

Göz Kuruluğu Şikayetiyle Siklosporin Başlanan Sjögren Sendromlu Hastalarda Anti-HCV Seroprevalansının Araştırılması

Esmeray Mutlu Yılmaz¹, Gökhan Özgür²

¹Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Samsun, Türkiye

²Samsun Üniversitesi Göz Hastalıkları AD., Samsun, Türkiye

Yazışma Adresi: Esmeray Mutlu Yılmaz, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Barış Bulvarı, Kadıköy mahallesi, No:199 İlkadım / Samsun

e-posta: emutlu55@gmail.com

Orcid No: EMY¹: 0000-0003-2569-7601

GÖ²: 0000-0003-1759-9753

Atıf: Yılmaz ME, Özgür G. Göz Kuruluğu Şikayetiyle Siklosporin Başlanan Sjögren Sendromlu Hastalarda Anti-HCV Seroprevalansının Araştırılması. Hitit Med J 2023;5(2): 95-98. <https://doi.org/10.52827/hititmedj.1253995>

Özet

Amaç: Sjögren Sendromu esas olarak ekzokrin bezleri tutan ve tükürük ve gözyaşı bezlerinin tutulumu sonucu ağız ve gözlerin kuruluğu ile karakterize sistemik otoimmün bir hastalıktır. Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu ile Sjögren Sendromu /sicca sendromu arasında anlamlı bir ilişki vardır. HCV hem Sjögren Sendromu'nun etiolojisinde suçlanmış hem de sicca sendromu HCV enfeksiyonunun karaciğer dışı belirtilerinden biri olarak gösterilmiştir. Bu çalışmada, 5 yıllık periyotta Göz Hastalıkları Kliniğine başvuran ve Sjögren Sendromu tanısı alan hastalarda anti-HCV seroprevalansının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Veriler hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak elde edilmiştir. Verilerin analizinde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır.

Bulgular: Şubat 2017 ile Şubat 2023 tarihleri arasındaki Göz Hastalıkları polikliniğine başvuran ve Sjögren Sendromu tanısı ile siklosporin reçetelenen toplam 2281 hasta verisi elde edildi. Otomasyon sisteminden bu hastaların 521(% 22,8) tanesinin anti-HCV testi yapıldığı saptandı. Yedi hastada (%1,3) anti-HCV testi pozitif bulundu. Anti-HCV testi pozitif olanların olmayanlara göre yaş ortalamaları anlamlı oranda yüksek bulunurken cinsiyetler arasında fark bulunmadı.

Sonuç: Bu çalışmada kuru göz semptomu olan hastalarda anti-HCV pozitifliği genel populasyonla benzer bulunmuştur. Kuru göz semptomu olan tüm hastaların Sjögren Sendromu ve HCV enfeksiyonu ile birlikteliği akılda tutularak anti-HCV testlerinin yapılması daha sağlıklı veriler elde edilmesi açısından önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Anti-HCV seroprevalansı; Kuru göz; Sicca Sendromu; Sjögren Sendromu

Geliş Tarihi: 21.02.2023

Kabul Tarihi: 25.05.2023

Yayın Tarihi: 30.06.2023

Hakem Değerlendirmesi: Alan editörü tarafından atanan en az iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilir.

Etik Beyanı: Samsun Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2023 2/19 karar numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

İntihal Kontrolleri: Evet - intihal.net

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından herhangi bir çıkar çatışması beyan edilmemiştir.

Şikayetler: hmj@hitit.edu.tr

Yazarlık Katkısı: Fikir/Hipotez: EMY, GÖ Tasarım: EMY, GÖ Veri Toplama/Veri İşleme: EMY, GÖ Veri Analizi: EMY, GÖ Makalenin Hazırlanması: EMY, GÖ

Hasta Onamı: Hasta onayı gerekmemiştir.

Finansal Destek: Finansal destek alınmamıştır.

Telif Hakkı & Lisans: Dergi ile yayın yapan yazarlar, CC BY-NC 4.0 kapsamında lisanslanan çalışmalarının telif hakkını elinde tutar.

Investigation of Anti-HCV Seroprevalence in Patients with Sjogren's Syndrome Initiating Cyclosporine with the Complaint of Dry Eyes

Esmeray Mutlu Yilmaz¹, Gokhan Ozgur²

¹Samsun Training and Research Hospital, Department of Clinical Microbiology and Infectious Disease, Samsun, Türkiye

²Samsun University, Department of Ophthalmology, Samsun, Türkiye

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Esmeray Mutlu Yılmaz, Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Barış Bulvarı, Kadıköy mahallesi, No:199 İlkadım / Samsun
e-posta: emutlu55@gmail.com

Orcid No: EMY¹: 0000-0003-2569-7601

GÖ²: 0000-0003-1759-9753

Cite As: Yılmaz ME, Özgür G. Investigation of Anti-HCV Seroprevalence in Patients with Sjogren's Syndrome Initiating Cyclosporine with the Complaint of Dry Eyes. Hitit Med J 2023;5(2): 95-98. <https://doi.org/10.52827/hititmedj.1253995>

Abstract

Objective: Sjögren's Syndrome is a systemic autoimmune disease that mainly involves the exocrine glands and is characterized by dry mouth and eyes as a result of involvement of the salivary and lacrimal glands. There is a significant relationship between hepatitis C virus (HCV) infection and SS/sicca syndrome. HCV has been implicated in the etiology of Sjögren's Syndrome and sicca syndrome has been shown as one of the extrahepatic manifestations of HCV infection. In this study, it was aimed to investigate the anti-HCV seroprevalence in patients diagnosed with Sjögren's Syndrome and admitted to the Ophthalmology clinic over a 5-year period.

Material and method: The data were obtained retrospectively from the hospital automation system. SPSS 22.0 program was used in the analysis of the data.

Results: Data of 2281 patients who applied to the Ophthalmology outpatient clinic between February 2017 and February 2023 and were prescribed cyclosporine with the diagnosis of SS were obtained. It was determined from the automation system that 521 of these patients were tested for anti-HCV. Anti-HCV test was positive in seven patients (1.3%). While the mean age of those with positive anti-HCV test was found to be significantly higher than those who did not, there was no difference between genders.

Conclusion: In this study, anti-HCV positivity was found to be similar to the general population in patients with dry eye symptoms. Keeping in mind the association of SS and HCV infection in all patients with dry eye symptoms, it is important to perform anti-HCV tests to obtain more reliable data.

Keywords: Anti-HCV seroprevalence, Dry eye, Sicca Syndrome, Sjögren's Syndrome

Date of Submission: 21.02.2023

Date of Acceptance: 25.05.2023

Date of Publication: 30.06.2023

Peer Review: Evaluated by independent reviewers working in the at least two different institutions appointed by the field editor.

Ethical Statement: Ethics committee approval was obtained from Samsun University Clinical Research Ethics Committee with the decision number 2023 2/19

Plagiarism Checks: Yes - intihal.net

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Complaints: hmj@hitit.edu.tr

Authorship Contribution: Idea/Hypothesis: EMY, GÖ Design: EMY, GÖ Data collection/Data processing: EMY, GÖ Data Analysis: EMY, GÖ Preparation of the article: EMY, GÖ

Informed Consent: No patient consent was required

Financial Disclosure: No financial support.

Copyright & License: Authors publishing with the journal retain the copyright to their work licensed under the CC BY-NC 4.0

Giriş

Göz kuruluğu (Keratokonjonktivitis sikka (KKS)) göz hastalıkları pratiğinde oldukça sık karşılaşılan bir durumdur. Bu semptom primer bir göz patolojisine bağlı ya da sistemik bir hastalığın bulgusu olabilir. KKS ağız kuruluğu ile birlikte primer Sjögren sendromunun ana bileşenidir. Primer Sjögren Sendromu (SS) esas olarak ekzokrin bezleri tutan ve tükürük ve gözyaşı bezlerinin tutulumu sonucu ağız ve gözlerin kuruluğu ile karakterize olan sistemik otoimmün bir hastalıktır (1, 2). Daha sık görülen sekonder formunda ise başka bir romatizmal otoimmün hastalık SS'na eşlik eder (3).

Birçok otoimmün hastalık gibi SS'nun etiolojisinde de viral enfeksiyonlar suçlanmıştır. Özellikle hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu ile SS/sicca sendromu arasında anlamlı bir ilişki vardır (4). Bu ilişki ilk kez 1992'de Haddad ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür (5). 1980 ile 2013 yılları arasında PubMed ve MEDLINE veri tabanlarında yayınlanan İngilizce makalelerin meta analizinde; HCV enfeksiyonunun SS/sicca sendromu ile önemli ölçüde ilişkili olduğu ve HCV enfeksiyonu olmayanlarla karşılaştırıldığında riskte genel olarak 3,3 katlık artış olduğu gösterilmiştir (6). Başka bir çalışmada HCV enfeksiyonu olan 1020 hasta sistemik otoimmün hastalıklar açısından incelenmiş ve en sık (%48) SS varlığı gösterilmiştir. Azalan sırayla romatoid artrit (%15), sistemik lupus eritematozus (%13), poliarteritis nodoza (%8) ve antifosfolipid sendromu (%6) bildirilmiştir. Hastaların %61'inde antinükleer antikolar (ANA), %57'sinde romatoid faktör (RF), %52'sinde hipokomplementemi ve yine %52'inde kriyoglobulinemi saptanmıştır. Başka bir çalışmada HCV ilişkili sistemik otoimmün hastalıklar (SOH) vakalarının üçte ikisinin Akdeniz ülkelerinden olduğu bildirilmiştir (7). Ancak bu çalışmada Türkiye'den vaka yoktur.

Hepatotropik bir virüs olan Hepatit C virüsünün (HCV) etken olduğu enfeksiyon, hastaların önemli bir kısmında siroza ve son dönem karaciğer hastalığına ilerleyebilen küresel bir sağlık sorunudur. Buna rağmen HCV enfeksiyonu sıklıkla asemptomatik seyrettiği için hastaların çoğu hastalığın ileri aşamalarına kadar hasta olduğunu fark etmez. Hastalık kendini karaciğer dışı belirtilerle de gösterebilir (4). HCV enfeksiyonu olan birçok kişi, enfeksiyon için spesifik risk faktörlerine sahip olduğunu hatırlamaz veya bildirmez. Yapılan bir ulusal çalışmada HCV enfeksiyonu kanıtı olan bireylerin yüzde 45'i bilinen bir maruz kalma riski bildirmemiştir (8). Bu nedenle enfeksiyonu saptamak için tarama yapılması gereklidir. Tarama, enfeksiyonu olan bireylerin saptanmasını ve nihayetinde tedavisini sağlayarak hem birey hem de toplum sağlığı için HCV'nin başarılı bir şekilde ortadan kaldırılmasında en önemli bir basamaktır. Nitekim Mayıs 2016'da DSÖ yayınladığı Sürdürülebilir Kalkınma hedeflerinde; 2030 yılına kadar viral hepatitlerin eliminasyonunu yani bir halk sağlığı tehdidi olmaktan çıkarmayı hedeflemektedir. DSÖ bu hedefe ulaşmak için yeni hepatit B ve C enfeksiyonlarını %90 oranında azaltılması, karaciğer sirozu ve kanserden kaynaklanan hepatit kaynaklı ölümleri %65 oranında azaltılması, hepatit B ve C virüsü olan kişilerin en az %90'ının teşhis edilmesi ve teşhis edilen kişilerin en az %80'inin uygun tedaviye erişmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Bunun için farkındalığı artırmak ve tarama faaliyetlerini seferber etmek önerilmiştir (9). Sağlık bakanlığımız bu kapsamda Türkiye Viral Hepatit Önleme ve Kontrol Programı (2018-2023)'ni hazırlamış ve tüm sağlık

kurum ve kuruluşları ile program paydaşlarına duyurulmuştur. Bu amaçla viral hepatit sörveyansının genişletilmesi 18 yaşını geçmiş her bireyin en az bir kez anti-HCV açısından taranması hedeflenmektedir.

Bu çalışmada, HCV enfeksiyonu ile önemli ölçüde ilişkili olduğu bilinen göz kuruluğu şikayeti olan SS'u olan hastalarda anti-HCV seroprevalansının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma için Şubat 2017 ile Şubat 2023 tarihleri arasında kuru göz şikayeti ile göz polikliniğine başvuran ICD-10 tanı kodu Sjögren Sendromu olarak girilen ve siklosporin raporu çıkarılan hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi.

Bu hastaların göz muayenesini de içine alan bir yıllık dönem içinde herhangi bir bölüm tarafından istenmiş anti-HCV testleri olup olmadığı hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak araştırıldı. Çalışma 'Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmış ve yerel etik kuruldan SÜKAEK-2023 2/19 karar numarası ile onay alınmıştır. Verilerin analizi için SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. *p* değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmada 5 yıllık süre zarfında göz polikliniğine başvuran, ICD-10 tanı kodu Sjögren Sendromu olarak belirtilen ve siklosporin raporu çıkarılan toplam 4555 poliklinik kaydı incelendi. Mükerrer başvurular ve 18 yaş altı hastalar dışlandıktan sonra 2281 hasta verisi elde edildi. Otomasyon sisteminden bu hastaların 521'ine (%22,8) muayeneyi içeren 1 yıllık süre içinde herhangi bir başvurusu sırasında anti-HCV testi yapıldığı saptandı. Bu hastaların %1,3'ünde (n=7) anti-HCV testi pozitif bulundu. Anti-HCV testi pozitif olanların olmayanlara göre yaş ortalamaları anlamlı oranda yüksek bulunurken gruplar arasında cinsiyet bakımından fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. Anti HCV (+) ve (-) hastaların yaş ve cinsiyetlerinin karşılaştırılması

	Anti-HCV (+) (n=7)	Anti-HCV (-) (n=514)	<i>p</i>
Kadın	3	370	0,105
Erkek	4	144	
Yaş (medyan + SS)	69,3±8,24	55,1±14,9	0,008

Tartışma

Bu çalışmada SS'lu hastalarda anti-HCV pozitifliği %1,3 bulunmuştur. Bu oran ülkemizden bildirilen genel popülasyon prevalansı ile uyumludur. 2000 ile 2013 yılları arasında Türkiye'de HCV hakkında yayınlanan 191'i Türkçe olmak üzere toplam 246 tam makalenin incelendiği bir meta analizde; genel popülasyonda HCV enfeksiyon prevalansı %1,6 saptanmıştır (10). SS ve anti-HCV pozitifliğinin yüksek birlikteliğinin göz kuruluğu olan hastalarda gösterilememiş olması SS'nun anti-HCV birlikteliğini dışlamaya yetmemektedir. Bu hastaların sadece %22,8'inin anti-HCV testi yapılması bu oranın düşüklüğünü açıklayabilir.

Yedi yüz seksen üç hastalık bir İspanyol çalışmasında SS ve anti-HCV birlikteliği araştırılmış ve 1993 tarihli kriterlere uyanlarda %13 oranında, daha kısıtlayıcı bileşenlerin

olduğu 2002 tarihli kriterlere uyanlarda %8 oranında bulunmuştur. Aynı çalışmada anti-HCV pozitif grupla negatif olanlar arasında (sıkka semptomlarının prevalansı açısından) kuru göz bulgusu açısından anlamlı fark saptanmamıştır (11). Bu da bizim verimizi destekleyen bir sonuçtur. Birçok romatizmal hastalıkta olduğu gibi SS'nin tanısı için de tek bir tanısıl test bulunmamaktadır. Tanı, yaygın olarak klinik ve laboratuvar bulgularını içeren European-American Consensus Group tanı kriterleriyle konmaktadır (12): 1. Kuru göz semptomları 2. Ağız kuruluğu semptomları 3. Kuru göz bulguları (Schirmer veya rose Bengal testlerinin anormal olması) 4. Tükürük bezi fonksiyon testleri (anormal akım hızı, sintigrafi veya sialogram) 5. Minör tükürük bezi biyopsisi (fokus skoru>1) 6. Otoantikör pozitifliği (anti-SS-A veya anti-SS-B). Bu kriterlerden subjektif olan ilk ikisi hastada en az 3 ay süreli ağız ve göz kuruluğunun bulunmasıdır. SS tanısı konulabilmesi için bu 6 tanı kriterinden en az 4'ü pozitif olmalıdır ve bunlar arasında histopatolojik ve serolojik kriterlerden biri mutlaka bulunmalıdır. En güncel sınıflandırma ise, Amerikan Romatoloji Koleji (ACR)-Sjögren Uluslararası Klinikler İşbirliği Kurumu (SICCA) tarafından yayınlanmıştır (13) ve esas olarak objektif bulgulara dayanmaktadır. Tanı için aşağıdakilerden en az ikisi bulunmalıdır: 1. Pozitif serum anti-SSA ve/veya anti-SSB veya (pozitif romatoid faktör ve ANA \geq 1:320) 2. Oküler boyanma skoru \geq 3 3. Labiyal tükürük bezi biyopsisinde fokal lenfositik sialadenit (fokus skoru \geq 1 fokus/4 mm²). Bu çalışma retrospektif olduğu için kuru göz şikayeti olan SS tanısı konularak siklosporin raporu çıkarılan hastalar dahil edilmiş ve diğer klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirilememiştir.

Bu çalışmada KKS ve anti-HCV pozitifliğinin olduğu grubun yaş ortalaması negatif olanlara göre anlamlı oranda yüksekti (69'a karşı 55). Bu veri SS ve Anti-HCV pozitifliğinin araştırıldığı 783 ve 35 hastalık iki çalışmanın verileriyle uyumlu idi (11, 14).

Sjögren Sendromunun kadınlarda yüksek olan prevalansı anti-HCV birlikteliği olan grupta erkekler lehine kayma göstermektedir. Yapılan bir çalışmada kadın erkek oranı 14:1 iken anti-HCV pozitifliği olanlarda 5:1'e gerilemiştir. Ancak erkekler lehine olan bu kayma anlamlı düzeyde değildir.

Retrospektif yapılan bu çalışmada tüm hastaların sadece %22,8'sinde anti-HCV testi istendiği için tüm hastaların verileri elde edilememiştir. Tüm hastalardan anti-HCV testi yapılmamış olması çalışmanın kısıtlı yönüdür. Hastaların anti-HCV testlerinin yapılması ya da Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğine yönlendirilmesi taramanın amacına ulaşması açısından önemlidir.

Sonuç olarak bu çalışmada kuru göz semptomu olan SS hastalarında anti-HCV pozitifliği genel popülasyonla benzer bulunmuştur. Hepatit C hastalarının tespit edilerek tedaviye ulaşmaları amacıyla Anti-HCV taramasının genişletilmesi elzemdir. Göz polikliniğine başvuran SS'lu hastaların SS ve HCV enfeksiyonu birlikteliği akılda tutularak anti-HCV testlerinin yapılması gerçek ilişkinin ortaya çıkarılması açısından önemlidir.

Kaynaklar

1. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Sisó-Almirall A, Bosch X. Primary Sjögren syndrome. *BMJ* 2012;344.
2. Daniels TE, Fox PC. Salivary and oral components of Sjögren's syndrome. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1992;18(3):571-589.
3. Akpek EK, Klimava A, Thorne JE, Martin D, Lekhanont K, Ostrovsky A. Evaluation of patients with dry eye for presence of underlying Sjögren's syndrome. *Cornea* 2009;28(5):493.
4. Ramos-Casals M, Font J. Extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Current opinion in rheumatology* 2005;17(4):447-455.
5. Haddad J, Trinchet J, Pateron D, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *The Lancet* 1992;339(8789):321-323.
6. Wang Y, Dou H, Liu G, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of Sjögren or sicca syndrome: a meta analysis. *Microbiology and immunology* 2014;58(12):675-687.
7. Ramos-Casals M, Muñoz S, Medina F, et al. Systemic autoimmune diseases in patients with hepatitis C virus infection: characterization of 1020 cases (The HISPAMEC Registry). *The Journal of Rheumatology* 2009;36(7):1442-1448.
8. Smith BD, Morgan RL, Beckett GA, et al. Recommendations for the identification of chronic hepatitis C virus infection among persons born during 1945–1965. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports* 2012;61(4):1-32.
9. Toczyłowski K, Bojkiewicz E, Barszcz M, Wozinska-Klepadlo M, Potocka P, Sulik A. Etiology, Clinical Presentation and Incidence of Infectious Meningitis and Encephalitis in Polish Children. *J Clin Med* 2020;9(8). Epub 2020/07/28.
10. Çeldir M, Kara I, Coşkuner S, et al. Hepatitis C prevalence in Turkey: estimation through meta-analysis: İlayda Arjen Kara. *European Journal of Public Health* 2014;24(suppl_2):cku163-032.
11. Brito-Zerón P, Gheitasi H, Retamozo S, et al. How hepatitis C virus modifies the immunological profile of Sjögren syndrome: analysis of 783 patients. *Arthritis Research & Therapy* 2015;17(1):1-9.
12. Vitali C, Del Papa N. Classification criteria for Sjögren's syndrome. *Sjögren's Syndrome* 2016:47-60.
13. Shiboski S, Shiboski C, 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 & research* 2012;64(4):475-487.
14. Ramos-Casals M, Garcia-Carrasco M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection mimicking primary Sjögren syndrome: a clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine* 2001;80(1):1-8.