

ÖZGÜN ARAŞTIRMA

Primer Sjögren Sendromunda Ekstra-glandüler Bulguların Oto-antikorlarla İlişkisi

Nurdan YILDIRIM¹, Hasan YARDIMCI²

¹ Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye.

² Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye.

ÖZET

Primer Sjögren sendromunda (pSS) serumdaki oto-antikorların varlığı hem daha şiddetli glandüler tutulum hem de daha fazla ekstra-glandüler bulgu prevalansı ile ilişkilendirilmektedir. Bu çalışmanın amacı pSS hastalarındaki ekstra-glandüler bulguların sıklığının saptanması ve oto-antikorların varlığı ve sayısı ile ilişkisinin belirlenmesidir. Bu retrospektif kesitsel çalışmaya 2018-2023 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğinde pSS tanısı ile takip edilmiş olan 209 hasta dahil edildi. Hastaların demografik ve klinik verileri, ekstra-glandüler bulguları ve serum oto-antikor profili analiz edildi. Hastaların 92'sinde (%44) ekstra-glandüler bulgu mevcuttu. En sık olarak artrit görülürken, bunu interstisyel akciğer hastalığı takip etmekteydi. Erkeklerde ekstra-glandüler tutulum sıklığı kadınlardan daha fazla bulundu ($p=0.050$). Anti-SSB pozitifliği olanlarda interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve polinöropati (PNP) daha sık saptanmıştır (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.050$). RF pozitifliği olanlarda ise artrit ve lenfomanın daha sık görüldüğü gözlenmiştir (sırasıyla $p=0.031$, $p=0.011$). Tüm oto-antikorları negatif hastalarda ekstra-glandüler tutulum daha az saptandı ($p=0.005$). Anti-SSA ve SSB'nin birlikte pozitif olduğu hastalarda İAH ve PNP daha sıkı ($p=0.004$ ve $p=0.043$, sırasıyla). pSS'unda hastaların yaklaşık yarısında ekstra-glandüler bulgular eşlik etmekte olup, otoantikör oluşumu ve bunların birlikte pozitifliği daha fazla sistemik tutulumu neden olmaktadır. Anti-SSB antikör pozitifliği PNP ve İAH gelişimi riski ile ilişkili iken RF pozitifliği ise artrit ve lenfoma riski ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Anti-SSA. Anti-SSB. Ekstra-glandüler bulgular. Otoantikör. Primer Sjögren sendromu.

Relationship between Extra-glandular Manifestations and Auto-antibodies in Primary Sjögren's Syndrome

ABSTRACT

The presence of serum autoantibodies in primary Sjögren's syndrome (pSS) is associated with more severe glandular disease and a higher incidence of extra-glandular manifestations. This study aims to establish the prevalence of extra glandular symptoms in patients with pSS and their relationship to the existence and number of autoantibodies. This retrospective cross-sectional study comprised 209 patients diagnosed with pSS in the Rheumatology outpatient clinic at Mersin University Faculty of Medicine Hospital between 2018 and 2023. The patient's demographic and clinical data, extra glandular manifestations, and serum autoantibody profiles were analyzed. Extra glandular symptoms were identified in 92 patients (44%). The most common manifestation was arthritis, followed by interstitial lung disease (ILD). Extra-glandular involvement was found to be more common in men than in women ($p=0.050$). Extra glandular involvement was less prevalent in patients who were negative for all autoantibodies ($p=0.005$). Patients who were positive for Anti-SSB had higher frequencies of interstitial lung disease (ILD) and polyneuropathy (PNP) ($p=0.002$ and $p=0.050$, respectively). Additionally, those who were positive for rheumatoid factor (RF) showed a higher prevalence of arthritis and lymphoma ($p=0.031$ and $p=0.011$, respectively). Patients who were seropositive for both anti-SSA and anti-SSB also had a greater risk of interstitial lung disease (ILD) and polyneuropathy (PNP) ($p=0.004$ and $p=0.043$, respectively). Approximately half of pSS patients have extra glandular symptoms, and the production of autoantibodies and their concomitant positivity result in increasing systemic involvement. Anti-SSB antibody positivity increases the likelihood of developing PNP and ILD, whereas RF positivity increases the risk of developing arthritis and lymphoma.

Keywords: Anti-SSA. Anti-SSB. Extra-glandular manifestations. Autoantibody. Primary Sjögren.

Geliş Tarihi: 25.Haziran.2024

Kabul Tarihi: 14.Temmuz.2024

Dr. Nurdan YILDIRIM
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı,
Romatoloji Bilim Dalı, Mersin, Türkiye.
Tel: 0505 454 10 81
E-posta: nurdanorucoglu@yahoo.com

Yazarların ORCID Bilgileri:

Nurdan YILDIRIM: 0000-0002-8613-5373

Hasan YARDIMCI: 0000-0001-9166-706X

Sjögren Sendromu (SS), primer olarak ekzokrin bezleri etkileyen sistemik otoimmün bir hastalıktır. Klinik olarak en sık keratokonjonktivitis sikka ve kserostomi ile karakterizedir, ancak vaskülit, Raynaud fenomeni, artrit, hepatobilier, pulmoner, renal ve periferik sinir tutulumu gibi oldukça geniş spektrumda ekstra-glandüler bulgular (EGB) da eşlik edebilmektedir¹. EGB'nin varlığı artmış komorbidite yükü ve mortalite ile ilişkili olup, ciddi sistemik tutulum olan hastalarda mortaliteyi %20'ye kadar arttırabildiği bildirilmiştir².

SS, bazı dokuya özgü oto-antikörlerin yanı sıra hastalığa spesifik olmayan çeşitli oto-antikörlerle da karakterizedir. Anti-SSA/Ro ve Anti-SSB/La antikörleri bunların arasında tipik olarak kabul edilir ve Amerika-Avrupa Konsensus Grubu sınıflandırma kriterlerine dahil edilmiştir³. SS hastalarında karşılaşılan diğer oto-antikörler arasında anti nükleer antikörler (ANA), romatoid faktör (RF), kriyoglobulinler yer alır. SS hastalarında bulunan çeşitli oto-antikörlerin her biri için farklı klinik ilişkiler tanımlanmıştır⁴. Ro/La ribonükleoprotein komplekslerine karşı yönlendirilen antikörler, daha genç yaş, ekzokrin bezlerinin daha şiddetli disfonksiyonu ve EGB'nin daha yüksek prevalansı ile ilişkilendirilmiştir. Anti-nükleer antikörler ve RF de yine daha fazla EGB ve daha sık hastalık aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir⁵. SS'da sistemik oto-antikörlerin sayısı ile toplam EGB'nin sayısı istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğu ve Anti-SSA antikörünün, ekstra-glandüler bulguların varlığının en güçlü belirleyicisi olduğu bildirilmiştir⁶.

Ekstra-glandüler tutulumun varlığı klinik pratikte hastalığı daha kompleks hale getirerek mortalite ve morbiditeyi de etkilemekte, tedaviyi güçleştirebilmektedir⁷. Birçok antikör SS'deki farklı hasta alt gruplarını tahmin etmede yararlı olabilir, SS'de karşılaşılan farklı oto-antikörlerin klinik tutulumlarla ilişkisinin belirlenmesi hastalığa ilişkin anlayışımızı ilerletebilir ve hasta yönetimini iyileştirebilir. Bu nedenle, çalışmamızın amacı kliniğimizde takipli primer Sjögren sendromu (pSS) olan hastalarda EGB sıklığı ve çeşitliliğinin belirlenmesi ve ekstra-glandüler tutulumun oto-antikörlerle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif çalışmaya 2018-2023 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğinde primer Sjögren sendromu tanısı ile takip edilmiş olan hastalar dahil edildi. Çalışma için Mersin Üniversitesi Klinik Çalışmalar Etik kurulundan onay (Onay No: 2024/409, Onay tarihi: 08/05/2024) alındı. Çalışmanın tüm aşamalarında Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uyuldu. Dahil edilme ve dışlama kriterlerine uyan ve 2012 Amerikan Romatoloji Derneği (American College of Rheumatology-ACR)⁸ veya 2016 ACR/Romatizma Karşıtı Avrupa Birliği (European Alliance of Associations for Rheumatology -EULAR) sınıflama kriterlerine göre pSS tanısı almış 18 yaş üstü 209 hasta alındı⁹. SS dışında romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus, sistemik skleroz, inflamatuvar miyozit, miks bağ doku hastalığı gibi ek başka bir romatizmal hastalığa sahip olanlar, otoimmün tiroitit, hepatit gibi ek bir otoimmün hastalığa sahip olanlar, malignitesi olanlar ve RF,

ANA pozitifliği yapabilecek ilaçların kullanımı, enfeksiyonlar gibi sekonder nedenlere sahip olan ve medikal kayıtlarına tam olarak ulaşılamayan kişiler çalışmadan dışlandı.

Hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri ile hastalık süresi, subjektif ağız ve göz kuruluğu semptomlarının varlığı, parotis şişliği, Schirmer testi veya oküler boyanma skoru pozitifliği, ekstra-glandüler tutulum varlığı ve ilişkili organ tutulumları gibi klinik veriler ile oto-antikör pozitiflik durumları kayıt edildi.

Laboratuvar Veriler

ANA, HEp-2 hücreleri kullanılarak gerçekleştirilen indirekt immünofloresan yöntemi ile test edildi. Anti-SSA ve Anti-SSB antikörleri enzime bağlı immünosorbent testi (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay-ELISA) ile analiz edildi ve immunoblot yöntemi ile doğrulandı. IgM-RF nefelometrik yöntemle ölçüldü (>20 pozitif olarak kabul edildi).

Ekstra-glandüler Bulgular

EGB'nin varlığı SS ile ilişkilendirilen ve SS dışı diğer nedenlere bağlı tutulumların dışlandığı durumlar olarak belirlendi.

Non-eroziv artrit, elektromiyografi (EMG) ile doğrulanmış miyozit, Raynaud fenomeni, biyopsi ile doğrulanan lökositoklastik vaskülit ve piyoderma gangrenozum, göz hekimince tanı konulmuş üveit, biyopsi ile doğrulanmış glomerülonefrit, renal tübüler asidoz (normal anyon açıklı metabolik asidoz varlığı), interstisyel akciğer hastalığı (bilgisayarlı tomografi ve/veya akciğer biyopsisi ile doğrulanan), sitopeni (otoimmün hemolitik anemi, lökopeni, trombositopeni), lenfoma (biyopsi ile doğrulanmış), serozit (plevral veya perikardiyal-radyografi/bilgisayarlı tomografi/ekokardiyografi ile tanı almış), bronşiyolit (bilgisayarlı tomografi ile tanı almış), EMG ile tanı konulmuş polinöropati, transvers miyelit (manyetik rezonans görüntüleme ile tanı almış) ve nörojenik mesane (ürodinami ile tanı almış), neonatal lupus sendromu (ekokardiyografi ile doğrulanan fetal bradikardi ve kalp bloğu) varlığı hastaların medikal kayıtlardan elde edildi.

Biyostatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS 23.0 (Statistical Package for the Social Sciences-23.0, Armonk, NY: IBM Corp) programı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak verilirken, sürekli değişkenler normal dağılıma uyuyorsa ortalama ve standart sapma olarak, uymuyorsa median ve çeyrekler arası genişlik (Interquartile range-IQR) olarak verilmiştir. İki grup ortalamaları arasındaki farkın değerlendirilmesinde normal dağılımlı veriler için Student-t testi, normal

Sjögren Sendromunda Ekstra-glandüler Bulgular

olmayan dağılımlı veriler için ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Oto-antikör pozitifliği (Anti-SSA, Anti-SSB, ANA, RF ve oto-antikörlerin birlikte pozitiflikleri) ve ekstra-glandüler bulguların varlığı ve farklı ekstra-glandüler organ tutulumları gibi kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması için Ki-Kare testi veya Fischer'in kesin testi kullanıldı. $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan 209 pSS hastasının 187'si (%89.5) kadın, 22'si (%10.5) erkekti, Yaş ortalaması 58.06 ± 12.74 idi. Median (IQR) hastalık süresi 7 (5-10) yıldır. Hastaların 92'sinde (%44) ekstra-glandüler tutulum mevcuttu. En sık olarak artrit görülürken, bunu interstisyel akciğer hastalığı takip etmekteydi. pSS hastalarının demografik, klinik ve serolojik özellikleri Tablo I'de sunulmuştur.

EGB'ı olan ve olmayan hastalar arasında yaş ortalamaları ve hastalık süresi açısından istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0.319$, $p=0.280$). Erkeklerde EGB sıklığı kadınlardan daha fazla bulunmuştur (X²: 3.804, $p=0.050$). EGB'ler cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında Polinöropatinin (PNP) erkeklerde kadınlara göre daha fazla görüldüğü saptandı (X²: 10.22, $p=0.017$), (Tablo II).

EGB'ler, ANA, Anti-SSA, Anti-SSB antikörlerin varlığı ile ilişkili bulunmuştur (sırasıyla $p=0.036$, $p=0.011$, $p=0.042$). Total ekstra-glandüler tutulum varlığı ile RF arasında ise ilişki saptanmamakla beraber ($p=0.091$), RF pozitifliği olanlarda artrit ve lenfomanın daha sık görüldüğü saptanmıştır (sırasıyla $p=0.031$, $p=0.011$). Ayrıca lenfomanın yalnızca lökositoklastik vaskülit ile ilişkili olduğu saptanmış ($p=0.028$), parotis şişliği ve nöropati ile ilişkisi saptanamamıştır ($p=0.280$, $p=0.838$, sırasıyla). Anti-SSB pozitifliği ile interstisyel akciğer hastalığı ve PNP arasında da anlamlı ilişki saptanmıştır (sırasıyla $p=0.002$, $p=0.050$), (Tablo III).

Hastalar oto-antikör durumuna göre kategorize edildi (Tablo IV). İkili pozitiflik: Anti-SSA ve SSB'nin birlikte pozitifliği; üçlü pozitiflik: ANA, Anti-SSA ve SSB'nin birlikte pozitifliği, dördü pozitiflik: RF, ANA, Anti-SSA ve SSB'nin birlikte pozitifliği olarak tanımlandı. Tüm oto-antikörleri negatif ve hem Anti-SSA hem de Anti-SSB antikörleri negatif olan pSS'li hastalarda ekstra-glandüler tutulum daha az saptandı ($p=0.015$, $p=0.005$, sırasıyla). Anti-SSA veya SSB pozitif olanlarda ise ekstra-glandüler tutulum daha sıklıkla ($p=0.005$). ANA, Anti-SSA ve SSB'nin üçlü pozitifliğinde de ekstra-glandüler tutulum daha sıklıkla ($p=0.032$). Anti-SSA ve SSB'nin birlikte pozitifliği ile ANA, SSA ve SSB'nin birlikte (üçlü pozitiflik) pozitifliği durumunda İAH daha sıklıkla ($p=0.001$ ve $p=0.004$, sırasıyla). Anti-SSA veya SSB'den herhangi birinin varlığında ve hem ikili hem de üçlü pozitiflik

durumunda PNP de daha sıklıkla ($p=0.050$, $p=0.048$, $p=0.043$, sırasıyla).

Tablo I. Primer Sjögren sendromlu hastaların demografik, klinik ve serolojik özellikleri

	Primer Sjögren Sendromu olan Total Hasta (n=209)
Kadın cinsiyet, n (%)	187 (89.5)
Yaş, ortalama \pm SS, (min-max)	58.06 \pm 12.74 (20-92)
Hastalık süresi, median (IQR), (min-max)	7 (5-10 IQR), (1-24)
Subjektif kuru göz, n (%)	175 (83.7)
Subjektif kuru ağız, n (%)	178 (85.2)
Schirmer/Oküler boyanma skoru pozitifliği, n (%)	169 (80.9)
Pozitif minör tükürük bezi biopsisi, n (%)	77 (36.8)
Parotis şişliği, n (%)	11 (5.3)
ANA, n (%)	158 (75.6)
RF, n (%)	71 (34)
Anti-SSA, n (%)	152 (72.7)
Anti-SSB, n (%)	60 (28.7)
Anti-SSA ve/veya Anti-SSB pozitif, n (%)	155 (74.2)
ANA ve/veya Anti-SSA ve/veya SSB pozitif, n (%)	184 (88)
ANA ve Anti-SSA ve Anti-SSB pozitif, n (%)	55 (26.3)
Anti-SSA ve Anti-SSB pozitif, n (%)	57 (27.3)
Ro-52 pozitifliği, n (%)	28 (13.4)
Ekstra-glandüler tutulum varlığı, n (%)	92 (44.0)
Kas-iskelet tutulumu, n (%)	35 (16.7)
Artrit	34 (16.3)
Miyozit	1 (0.5)
Mukokutanöz tutulum, n (%)	13 (6.2)
Subakut kutanöz lupus lezyonu	1 (0.5)
Lökositoklastik vaskülit	10 (4.8)
Pyoderma gangrenozum	1 (0.5)
Raynaud fenomeni	1 (0.5)
Göz tutulumu, n (%)	1 (0.5)
Üveit	1 (0.5)
Hematolojik tutulum, n (%)	19 (9.1)
Sitopeni	14 (6.7)
Lenfoma	6 (2.9)
Renal, n (%)	2 (1)
Glomerülo nefrit	1 (0.5)
Tubulo-interstisyel nefrit	1 (0.5)
Pulmoner tutulum, n (%)	25 (12)
İnterstisyel akciğer hastalığı	21 (10)
Serozit	3 (1.4)
Bronşiyolit	1 (0.5)
Nörolojik tutulum, n (%)	8 (3.8)
Polinöropati	6 (2.9)
Transvers miyelit	1 (0.5)
Otonom disfonksiyon-nörojenik mesane ve hipotansiyon birlikteliği, n (%)	1 (0.5)
Neonatal Lupus, n (%)	1 (0.5)

SS: Standart sapma; IQR: Interquartile range (çeyrekler arası dilim); ANA: Anti-nükleer antikör; RF: Romatoid Faktör.

Tablo II. Ekstra-glandüler tutulumlara göre hastaların demografik ve klinik özellikleri

	EGB olanlar (n=92)	EGB olmayanlar (n=117)	p
Erkek cinsiyet, n (%)	14 (15.2)	8 (6.8)	0.050
Yaş, ortalama±SS, (min-max)	56.39±12.37	57.35±13.03	0.319
Hastalık süresi, median (IQR), (min-max)	6 (4.5-12 IQR), (1-24)	7 (5-8 IQR), (1-14)	0.280
Subjektif kuru göz, n (%)	73 (79.3)	102 (87.2)	0.128
Subjektif kuru ağız, n (%)	74 (80.4)	104 (88.9)	0.088
Schirmer/Oküler boyanma skoru pozitifliği, n (%)	83 (90.2)	86 (73.5)	0.002
Pozitif minör tükürük bezi biopsisi, n (%)	31 (33.7)	46 (39.3)	0.613
Parotis şişliği, n (%)	1 (1.1)	10 (8.5)	0.025

SS. Standart sapma; IQR: Interquartile range (çeyrekler arası dilim); $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, Önemli p değerleri **kalin** gösterilmiştir

Tablo III. Ekstra-glandüler tutulumların oto-antikorlarla ilişkisi

	ANA n=158	Anti-SSA n=152	Anti-SSB n=60	RF n=71
Ekstra-glandüler tutulum, n, %	76 (82.6)	75 (81.5)	33 (35.9)	37 (40.2)
p	0.036	0.011	0.042	0.091
Kas-iskelet, n, %	28 (80)	29 (82.9)	12 (34.3)	18 (51.4)
p	0.506	0.140	0.424	0.017
Artrit, n, %				17 (50)
p				0.031
Mukokutanöz, n, %	9 (69.2)	11 (84.6)	4 (30.8)	4 (30.8)
p	0.590	0.294 [†]	0.866 [†]	0.800
Hematolojik, n, %	15 (78.9)	16 (84.2)	6 (31.6)	7 (36.8)
p	0.717	0.238	0.772	0.782
Lenfoma, n, %				5 (83.3)
p				0.011[†]
Pulmoner, n, %	20 (80)	21 (84)	12 (48)	7 (28)
p	0.585	0.177	0.023	0.502
İAH, n, %	17 (81)	18 (85.7)	12 (57.1)	6 (28.6)
p	0.547	0.135	0.002	0.582
Nörolojik, n, %	7 (87.5)	7 (87.5)	5 (62.5)	1 (12.5)
p	0.392	0.302 [†]	0.043[†]	0.157
PNP, n, %			4 (66.7)	
p			0.050	
Renal, n, %	2 (100)	2 (100)	0 (0)	1 (50)
p	0.289	0.258 [†]	0.243	0.640
Göz tutulumu, n, %	1 (100)	1 (100)	0 (0)	1 (100)
p	0.454 [†]	0.424	0.410 [†]	0.141
Neo-natal lupus, n, %	1 (100)	1 (100)	1 (100)	0 (0)
p	0.454	0.424	0.113 [†]	0.362 [†]

ANA: Anti-nükleer antikor; RF: Romatoid Faktör; İAH: interstisyel akciğer hastalığı, PNP: Polinöropati, [†] Fischer'in kesin testi, $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, Önemli p değerleri **kalin** gösterilmiştir

Tablo IV. Ekstra-glandüler bulguların oto-antikor sayısı ile ilişkisi

	Tümü negatif n=24	SSA ve SSB negatif n=54	SSA veya SSB pozitif n=155	SSA ve SSB pozitif n=57	ANA, SSA ve SSB pozitif n=55	ANA, RF, SSA ve SSB pozitif n=25
Ekstra-glandüler tutulum, n, %	5 (20.8)	15 (27.8)	77 (49.7)	31 (54.4)	31 (56.4)	12 (48)
p	0.015	0.005	0.005	0.044	0.032	0.669
Kas-iskelet, n, %	1 (4.2)	4 (7.4)	31 (20)	10 (17.5)	10 (18.2)	5 (20)
p	0.088	0.033	0.033[†]	0.850	0.740	0.579 [†]
Mukokutanöz, n, %	2 (8.3)	2 (3.7)	11 (7.1)	4 (7)	4 (7.3)	1 (4)
p	0.649 [†]	0.522 [†]	0.522 [†]	0.494 [†]	0.747	0.523 [†]
Hematolojik, n, %	1 (4.2)	(5.6)	16 (10.3)	6 (10.5)	6 (10.9)	2 (8)
p	0.704 [†]	0.413 [†]	0.413 [†]	0.658	0.585	0.597 [†]
Pulmoner, n, %	1 (4.2)	3 (5.6)	21 (13.5)	12 (21.1)	11 (20)	5 (20)
p	0.322 [†]	0.231 [†]	0.231	0.013	0.032	0.193 [†]
İAH, n, %	1 (0.5)	3 (5.6)	18 (11.6)	12 (21.1)	11 (20)	5 (20)
p	0.480 [†]	0.202 [†]	0.202	0.001	0.004	0.146 [†]
Nörolojik, n, %	0 (0)	1 (1.9)	7 (4.5)	5 (8.8)	5 (9.1)	1 (4)
p	0.601 [†]	0.683 [†]	0.068 [†]	0.036[†]	0.031	0.646 [†]
PNP, n, %			4 (7)	4 (7)	4 (7.3)	
p			0.050	0.048[†]	0.043	
Renal, n, %	0 (0)	0 (0)	2 (1.3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
p	0.783 [†]	0.549 [†]	0.549	0.528 [†]	0.542	0.775 [†]
Göz, n, %	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
p	0.885 [†]	0.742 [†]	0.742 [†]	0.727 [†]	0.737	0.880 [†]
Neo-natal lupus, n, %	0 (0)	0 (0)	1 (0.6)	1 (1.8)	1 (0.5)	0 (0)
p	0.885 [†]	0.742 [†]	0.742 [†]	0.273 [†]	0.263	0.880 [†]

ANA: Anti-nükleer antikor; RF: Romatoid Faktör; İAH: interstisyel akciğer hastalığı, PNP: Polinöropati, [†] Fischer'in kesin testi, $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi, Önemli p değerleri **kalin** gösterilmiştir

Tartışma ve Sonuç

Bu çalışmada, pSS'u olan hastalarda EGB'nin prevalansı ve bunların oto-antikorlarla olan ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen veriler, pSS hastalarının %44'ünde ekstra-glandüler tutulumun mevcut olduğunu göstermiştir. Bu bulgu, pSS'de ekstra-glandüler tutulumun önemli bir klinik özellik olduğunu ve hastalığın geniş bir klinik spektrum sergilediğini göstermektedir.

Hastaların oto-antikor profiline göre kategorize edilmesi, oto-antikorların klinik belirti ve tutulum üzerindeki etkilerini daha net ortaya koymuştur. Tüm oto-antikorları negatif olanlarda EGB'nin daha az görüldüğü saptandı. Anti-SSA, Anti-SSB, RF antikorlarından herhangi birinin pozitif olması veya aynı hastada birden çok antikorun eş zamanlı olarak pozitif olması genel anlamda EGB'nin daha sık görülmesine neden olmakta, bu sonuç da SS'de oto-antikorların hastalık seyri açısından prognostik değerini vurgulamaktadır.

Çalışmamızdaki EGB prevalansı literatür ile uyumlu olup Jorkjend ve arkadaşlarının çalışmasında da benzer şekilde EGB prevalansı %42.1 olarak

Sjögren Sendromunda Ekstra-glandüler Bulgular

bildirilmiştir¹⁰. Çok merkezli yapılan 4087 pSS hastasının dahil edildiği bir çalışmada da EGB hastaların %38'inde saptanmış olup, hastalarda en sık İAH (%13.6), artrit (%10.6), lökopeni (%8.4) ve trombositopeni (%5.3) görüldüğü bildirilmiştir¹¹. Bizim çalışmamızda da en sık görülen EGB'ler, sıralaması farklı olmakla beraber, benzer şekilde en sık artrit (%16.3), İAH (%10), ve sitopeni (%6.7) olarak bulunmuştur.

Çalışmamız, ANA, Anti-SSA ve Anti-SSB antikorlarının ekstra-glandüler tutulumla ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu da oto-antikorların gelişimine neden olan otoimmün süreçlerin ekstra-glandüler tutulumdaki rolünü desteklemektedir. Bunun yanı sıra belirli oto-antikorların sistemik belirti potansiyeli olan hastaları öngörebilmesi açısından prognostik değere sahip olduğunu göstermektedir. Anti-SSA veya Anti-SSB'den herhangi birinin varlığı ekstra-glandüler tutulum için risk faktörü iken hem Anti-SSA hem de Anti-SSB oto-antikoru birlikte bulunması ise İAH ve PNP gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur. SS'da Anti-SSA ve SSB antikorların aynı anda bulunmasının, Anti-SSA'nın tek başına bulunmasına göre Sjögren sendromu için daha spesifik olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte Sjögren sendromunda aynı anda hem anti-SSA hem de anti-SSB'nin pozitifliğinin daha şiddetli hastalık ile ilişkili olduğu da bildirilmiş olup bizim sonuçlarımız da bunu desteklemektedir¹².

Anti-SS-A antikoru, romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi birçok bağ dokusu hastalığında görülebilmeye rağmen, anti-SS-B antikoru SS için daha spesifiktir¹³. Avrupa'da yürütülen ve pSS'de SSA ve SS-B antikorlarının epitop haritalamasının yapıldığı çok merkezli bir çalışmada SS-B/La epitopu p349-364aa'ya yönelik oto-antikorların varlığının, daha uzun hastalık süresi, tekrarlayan parotis bezi büyümesi ve daha yüksek oranda EGB'ler ile önemli ölçüde ilişkili olduğu gösterilmiştir¹⁴. Bizim çalışmamızda da Anti-SSA ve Anti-SSB antikor varlığı genel EGB varlığı ile ilişkili olmakla beraber Anti-SSA antikor pozitif olanlarda herhangi bir sistem tutulumu ile direkt ilişkili bulunmamıştır. Anti-SSB pozitif olan hastalarda ise interstisyel akciğer hastalığı ve PNP daha sık saptanmıştır. Bu bulgu anti-SSB antikorlarının daha spesifik olmasına bağlı olabilir¹⁵. Ayrıca bu bulgumuz Anti-SSB'nin bazı spesifik EGB'lerin patogenezinde rol oynadığını ve daha şiddetli tutulumla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuçlarımız RF pozitifliği ile lenfoma arasında ilişki bulunduğunu ortaya koymaktadır. Bu bulgu hedef organda kronik uyarım yoluyla B hücreleri tarafından salgılanan monoklonal RF'nin lenfomagenez süreciyle ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir¹⁶. Ancak çalışmamızda Anti-SSA ve Anti-SSB'ye karşı antikor gelişimi ile lenfoma arasında herhangi bir ilişki

saptanmamıştır. Bu durum çalışmamızdaki ortalama hastalık süresinin göreceli olarak kısa olmasına bağlı olabilir. Sjögren sendromunda lenfoma gelişimi ile serolojik testler arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar gözden geçirildiğinde de bu konuda farklı sonuçlar bulunduğu gözlenmiştir. Papageorgiou ve arkadaşlarının¹⁷ derlemesinde SS'de lenfoma için risk faktörü olan serolojik testler arasında anti-Ro/La antikorların olmadığına işaret ederken bir başka çalışmada lenfoma riskinin anti-Ro ve/veya anti-La antikoru ile birlikte RF, hipokomplementemi, monoklonal gamopati varlığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁸. Yine aynı çalışmada klinik özelliklerden parotis şişliği, palpable purpura, periferik nöropati ile lenfoma arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise lenfomanın yalnızca lökositoklastik vaskülit ile ilişkili olduğu saptanmış, parotis şişliği ve nöropati ile ilişkisi saptanamamıştır. Bu bulgumuz lenfomalı hastalardaki sekonder vaskülitte bağlı olabilir.

Çalışmamızda, erkek pSS hastalarının kadınlara kıyasla daha fazla ekstra-glandüler tutulum oranına sahip olduğu belirlendi. Bu bulgu, pSS'nin kadınlarda daha yaygın görülmesine rağmen, erkeklerde daha fazla immün aktivasyona yol açarak hastalığın daha şiddetli seyredildiğini ve kadın ve erkeklerde daha farklı patofizyolojik süreçlerin olduğunu düşündürmektedir. Literatürde de erkek pSS hastalarının daha ciddi klinik belirtilere ve daha kötü prognoza sahip olduğu bildirilmiştir. Yapılan bir çalışma pSS'li erkek hastalarda hem EGB varlığı hem de aynı hastada birden fazla EGB görülme sıklığının kadınlardan daha fazla olduğunu göstermektedir¹⁹. Yine bu çalışmada spesifik EGB'ler bağlamında analiz edildiğinde İAH ve kutanöz vaskülitin erkeklerde daha sık saptandığı bildirilmiştir. Bir başka çalışmada da lenfoma-ilişkili EGB'nin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir²⁰. Bizim çalışmamızda ise spesifik EGB'ler değerlendirildiğinde yalnızca PNP erkeklerde kadınlardan daha sık saptanmıştır.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları çalışmanın retrospektif ve kesitsel metodudur. Ayrıca yalnızca üçüncü basamak bir merkezde takipli hastaların dahil edilmesi, daha şiddetli hastalık ve sistemik organ tutulumu olan hastaların çalışmaya alınmasına bağlı yanlılığa sebep olmuş olabilir.

Sonuç olarak, bu çalışma pSS hastalarında yaklaşık yarısında EGB bulunduğunu göstermekte ve ayrıca birden fazla oto-antikoru birlikte pozitifliğinin ekstra-glandüler tutulum üzerindeki artmış etkisini vurgulamaktadır. Akciğer hastalığı ve PNP'nin Anti-SSB antikoru ve lenfomanın RF ile ilişkili olması, bu oto-antikorları taşıyan hastaların organ tutulumlarının taranmasında daha dikkatli davranılmasını ve bunların prognostik ve terapötik değerinin daha ayrıntılı olarak incelenmesi gerektiğini göstermektedir. Gelecekteki

araştırmalar, oto-antikorların patojenik mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlayarak, pSS'nin tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesine katkıda bulunabilir.

Etik Kurul Onay Bilgisi:

Onaylayan Kurul: Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Onay Tarihi: 08/05/2024
Karar No: 2024/409

Araştırmacı Katkı Beyanı:

Fikir ve tasarım: N.Y.; Veri toplama ve işleme: N.Y., H.Y.; Analiz ve verilerin yorumlanması: N.Y.; Makalenin önemli bölümlerinin yazılması: N.Y., H. Y.

Destek ve Teşekkür Beyanı:

Bu çalışmada finansal destek kullanılmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı:

Makale yazarlarının çıkar çatışması beyanı yoktur.

Kaynaklar

1. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2010;9(5):A305-10.
2. Flores-Chávez A, Kostov B, Solans R, et al. Severe, life-threatening phenotype of primary Sjögren's syndrome: clinical characterization and outcomes in 1580 patients (GEAS-SS Registry). *Clin Exp Rheumatol* 2018;36 Suppl 112(3):121-9.
3. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):554-8.
4. Routsias JG, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome study of autoantigens and autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32(3):238-51.
5. Bourmia VK, Vlachoyiannopoulos PG. Subgroups of Sjögren syndrome patients according to serological profiles. *J Autoimmun* 2012;39(1-2):15-26.
6. ter Borg EJ, Risselada AP, Kelder JC. Relation of systemic autoantibodies to the number of extra glandular manifestations in primary Sjögren's Syndrome: a retrospective analysis of 65 patients in the Netherlands. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40(6):547-51.
7. Singh AG, Singh S, Matteson EL. Rate, risk factors and causes of mortality in patients with Sjögren's syndrome: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(3):450-60.
8. Shiboski SC, Shiboski CH, Criswell L, 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)* 2012;64(4):475-87.
9. Shiboski CH, Shiboski SC, Seror R, et al. 2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for primary Sjögren's syndrome: A consensus and data-driven methodology involving three international patient cohorts. *Ann Rheum Dis* 2017;76(1):9-16.
10. Jorkjend L, Johansson A, Johansson AK. Prevalence of Extraglandular Manifestations in Patients With Primary Sjögren's Syndrome in Southern Norway: A Comparison to the Literature. *Arch Rheumatol* 2015;30(3):263-70.
11. Zhang Y, Li M, Zhang L, et al. Association between comorbidities and extra glandular manifestations in primary Sjögren's syndrome: a multicenter cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2020;39(9):2677-88.
12. Scofield RH, Fayyaz A, Kurien BT, Koelsch KA. Prognostic value of Sjögren's syndrome autoantibodies. *J Lab Precis Med* 2018;3:10.21037/jlpm.2018.08.05.
13. Nakamura H, Kawakami A, Eguchi K. Mechanisms of autoantibody production and the relationship between autoantibodies and the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *Transl Res* 2006;148(6):281-8.
14. Tzioufas AG, Wassmuth R, Dafni UG, et al. Clinical, immunological, and immunogenetic aspects of autoantibody production against Ro/SSA, La/SSB and their linear epitopes in primary Sjögren's syndrome (pSS): a European multicentre study. *Ann Rheum Dis* 2002;61(5):398-404.
15. Toker E, Yavuz S, Direskeneli H. Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB autoantibodies in the tear fluid of patients with Sjögren's syndrome. *Br J Ophthalmol* 2004;88(3):384-7.
16. Routsias JG, Tzioufas AG. Sjögren's syndrome—study of autoantigens and autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;32:238–51.
17. Papageorgiou A, Voulgarelis M, Tzioufas AG. Clinical picture, outcome and predictive factors of lymphoma in Sjögren syndrome. *Autoimmun Rev* 2015;14:641–9.
18. Fragkioudaki S, Mavragani CP, Moutsopoulos HM. Predicting the risk for lymphoma development in Sjögren syndrome: An easy tool for clinical use. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3766.
19. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Brauner S, Baldini C, Wahren-Herlenius M. Difference in clinical presentation between women and men in incident primary Sjögren's syndrome. *Biol Sex Differ* 2017;8:16.
20. Ramírez Sepúlveda JI, Kvarnström M, Eriksson P, et al. Long-term follow-up in primary Sjögren's syndrome reveals differences in clinical presentation between female and male patients. *Biol Sex Differ* 2017;8(1):25.