvar, Histopatolojik ve Diğer Bulgularının Karşılaştırılması

Laboratuvar parametrelerinden tam kan sayımı, CRP, ESH, serolojik tetkikler (ANA, RF, SS-A, SS-B), kreatinin ve tam idrar tahlilinin son vizitteki sonuçları istatistiksel analize dahil edildi.

Beyaz küre sayısı (WBC) tüm çalışma popülasyonunda ortalanca $7050 \times 10^3/\text{UI}$ (Q1-Q3; 5400-8050) olarak saptandı. İAH olmayan grupta ise $6860 \times 10^3/\text{UI}$ (Q1-Q3; 5200-8000) iken buna karşılık pSS-İAH olan grupta ise $7695 \times 10^3/\text{UI}$ (Q1-Q3; 7005-8970) olup, pSS-İAH olan grupta WBC sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ($p=0,034$).

Mutlak nötrofil sayılarına bakıldığında tüm olgularda ortalanca $3990 \times 10^3/\text{UI}$ (Q1-Q3; 2880-4840) iken, İAH olmayan grupta $3860 \times 10^3/\text{UI}$ (Q1-Q3; 2710-4790) olup, pSS-İAH olan grupta ise $4795 \times 10^3/\text{UI}$ (Q1-Q3; 4005-5710) idi. pSS-İAH olan grupta mutlak nötrofil sayısı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek idi ($p=0,011$).

Diğer laboratuvar bulgularına bakıldığında tüm olgularda ve İAH olmayan grupta ortalanca CRP değeri $3,0 \text{ mg/dL}$ (Q1-Q3; 3,0-6,0) iken pSS-İAH olan grupta $3,05 \text{ mg/dL}$ (Q1-Q3; 3,0-8,0) olup, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,262$).

ESH ise tüm olgularda ortalanca 12 mm/sa (Q1-Q3; 8-19) iken, İAH olmayan grupta 11,5 mm/sa (Q1-Q3; 8-19), pSS-İAH olan grupta ise 15 mm/sa (Q1-Q3; 9,5-19,5) olarak tespit edildi. Her iki grup arasında anlamlı düzeyde fark yoktu ($p=0,249$).

ESSDAI skorlarına bakıldığında tüm olgularda ortalanca 6 (Q1-Q3; 2-12) iken, İAH olmayan grupta 4 (Q1-Q3; 2-10), pSS-İAH olan grupta ise 16 (Q1-Q3; 12-17) idi. pSS-İAH olan grupta ESSDAI skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$).

Tablo 15.Laboratuvar ve ESSDAI skoru

Laboratuvar, Medyan (Q1,Q3)	Tüm çalışma popülasyonu (n=115)	pSS-İAH (-) (n=99)	pSS-İAH (+) (n=16)	p
Tam kan sayımı, $10^3/\text{UI}$				
WBC ^a	7050(5400-8050)	6860(5200-8000)	7695(7005-8970)	0,034*
Nötrofil ^a	3990(2880-4840)	3860(2710-4790)	4795(4005-5710)	0,011*
Lenfosit ^a	2090(1610-2580)	2000(1690-2600)	2155(1470-2280)	0,704
Platelet ^b (ort $\pm$ SS)	272347 $\pm$ 71438	272353 $\pm$ 74973	272312 $\pm$ 45411	0,998
ESH ^a , mm/saat	12(8-19)	11,5(8-19)	15(9,5-19,5)	0,249
CRP ^a , mg/dL	3(3-6)	3(3-6)	3,05(3-8)	0,262
Kreatinin ^c , mg/dL	0,72(0,65-0,84)	0,72(0,64-0,81)	0,83(0,67-0,95)	0,062
ESSDAI ^c	6(2-12)	4(2-10)	16(12-17)	<0,001*
Tam idrar tahlili;				
Dansite ^c , Medyan (Q1,Q3)	1016(1012-1022)	1017(1012-1022)	1013(1010-1019)	0,190
pH ^c , Medyan (Q1,Q3)	6,0(6,0-6,5)	6,0(6,0-6,0)	6,0(6,0-6,5)	0,268
Lökositüri ^b , n, (%)	24(20,9)	21(21,2)	3(18,8)	1,00
Proteinüri ^b , n, (%)	2(1,7)	2(2,0)	0(0,0)	1,00

Ort=Ortalama, SS=Standart sapma, pSS=Primer Sjögren Sendromu, pSS-İAH= Primer Sjögren Sendromu ilişkili İnterstiyel Akciğer Hastalığı, WBC=White Blood Cell, ESH=Eritrosit Sedimentasyon Hızı, CRP=C-Reaktif Protein, ESSDAI= EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi, ^aMann Whitney u test; ^bFisher exact test; ^cMann Whitney u test; *Dağılımsal farklılık istatistiksel olarak anlamlı, p:value

Serolojik tetkiklere bakıldığında ise çalışmaya dahil edilen 115 hastanın 5'inde ANA, 6'sında RF ve 2'sinde SS-A/SS-B çalışılmamıştı. Otoantikor bakılan hastaların verileri istatistiksel analize dahil edildi ve ANA pozitifliği 63 hastada (%54,8), RF pozitifliği 34 hastada (%29,6), SS-A/SS-B pozitifliği ise sırasıyla 56 hastada (%48,7) ve 17 hastada (%14,7) saptandı. Her iki çalışma grubu karşılaştırıldığında SS-A'nın pSS-İAH grubunda daha fazla görüldüğü ancak anlamlı düzeyde fark olmadığı görüldü (SS-A için $p=0,055$, ANA için $p=0,325$, RF için $p=0,570$, SS-B için $p=0,106$). ANA paternlerine bakıldığında

ise en sık görülen paternler sırasıyla granüler (%54,8), homojen (%27,4) ve nükleolar (%9,7) idi.

Tablo 16.Serolojik tetkikler

Serolojik testler	Tüm çalışma popülasyonu (n=115)	pSS-İAH (-) (n=99)	pSS-İAH (+) (n=16)	p
ANA ^b , n, (%)	63 (%54,8)	52 (%52,5)	11 (%68,8)	0,325
SS-A ^b , n, (%)	56 (%48,7)	45 (%45,4)	11 (%68,8)	0,055
SS-B ^b , n, (%)	17 (%14,7)	13 (%13,1)	4 (%25)	0,106
RF ^b , n, (%)	34 (%29,6)	28 (%28,3)	6 (%37,5)	0,570

pSS=Primer Sjögren Sendromu, pSS-İAH= Primer Sjögren Sendromu ilişkili İnterstiyel Akciğer Hastalığı, ANA=Anti Nükleer Antikor, SS-A=anti-Ro, SS-B=anti-La, RF=Romatoid Faktör, ^aChi Square test; ^bFisher exact test; ^cMann Whitney u test; a:0.05; *Dağılımsal farklılık istatistiksel olarak anlamlı, p:value

5.3. Çalışma Gruplarının Aldıkları Tedavilerin Karşılaştırılması

Çalışma gruplarında kullanılan ilaçlar hiç kullanılmamış, şuan kullanılıyor ve daha önceden kullanılmış olarak sınıflandırıldı. pSS-İAH olan grupta kortikosteroid, azatiopürin, rituximab, mikofenolat mofetil ve pilokarpin kullanımının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla olduğu saptandı (kortikosteroid için p=0,029, azatiopürin için p<0,001, rituximab için p=0,002, mikofenolat mofetil için p<0,001 ve pilokarpin için p=0,049).

Tablo 17.Tedavide kullanılan ilaçlar

İlaçlar	Tüm çalışma popülasyonu (n=115),	pSS-İAH (-) (n=99)	pSS-İAH (+) (n=16)	p
Kortikosteroid ^a , n, (%) Hiç Kullanmamış Şuan Kullanıyor Daha Önceden Kullanmış	58(% 50,4) 34(% 29,6) 23(% 20,0)	54(% 54,5) 25(% 25,3) 20(% 20,2)	4(% 25,0) 9(% 56,3) 3(% 18,8)	0,029*
Hidroksiklorokin ^b , n, (%) Hiç Kullanmamış Şuan Kullanıyor Daha Önceden Kullanmış	6(% 5,3) 95(% 83,3) 13(% 11,4)	5(% 5,1) 82(% 82,8) 12(% 12,1)	1(% 6,7) 13(% 86,7) 1(% 6,7)	1,00
Azatiopürin ^b , n, (%) Hiç Kullanmamış Şuan Kullanıyor Daha Önceden Kullanmış	95(% 83,3) 9(% 7,9) 10(% 8,8)	90(% 90,9) 4(% 4,0) 5(% 5,1)	5(% 33,3) 5(% 33,3) 5(% 33,3)	<0,001*
Metotreksat ^b , n, (%) Hiç Kullanmamış Şuan Kullanıyor Daha Önceden Kullanmış	90(% 78,9) 9(% 7,9) 15(% 13,2)	78(% 78,8) 9(% 9,1) 12(% 12,1)	12(% 80) 0(% 0,0) 3(% 20,0)	0,393
Rituximab ^b , n, (%) Hiç Kullanmamış Şuan Kullanıyor Daha Önceden Kullanmış	107(% 93,9) 4(% 3,5) 3(% 2,6)	95(% 96,0) 4(% 4,0) 0(% 0,0)	12(% 80,0) 0(% 0,0) 3(% 20,0)	0,002*
Mikofenolat Mofetil ^b , n, (%) Hiç Kullanmamış Şuan Kullanıyor Daha Önceden Kullanmış	108(% 94,7) 4(% 3,5) 2(% 1,8)	98(% 99,0) 0(% 0) 1(% 1,0)	10(% 66,7) 4(% 26,7) 1(% 6,7)	<0,001*
Siklofosamid ^a , n, (%) Hiç Kullanmamış Şuan Kullanıyor Daha Önceden Kullanmış	114(% 99,1) 0(% 0,0) 1(% 0,9)	99(% 100,0) 0(% 0,0) 0(% 0,0)	15(% 93,8) 0(% 0,0) 1(% 6,3)	0,139
Pilokarpin ^b , n, (%) Hiç Kullanmamış Şuan Kullanıyor Daha Önceden Kullanmış	92(% 80,7) 11(% 9,6) 11(% 9,6)	81(% 81,8) 11(% 11,1) 7(% 7,1)	11(% 73,3) 0(% 0,0) 4(% 26,7)	0,049*
Sevimelin ^b , n, (%) Hiç Kullanmamış Şuan Kullanıyor Daha Önceden Kullanmış	113(% 99,1) 0(% 0,0) 1(% 0,9)	98(% 99,0) 0(% 0,0) 1(% 1,0)	15(% 100,0) 0(% 0,0) 0(% 0,0)	1,00
NSAİİ ^a , n, (%) Hiç Kullanmamış Şuan Kullanıyor Daha Önceden Kullanmış	64(% 56,6) 38(% 33,6) 11(% 9,7)	57(% 58,2) 32(% 32,7) 9(% 9,2)	7(% 46,7) 6(% 40,0) 2(% 13,3)	0,690
Suni Gözyaşı ^a , n, (%) Hiç Kullanmamış Şuan Kullanıyor Daha Önceden Kullanmış	51(% 44,7) 48(% 42,1) 15(% 13,2)	44(% 44,4) 44(% 44,4) 11(% 11,1)	7(% 46,7) 4(% 26,7) 4(% 26,7)	0,184

pSS=Primer Sjögren Sendromu, pSS-İAH= Primer Sjögren Sendromu ilişkili İnterstiyel Akciğer Hastalığı, NSAİİ=Non-Steroid Anti İnflamatuvar İlaçlar, ^aChi Square test; ^bFisher exact test; a:0.05; *Dağılımsal farklılık istatistiksel olarak anlamlı, p:value

5.4. Çalışma Gruplarının Radyolojik Görüntüleme, Solunum Fonksiyon Testleri ve Karbonmonoksit Difüzyon Testlerinin Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen 115 hastanın 112'sine YÇBT çekilmişti, 3 hastanın ise YÇBT'si yok idi. İAH tanısı için özgünlüğü ve özgüllüğü yüksek kabul edilen YÇBT referans olarak alındığında toplam 16 olguda (%13,9) İAH saptandı. Radyolojik bulgular değerlendirilirken İAH olarak değerlendirilmeyen ancak havayolu tutulumunun spesifik olmayan diğer bulguları olan hastalar ayrı olarak analiz edildi. Buzlu cam, kistik bronşektazi, bal peteği akciğer, mozaik patern, amfizem, hava kisti, traksiyon bronşektazisi havayolu tutulumunun indirekt bulguları olarak değerlendirildi.

İAH olarak değerlendirilen olguların İAH paternlerine bakıldığında ise olguların 8'inde (%50) NSİP, 4'ünde UİP (%25), 4'ünde de LİP (%25) paterni mevcut iken OP paterni hiçbir hastada mevcut değildi.

Tablo 18. pSS-İAH olan olgularda İAH paternleri

Patern	pSS-İAH (n=16), (%)
NSİP	8 (%50)
UİP	4 (%25)
LİP	4 (%25)
OP	0 (%0)

pSS-İAH= Primer Sjögren Sendromu ilişkili İnterstiyel Akciğer Hastalığı, NSİP=Non Spesifik İnterstiyel Pnömoni, UİP=Usual İnterstiyel Pnömoni, LİP=Lenfositik İnterstiyel Pnömoni, OP=Organize Pnömoni

İAH paternlerinin herhangi birisine uymayan ancak nonspesifik havayolu tutulumlarına bakıldığında en sık traksiyon bronşektazisi (%9,6) ve hava kisti (%8,7) mevcuttu.

Tablo 19. İAH Olmayan Olgularda Nonspesifik Akciğer Bulguları

	n	%
Buzlu Cam	5	4,3
Kistik Bronşektazi	9	7,8
Bal Peteği	0	0,0
Mozaik Patern	6	5,2
Amfizem	1	0,9
Hava Kisti	10	8,7
Traksiyon Bronşektazisi	11	9,6

pSS-İAH= Primer Sjögren Sendromu ilişkili İnterstiyel Akciğer Hastalığı

Olguların son vizitte tetkik edilen SFT ve DLCO'ları incelendi. Çalışmaya dahil edilen 11 hastanın (%9,6) SFT'si ve 44 hastanın (%38,2) ise DLCO'su yoktu. 7 hasta SFT'yi ve 3 hasta ise DLCO'yu uyumsuzluk nedeniyle tamamlayamadı. pSS-İAH olan grubun FVC (ml (act)) ve FEV₁ (ml (act)) değeri anlamlı olarak daha düşük idi (FVC için p=0,003, FEV₁ için p=0,003). FVC değeri %80'in altında olan İAH olmayan grupta 28 hasta (%31,5) var iken, pSS-İAH olan grupta ise 9 hasta (%56,3) mevcuttu. pSS-İAH olan grupta FVC kaybı daha fazla olmasına rağmen anlamlı düzeyde fark yoktu (p=0,117). DLCO-TLco (Hb)'lere bakıldığında ise pSS-İAH olan grupta daha fazla difüzyon kaybı olmasına rağmen anlamlı düzeyde fark saptanmadı (p=0,241). Ancak DLCO- TLco (Hb) yüzdelerine bakıldığında pSS-İAH olan grupta anlamlı düzeyde fark olduğu saptandı (p=0,045).

Tablo 20. Son Vizitte Bakılan SFT ve DLCO bulguları

	pSS-İAH (-) (n=99)	pSS-İAH (+) (n=16)	p
FEV ₁ ^d (%), Medyan (Q1-Q3)	82(73-93)	78(66,50-87,50)	0,322
FEV ₁ ^d (ml), Medyan (Q1-Q3)	2080(1710-2390)	1635(1320-1930)	0,003*
FVC ^c (%), (ort ± SS)	73,45±29,72	75,75±15,34	0,763
FVC ^c (ml), (ort ± SS)	2411,37±625,05	1965,63±598,85	0,003*
FVC ^b <% 80, n, (%)	28(% 31,50)	9(% 56,30)	0,117
DLCO- TLco (Hb) ^c (%), (ort ± SS)	90,37±21,34	78,75±60,34	0,241
DLCO- TLco (Hb) ^b <%80, n, (%)	16(% 27,12)	6(% 50)	0,045*

Ort=Ortalama, SS=Standart sapma, FEV₁=1. Saniyedeki Zorlu Ekspiratuar Volüm, FVC= Zorlu Vital Kapasite, pSS=Primer Sjögren Sendromu, pSS-İAH= Primer Sjögren Sendromu ilişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı, ^cIndependent samples t test; ^dMann Whitney u test; ^aChi Square test; ^bFisher exact test; ^a:0.05; *Dağılımsal farklılık istatistiksel olarak anlamlı, p:value

Olguların ekokardiyografik incelemeleri değerlendirildiğinde sPAB (mm-Hg) değerlerinde anlamlı düzeyde fark görülmedi (p=0,326). Ancak triküspit yetmezlik (TY) açısından anlamlı düzeyde fark vardı (p=0,034). EKO ile sPAB değeri >45 mm/Hg (98 mm/Hg) olan bir olguda pulmoner hipertansiyon vardı. PAH kesin tanısı için SKK yapılan hasta yoktu.

Tablo 21.Ekokardiyografik İnceleme

	pSS-İAH (-) (n=99)	pSS-İAH (+) (n=16)	p
sPAB ^c (mm-Hg), Medyan (Q1-Q3)	20 (15-25)	20 (15-35)	0,326
TY ^b , n, (%)			
Yok	50 (%50,5)	6 (%37,5)	0,034*
Minimal	37 (%37,4)	5 (%31,3)	
1.Derece	10 (%10,1)	2 (%12,5)	
2.Derece	1 (%1)	3 (%18,8)	
3.Derece	1 (%1)	0 (%0)	

sPAB=Pulmoner Sistolik Arteriyel Basıncı, TY= Triküspit Yetmezlik pSS=Primer Sjögren Sendromu, pSS-İAH= Primer Sjögren Sendromu ilişkili İnterstisyel Akciğer Hastalığı, p:value

6. TARTIŞMA

2016 ACR/EULAR sınıflama kriterini karşılayan pSS hastaları ile yaptığımız bu çalışma ile olguların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri ile kullandıkları tedaviler ve hastalığa özgü diğer bulguları (tükürük bezi biyopsisi, Schirmer testi, GKZ) analiz edildi. Literatürde pSS'de akciğer tutulumunun morbidite ve mortaliteyi arttırdığı daha önce gösterilmiştir. SS'de akciğer tutulumu önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olduğundan morbidite ve mortalitenin azaltılması için daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle İAH veya PAH tanısının erken dönemde konulması ve tedavisinin düzenlenmesi önem arz etmektedir. pSS-İAH ile ilgili dünyada sınırlı sayıda ve ülkemizde çok az sayıda prevalans çalışması vardır. Prevalans çalışmaları arasında etnik köken, coğrafi dağılımlara göre farklılık olup daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Biz de pSS tanısı ile izlenen olguların demografik ve klinik özelliklerini, İAH sıklığını ve ilişkili risk faktörlerini, İAH tutulum paternlerini ve özelliklerini, PAH sıklığını göstermeyi hedefledik.

pSS tanısı ile takip edilen hastalardaki İAH prevalansını literatürle uyumlu olarak %13,9 saptadık. Literatürde değişen oranlarda prevalans bildirilse de, Hui ve ark tarafından 853 pSS hastasının alındığı bir vaka kontrol çalışmasında pSS-İAH prevalansı %19,34 olarak bildirilmiştir (129). Bu veri çalışmamıza yakın olsa da daha yüksek saptanmasının sebebi daha büyük örneklem grubundan oluşması, coğrafi ve etnik dağılım, değerlendirme yapan gözlerin farklı olmasından kaynaklanıyor olabilir. pSS-İAH prevalansı ile ilgili yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda değişen oranlar bildirilse de, bu değişkenliğin sebebi olarak İAH tanısında farklı kriterlerin kullanılması, çalışma yapılan grubun etnik ve coğrafi olarak farklılık göstermesi, YÇBT'nin kullanıma girmesiyle artan tanı oranları gösterilebilir.

pSS-İAH olan olgularda en sık saptadığımız İAH paterni NSİP (%50) idi. pSS hastalarında ilk zamanlar daha sık görülen İAH paterninin LİP olduğu düşünülse de daha sonra yapılan çalışmalarda en sık görülen paternin NSİP (prevalansı yaklaşık % 28 ile % 61 arasında) olduğu gösterilmiştir (52). Çalışmamızda LİP ve UİP'in (%25) oranında görüldüğü saptandı. OP paternine ise hiçbir hastada rastlamadık. Gao ve ark. yaptığı çalışmada da bizim çalışmamızla benzer şekilde en sık görülen patern NSİP (%39,1) olarak tespit edilmiş. Yine çalışmamızla uyumlu şekilde LİP % 17,4 oranında, UİP ise %15,9 oranında saptanmış (129). Başka bir vaka serisinde, 146 olgu değerlendirilmiş ve

histopatolojik olarak en sık görülen paternin %45 ile NSİP olduğu gösterilmiş, diğer paternlerin oranı ise %16 UİP, %17 diğer patolojiler, %15 LİP ve %7 OP olarak saptanmıştır (3). Literatürdeki farklı çalışmalarda görülen küçük oransal farklılıkların sebebi çalışma grubumuzun daha küçük olmasından dolayı olabilir.

İAH paternlerinin herhangi birisine uymayan ancak nonspesifik radyoloji bulgularına bakıldığında en sık traksiyon bronşektazisi (%9,6), hava kisti (%8,7), kistik bronşektazi (%7,8), mozaik pattern (%5,2) ve buzlu cam (%4,3) mevcuttu. Bu bulgulara sahip hastaların İAH gelişimi açısından yakın takip edilmelidir.

Çalışmamızın popülasyonunu 108 kadın, 7 erkek hasta oluşturmakla beraber literatürle uyumlu olarak çoğunluğu kadın hastaların (K/E:15/1) oluşturduğu görüldü. Literatürü taradığımızda kadın cinsiyetin değişen oranlarda baskın olarak görüldüğü bildirilmekle beraber Guo ve ark. (130) retrospektif çalışmasında da oran (K/E:13/1) çalışmamıza benzer saptanmıştır. Hastalığın kadınlarda daha fazla görülmesiyle ilgili çeşitli görüşler olsa da etyopatogenezi henüz aydınlatılamadığı için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Çeşitli çalışmalarda (131,132), (133) erkek cinsiyetin İAH gelişimi için risk faktörü olduğu belirtilse de bizim çalışmamızda pSS-İAH grubunda erkek cinsiyet oranı daha fazla olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p=0,251$).

pSS-İAH olan grubun tanı yaşı ve vizit esnasındaki yaşı sırasıyla $58,44 \pm 13,05$ ve $63,50 \pm 12,01$ iken, İAH saptanmayan grubun yaş ortalaması sırasıyla $45,82 \pm 10,02$ ve $49,2 \pm 9,96$ olup pSS-İAH olan grubun yaş ortalaması tanı ve vizit anında anlamlı düzeyde daha fazlaydı ($p<0,001$). Wang ve ark. tarafından 201 pSS hastası ile yapılan bir kohort çalışmada pSS-İAH'lı hastalarda yaş ortalaması $61,60 \pm 11,3$ olarak, İAH olmayan grubun yaş ortalaması ise $48,9 \pm 14,7$ olarak saptanmış. Bu çalışmadaki yaş ortalamaları bizim çalışmamız ile benzerlik göstermekte olup İAH gelişimi için ileri yaş ile birlikte erkek cinsiyet, sigara içiciliği ve ANA pozitifliği de risk faktörü olarak tespit edilmiş (132). Yine başka bir çalışmada Depascale ve ark. ileri yaş'ın İAH için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (123). Bizim mevcut bulgularımız da daha ileri yaşta olan ve daha geç tanı alan hastaların İAH gelişimi için risk altında olduğunu desteklemektedir. İleri yaşta olan hastaların hastalık sürelerinin uzun olabileceğini ve daha ileri yaşta tanı alan hastaların ise geç tanı aldıkları için potansiyel fayda görecekları tedaviyi almakta geç kaldıkları için hastalıklarının progrese olmuş olabileceğini düşünmekteyiz. Nitekim hastalık süresi ile pSS-İAH insidansının arttığını bildiren yayınlar Zhang ve ark.(134) mevcut olsa da aksini

gösteren yayınlar da vardır. Bizim çalışmamızda da pSS-İAH olan grubun ortalama hastalık süresi 51,5 ay (Q1,Q3; 10,0-127,5) olup İAH olmayan gruba göre daha uzun olsa da iki grup arasında fark istatistiksel anlamlı düzeyde değildi ($p=0,167$).

Literatürde pSS-İAH gelişimi açısından bir çok farklı risk faktörü bildirilmiş olup bunlardan bir tanesi de Kakugawa ve ark. çalışmasında gösterilen ağız kuruluğudur (133). Ancak bizim çalışmamızda ağız kuruluğu pSS-İAH olan grupta daha fazla (%87,5) görülse de anlamlı değildi ($p=0,519$). Göz kuruluğu ise çalışma grupları arasında aynı oranda mevcuttu ($p=1,00$).

Minör tükürük bezi biyopsisi pSS hastalarında hem tanının doğrulanması için hem de ağız kuruluğuna sebep olan diğer hastalıkların dışlanması amacıyla yapılan, duyarlılık ve özgüllük oranları sırasıyla %83,5 ve %82,8 olarak bildirilen bir tanı yöntemidir. Hatta Chisholm&Mason histopatolojik sınıflamasına göre fokus skorunun evre 3 veya 4 olması, SS'nin tanısı için %100 özgüllüğe sahip olduğu bildirilmiştir (77). Bizim çalışmamızda 30 hastaya (%26,1) 2016 ACR/EULAR sınıflama kriterlerinin diğer parametreleriyle tanı konulduğu için minor tükürük bezi biyopsisi yapılmamıştı. Biyopsi yapılan 85 hastanın 79'unda ise (%92,9) FKS ≥ 1 idi. Kakugawa ve ark. 101 hasta ile yaptığı retrospektif kohort çalışmada yüksek FKS olması İAH gelişimi açısından risk faktörü olarak saptanmış iken bizim çalışmamızda İAH olan grupta minor tükürük bezi biyopsi pozitiflik oranı daha yüksek olsa da anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,190$) (133). Bizim çalışmamızda sınıflandırma kriterlerinin diğerleriyle tanı alan hastalara biyopsi yapılmamış olması oransal değişikliklere sebep olmuş olabilir.

pSS-İAH'lı semptomatik hastalarda başlıca şikayet kuru öksürük ve sinisi başlangıçlı nefes darlığıdır. Hastaların %24-48'i ise asemptomatiktir (123). Guo ve ark. yaptığı çalışmada solunum semptomları risk faktörü olarak saptanmış (130). Bizim çalışmamız da literatürü destekler nitelikte olup pSS-İAH olan gruptaki hastaların %37,5'unda öksürük, %87,5'unda ise nefes darlığı vardı ve her ikisi de istatistiksel olarak anlamlıydı (öksürük için $p=0,004$, nefes darlığı için $p<0,001$).

Akciğer tutulumu olan hastaların yaşam kalitelerinin olumsuz etkilendiği çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (8,135). Bizim çalışmamızda halsizlik ve yorgunluk tüm çalışma popülasyonunda sırasıyla %56,5 ve %44,3 olarak saptandı. pSS-İAH olan grupta ise sırasıyla %87,5 ve %75 olarak görüldü ve akciğer tutulumu olmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (halsizlik için $p=0,007$, yorgunluk için $p=0,008$). Literatürde bulgumuzu destekleyen çalışmalar mevcut olup Zhao ve ark. (136) yaptığı çalışmada

yorgunluk, Zhang ve ark. (134) yaptığı çalışmalarda da hem yorgunluk hem halsizlik İAH olan grupta anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştı (her ikisi için de $p<0,001$). Çok merkezli bir çalışmada; ekstrasplanküler organ tutulumu ile giden hastalarda ESSDAİ skorunun yüksek olduğu ve yorgunluk ile ESSDAİ skorunun pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir (137).

Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC)'nin 2013 arteriyel hipertansiyon kılavuzunda HT prevalansının yaşla beraber arttığı ve toplumun %30-45'inde bulunduğu ifade edilmektedir (138). Bizim çalışma grubumuzda en sık görülen ek hastalık HT olarak tespit edilmiş olup prevalansı topluma göre daha düşük oranda (%26,1) idi. Daha yüksek yaş ortalaması olan pSS-İAH grubundaysa bu oranın genel popülasyon ile benzer (%44,4) olduğu görüldü. Bu açıdan bizim çalışmamızda da HT insidansının yaşla beraber arttığı literatüre uyumlu olarak görüldü.

Bizim çalışmamızda ortalama lökosit ve nötrofil sayısı pSS-İAH olan grupta sırasıyla 7,695 (7,005-8,970) ve 4,795 (4,005-5,710) $10^3/\text{UI}$ iken İAH olmayan grupta sırasıyla 6,860 (5,200-8,000) ve 3,860 (2,710-4,790) $10^3/\text{UI}$ bulunmuş olup ortalama lökosit ve nötrofil yüksekliği İAH gelişimi açısından anlamlıydı (lökosit için $p=0,034$, nötrofil için $p=0,011$). Zhao ve ark. (136) 2019 yılında yayınlanan 101 pSS hastası ile yaptığı çalışma sonucu da bizim bulgumuzu destekleyici özellikte olup İAH gelişimi açısından nötrofil yükseliği risk faktörü olarak saptanmıştır. Diğer taraftan pSS'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde normositer anemi, lökopeni (lenfopeni ve/veya nötropeni ilişkili), trombositopeni ile karakterize sitopeni görüldüğü ve sistemik hastalık/ kötü sonuçlarla yakından ilişkili olduğu bildirilmektedir (139). Bizim çalışmamızda akciğer tutulumu olan grupta özellikle enfeksiyon, akut faz reaksiyonu oluşturacak sekonder nedenlerin dışlanması sonrası görülen lökosit ve nötrofil yüksekliği, bu grupta daha çok kullanılan steroid grubu ilaçlara bağlı olabileceği düşünüldü.

Depascale ve ark. (123) çalışmasında ise İAH gelişimi için CRP yüksekliği risk faktörü olarak saptanmış olup bizim çalışmamız benzer sonucu göstermedi. Çalışmamıza göre pSS-İAH olan grupta CRP daha yüksek bulunsaydı da anlamlı düzeyde değildi ($p=0,262$). Bu durum örneklem büyüklüğümüzün nisbeten küçük olması ile açıklanabilir.

Hastalık aktivitesini gösteren ESSDAİ skorunu İAH olan grupta ortalama 16,00 (12,00-17,00) olarak saptadık. ESSDAİ skoru İAH olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p<0,001$). ESSDAİ puanlama sistemine göre organ ve sistem tutulumları olan hastalar daha yüksek puan aldığı için bulgumuz beklentilerimiz

dahilindeydi. Literatüre baktığımızda Yıldız ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada da nörolojik tutulumu olan hastaların ESSDAİ skoru çalışmamıza paralel olarak daha yüksek saptanmıştı (140).

Literatürde risk faktörü olarak bildirilen birçok belirteç vardır ancak bunlarla ilişkili çelişkili yayınlar gelmeye devam etmektedir, SS-A da risk faktörü olarak bildirilen belirteçlerden birisidir (131). Sınıflandırma kriterlerinde yer alan SS-A ve SS-B otoantikorları tüm olgularımızda sırasıyla %48,7 ve %14,7 oranında pozitif saptanırken, çalışma grupları karşılaştırıldığında hem SS-A hem SS-B pozitifliği pSS-İAH olan grupta daha fazla olsa da anlamlı derece farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,055$ ve $p=0,106$) ve risk faktörü olarak değerlendirilmedi. Gao ve ark. 934 pSS tanılı hasta ile yaptığı çalışma da bizim bulgularımızı destekler nitelikte olup, SS-A/B otoantikorları İAH gelişimi açısından risk faktörü olarak değerlendirilmemiştir (141). SS-A pozitifliğinin İAH gelişimi için risk faktörü olduğunu bildiren çalışmalar mevcut olsa da bizim çalışmamızın aksini gösteriyor olması olgu sayımızın nisbeten az olmasıyla açıklanabilir.

ANA pozitifliği ise %54,8 oranında iken en sık görülen paternler sırasıyla %54,8 granüler ve %27,4 homojen patern idi. ANA pozitifliği çeşitli çalışmalarda (123,132,133) İAH gelişimi için risk faktörü olarak saptanırken, bizim çalışmamızda da pSS-İAH olan grubumuzda daha fazlaydı ancak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,325$). 2005 yılında İsveçte Lochte ve ark. tarafından 170 hasta ile yapılan benzer bir çalışmada da bizim çalışmamızla benzer oranlar tespit edilmiş olup ANA pozitifliği %59, en sık görülen iki patern ise sırasıyla %62 granüler ve %16 homojen olarak bildirilmiş (142). RF pozitifliği ise bizim çalışmamızda %29,6 olguda görüldü. Literatürü taradığımızda en sık otoantikör pozitifliği ANA iken en az pozitiflik SS-B'de görülüyordu, Baldini ve ark. İtalya'da 1115 hasta ile yaptığı geniş kohort çalışmada da en sık otoantikör pozitifliği çalışmamızı destekler nitelikte olup, ANA %84,4 hastada görülürken SS-A/B sırasıyla %68,3 ve %36,8, RF ise %52,2 hastada pozitif saptanmıştır (72).

pSS tedavisi son yıllarda çok değişmemiştir ve hala sıkka semptomlarına yönelik semptomatik tedaviye ve ekzaglandüler tutulumu olan sistemik hastalarda geniş immünsüpresyona dayalıdır (101). Bu çalışmada olguların hayatlarının bir döneminde kullanmış oldukları ve/veya şuan kullandıkları medikal tedavi ajanlarına baktığımızda en sık kullanılan ajanların sırasıyla hidrosiklorokin (%94,7), suni gözyaşı (%55,3), kortikosteroid (%49,6), NSAİİ'ler (%43,3) ve metotreksat (%21,1) olduğunu gördük. Her iki çalışma grubu karşılaştırıldığında ise pSS-İAH olan grupta anlamlı düzeyde daha fazla

tercih edilen ajanlar kortikosteroidler ($p=0,029$), azatiopürin ($p<0,001$), rituximab ($p=0,002$), mikofenolat mofetil ($p<0,001$) ve pilokarpin ($p=0,049$) idi. Genel olarak olgularda en sık kullanılan hidroksiklorokin ise her iki grupta hemen hemen aynı oranda kullanılıyordu ($p=1,00$). Wang ve ark. 201 pSS hastası ile yaptığı çalışmada 158 hastada İAH saptanmış, bu hastaların %84,2'si tek başına veya kombine halde immünsüpresif ajan kullanıyormuş (132). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak İAH'lı hastalarda immünsüpresif ajan kullanımı anlamlı derecede fazlaydı.

Hastalarımızın çoğunluğunda tanı anında nefes darlığı ve kuru öksürük gibi semptomları olmadığı için başlangıç SFT ve DLCO'ları yoktu. Takip esnasında SFT ve DLCO çekilen hasta sayısı daha fazlaydı. Bu yüzden analiz edilen SFT ve DLCO'lar tanı esnasında olanlar değil de takip sırasında yapılanlardı. Buna rağmen İAH olmayan grupta 11 hastanın (%11,2) SFT'si ve 40 hastanın (%40,4) DLCO'su mevcut değildi. pSS-İAH olan grupta ise 4 hastanın (%25) DLCO'su yoktu. Sogkas ve ark. 268 pSS hastası ile yaptığı çalışmada 51 hastada kuru öksürük ve/veya nefes darlığı şikayeti mevcutmuş ve tüm semptomatik hastalara SFT-DLCO uygulanmış. 51 hastanın 36'sında (%70,5) $FVC \leq 80$ ve/veya $DLCO \leq 70$ olarak tespit edilmiş. İAH olan pSS hastalarında genellikle DLCO'nun azaldığı ve FVC'de orantısız bir kayıp olduğu bildirilmiş (135). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumluydu. YÇBT ile İAH tanısı konulan 16 hastanın 9'unda (%56,2) $FVC < 80$ iken, İAH olmayan grupta ise $FVC < 80$ olan hasta oranı %31,5 olup FVC kaybı İAH olan grupta daha fazlaydı ($p=0,117$). İAH olan gruptaki hastaların 6'sında (%50) ise $DLCO-TLco (Hb) < 80$ iken, İAH olmayan grupta $DLCO-TLco (Hb) < 80$ olan hasta oranı ise %27,1 olup İAH olan grupta DLCO kaybı anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0,045$). Wang ve ark. 2018 yayınlanan çalışması da bulgumuzu desteklemekte olup pSS-İAH'lı hastalarda FVC ve DLCO-TLco (Hb) kaybı İAH olmayan gruba göre anlamlı derecede fazlaydı (132).

Alhamad ve ark. 2021 de yayınlanan 84 pSS-İAH'lı hasta ile yaptığı çalışmada toplamda 55 hastaya SKK yapılmış. Bunların 22'sinde (%40) PAH saptanırken, 11'inde (%20) şiddetli PAH saptanmış. PAH olan ve olmayan grup karşılaştırıldığında PAH olan hastaların SFT, DLCO ve 6DYT parametrelerinde anlamlı bozulmalar tespit edilmiş (143). Bizim çalışmamızda ise EKO ile bakılan sPAB değeri >45 mm/Hg (98 mm/Hg) olan bir hasta mevcuttu ve SKK yapılamadan exitus olmuştu. EKO ile yaptığımız değerlendirme sonucu pSS-İAH olan grupta sPAB değerlerinin daha yüksek olduğunu saptadık ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p=0,326$). Ancak pSS-İAH olan grupta TY (1.-

2.-3. Derece) anlamlı derece daha fazla vardı ($p=0,034$). PAH'ın tanısında altın standart olarak kabul edilen SKK yapılan hasta yoktu.



7. KISITLILIKLAR

Çalışmada yeralan bazı hastaların, sınıflandırma kriterlerini diğer parametrelerle karşılaması nedeniyle minor tükrük bezi biyopsileri yoktu. Tanı esnasında öksürük ve nefes darlığı olmayan hastaların tanıda YÇBT ve SFT-DLCO'ları yoktu. Verilen medikal tedavilerin sonucu FVC ve DLCO değerleri arasındaki farklılıklar analiz edilemedi. Hastaların 6DYT testleri yoktu. Nonspesifik radyolojik bulguları olan hastaların uzun dönem takip sonuçları değerlendirilememiştir.



8. SONUÇLAR

1. pSS tanısı ile takip edilen olgulardaki İAH sıklığı %13,9 saptandı.
2. En sık görülen İAH paterni NSİP (%50) idi. Sonra sırasıyla LİP (%25) ve UİP (%25) idi.
3. YÇBT’de herhangi bir İAH paternine uymayan ancak nonspesifik radyolojik bulgulardan en sık görülen traksiyon bronşektazisi (%9,6) idi. Sonra sırasıyla hava kisti (%8,7), kistik bronşektazi (%7,8), mozaik pattern (%5,2) ve buzlu cam görünümü (%4,3) idi. Radyolojik bulguları olan bu hastaların uzun dönem sonuçlarını değerlendirmeye ihtiyaç vardır.
4. İAH gelişmesi için prediktif değeri olan parametreler; ileri yaş, tanı yaşının ileri olması, halsizlik, yorgunluk, öksürük ve nefes darlığı gibi semptomların olmasıydı.
5. SS-A pozitifliği İAH olan grupta oran olarak daha fazla olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi. Bu durum İAH’li olgu sayımızın nisbeten az olması ile açıklanabilir.
6. pSS-İAH olan grupta ESSDAI skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olarak saptandı.
7. pSS-İAH olan grupta sPAB değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da daha yüksek olduğu görüldü. Ancak pSS-İAH olan grupta TY anlamlı derece daha fazla idi.
8. İAH, pSS hastalarında en sık görülen ekstraplandüler tutulumlardan birisi olup prevalansı yüksektir ve hastalarda önemli oranda morbidite ve mortaliteye yol açmaktadır. Bu yüzden pSS hastaları İAH açısından dikkatle izlenmeli ve yukarıda belirttiğimiz risk faktörlerini taşıyan hastalar erkenden YÇBT, SFT ve DLCO ile taramaya alınmalıdır.

9. KAYNAKLAR

1. Luppi F, Sebastiani M, Sverzellati N, Cavazza A, Salvarani C, Manfredi A. Lung complications of Sjogren syndrome. *European Respiratory Review* [Internet]. 2020 Sep 30 [cited 2022 Oct 21];29(157):200021. Available from: <http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0021-2020>
2. Qin B, Wang J, Yang Z, Yang M, Ma N, Huang F, et al. Epidemiology of primary Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2015 Nov [cited 2022 Oct 21];74(11):1983–9. Available from: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2014-205375>
3. Flament T, Bigot A, Chaigne B, Henique H, Diot E, Marchand-Adam S. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *European Respiratory Review* [Internet]. 2016 Jun 31 [cited 2022 Oct 21];25(140):110–23. Available from: <http://err.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/16000617.0011-2016>
4. Shahane A, Patel R. The epidemiology of Sjögren's syndrome. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2014 Jul [cited 2022 Oct 21];247. Available from: <http://www.dovepress.com/the-epidemiology-of-sjogren-s-syndrome-peer-reviewed-article-CLEP>
5. Kreider M, Highland K. Pulmonary involvement in Sjögren syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014 [cited 2022 Oct 21];35(2):255–64. Available from: <http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0034-1371529>
6. Asmussen K, Andersen V, Bendixen G, Schiødt M, Oxholm P. A new model for classification of disease manifestations in primary Sjögren's syndrome: Evaluation in a retrospective long-term study. *J Intern Med*. 1996;239(6):475–82.
7. Amlani B, Elsayed G, Barvalia U, Diseases JK... L, 2020 undefined. Treatment of primary sjögren's syndrome-related interstitial lung disease: a retrospective cohort study. *ncbi.nlm.nih.gov* [Internet]. [cited 2022 Oct 21]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7569546/>
8. Spagnolo P, Distler O, Ryerson CJ, Tzouvelekis A, Lee JS, Bonella F, et al. Mechanisms of progressive fibrosis in connective tissue disease (CTD)-associated

- interstitial lung diseases (ILDs). *ard.bmj.com* [Internet]. 2021 [cited 2022 Oct 21];80:143–50. Available from: <https://ard.bmj.com/content/80/2/143.abstract>
9. Kim H, Kim K, Hann H, Han S, ... YKS in arthritis and, 2017 undefined. Incidence, mortality, and causes of death in physician-diagnosed primary Sjögren's syndrome in Korea: A nationwide, population-based study. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Oct 21]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049017216304255>
 10. Gupta S, Ferrada MA, Hasni SA. Pulmonary manifestations of primary sjögren's syndrome: Underlying immunological mechanisms, clinical presentation, and management. *Front Immunol*. 2019;10(JUN).
 11. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JSR, Vrapı F, et al. Connective Tissue Disease-associated Pulmonary Arterial Hypertension in the Modern Treatment Era. <https://doi.org/10.1164/rccm.200806-953OC> [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2022 Oct 21];179(2):151–7. Available from: www.atsjournals.org
 12. Franquet T, Giménez A, Monill JM, Díaz C, Geli C. Primary Sjogren's syndrome and associated lung disease: CT findings in 50 patients. *American Journal of Roentgenology*. 1997;169(3):655–8.
 13. Sarmiento-Monroy JC, Mantilla RD, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Sjögren's syndrome. 2013 Jul 18 [cited 2022 Oct 23]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459485/>
 14. Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* [Internet]. 2005 Jul 23 [cited 2022 Oct 23];366(9482):321–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16039337/>
 15. Dieppe P, Wollheim FA, Schumacher HR. Sjögren's syndrome: a clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Classic Papers in Rheumatology*. 2021 Mar 5;220–1.
 16. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2009 [cited 2022 Oct 23];63(6):954–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18422594/>
 17. Tapinos NI, Polihronis M, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Sjögren's syndrome: Autoimmune epithelitis. *Adv Exp Med Biol*. 1999;455:127–34.

18. Bayetto K, journal RLA dental, 2010 undefined. Sjögren's syndrome: a review of aetiology, pathogenesis, diagnosis and management. Wiley Online Library [Internet]. 2010 [cited 2022 Oct 24];55(1):39–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1834-7819.2010.01197.x>
19. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci.* 2005 Apr;113(2):101–13.
20. Kontinen YT, Fuellen G, Bing Y, Porola P, Stegaev V, Trokovic N, et al. Sex steroids in Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2012 Aug;39(1–2):49–56.
21. Porola P, Laine M, Virkki L, Poduval P, Kontinen YT. The influence of sex steroids on Sjögren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:426–32.
22. Sullivan DA, Belanger A, Bérubé R. Are women with Sjögren's syndrome androgen-deficient? *jrheum.org* [Internet]. 2003 [cited 2022 Oct 24]; Available from: <https://www.jrheum.org/content/30/11/2413.short>
23. Flescher E, medicine NTTA journal of, 1991 undefined. Do viruses contribute to the development of Sjögren's syndrome? *pascal-francis.inist.fr* [Internet]. [cited 2022 Oct 24]; Available from: <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=19767328>
24. Sipsas N v., Gamaletsou MN, Moutsopoulos HM. Is Sjögren's syndrome a retroviral disease? *Arthritis Res Ther.* 2011 Apr 13;13(2).
25. HCV and Sjögren's syndrome. *pascal-francis.inist.fr* [Internet]. [cited 2022 Oct 24]; Available from: <https://pascal-francis.inist.fr/vibad/index.php?action=getRecordDetail&idt=4325028>
26. Fauci A, Langford C. *Harrison's Rheumatology*, 3E [Internet]. 2013 [cited 2022 Oct 31]. Available from: <https://lib.hpu.edu.vn/handle/123456789/32631>
27. Stewart C, Bhattacharyya I, Berg K, *Surgery DCO, Oral* undefined, 2008 undefined. Labial salivary gland biopsies in Sjögren's syndrome: still the gold standard? *Elsevier* [Internet]. [cited 2022 Oct 31]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1079210408003181>
28. Jonsson R, Moen K, Vestrheim D, *diseases PSO*, 2002 undefined. Current issues in Sjögren's syndrome. Wiley Online Library [Internet]. 2002 [cited 2022 Oct 31];8(3):130–40. Available from:

- <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1034/j.1601-0825.2002.02846.x>
29. Fox RI, Stern M. Sjögren's syndrome: mechanisms of pathogenesis involve interaction of immune and neurosecretory systems. *Scand J Rheumatol*. 2002 Jan;31(2):3–13.
 30. Kassan S, medicine HMA of internal, 2004 undefined. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *jamanetwork.com* [Internet]. [cited 2022 Oct 31]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/217138>
 31. Venables PJW. Sjögren's syndrome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2004 Jun [cited 2022 Oct 28];18(3):313–29. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15158743/>
 32. Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjögren's syndrome. *ard.bmj.com* [Internet]. 2003 [cited 2022 Oct 28];62:168–71. Available from: <https://ard.bmj.com/content/62/2/168.short>
 33. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjögren's syndrome. *Eur J Oral Sci*. 2005 Apr;113(2):101–13.
 34. Coll J, Tomas S, ... RVTJ of, 1995 undefined. Interleukin-2 receptor expression in salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *europemc.org* [Internet]. [cited 2022 Oct 28]; Available from: <https://europemc.org/article/med/7473471>
 35. Ramos-Casals M, Tzioufas AG, Font J. Primary Sjögren's syndrome: new clinical and therapeutic concepts. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2005 Mar [cited 2022 Nov 4];64(3):347–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15498797/>
 36. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjogren syndrome. *BMJ* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2022 Nov 4];344(7872). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22700787/>
 37. Chiorini J, Cihakova D, autoimmunity COJ of, 2009 undefined. Sjögren syndrome: advances in the pathogenesis from animal models. *Elsevier* [Internet]. [cited 2022 Nov 5]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896841109001231>
 38. Tzioufas A, Rheumatology MVP& RC, 2007 undefined. Update on Sjögren's

- syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Nov 5]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521694207001052>
39. Jr JW, Gritz D, ophthalmology TDI, 1998 undefined. The dry eye: a diagnostic dilemma. journals.lww.com [Internet]. [cited 2022 Nov 6]; Available from: https://journals.lww.com/internat-ophthalmology/Citation/1998/03840/The_Dry_Eye__A_Diagnostic_Dilemma.5.aspx
 40. Freeman S, ... PSJ of, 2005 undefined. Ear, nose, and throat manifestations of Sjögren's syndrome: retrospective review of a multidisciplinary clinic. search.ebscohost.com [Internet]. [cited 2022 Nov 6]; Available from: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authType=crawler&jrnl=03816605&AN=17405963&h=M07ElmUXCeGMPKUy2CJEQiI%2FXqY9pWotyAM5SRBZo5ZcXg3QMxNNOgnpov9KM4HfJmJS8TPCf6nBnZehDJ%2BYCA%3D%3D&crl=c>
 41. Gül A: Sjögren Sendromu. Karaaslan Y, Ed. Klinik... - Google Akademik [Internet]. [cited 2022 Nov 6]. Available from: https://scholar.google.com/scholar?hl=tr&as_sdt=0%2C5&q=G%C3%BCI+A%3A+Sj%C3%B6gren+Sendromu.+Karaaslan+Y%2C+Ed.+Klinik+Romatoloji.Ankara%3A+Medico+Graphics+Ajans+ve+Matbaas%C4%B1%2C+1996%3B145-149.&btnG=
 42. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, Criswell LA, Labetoulle M, Lietman TM, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: a consensus and data-driven. Wiley Online Library [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2022 Nov 6];69(1):35–45. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/art.39859>
 43. Haga HJ, Gjesdal CG, Irgens LM, Östensen M. Reproduction and gynaecological manifestations in women with primary Sjögren's syndrome: A case-control study. Scand J Rheumatol. 2005;34(1):45–8.
 44. Daniels TE, Fox PC. SALIVARY AND ORAL COMPONENTS OF SJÖGREN'S SYNDROME. Rheumatic Disease Clinics of North America. 1992 Aug 1;18(3):571–89.

45. Mariette X, Medicine LCNEJ of, 2018 undefined. Primary Sjögren's syndrome. Solomon CG, editor. Mass Medical Soc [Internet]. 2018 Mar 8 [cited 2022 Nov 6];378(10):931–9. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmcp1702514>
46. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, et al. Sjögren's Syndrome Associated with Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Laboratory Profiles and Comparison with Primary Sjögren's Syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004 Mar;50(3):882–91.
47. Leone MC, Alunno A, Cafaro G, Valentini V, Marcucci E, Bartoloni E, et al. The clinical spectrum of primary Sjögren's syndrome: beyond exocrine glands. *Reumatismo* [Internet]. 2017 [cited 2022 Nov 7];69(3):93–100. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28933131/>
48. Negrini S, Emmi G, Greco M, Borro M, Sardanelli F, Murdaca G, et al. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin Exp Med* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Nov 7];22(1):9–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34100160/>
49. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Seror R, Bootsma H, Bowman SJ, Dörner T, et al. Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS Task Force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2015 Dec 1 [cited 2022 Nov 7];54(12):2230–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231345/>
50. Brito-Zerón P, Theander E, Baldini C, Seror R, Retamozo S, Quartuccio L, et al. Early diagnosis of primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force clinical recommendations. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Nov 7];12(2):137–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26691952/>
51. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjögren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine* [Internet]. 2008 Jul [cited 2022 Nov 7];87(4):210–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18626304/>
52. Stojan G, Baer AN, Danoff SK. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Curr Allergy Asthma Rep* [Internet]. 2013 Aug [cited 2022 Nov 7];13(4):354–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23797265/>

53. Palm Ø, Garen T, Enger TB, Jensen JL, Lund MB, AalØkken TM, et al. Clinical pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome: prevalence, quality of life and mortality--a retrospective study based on registry data. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2013 Jan [cited 2022 Nov 7];52(1):173–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23192906/>
54. André F, Böckle BC. Sjögren's syndrome. *Journal Der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2022 Nov 7];20(7):980. Available from: [/pmc/articles/PMC9539881/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3539881/)
55. Mathieu A, Cauli A, Pala R, Satta L, Nurchis P, Loi GL, et al. Tracheo-bronchial mucociliary clearance in patients with primary and secondary sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1995;24(5):300–4.
56. McGrath-Morrow S, Laube B, Tzou SC, Cho C, Cleary J, Kimura H, et al. IL-12 overexpression in mice as a model for Sjögren lung disease. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2006;291(4).
57. Mandl T, Diaz S, Ekberg O, ... RH, 2012 undefined. Frequent development of chronic obstructive pulmonary disease in primary SS—results of a longitudinal follow-up. *academic.oup.com* [Internet]. [cited 2022 Nov 7]; Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article-abstract/51/5/941/1806109>
58. Fox RI. Extraglandular Manifestations of Sjögren's Syndrome (SS): Dermatologic, Arthritic, Endocrine, Pulmonary, Cardiovascular, Gastroenterology, Renal, Urology, and Gynecologic Manifestations. *Sjögren's Syndrome* [Internet]. 2011 [cited 2022 Nov 7];285–316. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-60327-957-4_17
59. Ito I, Nagai S, Kitaichi M, Nicholson AG, Johkoh T, Noma S, et al. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinical, radiologic, and pathologic study. *atsjournals.org* [Internet]. 2009 [cited 2022 Nov 7];51(2):93–101. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200403-417OC>
60. Parambil JG, Myers JL, Lindell RM, Matteson EL, Ryu JH. Interstitial lung disease in primary Sjögren syndrome. *Elsevier* [Internet]. 2006 [cited 2022 Nov 7];130:1489–95. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S001236921537327X>

61. Med PIAJRCC, 2000 undefined. Diagnosis and Treatment-International Consensus Statement. cir.nii.ac.jp [Internet]. [cited 2022 Nov 7]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1572543026113803264>
62. Evans R, Zdebik A, Ciurtin C, Walsh SB. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2022 Nov 10];54(9):1541–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26070939/>
63. François H, Mariette X. Renal involvement in primary Sjögren syndrome. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2022 Nov 10];12(2):82–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26568188/>
64. Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, Kipgen D, Geddes CC, Stevens KI. Renal Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatol Ther* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Nov 10];8(1):63–80. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33367966/>
65. Popov Y, Salomon-Escoto K. Gastrointestinal and Hepatic Disease in Sjogren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* [Internet]. 2018 Feb 1 [cited 2022 Nov 10];44(1):143–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29149922/>
66. Ebert EC. Gastrointestinal and hepatic manifestations of Sjogren syndrome. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2012 Jan [cited 2022 Nov 10];46(1):25–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22157220/>
67. Berkowitz AL, Samuels MA. The neurology of Sjogren's syndrome and the rheumatology of peripheral neuropathy and myelitis. *Pract Neurol* [Internet]. 2014 Feb [cited 2022 Nov 9];14(1):14–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24307005/>
68. Tobn GJ, Pers JO, Devauchelle-Pensec V, Youinou P. Neurological Disorders in Primary Sjögren's Syndrome. *Autoimmune Dis* [Internet]. 2012 [cited 2022 Nov 9];2012(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22474573/>
69. Freimark B, Fantozzi R, Bone R, ... GBA and, 1989 undefined. Detection of clonally expanded salivary gland lymphocytes in Sjögren's syndrome. europepmc.org [Internet]. [cited 2022 Nov 14]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/2546568>
70. Vita S de, Ferraccioli G, Re V de, ... RDTJ of, 1994 undefined. The polymerase

- chain reaction detects B cell clonalities in patients with Sjögren's syndrome and suspected malignant lymphoma. europepmc.org [Internet]. [cited 2022 Nov 14]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/7983653>
71. Santana V, immunopathology NRC immunology and, 1992 undefined. Neoplastic lymphoproliferation in autoimmune disease: an updated review. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Nov 14]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/009012299290224C>
 72. Baldini C, Pepe P, Quartuccio L, Priori R, Bartoloni E, Alunno A, et al. Primary Sjogren's syndrome as a multi-organ disease: impact of the serological profile on the clinical presentation of the disease in a large cohort of Italian patients. Rheumatology (Oxford) [Internet]. 2014 [cited 2022 Nov 10];53(5):839–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24369420/>
 73. Nocturne G, Mariette X. Sjögren Syndrome-associated lymphomas: an update on pathogenesis and management. Br J Haematol [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2022 Nov 10];168(3):317–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25316606/>
 74. Atzeni F, Gerardi MC, Barilaro G, Masala IF, Benucci M, Sarzi-Puttini P. Interstitial lung disease in systemic autoimmune rheumatic diseases: a comprehensive review. Expert Rev Clin Immunol [Internet]. 2018 Jan 2 [cited 2022 Nov 8];14(1):69–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29202589/>
 75. Gyöngyösi M, Pokorny G, Jambrik Z, Kovács L, Kovács A, Makula É, et al. Cardiac manifestations in primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis [Internet]. 1996 [cited 2022 Nov 8];55(7):450–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8774163/>
 76. Firestein G, Budd R, Gabriel S, McInnes I. Kelley's Textbook of Rheumatology E-Book. 2012 [cited 2022 Nov 14]; Available from: https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=R4ATV-17cv8C&oi=fnd&pg=PP1&dq=In:+Firestein+GS,+Budd+RC,+Harris+ED.+McInnes+IB,+Ruddy+S,+Sergent+JS,+editors.+Kelly%E2%80%99s+Textbook+of+Rheumatology+8th+ed.+Canada:&ots=Wy6HfdLnbn&sig=yvJpeLMqbmX-k5EcIwxxl_RFLZs
 77. Dis. SVAR, 2002 undefined. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a

- revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. ci.nii.ac.jp [Internet]. [cited 2022 Nov 14]; Available from: <https://ci.nii.ac.jp/naid/30021602566/>
78. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell LA, Baer AN, Challacombe S, Lanfranchi H, et al. American College of Rheumatology classification criteria for Sjögren's syndrome: A data-driven, expert consensus approach in the Sjögren's International Collaborative Clinical Alliance Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2012 Apr 1 [cited 2022 Nov 14];64(4):475–87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/acr.21591>
 79. Seror R, Ravaud P, Bowman SJ, Baron G, Tzioufas A, Theander E, et al. EULAR Sjogren's syndrome disease activity index: development of a consensus systemic disease activity index for primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2010 [cited 2022 Nov 18];69(6):1103–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19561361/>
 80. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of Chronic Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2005 Mar 10 [cited 2022 Nov 14];352(10):1011–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra041809>
 81. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Conventional therapy of Sjogren's syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2007 Jun;32(3):284–91.
 82. García-Carrasco M, research SFA... of medical, 2006 undefined. Pathophysiology of Sjögren's syndrome. Elsevier [Internet]. [cited 2022 Nov 14]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0188440906002700>
 83. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Solans R, Camps MT, Casanovas A, Sopena B, et al. Systemic involvement in primary Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2022 Nov 14];53(2):321–31. Available from: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/53/2/321/1837152>
 84. Lee M, Rutka J, Slomovic A, ... JMTJ of, 1998 undefined. Establishing guidelines for the role of minor salivary gland biopsy in clinical practice for Sjögren's syndrome. *europemc.org* [Internet]. [cited 2022 Nov 14]; Available from: <https://europemc.org/article/med/9489815>

85. Pokorny G, Sonkodi S, Iványi B, Mohácsi G, Csáti S, Iványi T, et al. Renal involvement in patients with primary Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 1989 [cited 2022 Nov 14];18(4):231–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2799305/>
86. Gálvez J, Sáiz E, López P, Pina MF, Carrillo A, Nieto A, et al. Diagnostic evaluation and classification criteria in Sjögren's Syndrome. *Joint Bone Spine* [Internet]. 2009 Jan [cited 2022 Nov 14];76(1):44–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18829369/>
87. Aung W, Yamada I, ... IUJ of N, 2000 undefined. Sjögren's syndrome: comparison of assessments with quantitative salivary gland scintigraphy and contrast sialography. *Soc Nuclear Med* [Internet]. [cited 2022 Nov 15]; Available from: <https://jnm.snmjournals.org/content/jnumed/41/2/257.full-text.pdf>
88. Siamopoulos K, Mavridis A, ... MES journal, 1986 undefined. Kidney involvement in primary Sjögren's syndrome. *europemc.org* [Internet]. [cited 2022 Nov 15]; Available from: <https://europemc.org/article/med/3473626>
89. Niemelä RK, Takalo R, Pääkkö E, Suramo I, Päivänsalo M, Salo T, et al. Ultrasonography of salivary glands in primary Sjogren's syndrome. A comparison with magnetic resonance imaging and magnetic resonance sialography of parotid glands. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2004 Jul [cited 2022 Nov 15];43(7):875–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15113992/>
90. Skopouli F, ... HSFC and, 1989 undefined. Evaluation of unstimulated whole saliva flow rate and stimulated parotid flow as confirmatory tests for xerostomia. *europemc.org* [Internet]. [cited 2022 Nov 16]; Available from: <https://europemc.org/article/med/2736824>
91. The gastrointestinal involvement in primary Sjögren's syndrome. *europemc.org* [Internet]. [cited 2022 Nov 15]; Available from: <https://europemc.org/article/med/3473625>
92. Tonami H, Ogawa Y, Matoba M, Kuginuki Y, Yokota H, Higashi K, et al. MR sialography in patients with Sjögren syndrome. *Am Soc Neuroradiology* [Internet]. [cited 2022 Nov 15]; Available from: <http://www.ajnr.org/content/19/7/1199.short>
93. Manthorpe R. Sjögren's syndrome criteria. *Ann Rheum Dis* [Internet]. 2002 [cited

- 2022 Nov 15];61(6):482–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12006316/>
94. Bron A, Abelson M, Ousler G, ... EPO, 2007 undefined. Methodologies to diagnose and monitor dry eye disease: report of the Diagnostic Methodology Subcommittee of the International Dry Eye WorkShop (2007). jhu.pure.elsevier.com [Internet]. [cited 2022 Nov 15]; Available from: <https://jhu.pure.elsevier.com/en/publications/methodologies-to-diagnose-and-monitor-dry-eye-disease-report-of-t-3>
 95. Avunduk AM, Avunduk MC, Varnell ED, Kaufman HE. The comparison of efficacies of topical corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory drops on dry eye patients: a clinical and immunocytochemical study. *Am J Ophthalmol* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2022 Nov 18];136(4):593–602. Available from: <https://europepmc.org/article/med/14516798>
 96. Macdonald G. *Harrison's Internal Medicine*, 17th edition. - by A. S. Fauci, D. L. Kasper, D. L. Longo, E. Braunwald, S. L. Hauser, J. L. Jameson and J. Loscalzo. *Intern Med J*. 2008 Dec;38(12):932–932.
 97. Fife RS, Chase WF, Dore RK, Wiesenhuber CW, Lockhart PB, Tindall E, et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome: a randomized trial. jamanetwork.com [Internet]. [cited 2022 Nov 18]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/article-abstract/211476>
 98. Biotechnology SBCP, 2012 undefined. Biologic therapies in primary Sjögren's syndrome. europepmc.org [Internet]. [cited 2022 Nov 18]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/22208654>
 99. Price EJ, Rauz S, Tappuni AR, Sutcliffe N, Hackett KL, Barone F, et al. The British Society for Rheumatology guideline for the management of adults with primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2022 Nov 18];56(10):1643–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28957549/>
 100. Carsons SE, Vivino FB, Parke A, Carteron N, Sankar V, Brasington R, et al. Treatment Guidelines for Rheumatologic Manifestations of Sjögren's Syndrome: Use of Biologic Agents, Management of Fatigue, and Inflammatory Musculoskeletal Pain. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Apr 1;69(4):517–27.

101. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Bombardieri S, Bootsma H, De Vita S, Dörner T, et al. EULAR recommendations for the management of Sjögren's syndrome with topical and systemic therapies. *ard.bmj.com* [Internet]. 2020 [cited 2022 Nov 18];79(11):23. Available from: <https://ard.bmj.com/content/79/1/3.abstract>
102. Kruszka P, physician ROA family, 2009 undefined. Diagnosis and management of Sjogren syndrome. *aafp.org* [Internet]. [cited 2022 Nov 18]; Available from: <https://www.aafp.org/afp/2009/0315/p465.html>
103. Travis WD, King TE, Bateman ED, Lynch DA, Capron F, Center D, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Jan 15 [cited 2022 Nov 24];165(2):277–304. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11790668/>
104. pathology WTA of nontumor, 2002 undefined. Non-neoplastic disorders of the lower respiratory tract. *cir.nii.ac.jp* [Internet]. [cited 2022 Nov 24]; Available from: <https://cir.nii.ac.jp/crid/1573668925660842112>
105. Valeyre D, Duchemann B, epidemiology HN..., 2014 undefined. Interstitial lung diseases. *books.google.com* [Internet]. [cited 2022 Nov 24]; Available from: https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=_clUBAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA79&dq=D.,+D.+B.,+N.+H.,+U.+Y.,+%26+A.-M.+I.+Valeyre,+%E2%80%9CInterstitial+lung+diseases,%E2%80%9D+Respiratory+epidemiology,+pp.+79%E2%80%93387,+2014,+Accessed:+Mar.+06,+2022.+%5BOnline%5D.&ots=3PgiRL4WIg&sig=K67zJNyZ4vSCwimMgIf1ksxOZy8
106. Bohadana A, Izbicki G, of SKNEJ, 2014 undefined. Fundamentals of lung auscultation. *Mass Medical Soc* [Internet]. 2014 Feb 20 [cited 2022 Nov 24];370(8):744–51. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1302901>
107. Xaubet A, Agustí C, Luburich P, Roca J, Montón C, Ayuso MC, et al. Pulmonary function tests and CT scan in the management of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(2):431–6.

108. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers J, Richeldi L, Wilson KC. The 2018 diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis guidelines: Surgical lung biopsy for radiological pattern of probable usual interstitial pneumonia is not mandatory. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2022 Nov 25];200(9):1089–92. Available from: www.atsjournals.org.
109. Olson AL, Swigris JJ, Lezotte DC, Norris JM, Wilson CG, Brown KK. Mortality from pulmonary fibrosis increased in the United States from 1992 to 2003. *atsjournals.org* [Internet]. 2007 Jan 8 [cited 2022 Nov 25];176(3):277–84. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.200701-044OC>
110. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *atsjournals.org* [Internet]. 2010 Mar 15 [cited 2022 Nov 28];183(6):788–824. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/rccm.2009-040gl>
111. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Lynch DA, Nicholson AG, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. <https://doi.org/10.1164/rccm.201308-1483ST> [Internet]. 2013 Sep 15 [cited 2022 Nov 28];188(6):733–48. Available from: www.atsjournals.org
112. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2022 Nov 28];198(5):e44–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30168753/>
113. Putman RK, Rosas IO, Hunninghake GM. Genetics and early detection in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2022 Nov 28];189(7):770–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24547893/>
114. Lynch JP, Sagar R, Weigt SS, Zisman DA, White ES. Usual interstitial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2006 Dec [cited 2022 Nov 28];27(6):634–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17195140/>
115. Mathai SC, Danoff SK. State of the Art Review: Management of interstitial lung

- disease associated with connective tissue disease. The BMJ [Internet]. 2016 Feb 24 [cited 2022 Nov 28];352. Available from: [/pmc/articles/PMC6887350/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18267189/)
116. Woodhead F, Wells AU, Desai SR. Pulmonary complications of connective tissue diseases. Clin Chest Med [Internet]. 2008 Mar [cited 2022 Nov 28];29(1):149–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18267189/>
 117. Hyland R, Gordon D, ... IBTJ of, 1983 undefined. A systematic controlled study of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis. europepmc.org [Internet]. [cited 2022 Nov 30]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/6887163>
 118. Kadura S, Raghu G. Rheumatoid arthritis-interstitial lung disease: manifestations and current concepts in pathogenesis and management. European Respiratory Review [Internet]. 2021 Jun 6 [cited 2022 Nov 30];30(160). Available from: [/pmc/articles/PMC9489133/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3489133/)
 119. Mira-Avendano I, Abril A, Burger CD, Dellaripa PF, Fischer A, Gotway MB, et al. Interstitial Lung Disease and Other Pulmonary Manifestations in Connective Tissue Diseases. Mayo Clin Proc [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2022 Nov 29];94(2):309–25. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619618307043/fulltext>
 120. surgery VSS in cutaneous medicine and, 1998 undefined. Clinical manifestations of systemic sclerosis. europepmc.org [Internet]. [cited 2022 Nov 29]; Available from: <https://europepmc.org/article/med/9512107>
 121. Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby T v., Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 2002 Jun 15 [cited 2022 Nov 30];165(12):1581–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12070056/>
 122. Steen V, ... TMJJ of the AC of, 2000 undefined. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Wiley Online Library [Internet]. [cited 2022 Nov 30]; Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1529-0131\(200011\)43:11%3C2437::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-U](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/1529-0131(200011)43:11%3C2437::AID-ANR10%3E3.0.CO;2-U)
 123. Depascale R, Del Frate G, Gasparotto M, Manfrè V, Gatto M, Iaccarino L, et al.

- Diagnosis and management of lung involvement in systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome: a literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis* [Internet]. 2021 [cited 2022 Dec 1];13. Available from: [/pmc/articles/PMC8488521/](#)
124. Fujisawa T. Management of Myositis-Associated Interstitial Lung Disease. *Medicina (B Aires)* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 Dec 2];57(4). Available from: [/pmc/articles/PMC8065549/](#)
 125. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, Enomoto N, Hashimoto D, Nakamura Y, et al. Prognostic factors for myositis-associated interstitial lung disease. *PLoS One*. 2014 Jun 6;9(6).
 126. Elicker B, Pereira CAD, Webb R, Leslie KO. High-resolution computed tomography patterns of diffuse interstitial lung disease with clinical and pathological correlation. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2008 Sep [cited 2022 Dec 7];34(9):715–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18982210/>
 127. Thenappan T, Ormiston ML, Ryan JJ, Archer SL. State of the Art Review: Pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and clinical management. *The BMJ* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jun 5];360. Available from: [/pmc/articles/PMC6889979/](#)
 128. Mandras SA, Mehta HS, Vaidya A. Pulmonary Hypertension: A Brief Guide for Clinicians. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2023 Jun 5];95(9):1978–88. Available from: <http://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025619620306121/fulltext>
 129. Gao H, Zhang XW, He J, Zhang J, An Y, Sun Y, et al. Prevalence, risk factors, and prognosis of interstitial lung disease in a large cohort of Chinese primary Sjögren syndrome patients: A case-control study. *Medicine* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2023 Jun 6];97(24). Available from: [/pmc/articles/PMC6023797/](#)
 130. Guo T, Long Y, Shen Q, Guo W, Duan W, Ouyang X, et al. Clinical profiles of SS-ILD compared with SS-NILD in a Chinese population: a retrospective analysis of 735 patients. *Ann Med* [Internet]. 2021 [cited 2023 Jun 8];53(1):1340. Available from: [/pmc/articles/PMC8382016/](#)
 131. 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. *Int J Rheum Dis* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Jun 8];23(8):1009–18. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32588976/>
132. Wang Y, Hou Z, Qiu M, Ye Q. Risk factors for primary Sjögren syndrome-associated interstitial lung disease. *J Thorac Dis* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Jun 7];10(4):2108. Available from: [/pmc/articles/PMC5949459/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30144459/)
133. Kakugawa T, Sakamoto N, Ishimoto H, Shimizu T, Nakamura H, Nawata A, et al. Lymphocytic focus score is positively related to airway and interstitial lung diseases in primary Sjögren's syndrome. *Respir Med* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2023 Jun 8];137:95–102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605220/>
134. Zhang R, Sun T, Song L, Zuo D, Xiao W. Increased levels of serum galectin-3 in patients with primary Sjögren's syndrome: associated with interstitial lung disease. *Cytokine* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2023 Jun 7];69(2):289–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24981072/>
135. Sogkas G, Hirsch S, Olsson KM, Hinrichs JB, Thiele T, Seeliger T, et al. Lung Involvement in Primary Sjögren's Syndrome—An Under-Diagnosed Entity. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020 Jul 16 [cited 2023 Jun 10];7:332. Available from: [/pmc/articles/PMC7378373/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34544459/)
136. Zhao R, Wang Y, Zhou W, Guo J, He M, Li P, et al. Associated factors with interstitial lung disease and health-related quality of life in Chinese patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2023 Jun 11];39(2):483–9. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-019-04753-5>
137. Omma A, Tecer D, Kucuksahin O, Sandikci SC, Yildiz F, Erten S. Do the European League Against Rheumatism (EULAR) Sjögren's syndrome outcome measures correlate with impaired quality of life, fatigue, anxiety and depression in primary Sjögren's syndrome? *Arch Med Sci* [Internet]. 2018 [cited 2023 Jul 3];14(4):830. Available from: [/pmc/articles/PMC6040141/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30144459/)
138. Zanchetti A, Bo M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, et al. Avrupa Hipertansiyon Derneği (ESH) ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) arteriyel hipertansiyon görev grubu Yazarlar/Görev grubu üyeleri: Giuseppe Mancina (Başkan) (İtalya)*, Robert Fagard (Başkan) (Belçika)*, Krzysztof Narkiewicz (Bölüm koordinatörü) (Polonya), Josep Redon (Bölüm koordinatörü) (2013

ESH/ESC Arteriyel Hipertansiyon Kılavuzu. [cited 2023 Jun 9]; Available from: www.escardio.org/guidelines

139. Brito-Zerón P, Baldini C, Bootsma H, Bowman SJ, Jonsson R, Mariette X, et al. Sjögren syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* 2016 2:1 [Internet]. 2016 Jul 7 [cited 2023 Jun 13];2(1):1–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201647>
140. Yıldız F, Gökmen O. Haematologic indices and disease activity index in primary Sjogren's syndrome. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2023 Jun 13];75(3):e13992. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijcp.13992>
141. Gao H, Sun Y, Zhang XY, Xie L, Zhang XW, Zhong YC, et al. Characteristics and mortality in primary Sjögren syndrome-related interstitial lung disease. *Medicine* [Internet]. 2021 Sep 9 [cited 2023 Jun 9];100(35):E26777. Available from: [/pmc/articles/PMC8415932/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35415932/)
142. Locht H, Pelck R, Manthorpe R. Clinical manifestations correlated to the prevalence of autoantibodies in a large (n=321) cohort of patients with primary Sjögren's syndrome: a comparison of patients initially diagnosed according to the Copenhagen classification criteria with the American-European consensus criteria. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2005 Jun [cited 2023 Jun 9];4(5):276–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15990074/>
143. Alhamad E, Cal J, Alrajhi N, Paramasivam M, Alharbi W, Alessa M, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with primary Sjogren's syndrome-associated interstitial lung disease. *Ann Thorac Med* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Jun 12];16(2):156. Available from: [/pmc/articles/PMC8109683/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34109683/)

10. TABLOLAR DİZİNİ

Tablolar

Sayfa

Tablo 1. pSS'nin klinik özellikleri glandüler, ekstraplandüler epitelyal ve ekstraplandüler epitel dışı belirtiler olarak alt bölümlere ayrılmıştır.....	7
Tablo 2. Primer Sjögren Sendromu için 2016-ACR/EULAR Sınıflandırma Kriterleri.....	15
Tablo 3. EULAR Sjögren Sendromu Hastalık Aktivite İndeksi (ESSDAI) (2010) (79)....	16
Tablo 4. Minör tükürük bezi biyopsi evreleme sistemi (Chisholm & Mason, 1968).	20
Tablo 5. Primer Sjögren Sendromu ayırıcı tanısı.....	22
Tablo 6. İnterstisyel Akciğer Hastalıklarının Sınıflandırılması.....	26
Tablo 7. Bağ doku hastalıklarında interstisyel tutulum paternleri (110)	29
Tablo 8. Olguların demografik özellikleri	38
Tablo 9. Glandüler semptomlar	38
Tablo 10. Glandüler Bulgular	39
Tablo 11. Sistemik, Kas-İskelet Sistemi ve Cilt Bulguları	40
Tablo 12. Pulmoner, Renal, Gastrointestinal ve Nörolojik Sistem Bulguları.....	41
Tablo 13. Eşlik Eden Diğer Hastalık Bulguları	41
Tablo 14. Ek Hastalıklar	42
Tablo 15. Laboratuvar ve ESSDAI skoru	43
Tablo 16. Serolojik tetkikler	44
Tablo 17. Tedavide kullanılan ilaçlar	45
Tablo 18. pSS-İAH olan olgularda İAH paternleri.....	46
Tablo 19. İAH Olmayan Olgularda Nonspesifik Akciğer Bulguları	46
Tablo 20. Son Vizitte Bakılan SFT ve DLCO bulguları.....	47
Tablo 21. Ekokardiyografik İnceleme	48