



## SJÖGREN SENDROMUNDA GÜNCEL İLAÇ TEDAVİSİ

### CURRENT DRUG TREATMENT IN SJÖGREN'S SYNDROME

Aybüke ÖZTÜRK<sup>1</sup> , Ebru UZUNHİSARCIKLİ<sup>2\*</sup> 

<sup>1</sup>Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 38039, Kayseri, Türkiye

<sup>2</sup>Erciyes Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, 38039, Kayseri, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bu derleme çalışmasında Sjögren (Sikka) sendromuna ilişkin bugüne kadar elde edilen bulgulara ve tedavi yöntemlerine odaklanılması amaçlanmıştır. Bu bağlamda Sjögren sendromunun epidemiyolojisi, klinik bulguları, tanı yöntemleri ve tedavisine yönelik, çoğunlukla gözlemsel, açık etiketli ve randomize klinik çalışmalardan elde edilen mevcut kanıtlar ile Pilocarpin ve Sevimele gibi muskarinik agonistler, antimalaryaller (Hidroksiklorokin); Metotreksat, Leflunomid, Azatioprin, Sülfasalazin, Mikofenolik asit ve Siklosporin gibi geleneksel biyolojik olmayan hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar (DMARD'ler); ve aralarında alkilleyici ajan Siklofosfamid ve B hücrelerini hedef alan anti-CD20 antikoru Rituksimab'ın da bulunduğu diğer güçlü ajanlardan bahsedilmiştir.

**Sonuç ve Tartışma:** Hastalar, tanıyı doğrulamak ve hastalığın derecesini belirlemek için kapsamlı bir tedavi öncesi değerlendirmeye tabi tutulmalı ve buna göre terapötik yaşam tarzı değişiklikleri ile farmakolojik ajanlardan yararlanmalıdır. Orta ve şiddetli tutulumu olan hastalar genellikle klinik tabloya, dokulara ve etkilenen organ sistemine bağlı olarak immünsüpresiflerin ve biyolojik ajanların kullanımı da dahil olmak üzere sistemik tıbbi tedaviye ihtiyaç duymaktadırlar.

**Anahtar Kelimeler:** Alkilleyici ajan, DMARD, muskarinik agonist, Rituksimab

### ABSTRACT

**Objective:** In this review study, it is aimed to focus on the findings and treatment methods obtained to date regarding Sjögren's (Sikka) syndrome. In this context, the available evidence on the epidemiology, clinical findings, diagnostic methods and treatment of Sjögren's syndrome, mostly obtained from observational, open-label and randomized clinical studies, and muscarinic agonists such as Pilocarpine and Sevimele, antimalarials (Hydroxychloroquine); traditional non-biological disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) such as Methotrexate, Leflunomide, Azathioprine, Sulfasalazine, Mycophenolic acid and Cyclosporine; and other potent agents are mentioned, including the alkylating agent Cyclophosphamide and the B-cell-targeting anti-CD20 antibody Rituximab.

**Result and Discussion:** Patients should undergo a comprehensive pre-treatment evaluation to confirm the diagnosis and determine the degree of the disease and benefit from therapeutic lifestyle changes and pharmacological agents accordingly. Patients with moderate to severe involvement generally require systemic medical treatment, including the use of immunosuppressants and biologic agents, depending on the clinical picture, tissues, and organ system affected.

**Keywords:** Alkylating agent, DMARD, muscarinic agonist, Rituximab

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Ebru Uzunhisarckli  
e-posta / e-mail: eczebruozturk@gmail.com, Tel. / Phone: +903522076666-28276

## GİRİŞ

Sjögren sendromu (SjS), başta tükürük ve gözyaşı bezleri olmak üzere, burun, üst solunum yolu, orofarenksi içeren mukozal yüzeylerde kuruluk şeklinde sikka semptomlarının geliştiği otoimmün kronik bir hastalıktır [1]. SjS'nin otoimmün etiopatogenetik temeli 1960'larda doğrulandı ve organa ek olarak SjS ile ilişkili antijen A (SSA; anti-Ro/SSA antikoru olarak da bilinir) ve SSB (ayrıca anti-La/SSB antikoru olarak da bilinir) otoantikoru varlığı spesifik lenfosit infiltrasyonu bu hastalığın patobiyolojisi ve tanısı için merkezi hale gelmiştir. O zamandan bu yana, SjS hakkındaki bilgiler önemli ölçüde ilerleme kaydetmiş olmasına rağmen bu hastalığın ilk yıllarda tanımlanan beş özelliği (sikka semptomlarının gelişimi, hastalığın sistemik tutulumu, ekzokrin bezlere lenfositik infiltrasyon, SjS hastalarında otoantikoru varlığı ve artan lenfoma riski) hala bu hastalığın karakteristik özelliğidir [2].

Geçtiğimiz 50 yılda, 'ikincil SjS' terimi başka bir sistemik otoimmün hastalık ile kombinasyon halinde SjS tanısı alan hastalar için kullanılmıştır. Bununla birlikte, bu terminoloji 'birincil SjS' ve 'ikincil SjS' olarak ayırım yapılması gerektiği tartışılmaktadır ve bunların ne zaman ve neden kullanılması gerektiği konusunda standartlaştırılmış kılavuzlar eksiktir. 'İkincil SjS' esas olarak eşlik eden sistemik otoimmün hastalıkları (romatoid artrit, sistemik skleroz veya sistemik lupus eritematosus (SLE)) olan hastalarda nadiren kullanılır. Ek olarak, bazı yazarlar SjS kriterlerini karşılamayan klinik kuruluğu olan hastalar için ve SLE hastaları ile romatoid artritli hastalar için 'ikincil SjS' kullanırken diğerleri için 'ilişkili SjS' gibi farklı terimlerin kullanılmasını önermişlerdir [1]. Aslında, birincil ve ikincil (veya ilişkili) SjS arasındaki ayırım, yalnızca diğer otoimmün hastalıkları olan hastalarda SjS'nin bir arada bulunması veya örtüşmesiyle ilgili sıklıkla rapor edilen klinik durumu yansıtmaktadır. Hasta yönetimiyle ilgili olarak, hastaları 'birincil' veya 'ikincil' SjS olarak bölmek hiçbir anlam ifade etmemektedir çünkü SjS yönetimi her iki hasta popülasyonunda da aynıdır [2].

Hastalığın patogenezinde yer alan mekanizmalara ilişkin yapılan araştırmalarla elde edilen ilerlemelere rağmen şu anda SjS'nun hedefe yönelik bir tedavisi mevcut değildir. Tedaviye, hastalığın aktivitesine ve ekstrasgladüler belirtilerin varlığına ve yaygınlığına göre bireysel olarak karar verilir. SjS'li hastalarda tedavi endikasyonu altta yatan hastalığa göre belirlenir. Genel olarak tedavi dış hekimlerinin yanı sıra aile hekimleri, romatologlar, göz doktorlarından oluşan interdisipliner bir ekip tarafından sağlanmalıdır. İlgili organlara ve mevcut semptomlara bağlı olarak diğer uzmanlara (jinekolog, göğüs hastalıkları uzmanı, nörolog, vb.) danışılması gerekebilir [3].

Bu derleme çalışması SjS ile ilgili bugüne kadar elde edilmiş olan bulgulara ve tedavi yöntemlerine odaklanmayı amaçlamıştır ve bu bağlamda SjS sendromunun epidemiyolojisi, hastalarda gözlemlenen klinik bulguları, tanı yöntemleri ve tedavisi için çoğunlukla gözlemsel, açık etiketli ve randomize klinik çalışmalardan elde edilen mevcut kanıtlara değinilmiştir.

### Epidemiyolojisi

SjS'nin rapor edilen insidansı ve prevalansı hem çalışma tasarımına hem de kullanılan sınıflandırma kriterlerine göre değişmektedir [4]. 1993 Avrupa Sınıflandırma Kriterlerini kullanan çalışmalarda havuzlanmış yaygınlık oranları 2002 AECG kriterlerine göre, nüfusa dayalı epidemiyolojik çalışmalarda rapor edilen toplu yaygınlık oranları toplam nüfusta hesaplanandan biraz daha düşüktü. SjS'nin görülme sıklığı 100.000 kişi başına 3 ile 11 vaka arasında değişirken prevalansı %0.01 ile %0.728 arasında değişmektedir. Hiçbir zaman teşhis edilemeyen asemptomatik vakaların olması da muhtemeldir [5,6].

Günlük pratikte SjS ve diğer otoimmün hastalıklar sıklıkla bir arada görülmektedir (ilişkili SjS). Sistemik otoimmün hastalığı olan hastalarda SjS'li hastaların oranı eşlik eden hastalığa göre farklılık göstermektedir; SLE hastalarının %14-18'inde [7], romatoid artritli hastaların %7-17'sinde [8] ve sistemik sklerozlu hastaların %12'sinde [9] SjS görülmektedir. Klinik uygulamada, ilişkili SjS'nin yönetimi, birincil SjS'nin yönetimiyle benzer şekildedir.

### Hastalığın Mekanizması ve Patolojisi

Bir bireyin genetik yatkınlığıyla etkileşime giren birden fazla çevresel faktör, SjS gelişimini etkileyebilir. Hem T hücrelerinin hem de B hücrelerinin, epitelyum tarafından ifade edilen ribonükleoprotein parçacıkları Ro/SSA ve La/SSB gibi otoantijenlere anormal yanıtlarının bir sonucu

olarak artan sitokin ve kemokin seviyeleri, ekzokrin bezlerinin kronik iltihaplanmasına ve sonunda fizyolojik fonksiyonlarının kaybına neden olur [10]. SjS'li hastalarda tükürük bezi epitel hücreleri (SGEC'ler), bağışıklık hücrelerinin birikmesine, aktivasyonuna ve farklılaşmasına aktif olarak aracılık ederek yerel otoimmün yanıtları yönlendirerek düzenler. Bağışıklık hücreleri ve inflamatuvar mikro-ortam, epitel hücrelerini daha da aktive eder veya hayatta kalmalarını düzenler, böylece SjS'de gözlenen otoimmün yanıtları sürdüren epitelyal hücre ve bağışıklık hücresi etkileşiminin kısır döngüsünü yaratır [11].

SjS'nin patogenezi açıklayan mevcut teori epitelyumun SjS'deki inflamasyonlu doku olduğunu ileri sürer. Ekzokrinopati ve bir organın fonksiyonel kısımlarının tutulumu, organları çevreleyen veya istila eden epitelyal hücrelerde lenfositik sızıntıların gelişimi ile ilişkilidir. Bu teoriye göre epitel hücreleri, atipik antijen sunan hücreler gibi davranarak otoimmün tepkinin merkezi düzenleyicileridir ve sadece bağışıklık hücrelerinin sızmasından etkilenen masum seyirciler değildir. Bununla birlikte, otoimmün epitelit, SjS'nin immünopatolojisi için yalnızca bir açıklama olmasına rağmen en çok desteklenen teorilerden biridir. Çeşitli çalışmalar aynı zamanda ekzokrin bezlerinin fonksiyonunda hormonların ve nöropeptitlerin etkisi ile ilişkili bir nöroendokrin mekanizmanın rolünü de öne sürmektedir [10].

### **Hastalığın Tanı ve Belirtileri**

SjS, yavaş ilerleyen kronik bir otoimmün hastalıktır. Klinik bulgular son derece değişkendir; bu hastalığın ortaya çıkışı, organa özgü otoimmün bir hastalıktan, sistemik bir otoimmün hastalığa ve lenfoproliferatif bir duruma kadar değişebilir. Fiziki muayenede bariz bulgularla keratokonjonktivitis sikka, ağız kuruluğu varlığı bulunan bir hastada SjS tanısı konusunda önemli olan ekstrasgladüler hastalığın boyutunu tespit etmek ve ihtiyaç duyulan tedaviyi net olarak belirlemektir. Daha hafif sikka semptomları olan ve daha az karakteristik antikor profilleri olan hastalarda tanı ve tedavisi zor olabilir. Tüm bu karışıklığa rağmen genel olarak sikka belirtileri arasında göz ve ağız kuruluğu SjS ile ilişkili klasik semptomlardır ve hastaların büyük çoğunluğunda mevcuttur. SjS'li hastalarda tükürük ve gözyaşı bezlerinin yanı sıra diğer ekzokrin bezleri de etkilenebilir. Kuruluk aynı zamanda burnu, üst solunum yollarını ve orofarinksini de etkileyebilir ve bu durum rinit sikka, kalıcı öksürük ve ses kısıklığına neden olabilir. Çoğu hastada bunlara ek olarak gözlenen kuruluk deride kserozis ve kadınlarda vajinal kuruluğa neden olabilmektedir [12].

Sistemik semptomlar SjS'nin ortaya çıkmasıyla ya da daha sonra gelişebilmektedir. Sistemik semptomlar SjS'nin karakteristik semptomlarının başlangıcından önce ortaya çıktığında veya tipik semptomlar hafif olduğunda, bu hastalığa gizli SjS veya SjS sikka dışı başlangıcı denir. SjS'nin sistemik semptomları ve komplikasyonları yaygın ve çeşitli olabilir; deri, eklem, pulmoner, kardiyovasküler, nefro-ürolojik, sinir ve hematolojik sistemler de dahil olmak üzere vücudun çoğu sisteminde tutulum yaparak etki gösterebilmektedir [13].

### **Tedavi Yöntemleri**

SjS'nin semptomatik tedavisi genellikle sikka semptomlarının tedavisi ile sınırlıdır. Kuru gözlerin tedavisi için yüksek viskoziteli göz damlaları ve jellerden oluşan gözyaşı ikame tedavisi, mukusu eritmek için oral mukolitik ajanlarla kombinasyon halinde kullanımı temel tedavi yaklaşımıdır. SjS ile ilişkili şiddetli veya dirençli keratokonjonktivitis sikka hastalarına kısa süreli topikal antiinflamatuvar ajanlar uygulanması gerekebilir. SjS'nin oral yan etkilerini azaltmak için yapılması gereken en iyi koruma yöntemi ağız sağlığını korumak veya elde etmek için önleyici önlemlerin kullanılmasına ek olarak ağız yüzeylerinin nemlendirilmesine odaklanmaktadır [14]. Sistemik etkiye sahip ilaçlar, örneğin Pilocarpin ve Sevimele gibi sekretagoglar da sikka semptomlarının semptomatik tedavisi için kullanılabilir. Her iki ilaç da muskarinik reseptör agonistidir ve bir miktar fonksiyonel glandüler doku kalıntısı bulunan hastalarda tükürük ve lakrimal bez çıktılarında geçici bir artışa neden olmaktadır. Her iki ilaç da SjS hastalarında ağız ve göz kuruluğunun tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri'nde ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır, ancak Sevimele'nin dünya çapında genel bir kullanımı yoktur. Bu ilaçların yaygın yan etkileri terleme, ateş basması, acil idrara çıkma ihtiyacı ve gastrointestinal rahatsızlıkları içerir, bu yan etkiler klinik uygulamalarını sınırlayabilmektedir.

## Biyolojik Olmayan Tedavi

SjS tedavisinde kullanılan başlıca biyolojik olmayan ilaçlar kortikosteroidler ve Hidroksiklorokindir. SjS'yi tedavi etmek için Prednizolon kullanımı, diğer otoimmün hastalıkların tedavisindeki etkinliğine dayanmaktadır. Klinik deneyimlere dayanarak artrit ve kutanöz semptomların tedavisinde düşük doz Prednizolon kullanılmaktadır. Yüksek dozda Prednizolon, SjS üzerinde kontrolsüz çalışmalarda böbrek ve akciğer fonksiyon bozukluklarının tedavisinde etkinlik göstermiştir. Kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı osteoporoz, diyabet, kilo alma ve dislipidemi dahil olmak üzere yan etkilerle ilişkilidir [1]. Hidroksiklorokin'in terapötik etkisi, tip 1 interferonlar gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltarak doğuştan gelen bağışıklık tepkisini etkileyen TLR sinyalinin inhibisyonuna dayanır. IL6, IgG, eritrosit sedimentasyon hızı ve romatoid faktör gibi diğer serolojik parametrelere etki eder. Hidroksiklorokin, SLE ve romatoid artritli hastalarda semptomların azaltılması ve serolojik parametrelerin iyileştirilmesine dayalı olarak SjS'de idame tedavisi olarak kullanılır. Hidroksiklorokin'in başlıca yan etkileri, akomodasyon bozukluğuna bağlı bulanık görme, pigmentasyon ve görme alanı defekti ile birlikte retinopati, makulopati, kardiyomiyopati, anoreksi, vertigo ve deri döküntüleridir [15].

## Biyolojik Tedavi

Çeşitli biyolojik ajanlarla özellikle de B hücrelerini hedef alanlarla umut verici sonuçlar rapor edilmiştir. Rituksimab (CD20'ye özgü bir antikor) ile B hücre depleksyonu tedavisi, iki küçük RCT'de ve ayrıca kontrolsüz çalışmalarda yorgunluk da dahil olmak üzere SjS'nin bazı semptomlarını azaltmış ve tükürük akışını iyileştirmiştir. Kortikosteroidler, antihistaminikler ve Parasetamol ile ön tedaviye rağmen, bazı hastalarda hipergamaglobulinemi ile ilişkilendirilebilen serum hastalığı benzeri bir sendrom gelişip SjS'li hastaları antikimerik antikorların oluşumuna yatkın hale getirdiği görülmüştür. SjS yanıt indeksini uygulayan post hoc analiz Rituksimab ve plasebo grupları arasında yanıt oranında önemli bir fark olduğunu göstermiştir. Bu çalışmanın bulgularına rağmen, Rituksimab, lenfoma da dahil olmak üzere SjS'nin şiddetli ekstraplandüler belirtilerinin tedavisi için endikasyon dışı olarak reçete edilmektedir

B hücrelerini hedef alan diğer biyolojik tedaviler arasında Epratuzumab ve Belimumab yer alır. Epratuzumab, B hücresi antijen reseptör sinyali yoluyla etki eden ve kısmi B hücresi tükenmesine yol açan bir B hücresi reseptörü CD22'ye spesifik monoklonal antikordur. SjS'li hastalarda Epratuzumab yorgunluk üzerinde yararlı bir etki göstermektedir [16]. T hücresi hedeflemeyle ilgili olarak Abatacept (bir füzyon molekülü), B hücreleri ve T hücreleri de dahil olmak üzere antijen sunan hücreler arasındaki CD28 kostimülasyonunu önler. Abatacept'in ayrıca T hücreleri ve T hücresine bağımlı B hücresi aktivasyonunu inhibe ettiği de düşünülmektedir [17].

## Lenfoma Tedavisi

Lenfoma tanısı konulduktan sonra, mevcut lenfoma alt tipine göre tedavi yaklaşımı planlanmalıdır. Bazı klinisyenler yalnızca ekzokrin bezleri etkileyen düşük dereceli lenfoma hastalarında dikkatli bir bekleme yaklaşımı önermektedir. Buna karşılık, yaygın MALT lenfoması olan veya eş zamanlı yüksek hastalık aktivitesine sahip olan hastalarda lenfomanın ilerleme riski yüksektir, bu nedenle hastalığın daha fazla ilerlemesini durdurmak için erken tedaviden fayda görebilirler.

Lenfomanın tedavisi için en iyi terapötik rejim, Rituksimabın; Siklofosamid, Klorambusil, Fludarabin ve/veya Bendamustin gibi alkilleyici ajanlarla kombinasyonudur. Rituksimab ve Bendamustin kombinasyonunun marjinal bölge ve MALT lenfomada etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir [18]. Diffüz büyük B hücreli lenfoma hastalarında tedavi, lenfomanın histolojik derecesine göre uyarlanmalı ve Rituksimabın; Siklofosamid, Doksorubisin, Vinkristin ve Prednizolon ile ilişkisine dayanmalıdır [19].

## İlaç Tedavisine Genel Yaklaşım

Tedavi seçimi organ belirtilerine ve hastalığın şiddetine göre değişir:

- Göz kuruluğu, ağız kuruluğu ve diğer sikka semptomları – SjS olan hastalarda, sikka semptomlarının tek başına tedavisi, glandüler genişleme veya diğer organ tutulumu, genellikle

sekretagoglar dışında sistemik tedavi gerektirmez. Kurutma yan etkilerini ortadan kaldırmak veya en aza indirmek için hastanın diğer ilaçlarında değişiklik yapılması da faydalıdır. Göz kuruluğu, ağız kuruluğu ve diğer oküler olmayan sikka semptomlarının tedavisi ayrıntılı olarak incelenecektir.

- Organ bazlı hastalık ve yapısal semptomlar – Deri döküntüleri, artrit, vaskülit ve akciğer ve böbrek belirtileri gibi ekstraplandüler belirtilere yaklaşım, SLE veya romatoid artrit (RA) için kullanılabilecek benzer. Glandüler lenfoproliferasyonun ve daha ciddi ekstraplandüler belirtilerin tedavisi genellikle glukokortikoidlerin kullanımını içerir; antimalaryaller (Hidroksiklorokin); Metotreksat, Leflunomid, Azatiyoprin, Sülfasalazin, Mikofenolik asit ve Siklosporin gibi geleneksel biyolojik olmayan hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar); ve alkileyici ajan Siklofosamid ve B hücrelerini hedef alan anti-CD20 antikoru Rituksimab dahil olmak üzere diğer güçlü ajanlardır [20-22].

### **Sjögren Hastalığında Kuru Göz Tedavisi: Genel Prensipler ve Başlangıç Tedavisi**

Tüm hastalarda ilk tedavi, semptomatik rahatlama ve gözyaşı filmi homeostazının restorasyonuna odaklanmalıdır. Bu tür bir tedavi, hafif veya sadece epizodik rahatsızlığı olan hastalarda ve hafif oküler yüzey boyaması veya hafif artmış gözyaşı ozmolaritesi gibi sadece hafif lokal hastalık belirtileri olanlarda yeterli olabilir. Semptomları kötüleştirebilecek reçeteli ve reçetesiz sistemik ilaçlardan kaçınma ve oküler rahatsızlık semptomlarının giderilmesi için gerektiğinde suni gözyaşı kullanımı ilk basamakta hastaları rahatlatıcı yöntemlerdendir.

Tüm hastalık şiddeti seviyelerine sahip hastalar da dahil olmak üzere SjS hastalarının çoğunda düzenli olarak suni gözyaşı kullanılması göz kuruluğunu azaltmaya yardımcı olmaktadır. Hastalar bunları, bileşimleri, koruyucuları, ozmolariteleri ve viskoziteleri bakımından farklılık gösteren ve genellikle reçetesiz satılan mevcut birçok gözyaşı preparatı arasından seçebilirler. SjS'li hastalarda yapay gözyaşı kullanımı, SjS'li ve orta ila şiddetli göz kuruluğu olan hastaları içeren çeşitli randomize çalışmalarla desteklenmektedir [20,21]. Bu denemeler, başlangıç ölçümleriyle karşılaştırıldığında semptomatik iyileşme ve kornea epitelindeki hasarda iyileşme olduğunu gösterdi. 394 kuru göz hastasında Karboksimetilselüloz ve Hyaluronik asit içeren yapay gözyaşlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada [22] oküler semptomların, oküler yüzey lekelenmesinin ve gözyaşı parçalanma sürelerinin iyileştirilmesi açısından eşdeğer fayda elde edilmiştir.

### **Orta Şiddetteki Göz Kuruluğu Tedavisi**

Görme işlevini düzenli olarak engelleyen epizodik veya kronik semptomları olan hastalarda, ilk koruyucu önlemlere devam edilirken genellikle ek önlemler ve topikal tedavilerde bazı değişiklikler gerekebilir.

Koruyucu içermeyen suni gözyaşı damlalarının düzenli kullanımına ek olarak bu hastalar için geceleri kayganlaştırıcı bir merhem kullanılmaktadır. Geceleri suni gözyaşı ve merhem ile rahatlama yetersizse, gündüz jel formülasyonu denenebilmektedir. Hastaların her damla uygulamasının mevcut gözyaşı filminin homeostazını bozabilme ihtimaline karşı "mümkün olduğunca sık" suni gözyaşı kullanmaktan kaçınılmalıdır [23]. Topikal steroidlerle birlikte veya tek başına topikal Siklosporin ya da Lifitegrast kullanmak için, bu ilaçların reçetesi göz hekimi tarafından yazılmalıdır. Göz içi basıncının düzenli olarak izlenmesi gereklidir, çünkü uzun süreli steroid kullanımı katarakt ve glokom gibi komplikasyonlara yol açabilir. Bu nedenle, topikal steroidlerin sadece kısa süreli kullanımı önerilir.

### **Topikal Antiinflamatuvar / İmmünomodülatör Ajanlar**

Sadece suni gözyaşı ve kayganlaştırıcıların düzenli kullanımına rağmen kalıcı semptomları veya kuru göz hastalığı belirtileri olan hastalarda Siklosporin veya Lifitegrast gibi topikal bir antiinflamatuvar/immünomodülatör ajan kullanılmaktadır. Uzun güvenlik ve etkinlik geçmişi göz önüne alındığında, ilk seçenek olarak topikal Siklosporin önerilmektedir ve kalıcı semptomları veya belirtileri olan hastalarda doz artışını düşünmeden önce üç aylık bir süre boyunca günde iki kez başlangıç dozunda Siklosporin kullanılmaktadır. Semptomların devam ettiği veya orta derecede şiddetli kornea lekelenmesi olan veya damlatılmasından aşırı rahatsızlık duyan topikal Siklosporin hastalarında topikal Lifitegrasta geçilmektedir. Topikal Lifitegrast topikal Siklosporine göre daha hızlı semptom gidermekte ve daha az

oküler tahriş oluşturmaktadır. Bununla birlikte, uzun süreli etkinlik ve güvenlik sadece topikal Siklosporin için belirlenmiştir. Lifitegrast, FDA tarafından 18 yaşın altındaki bireyler için onaylanmamıştır. Bu iki ilacın birlikte kullanımını araştırılmamıştır ve bu nedenle tavsiye edilmemektedir [24].

### **Topikal Siklosporin**

Topikal Siklosporin sistemik olarak uygulandığında immünosupresif bir ajandır. Sikka ile ilişkili oküler enflamasyona bağlı olarak gözyaşı yapımının baskılandığı öngörülen hastalarda, Siklosporin emülsiyonunun parsiyel bir immünomodülatör olarak etkilediği düşünülmektedir. Kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Topikal Siklosporin (%0.05 oftalmik emülsiyon veya %0.09 nanomisel formülasyonu) günde iki kez bir damla olarak uygulanır ve suni gözyaşları ile birlikte kullanılabilir. Aktif oküler enfeksiyonu olan hastalarda kullanım kontrendikedir. Yanıtlar bazı hastalarda iki ila üç ay ve bazen bir yıla kadar sürebilmektedir. Buna göre, kalıcı semptomları veya belirtileri olan hastaları, bir tedavi başarısızlığı olarak kabul etmeden önce tipik olarak bir yıl boyunca günde dört defaya kadar dozlarda topikal Siklosporin ile tedavi tercih etmektedirler [25,26].

### **İntranazal Sekretagog**

Vareniklin, kuru göz hastalığının tedavisi için FDA tarafından onaylanmış kolinerjik bir agonisttir. Yapılan bir çalışmada, Vareniklin ile tedavi edilen kuru göz hastalığı olan hastalarda gözyaşı üretiminde 10 mm veya daha fazla artış, tek başına araca göre daha sık görülmüştür. Hapşırma, öksürük, boğaz tahrişi ve damlatma bölgesi tahrişi en sık görülen yan etkilerdir. Bu intranazal ilaç tedavisi henüz kuru göz hastalığı için oftalmik tedavilerle karşılaştırılmamıştır [27].

### **Araştırma Ajanları**

Yerleşik immünosüpresif veya immünomodülatör ajanlara ek olarak, potansiyel yarar gösteren bazı kanıtların bulunduğu daha fazla çalışma gerektiren başka tedaviler de vardır.

Lakritin, gözyaşı bezlerinin asiner hücreleri tarafından salgılanan bir gözyaşı proteindir. Bu proteinin bir formülasyonu, SjS nedeniyle kuru göz hastalarında test edilmektedir [28].

Timozin beta-4, insan dokularında doğal olarak oluşan, yara iyileştirici ve antiinflamatuvar özelliklere sahip bir peptit olup, 9 denekten oluşan randomize bir faz II denemesinde şiddetli kuru göz hastalığının topikal tedavisi olarak değerlendirilmiştir. Hem belirti hem de semptomlarda iyileşme gözlenmiştir [29].

### **Sjögren Hastalığında Ağız Kuruluğu ve Diğer Oküler Olmayan Sikka Semptomlarının Tedavisi**

Tükürük bezi hipofonksiyonuna bağlı ağız kuruluğunun tedavisi, semptomları hafifletmeyi ve diş çürüğü, diş eti iltihabı, ağız kokusu, tükürük bezi taşı, yutma güçlüğü ve oral kandidiyazis gibi komplikasyonları önlemeyi amaçlamaktadır. Normal tükürük fonksiyonlarının kaybını telafi etmek için çeşitli stratejiler kullanılır; bu işlevler arasında mukozanın yağlanması, diş plağına ve bakteri üremesine yol açabilecek yiyecek artıklarının temizlenmesine yardımcı olunması, dişlerin demineralizasyonunu destekleyen asitlerin tamponlanması ve antimikrobiyal etkilerin sağlanması yer almaktadır. Bu nedenle, rezidüel tükürük akışını uyarmak, mantar enfeksiyonunu tedavi etmek, diş bakımına yakından dikkat etmek tedavinin ana amaçlarındandır [30].

Ağız kuruluğu olan hastalarda genel tedavi yaklaşımı şu şekildedir; tükürük ikameleri, Pilokarpin ve Sevimelelin dahil olmak üzere muskarinik agonistler, Hidroksiklorokin ve Rituksimab gibi sistemik antiinflamatuvar ve immünosüpresif ilaçlar yarar sağlamaktadır [31].

### **Tükürük Stimülasyonuna ve İkamelerine Yetersiz Yanıt**

Topikal uyarıcılar veya tükürük ikamesi ile yeterli tükürük salgısı veya semptomatik rahatlama sağlayamayan tükürük hipofonksiyonu ve kserostomi hastalarında Pilokarpin veya Sevimelelin gibi bir muskarinik agonistin kullanılması önerilmektedir. Bu muskarinik agonistler tükürük akışının artmasını ve plaseboya kıyasla ağız kuruluğu semptomlarının iyileşmesine katkı sağlamaktadır. Plaseboya kıyasla eşit derecede etkili görülen Pilokarpin ve Sevimelelin arasındaki seçim, büyük ölçüde bireysel faktörler

tarafından belirlenmektedir; Bunlar, hastaya maliyeti, bireysel klinik yanıtı, rahatlığı ve ilaç bulunabilirliğine ilişkin düzenleyici veya sigorta sınırlamalarını içermektedir.

Bunların dışında aşağıdaki faktörler ilaçları farklılaştırılabilir;

- Pilokarpinden daha uzun bir yarı ömre sahip olan Sevimelin, bazı hastalar tarafından daha iyi tolere edilir ve genellikle günde üç kez doz yeterlidir.
- Sevimelin, Pilokarpinden daha az terleme veya kızarıklık yapar ancak gastrointestinal yan etkilere daha sık neden olur [32].
- Genellikle günde dört kez dozlanan Pilokarpin kullanan hastalar, bu ilacın nispeten kısa serum yarılanma ömrü nedeniyle tipik olarak kısa bir tükürük atağı yaşarlar [33].
- Bazı formüllerler, Sevimelin kullanımını onaylamadan önce, daha uzun süre mevcut olan Pilokarpinin ilk denemesini gerektirir ve Pilokarpine yanıt vermeyen veya tolere etmeyen hastalar, daha önce Pilokarpin ile tedavi edilen hastalar da dahil olmak üzere Sevimelin'den yararlanabilmektedir.

### **Pilokarpin Etkinliği**

Tüm muskarinik reseptörleri (M1, M2 ve M3) uyarıcı bir muskarinik agonist olan Pilokarpin, artık tükürük bezi fonksiyonu olan hastalarda sulu sekresyonları artırabilmektedir. Kserostomi üzerindeki etkilere ek olarak, pilokarpin, gözyaşı üretiminde herhangi bir objektif değişiklik olmamasına rağmen, oküler kuruluk semptomlarını iyileştirebilmektedir. Burun, vajinal ve cilt kuruluğu semptomlarında da iyileşme göstermiştir [34].

### **Sevimelin Etkinliği**

Sevimelin, lakrimal ve tükürük epitelindeki muskarinik M1 ve M3 reseptörleri için kalp dokusundaki reseptörlere göre daha yüksek afiniteye sahip bir asetilkolin türevidir. Sevimelin'in etkinliği, birincil veya ikincil Sjs'li 197 hastayı rastgele Sevimelin veya plaseboya atayan bir çalışmada gösterilmiştir [35].

Bu ilaçların (Pilokarpin ve Sevimelin) kullanımı, aşırı terleme, artmış idrar sıklığı, kızarıklık, titreme, rinit, bulantı ve ishal gibi kolinerjik yan etkiler nedeniyle zayıf tolerans ile sınırlandırılabilir. Kontrolsüz astım ve obstrüktif akciğer hastalığı olan hastalarda kontrendikedir. Her iki ilacın da diğer seyrek yan etkileri arasında bradikardi ve hipotansiyon bulunur. Bu nedenle kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda ve beta bloker kullananlarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu ilaçları kullanan hastalar, görme keskinliğinin azalmasının ve bozulmuş derinlik algısının çok nadir görülen olumsuz etkileri nedeniyle gece araba kullanma veya düşük ışıkta tehlikeli faaliyetlerde bulunma konusunda uyarılmalıdır [36,37].

### **Diğer Sikka Semptomlarının Tedavisi**

Hastalar ayrıca kuru göz ve ağız kuruluğuna ek olarak burun kuruluğu, laringotrakeal ve genitoüriner semptomlar ve kuru cilt problemlerinin de iyileştirilmesi hastaların hayatlarını kolaylaştırması açısından önemlidir. Bu problemler, Sjögren hastalığı olan hastalarda yapılan randomize çalışmaların veya diğer çalışmaların odak noktası olmamıştır ve bunların yönetimi büyük ölçüde Sjs olmayan hastaların tedavisine ve klinik deneyime dayanmaktadır. Bu belirtilere sahip hastalar, Pilokarpin veya Sevimelin gibi muskarinik agonistlerin kullanımından da yararlanabilmektedir. Ağız kuruluğu ve kuru göz için randomize Pilokarpin çalışması [34], ilacın burun, cilt ve vajinal kuruluk semptomları için plasebodan daha etkili olabileceğini düşündürmüştür.

### **Organ Temelli Hastalık ve Yapısal Semptomlar İçin Tedavi**

#### **Kas ve İskelet Ağrısı**

Kas-iskelet ağrısının tedavisi, semptomların nedenine, ciddiyetine ve tedaviye verilen cevaba göre değişiklik gösterebilmektedir; Sjs'de inflamatuvar kas-iskelet ağrısı spektrumu hafif artralji ve miyaljilerden açık sinovit ve kronik ağrıya kadar değişebilmektedir. Ek olarak, yaşa bağlı osteoartrit ve fibromiyalji de Sjs hastalarında kas-iskelet sistemi ağrılarının şiddetini artırabilmektedir.

#### **Artralji ve Artrit**

Hafif artritli olanlar ve artralji ve miyaljisi olan ancak kesin inflamatuvar sinoviti olmayanlar da dahil olmak üzere hafif eklem semptomları olan hastalar, semptom sıklığına bağlı olarak günlük olarak veya ihtiyaç duyulduğunda verilen antiinflamatuvar dozlarda steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) ile tedavi edilebilmektedir. Bir ila iki aylık bir denemeden sonra NSAID'lere yetersiz yanıt veren veya orta ila şiddetli semptomları olan hastalar, hastalığın ciddiyetine bağlı olarak genellikle Hidroksiklorokin veya düşük doz haftalık Metotreksat gibi geleneksel biyolojik olmayan, DMARD ile tedavi sürdürülmektedir. Tedaviye dirençli hastalarda özellikle de RA'nın örtüşen özelliklerine sahip SjS hastaları, bazen Rituksimab veya bir tümör nekroz faktörü (TNF) alfa inhibitörü ile biyolojik tedavi ile semptomları kontrol altına alınabilmektedir [37].

### **Yorgunluk**

Diğer bağ dokusu hastalığı hastalarında görüldüğü gibi, yorgunluk SjS'de sıklıkla görülür ve bazen şiddetli olabilmektedir. Genellikle çok faktörlüdür ve yorgunluğun diğer ilişkili veya tesadüfi nedenleri hasta semptomlarına katkı sağlayabilmektedir. Bu nedenle, yönetime ilk yaklaşım, bireysel hastada yorgunluğun etiyolojisini veya etiyolojilerini belirlemek için kapsamlı bir değerlendirme gerekmektedir. Büyük ölçüde SjS'nin kendisiyle ilişkili yorgunluğu olan hastalarda, tüm hastalar için birinci basamak tedavi olarak düşük etkili bir aerobik egzersiz programları yorgunluğun giderilmesine katkı sağlayabilmektedir. Egzersize ve diğer yaşam tarzı değişikliklerine dirençli yorgunluğu olan hastalarda, Hidroksiklorokin SLE için kullanılan yaklaşıma benzer bir şekilde kullanılmaktadır [37].

### **Spesifik Terapötik Ajanların Etkinliği**

#### **Glukokortikoidler**

Glukokortikoidlerin SjS'nin glandüler belirtileri için potansiyel faydasını ele alan büyük bir çalışma yapılmamıştır. SjS'de glukokortikoidlerin uzun süreli kullanımı, romatoid artrit (RA) ve diğer hastalıklarda olduğu gibi osteoporoz, hiperglisemi, kilo alımı, ajitasyon ve artmış enfeksiyon riski dahil olmak üzere potansiyel yan etkilere ilişkin endişelere de iyi gelmektedir. SjS hastalarında, oral kandidiyazis riskinin artması ve diş çürümesinin hızlanması, glukokortikoidlerin daha yüksek dozda uzun süreli kullanımını daha da sınırlamaktadır. Glukokortikoidler bazen SjS'nin sistemik belirtilerini diğer sistemik romatizmal ve otoimmün hastalıklara benzer bir şekilde tedavi etmek için de tercih edilmektedir. Primer SjS'li 1120 İspanyol hastanın analizinde, bu tür hastaların % 19'unda bu amaçla düşük doz glukokortikoidler (Prednizon  $\leq 20$  mg/gün) eşdeğer kullanılmıştır [38].

Kronik hastalıkta kullanılan glukokortikoidler olan Prednizon veya Prednizolon önemli mineralokortikoid, androjenik veya östrojenik aktiviteye sahip değildir; bu nedenle, başlıca yan etkileri hipotalamik-hipofiz-adrenal fonksiyonun inhibisyonundan ve iyatrojenik Cushing sendromunun gelişmesinden kaynaklanır. Glukokortikoid biyoyararlanımı ve reseptör aktivasyonundaki farklılıklar, farklı glukokortikoidlerin etkinliğini ve toksisitesini etkilemektedir. Bu nedenle, glukokortikoid reseptörü ve glukokortikoid metabolizmasındaki genetik polimorfizmler, glukokortikoid etkilerini değiştirebilmektedir. Bu değişkenlik, hastalar arasında tedaviye ve toksisitelere karşı gösterdikleri farklı direnci açıklamaktadır. Ön hipofiz ve adrenal bezdeki hücrelerin atrofisi gibi glukokortikoid maruziyetinin uzun süreli etkileri, kısmen glukokortikoidlerin hücre fonksiyon üzerindeki spesifik olmayan etkilerinden kaynaklanmaktadır. Hücre atrofisi meydana geldiğinde, glukokortikoid etkilerinden tam iyileşme, ilacı durdurduktan sonra aylar hatta yıllar alabilmektedir. Glukokortikoidler Hipotalamik-hipofiz-adrenal eksen supresyonuna neden olabilmektedir. Eksojen glukokortikoidlerin uygulanması, özellikle bölünmüş dozlarda verildiğinde, HPA eksenini baskılayabilmektedir. Bu tür hastalarda glukokortikoidlerin aniden kesilmesi veya hızlı bir şekilde kesilmesi adrenal yetmezlik semptomlarına yol açabilmektedir. Glukokortikoidlerin hiperglisemiye neden olduğu mekanizma, hepatik glukoneogenezin artırılması, yağ dokusunda glikoz alımının inhibisyonu ve reseptör ve reseptör sonrası fonksiyonların değiştirilmesi dahil olmak üzere birçok faktöre bağlıdır. RA gibi glukokortikoidlerin kullanıldığı bazı altta yatan bozuklukların bağımsız olarak daha yüksek bir glikoz intoleransı oranına yatkın olmasından kaynaklı olabilmektedir [39].



## Konvansiyonel İmmünsüpresif İlaçlar ve Biyolojik Olmayan DMARD'lar

Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlar (DMARD'lar) öncelikle spesifik organ bulgularını tedavi etmek için kullanılır.

### Metotreksat

Metotreksat, folik asit antimetaboliti olarak etki gösteren antineoplastik bir ilaçtır. Metotreksat reversibl olarak dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek folik asidin tetrafolik aside dönüşümünü engeller. Tetrafolat enziminin inhibe edilmesi ile DNA, RNA ve ATP sentezi için gerekli purin bazlarının sentezinin durmasına yol açar ve protein sentezini inhibe eder. Böylece DNA sentezi ve hücre yenilenmesinde gerekli olan deoksiürdilatin timidilata dönüşümü sınırlıdır. Metotreksat S dönemindeki hücrelere daha etkilidir. Primer SjS'li 17 hastada Metotreksat (haftalık 0.2 mg / kg) ile ilgili bir yıllık pilot çalışma, ağız kuruluğu ve göz semptomlarında, artraljilerde, artrit ve parotis bezi genişlemesi ve purpura sıklığında iyileşme gösterdi. Bununla birlikte, kuru gözlerin ve ağız kuruluğunun objektif parametrelerinde herhangi bir iyileşme gözlenmemiştir [40].

### Azatioprin

Etki mekanizması henüz tam olarak açıklığa kavuşturulmamış olmakla birlikte, önerilen bazı mekanizmalar şunlardır; pürin antimetaboliti işlevi gören merkaptopürinin açığa çıkarılması, SH gruplarının alkilasyonu ile olası blokaj, nükleik asit biyosentezinde pek çok yolun inhibe edilmesi ve böylece immün cevabın verilmesi ve şiddetlenmesi ile ilgi hücrelerin proliferasyonunun önlenmesi, pürin tioanalogların dahil edilmesi ile DNAnın zarar görmesidir.

Primer SjS'li 25 hastada düşük doz Azatioprin randomize bir çalışmada, altı aylık bir süre boyunca hastalık aktivitesinde önemli bir değişiklik olmamıştır [41]. Bununla birlikte, daha yüksek dozlarda Azatioprin, interstisyel pnömoni, miyelopati ve kronik aktif otoimmün hepatit gibi spesifik ekstraplandüler tutulumların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

### Leflunomid

Leflunomid, dihidroorotat dehidrojenazı inhibe ederek çalışan bir pirimidin sentez inhibitörüdür ve antiproliferatif etki gösterir.

Açık etiketli bir pilot çalışmada, Leflunomid (20 mg/gün), erken ve aktif primer SjD'li 15 hasta için düşük derecede fayda görüldüğü bildirilmiştir [42]. Bununla birlikte, 3 hastada lökositoklastik vaskülitte kayda değer bir iyileşme gözlenmiştir. Tedavi, 5 hastada lupus benzeri cilt lezyonlarının gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Leflunomid (20 mg/gün) ve Hidroksiklorokin (400 mg/gün) ile küçük, kontrollü, randomize 24 haftalık bir kombinasyon tedavisi çalışması, 29 hastayı içeren bir çalışmada tek başına plasebo ile karşılaştırıldığında, önemli klinik etkinlik göstermiştir. Bu sonuçların daha büyük bir çalışmada doğrulanması gereklidir [43].

### Siklosporin

Siklosporin, T hücrelerinin interlökin-2 yapımını bloke eden bir kalsinörin inhibitörüdür. Siklosporinin lenfokin sentezini azaltarak T hücre aktivasyonu engellediğine ve dolaylı yoldan keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. Siklosporin lipofilik bir molekül olup konvansiyonel biçimde hazırlanmış oral preparatların emilimi son derece azdır. Hidrofilik özelliği artırılmış mikroemülsiyonların emilimi ve biyoyararlanımı çok daha yüksektir. Randomize bir çalışmada, Siklosporin (5 mg/kg/gün), plaseboya kıyasla altı ayda ağız kuruluğunda semptomatik iyileşme ile sonuçlanmıştır, ancak kuru göz semptomlarında veya oküler ve oral kuruluğun objektif parametrelerinde değişiklik olmadığı görülmüştür [44].

Siklosporin, organ nakillerinde ve bazı otoimmün hastalıklarda kullanılan güçlü bir immünosüpresandır. Ancak, kullanımı bir dizi yan etki riski taşır. Yaygın yan etkiler arasında yüksek kan basıncı, böbrek fonksiyonlarında bozulma, tremor bulunmaktadır.

## Rituksimab

Ritüksimab, bağışıklık sistemi hücrelerinin yüzeylerindeki CD20 adı verilen antijene karşı bir monoklonal antikordur.

Primer SjS’de Ritüksimabın Toleransı ve Etkinliği (TEARS) çalışması, kuruluk ve yorgunluk için plaseboya karşı Ritüksimabın 24 haftalık çok merkezli bir denemesi olup 120 SjS hastasında yapılmıştır [45]. Hastalık aktivitesi, yorgunluk ve kurulukta 6. ve/veya 16. haftalarda bazı semptomatik iyileşme gösterdiği belirtilmiştir. Bununla birlikte, çalışma, küresel hastalık, ağrı, yorgunluk ve kuruluk için dört görsel analog ölçeğin ikisinde en az 30 mm iyileşme olarak tanımlanan, altı ayda birincil çalışma son noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir [46].

Yan etkileri arasında alerjik reaksiyonlar, ciddi cilt reaksiyonları, enfeksiyon riski artışı, konfüzyon, hafıza sorunları, deri ve ağız sorunları, şiddetli mide ağrısı, düzensiz kalp atışları, sarılık, enfeksiyon belirtileri ve tümör hücresi yıkımı sendromu bulunmaktadır.

SjS tedavisinde kullanılan ilaçlar Tablo 1’de listelenmiştir.

**Tablo 1.** SjS tedavisinde kullanılan ilaçlar

Semptomlar/İlaç Grupları	İlaçlar
Orta şiddetteki göz kuruluğu tedavisi	• Siklosporin
	• Vareniklin
	• Lifitegrast
Ağız kuruluğu ve diğer oküler olmayan sikka semptomlarının tedavisi	• Pilokarpin
	• Sevimelin
Organ temelli hastalık ve yapısal semptomlar için tedavi	• NSAID*
	• DMARD**
	• Ritüksimab
	• TNF alfa inhibitörü***
	• Hidroksiklorokin
Spesifik terapötik ajanlar	• Prednizon
	• Prednizolon
Konvansiyonel immünsüpresif ilaçlar ve biyolojik olmayan DMARD'lar	• Metotreksat
	• Azatioprin
	• Leflunomid
	• Siklosporin
	• Ritüksimab

\*NSAID: Non-steroidal antiinflatuar ilaçlar

\*\*DMARD: Hastalığı modifiye eden antiromatizmal ilaçlar

\*\*\*TNF alfa inhibitörü: Tümör nekroz faktörü alfa inhibitörü

## SONUÇ VE TARTIŞMA

SjS sendromu, vücudun tükürük bezleri, gözyaşı bezleri ve diğer salgı bezlerini etkileyen kronik bir otoimmün hastalıktır. Bu sendromda, vücudun bağışıklık sistemi kendi dokularına saldırarak, tükürük ve gözyaşı gibi salgı bezlerini tahrip etmektedir. Sonuç olarak, hastalarda ağız kuruluğu, göz kuruluğu, ağız ve burun mukozasında kuruluk, ciltte kuruluk gibi semptomlar görülür. Ayrıca, eklem ağrıları, yorgunluk, kas ve sinir sistemi problemleri gibi sistemik belirtiler de ortaya çıkabilir. SjS’nin değerlendirilmesi ve yönetimi, genellikle bir romatolog, bir göz sağlığı uzmanı ve bir diş hekimi veya ağız tıbbi uzmanından oluşan multidisipliner bir ekip tarafından sağlanmaktadır. Hastalar, tanıyı doğrulamak ve öykü, fizik muayene, laboratuvar testleri ve histopatolojik bulgulara dayanarak hastalığın ve hastalık alt kümesinin şiddetini ve derecesini belirlemek için kapsamlı bir tedavi öncesi değerlendirmeye tabi tutulmalıdır. Yönetime yaklaşım genellikle birincil veya ikincil SjS için aynıdır. Tüm hastalar, terapötik yaşam tarzı değişiklikleri ve farmakolojik ajanlardan yararlanmalıdır.

Glandüler genişleme veya diğer organ tutulumu olmadan tek başına sikka semptomları olanları içeren hafif SjS’li hastalarda, tedavi genellikle oküler, oral ve diğer kuruluk semptomları için lokal

tedaviye ek olarak sekretagoglar dışında sistemik tedavi gerektirmez, durumun izlenmesi ve olağan tıbbi ve dış koruyucu bakım uygulanmalıdır. Orta ve şiddetli tutulumu olan hastalar genellikle klinik tabloya, dokulara ve etkilenen organ sistemine bağlı olarak immünsüpresiflerin ve biyolojik ajanların kullanımı da dahil olmak üzere sistemik tıbbi tedaviye ihtiyaç duyarlar. Tedavi, diğer sistemik romatizmal hastalıklara, özellikle SLE ve RA yaklaşımına benzemektedir.

## YAZAR KATKILARI

Kavram: A.Ö., E.U.; Tasarım: A.Ö., E.U.; Denetim: A.Ö., E.U.; Kaynaklar: A.Ö., E.U.; Malzemeler: A.Ö., E.U.; Veri Toplama ve/veya İşleme: A.Ö., E.U.; Analiz ve/veya Yorumlama: A.Ö., E.U.; Literatür Taraması: A.Ö.; Makalenin Yazılması: A.Ö., E.U.; Kritik İnceleme: E.U.; Diğer: -

## ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

1. Ramos-casals, M., Brito-zerón, P., Sisó-almirall, A., Bosch, X., Tzioufas, A.G. (2012). Topical and systemic medications for the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Nature Reviews Rheumatology*, 8(7), 399-411. [\[CrossRef\]](#)
2. Manoussakis, M.N., Georgopoulou, C., Zintzaras, E., Spyropoulou, M., Stavropoulou, A., Skopouli, F.N., Moutsopoulos, H.M. (2004). Sjögren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: Clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis & Rheumatism*, 50, 882-891. [\[CrossRef\]](#)
3. Seror, R., Theander, E., Brun, J.G., Ramos-Casals, M., Valim, V., Dörner, T., Bowman, S.J. (2015). Validation of EULAR primary Sjögren's syndrome disease activity (ESSDAI) and patient indexes (ESSPRI). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74, 859-866.
4. Qin, B., Wang, J., Yang, Z., Yang, M., Ma, N., Huang, F., Zhong, R. (2015). Epidemiology of primary sjögren's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74, 1983-1989. [\[CrossRef\]](#)
5. Kvarnstrom, M., Ottosson, V., Nordmark, B., Wahren-herlenius, M. (2015). Incident cases of primary sjögren's syndrome during a 5-year period in stockholm county: A descriptive study of the patients and their characteristics. *Scandinavian Journal of Rheumatology*, 44, 135-142. [\[CrossRef\]](#)
6. Weng, M.Y., Huang, Y.T., Liu, M.F., Lu, T.H. (2011). Incidence and mortality of treated primary Sjögren's syndrome in taiwan: A population-based study. *Journal of Rheumatology*, 38, 706-708. [\[CrossRef\]](#)
7. Baer, A.N., Maynard, J.W., Shaikh, F., Magder, L.S., Petri, M. (2010). Secondary Sjögren's syndrome in systemic lupus erythematosus defines a distinct disease subset. *Journal of Rheumatology*, 37, 1143-1149. [\[CrossRef\]](#)
8. Carmona, L., González-álvaro, I., Balsa, A., Belmonte, M.A., Tena, X., Sanmartí, R., Gomez-reino, J.J. (2003). Rheumatoid arthritis in Spain: Occurrence of extra-articular manifestations and estimates of disease severity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62, 897-900. [\[CrossRef\]](#)
9. Avouac, J., Airò, P., Dieude, P., Caramaschi, P., Tiev, K., Diot, E., Matucci-cerinic, M. (2010). Associated autoimmune diseases in systemic sclerosis define a subset of patients with milder disease: Results from 2 large cohorts of European Caucasian patients. *Journal of Rheumatology*, 37, 608-614. [\[CrossRef\]](#)
10. Tzioufas, A.G., Kapsogeorgou, E.K., Moutsopoulos, H.M. (2012). Pathogenesis of Sjögren's syndrome: What we know and what we should learn. *Journal of Autoimmunity*, 39, 4-8. [\[CrossRef\]](#)
11. Hillen, M.R., Ververs, F.A., Kruize, A.A., Van roon, J.A. (2014). Dendritic cells, t-cells and epithelial cells: A crucial interplay in immunopathology of primary Sjögren's syndrome. *Expert Review of Clinical Immunology*, 10, 521-531. [\[CrossRef\]](#)
12. Albrecht, J., Berlin, J.A., Braverman, I.M., Chrousos, G.P., Garrido, M.C., Marques, G. (2006). Skin involvement and outcome measures in systemic autoimmune diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 24(41), 52-59.
13. Ramos-casals, M., Brito-zerón, P., Seror, R., Bootsma, H., Bowman, S.J., Dörner, T., Tzioufas, A. (2015). Characterization of systemic disease in primary Sjögren's syndrome: EULAR-SS task force recommendations for articular, cutaneous, pulmonary and renal involvements. *Rheumatology*. [\[CrossRef\]](#)

14. Zero, D.T., Brennan, M.T., Daniels, T.E., Papas, A., Stewart, C., Pinto, A., Hammitt, K.M (2016). Clinical practice guidelines for oral management of Sjögren disease: Dental caries prevention. *The Journal of the American Dental Association (JADA)*, 147, 295-305. [\[CrossRef\]](#)
15. Gottenberg, J.E., Ravaud, P., Puéchal, X., Le guern, V., Sibilia, J., Goeb, V., Mariette, X. (2014). Effects of hydroxychloroquine on symptomatic improvement in primary Sjögren syndrome. *Jama*, 312(3), 249. [\[CrossRef\]](#)
16. Steinfeld, S.D., Tant, L., Burmester, G.R., Teoh, N.K., Wegener, W.A., Goldenberg, D.M., Pradier, O. (2006). Epratuzumab (humanised anti-cd22 antibody) in primary Sjögren's syndrome: An open-label phase I/II study. *Arthritis Research & Therapy*, 8, 1-11. [\[CrossRef\]](#)
17. Adler, S., Körner, M., Förger, F., Huscher, D., Caversaccio, M.D., Villiger, P.M. (2013). Evaluation of histological, serological and clinical changes in response to abatacept treatment of primary Sjögren's syndrome: A pilot study. *Arthritis Care & Research*, 65(11), 1862-1868. [\[CrossRef\]](#)
18. Rummel, M.J., Niederle, N., Maschmeyer, G., Banat, G.A., von Grünhagen, U., Losem, C., Brugger, W. (2013). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*, 381, 1203-1210. [\[CrossRef\]](#)
19. Voulgarelis, M., Giannouli, S., Tzioufas, A.G., Moutsopoulos, H.M. (2006). Long term remission of sjögren's syndrome associated aggressive B cell non-hodgkin's lymphomas following combined B cell depletion therapy and CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone). *Annals of the Rheumatic Diseases*, 65(8), 1033-1037. [\[CrossRef\]](#)
20. Aragona, P. (2002). Sodium hyaluronate eye drops of different osmolarity for the treatment of dry eye in Sjogren's syndrome patients. *British Journal of Ophthalmology*, 86(8), 879-884. [\[CrossRef\]](#)
21. Mcdonald, C.C., Kaye, S.B., Figueiredo, F.C., Macintosh, G., Lockett, C. (2002). A randomised, crossover, multicentre study to compare the performance of 0.1% (w/v) sodium hyaluronate with 1.4% (w/v) polyvinyl alcohol in the alleviation of symptoms associated with dry eye syndrome. *Eye*, 16(5), 601-607. [\[CrossRef\]](#)
22. Aragona, P., Benítez-del-castillo, J.M., Coroneo, M.T., Mukherji, S., Tan, J., Vandewalle, E., Simmons, P.A. (2020). Safety and efficacy of a preservative-free artificial tear containing carboxymethylcellulose and hyaluronic acid for dry eye disease: A randomized, controlled, multicenter 3-month study. *Clinical Ophthalmology*, volume 14, 2951-2963. [\[CrossRef\]](#)
23. Sullivan, D.A., Dana, R., Sullivan, R.M., Krenzer, K.L., Sahin, A., Arica, B., Cermak, J.M. (2018). Meibomian gland dysfunction in primary and secondary Sjögren syndrome. *Ophthalmic Research*, 59(4), 193-205. [\[CrossRef\]](#)
24. Holland, E.J., Luchs, J., Karpecki, P.M., Nichols, K.K., Jackson, M.A., Sall, K., Tauber, J., Roy, M., Raychaudhuri, A., Shojaei, A. (2017). Lifitegrast for the treatment of dry eye disease: Results of a phase III, randomized, double-masked, placebo-controlled trial (OPUS-3). *Ophthalmology*, 124(1), 53-60. [\[CrossRef\]](#)
25. Foulks, G.N. (2008). Treatment of dry eye disease by the non-ophthalmologist. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34(4), 987-1000. [\[CrossRef\]](#)
26. Sall, K., Stevenson, O.D., Mundorf, T.K., Reis, B.L. (2000). Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology*, 107(4), 631-639. [\[CrossRef\]](#)
27. Hauswirth, S.G., Kabat, A.G., Hemphill, M., Somaiya, K., Hendrix, L.H., Gibson, A.A. (2023). Safety, adherence and discontinuation in varenicline solution nasal spray clinical trials for dry eye disease. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, (12), (6). [\[CrossRef\]](#)
28. Vijmasi, T., Chen, F.Y.T., Balasubbu, S., Gallup, M., Mckown, R.L., Laurie, G.W., Mcnamara, N.A. (2014). Topical administration of lacritin is a novel therapy for aqueous-deficient dry eye disease. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 55(8), 5401. [\[CrossRef\]](#)
29. Sosne, G., Dunn, S.P., Kim, C. (2015). Thymosin  $\beta$ 4 significantly improves signs and symptoms of severe dry eye in a phase 2 randomized trial. *Cornea*, 34(5), 491-496. [\[CrossRef\]](#)
30. Wu, A.J. (2008). Optimizing dry mouth treatment for individuals with Sjögren's syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 34(4), 1001-1010. [\[CrossRef\]](#)
31. Salum, F.G., Medella-junior, F. De A.C., Figueiredo, M.A.Z., Cherubini, K. (2018). Salivary hypofunction: An update on therapeutic strategies. *Gerodontology*. [\[CrossRef\]](#)
32. Papas, A.S., Sherrer, Y.S., Charney, M., Golden, H.E., Medsger, T.A., Walsh, B.T., Gallagher, S.C. (2004). Successful treatment of dry mouth and dry eye symptoms in Sjögren's syndrome patients with oral pilocarpine: A randomized, placebo-controlled, dose-adjustment study. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology*, 10(4), 169-177. [\[CrossRef\]](#)

33. Fife, R.S., Chase, W.F., Dore, R.K., Wiesenhutter, C.W., Lockhart, P.B., Tindall, E., Suen, J.Y. (2002). Sevimelein for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren syndrome. *Archives of Internal Medicine*, 162(11), 1293. [\[CrossRef\]](#)
34. Tsifetaki, N. (2003). Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome: A randomised 12 week controlled study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 62(12), 1204-1207. [\[CrossRef\]](#)
35. Petrone, D., Condemi, J.J., Fife, R., Gluck, O., Cohen, S., Dalgin, P. (2002). A double-blind, randomized, placebo-controlled study of Sevimelein in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis and Rheumatism*, 46(3), 748-754. [\[CrossRef\]](#)
36. Hendrickson, R.G., Morocco, A.P., Greenberg, M.I. (2004). Pilocarpine toxicity and the treatment of xerostomia. *The Journal of Emergency Medicine*, 26(4), 429-432. [\[CrossRef\]](#)
37. Carsons, S.E., Vivino, F.B., Parke, A., Carteron, N., Sankar, V., Brasington, R., Mandel, S. (2017). Treatment guidelines for rheumatologic manifestations of Sjögren's syndrome: Use of biologic agents, management of fatigue, and inflammatory musculoskeletal pain. *Arthritis Care and Research*, 69(4), 517-527. [\[CrossRef\]](#)
38. Gheitasi, H., Kostov, B., Solans, R., Fraile, G., Suárez-Cuervo, C., Casanovas, A., Brito-zerón, P. (2015). How are we treating our systemic patients with primary Sjögren syndrome? Analysis of 1120 patients. *International Immunopharmacology*, 27(2), 194-199. [\[CrossRef\]](#)
39. Hoes, J.N., Van der goes, M.C., Van raalte, D.H., Van der Zijl, N.J., Den Uyl, D., Lems, W.F., Bijlsma, J.W.J. (2011). Glucose tolerance, insulin sensitivity and  $\beta$ -cell function in patients with rheumatoid arthritis treated with or without low-to-medium dose glucocorticoids. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 70(11), 1887-1894. [\[CrossRef\]](#)
40. Skopouli, F.N., Jagiello, P., Tsifetaki, N., Moutsopoulos, H.M. (1996). Methotrexate in primary Sjögren's syndrome. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 14(5), 555-558.
41. Price, E.J., Rigby, S.P., Clancy, U., Venables, P.J. (1998). A double-blind placebo-controlled trial of azathioprine in the treatment of primary Sjögren's syndrome. *Journal of Rheumatology*, 25(5), 896.
42. Van Woerkom, J.M., Kruize, A.A., Geenen, R., Van Roon, E.N., Goldschmeding, R., Verstappen, S.M. M., Bijlsma, J.W.J. (2007). Safety and efficacy of leflunomide in primary sjogren's syndrome: A phase II pilot study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 66(8), 1026-1032. [\[CrossRef\]](#)
43. Van der Heijden, E.H.M., Blokland, S.L.M., Hillen, M.R., Lopes, A.P.P., van Vliet-Moret, F.M., Rosenberg, A.J.W.P., van Roon, J.A.G. (2020). Leflunomide-hydroxychloroquine combination therapy in patients with primary Sjögren's syndrome (repurpss-i): A placebo-controlled, double-blinded, randomised clinical trial. *Rheumatology Department, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands*.
44. Drosos, A.A., Skopouli, F.N., Costopoulos, J.S., Papadimitriou, C.S., Moutsopoulos, H.M. (1986). Cyclosporin A (cya) in primary Sjogren's syndrome: A double blind study. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 45(9), 732-735. [\[CrossRef\]](#)
45. Devauchelle-pensec, V., Mariette, X., Jousse-joulin, S., Berthelot, J.M., Perdriger, A., Puéchal, X., Saraux, A. (2014). Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab. *Annals of Internal Medicine*, 160(4), 233-242. [\[CrossRef\]](#)
46. Faustman, D.L., Vivino, F.B., Carsons, S.E. (2014). Treatment of primary Sjögren syndrome with rituximab. *Annals of Internal Medicine*, 161(5), 376. [\[CrossRef\]](#)