

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**PRİMER SJÖGREN SENDROMLU
HASTALARDA EROZİV EL OSTEOARTRİTİ
SIKLIĞI**

Dr. Adem AKSOY

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**PRİMER SJÖGREN SENDROMLU
HASTALARDA EROZİV EL OSTEOARTRİTİ
SIKLIĞI**

Dr ADEM AKSOY

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Prof. Dr. FATOŞ ÖNEN

İÇİNDEKİLER

ÖZET	1
İNGİLİZCE ÖZET	3
1. GİRİŞ	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Sjögren Sendromunun Tanım ve Epidemiyolojisi	6
2.2. Sjögren Sendromunun Tarihçesi	6
2.3. Sjögren Sendromunun Etiyopatogenezi	7-11
2.3.1. Genetik Faktörler	
2.3.2. Viral etkenler	
2.3.3. Hormonal etkiler	
2.3.4. B hücre aktive edici faktör	
2.3.5. Otoantikorlar	
2.3.6. Otonomik Disfonksiyon	
2.3.7. Dentritik hücreler	
2.3.8. Germinal Merkez Benzeri Yapılar	
2.3.9. Epitel Hücreleri	
2.4. Sjögren Sendromu Klinik Belirti ve Bulgular	11-17
2.4.1 Glandüler Bulgular	11-12
2.4.1.1 Oral Tutulum	
2.4.1.2. Oküler Tutulum	
2.4.2. Ekstraglandüler Bulgular	13-17
2.4.2.1. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu	
2.4.2.2. Pulmoner Tutulum	
2.4.2.3. Renal Tutulum	

2.4.2.4.Vasküler Tutulum

2.4.2.5. Nörolojik Tutulum

2.4.2.6. Deri Tutulumu

2.4.2.7.Gastrointestinal Tutulum

2.4.2.8.Hematolojik Tutulum

2.4.2.9.Lenfoproliferatif Tutulum

2.4.2.10.Tiroid Tutulumu

2.4.3.Sekonder Sjögren Sendromu **17- 18**

2.5. Sjögren Sendromunun Tanısı **18-19**

2.5.1. Amerika – Avrupa Konsensus Kriterleri

2.6. Sjögren Sendromunun Ayırıcı Tanısı **20**

2.7. Sjögren Sendromunun Tedavisi **22-23**

2.7.1. Oküler Hastalık Tedavisi

2.7.2. Sistemik Hastalık Tedavisi

3. Osteoartrit **24**

3.1. Tanımı **24**

3.2. Sınıflama **24-25**

3.2.1 Tutulan Ekleme Göre Sınıflama

3.2.2. Etyolojiye Göre Sınıflama

3.3. Epidemiyoloji **25**

3.4. Risk faktörleri **25**

3.5. Osteoartrit Etyopatogenezi **26**

3.6. El Osteoartriti **26-27**

3.6.1 El osteoartriti tanısı **27**

3.6.2 El Osteoartriti Alt Grupları **27-28**

3.6.2.1 Nodüllü veya nodülsüz İF eklem tutulumu

3.6.2.2 Eroziv Osteoartrit

3.6.3 El osteoartrinde radyolojik değerlendirme

3.7. Tedavi **29**

4. HASTALAR VE YÖNTEM **30-31**

4.1. Hasta Özellikleri

4.2. İstatistiksel Analiz

5. BULGULAR **32-38**

6. TARTIŞMA **39-43**

7. KAYNAKLAR **44-53**

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. SjS sendromunda lenfoma gelişiminin klinik ve serolojik belirteçleri	(17)
Tablo 2 . Sjögren Sendromu Amerika-Avrupa Kriterleri	(19)
Tablo 3. Sjögren Sendromu ayırıcı tanısı	(21)
Tablo 4. ACR El osteoartriti sınıflama kriterleri	(27)
Tablo 5. Modifiye Kellegren –Lawrence (KL) radyolojik evreleme skalası	(29)
Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri.....	(32)
Tablo 7. Hastaların laboratuvar bulguları	(33)
Tablo 8. Hastaların takipleri boyunca görülen klinik bulguları	(34)
Tablo 9. Hastaların organ tutulumları	(35)
Tablo 10. Hastaların kullandığı ilaçlar	(36)
Tablo 11. Yaş gruplarına göre el osteoartrit sıklığı	(36)

GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1 . ANA Tipleri	(33)
Grafik 2 . Hastalığın başlangıç bulguları	(34)
Grafik 3 . Primer sjögren sendromlu hastaların ek hastalıkları	(35)
Grafik 4 . Yaş gruplarına göre el OA sıklıkları	(37)

KISALTMALAR

ACR	American College of Rheumatology
AECG	Amerika Avrupa konsensus grubu
AIDS	Edinilmiş immun yetmezlik sendromu
ANA	Antinükleer antikor
AQP	Aquaporinler
BAFF	B hücre aktive edici faktör
BCR	B hücre reseptörlerini
CMV	Sitomegalovirus
CRP	C reaktif protein
CTLA4	Sitotoksik T lenfosit assosiye antijen 4
DİLS	Diffüz infiltratif lenfositoz sendromu
DİF	Distal İnterfalangial
EBV	Epstein Barr virusu
EPT	Epratuzumab
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
HCV	Hepatit C virusu
HHV	İnsan Herpes virusu
HIV	İnsan immun yetmezlik virusu
HLA	Human leucocyte antigen-insan lokosit antijeni
HTLV-1	İnsan T lenfotropik virusu tip 1
ICAM	İntersellüler adhezyon molekülleri
IFN	İnterferon
Ig	İmmunoglobulin
IGF-I	İnsülin benzeri büyüme faktörü-I
IL	İnterlökin

İF	İnterfalangial
KL	Kellgren-Lawrence
KMK	Karpometakarpal
MALT	Mukoza ilişkili lenfoid doku
MHC	Major histokompatibilite kompleksi
MMP	Matriks metalloproteinaz
NSAİİ	Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
OA	Osteoartrit
PIF	Proksimal interfalangial
pSjS	Primer sjögren sendromu
RA	Romatoid artrit
RF	Romatoid faktör
RTA	Renal tübüler asidoz
RTX	Rituksimab
SjS	Sjögren sendromu
SLE	Sistemik lupus eritematozus
TGF	Transforming growth faktör
TGFR1	Transforming growth faktör R1
Th	T helper
TNF	Tümör nekrozis faktör

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşmaktan çekinmeyen saygıdeğer tez hocam Prof.Dr. Fatoş Önen'e sonsuz teşekkürü bir borç bilirim.

Başta ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. İlkey Şimşek olmak üzere eğitime katkıda bulunan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Tezimin gerçekleşmesinde katkılarını benden esirgemeyen Prof.Dr.Nurullah Akkoç, Prof. Dr.Servet Akar, Doç.Dr. Merih Birlik, Doç. Dr. İsmail Sarı'ya, Uz. Dr. Dilek Solmaz'a ve birlikte mesai yaptığım tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Saygılar

Dr. Adem Aksoy

ÖZET

PRİMER SJÖGREN SENDROMLU HASTALARDA EROZİV EL OSTEOARTRİTİ SIKLIĞI

Dr. Adem Aksoy

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnciraltı/İZMİR 35340

adem.aksoy@deu.edu.tr

Gerekçe ve Amaç: Primer Sjögren sendromu (SjS) olan hastalarda ortaya çıkan eklem bulguları genellikle romatoid artrittekine benzer yerleşim göstermekte ancak hem klinik hem de radyolojik olarak daha hafif seyretmektedir. Günlük Romatoloji pratiğinde, primer SjS'lu hastalarda sık olarak eroziv el osteoartritin (OA) de ortaya çıktığı gözlenmiştir. İlgili literatür incelendiğinde; primer SjS ile el OA arasında bir ilişki olup olmadığını araştıran bir çalışma olmadığı görülmüştür. Bu çalışmada primer SjS'lu hastalarda eroziv el OA sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Romatoloji kliniğinde primer SjS tanısıyla izlenen hastalar telefon ile aranarak hastaneye davet edildi. Kayıtları incelenip ayrıntılı öyküleri alınan ve fizik muayeneleri yapılan hastalardan Amerikan-Avrupa sınıflandırma kriterlerine göre primer SjS tanıları doğrulanmış olanlar çalışmaya alındı. Her hastanın temel demografik, klinik ve laboratuvar bulguları standart bir kayıt formu kullanılarak kaydedildi. Hastalardan elde edilen iki yönlü el-el bileği grafileri deneyimli bir romatoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Kellgren-Lawrence (KL) sınıflamasına göre eklem düzeyinde KL grade (KLG) ≥ 2 olması, “**radyografik el OA**”; $KLG \geq 2$ + eklemde ağrı / sızı / tutukluk olması ise “**semptomatik el OA**” olarak tanımlandı. “**Eroziv el OA**” için EULAR alt komitesi tarafından 2009'da önerilen tanım kullanıldı. Bu tanımlara göre bir veya daha fazla eklemde OA olan hastalar “**olgu düzeyinde el OA**” olarak kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya 119 primer SjS'lu hasta alındı. 114 hastanın radyolojik incelemeleri elde edildi. Hastaların (110 kadın ve 4 erkek) ortalama yaşları 51.6

olarak saptandı. İlk yakınma sıklıkları sırası ile, artralji (%62.3), göz kuruluğu (%19.3) ve ağız kuruluğu (%14.9) idi. Antinükleer antikor (ANA) 72 hastada (%66.2), romatoid faktör (RF) 33 hastada (%38) ve anti-CCP antikor 3 hastada (%5.4) pozitif olarak bulundu.

Radyografik el OA, 62 hastada (%54.5), semptomatik el OA 44 hastada (%38.6) ve eroziv el OA 23 hastada (%20.2) saptandı. Yalnız bir hastada el bilek eklemlerinde daralma ve bir başka hastada 3. metakarpofalangeal eklemden marginal erozyon şeklinde RA benzeri tutulum vardı. El osteoartriti sıklığı ile yaş arasında pozitif korelasyon bulundu ($r:0.513$, $p<0,001$).

Eroziv el osteoartriti olanlar, olmayanlara göre daha yüksek yaş ortalamasına sahipti ($p<0.001$). Sigara kullanımı ($p<0.05$) ve ANA pozitifliği ($p<0,001$), eroziv el osteoartriti olanlarda olmayanlara göre daha sıktı. İnflamasyon göstergeleri ve RF, anti- CCP ile eroziv osteoartrit arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, primer SjS'lu hastalarda el OA (özellikle eroziv el OA alt grubu) bulgularının genel popülasyonda saptanandan daha sık olduğunu düşündürmüştü ve bu konudaki klinik gözlemlerimizi desteklemiştir. Ancak çalışma yöntemleri ve coğrafi bölge farklılıkları gibi çalışmalar arasındaki farklılıkların sonuçları etkileyebileceği göz önüne alınmalıdır.

Anahtar kelimeler: Primer Sjögren sendromu, El osteoartriti, Eroziv el osteoartriti

SUMMARY

PREVALENCE OF EROSION HAND OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH PRIMARY SJOGREN'S SYNDROME

Dr. Adem Aksoy

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversite Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnciraltı/İZMİR 35340

adem.aksoy@deu.edu.tr

Background and Objective: The most common extra glandular finding of primary Sjogren's syndrome (SjS) is joint involvement. The distribution of arthritis in SjS is similar to that of rheumatoid arthritis (RA), primarily affecting the small joints of hands but it has a milder course than RA. In the review of literature, we found no study investigating the relationship between primary SjS and hand OA. In this study, we aimed to assess the frequency of erosive hand OA in patients with primary SjS.

Patients and Methods: The patients with primary SjS who have been followed up in a university hospital were called by telephone and invited to participate in the study. We obtained a detailed medical history and performed full physical examination in patients who agreed to take part in the study. The demographic, clinical and laboratory data were recorded on a standardized form. Standard hand/wrist X-rays were ordered in all patients. They were read by an experienced rheumatologist and classified according to the Kellgren- Lawrence (KL) classification system. At joint level, radiographic hand OA was defined as KL grade ≥ 2 , erosive OA as KL grade ≥ 2 plus central erosion and symptomatic hand OA as KL grade ≥ 2 plus pain/aching/stiffness. The definition of "erosive OA" was made according to the EULAR evidence-based recommendations in 2009. At subject level, participants with ≥ 1 affected joint(s) according to the definitions above were classified as cases.

Results: We included 119 patients (115 female; 4 male) with primary SjS who fulfilled the American-European classification criteria for primary SjS in this study.

The mean age was 51.6 years. Initial symptoms were as follow: arthralgia (62.3%), dry eye (19.3%) and dry mouth (14.9%). Anti-nuclear antibody (ANA) was found to be positive in 72 patients (66.2%), rheumatoid factor (RF) in 33 patients (38%) and anti-CCP antibody in 3 patients (5.4%). The hand/wrist X-rays were obtained in 114 patients (110 female; 4 male). Among them, 62 patients (54.5%) had radiographic hand OA, 44 patients (38.6%) had symptomatic hand OA and 23 patients (20.2%) had erosive hand OA.

The prevalence of radiographic, symptomatic and erosive hand OA in female patients was 55.5%, 39.1% and 20.9%, respectively. Joint involvement similar to that in RA were reported in only two patients.

The frequency of hand OA in patients was found to be positively correlated with age ($r: 0.513$, $p<0.001$). Patients with erosive hand OA had significantly higher mean age than those without erosive hand OA ($p<0,001$). Cigarette smoking ($p<0,05$) and ANA positivity ($p<0,001$) were less common among patients with erosive hand OA than those without erosive hand OA. No relationship was observed between the presence of erosive hand OA and inflammation markers or seropositivity for RF and anti-CCP.

Conclusion: This study suggests that the frequency of erosive hand OA may be higher in primary SjS patients than expected in the general population and confirms our clinical observations. However, it should be taken into consideration that methodological and geographic differences between the studies may affect the results.

Key words: Primary Sjogren's syndrome, Hand osteoarthritis, Erosive hand osteoarthritis

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Sjögren sendromu (SjS) temel olarak ekzokrin bezleri etkileyen, kronik otoimmün bir hastalıktır. Sıklıkla 40-50 yaşlarında kadınlarda ortaya çıkmasına rağmen, tüm yaş gruplarında görülebilir. SjS'da ana histolojik özellik; tükrük ve gözyaşı bezlerinin fokal lenfositik infiltrasyonudur (1). Hastaların 1/3'ünde deri, kan ve lenfatik sistem, kas, damarlar ve iç organları da içine alan non-ekzokrin belirtiler görülebilir (2).

Sjögren sendromunda en sık görülen ekstraplandüler tutulum eklemlerde ortaya çıkmaktadır (3). Eklem tutulumu %15 ile %90 arasında değişen sıklıklarda bildirilmiştir. Eklem tutulumu, SLE ve RA'e benzer olup simetrik dağılım gösteren kronik inflamatuvar poliartrit şeklindedir ancak RA'dekine göre daha hafif bir seyir gösterir (4).

Eroziv osteoartrit (EOA), elin interfalangeal eklemlerini etkileyen ilerleyici bir hastalıktır. Aynı zamanda osteoartritin inflamatuvar bir formu olarak da bilinir. Ağrı, şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve el eklemlerinde fonksiyon kaybı, Heberden ve Bouchard nodülleri hastaların çoğunda bulunur.

Konvansiyonel radyografilerde, birlikte yeni kemik oluşumları ve erozyonlar görülür; erozyonlara bağlı olarak, etkilenen eklemlerde "martı kanadı" ve "testere dişi" deformiteleri olarak bilinen karakteristik görüntüler oluşur (5, 6).

Günlük romatoloji pratiğinde primer SjS tanısıyla izlenen hastaların el eklemlerinde sık olarak eroziv osteoartrit ile uyumlu bulguların ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Ancak literatürde primer SjS eroziv osteoartrit sıklığının arttığına dair yeterli kanıt bulunmamaktadır. Bu çalışmada, primer SjS'lu hastalarda, hastalığa eşlik eden eroziv osteoartrit sıklığının araştırılmasını amaçladık.

II-GENEL BİLGİLER

SJÖGREN SENDROMU

2.1. Sjögren Sendromunun Tanım ve Epidemiyolojisi

Sjögren Sendromu (SjS), tükürük ve gözyaşı bezlerini etkileyerek kuru ağız ve kuru göz yakınmalarına neden olan kronik otoimmün inflamatuvar bir ekzokrinopatidir.

Primer SjS kronik sistemik romatolojik hastalıklar içinde sık görülenlerden biridir. Yapılan çalışmalarda bildirilen sıklığın %0.6- %4.8 gibi geniş bir aralıkta değişmesi hastalığın tanısını koymada farklı tanı kriterlerinin kullanılmasına bağlıdır. Birlik ve arkadaşları tarafından yapılmış olan çalışmada 1993 Avrupa kriterlerine göre SjS prevalansı kadınlarda %0.58, erkeklerde %0.08, Amerika-Avrupa konsensus kriterlerine göre ise total prevalans %0.21 , kadınlarda %0.38 olarak saptanmıştır (7).

2.2. Sjögren Sendromunun Tarihçesi

1888’de Hadden, ilk kez kuru ağız, kuru göz ve keratit ile ilişkili olabileceğinden bahsetmiş ve ilk kez “kserotomi ”terimini kullanmıştır.

1933 yılında Danimarkalı bir oftalmolog olan Henrik Samuel Conrad Sjögren, 13’ünde kuru ağız ve kuru göz semptomları olan 19 romatoid artritli kadın hastada, hastalıkla ilişkili klinik ve histolojik bulguları tanımlamıştır. Sjögren, klinik değerlendirmede korneanın alt kısımlarında, floresan ve Rose Bengal boyamayla, epitel defektleri tespit etmiştir. Gözdeki esas bozukluğun gözyaşı azalması ve buna bağlı olarak gelişen ülseratif lezyonlar olduğunu savunmuştur. Bulgularına “keratokonjonktivitis sicca ” adını vermiştir.

1968 yılında Chistom ve Mason adlı araştırmacılar tükürük bezinin histolojik derecelendirmesini yapmışlardır. 1969 yılında SjS’nun anti-Ro ve anti-La antikorları ile ilişkisi ortaya konmuştur (8).

2002 yılında Amerikan-Avrupa Konsensus grubu tarafından daha önce yayınlanan Avrupa kriterleri gözden geçirilerek modifiye edilmiştir (9).

2.3. Primer Sjögren Sendromunun Etiyopatogenezi

Primer SjS, otoimmün bir hastalıktır ve nedeni bilinmemektedir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi SjS'un etiyopatogenezinde de genetik, infeksiyöz, endokrin ve psikoimmunolojik faktörler suçlanmaktadır.

2.3.1. Genetik Faktörler

Primer SjS'da ailesel birikimin varlığı ve bu hastaların akrabalarında diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığının artmış olması, genetik yatkınlığı düşündüren bulgulardır. SjS'un genetiği hakkında yapılan çalışmalarda otoimmün sialadenite yatkınlığı belirleyen genlerin 1. ,4. ve 10. kromozomlarda yer aldığı rapor edilmiştir (10).

Bunlar arasında HLA ve non-HLA ilişkili genlerin değişiklikleri yer almaktadır. Bazı spesifik HLA alelleri ile primer SjS ilişkisinin gösterildiği çalışmalarda anti-Ro ve anti-La yanıtının da daha güçlü olduğu tespit edilmiştir (11-13) .

Non-HLA ilişkili genler içerisinde en çok çalışılanlar sitokin polimorfizmleridir. Interlökin (IL)-10, IL-6, IL-1 reseptör antagonisti (IL-1RA), IL-4R alfa, TNFP, IFNK ve transforming growth faktör R1 (TGFR1) genlerinin bazı çalışmalarda SjS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (12)

Ayrıca, X kromozomu ilişkili faktörlerin SjS hastalarında, lakrimal bez ve tükürük bezlerindeki apoptoziste etkisinin olabileceği ve sebeple sekresyonun azalmış olabileceği öne sürülmüştür (14).

2.3.2. Viral etkenler

Tükürük bezlerinin latent virüs enfeksiyonlarının yerleşim yerlerinden biri olması, virüslerin patogeneizde rolünün olduğunu düşündürmektedir. Özellikle siyalotropik ve lenfotropik virüsler etyolojide suçlanmaktadır. Bunlar, Epstein-Bar virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV), insan herpes virüsü-6 (HHV-6) ve hepatit C virüsü (HCV) dir. Sorumlu olduğu düşünülen virüsler arasında en önde yer alanı EBV'dir (15).

Virüslerin B lenfositleri aktive ettikleri iyi bilinmektedir. SjS'daki ana patolojilerden biri, ekzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu, diğeri ise B- hücre hiperaktivasyonudur. EBV'nin genomunun hem lakrimal bezde hem de tükürük bezlerinde yüksek seviyede olduğu gözlenmiştir (16, 17).

Sjögren sendromu etyopatogenezi içerisinde, insan T lenfotropik virüs-1 (Human T lymphotropic virus, HTLV-1), üzerinde yoğun olarak çalışılan bir diğeri virüstür. Endemik bölgelerde, HTLV-1 seroprevalansının SjS hastalarında anlamlı şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (18, 19) .

2.3.3. Hormonal etkiler

Primer Sjögren Sendromunun, kadınlarda 9 kat daha sık görülmesi nedeniyle, seks steroidlerinin etiyolojide rol oynayabileceği düşünülmüştür (20).

Genel anlamda androjenlerin otoimmüniteye karşı koruyucu olduğu ve menopoza döneminde östrojenle birlikte azalmakta olan adrenal kaynaklı dehidroepiandrosteron (DHEA)'nın hastalık oluşumunda etkili olduğu düşünülebilir. SjS'li hastalarda dolaşımda sağlıklı kontrollere göre daha düşük DHEA seviyeleri saptanmıştır. Ayrıca fare modellerinde androjen tedavisinin inflamasyonu azaltıcı etkisi olduğu tespit edilmiştir (21) .

2.3.4. BAFF (B hücre aktive edici faktör)

Hastalığın başlaması, ilerlemesi ve otoimmün yanıtın daimi hale gelmesinde önemli rol oynayan bir diğeri önemli faktör, B hücre aktive edici faktör (B cell activating factor = BAFF) dır. BAFF, TNF sitokin ailesinin bir üyesidir. Esas olarak periferik kandaki mononükleer hücrelerce eksprese edilirse de nötrofiller, makrofajlar, monositler, dendritik hücreler ve aktive T hücreleri tarafından da üretilir.

Otoimmün hastalıklarda BAFF'ın serum seviyeleri normal kontrollere göre yüksek tespit edilmiştir. BAFF, B hücre proliferasyonu ve differansiasyonuna, antiapoptotik sinyaller ile uzamış B hücre yaşam süresine ve hipergamaglobulinemiye yol açar (22).

SjS'lu hastaların tükürük bezlerinde ve serumlarında BAFF seviyeleri kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde yüksektir (23). SjS'lu hastalarda dolaşımdaki BAFF seviyesinin otoantikör titreleri ile korele olduğu gösterilmiştir (24).

2.3.5. Otoantikörler

Primer SjS'lu hastaların serumlarında yüksek seviyelerde poliklonal IgG bulunabilir. Artmış IgM ve IgG salgısının SjS'lu hastalarda labial tükürük bezlerinden kaynaklandığı görülmüştür (25). Anti-Ro ve anti-La otoantikörleri SjS ile kuvvetli birliktelik gösterir ve SjS tanısı ve hasta sınıflandırmasında büyük bir önemi vardır.

Hastaların %60-80'inin serumunda anti-Ro, %40-60'ının serumunda anti-La bulunur. Tanıda her ikisinin önemi eşittir. Çok yüksek antikör titrelerinin saptandığı durumlarda, tükürük bezlerinde lokal antikör üretimi saptanabilir. Klinik olarak Ro/La IgA titreleri kuruluk semptomlarıyla, anti-Ro seviyeleri ise birçok sistemik tutulumla koreledir (26, 27). RF, hastaların %60-95'inde pozitifdir. SjS'da ilginç olarak serumda IgM-RF, tükürükte IgA-RF pozitifliği saptanır (28).

SjS'nun T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen, otoantikörlerin sinirsel uyarıdaki inhibitör rolüne odaklanmış araştırmaların, SjS'e spesifik otoantikörlerin patogenezdaki rolünü tanımlamada büyük bir ilerleme sağlayacağı düşünülebilir.

2.3.6. Otonomik Disfonksiyon

Glandüler disfonksiyona yol açan mekanizmalar, glandüler doku harabiyeti ve tükürük salgısındaki azalmadan da sorumludur. SjS'lu hastaların serumlarında M3 mAChR'ye karşı antikörler tespit edilmiştir. Bu antikörlerin sekreter cevabı negatif yönde etkiledikleri düşünülmektedir (29).

M3 reseptörlerinin antiapoptotik etkilerinin inhibisyonunun, hücresel fonksiyonları minimale indirerek hücre destrüksiyonunu durdurabileceği düşünülmüştür. Monoklonal anti-M3R antikörlerinin aquaporinlerin plazma membranına translokasyonunu önlediği gösterilmiştir. Bu veriden sonra, SjS'te ekzokrin glandlarda sekreter fonksiyon kaybından aquaporinler sorumlu tutulmaya başlanmıştır (30).

Aquaporinler (AQP), epitelyal hücrelere su transportunu sağlayan transmembran proteinleridir. SjS hastalarının tükürük bezlerinde AQP-1 ekspresyonunda %38'lik bir azalma saptanmış ve muhtemel bozukluğun myoepitelyal hücrelere AQP-bağımlı su akımından kaynaklandığı düşünülmüştür (31, 32).

2.3.7. Dendritik hücreler

Sjögren Sendromunda egzokrin bezlerdeki fokal inflamasyonda esas olarak, T hücreleri, B hücreleri ve bunlara ek olarak daha az sayıda dendritik hücreler ve makrofajlar rol alır. Dendritik hücreler heterojen hücre popülasyonu olan iki alt grubu kapsamaktadır. Myeloid dendritik hücreler ve plazmositoid dendritik hücreler.

Myeloid dendritik hücre, derinin langerhans hücrelerini de içermektedir, en potent antijen sunucu hücredir ve immün yanıtın başlatılmasında ve korunmasında merkezi bir rol alır.

Plazmositoid dendritik hücreler ise esas olarak tip 1 interferon üreten hücre olarak bilinir. Bu hücreler viral bir stimulusa kadar periferik kan dolaşımında bulunurlar, CCR7 upregülasyonu ile lenf nodlarına göçerler (33).

Dendritik hücrelerin disregülasyonu, otoantijenlerin matür dendritik hücrelere sunumu ve bunun sonucunda otoreaktif T hücre stimülasyonu ile sonuçlanabilir. Bu yüzden, dendritik hücrelerin otoimmün hastalık gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir (34, 35).

2.3.8. Germinal Merkez Benzeri Yapılar

Her 5 SjS hastasından biri minor tükürük bezlerinde ektopik germinal merkez benzeri yapılar bulundurmaktadır. Bu yapılar genel olarak B hücreleri, az miktarda T hücreleri ve dendritik hücreler içermektedir.

Ektopik germinal merkezler daha fazla anti-Ro, anti-La, RF titreleri, daha yüksek IgG seviyeleri ve daha ciddi hastalık kliniği ile ilişkili bulunmuşlardır. Ayrıca SjS'daki lenfoproliferatif hastalıkların gelişimiyle de bu yapıların ilişkili oldukları gösterilmiştir (36).

2.3.9. Epitel Hücreleri

Özellikle epitel hücrelerinin, antijen sunumunda olduğu gibi aktif inflamatuvar süreçte de etkin bir rol üstlendikleri izlenmektedir. Minör tükrük bezi örneklerinde epitel hücrelerinin IL-1, IL-6 ve TNF- α ürettikleri gözlenmektedir (37, 38). Bu hücreler, SjS'te antijen sunan hücreler gibi davranmaktadır. Tükrük bezi epitelinde proviral ve retroviral sekansların saptanması, epitelyum hücre aktivasyonunun başlatıcı bir olay mı yoksa sekonder bir fenomen mi olduğu sorusunu akla getirmiştir.

Tükrük bezi epiteli kaynaklı eksozomlarda Ro, La ve Sm gibi otoantijenler gösterilmiştir. Eksozomların antijen sunucu hücrelere antijen transferi ya da direkt olarak antijen prezentasyonu ile immün yanıt ve tolerans gelişiminde asellüler bir mekanizma teşkil ettiği düşünülmektedir (39, 40).

2.4. Sjögren Sendromunun Klinik Belirti ve Bulguları

Sjögren sendromu her yaşta görülebilmesine rağmen daha çok 5-6. dekatlardaki kadınları etkileyen kronik bir hastalıktır. Hastalık, çok değişken bir klinik ile ortaya çıkabilir. Primer SjS sinsi başlangıçlı bir hastalıktır. İlk belirtiler genellikle özgün değildir, hastalığın tam olarak yerleşmesi yaklaşık altı yıl kadar sürebilir (41).

Primer SjS'ndaki yakınmalar hafif olduğundan, yeni ortaya çıkmaya başlayan semptomlar kolayca gözden kaçabilir. Bu da hastalığın daha geç tanınmasına sebep olur. SjS'da ortaya çıkan klinik bulgular glandüler ve ekstraplandüler tutulum şeklinde 2 bölümde incelenebilir:

2.4.1 Glandüler Bulgular

2.4.1.1 Oral Tutulum

Tükrük, ağız fonksiyonlarının sağlanmasında önemli role sahiptir. Tükrükteki protein ve minerallerin ağız fonksiyonlarının sağlanmasında önemli bir rolü vardır (42, 43). Tükrük salgısının azalmasına bağlı ana semptom kserostomidir. Hastalar, kuru gıdaları yutmakta güçlükten, sürekli konuşamamaktan, yanma hissinden, diş cürüklerindeki artıştan yakınır.

Fizik muayenede kuru, eritematöz, yapışkan oral mukoza gözlenir. Dil papillalarında atrofi vardır. Parotis veya diğer majör tükürük bezlerinin büyümesi pSjS sendromlu hastaların üçte ikisinde görülür. Tanısal testler, siyalometre, siyalografi ve sintigrafidir. Labial tükürük bezi, biyopsisi fokal lenfosittik infiltrasyonların histopatolojik olarak tanınmasına imkan verir (44).

2.4.1.2.Oküler Tutulum

Normal bir göz yaşı tabakası mukus, su ve yağ tabakasından oluşur. SjS'nun oküler belirtileri, sıvı göz yaşı komponentinin azalan üretimi yüzündendir. Gözlerdeki kuruluk (keratokonjunktivitis sikka) genellikle “gözde kum varmış gibi” tarif edilen, gözde yabancı cisim hissi ve rahatsızlığı ile ilişkilidir. Semptomlar kuru havayla temas ile alevlenir. Fizik muayene özellikle havaya temas eden yüzde bulbar konjunktiva içnelenmesini gösterir. Normal göz yaşı tabakasının yokluğu ve korneal yıkıntı birikimi bulanık vizyon alanı ile sonuçlanabilir.

Gözyaşı salgısının durumu, alt göz kapağına konan kağıt şerit yardımı ile (Schirmer testi) anlaşılabilir. Korneal ve konjunktival epitelin hasarlı bölgelerinin flöresan veya rose bengal boyası ile boyanmasına dayanan testler de son derece spesifiktir.

Gözyaşı kırılma zamanı (break up time) diğer bir ölçüm metodudur. Göze bir damla floresan boya damlatılarak son göz kırpma ile gözyaşında koyu floresan olmayan alanların oluşması arasındaki süre ölçülür. Kırılma zamanının çok kısa olması müsin ya da lipid tabakada anormallik olduğunu gösterir (45).

2.4.2.Ekstraglandüler Bulgular

2.4.2.1. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Halsizlik, yorgunluk, subfebril ateş, miyalji ve artralji görülür. Simetrik, intermittant distal poliartraljiler sıktır (46). Hastalardaki eklem ağrılarının çoğunluğu saf artralji şeklinde olmak üzere artrit de izlenebilmektedir. Yaklaşık olarak hastaların üçte ikisi artraljiden yakınırken, bu hastalardaki artrit oranı sadece beşte birdir. Hem alt hem de üst ekstremitte büyük ve küçük eklemler etkilenebilmekte ve ek olarak simetrik artrit gelişebilmektedir (47).

Yapılan bir çalışmada, yıllardır eklem yakınmalarının devam ettiği hastalarda proksimal interfalanial (PIF), metakarpofalangial (MKF) ve el bileği eklemlerinde erozyonlar saptanmıştır (48).

Subluksasyon ve kuğu boynu deformiteleri de bildirilmiştir. Kas iskelet ağrıları değerlendirilirken fibromiyalji varlığı mutlaka dikkate alınmalıdır. pSjS'lu hastalarda fibromiyalji görülme sıklığı %27 olarak belirtilmiştir (49).

SjS'li hastalarda izlenen fibromiyalji, klasik fibromiyalji ile oldukça benzer özelliklere sahiptir. Fibromiyaljili hastalara benzer şekilde, kronik yorgunluk, anksiyete ve depresyon oranlarının fibromiyaljili SjS hastalarında da artmış olması dikkat çekici bir özelliktir (50). Buna rağmen primer SjS'lu hastalarda fibromiyalji tanısı koymak çok kolay değildir. Yaygın miyalji ve erken kas yorulmalarına rağmen kas enzimleri ya normaldir, ya da hafif derecede yükselebilir. Primer SjS'lu bir hastada progresif kas güçsüzlüğü ortaya çıktığında miyozit akla gelmesi gereken bir tanıdır ve biyopsi yapılmalıdır (51).

2.4.2.2. Pulmoner Tutulum

SjS'lu hastalarda pulmoner tutulum sıklığı yaklaşık olarak % 10-15 arasında bildirilmiştir (52). Pulmoner hastalık bazen SjS'de ilk başvuru şikayeti olabilir. Akciğer tutulum tipi, sıklıkla interstisyel ya da küçük hava yolu tutulumu şeklindedir. Subklinik diffüz interstisyel akciğer hastalığı en sık rastlanan tutulum şeklidir. Pulmoner fibrozis gelişme sıklığı % 8 dolayındadır (53).

Burundan başlayarak trakeaya uzanan üst hava yollarındaki kuruluk epistaksis ve rekürren sinüzit, kuru öksürük ve dispneye sebep olur. Ro antikorunun varlığı diğer ekstrapulmoner belirtiler ile birlikte pulmoner hastalığa da yatkınlık yaratır.

Dolayısıyla bu hastalardan özellikle düşük C4 düzeyi, ele gelen purpura, artmış IgM, rekürren glandüler şişlik, Ro antikor pozitifliği, Raynaud fenomeni gibi bulguları olanlarda düzenli akciğer grafileri ve solunum fonksiyon testi ile takip yapılmalıdır (54).

2.4.2.3. Renal Tutulum

Sjögren sendromunda böbrek tutulumu %2-67 arasında oldukça geniş bir değişkenlik göstermektedir. İnterstisyel nefrit ya da glomerülonefrit şeklinde tutulum olabilir. İnterstisyel nefrit hastalığının erken dönemlerinde, glomerülonefrit ise geç dönemlerinde rastlanan patolojilerdir. SjS'ndaki tübulointersisyel nefrit (TİN) histolojik olarak mononükleer interstisyel infiltratlarla karakterize olup, bu da tübüleri invaze ederek tübüler hasara yol açar (55).

Sjögren sendromlu hastaların %25'inden fazlasında distal asidifikasyonda bozukluk vardır (56). İdrar pH'ı sıklıkla yüksektir (5.5' in üzerinde). Hastalarda hipostenüri ve hipokalemik hiperkloremik distal renal tübüler asidoz (RTA) ortaya çıkabilir. Distal RTA, tedavi edilmezse böbrek taşlarına ve böbrek fonksiyonlarında bozukluğa sebep olur. Sjögren sendromunda glömeruler tutulum, tübulointersisyel nefrite kıyasla oldukça nadirdir. Saptanırsa, SLE, amiloidoz veya kriyoglobülinemi akla gelmelidir (57, 58).

2.4.2.4. Vasküler tutulum

Raynaud fenomeni, pSjS'lu hastaların %25'den fazlasında bulunabilir ve sikka semptomlarından yıllar önce ortaya çıkabilir. Genellikle diğer sistemik semptomlar eşlik eder. Sistemik sklerozlu hastaların aksine, primer SjS'lu hastalarda dijital ülserler ve telenjektaziler görülmez. Daha çok küçük ve orta çaplı damarlar etkilenir. Bu durumda purpura, rekürren ürtiker, deri ülserleri, mononöritis multiplex şeklinde bulgular görülebilir. Böbrek, akciğer, dalak, gastrointestinal traktus gibi visseral organ tutulumuyla seyreden vakalar da bildirilmiştir (59).

2.4.2.5. Nörolojik Tutulum

Primer sjögren sendromlu hastaların yaklaşık %25'inde nörolojik tutulum görülür (60) . Nörolojik semptomlar periferik sinir sistemini ve santral sinir sistemini etkileyebilir. Primer SjS ve diğer bağ dokusu hastalıklarında en iyi bilinen kraniyal nöropati, trigeminal duyusal nöropatidir (61). Otonomik nöropati, pSjS'nin izole nörolojik bir tutulumudur ya da nöropatili hastalarda ek bir tutulumdur.

Otonomik semptomlar, Sjögren sendromu ile ilişkili nöropatide özellikle duyuşal ataksik, ağrılı duyuşal ve otonomik nöropati formlarında görölür. Otonomik sistem tutulduğunda ortostatik hipotansiyon, anhidroz, konstipasyon beklenmeyecek kadar şiddetlidir. Sinir sistemini etkileyen faktörler, vasküler hastalık olması, anti-Ro ve anti –nöral antikör varlığı ve lenfositik doku infiltrasyonudur (62).

2.4.2.6. Deri Tutulumu

SjS seyri boyunca cilt ile ilgili olarak çok çeşitli belirti ve bulgular ile karşılaşmaktadır. SjS'nun en sık görülen deri bulgusu olan kserozis, hastaların %23-68'inde görölür. Deri kuruluğunun subjektif semptomları nonspesifik pruritus, kuruluk duyusu ve iğne batması hissidir. Ciltteki kuruluğun erkin ya da sebasöz bezlerin infiltrasyonuna mı yoksa terlemenin disfonksiyonel olmasına mı bağılı olduğu bilinmemektedir (63).

Özellikle anti-Ro antikoru pozitif hastalarda deri vaskülit daha sıktır. Vaskülit genellikle post kapiller venülleri etkiler ve palpabl purpura ile karşımıza çıkar (64). Histolojik olarak en sık lökositoklastik vaskülit tipi görölür. Vaskulitik olmayan cilt lezyonları arasında vitiligo, kutanöz lenfoma, eritema multiforme ve eritema nodozum benzeri lezyonlar, Sweet sendromu sayılabilir (65).

2.4.2.7. Gastrointestinal Tutulum

Sjögren sendromlu hastaların çoğu disfaji tarifler. Disfajinin sebebi farenks ve özofagustaki kuruluk ya da özofagus motilitesindeki bozukluk olabilir.

Özofagus dismotilitesi %36-90 sıklıkla bildirilmiştir. Bulantı ve epigastrik ağrı da sık rastlanan semptomlardandır. Gastrik mukoza biyopsisinde kronik atrofik gastrit ve lenfositik infiltratlar göze çarpar.

Hastaların çoğunda gastrik mukozalarda fonksiyon kaybını gösteren hipoklorhidri veya aklorhidriyle birlikte hipopepsinojenemi ve artmış serum gastrin düzeyi gözlenir. Bu duruma sıklıkla artmış pariyetal hücre antikoru düzeyi ve serum B12 vitamin düzeyinde düşüklük eşlik eder (66). Sjögren sendromunda vakaların 1/3'ünde egzokrin pankreas fonksiyonlarında bozukluk görülebilir (67).

2.4.2.8.Hematolojik Tutulum

Hematolojik bozukluklar primer SjS hastalarında siktir, %40'a varan oranlarda tanımlanmıştır. Anemi, lökopeni, trombositopeni, monoklonal gammopatiler ve lenfoproliferatif hastalıklar görülebilir. Lökopeni, hastaların %14-42'sinde izlenir. Primer olarak dolaşan CD4+ T hücrelerinin azalmasına, daha az olarak nötropeniye bağlıdır (68).

Lenfopeni %9 hastada görülmüştür. Lenfopenili hastalarda renal tutulum ve anti-La antikorları daha siktir. Nötropeni, %7 hastada görülmüştür. Anemi hastaların %14'ünde görülebilir. Hemoglobinin genellikle 9-11 gr/dl arasındadır. Direkt Coombs testi pozitifliği sık rastlanan bir bulgudur ancak otoimmün hemolitik anemi oldukça nadirdir. Trombositopeni %5-15 hastada görülür. Genellikle 100000-150000/ mm³ düzeyindedir (69).

2.4.2.9.Lenfoproliferatif Tutulum

Lenfoma ve SjS ilişkisi 1963'ten beri bilinmektedir. Sjögren sendromlu hastalarda yapılan çalışmalarda %14-100 arasında oligo veya monoklonal B hücre artışı saptanmıştır (70).

Otoimmün hastalıklar ile B hücre kökenli Hodgkin dışı lenfoma geliştiği bilinmektedir (71). SjS'lu hastalarda Hodgkin dışı lenfoma gelişim riski normal popülasyonla kıyaslandığında anlamlı derecede artmıştır (72, 73). Lenfoma dışı solid organ tümörlerinde ise artmış bir risk söz konusu değildir (74).

En sık mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomalarına rastlanır. MALT lenfomalar yavaş seyirli olup hem mukozal hem de mukozal olmayan ektranodal bölgelerde gelişebilirler. Hastaların %20'sinde birden fazla ektranodal tutulum vardır. Nadiren periferik lenf nodu tutulumu vardır ancak bölgesel lenf nodu tutulumu siktir.

B semptomları çoğunlukla yoktur. Kemik iliği tutulumu nadirdir (%10). Major gland büyümesi, özellikle bilateral parotis bezi büyümesi en sık rastlanan başvuru şikayetidir. Vakaların %10'u daha az differansiye, yüksek gradeli lenfomalara dönüşebilir. Bu dönüşüm daha ileri nodal ve ektranodal yayılımla kendini belli eder.

Her ne kadar SjS'lu hastalarda MALT lenfomalar iyi prognoza sahip olsa da, yüksek gradeli lenfomaya histolojik transformasyon kötü prognozu gösterir. Ayrıca internasyonel prognostik indeks skoru yüksek ve tanı anında lenf nodu tutulumu olanlar kötü prognoza sahiptirler (75).

Primer SjS'da lenfoma gelişimi ile ilgili göstergeler tablo 1'de sıralanmıştır (76) .

Tablo1. Sjögren Sendromunda lenfoma gelişiminin klinik ve serolojik prediktörleri

• Splenomegali
• Parotis bezlerinde süregelen şişlik
• Serum veya idrarda monoklonal bant tespiti
• Lenfadenopati
• Ele gelen purpura, bacak ülserleri
• Periferik nöropati
• Düşük C4 seviyeleri
• Yüksek serum B2 mikroglobulin seviyeleri
• Mikst monoklonal kriyoglobulinemi

2.4.2.10.Tiroid Tutulumu

Primer SjS'lu hastalarda tiroid fonksiyon bozuklukları % 20 civarında bildirilmektedir. SjS'lu hastalar içerisinde Hashimoto tiroiditi sıklığı normal popülasyona göre anlamlı derecede daha sıktır (77). Otommun tiroid hastalığı olanlarda da %30 oranında, eşlik eden diğer bir sistemik otoimmün hastalık bulunmaktadır. Bunlar arasında SjS ilk sırada yer alır (78) .

2.4.3.Sekonder Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, skleroderma ve diğer otoimmün patogeneze sahip hastalıklar ile ilişkili ise sekonder formundan bahsedilir.

Sekonder SjS'lu olguların ancak üçte birinde vaskülit, pulmoner fibrozis, renal tübüler asidoz ve nöropati gibi ekstraplandüler tutulumlar görülür. Bu otoimmün hastalıkların içinde sekonder SjS'nun en sık ilişkili olduğu hastalık romatoid artritir.

SjS genellikle RA başlangıcından yıllar sonra ortaya çıkar ve keratokonjunktivitis sikka ile kendini belli eder. RA'li hastaların yaklaşık %20'sinde SjS görülür. RA ile birlikte olan SjS'da parotid veya diğer majör glandlarda şişlik ve ekstraplandüler belirtiler görülmez. SLE ve SjS artralji, cilt döküntüsü, periferik nöropati ve glomerülonefrit gibi ortak bulgulara sahiptir.

SLE'li hastaların %8-33'ünde SjS düşündürülen belirtiler vardır. SLE'li hastaların minör tükürük bezi örneklerinde %50 oranında lenfosit infiltrasyonu bildirilmiştir. Lenfosit infiltrasyonunun yoğunluğu arttıkça renal hastalık görülme sıklığı azalır ancak adenopati, dolaşımdaki RF, SS-A ve SS-B pozitifliği, eroziv artrit sıklığı artar (79).

2.5. Sjögren Sendromunun Tanısı

Sjögren Sendromu için birçok sınıflandırma kriterleri tanımlanmıştır. Bunlardaki esas amaç klinik çalışmalarda ortak bir dil oluşturabilmektir ancak çoğu zaman bu kriterler, tanı koymada da yardımcı olarak kullanılırlar. Kriterler arasındaki tanım farkları sonucu farklı kriterlerin kullanıldığı çalışmalarda 5-10 kata varabilecek prevalans farkları olabilmektedir (80).

Son 30 yıldır SjS için dokuz farklı sınıflama kriteri bildirilmiştir. Fakat hiçbirisi dünya çapında kabul görmemiştir. Nedeni bu hastalık için altın standardın olmayışdır (81, 82). 1976'da Kopenhag, 1986'da Kaliforniya kriterleri yayınlanmıştır. 1993'de bildirilen Avrupa -1 kriterleri, 1996'da Avrupa -2 kriterleri şeklinde genişletilmiştir. 2002'de Amerika -Avrupa konsensüs grup kriter seti yayınlanmıştır (81, 83).

SjS'lu hastaların bir bölümü herhangi bir semptom tanımlamaz. Semptomatik olmayan hastaların yanlış sınıflandırılmasından kaçınmak için, Amerika–Avrupa konsensüs grup kriterlerine primer SjS'nun tanısı için 4 objektif bulgudan 3'ünün pozitif olması kriteri eklenmiştir ve dışlama kriterlerinde değişiklik yapılmıştır (9).

Tablo 2: Sjögren Sendromu Amerika-Avrupa Kriterleri (2002)

I. Oküler semptomlar: aşağıdaki sorulardan en az birine olumlu yanıt verilmesi
• 3 aydan uzun zamandır her gün, devamlı, rahatsız edici göz kuruluğu var mı? • Gözlerde tekrarlayan kum veya çakıl taşı varlığı hissi var mı? Günde 3 defadan fazla yapay gözyaşı kullanıyor musunuz?
II. Oral semptomlar: aşağıdaki sorulardan en az birine olumlu yanıt verilmesi
• 3 aydan uzun zamandır ağız kuruluğu hissi var mı? • Bir yetişkin olarak tekrarlayan veya kalıcı tükürük bezi şişliği oldu mu? • Kuru gıdaları yutmaya yardımcı olması için sıklıkla sıvı alar mısınız?
III. Oküler tutulumun objektif kanıtı: aşağıdaki testlerden en az birinin pozitif sonuçlanması.
• Anestezisiz uygulanmış Schirmer testi (≤ 5 mm/ 5 dk) • Rose Bengal veya diğer oküler boya skorları (<i>van Bijsterveld skorlamasına göre</i> ≥ 4)
IV. Histopatoloji:
• Minör tükürük bezlerinde (normal görünümlü mukozadan alınmış) fokal lenfositik siyaloadenit, 1 $\geq$ fokus skoru (<i>normal görünümlü müköz asini komşuluğunda, glandular dokunun her 4 mm²'lik alanında 50'den fazla lenfosit içeren odak</i>)
V. Tükürük bezi tutulumu objektif kanıtı:
• Uyaransız total tükürük akımı (15 dk'da $\leq 1,5$ ml) • Parotis siyalografisi: majör kanallarda tıkanma olmaksızın, diffüz siyaloektazi (punktat, kaviter veya destrüktif patern) • Tükürük bezi sintigrafisi; radyoaktif izotopun gecikmiş alımı, azalmış konsantrasyonu ve/veya gecikmiş atılımı
VI. Otoantikörler: serumda, anti-Ro(SSA), veya anti-La(SSB) veya her ikisinin pozitifliği
Primer SjS: Altta yatan başka bir hastalık bulunmaksızın, yukarıdaki 6 kriterden herhangi 4'ünün pozitifliği (IV. ya da VI. kriterlerden en az biri pozitif olmalıdır); veya 4 objektif kriterden (III, IV, V, VI) 3'ü pozitif olmalıdır.

2.6. Sjögren Sendromunun Ayırıcı Tanısı

Ayırıcı tanıda göz kuruluğu, ağız kuruluğu ve parotis bezinde büyüme yapabilecek diğer nedenler yer almaktadır (Tablo 5). Ayırıcı tanıyla ilgili vurgulanması gereken noktalardan biri, HIV enfeksiyonunun yarattığı diffüz infiltratif lenfositoz sendromu (DILS) denen tablodur. HIV'li hastaların %3-8'inde görülür.

Bu hastalarda SjS'deki semptomların neredeyse hepsi, göz ve ağız kuruluğu, tükürük bezlerinde şişlik, lenfomaya eğilim mevcuttur.

Ancak hastaların çoğunluğu erkektir ve serumlarında spesifik SS-A, SS-B antikorlarını taşımazlar. Graft versus host hastalığında tükürük bezlerinde lenfosit infiltrasyonu, transplantasyon sonrası 12. haftada başlayarak 26-52. haftalar arası pik yapar.

Göz ve ağız kuruluğu 12-24. aylar arasında ortaya çıkar. ANA ve düz kas antikorları genelde pozitifdir ancak SS-A ve SS-B negatif saptanır. İnfiltrattaki CD4+/CD8+ T hücre oranı tanıda yardımcıdır. Yaşlı populasyonlarda, %35-38 dolayında (objektif kanıtlarla) kuru ağız ve kuru göz sıklığının saptanmış olduğu da unutulmamalıdır (84).

Tablo 3'de ayırıcı tanıda yer alması gereken hastalıklar ve durumlar görülmektedir (85).

Tablo 3. Sjögren Sendromu ayırıcı tanısı

Kuru göz:

Amiloidoz
Kronik blefarit veya konjunktivit
Oküler pemfigoid
Stevens Johnson Sendromu
Sarkoidoz
Hipovitaminozis A
Travma, yanık, ilaç toksisitesi, radyasyon
Göz kapağını etkileyen nörolojik problemler

Kuru ağız:

Amiloidoz
Diabetes mellitus
Sarkoidoz
Viral enfeksiyonlar (HIV, EBV, HTLV-1, kabakulak)
Travma, radyasyon
İlaçlar: Antihipertansifler (alfa-beta blokerler), antidepresanlar, parasempatolitikler, antiparkinson ilaçlar (karbidopa, levodopa),
Hemokromatoz
Dehidratasyon
Lenfoma
Graft versus host hastalığı
Psikojenik

Parotis büyümesi:

Viral enfeksiyonlar (HIV, HCV, EBV, CMV, Kabakulak, CocksackieA)
Bakteriyel enfeksiyonlar
Sarkoidoz
Tüberküloz
Lepra
Akromegali
Gonadal hipofonksiyon
Diabetes mellitus
Kronik pankreatit
Siroz
Hiperlipoproteinemiler
Tükürük bezi tümörleri
Kronik sialoadenit

HIV: İnsan immun yetmezlik virusu, EBV: Epstein Barr virus, HTLV-1: İnsan T lenfotropik virusu tip1,
HCV: Hepatit C virusu, CMV: Sitomegalovirus

2.7. Sjögren Sendromunun Tedavisi

Sjögren Sendromunda tedavi esas olarak semptomatiktir; azalmış sekresyonun yerine koyularak, başlıca kronik kserotomi ve keratokonjonktivitis sikka gibi semptomların giderilmesine, ayrıca bunların lokal hasar verici etkilerinin azaltılmasına yöneliktir.

2.7.1. Oküler ve Oral Hastalık Tedavisi

Keratokonjonktivit sikkası olan hastalar, rüzgarlı, kuru, tozlu ve sigara içilen ortamlardan kaçınılmalıdırlar. Göz yaşının yapay olarak yerine konulması yararlıdır. Bunlar göz damlası, jel ve merhem biçimlerinde satılmaktadır. Korneal ülserasyon varsa borik asitli merhemler ve göz petleri önerilir. Bazı hastalarda, punkta yolu ile göz yaşı drenajının cerrahi olarak geçici veya kalıcı olarak engellenmesi faydalı olabilir, böylece yapay göz yaşı gözde daha uzun kalabilir.

Hastalığın oral komponentinin tedavisi başlıca ağız kuruluşunun semptomatik düzeltilme enfeksiyonların, diş ve peridontal hastalıkların önlenmesine yöneliktir. Şekersiz sakız veya değişik ilaçlarla tükürük artırılabilir. Egzokrin bezlerin uyarımı ile semptomatik fayda sağlayan ilaçlar da kullanılabilir: pilokarpin (20 mg/gün 4 dozda) ve cevimelin (90 mg/gün, 3 dozda) kullanılabilir. Cevimelinin yan etkisi daha azdır.

SjS tedavisinde günlük 6-7 mg'lık dozlarda kullanılan hidroksiklorokin hastaların tükürük akışını %82 oranında arttırdığı ve oral enfeksiyon insidansını azalttığı bildirilmiştir (86).

2.7.2. Sistemik Hastalık Tedavisi

Yorgunluk, artralji, artrit, myalji, düşük derecedeki ateş sık görülen sistemik primer SjS belirtileridir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), yapısal belirtiler ve kas iskelet sistem belirtileri için etkili olabilir, ancak kuruluk belirtilerine pek etkisi yoktur (87).

Artrit, deri ve ciddi yapısal belirtilerde kortikosteroidler (KS) etkili olabilir. Hidroksiklorokin, SjS'nun kas iskelet sistem belirtileri, yapısal belirtiler ve vaskülitik olmayan deri belirtilerinin tedavisinde başarılı olmaktadır.

Bu ilacın etki mekanizması, antijen sunan hücrenin antijen sunumunu engellemek, T hücre aktivasyonunu engellemek biçimindedir. Hidroksiklorokin periferel mononükleer hücrelerden proinflatuar TNF α , IL-6 ve IFN gama üretimini inhibe ettiği bilinmektedir (88). Tishler M ve ark. 12 aylık hidroksiklorokin tedavisinde tükruk içindeki IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin azaldığını ve 2 hastada parotis şişliğinin gerilediğini göstermiştir.

Primer SjS'un poliartiküler tutuluşu RA'e benzetilerek, metotreksat ampirik olarak kullanılmaktadır. Tümör nekrozis faktör inhibitör, infliximab ile yapılan bir çalışmada infliximabın yararlı olduğuna dair bulgular olsa da, sonradan yapılan çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada etkinliği gösterilememiştir . Etanercept ile yapılan bir çalışmada da sonuç benzerdir (89).

Bağ dokusu hastalıklarında hayatı tehdit eden organ tutuluşlarında siklofosamid gerekebilir (90). Ancak primer SjS'da lenfoma sıklığı fazla olduğü için siklofosamid kullanımında dikkatli olmak gerekir. Günlük oral tedavi yerine pulse tedavi verilir.

B hücre yüzey molekül CD 20'ye karşı geliştirilmiş kimerik antikor yapısındaki Rituximab (RTX), SLE ve RA gibi otoimmun hastalıklarda da kullanılmaktadır (91).

Primer SjS'da öncelikle lenfoma ile komplike olmuş olgularda kullanılmış, lenfomanın remisyonu veya stabilizasyonu sağlanması yanı sıra, SjS kliniğinde de düzelmele görölmüştür. 15 primer SjS'lu hastanın alındığı kontrolsüz, açık bir çalışmada, remisyon veya stabilizasyon saptanmıştır. Ayrıca, rezidüel bez kapasitesi olan hastalarda tükruk ve gözyaşı bezi fonksiyonları düzelmiştir (92).

B hücrelerini azaltan diğör bir ilaç ise epratuzumab (EPT)'tır. B hücre reseptörlerini (BCR) koreseptör olan B hücre spesifik transmembran proteini CD22'ye karşı gelişen humanize otoantikordur. CD22, BCR sinyalizasyonunun negatif regölatörüdür. Sadece matür B hücre üzerinde bulunur, B hücre aktivasyonundan sonra ve plazma hücrelerinde bulunmaz. Tedavi verilen hastaların yarısında dolaşan B hücreleri orta derecede azalmıştır (93).

3. OSTEOARTRİT

3.1. Tanımı.

Osteoartrit (OA) dünyada en yaygın görülen artrit formudur. Osteoartrit, primer olarak geriatric popülasyonda görülen, eklem kıkırdağında erozyon, eklem kenarındaki kemiklerde osteofitik hipertrofi, subkondral skleroz, sinoviyal membran ve eklem kapsülünde bir dizi biyokimyasal ve morfolojik değişikliklere yol açan eklem dejenerasyonu ve eklem harabiyetine karşı oluşan bir tamir sürecidir (94).

Osteoartrit "American College of Rheumatology (ACR)" tarafından "eklem kıkırdağının bozulmuş yapılanması nedeniyle eklem semptomlarına yol açan, ilave olarak eklem kenarlarındaki kemiklerde değişiklikler yaratan durumların heterojen bir grubu" olarak tanımlanmaktadır. ACR tarafından el OA tanı kriterleri belirlenmiştir Bu klasifikasyonun sensitivitesi %92, spesifitesi ise %98'dir (95).

3.2. Sınıflama

Osteoartrit sınıflaması yaygın olarak tutulan ekleme, etyolojiye ve spesifik tutuluma göre yapılır (96).

3.2.1 Tutulan Ekleme Göre Sınıflama

- ◆ Monoartiküler
- ◆ Oligoartiküler
- ◆ Poliartiküler

3.2.2. Etiyolojiye Göre Sınıflama

A. Primer (idiopatik)

B. Sekonder

- Metabolik; Okronozis, akromegali, hemokromatozis, kalsiyum kristal depolanması.
- Anatomik; Femoral epifiz kayması, epifizial displaziler, kalçanın konjenital dislokasyonu, bacak boyu eşitsizliği, hipermobilité sendromu.
- Travmatik; Büyük eklem travması, eklem fraktürü veya osteonekroz, eklem operasyonu, iş ve uğraşıya bağlı kronik hasar.
- İnflamatuvar; inflamatuvar artritler, septik artritler

C. Spesifik Tabloların Sınıflandırılması

- İnflamatuvar OA
- Eroziv OA
- Atrofik veya destrüktif OA
- Kondrokalsinozis ile birlikte olan OA
- Diğerleri

3.3. Epidemiyoloji

OA en sık rastlanan eklem hastalığıdır ve fiziksel özürlülüğe en çok yol açan nedenlerden biridir. Her iki cinsi ve tüm ırkları etkileyebilen evrensel bir hastalıktır. Tüm insanlarda, eğer yeterli derecede uzun yaşarlarsa bir derece OA gelişir. Otopsi çalışmalarında 65 yaş üzerindeki tüm insalarda kırkırdak hasarı gösterilmiştir. 75 yaş üzerindekilerde herhangi bir osteoartrit formunun tahmini görülme sıklığı %70-90 arasındadır (97).

3.4. Risk faktörleri

- Yaş
- Cinsiyet
- Heredite
- Obezite
- Eklemdeki bozukluklar ve daha önceki hasarlar
- Travma
- Fiziksel egzersiz azlığı
- Kas güçsüzlüğü
- Kartilaj matriksindeki primer değişimler
- İnflamatuvar eklem hastalığı

3.5. Osteoartrit Etyopatogenezi

Eklem kırkırdaki hücreden fakir, damarsız, lenf dolaşımsız ve sinirsiz bir dokudur. Sinovyadan diffüzyon yoluyla beslenir. Hacminin % 65-80'i sudur. Kırkırdakta kondrosit denilen tek tip hücre bulunur. Normal kırkırdak yapısında en fazla bulunan kollajen tip II kollajen, en fazla bulunan proteoglikan ise aggregandır.

Normal kırkırdakta yapım ve yıkım denge halindedir. Aggrekan yapım hızında azalma OA'nın erken dönem bulgusu olan kırkırdagın içinde su artışına, dolayısıyla kollajen yapıda yumuşamaya neden olur.

Kıkırdakta derin çatlaklar oluşur sinovyal sıvı bu çatlaklardan daha alt tabakalara ulaşır ve proteolitik enzimleri aktive ederek yıkımı daha da artırır.

Osteoartrit patogeneğinde eklem dokusu tarafından üretilen enflamatuar sitokin ve mediatörler rol oynar. Bu mediatörler arasında en önemli olanlar interlekin I beta (IL-1 β) ve tümör nekroz faktör alfa (TNF- α)'dır. Kollajen yıkımından sorumlu proteolitik enzimler, matriks metalloproteinazlar (MMP) olarak bilinir. Üç major metalloproteinaz olan MMP-1, MMP-8 ve MMP-13, kollajende çatlaklar meydana getirir. MMP-13, tip II kollajeni en fazla hasara uğratan ve OA'de en fazla artan proteazdır (98).

İnsülin benzeri büyüme faktörü-I (IGF-I), transforme edici büyüme faktörü-N (TGF- β), fibroblast büyüme faktörü ve kemik morfojenik proteinleri gibi anabolik moleküller kıkırdaki korumaya ve restore etmeye çalışırlar.

Kondrositlerde onarım amaçlı proliferasyon dışında eklem kenarları ve subkondral kemikte osteofit adı verilen yeni kemik oluşumları gözlenir. Osteofit formasyonu ve subkondral kemik sklerozisi OA'nin karakteristik özelliğidir. Erken OA'de bile bir dereceye kadar sinovit görülebilir. Sinovit sıklıkla lokalize ve asemptomatiktir. Artiküler kıkırdaktaki bu kayıplar OA semptomlarına zemin oluşturur (99).

3.6. El Osteoartriti

Yaygın bir eklem hastalığı olan OA, en sık olarak el eklemlerini etkiler. Progresif eklem kartilajı kaybı, deformite, şişlik, tutukluk, ağrı, eklem hareket açıklığında azalma gibi genel OA semptom ve bulgularının yanı sıra el OA'i, elin kavrama gücünde azalmaya, verimli çalışma süresinde azalmaya, el aktivite performansında azalmaya, günlük yaşam aktivitelerinde güçlüğü ve sosyoekonomik kayıplara yol açar (100).

Semptomatik el OA prevalansı ise bir çalışmada 70 yaş üzerindeki erkeklerde % 13.4, kadınlarda % 26.2 bulunmuştur (101). Rotterdam çalışmasında ise, 55 yaş üstü bireylerde en az bir el ekleminde radyolojik OA sıklığı erkeklerde % 54, kadınlarda % 67 olarak saptanmıştır (102).

3.6.1 El osteoartriti tanısı

El osteoartriti tanısında ACR tarafından oluşturulan sınıflama kriterleri kullanılır. Bu kriterlerin sensivitesi % 94, spesifitesi % 87'dir (95). El OA sınıflama kriterleri Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4. ACR El osteoartriti sınıflama kriterleri

1. Önceki ayın çoğu gününde el ağrısı, sızlama veya tutukluk olması 2. Seçilmiş 10 eklemin iki ya da daha fazlasında sert doku büyümesi* 3. Üçden az metakarpofalangial eklemden şişlik 4. İki ya da daha fazla DİF eklemden sert doku genişlemesi 5. Seçilmiş 10 el ekleminin iki ya da daha fazlasında deformite * 10 seçilmiş el eklemi; bilateral 2. ve 3. PİF, DİF eklemleri ve bilateral 1. KMK eklem
Tanı; 1, 2, 3 ve 4. maddelerin ya da 1, 2, 3 ve 5. maddelerin bir arada bulunması ile konulur.

3.6.2 El Osteoartriti Alt Grupları

3.6.2.1 Nodüllü veya nodülsüz interfalangeal eklem tutulumu

Distal interfalangial eklem tutulumu, PİF eklem tutulumundan daha sıktır (103). Dominant elde DİF eklem tutulumu diğer el eklem tutulumlarından daha sık görülür.

Nodüler OA, klinik olarak DİF eklemlerde Heberden nodülleri, PİF eklemlerde Bouchard nodülleri ile karakterize, özellikle kadınlarda ve orta yaşlarda görülen, ailesel yatkınlık taşıyan, diz kalça ve vertebra apofizer eklemleriyle birlikte generalize patern de gösterebilen bir OA formudur (104).

Stecher, 1955'de Heberden nodülleri için ailesel bir yatkınlık olduğunu, Heberden nodülleri olan bireylerin annelerinde 2 kat, kız kardeşlerinde 3 kat daha sık bu nodüllerin görüldüğünü, kalıtımın kadınlarda otozomal dominant, erkeklerde otozomal resesif geçiş gösterdiğini yayınlamıştır (105).

3.6.2.2 Eroziv Osteoartrit

Eroziv OA, IF eklemleri tutan ciddi sinovit ile karakterize, el OA'sinin bir alt tipidir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, hormonal ve metabolik faktörler, otoimmünite, heredite öne sürülmüştür.

Genellikle postmenopozal kadınları etkiler. Kadınlarda erkeklerden 12 kat fazla görülür ve genellikle 50 yaşından sonra başlar. OA sıklıkla ani başlar ve eklemden belirgin ağrı, şişlik ve hassasiyet, tutukluk, parestezi gibi klinik bulgular vardır.

Radyografide erozyonlar tipik olarak eklem santraline lokalizedir (Marti kanadı görünümü). Eklemden fleksiyon kontraktürü, subluksasyon, Heberden ve Bouchard nodülleri, ankiloz gibi deformiteler yaygındır. Sinovial sıvı enflamatuar karakterdedir ve romatoid artrit ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (106).

3.6.3 El osteoartritinde radyolojik değerlendirme

Düz radyografiler, el OA'sinin değerlendirilmesinin başlangıcında en yaygın kullanılan görüntüleme metodudur. Karakteristik bulgular, eklem aralığında daralma, osteofitler, skleroz ve deformitedir.

Radyografik değişiklikler özellikle yaşlılarda semptom yokluğunda bile görülebilir. Direk radyografiler ile OA'i değerlendirebilmek amacı ile Kellegren ve Lawrence tarafından 1957 yılında geliştirilmiş radyolojik evreleme sistemi bulunmaktadır. El OA'ini değerlendirmek amacı ile sıkça kullanılan bir evrelemedir (107).

Tablo 5. Modifiye Kellegren – Lawrence (KL) radyolojik evreleme skalası

Evre 0	El osteoartriti yok
Evre 1	Minimal (osteofit ve/veya eklem aralığında daralma)
Evre 2	Hafif derecede (küçük osteofit ve/veya eklem aralığında daralma,skleroz olabilir)
Evre 3:	Orta derecede (orta derecede osteofit ve/veya orta derecede eklem aralığında daralma, skleroz ve erozyon olabilir)
Evre 4	Ciddi (büyük osteofit ve/veya ciddi eklem aralığı daralması, skleroz ve erozyonlar olabilir)

3.7. Tedavi

Optimal el OA tedavisi hastaların ihtiyacına göre bireyselleştirilerek non-farmakolojik ve farmakolojik tedavi yöntemlerinin kombinasyonundan oluşmalıdır. El OA'li tüm hastalara eklem koruma eğitimi ve eklem hareket açıklığı egzersizleri ile güçlendirme egzersizlerini içeren egzersiz türleri önerilmelidir. Tedavinin sırasıyla nonfarmakolojik, sonra farmakolojik, sonra da gerekliyse cerrahi şeklinde bir düzen içerisinde devam etmesi tavsiye edilir (108, 109).

4. HASTALAR VE YÖNTEM

28.04.2011 tarih ve 189-GOA protokol numaralı 2011/14-08 karar numarası ile alınan lokal etik kurul onayını takiben, Romatoloji polikliniğinde primer SjS tanısıyla izlenen hastalar telefon ile aranarak hastaneye davet edildi.

Kayıtları incelenen ve ayrıntılı öykü ve fizik muayeneleri yapılan hastalardan Amerikan-Avrupa sınıflandırma kriterlerine göre primer SjS tanıları doğrulanmış olan 119 hasta çalışmaya alındı. SjS ile ilgili klinik ve laboratuvar özelliklere neden olabileceği bilinen; baş-boyun ışınlaması yapılan, hepatit C enfeksiyonu, erişkin immün yetmezlik sendromu (AIDS), lenfoma, sarkoidoz, graft versus host hastalığı olan ve antikolinerjik ilaç (ilacın yarı ömrünün 4 katından daha kısa süre içerisinde) kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Katılmayı kabul eden tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Her hastanın temel demografik, klinik ve laboratuvar bulguları standard bir kayıt formu kullanılarak kaydedildi.

Hastaların el eklemlerinde ağrı ve şişlik yakınmalarının olup olmadığı sorgulandı. Fizik muayenede palpasyonla ve hareketle ağrı, şişlik, krepitasyon, Heberden ve Bouchard nodüllerinin varlığı değerlendirildi.

Hastalardan elde edilen iki yönlü el-el bileği grafileri deneyimli bir romatoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Radyolojik değerlendirme, modifiye Kellgren ve Lawrence radyolojik evreleme sistemine göre yapıldı (110).

DİF, PİF, MKF, 1.İF ve 1. KMK eklemlerde değerlendirildi. Kellgren-Lawrence (KL) sınıflamasına göre eklem düzeyinde KL grade (KLG) ≥ 2 “**radyografik el OA**”; $KLG \geq 2$ + eklemde ağrı/sızı/tutukluk “**semptomatik el OA**” olarak tanımlandı. “**Eroziv el OA**” için EULAR alt komitesi tarafından 2009’da önerilen tanım kullanıldı. Bu tanımlara göre bir veya daha fazla eklemde OA olan hastalar “**olgu düzeyinde el OA**” olarak kabul edildi.

3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi 'Statistical Package for the Social Sciences' (SPSS) for Windows 15 paket programı yardımıyla yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma, kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi yapılırken nominal değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edildi.

5.BULGULAR:

Çalışmaya, Romatoloji polikliniğimizde takip edilen 114 pSjS'lu hasta (110'u [%96.4] kadın; 4'ü [%3.6] erkek; ortalama yaş: 51.6) dahil edildi. Hastaların eğitim süresi 8 yıl idi. Hastaların %27'si sigara kullanmakta idi.

Tablo 6. Hastaların demografik özellikleri

Demografik Bulgular	
Ortalama yaş (yıl), ortalama $\pm$ SD	51.57 $\pm$ 12.45
Semptom süresi (yıl)	4.57 $\pm$ 3.74
Eğitim süresi (yıl), Ortalama $\pm$ SD	8.03 $\pm$ 3.65
Cinsiyet, kadın; n (%)	110 (%96)
Sigara kullanımı; n (%)	30 (%27)

Çalışma grubumuzda ortalama eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), 31,4 $\pm$ 18 mm/saat olarak bulundu.

Yetmiş beş hastada (%65.8) anti-nükleer antikor (ANA) pozitif. En sık görülen ANA boyanma paterni, %62.2 sıklıkta saptanan granüler paterndi. Saptanan diğer ANA tipleri ve dağılımları; homojen %29.7, sentromerik %5.4 idi.

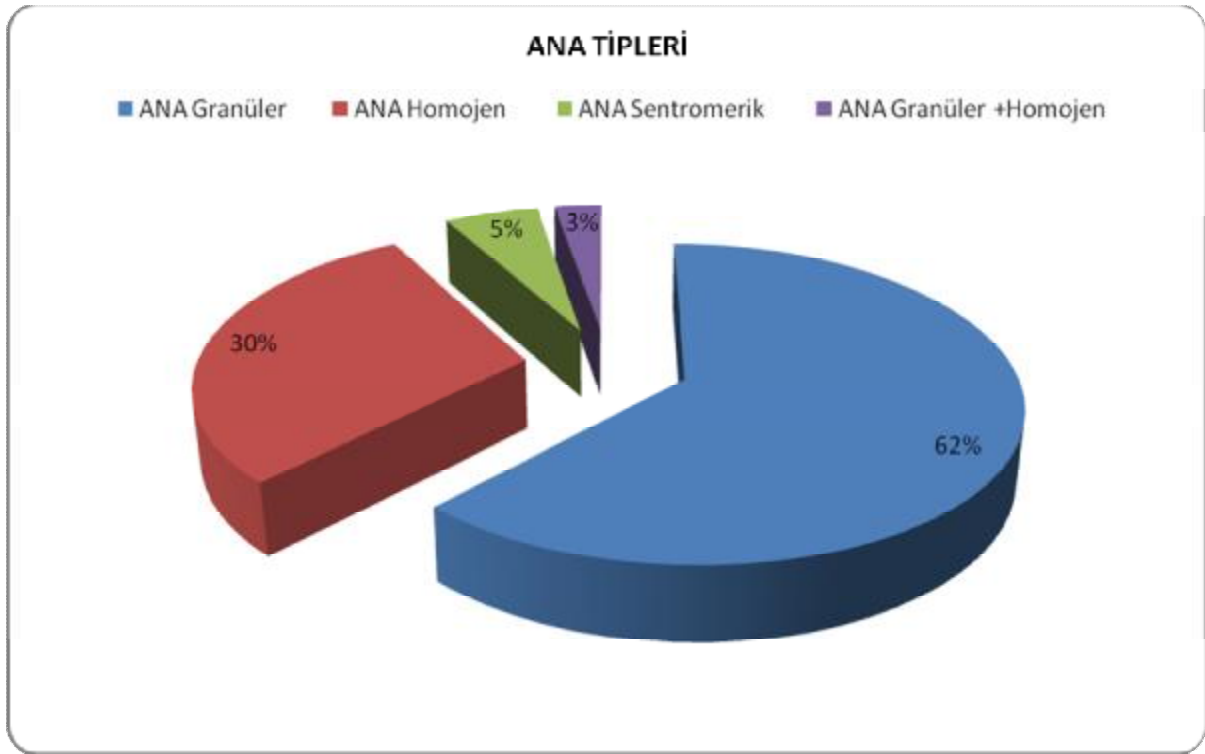
Altmış üç hastada (%54.3) SS-A, 32 hastada (%27) SS-B pozitif. Romatoid faktör (RF, normal değer:<20 IU/ml) 33 hastada (%38), anti-CCP antikor 3 hastada (%5.3) pozitif bulundu.

Hastalarda 84'ünde (%71.2) Schirmer testi pozitif bulunurken 33 kişide (%28) Schirmer testi negatif olarak saptanmıştır. Schirmer testinde <5mm/5dk olması pozitif kabul edilmiştir. Hastaların 79'unda (%89.8) tükürük bezi biyopsilerinde, fokus skoru >1 üzerinde idi.

Tablo 7. Hastaların laboratuvar bulguları

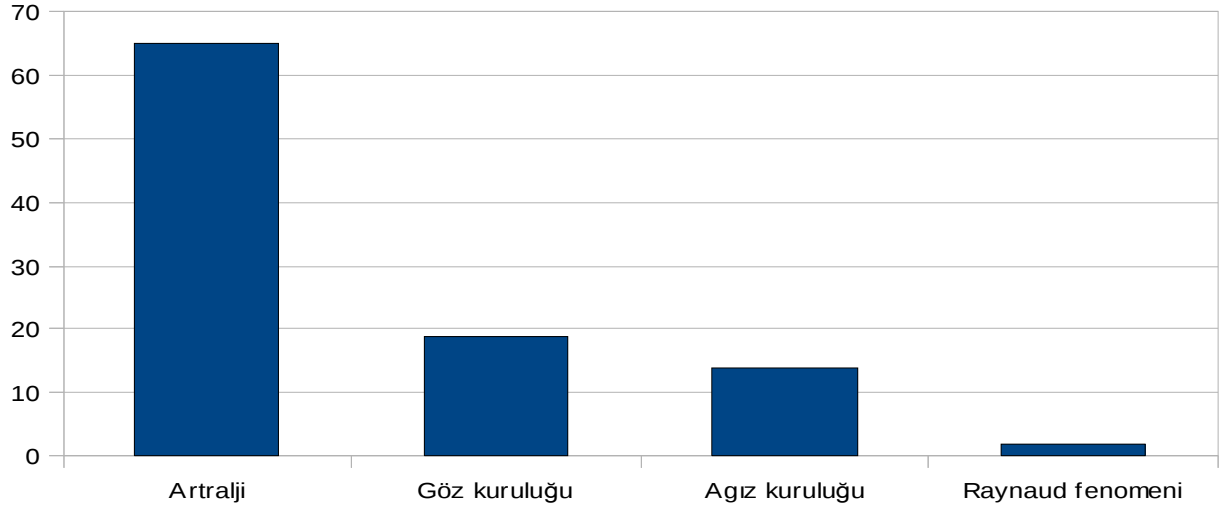
Laboratuvar Bulguları	% (n)
ANA pozitifliği	% 65.8 (75)
SS-A pozitifliği	% 54.3 (63)
RF pozitifliği	% 33 (38)
ESH>20mm	% 28 (33)
SS-B pozitifliği	% 27 (32)
CCP	% 5.3 (3)

Grafik 1. ANA Tipleri



Hastaların en sık başvuru şikayeti artralji idi (%62.3). Göz kuruluğu ve ağız kuruluğu nedeniyle başvuru sıklığı sırasıyla %19.3 ve %14.9 olarak bulundu (Grafik 2).

Grafik 2 . Hastalığın başlangıç bulguları



Hastaların takipleri boyunca görülen kümülatif klinik bulgularına bakıldığında en sık görülen yakınma, göz kuruluğu idi (% 99.2). Diğer bulgular tablo 8’de sıralanmıştır.

Tablo 8. Hastaların takipleri boyunca görülen klinik bulgular.

Klinik Bulgular	% (hasta sayısı)
Göz kuruluğu	% 99.2 (118)
Artralji	% 95 (113)
Ağız kuruluğu	%94 (112)
Halsizlik	% 73.5 (87)
Öksürük	% 42.9 (51)
Raynaud fenomeni	% 35.3 (42)
Burun kuruluğu	% 32.8 (39)
Livedo retikülaris	% 2.5 (3)
Artrit	% 1.7 (2)

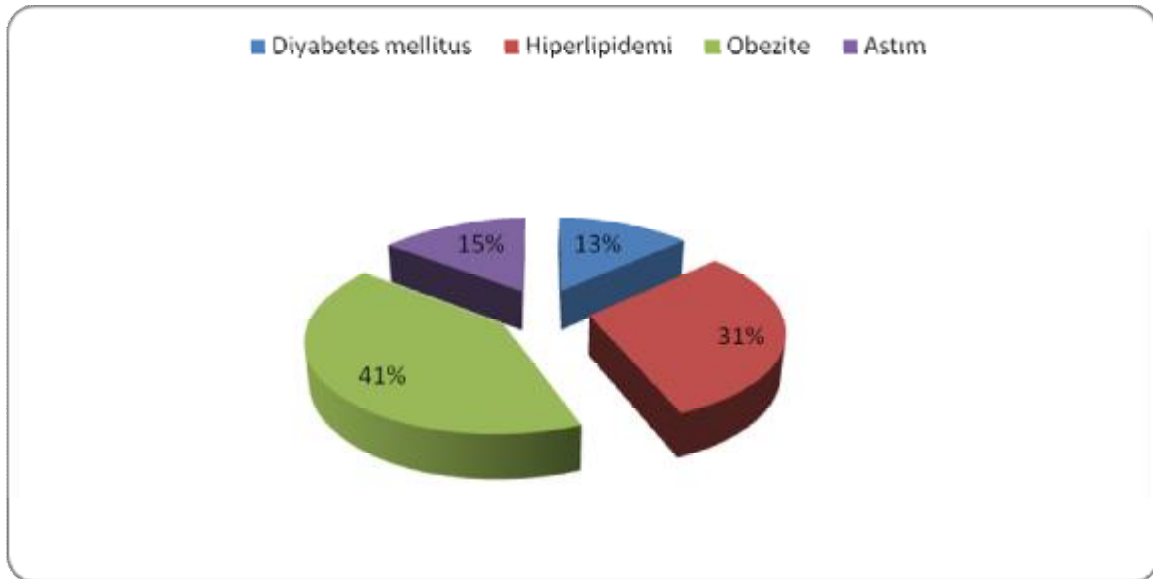
Hastalarda tiroid bezi tutulumu %9.2, parotis bezinde şişlik %5.9, akciğer tutulumu %5.6, lenfadenopati % 5, böbrek tutulumu %2.5 olarak saptandı. Hiçbir hastada santral sinir sistemi, kalp, kas ve pankreas tutulumu saptanmadı.

Tablo 9. Hastaların organ tutulumları

Organ tutulumları	% (n)
Tiroid bezi tutulumu	% 9.2 (11)
Akciğer tutulumu	% 5 (6)
Lenfadenopati	% 5 (6)
Böbrek tutulumu	% 2.5 (3)
Kalp tutulumu	Yok
Kas tutulumu	Yok
SSS tutulumu	Yok
Pankreas	Yok

Çalışmaya alınan hastalarda tespit edilen hastalıklar; Obezite %26.3 (31), Hiperlipidemi %19.3 (23), Diyabetes mellitus %8.4 (10), Astım %9.2 (11) olarak tespit edildi (Grafik 3) .

Grafik 3. Primer sjögren sendromlu hastaların ek hastalıkları.



Hastaların %77.3'ü yapay göz yaşı damlası, % 67.2'si klorokin, % 7.5'i metotreksat, %5.9'u pilokarpin, %3.4'ü cevimelin, %1.7'si siklosporinli göz damlası kullanmakta idi.

Tablo 10 . Hastaların kullandığı ilaçlar

İlaçlar	% (n)
Yapay göz yaşı damlası	% 77.3 (92)
Hidroksiklorokin	% 67.2 (80)
Metotreksat	% 7.6 (9)
Pilokarpin	% 5.9 (7)
Cevimelin	% 3.4 (4)
Siklosporin göz damlası	%1.7 (2)

Tüm yaş gruplarındaki hastalarda radyografik el OA 62 hastada (%54.5), semptomatik el OA 44 hastada (%38.6) ve eroziv el OA 23 hastada (%20.2) saptandı. Yalnız bir hastada el bilek eklemlerinde daralma ve bir başka hastada 3. metakarpofalangeal eklemden marginal erozyon şeklinde RA benzeri tutulum vardı.

Kırk yaş altında radyolojik el osteoartriti, semptomatik el osteoartriti ve eroziv el osteoartriti sıklıkları sırasıyla; %4.3 (5), %3.5 (4), %0.9 (1) olarak saptandı.

41-49 yaş arasında radyolojik el osteoartriti, semptomatik el osteoartrit ve eroziv el osteoartrit sıklıkları sırasıyla; %6.1 (7), %1.7 (2) ,%0.9 (1) olarak saptandı.

50-59 yaş arasında radyolojik el osteoartrit, semptomatik el osteoartrit ve eroziv el osteoartrit sıklıkları sırasıyla; %22 (25), %16 (18) ,%9 (10) olarak saptandı .

60 yaş üzerindeki hastalarda radyolojik el osteoartrit, semptomatik el osteoartrit ve eroziv el osteoartrit sıklıkları sırasıyla; %22 (25), %18 (20) ,%9.6 (11) olarak saptandı

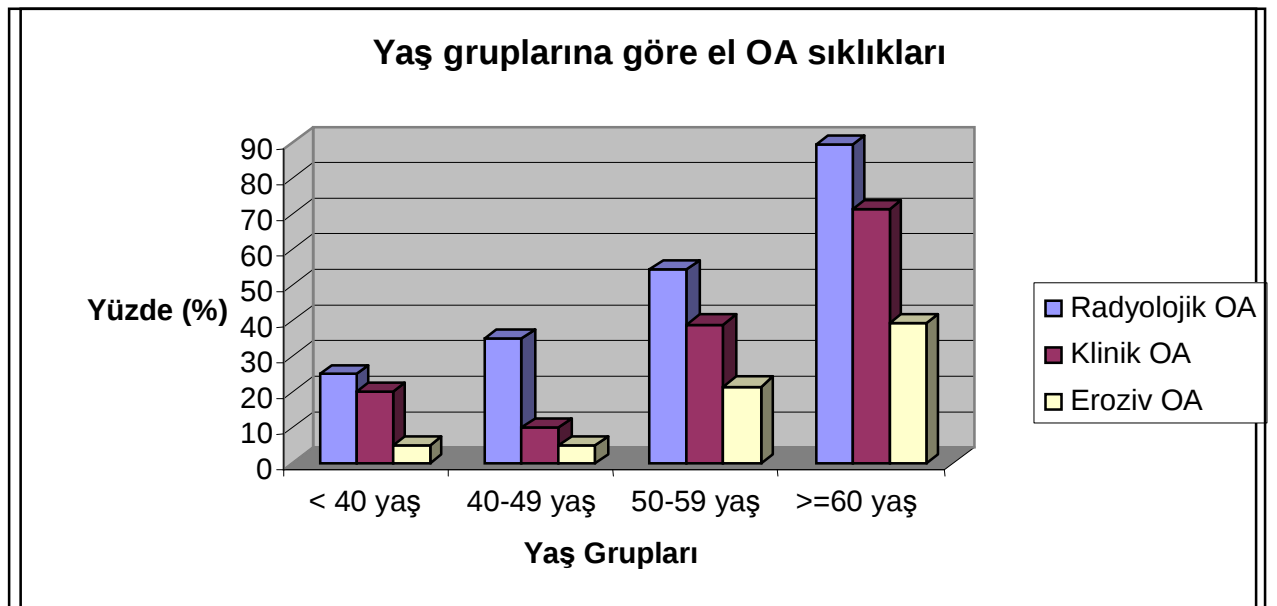
Tablo 11. Tüm yaş gruplarında el osteoartriti sıklığı

	N	%
Radyografik el osteoartriti	62	54.5
Semptomatik el osteoartriti	44	38.6
Eroziv el osteoartriti	23	20.2

Tablo 12 . Yaş gruplarına göre el osteoartriti sıklığı

Yaş grupları	Radyolojik El Osteoartriti	Semptomatik El Osteoartriti	Eroziv El Osteoartriti	Ağrı, tutukluk, sızı
40 yaş altı	%25 (5)	% 20 (4)	% 5 (1)	%40 (8)
41-49 yaş	%35 (7)	% 10 (2)	%5 (1)	%45 (9)
50-59 yaş	%54.3 (25)	% 39(18)	% 21.7 (10)	%60.8 (28)
60 yaş üzeri	%89.3 (25)	%71(20)	%39.3 (11)	% 75 (21)

Grafik 4.Yaş gruplarına göre el OA sıklıkları



Hastaların el osteoartriti sıklığı artan yaş ile birlikte iyi derecede korele bulundu ($r: 0.513$, $p<0.001$). RF pozitifliği , SS-A, SS-B pozitifliği, CCP pozitifliği, ANA pozitifliği, sigara kullanımı, Raynaud fenomeni ile eroziv el osteoartriti arasında korelesyon tespit edilemedi ($r=-0,25$ ve $p=0,05$, $r= -0,153$ ve $p=0,48$, $r= -0,120$ ve $p=0,297$, $r= 0,082$ ve $p=0,48$, $r= -0,074$ ve $p >0,05$, $r= -0,71$ ve $p >0,05$, $r= -0,021$ ve $p >0,05$).

6.TARTIŞMA

Primer Sjögren sendromu, %0.6-3 arasında bildirilen prevalans oranı ile Avrupa ülkelerinde sık görülen bağ dokusu hastalıklarından biri olarak ele alınmaktadır (111).

Eroziv el OA, IF eklemleri tutan ciddi sinovit ile karakterli, el OA'inin bir alt tipidir. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, etken olan faktörler arasında, hormonal ve metabolik faktörler, otoimmunité, heredite öne sürülmüştür. Genellikle postmenopozal kadınları etkiler. Kadınlarda erkeklerden 12 kat fazla görülür ve genellikle 50 yaşından sonra başlar (106).

Bu çalışmada primer SjS'lu hastalarda el eroziv OA sıklığı araştırılmıştır. Literatür araştırıldığında; atipik eroziv artrit ile seyreden primer SjS'lu 5 olgunun ve nodal OA'e eşlik eden kronik sialadenit ve kseroostominin tanımlandığı toplam 2 makale dışında başka bilgiye rastlanmamış (112). Primer SjS'da eroziv osteoartrit sıklığı ve ilişkili faktörleri değerlendiren bir çalışma tespit edilmemiştir. Çalışmamız bu açıdan ilk örnektir.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşları 51.57 ± 12.45 yıl literatür ile uyumlu bulundu (113, 114). Literatürde SjS için kadın erkek oranının 9/1 olduğu bilinmektedir (115). Çalışmamıza katılan pSjS'lu hastalarda kadın erkek oranı 27/1 olarak daha yüksek bulundu. Çalışmamızla benzer oranlara daha önce yapılmış çalışmalarda da rastlandı (116, 117).

Primer SjS'de egzokrin glandlara sınırlı, hafif romatizmal yakınmaların ve çoğu zaman özgül olmayan klinik bulguların eşlik ettiği 8-10 yıl sürebilen bir tanı öncesi dönem söz konusudur (118). Olgu serimizde bu süre 5.11 ± 3.58 yıl bulunmuştur. Türk ve arkadaşları'nın yaptığı bir çalışmada hastalığın başlangıç bulguları ile tanı arasında geçen süre ortalama 5.7 yıl olarak bildirilmiştir (119).

Hastaların başvuru bulgularına bakıldığında en sık başvuru şikayeti artralji idi (%62.3). Göz kuruluğu ve ağız kuruluğu nedeniyle başvuru sıklığı sırasıyla %19.3 ve %14.9, Raynaud fenomeni sıklığı %1.7 olarak bulundu.

Anne-Laure Fauchais ve ark.nın yaptığı çalışmada hastaların %17 'sinde eklem şikayetlerinin ağız ve göz kuruluğundan önce geldiği, hastaların %52'sinde

sikka semptomları ile eklem şikayetlerinin aynı zamanda, %31 hastada ise eklem şikayetlerinin sikka semptomlarından sonra ortaya çıktığı görülmüştür (113).

Benzer iki çalışmada da pSjS olan hastaların %40'ında ilk başvuru şikayeti artraljidir. %30 vakada eklem şikayetleri sikka semptomlarından sonra tespit edilmiştir (48, 120). Çalışmamızda ilk başvuru şikayeti olarak artralji sıklığı daha önce yapılan çalışmalara göre daha yüksek bulunmasının sebebi hastaların Romatoloji polikliniğinde değerlendirilmesi olabilir.

Hastaların takipleri boyunca görülen kümülatif klinik bulgu sıklıkları sırasıyla; Göz kuruluğu (%99.2), artralji (%95) ve ağız kuruluğu (% 94), olarak tespit edildi. İspanya'da 1010 SjS hastasında yapılan bir kohort çalışmasında SjS'lu hastaların klinik prezentasyonu araştırılmış ve benzer şekilde hastaların %96'sında göz kuruluğu, yine %96'sında ağız kuruluğu şikayeti olduğu gösterilmiştir (121).

Çalışmaya katılan hastaların %73.5'inde halsizlik saptanırken literatürde halsizlik %32-%100 arasında değişmektedir (113) (122).

Primer SjS'de Raynaud fenomeni görülme oranı Horvath ve arkadaşlarının 432 kadın pSjS içeren kohortlarında % 30 (111), Garcia-Carrasco ve arkadaşlarının 320 hastalık gruplarında ise % 13 olarak belirtilmiştir (123). Çalışmamızda ise hastaların % 35.3'ünde Raynaud fenomeni mevcuttu. Hastaların klinik bulgularındaki değişiklik çalışmalara katılan hasta sayısındaki farklılıklar ve izlem süresi ile ilgili olabilir.

SjS epidemiyolojisine yönelik yapılan geniş seriye sahip bazı çalışmalarda hastalarda ANA %74-94, RF %32-52, anti-SSA %40-56, anti-SSB %26-34 oranlarında tespit edilmiş olup bizim saptadığımız değerler de bu çalışmalara benzer bulunmuştur (113, 124, 125). Çalışmamızda, anti-CCP antikoru 3 hastada (%5.4) pozitif bulundu. Goep V ark.nın yaptığı çalışmada ise kadınlarda %16, erkeklerde ise %4 oranında anti-CCP pozitif olarak tespit edilirken, Atzeni F ark. %9.9 olarak tespit etmiştir (125, 126).

Çalışmamızda primer SjS'lu hastalardaki radyolojik el OA sıklığı %54.5, semptomatik el OA sıklığı %38.6 ve eroziv el OA sıklığı % 20.2 olarak bulunmuştur. Türkiye'de toplumda el OA sıklığının araştırıldığı çalışma sayısı çok fazla değildir.

Çakır ve arkadaşlarının Havsa bölgesinde yaptıkları prevalans çalışmasında, sadece fizik muayene ile saptanan el OA sıklığı %1.1'dir (127).

Ankara ili, Gölbaşı ilçesinde 2 mahallede 40 yaş ve üzerindeki kadınlardaki el OA prevalansını belirlemeye yönelik yapılan çalışmada ise toplam 2113 birey ile yüz yüze görüşülmüş, 1162 birey detaylı değerlendirilmeye çağırılmış ve 977 birey klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Bu bireylerin 214'ünde el eklemlerinde ağrı saptanmıştır. El OA tanısı için Amerikan Romatoloji Kolejinin klinik el OA kriterleriyle ayrıca ağrı+radyografik kriter (K-L 2 ve üzeri) olmak üzere 2 farklı yöntem kullanılmıştır. Sonuçta; 40 yaş ve üzeri kadınlarda klinik el OA kriterlerine göre el OA prevalansı % 3.9 ve ağrı+radyografik olarak tespit edilen el OA (semptomatik el OA) prevalansı ise % 8.4 olarak saptanmıştır (128).

Kwok ve ark yaptığı çalışmada toplumdaki radyolojik el osteoartriti sıklığı tüm yaşlarda %8, 55-64 yaş arası %7.9, 65-74 yaş arası %9.3 ,75-84 yaş arası % 5.2; semptomatik el osteoartriti ise tüm yaşlarda %10.2, 55-64 yaş arası %6, 65-74 yaş arası %14.3 , 75-84 yaş arası %7.3 olarak tespit edilmiştir (129).

Haugen ve ark. yaptığı çalışmada ise tüm yaşlarda semptomatik el osteoartriti erkeklerde %8.2, bayanlarda %15.9; radyografik el osteoartriti erkeklerde %47, bayanlarda %50.5 ve eroziv el osteoartriti erkeklerde %3.6, kadınlarda %9.8 olarak tespit edilmiştir (130). Başka bir çalışmada ise 40 yaş üzerinde semptomatik el osteoartriti %7 sıklığında bulunmuştur (5). Bijsterbosch J ve ark yaptığı çalışmada eroziv el OA sıklığı %7.5'dir. Eroziv el OA olan hastaların 6 yıllık izleminde olmayanlara göre radyolojik progresyonun daha fazla olduğu görülmüştür (131).

Çalışmamızda pSjS nedeni ile takip edilen hastaların tüm yaşlardaki el osteoartriti sıklıklarının hem Türkiye hem de diğer ülkelerin genel nüfuslarında saptanandan oldukça yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamızda yer alan el OA'li hastaların yaş ortalaması 51.6 idi. Kjekken ve ark.'nın (132) el OA'i ile ilgili çalışmasında hasta grubunda yaş ortalaması 62.7 olarak, Özoran ve ark.nın (133) çalışmalarında ise el OA'i olan kadın hastaların yaş ortalaması 58.7 yıl olarak bildirilmiştir.

Literatürdeki bu verilerle karşılaştırıldığında; primer SjS'lu ve el OA'li hastaların ortalama yaşının ülkemizdeki ve diğer ülkelerdeki el OA'ne göre daha genç

yaşta başladığı düşünülebilir. Bu durum hastalarımızdaki el OA'nin bir başka hastalıkla birlikte ortaya çıkmasından kaynaklanabilir.

Bu çalışmada; el osteoartriti sıklığının yaş ile iyi derecede korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Eroziv el OA ile sigara kullanımı ve Raynaud fenomeni arasında bir ilişki bulunamamıştır. Demirdağ ve arkadaşlarının çalışmasında da; hem radyografik hem de semptomatik el OA olanların yaşlarının olmayanlara göre daha fazla olduğu görülmüştür (128).

Klinik kriterlere göre OA tanısı konulan grupta menapoz, anne veya kız kardeşte OA varlığı ve diyabet daha sık saptanır iken, sigara kullanımı, oral kontraseptif tedavi, elde travma ve hipertansiyon sıklıkları açısından iki grup arasında farka rastlanmamıştır. Fark saptanan faktörlerden sadece yaş, klinik el OA için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir [OR (%95 GA)=1.1 (1.02-1.19)]. Ağrı+radyografik kriterlere göre, menapozal durum, el travması, anne veya kız kardeşte OA varlığı ve diyabet sıklığı OA tanısı konulan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanır iken, diğer faktörler iki grup arasında benzer bulunmuştur. Fark saptanan faktörlerden yaş ve menapoz bağımsız risk faktörleri olarak tespit edilmiştir [OR (%95 GA) sırası ile 1.04 (1.02-1.06) ve 1.91 (1.16-3.13)].

Yaş grupları incelendiğinde, klinik el OA kriterlerine göre prevalanslar; 40-49 yaş arası % 1.4 (15/1039), 50-59 yaş arası % 4.9 (22/448), 60 yaş ve üzeri % 9.4 (n/N?) olarak saptanmıştır. Ağrı+radyografik kriterlere göre prevalanslar; 40-49 yaş arası % 3.5 (36/1039), 50-59 yaş arası % 12.3 (55/448), 60 yaş ve üzeri % 17.8 (66/370) olarak bulunmuştur (128).

Çalışmamızda eroziv el OA ile inflamasyon göstergeleri ve seropozitiflik arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bijsterbosch ve ark yaptığı çalışmada da, inflamasyon göstergeleri ile eroziv osteoartrit arasında gösterilebilen ilişki yoktur. Lokal inflamasyon el eroziv osteoartrit gelişmesinde sistemik inflamasyondan daha önemli olabilir (131).

Osteoartrite bağlı olarak oluşan ağrı, el kavrama ve tutma güçlerindeki azalma, el fonksiyonlarını olumsuz etkilemektedir. El fonksiyonlarının azalması ise kişilerin günlük yaşam aktivitelerini olumsuz etkilemektedir.

Beklenen yaşam süresinin uzaması ve yaşlı populasyonun toplumdaki oranının artması ile birlikte el eklemlerinde osteoartritinin sebep olduğu dizabilite daha yaygın bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkacaktır. Bu nedenle, pSjS hastalar yakından takip edilmeli, medikal tedavileri, eklemleri koruyucu ve günlük yaşam aktivitelerini konusunda bilgilendirilmelidirler. Primer SjS hastalığı ile el eroziv osteoartritin arasındaki ilişkiyi saptamak için daha geniş çaplı ve ayrıntılı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKÇA

1. Tabbara KF, Vera-Cristo CL. Sjogren syndrome. Curr Opin Ophthalmol. 2000 Dec;11(6):449-54.
2. Mahoney EJ, Spiegel JH. Sjogren's disease. Otolaryngol Clin North Am. 2003 Aug;36(4):733-45.
3. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's Syndrome. A Clinical, Pathological, and Serological Study of Sixty-Two Cases. Medicine (Baltimore). 1965 May;44:187-231.
4. Gottenberg JE, Mignot S, Nicaise-Rolland P, Cohen-Solal J, Aucouturier F, Goetz J, et al. Prevalence of anti-cyclic citrullinated peptide and anti-keratin antibodies in patients with primary Sjogren's syndrome. Ann Rheum Dis. 2005 Jan;64(1):114-7.
5. Punzi L, Ramonda R, Sfriso P. Erosive osteoarthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2004 Oct;18(5):739-58.
6. Martel W, Stuck KJ, Dworin AM, Hylland RG. Erosive osteoarthritis and psoriatic arthritis: a radiologic comparison in the hand, wrist, and foot. AJR Am J Roentgenol. 1980 Jan;134(1):125-35.
7. Birlik M, Akar S, Gurler O, Sari I, Birlik B, Sarioglu S, et al. Prevalence of primary Sjogren's syndrome in Turkey: a population-based epidemiological study. Int J Clin Pract. 2009 Jun;63(6):954-61.
8. Rehman HU. Sjogren's syndrome. Yonsei Med J. 2003 Dec 30;44(6):947-54.
9. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002 Jun;61(6):554-8.
10. Johansson AC, Nakken B, Sundler M, Lindqvist AK, Johannesson M, Alarcon-Riquelme M, et al. The genetic control of sialadenitis versus arthritis in a NOD.QxB10.Q F2 cross. Eur J Immunol. 2002 Jan;32(1):243-50.
11. Ramos-Casals M, Font J. Primary Sjogren's syndrome: current and emergent aetiopathogenic concepts. Rheumatology (Oxford). 2005 Nov;44(11):1354-67.
12. Cobb BL, Lessard CJ, Harley JB, Moser KL. Genes and Sjogren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2008 Nov;34(4):847-68, vii.

13. Guggenbuhl P, Jean S, Jegou P, Grosbois B, Chales G, Semana G, et al. Primary Sjogren's syndrome: role of the HLA-DRB1*0301-*1501 heterozygotes. *J Rheumatol*. 1998 May;25(5):900-5.
14. Nakamura H, Kawakami A, Yamasaki S, Nakashima T, Kamachi M, Migita K, et al. Expression and function of X chromosome-linked inhibitor of apoptosis protein in Sjogren's syndrome. *Lab Invest*. 2000 Sep;80(9):1421-7.
15. Pflugfelder SC, Crouse C, Pereira I, Atherton S. Amplification of Epstein-Barr virus genomic sequences in blood cells, lacrimal glands, and tears from primary Sjogren's syndrome patients. *Ophthalmology*. 1990 Aug;97(8):976-84.
16. Tsubota K, Fujishima H, Toda I, Katagiri S, Kawashima Y, Saito I. Increased levels of Epstein-Barr virus DNA in lacrimal glands of Sjogren's syndrome patients. *Acta Ophthalmol Scand*. 1995 Oct;73(5):425-30.
17. Mariette X, Gozlan J, Clerc D, Bisson M, Morinet F. Detection of Epstein-Barr virus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction in salivary gland biopsy specimens from patients with Sjogren's syndrome. *Am J Med*. 1991 Mar;90(3):286-94.
18. Terada K, Katamine S, Eguchi K, Moriuchi R, Kita M, Shimada H, et al. Prevalence of serum and salivary antibodies to HTLV-1 in Sjogren's syndrome. *Lancet*. 1994 Oct 22;344(8930):1116-9.
19. Beby-Defaux A, Frugier F, Bourgoin A, Moynet D, Hajjar C, Sainte-Foie S, et al. Nucleotide sequence analysis of human T-cell lymphotropic virus type I pX and LTR regions from patients with sicca syndrome. *J Med Virol*. 1999 Oct;59(2):245-55.
20. Ahmed SA, Aufdemorte TB, Chen JR, Montoya AI, Olive D, Talal N. Estrogen induces the development of autoantibodies and promotes salivary gland lymphoid infiltrates in normal mice. *J Autoimmun*. 1989 Aug;2(4):543-52.
21. Porola P, Laine M, Virkki L, Poduval P, Kontinen YT. The influence of sex steroids on Sjogren's syndrome. *Ann N Y Acad Sci*. 2007 Jun;1108:426-32.
22. Ohlsson M, Skarstein K, Bolstad AI, Johannessen AC, Jonsson R. Fas-induced apoptosis is a rare event in Sjogren's syndrome. *Lab Invest*. 2001 Jan;81(1):95-105.
23. Mariette X, Roux S, Zhang J, Bengoufa D, Lavie F, Zhou T, et al. The level of BLyS (BAFF) correlates with the titre of autoantibodies in human Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2003 Feb;62(2):168-71.

24. Delaleu N, Jonsson MV, Appel S, Jonsson R. New concepts in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 Nov;34(4):833-45, vii.
25. Speight PM, Cruchley A, Williams DM. Quantification of plasma cells in labial salivary glands: increased expression of IgM in Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 1990 Mar;19(3):126-30.
26. Reichlin M. Antibodies to Ro and La. *Ann Med Interne (Paris)*. 1998 Feb;149(1):34-41.
27. McCauliffe DP, Yin H, Wang LX, Lucas L. Autoimmune sera react with multiple epitopes on recombinant 52 and 60 kDa Ro(SSA) proteins. *J Rheumatol*. 1994 Jun;21(6):1073-80.
28. Witte T. Antifodrin antibodies in Sjogren's syndrome: a review. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Jun;1051:235-9.
29. Fox RI, Stern M. Sjogren's syndrome: mechanisms of pathogenesis involve interaction of immune and neurosecretory systems. *Scand J Rheumatol Suppl*. 2002;116:3-13.
30. Nguyen KH, Brayer J, Cha S, Diggs S, Yasunari U, Hilal G, et al. Evidence for antimuscarinic acetylcholine receptor antibody-mediated secretory dysfunction in nod mice. *Arthritis Rheum*. 2000 Oct;43(10):2297-306.
31. Gresz V, Kwon TH, Hurley PT, Varga G, Zelles T, Nielsen S, et al. Identification and localization of aquaporin water channels in human salivary glands. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001 Jul;281(1):G247-54.
32. Beroukas D, Hiscock J, Gannon BJ, Jonsson R, Gordon TP, Waterman SA. Selective down-regulation of aquaporin-1 in salivary glands in primary Sjogren's syndrome. *Lab Invest*. 2002 Nov;82(11):1547-52.
33. Megjugorac NJ, Young HA, Amrute SB, Olshalsky SL, Fitzgerald-Bocarsly P. Virally stimulated plasmacytoid dendritic cells produce chemokines and induce migration of T and NK cells. *J Leukoc Biol*. 2004 Mar;75(3):504-14.
34. Ludewig B, Odermatt B, Landmann S, Hengartner H, Zinkernagel RM. Dendritic cells induce autoimmune diabetes and maintain disease via de novo formation of local lymphoid tissue. *J Exp Med*. 1998 Oct 19;188(8):1493-501.
35. Dittel BN, Visintin I, Merchant RM, Janeway CA, Jr. Presentation of the self antigen myelin basic protein by dendritic cells leads to experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol*. 1999 Jul 1;163(1):32-9.

36. Delaleu N, Jonsson R, Koller MM. Sjogren's syndrome. *Eur J Oral Sci.* 2005 Apr;113(2):101-13.
37. Fox RI, Kang HI, Ando D, Abrams J, Pisa E. Cytokine mRNA expression in salivary gland biopsies of Sjogren's syndrome. *J Immunol.* 1994 Jun 1;152(11):5532-9.
38. Boumba D, Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Cytokine mRNA expression in the labial salivary gland tissues from patients with primary Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1995 Apr;34(4):326-33.
39. Kapsogeorgou EK, Abu-Helu RF, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. Salivary gland epithelial cell exosomes: A source of autoantigenic ribonucleoproteins. *Arthritis Rheum.* 2005 May;52(5):1517-21.
40. Mitsias DI, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome: why autoimmune epithelitis? *Oral Dis.* 2006 Nov;12(6):523-32.
41. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjogren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007 Dec;21(6):989-1010.
42. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: clinical aspects and treatment. *Gerodontology.* 2003 Dec;20(2):64-77.
43. Brosky ME. The role of saliva in oral health: strategies for prevention and management of xerostomia. *J Support Oncol.* 2007 May;5(5):215-25.
44. Dennis L. Kasper EB, editor. *Harrison's Principles Of Internal Medicine.* 15 ed: McGraw-Hill, Medical Pub. ; 2004.
45. John B. Imboden DBH, John H. Stone. *Current Rheumatology Diagnosis and Treatment.* Lange Medical Books/McGraw-Hill, Medical Pub. ; 2006. p. 201-4.
46. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjogren's syndrome. A clinical, pathological, and serological study of sixty-two cases. 1965. *Medicine (Baltimore).* 1992 Nov;71(6):386-401; discussion -3.
47. Haga HJ, Peen E. A study of the arthritis pattern in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2007 Jan-Feb;25(1):88-91.
48. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol.* 1993 Jul;32(7):609-13.
49. Giles I, Isenberg D. Fatigue in primary Sjogren's syndrome: is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis.* 2000 Nov;59(11):875-8.

50. Ostuni P, Botsios C, Sfriso P, Punzi L, Chieco-Bianchi F, Semerano L, et al. Fibromyalgia in Italian patients with primary Sjogren's syndrome. *Joint Bone Spine*. 2002 Jan;69(1):51-7.
51. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 1999 Oct;32(5):843-60.
52. Al-Hashimi I, Khuder S, Haghighat N, Zipp M. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjogren's syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2001 Jan;30(1):1-6.
53. Gardiner P, Ward C, Allison A, Ashcroft T, Simpson W, Walters H, et al. Pleuropulmonary abnormalities in primary Sjogren's syndrome. *J Rheumatol*. 1993 May;20(5):831-7.
54. Parke AL. Pulmonary manifestations of primary Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 Nov;34(4):907-20, viii.
55. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Baronio M, Cavazzana I, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjogren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Dec;16(12):2328-36.
56. Shearn MA, Tu WH. Nephrogenic Diabetic Insipidus and Other Defects of Renal Tubular Function in Sjogren's Syndrome. *Am J Med*. 1965 Aug;39:312-8.
57. Suzuki H, Hickling P, Lyons CB. A case of primary Sjogren's syndrome, complicated by cryoglobulinaemic glomerulonephritis, pericardial and pleural effusions. *Br J Rheumatol*. 1996 Jan;35(1):72-5.
58. Aasarod K, Haga HJ, Berg KJ, Hammerstrom J, Jorstad S. Renal involvement in primary Sjogren's syndrome. *QJM*. 2000 May;93(5):297-304.
59. Kraus A, Caballero-Urbe C, Jakez J, Villa AR, Alarcon-Segovia D. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Association with other extraglandular manifestations. *J Rheumatol*. 1992 Oct;19(10):1572-4.
60. Jabbari B, Salardini A. Painful tonic/dystonic spasms in Sjogren's syndrome. *Mov Disord*. 1999 Sep;14(5):860-4.
61. Tajima Y, Mito Y, Owada Y, Tsukishima E, Moriwaka F, Tashiro K. Neurological manifestations of primary Sjogren's syndrome in Japanese patients. *Intern Med*. 1997 Oct;36(10):690-3.
62. Alexander EL. Neurologic disease in Sjogren's syndrome: mononuclear inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. *A*

clinical review and update of immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am*. 1993 Nov;19(4):869-908.

63. Bernacchi E, Amato L, Parodi A, Cottoni F, Rubegni P, De Pita O, et al. Sjogren's syndrome: a retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian Group of Immunodermatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Jan-Feb;22(1):55-62.

64. Callen JP, Mahl CF. Oculocutaneous manifestations observed in multisystem disorders. *Dermatol Clin*. 1992 Oct;10(4):709-16.

65. Fox RI, Liu AY. Sjogren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol*. 2006 Sep-Oct;24(5):393-413.

66. Pokorny G, Karacsony G, Lonovics J, Hudak J, Nemeth J, Varro V. Types of atrophic gastritis in patients with primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1991 Feb;50(2):97-100.

67. Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Kondo T. Clinical aspects of autoimmune pancreatitis in Sjogren's syndrome. *JOP*. 2001 May;2(3):88-92.

68. Ramakrishna R, Chaudhuri K, Sturgess A, Manoharan A. Haematological manifestations of primary Sjogren's syndrome: a clinicopathological study. *Q J Med*. 1992 Jul;83(303):547-54.

69. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M, Brito MP, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjogren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore)*. 2002 Jul;81(4):281-92.

70. Freimark B, Fantozzi R, Bone R, Bordin G, Fox R. Detection of clonally expanded salivary gland lymphocytes in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 1989 Jul;32(7):859-69.

71. Santana V, Rose NR. Neoplastic lymphoproliferation in autoimmune disease: an updated review. *Clin Immunol Immunopathol*. 1992 Jun;63(3):205-13.

72. Lazarus MN, Robinson D, Mak V, Moller H, Isenberg DA. Incidence of cancer in a cohort of patients with primary Sjogren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Aug;45(8):1012-5.

73. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005 Nov 14;165(20):2337-44.

74. Theander E, Henriksson G, Ljungberg O, Mandl T, Manthorpe R, Jacobsson LT. Lymphoma and other malignancies in primary Sjogren's syndrome: a cohort

study on cancer incidence and lymphoma predictors. *Ann Rheum Dis.* 2006 Jun;65(6):796-803.

75. Du M, Peng H, Singh N, Isaacson PG, Pan L. The accumulation of p53 abnormalities is associated with progression of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Blood.* 1995 Dec 15;86(12):4587-93.

76. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjogren's syndrome: risks, management, and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008 Nov;34(4):921-33, viii.

77. Zeher M, Horvath IF, Szanto A, Szodoray P. Autoimmune thyroid diseases in a large group of Hungarian patients with primary Sjogren's syndrome. *Thyroid.* 2009 Jan;19(1):39-45.

78. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjogren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008 Nov;34(4):935-47, viii-ix.

79. Andonopoulos AP, Drosos AA, Skopouli FN, Acritidis NC, Moutsopoulos HM. Secondary Sjogren's syndrome in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1987 Dec;14(6):1098-103.

80. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjogren's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.* 1986 May;29(5):577-85.

81. Novljan MP, Rozman B, Jerse M, Rotar Z, Vidmar G, Kveder T, et al. Comparison of the different classification criteria sets for primary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol.* 2006 Nov-Dec;35(6):463-7.

82. Kessel A, Toubi E, Rozenbaum M, Zisman D, Sabo E, Rosner I. Sjogren's syndrome in the community: can serology replace salivary gland biopsy? *Rheumatol Int.* 2006 Feb;26(4):337-9.

83. Manthorpe R. Sjogren's syndrome criteria. *Ann Rheum Dis.* 2002 Jun;61(6):482-4.

84. Strickland RW, Tesar JT, Berne BH, Hobbs BR, Lewis DM, Welton RC. The frequency of sicca syndrome in an elderly female population. *J Rheumatol.* 1987 Aug;14(4):766-71.

85. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjogren syndrome. *Arch Intern Med.* 2004 Jun 28;164(12):1275-84.

86. Atkinson JC, Grisius M, Massey W. Salivary hypofunction and xerostomia: diagnosis and treatment. *Dent Clin North Am.* 2005 Apr;49(2):309-26.

87. Fox PC, Datiles M, Atkinson JC, Macynski AA, Scott J, Fletcher D, et al. Prednisone and piroxicam for treatment of primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 1993 Mar-Apr;11(2):149-56.
88. Fox JC. The role of nursing in public policy reform. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 1993 Aug;31(8):9-12.
89. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. Etanercept in Sjogren's syndrome: a twelve-week randomized, double-blind, placebo-controlled pilot clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2004 Jul;50(7):2240-5.
90. Fox RI. Sjogren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000 Sep;9(9):2007-16.
91. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis Rheum*. 2003 Jun;48(6):1484-92.
92. Pijpe J, van Imhoff GW, Spijkervet FK, Roodenburg JL, Wolbink GJ, Mansour K, et al. Rituximab treatment in patients with primary Sjogren's syndrome: an open-label phase II study. *Arthritis Rheum*. 2005 Sep;52(9):2740-50.
93. Carnahan J. Epratuzumab, a humanized monoclonal antibody targeting CD22: characterization of in vitro properties. *Clin Cancer Res* 2003:3982-90.
94. Brandt K, editor. *Osteoarthritis in prognosis in the Rheumatic Diseases*. Lanchester: Kluwer Academic 1991.
95. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. *Arthritis Rheum*. 1990 Nov;33(11):1601-10.
96. Atay MB.osteoartrit.in:Beyazova M,ed.Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Ankara Güneş kitapevi; 2000:1805-30
97. Wilder FV, Barrett JP, Farina EJ. Joint-specific prevalence of osteoarthritis of the hand. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006 Sep;14(9):953-7.
98. Garstang SV, Stitik TP. Osteoarthritis: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *Am J Phys Med Rehabil*. 2006 Nov;85(11 Suppl):S2-11; quiz S2-4.
99. Abramson SB, Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(3):227.
100. Stamm T, Geyh S, Cieza A, Machold K, Kollerits B, Kloppenburg M, et al. Measuring functioning in patients with hand osteoarthritis--content comparison of questionnaires based on the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Dec;45(12):1534-41.

101. Zhang JJ, Hu SM, Zheng LM, Wu XT, Fu ZY, Dai JC, et al. Synthesis and characterization of a series of novel heptanuclear trigonal-prismatic polyhedra with different edge-ligands. *Chemistry*. 2002 Dec 16;8(24):5742-9.
102. Dahaghin S, Bierma-Zeinstra SM, Ginai AZ, Pols HA, Hazes JM, Koes BW. Prevalence and pattern of radiographic hand osteoarthritis and association with pain and disability (the Rotterdam study). *Ann Rheum Dis*. 2005 May;64(5):682-7.
103. Segal R, Avrahami E, Lebdinski E, Habut B, Leibovitz A, Gil I, et al. The impact of hemiparalysis on the expression of osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 1998 Dec;41(12):2249-56.
104. Greig C, Spreckley K, Aspinwall R, Gillaspay E, Grant M, Ollier W, et al. Linkage to nodal osteoarthritis: quantitative and qualitative analyses of data from a whole-genome screen identify trait-dependent susceptibility loci. *Ann Rheum Dis*. 2006 Sep;65(9):1131-8.
105. Stecher. Heberden's nodes: heredity in hypertrophic arthritis of the finger joints. *Am J Med Sci* 1941:801809.
106. Greenspan A. Erosive osteoarthritis. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2003 Jun;7(2):155-9.
107. Kellgren JH, Lawrence JS, Bier F. Genetic Factors in Generalized Osteo-Arthrosis. *Ann Rheum Dis*. 1963 Jul;22:237-55.
108. Hunter DJ, Felson DT. Osteoarthritis. *BMJ*. 2006 Mar 18;332(7542):639-42.
109. Altman. Early management of osteoarthritis. *Am J Manag Care* 2010;16:41-7.
110. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957 Dec;16(4):494-502.
111. Horvath IF, Szodoray P, Zeher M. Primary Sjogren's syndrome in men: clinical and immunological characteristic based on a large cohort of Hungarian patients. *Clin Rheumatol*. 2008 Dec;27(12):1479-83.
112. Kassimos DG, Shirlaw PJ, Choy EH, Hockey K, Morgan PR, Challacombe SJ, et al. Chronic sialadenitis in patients with nodal osteoarthritis. *Br J Rheumatol*. 1997 Dec;36(12):1312-7.
113. Fauchais AL, Ouattara B, Gondran G, Lalloue F, Petit D, Ly K, et al. Articular manifestations in primary Sjogren's syndrome: clinical significance and prognosis of 188 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Jun;49(6):1164-72.

114. Tsampoulas CG, Skopouli FN, Sartoris DJ, Kaplan P, Kursunoglu S, Pineda C, et al. Hand radiographic changes in patients with primary and secondary Sjogren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1986;15(3):333-9.
115. Tizoufas AG SP, Moutsopoulos HM. Epidemiology of Sjögren's syndrome in Greece. Amsterdam,1994.
116. Pillemer SR, Matteson EL, Jacobsson LT, Martens PB, Melton LJ, 3rd, O'Fallon WM, et al. Incidence of physician-diagnosed primary Sjogren syndrome in residents of Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2001 Jun;76(6):593-9.
117. Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Venetsanopoulou AI, Siozos C, Drosos AA. Epidemiology of primary Sjogren's syndrome in north-west Greece, 1982-2003. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Feb;45(2):187-91.
118. Moutsopoulos HM, Chused TM, Mann DL, Klippel JH, Fauci AS, Frank MM, et al. Sjogren's syndrome (Sicca syndrome): current issues. *Ann Intern Med*. 1980 Feb;92(2 Pt 1):212-26.
119. Türk T KG, Aksu K, Kabasakal Y. Clinical and laboratory findings of 148 patients with primary Sjogren's syndrome. *Annual European Congress of Rheumatology2002*. p. 463.
120. Pavlidis NA, Karsh J, Moutsopoulos HM. The clinical picture of primary Sjogren's syndrome: a retrospective study. *J Rheumatol*. 1982 Sep-Oct;9(5):685-90.
121. Ramos-Casals M, Solans R, Rosas J, Camps MT, Gil A, Del Pino-Montes J, et al. Primary Sjogren syndrome in Spain: clinical and immunologic expression in 1010 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Jul;87(4):210-9.
122. Bowman SJ. Patient-reported outcomes including fatigue in primary Sjogren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 Nov;34(4):949-62, ix.
123. Garcia-Carrasco M, Siso A, Ramos-Casals M, Rosas J, de la Red G, Gil V, et al. Raynaud's phenomenon in primary Sjogren's syndrome. Prevalence and clinical characteristics in a series of 320 patients. *J Rheumatol*. 2002 Apr;29(4):726-30.
124. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2002 Mar;46(3):741-7.
125. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Lama N, Bonacci E, Bobbio-Pallavicini F, Montecucco C, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in primary Sjogren syndrome may be associated with non-erosive synovitis. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(3):R51.

126. Goeb V, Salle V, Duhaut P, Jouen F, Smail A, Ducroix JP, et al. Clinical significance of autoantibodies recognizing Sjogren's syndrome A (SSA), SSB, calpastatin and alpha-fodrin in primary Sjogren's syndrome. Clin Exp Immunol. 2007 May;148(2):281-7.
127. Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, Imeryuz N, Uslu H, Benian O, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. Rheumatol Int. 2012 Apr;32(4):895-908.
128. Demirdağ D M GB, Özkan S. 40 yaş ve üzeri kadınlarda semptomatik el osteoartriti sıklığı. XUlusal Romatoloji kongresi,Özet Kitabı; Antalya2009. p. 58-9.
129. Kwok WY, Kloppenburg M, Rosendaal FR, van Meurs JB, Hofman A, Bierma-Zeinstra SM. Erosive hand osteoarthritis: its prevalence and clinical impact in the general population and symptomatic hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2011 Jul;70(7):1238-42.
130. Haugen IK, Englund M, Aliabadi P, Niu J, Clancy M, Kvien TK, et al. Prevalence, incidence and progression of hand osteoarthritis in the general population: the Framingham Osteoarthritis Study. Ann Rheum Dis. 2011 Sep;70(9):1581-6.
131. Bijsterbosch J, van Bommel JM, Watt I, Meulenbelt I, Rosendaal FR, Huizinga TW, et al. Systemic and local factors are involved in the evolution of erosions in hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2011 Feb;70(2):326-30.
132. Kjekken I, Dagfinrud H, Slatkowsky-Christensen B, Mowinckel P, Uhlig T, Kvien TK, et al. Activity limitations and participation restrictions in women with hand osteoarthritis: patients' descriptions and associations between dimensions of functioning. Ann Rheum Dis. 2005 Nov;64(11):1633-8.
133. Özoran. K UH, Uzun Ü, Caner N,. El osteoartritinin klinik ve radyolojik değerlendirilmesi. Ankara Numune Hastanesi tıp fakültesi dergisi 1995;34:49-.