

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SJÖGREN SENDROMU’NUN NASAL FLORAYA
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.GİRAY ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. MEHMET AKİF ÖZTÜRK**

**ANKARA
MART 2010**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SJÖGREN SENDROMU’NUN NASAL FLORAYA
ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR.GİRAY ŞAHİN**

**TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. MEHMET AKİF ÖZTÜRK**

**ANKARA
MART 2010**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tezimin tüm çalışma dönemi boyunca gösterdiği destek ve anlayışından dolayı tez hocam Prof. Dr. Mehmet Akif ÖZTÜRK'e teşekkür ederim. Yine çalışmanın her aşamasında katkılarından dolayı ağabeyim Uzm. Dr. Mehmet Derya DEMİRAĞ'a teşekkür ederim.

Çalışmanın gerçekleşmesinde emeklerinden dolayı Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD'den Prof. Dr. Kenan HİZEL ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık dönemim süresince eğitimime katkılarından dolayı başta İç Hastalıkları AD başkanımız, hocam Prof. Dr. Şükrü SİNDEL olmak üzere tüm öğretim üyelerine ayrıca teşekkür ederim.

Çalışmaya kit teminindeki katkılarından dolayı İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Derneği'ne teşekkürlerimi sunarım.

Benim üzerimde en çok emek sahibi olan annem, babam ve her konuda desteğini, anlayışını ve sevgisini bana sunan eşim Gökçen Çoban ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Dr.Giray ŞAHİN

KISALTMALAR

Ach	Asetilkolin
AECG	Amerika Avrupa konsensus grubu
AIDS	Edinilmis immün yetmezlik sendromu
AMA	Antimitokondriyal antikor
ANA	Antinükleer antikor
APC	Antijen sunucu hücre
AQP	Aquaporin
ATPaz	Adenozin trifosfataz
BAFF	B hücre aktive edici faktör
BALT	Bronş ilişkili lenfoid doku
BAX	Bcl-2 associated x protein
BCL-2	B cell lymphoma 2 proteini
Camp	Siklik adenin monofosfat
CCR5	Kemokin c-c motif reseptörü 5
CMV	Sitomegalovirüs
CRP	C reaktif protein
CSF-1	Koloni stimulan faktör 1
CTLA4	Sitotoksik T lenfosit assosiye antijen 4
CXCL	Kemokin c-x-c motif ligand
DHEA	Dehidroepandrosteron
DMARD	Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç
DNA	Deoksiribonükleik asit
EBV	Epstein Barr virüsü
EMB	Eosinmethylen Blue agar
ESR	Eritrosit sedimentasyon hızı
Fas	TNF receptor superfamily, member 6
FasL	Fas ligand
GC	Germinal centre
GST	Glutathione S transferaz
GVHD	Graft versus host disease

HCV	Hepatit C virüsü
HHV	İnsan herpes virüsü
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü
HLA	Human leucocyte antigen-insan lökosit antijeni
HTLV-1	İnsan T lenfotropik virüsü tip 1
hyRNA	Küçük sitoplazmik ribonükleik asit
ICAM	İntersellüler adhezyon molekülleri
IFN	İnterferon
Ig	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
IL-1RA	İnterlökin 1 reseptör antagonisti
KCS	Keratokonjunktivitis sikka
LFA-1	Lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1
LİP	Lenfositik interstisyel pnömoni
LMA	Latent membran antijen
mAChR	Muskarinik asetilkolin reseptörü
MALT	Mukoza ilişkili lenfoid doku
mDC	Myeloid dendritik hücre
MHC	Majör histokompatibilite kompleksi
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus
MSSA	Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus
NHL	Non hodgkin lenfoma
NOD	Nonobez diabetik fare
NSAİD	Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç
PBS	Primer bilier siroz
PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
pDC	Plazmasitoid dendritik hücre
PNAd	Periferel node adressin
RA	Romatoid artrit
RF	Romatoid faktör
RTA	Renal tübüler asidoz

RT-PZR	Real time polimeraz zincir reaksiyonu
RTX	Rituksimab
sCD27	Soluble CD27
SLE	Sistemik lupuS eritematozus
SS	Sjögren sendromu
SS-A	Sjögren sendromu ilişkili protein a
SS-B	Sjögren sendromu ilişkili protein b
SSS	Santral sinir sistemi
STAT 4	Signal transducer and activator of transcription 4
T reg	Regülatör T hücre
TGF	Transforming growth factor
Th	T helper
TNF	Tümör nekrozis faktörü
TTP	Trombotik trombositopenik purpura
VCAM-1	Vasküler hücre adhezyon molekülü

İÇİNDEKİLER

Teşekkür

Kısaltmalar

İçindekiler

Şekiller ve Grafikler

Tablolar

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Sjögren Sendromunun Tanım ve Epidemiyolojisi	3
2.2. Sjögren Sendromu Tarihçesi	4
2.3. Sjögren Sendromu Etiyopatogenezi	5
2.3.1.Genetik Faktörler	8
2.3.2.Endotel Hücreleri	10
2.3.3.Epitel Hücreleri	11
2.3.4.T Hücreleri	12
2.3.5.B Hücreleri	13
2.3.6.BAFF (B-cell activating factor)	13
2.3.7.Germinal Merkez Benzeri Yapılar	15
2.3.8. Dendritik Hücreler	15
2.3.9.Otoantikörler	19
2.3.10.Sitokinler	20
2.3.11.Otonomik Disfonksiyon	21

2.3.12.Hormonal Etki	23
2.3.13.Viral Etkenler	24
2.4. Sjögren Sendromu Klinik Belirti ve Bulguları	26
2.4.1 Glandüler Bulgular	26
2.4.1.1 Oral Tutulum	26
2.4.1.2.Oküler Tutulum	31
2.4.1.3.Diğer Egzokrin Glandüler Tutulumlar	32
2.4.2.Ekstraglandüler Bulgular	32
2.4.2.1.Yorgunluk	33
2.4.2.2.Cilt Tutulumu	34
2.4.2.3.Kas-İskelet Sistemi Tutulumu	36
2.4.2.4.Pulmoner Tutulum	38
2.4.2.5.Gastrointestinal Tutulum	40
2.4.2.6.Renal Tutulum	42
2.4.2.7.Hematolojik Tutulum	44
2.4.2.8.Lenfoproliferatif Tutulum	45
2.4.2.9.Nörolojik Tutulum	47
2.4.2.10.Tiroid Tutulumu	48
2.4.3.Sekonder Sjögren Sendromu	49
2.5. Sjögren Sendromunun Tanısı	49
2.5.1. Kopenhag Sınıflama Kriterleri	50

2.5.2.Kaliforniya Kriterleri	50
2.5.3. Avrupa- 2 Kriterleri	51
2.5.4. Amerika – Avrupa Konsensus Kriterleri	52
2.6. Sjögren Sendromunun Ayırıcı Tanısı	53
2.7. Sjögren Sendromunun Tedavisi	54
2.7.1. Sistemik Tedavi	55
2.7.2. Oral Hastalık Tedavisi	58
2.7.3. Oküler Hastalık Tedavisi	60
3. GEREÇ VE YÖNTEM	62
3.1. Hasta Özellikleri	62
3.2. Kùltürlerin Alınması	64
3.3. İstatiksel Analiz	65
4. BULGULAR	66
4.1. Sjögren Sendromu olan ve olmayan grupların kùltür sonuçları açısından istatistiksel analizi	66
4.2. Sjögren Sendromu olan grupların ağız-göz kuruluğı ve kùltür üremeleri açısından istatistiksel analizi	67
4.3. Sjögren Sendromu olan grupların fokus skoru ve kùltür üremeleri açısından istatistiksel analizi	67
4.4. Sjögren Sendromu olan grupların Schirmer testi ve kùltür üremeleri açısından istatistiksel analizi	68
4.5.Farklı otoantikor pozitifliğine göre kùltür üremelerinin	68

değerlendirilmesi

5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇLAR	76
7. KAYNAKLAR	77
8.ÖZET	99
9.SUMMARY	100
10.ÖZGEÇMİŞ	101

ŞEKİLLER VE GRAFİKLER

Şekil 1. Sjögren sendromu'nun olası patogenezi	6
Şekil 2. Glandüler yapı içindeki kemokinler	8
Şekil 3. Sjögren Sendromu patogenezi hipotezi	18
Şekil 4. Sitokinler arasındaki denge durumu	19

TABLÖLAR

Tablo 1. Primer Sjögren Sendromunda ekstraplandüler bulguların sıklığı	33
Tablo 2. Sjögren Sendromunda Akciğer Tutulumu	40
Tablo 3. Sjögren Sendromunda lenfoma gelişiminin klinik ve serolojik prediktörleri	47
Tablo 4. Kopenhag Sınıflama Kriterleri	50
Tablo 5. Kaliforniya sınıflama Kriterleri	50
Tablo 6. Avrupa-2 Sınıflama Kriterleri	51
Tablo 7. Amerika-Avrupa Sınıflama Kriterleri	52
Tablo 8. Sjögren Sendromu ayırıcı tanısı	53
Tablo 9. Çalışmaya katılan hastaların tanı anındaki başvuru şikayeti	63
Tablo 10. Hastaların tanı anındaki antikor profili	63
Tablo 11. Kontrol ve Vaka Gruplarının Demografik Özellikleri ve kültür üreme oranları	66
Tablo 12. Vaka Grubu İçerisinde Kültür Sonucuna Göre Ağız ve Göz Kuruluğu Yönünden Olguların Dağılımı	67
Tablo 13. Vaka Grubu İçerisinde Biyopsideki Odak Sayısına Göre Kültür Sonucunun Dağılımı	68
Tablo 14. Vaka Grubu İçerisinde Schirmer Sonuçlarına Göre Kültür Üreme Oranları	68

Tablo 15. Farklı otoantikor pozitifliğine göre kültür üremelerinin değerlendirilmesi

69

1. GİRİŞ

Sjögren Sendromu (SS), tükürük ve gözyaşı bezlerini etkileyerek kuru ağız ve kuru göz yakınmalarına neden olan kronik otoimmün inflamatuvar egzokrinopatidir [1]. Öncelikle 40–50 yaşlarında kadınları etkileyen bir hastalık (K/E; 9/1) olmasına karşın tüm yaş gruplarında görülebilir. Ana histolojik özellik egzokrin tükürük ve gözyaşı bezlerinin fokal lenfositik infiltrasyonudur. Hastaların 1/3'ünde deri, kan ve lenfatik sistem, kas, damarlar, eklemler, iç organları da içine alan nonegzokrin belirtiler görülebilir. SS kişiyi yalnızca fiziksel olarak değil, emosyonel olarak da etkileyebilen bir hastalıktır. Yaşam kalitesinde belirgin bir bozulmaya neden olur.

Ekzokrin salgıların azalması ile birlikte mikroorganizmalara karşı koruyucu fonksiyonlar da kaybedilir ve bu durum enfeksiyonlara neden olur. Ciddi tükürük azlığı olan SS'li hastalarda, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* ve *Candida* sıklığı artmıştır. SS'li olguların oral florasından elde edilen mantar türleri arasında en sık olarak %66'lık bir oranla *C.albicans* üretilir [2].

Armando ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada oral kandidiazis SS'li olgularda %74 rastlarken sağlıklı bireylerde oral kandidiazis sıklığı %23 olarak sunmuşlardır [3]. Kindelan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada SS'li olgular sağlıklı kserostomik bireylerle karşılaştırılmış, her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış ve bu nedenden dolayı SS'li olgularda oral kandidoz görülmesinin immunolojik nedenlerden olmadığına altı çizilmiştir [4]

Yukardaki alışmalarda SS’li hastalarda oral floradaki mikroroganizma değişikliği araştırılmış olup bu hastalarda nasal flora ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. Çalışmamızda SS’li hastalardan alınan burun sürüntü kültürleri Gram negatif bakteriler, stafilokok ve mantar kültürleri standart yöntemlerle ekilerek, toplumda görülme sıklığı en yüksek otoimmün hastalıklardan biri olan SS’de burun florasındaki kuruluğa bağlı değişikliği saptamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Sjögren Sendromu Tanım ve Epidemiyolojisi

Sjögren Sendromu (SS), özellikle gözyaşı ve tükürük bezleri başta olmak üzere, egzokrin bezlerin lenfositik infiltrasyonu ile karakterize, yavaş seyirli kronik, otoimmün bir hastalıktır [1]. Başlıca ağız ve göz kuruluğu ile seyreder. Bu iki bulguya sıkka semptomları denilmektedir. Altta yatan başka bir hastalık yoksa primer Sjögren sendromu, başka otoimmün kollajen doku hastalığına ikincil ise sekonder Sjögren sendromu adı verilir. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus, skleroderma bu birlikteliğin en sık olduğu hastalıklardır [1].

Diğer otoimmün hastalıklar gibi daha çok kadınlarda ortaya çıkar. Prevelansı %0,5-5, kadın/erkek oranı ise 9/1'dir [1]. Hastalığın 20 ve 50'li yaşlarda iki kez pik yaptığı dönem vardır. Vakaların %50'si Primer Sjögren sendromudur [1]. Ülkemizde yapılan bir prevelans çalışmasında toplumumuzdaki sıklığı iki ayrı sınıflama kriterine göre %0,72 ve %1,56 olarak saptanmıştır [5].

Genel popülasyona göre 44 kat daha fazla lenfoma riski nedeniyle Sjögren sendromunda lenfoproliferatif hastalıklar önemli bir sorundur. Mortalitesi normal popülasyondaki ile benzerdir ancak lenfoproliferatif hastalık gelişimine bağlı olarak mortalitede artış olabilir [6].

2.2. Sjögren Sendromu Tarihçesi

Sjögren sendromunun ilk tanınması 1892 yılında, Polonyalı bir cerrah olan Jan Mikulicz Radecki tarafından bir hastanın bilateral parotis bezinde şişlik ve lakrimal bez infiltrasyonunun olduğunun gösterilmesi ile başlar. Bu bezlerin biyopsisinde yoğun küçük yuvarlak hücre infiltrasyonu saptanmıştır [7]. Sonradan ‘‘Mikulicz sendromu’’ terimi parotis ve gözyaşı bezlerindeki çok çeşitli nedenlere bağlı olabilecek (enfeksiyon, tüberküloz, sarkoidoz ve lenfoma) büyümeyi ifade etmekte kullanılmış ancak zamanla bu terim yetersiz görülerek kullanım dışı kalmıştır [1,8].

1933 yılında Danimarkalı bir oftalmolog olan Henrik Samuel Conrad Sjögren 13’ünde kuru ağız ve kuru göz semptomları olan romatoid artritli 19 kadın hastada klinik ve histolojik bulguları tanımlamıştır. 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 [9].

1940’lı yılların başlarında, tıp literatüründe ‘Sjögren Sendromu’ ismi kullanılmaya başlanmış ve Sjögren’in tezi 1943’te İngilizce’ye çevirilmistir. 1951’de Sjögren 80 hastalık bir seri yayınlamıştır ve esas ününe bundan sonra kavuşmuştur [10].

1953'te Morgan ve Castleman Sjögren sendromu olan hastalarla yaptıkları vaka sunumlarında klinopatolojik olarak Mikulicz's hastalığı ile benzerliğine dikkat çekmişlerdir [1].

1969 yılında SS'nun Anti Ro ve Anti La antikorları ile ilişkisi ortaya konmuştur.

1980 yılında Talal hastalığı “otoimmün ekzokrinopati” olarak, Skopouli ve Moutsopoulos “otoimmün epitelitis” olarak tanımlamışlardır [12,13].

1993'de en yaygın kabul gören klasifikasyon kriterlerinden biri olan Avrupa-I kriterleri yayınlanmıştır [14].

1996'da Avrupa-I klasifikasyon kriterleri modifiye edilerek Avrupa-II klasifikasyon kriterleri olarak yayınlanmıştır [15].

2002 yılında Amerikan-Avrupa Konsensus grubu daha önce yayınlanan Avrupa kriterlerini gözden geçirerek modifiye etmiştir [16].

2.3. Sjögren Sendromu Etiyopatogenezi

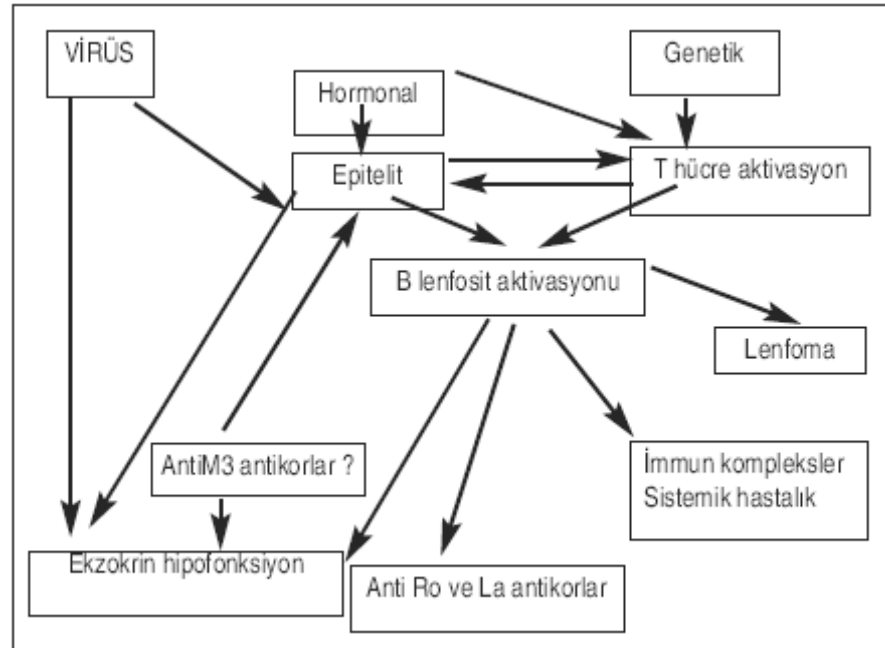
SS, otoimmün bir hastalıktır ve nedeni bilinmemektedir. Diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi SS'un etiyopatogenezinde de genetik, infeksiyöz, endokrin ve psikoimmunolojik faktörler suçlanmaktadır.

SS'da ailesel birikimin varlığı ve bu hastaların akrabalarında diğer otoimmün hastalıkların görülme sıklığının artmış olması, genetik yatkınlığı düşündüren bulgulardır. Hastalığın kadınlarda daha sık görülmesi de, östrojen

hormonunun etiopatogeneze katkısının olduğunu düşündürmektedir [17].

Çevresel faktörler arasında önde gelen neden virüslerdir. Kesin ilişki gösterilmemiş olmakla birlikte, tükürük bezlerinin, latent virus enfeksiyonlarının yerleşme yerlerinden biri olması, virüslerin patogeneze rolünün olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle siyalotropik ve lenfotropik virüsler etiyolojide suçlanmaktadır. Bunlar herpesvirüsler [Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirüs (CMV), insan herpes virüsü 6 (HHV-6), hepatit C virüsü (HCV)] ve retrovirüslerdir.

Şekil 1. Sjögren sendromunun olası patogenezi.



Bu bilgiler ışığında ;

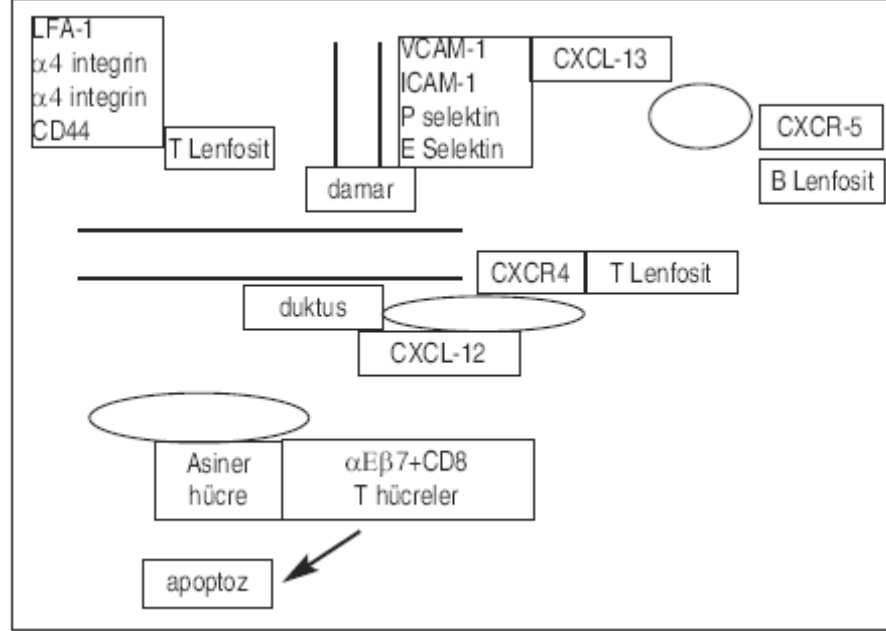
- a) Viral veya viral olmayan faktörlerin sonucu glandüler doku içerisinde hücresel nekroz veya apoptozis gelişerek, Sjögren sendromu ilişkili antijen

A (SS-A) proteininin hücre yüzeyine salınması, (SS-A proteini çift zincir RNA [hYRNA] ile kompleks oluşturur, bu kompleks apoptotik hücrelerin kabarcıklarında bulunur.)

- b) Hasarlanmış bez tarafından sitokin üretimi ile çeşitli kemokinlerin artışı ve sonuçta lenfositlerin ve dendritik hücrelerin glandüler dokuya göçü,
- c) Glandüler mikroçevre içinde gözyası ve tükürük bezlerinin epitel hücrelerinde majör histokompatibilite kompleks (MHC) antijenlerinin ve adheziv moleküllerin artışı, bunun sonucunda lenfosit aktivasyonu,
- d) T-helper hücrelerin etkisi altındaki B lenfositlerce, SS-A antijenine karşı antikor üretimi; anti SS-A ve ribonükleoproteinden oluşan immün komplekslerin, gland içindeki, “Human Leukocyte Antigen-DR” (HLA-DR) pozitif dendritik hücrelere, Toll reseptörler ve Fc γ R reseptörler aracılığıyla bağlanması,
- e) Lenfositler ve epitel hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin salgılanması, dendritik hücrelerden tip 1 interferonların (IFN) salgılanması ve bunlar sonucunda bölgeye lenfosit yerleşiminin, lenfosit ve metalloproteinaz aktivasyonunun, glandüler hücre apoptozunun pekiştirilmesi [1],

Bu döngü sürekli kendini tekrarlar. SS-A cevap olarak immunkompleksler oluşur, Toll reseptörleri uyarılarak IFN-1 salgılanır. Perforin ve Granzim salınımı ile bezde lokal hasara neden olur.

Şekil 2. Glandüler yapı içindeki kemokinler.



2.3.1. Genetik Faktörler

SS'in genetiği hakkında çok fazla bilgi bulunmamaktadır. Fakat, otoimmün sialadenite yatkınlığı belirleyen genlerin 1,4 ve 10. kromozomlarda yer aldığı rapor edilmiştir [17].

NOD farelerde yapılan genetik çalışmalar göstermiştir ki, sialadenit patogenezinde immüniteyle ilgili genler olduğu kadar immüniteyle ilgisi olmayan(nonimmün) genler de yer almaktadır [18]. Nonimmün genlerin lakrimal bez ve tükürük bezlerindeki histolojik anormallikte rolü olduğu düşünülmektedir. NOD ve SCID (ciddi kombine immün yetmezlik) farelerde yapılan deneylerde, sadece T lenfositler bezi infiltre ettiğinde tükürük akımında azalma olduğu ve sağlam bir immün sistemin yokluğunda bile tükürük bezinde dejeneratif değişikliklerin meydana geldiği saptandı. Tükürük akımındaki azalmanın nedeninin lenfositlerden salınan sitokinlerin lakrimal gland epitelindeki nöronal

innervasyonda erken bir azalma oluşturması ve n6ral sinyale cevap olan sinyal transdüksiyonunda azalma olduğu d6ř6n6lm6řt6r [18-19].

Otoimm6n B h6creleri 6zerinde yapılan daha 6nceki 6alışmalar prod6ktif V genleri 6zerine odaklanmış ve bu nedenle molek6ler ve selektif etkileri fark edememiştir. Primer SS'li ve SLE'li hastalarda nonprod6ktif V genleri 6zerinde son yapılan 6alışmalarda, nonprod6ktif VH, VK, VL genlerinde minimal anormallikler saptanmıştır. Bu genlerin sayısı normal pop6lasyondan farklı değildir. Fakat bu bulgu, VH genlerindeki anormalliklerin otoimm6niteye katkısı olmadığını kanıtlamamaktadır [20].

T6k6r6k bezi 6rneklerinde sitokin 6retimini araştıran 6alışmalar, imm6n yanıtın devamlılığında tip1 ve tip2 interferonların 6nemli rol6 olduğunu g6stermiştir [21]. İnterl6kin (IL)-10, IL-6, IL-1 resept6r antagonisti (IL-1RA), IL-4R alfa, TNFP, IFNK ve transforming growth fakt6r R1 (TGFR1) genlerinin bazı 6alışmalarda SS ile ilişkili olduğu g6sterilmiştir.

Ayrıca, X kromozomu ilişkili fakt6rlerin SS hastalarında, lakrimal bez ve t6k6r6k bezlerindeki apoptoziste etkisi olabileceği ve buna bağlı olarak sekresyonun azalmış olabileceği 6ne s6r6lm6řt6r [22].

Kolombiyalı primer SS hastalarında taşıyıcıların lokusları arasındaki dengesizlik antigen processing-2 ve HLA-DQB1 ile ilişkilendirilmiştir. Avrupalı primer SS hastalarında SS-B/La'nın varlığının HLA-DQ heterodimeri bulunup bulunmamasına bağlı olduğu g6sterilmiştir (6zellikle de HLA-DQA1*0501/DQB1*0201). Font ve arkadaşları, primer SS'li hastalarda IL-10'un

düzenleyici haplotiplerinin dağılımında bir anormallik (GCC haplotipinde predominans) saptamışlardır. Sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında farklı bir immünolojik paternle korele olarak bulunmamış, fakat GCC aleli taşıyıcılarında primer SS daha erken ortaya çıkmıştır. HLA class2 genlerinin Ro60'a karşı immün yanıtı kontrol etmedeki önemi araştırılmış ve farelerde, DR2, DR3 ve DQ8 varlığında Ro60'ın güçlü bir T ve B hücre cevabı oluşturduğu görülmüştür [23].

Sitotoksik T lenfosit assosiyasyon antijen 4 (CTLA4) T hücre cevabını baskılayıcı özelliğe sahiptir. Bazı çalışmalarda, CTLA4 polimorfizmi de SS ile ilişkili olarak bulunmuştur. Fas ve Fas ligandı hücre yüzeyinde bulunan ve sitoplazmaya apoptoz sinyallerini taşımakla görevli moleküllerdir. Fas allellerinin de SS ile ilişkisinde çelişkili sonuçlar mevcuttur [24].

2.3.2. Endotel Hücreleri

Lenfosit migrasyonu vasküler endotelden salgılanan VCAM-1 ve periferik node adresin (PNAd) ile olmaktadır. Bu iki molekülün veya ligandlarının (alfa4-integrin, L-selektin ve LFA-1) inhibisyonu lakrimal beze lenfosit migrasyonunu NOD farelerinde yapılan deneylerde neredeyse tamamen bloke etmiştir. Mucosal adresin cell adhesion molecule-1, E-selektin ve P-selektinin ise lakrimal beze lenfosit migrasyonunda rolü saptanmamıştır [25].

2.3.3. Epitel Hücreleri

Epitelyal hücreler HLA-DR/DP/DQ, CD80/CD86 ve CD40'ın etkisiyle SS'de aktive olmaktadır. Epitelyal hücre yüzeyinde VCAM-1, ELAM-1 gibi adezyon moleküllerinin upregülasyonu görülmüştür [26]. Ayrıca, epitelyal hücreler IL-1, IL-6, TNF-alfa gibi bir çok proinflamatuvar sitokin salgılamaktadır. Bu hücreler, SS'te antijen sunan hücreler gibi davranmaktadır [27]. Tükürük bezi epitelinde proviral ve retroviral sekansların saptanması, epitelyum hücre aktivasyonunun başlatıcı bir olay mı yoksa sekonder bir fenomen mi olduğu sorusunu akla getirmiştir [28].

Epitelyum hücreleri tarafından kemokinlerin üretimi (CXCL13, CXCL12, CCL21, ECL, PARC), SS'te B hücrelerin hedefini bulmasına ve ektopik germinal merkez benzeri yapı formasyonu oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

Epitelyal hücrelerin Fas ve FasL ekspresyonu sonucu artmış apoptozisin, asinar hüce destrüksiyonundan sorumlu major mekanizma olabileceği fikri öne sürülmüştür. Fakat, yapılan çalışmalarda artmış proapoptotik molekül ekspresyonuna rağmen SS'li hastaların asinar ve duktal hücrelerinde çok az apoptozis saptanmıştır [29].

Araştırmacılar ayrıca, SS'li hastalarda artmış metalloproteinaz (MMP-2, MMP-3, MMP-9) aktivitesinin asinilerdeki bazal lamina ve apikal yüzey değişikliklerinden sorumlu olabileceği fikrini öne sürmüştür [30].

2.3.4. T Hücreleri

Mononükleer hücre infiltratı %80 oranında T hücreleri içermektedir ve bunların CD4/CD8 oranı >2 olarak saptanmıştır. Bütün T hücrelerinin %50'si CD40/CD40L eksprese eder. T hücre aktivasyonunda, T hücrelerinin bir çoğunda HLA-DR ve IL-2R bulunduğu görülmüştür. İlginç bir şekilde, dolaşan T hücrelerinde CD-2 ve CD-3 ekspresyonu başladıktan sonra çok zayıf bir proliferasyon gösterilebilmiştir. Rekombinant Ro ve La antijenleriyle stimülasyon T hücrelerinde reaktivasyona neden olmamıştır [31].

NOD farelerinin lakrimal glandlarında T hücre migrasyonunda adezyon moleküllerinin rolü analiz edilmiştir.

T hücre reseptörlerinin analizinde, bir çok T hücrenin alfa/beta T hücre reseptörü taşıdığı ve Vbeta ailesinin kullanımının oldukça kısıtlı olduğu saptanmıştır. Ayrıca, CD3 analizi sonucu saptanan bazı korunmuş aminoasit dizilimlerinin tanınmış antijenlerle ilgili olabileceği düşünülmüştür [32]. İlginç bir şekilde, inflame lezyonlarda klonal olarak artmış T hücrelerinin varlığı, antijene karşı bir inflamasyon oluştuğunu düşündürmektedir [33].

T hücrelerin büyük bir kısmı Fas(CD95) ve/veya Bcl ailesinden bir molekül ekprese etmektedirler. Her nasılsa, Fas/FasL apoptozisi uyarmamaktadır ve Bax/Bcl-2 yoluyla oluşan apoptozis mononükleer hücre infiltrasyonuna rağmen SS hastalarında ve normal popülasyonda benzer oranlarda görülmektedir [34].

2.3.5. B Hücreleri

SS hastalarında yapılan B hücrelerinin fenotipik analizleri, dolaşan CD27+ hafıza B hücrelerindeki azalmanın artmış CD27 ve artmış serum IgG düzeyleri ile negatif korelasyon gösterdiğini kanıtlamıştır [35]. Glandlardaki CD27+ B hücrelerinin artmış olduğu görülmüştür. Bonhornst ve arkadaşları, primer SS hastaları, RA hastaları ve sağlıklı donörler arasında matür B hücre alt gruplarını (Bm1-Bm5) karşılaştırmış ve SS hastalarında bu alt grup oranlarını farklı olduğunu göstermiştir [36].

Parotis glandından elde edilen B hücrelerinde mutant V geni eksprese eden B hücrelerin sayısı, dolaşımdan elde edilen B hücrelerdekinden daha yüksek olarak bulunmuştur.

Poliklonal B hücre aktivasyonu, hastalığın progresyonu sırasında oligoklonal veya monoklonal B hücre ekspansiyonuna dönüşebilir. Bu ekspansiyon, lenfoproliferatif maligniteye, düşük gradeli marginal zon lenfomasına neden olabilir [37]. SS'te lenfoma görülme sıklığı normal popülasyondan 44 kat fazladır [38].

2.3.6. BAFF (B-cell activating factor)

BAFF (BLyS, TALL-1, THANK, zTNF4, TNFSF-13B) TNF süperailisinin yeni elemanlarıdır. IFN-gama tarafından regüle edilir ve monositler, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından eksprese edilirler. BAFF

sisteminin incelenmesi, B hücrelerin maturasyonu ve differansiasyonu için bir uyarı olması gerektiğini göstermiştir [39].

SS hastalarından alınan serum örneklerinin incelenmesiyle, dolaşan BAFF seviyelerinden artışın otoantikör titreleriyle korele olduğu saptanmıştır. SS hastalarında tükürük bezlerindeki BAFF ekspresyon artışının, BAFF eksprese eden hücrelerin azalmış apoptozisi ile birlikte olduğu görülmüştür [40].

BAFF ile transgenik olan farelerde, SLE benzeri tutulumların gösterilmesinden sonra, SS'i andıran sekonder bir patolojinin de geliştiği görülmüştür. Farelerde, hiposalivasyon, lenfositik infiltrasyon ve tükürük bezlerinde destrüksiyon oluşmuştur. Her nasılsa, alfa-Ro ve alfa-La üretimi, infiltrattaki T/B hücre oranları (%20 T, %80 B) insanlardaki SS bulgularıyla uyumlu değildir. BAFF transgenik farelerin tükürük bezlerindeki B hücreleri, MZ B hücrelerine benzer fenotipte ekspresyon yapmaktadır. Bu sonuçlar BAFF'ın, poliklonal B hücre aktivasyonunu indüksiyonundan daha çok B hücre surveyine katkıda bulunduğunu göstermektedir [41].

BAFF transgenik ve normal fareler karşılaştırıldığında, BAFF-/- fareler translasyonel tip2 B hücrelerden ve B hücre maturasyonunun ileri evrelerinden (matür foliküler ve MZ B hücresi gibi) yoksundurlar. Bunların sonucunda BAFF, TD ve TI antijenlerine karşı oluşan immün cevapta gerekli gibi görünmektedir [42,43].

2.3.7. Germinal Merkez Benzeri Yapılar

Çalışmalar göstermektedir ki, Her 5 SS hastasından biri minor tükürük bezlerinde ektojik GC benzeri yapılar bulundurmaktadır. Bu yapılar predominant olarak B hücreleri, az miktarda T hücreleri ve dendritik hücreler içermektedir. Dolayısıyla anti-Ro anti-La, ICAM-1 ve VCAM-1 üretimindeki artışla, SS'te lenfoproliferatif bozuklukların ortaya çıkışıyla ilişkili oldukları düşünülmektedir. Son çalışmalar, B hücre aktive edici faktör sisteminin GC sürecini regüle etmede çok önemli bir yeri olduğunu göstermektedir [44]. B hücre aktive edici faktörün blokajı GC formasyonunu inhibe etmez fakat, bu yapıların oluşumu için önemlidir.

Yirmibeş biomarker içinde ektojik germinal merkezin olduğu ve olmadığı hastaları en iyi ayırt eden belirteçlerin B hücre aktive edici faktör (BAFF), kemokin (C-C motif) ligand 11 ve IFN γ seviyeleri olduğu gösterilmiştir [3].

2.3.8. Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler heterojen hücre popülasyonu olan iki alt grubu kapsamaktadır. Myeloid Dendritik hücreler ve plazmositoid dendritik hücreler. MDC, derinin langerhans hücrelerini de içermektedir, en potent antijen sunucu hücredir ve immün yanıtın başlatılmasında ve korunmasında merkezi bir rol alır. Plazmositoid DH ise esas olarak Tip 1 interferon üreten hücre olarak bilinir. Bu hücreler viral bir stimulusa kadar periferik kan dolaşımında bulunurlar, CCR7 upregülasyonu ile de lenf nodlarına göçerler [45].

Myeloid ve Plazmasitoid dendritik hücreler kemik iliği progenitör hücrelerinden köken alırlar, kan yolu ile dağılırlar ve hemen hemen her organda immün sisteminin bekçisi olarak rol alırlar. MDC, periferik kan dokusunda, antijen üretebilen, immatür bir durumda bulunurlar. İnflamatuvar sitokinler ile stimulasyon ile bu hücreler maturasyon olarak bilinen fonksiyonel ve fenotipik değişime giderler bu da onların afferent lenf nodlarına göçlerini sağlar. Bu da, antijen spesifik immün yanıtta indüksiyon yada inhibisyona yol açarak tümör hücrelerine ve enfeksiyonlara karşı koruyucu immünite sağlar ve self toleransı korur [46,47].

Foliküler dendritik hücreler, germinal merkezde lokalize stromal hücreler olup, B hücre yanıtında fonksiyon gören aksesuar hücreler gibidir. Esas originleri tam olarak aydınlatılamamış olsa da non-hematopoetik hücre kökenli olduğu bilinmektedir [48].

Bu hücreler MHC klas II molekülleri bağlamında antijen işlemez ve sunmazlar ancak, CD21, CD35 ve Fc reseptörleri gibi tamamlayıcı reseptörler aracılığı ile onların hücre yüzeylerinde antijen-antikor kompleksleri olarak bulunurlar [48].

Dendritik hücreler periferik immün tolerans kadar santral toleransta da çok önemli bir rol oynamaktadır. Santral toleranstaki görevleri; organizmanın kendi antijenlerinin T hücrelere sunumu ve otoreaktif T hücrelerinin timusta yok edilmeleridir. Periferik dokulardaki immatür dendritik hücreler, apoptotik hücrelerden antijen örneği alırlar. Eğer alınan antijen organizmanın kendi

antijeniye ve ek bir stimulus yoksa, dendritik hücre immatür kalmaya devam eder ve self-peptid-MHC kompleksini dolaşımdaki nativ T lenfositlere sunar. Otoreaktivite durumunda ise, toleransı indükler [49,50].

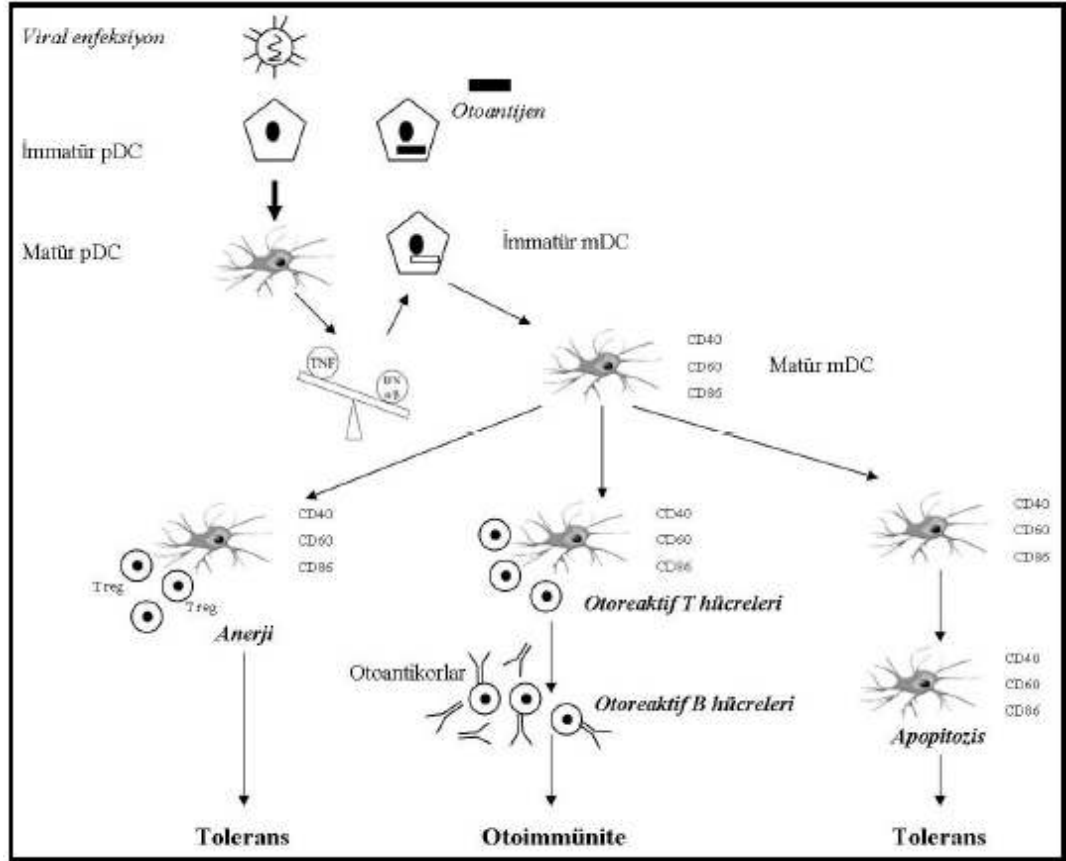
Dendritik hücrelerin diğer bir fonksiyonu da regülatuar T hücreleri indüklemektir. Dendritik hücrelerin maturasyon süreci organizma için önemlidir. Çünkü, sadece immatür dendritik hücreler antijen spesifik toleransı uyarabilirler. Dendritik hücrelerin disregülasyonu, otoantijenlerin matür dendritik hücrelere sunumu ve bunun sonucunda otoreaktif T hücre stimülasyonu ile sonuçlanabilir. Bu yüzden, dendritik hücrelerin otoimmün hastalık gelişiminde önemli olduğu düşünülmektedir [51,52].

SS hastalarında tersiyer lenfoid doku (germinal merkez formasyonu ve dendritik hücre ağı bulundurur) ve minor tükürük bezlerinde lokal otoantikor üretimi, immün tanıma ve self-toleransın kırılması açısından risk taşımaktadır.

Yakın dönemde SS hastalarında tükürük bezi biyopsilerinde aktive tip I IFN sistemi tanımlanmıştır. pDC, tip I IFN üretiminin ana kaynağı olmaları nedeniyle SS'li hastalarda araştırılmış ve sonuçta tükürük bezi biyopsilerinde tespit edilmişlerdir. Kontrol grubunda ise böyle bir bulguya rastlanmamıştır [53].

SS etiyopatogenezindeki diğer bir hipotez de viral bir etkenin Toll-benzeri reseptör aracılığıyla pDC hücrelerini tetikleyerek IFNP üretimine ve sonrasında artmış IFNP seviyelerinin, otoantijen sunan dendritik hücreleri uygunsuz şekilde matür hale getirmesi ile birlikte, otoreaktif T hücrelerinin oluşması ve sonuçta

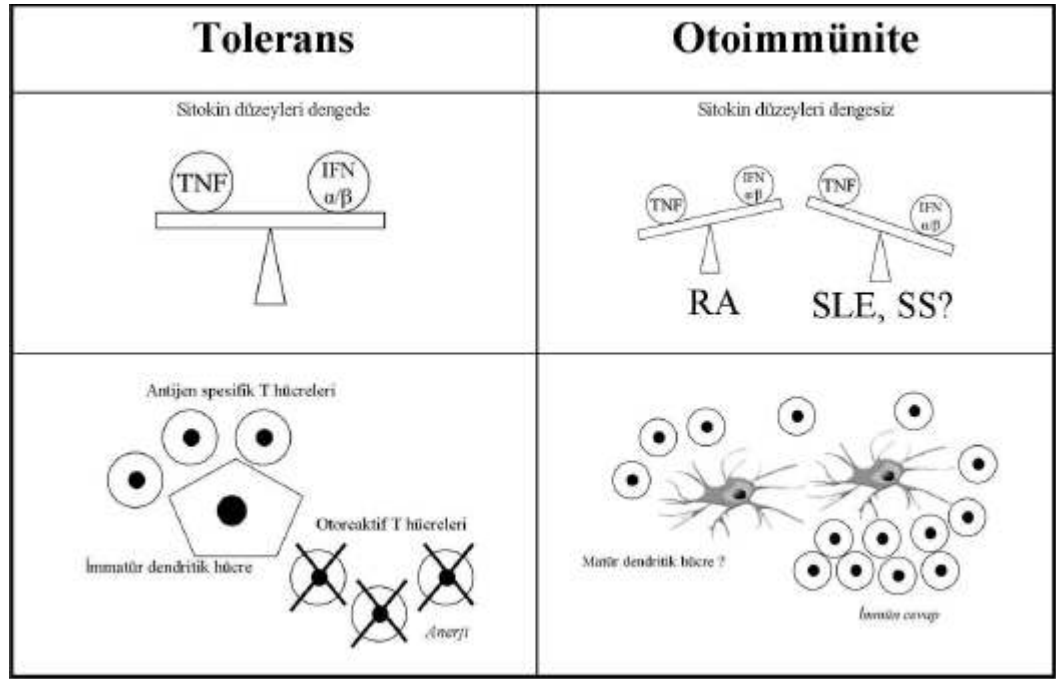
otoreaktif B hücrelerinin uyarılarak otoantikor üretiminin olması şeklindedir (Şekil 3).



Şekil 3. Sjögren Sendromu patogenezi hipotezi: Dendritik hücrelerin matürasyonu veya apoptoz sürecindeki disregülasyonunda ve regülasyon bozukluğunda Sjögren Sendromu oluşabilir.

TNF-alfanın da RA gibi otoimmün hastalıkların patogeneziinde anahtar rol oynadığı gösterilmiştir. Hem fare deneylerinde hem de SS hastalarında, glandüler lezyonlarda ve serumda TNF-alfanın artmış ekspresyonu gözlenmiştir. SS için bir model olan NOD farelerinde, anti-TNF tedavisinin SS'in ortaya çıkışını önlediği görülmüştür [54].

Banchereau ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, tip1 IFN ve TNF-alfa arasındaki denge bozulduğunda otoimmünitenin ortaya çıktığını göstermiştir. Bunun sonucunda, dendritik hücrelerin otoimmün hastalıkların ortaya çıkışında major belirleyici faktör oldukları öne sürülmüştür (**Şekil 4**)[55].



Şekil 4. Sitokinler arasındaki denge durumu. TNF ve tip 1 interferonlar arasındaki dengesizlik otoimmüniteyi tetikleyebilir.

RA: Romatoid Artrit, SLE: Sistemik Lupus Eritematozus, SS: Sjögren Sendromu.

2.3.9. Otoantikolarlar

Primer SS'li hastalarda poliklonal serum IgG seviyeleri yüksektir. Artmış IgM ve IgG salgısının SS'li hastalarda labial tükürük bezlerinden kaynaklandığı görülmüştür [56].

Anti-Ro ve anti-La otoantikörleri SS ile kuvvetli birliktelik gösterir ve SS tanısı ve hasta sınıflandırmasında büyük bir önemi vardır. Hastaların %60-80'inin serumunda anti-Ro, %40-60'ının serumunda anti-La bulunur. 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 [57,58].

RF de hastaların %60-%95'inde pozitifdir. SS'in en önemli özelliklerinde biri serumda IgM-RF, tükürükte IgA-RF pozitifliği olmasıdır. SS hastalarında saptanan diğer antikörler anti-alfa-fodrin ve antifosfolipid antikörleridir. Bu antikörler SS'in tipik bulguları olarak değerlendirilemez. Fakat, anti-alfa-fodrin antikörleri primer SS'te organ spesifik olmayan otoimmüniteyi yansıtır gibi görünmektedir [59,60].

Anti-Ro ve anti-La ile yapılan çalışmalara rağmen, SS patogeneğinde otoantikörlerin rolü net değildir. SS'nin T hücre aracılı otoimmün bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Buna rağmen, otoantikörlerin sinirsel innervasyondaki inhibitör rolüne odaklanmış araştırmaların, SS'e spesifik otoantikörlerin patogenezdaki rolünü tanımlamada büyük bir ilerleme sağlayacağı düşünülebilir.

2.3.10. Sitokinler

SS'li hastalarda ve otoimmün farelerde, kan ve tükürük bezi dokularındaki Th1 ve Th2 sitokin profilleri üzerinde çalışılmıştır [61].

İnsanlardaki analiz, SS'li hastalarda tükürük bezlerindeki lenfosit infiltrasyonundan her iki sitokinin de eksprese edildiğini göstermiştir. Fakat bir çok çalışma kanıtlamıştır ki insan T hücreleri Th1 veya Th2 sitokin salgılayan T hücre şeklinde kesin olarak ayrılamaz, bu ayrım farelerde yapılabilir. Buna rağmen, Th2 sitokinlerin SS'nin erken fazında predominant olduğu, hastalığın ileri evrelerinde ise gelişmiş lenfosit infiltrasyonu ile Th1 sitokinlerin ilişkili olduğu öne sürülmektedir [61,62].

Brayer ve arkadaşları, NOD IL4-/- farelerde tükürük bezlerinin lökositik infiltrasyonuna rağmen hiposalivasyon gelişimini göstermede başarısız olmalarına rağmen, değişik fare türlerinde eş zamanlı yapılan IL-18 ve IL-12 ile ilgili bir çalışmada lakrimal ve tükürük bezlerinde hücre infiltrasyonu olmaksızın ciddi atrofi oluştuğunu göstermişlerdir [63].

2.3.11. Otonomik Disfonksiyon

Glandüler disfonksiyona yol açan mekanizmalar, glandüler doku harabiyeti ve tükürük salgısında azalmadan da sorumludur.

Asinar hücrelerden su ve elektrolit sekresyonu, parasempatik sinir uçlarından salınan asetikolin ve substance P ile indüklenir. Lakrimal bezde M3, tükürük bezlerinde M1 ve M3 tipi asetilkolin reseptörleri predominant olarak bulunur. M3 tipi reseptörün tükürük salgısındaki önemli rolü farelerde gösterilmiştir [64].

Monoklonal antikorlar ve inhibitörler kullanılarak yapılan çalışmalarda, bu ajanların M3 muskarinik reseptörüne karşı gelişen antiotonomik sinir sistemi antikorlarını sınırlandırdığı saptanmıştır [65].

İn vitro olarak, M3 reseptörüne Ach bağlanmasının hücreyi apoptozisten koruduğu görülmüştür. M3 reseptörlerinin antiapoptotik etkilerinin inhibisyonunun, hücresel fonksiyonları minimale indirerek hücre destrüksiyonunu durdurabileceği düşünülmüştür. Dikkate alınması gereken bir diğer nokta da; mononükleer hücrelerin muskarinik reseptör içermesi, Ach salgılaması, kolinasetiltransferaz kodlaması ve asetilkolin esterazı indirgemesidir. Ne yazık ki, şu anda, ektranöronal kolinerjik sistemin lenfosit regülasyonundaki rolü tam olarak bilinmemektedir [66].

İnsan tükürük bezi epitelyum hücreleri kullanılarak yapılan çalışmalar, Fas aracılı apoptozisten kaçan hücrelerin reseptör agonistlerine cevap vermede yetersiz olduğunu göstermiştir. SS hastalarından elde edilen asinar hücrelerin kalsiyum bağımlı klor veya potasyum kanalı fonksiyonuna sahip olduğu, fakat kalsiyumdaki aynı artışı sağlayabilmek için 10 kat daha fazla asetilkoline ihtiyaç duydukları saptanmıştır [67].

Monoklonal anti-M3R antikorlarının aquaporinlerin plazma membranına translokasyonunu önlediği gösterilmiştir. Bu veriden sonra, SS'te ekzokrin glandlarda sekretuar fonksiyon kaybından aquaporinler sorumlu tutulmaya başlanmıştır [68].

Aquaporinler (AQP), epitelyal hücelere su transportunu sağlayan transmembran proteinleridir. Çeşitli izoformları bulunmaktadır. Lakrimal bez ve tükürük bezlerinde spesifik selüler ve subselüler özellikler gösterirler. AQP-5, asinar hücelerin apikal membranlarında AQP-3 asinar hücelerin bazal membranlarında yer alır. AQP-1 ise myoepitelyal hücelerden eksprese edilir [69].

AQP-5 defekti olan fareler, normal farelerle karşılaştırıldığında tükürük sekresyonlarında %65'e varan bir azalma olduğu saptanmıştır. Fakat SS hastalarının glandüler dokularındaki AQP-5 incelendiğinde benzer sonuçlar alınamamıştır [70].

SS hastalarının tükürük bezlerinde AQP-1 ekspresyonunda %38'lik bir azalma saptanmış ve muhtemel bozukluğun myoepitelyal hücelere AQP-1 bağımlı su akımından kaynaklandığı düşünülmüştür [71].

2.3.12. Hormonal Etki

Genel olarak androjenlerin otoimmüniteden koruduğu bilinmektedir. Bu nedenle androjen eksikliği olan SS'li kadınlara replasman önerilmiştir. Östrojenin ise otoimmünitede çift yönlü etkisi vardır. SS'in hormonal yönünü açıklamak için otoimmün ve nonotoimmün farelerde yapılan çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir [72].

B hücre aktive edici faktör (BAFF) 'e benzer olarak östrojen de, farelerde naiv B hücre gelişimini kolaylaştırmakta ve B hüceleri B hücre reseptörü aracılı

apoptozisten korumakta, otoreaktif B hücrelerinin negatif seleksiyonunu potansiyel olarak engellemektedir. Aslında, R4A anti-dsDNA antikoru gamma2b ağır zincirini taşıyan transgenik nonotoimmün BALB/c fareler östrojen varlığında yüksek affiniteli otoreaktif anti-dsDNA B hücrelerine tolerans geliştirmede başarısız olmuşlardır. Altta yatan mekanizma olarak BCR korreseptör ekspresyonunda ve Bcl-2 üretimindeki artış suçlanmıştır. Fare deneylerinde ispatlanan bu ilişki, insanlar üzerinde de doğrulanmalıdır [73].

2.3.13. Viral Etkenler

İnsanlarda, SS'te en çok tanımlanan infeksiyon ajanları EBV, HCV ve HTLV-1'dir. Lakrimal glandlarda artmış EBV gen sekansları SS hastalarının %88'inde, normal kişilerin %36'sında saptanmıştır. Yapılan birçok çalışma, SS'te EBV'ye normal serolojik cevap olduğunu göstermiştir [74].

HCV infeksiyonu olanlarda saptanan SS benzeri histoloji, SS ile HCV infeksiyonu arasında bir ilişki olabileceği fikrini güçlendirmiştir. Ayrıca, HCV hastalarında görülen sialoadenit, ilk olarak HCV'nin ekstrahepatik tutulumu olarak değerlendirilmiştir. Bu bulgular, yeni düzenlenmiş American European consensus criteria (AEC)'da HCV'nin de klinik araştırmalarda bir SS kriteri olarak yer almasıyla dikkat çekmiştir [75,76].

HTLV ve SS arasındaki olası ilişki 1994'te gündeme gelmiştir. HTLV-1 tax geni ile transgenik olan farelerde SS benzeri ekzokrinopati gelişimi görülmüştür. Araştırmacılar, bu ilişkiyi göstermek için HTLV-1 için endemik olan

Nagasaki Prefecture (Japonya)'da çalışma yaptılar. HTLV-1 seroprevelansının SS hastalarında (%27), içinde kan transfüzyonu geçirmiş kişilerin de bulunduğu sağlıklı gruptan (%3) daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Her nasılsa, HTLV-1 için endemik olan diğer iki bölgede yapılan çalışmalarda HTLV-1 ve SS arasında bir ilişki gösterilememiştir [77,78].

Kontinen ve arkadaşları, ekzokrin glandların otoimmün reaksiyonlar açısından neden bu kadar zayıf birer nokta olduklarını araştırmıştır. İlk olarak, kısa kanal yapıları mukozal floradan enfeksiyonların yukarı çıkışını kolaylaştırır. İkincisi, epitelyal hücreler bazal membranın lümene bakan kısmında yer alır. Programlı hücre ölümü gerçekleşirse, makrofaj aracılı sistemden kaçamazlar ve glandüler sıvıya karışarak kanallara doğru itilirler. Ve eninde sonunda, itilen bu asinar apoptotik hücreler enfeksiyonla uyarılmış immünolojik olarak aktif bir çevreyle karşılaşır [79].

Bunun gibi inflamatuvar bir çevre, lokal immün tolerans üzerine negatif bir etki gösterebilir. Sonuçta, organizmanın kendi yapıları apoptozis sırasında yanlışlıkla immün sisteme sunulabilir. İlginç bir şekilde, SS'le ilişkili bulunan otoantijenler (Ro52, Ro60, La48) apoptozis sırasında hücre yüzeyinde açığa çıkan nükleer proteinlerdir [80].

2.4. Sjögren Sendromu Klinik Belirti ve Bulguları

Sjögren sendromu hemen her yaşta görülebilmesine rağmen, 5-6. dekatlardaki kadınları daha çok etkileyen kronik bir hastalıktır. Kadın/erkek oranı 9/1 dir. Hastalık çok değişken klinik bulgular ile karşımıza çıkabilir.

Primer SS sinsi başlangıçlı bir hastalıktır. İlk belirtiler genellikle özgün değildir, hastalığın tam olarak yerleşmesi yaklaşık altı yıl kadar sürebilir [81]. Juvenil formlarda bilateral parotis şişmesi aşikar bir bulgu olabilirse de, yetişkinlerdeki ana yakınma, “sikka kompleksi”dir. Keratokonjonktivit sikka ve kserostomi, sikka kompleksi olarak adlandırılır. Primer SS’ndaki yakınmalar hafif olduğundan, yeni ortaya çıkmaya başlayan semptomlar kolayca gözden kaçabilir. Bu da hastalığın daha geç tanınmasına sebep olur. SS’da ortaya çıkan klinik bulgular glandüler ve ekstraglandüler tutulum şeklinde 2 bölümde incelenebilir.

2.4.1. Glandüler Bulgular

2.4.1.1. Oral Tutulum

Tükürük, ağız fonksiyonlarının sağlanmasında önemli role sahiptir. Tükürükteki protein ve mineraller aşağıda sıralanmış fonksiyonlara katkıda bulunmaktadır.

Lubrikasyon: Ağıza alınan gıdaların yumuşayarak kayganlaşmasını, dişlerin ve oral dokuların temizlenmesini sağlar; çiğneme, yutma ve konuşma fonksiyonlarına yardımcı olur.

Sindirim ve tat alma: Tükürük içerdiği amilaz ve lipaz gibi enzimler ile sindirimi başlatır; ayrıca tat algılanmasında da etkilidir.

Yumuşak doku tamiri: İçerdiği büyüme faktörü dokuların büyümesini, farklılaşmasını ve yara iyileşmesini sağlar.

Oral mikrofloranın dengede tutulması: Tükürükte bulunan antibakteriyel, antiviral ve antimikotik ajanlar ağız mikroflorasını dengeler, yumuşak doku ve dişlere bakteri kolonizasyonunu engeller. Tükürüğün mekanik yıkama etkisi de oral mikrofloranın dengede tutulmasına yardımcı olmaktadır.

Tamponlama kapasitesi: Ağız pH'ını düşürerek dişlerin çürümesini engeller. Reflü varlığın da üst gastrointestinal sistemi korur.

Remineralizasyon: Remineralizasyonu artırarak dişleri koruyucu etki yapar.

Bağışıklık ve savunma: IgA, histatin, sitokin, büyüme faktörleri, müsinler ve diğer tükürük bileşenleri bağışıklık ve savunma sistemini etkiler. Tükürüğün tüm bu koruyucu fonksiyonları, SS hastalarında kısmen veya total olarak ortadan kalkmakta ve ağızda özellikle kandida enfeksiyonları, periodontal dokularda değişiklikler ve diş çürüğü sıklığında artışla birlikte erken diş kayıplarına neden olmaktadır [82,83].

Oral dokuların devamlılığı büyük oranda tükürük bezlerinin sekresyon özelliğine bağlıdır. Bu nedenle tükürüğün kalitesinde ve miktarındaki değişiklikler hastaların hayat standartlarını düşürmektedir [84,85].

Tükürük salgısının azalmasına bağlı ana semptom kserostomidir. Hastalar özellikle kuru yiyecekleri yutmakta ve konuşmada güçlük çekerler. Yemek sırasında ve geceleri sık sık sıvı almak zorunda kalırlar. Oral mukoza kuru,

eritemli, parşömen kağıdına benzer görünümündedir. Dilde ve dudaklarda fissürler ve papiller atrofi vardır. Tat alma ve koku duyuları bozulmuştur.

Primer SS’nda, bilateral parotis şişmesi görülebilirse de, sekonder formda diş ve dişeti hastalıkları ile çok sık karşılaşırlar. Çoğu hastada epizodik olarak tükürük bezlerinde şişme görülebilir. En sık parotis bezleri etkilenir, şişlik nadiren tek taraflıdır. Antibiotiklerle baskılanabilir ama kronik aralıklarla seyreden bir tablo çizer. SS, akut bakteriyel sialadenitin altta yatan en sık nedendir. Hastalar akut başlangıçlı ağrı, trismus ve tükürük bezinde hassas şişlik ile başvururlar. Bölgesel lenf bezlerinde de şişlik olabilir [81,86].

Tükürük salgısının azalması ile birlikte mikroorganizmalara karşı koruyucu fonksiyonlar da kaybedilir ve bu durum sık diş çürüklerine neden olur. Ciddi tükürük azlığı olan SS’li hastalarda, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* ve *Candida* sıklığı artmıştır. SS’li olguların oral florasından elde edilen mantar türleri arasında en sık olarak %66’lık bir oranla *C.albicans* üretilir [86].

Armando ve arkadaşları 21’i primer, 29’u sekonder olmak üzere toplam 50 Sjögren sendromlu olgu ile çalışmışlar, oral kandidiazise SS’li olgularda %74 rastlarken sağlıklı bireylerde oral kandidiazis sıklığı %23 olarak sunmuşlardır [3].

Kindelan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada Sjögren sendromlu olgular sağlıklı kserostomik bireylerle karşılaştırılmış, her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış ve bu nedenden dolayı SS’li olgularda oral kandidiazis görülmesinin immunolojik nedenlerden olmadığına altı çizilmiştir [4].

Sialometri ile tükürük bezlerinin tükürük akım hızı ölçülebilir. Tükürük 15 dakikalık zaman diliminde toplanır. Dakikada 0,1ml'den daha az tükürük miktarı yetersiz kabul edilir. Dudak biopsisini kabul etmeyen hastalar için sialometri sonuçlarının otoantikör varlığı ile birlikte değerlendirmenin doğru olacağı rapor edilmiştir [87].

Sintigrafi, kontrast bir maddenin tükürük bezi kanalına retrograd olarak verilerek bezin yapısının incelenmeye çalışıldığı bir metoddur. SS'li olguların sialografisinde karakteristik özellik “kar yağışı” veya “yılbaşı ağacı” görünümüdür. Eğer bezdeki hasarın boyutu ağır derecede ise kontendikedir [90]. Sintigrafide sodyum perteknatın 99mTc izotopu kullanılır ve bu belirtecin tükürük bezlerindeki yoğunluğu ölçülür. Yapılan çalışmalarda testin sensitivitesi %75-87, spesifitesi %54-79 olarak bulunmuştur [87]. Tekrarlanmasının zorluğu ve hastane ortamında yapılabilmesi gibi dezavantajı vardır.

SS'li olguların %72-86 'sında sialografi sonuçlarına göre sialektezi teşhis edilmiş, bu bulgu dudak biyopsisi sonucu ile birlikte değerlendirildiğinde yüksek doğru pozitif sonuç elde edilmiştir [87].

Kazunori ve arkadaşları, SS'nin teşhisinde ultrasonografi (USG) ile sialografiyi karşılaştırmışlar, sialografinin teşhiste doğruluk yüzdesinin hem erken evre hem de ileri evre olgularda USG ile karşılaştırıldığı takdirde çok yüksek olduğunu altını çizmişler, buna karşın sialografinin ağırlı bir metod olması nedeniyle hastaların öncelikli USG ile değerlendirilmesinin, pozitif sonuç

çıkması halinde sialografinin uygulanmasının doğru olacağını bildirmişlerdir [88].

Minör tükürük bezi biyopsisi SS için oldukça spesifik bir testtir. Alt dudakın iç kısmında normal görünümlü mukoza alanından yapılır. Dudakın orta hattı ile komissür arasında bir alana sadece epitelyum derinliğinde 1,5-2 cm uzunluğunda bir kesi yapılır; beş veya daha fazla minör tükürük bezi eksize edilir, patolojik incelemeye gönderilmek üzere fiksasyon işlemi yapılır. Tükürük bezinin histopatolojik incelemesinde mononükleer infiltrasyon periduktal yıkımı gösterir; bu bulguya primer SS'li olgularda sık rastlanır [87]. Elli veya daha fazla sayıda lenfositin bir araya gelerek oluşturduğu topluluğa "fokus" adı verilir. 4 mm² alandaki toplam fokuslar sayılır. Fokus skorunun 1 ve daha fazla olması pozitif biyopsi anlamına gelir [86]. Bu metod günümüzde SS'in en etkin oral diagnostik olarak kabul edilmektedir, ancak sensitivite ve spesifitesi açısından kesin teşhis için tek başına yeterli değildir [87]. Yanlış negatif cevap değerleri %18-40 arasındadır, ayrıca hastalığın erken evrelerinde lenfositik infiltrasyonun gözlenmediği de bildirilmiştir. Bu tip durumlarda dudak biyopsisinin belli aralıklarla tekrarlanması önerilmektedir. Biyopsi sonucu negatif olan ve hastalığın erken subjektif semptomlarını gösteren hastalarda dudak biopsisi 1 yıl sonra tekrarlanmış, negatif biyopsilerin büyük çoğunluğunun pozitif sonuçlandığı tespit edilmiş veya ilk infiltrasyon skorlarında artma meydana gelmiştir [90].

2.4.1.2. Oküler Tutulum

Göz kuruluğu Sjögren Sendromunun en belirgin oküler belirtisidir. Bulbar konjunktival damarlarda genişleme, perikorneal enjeksiyon ve lakrimal bezlerde büyüme diğer fiziksel belirtilerdir. Hastalar göz kapakları altında sanki yabancı bir cisim varlığı hissetmekten ve gözlerinde yanma hissinden rahatsızdırlar. Ayrıca ışığa karşı artmış hassasiyet durumu mevcuttur. Daha az sıklıkla kızarıklık, göz yorgunluğu ve sabahları gözde ipliksi birikintilerden şikayet ederler. Şikayetler nem oranı düşük ortamlarda, sigara içilen ortamlarda ve klimalı yerlerde artar [86].

SS'nun en ağır ve görmeyi tehdit edici oküler yüzey komplikasyonu kornea ülserasyonudur. Korneanın santralinde yada parasantral bölgesinde yer alan 3mm'de küçük, yuvarlak veya elips biçimli steril ülserler, romatoid artritte görülen ülserleri de andırır. Nadiren incelen ülser alanında delinme meydana gelebilir. Diğer bir önemli komplikasyonu mikrobik keratittir. Gözyaşı içeriğindeki antimikrobik proteinler, koruyucu gözyaşı tabakası ve epitel örtüsünün kaybı, mikrobik keratitlere yatkınlığı artırır. En sık rastlanan etkenler stafilokok ve streptokok türleridir [91].

Gözyaşı salgısının kantitatif ölçümü Schirmer testi ile yapılır. Test 30mm uzunluğundaki strip veya filtreli kağıtların kullanımı ile yapılmaktadır. Strip alt göz kapağının içine yerleştirilerek, aşağıya sarkacak şekilde asılı bırakılır. Beş dakika içinde 5mm'den daha az ıslanma yetersiz gözyaşı üretiminin güçlü bir göstergesidir.

Rose bengal anilin bir boyadır. Devitalize veya zarar görmüş kornea ve konjonktivanın epitelini boyama özelliği vardır. Boyama sonrası keratokonjunktivitinin varlığı hafif ışık altında kolayca tespit edilebilir [92].

Gözyaşı filmi 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 (≤ 10 saniye) olması müsin ya da lipid tabakada anormallik olduğunu gösterir.

2.4.1.3. Diğer Egzokrin Glandüler Tutulumlar

Üst ve alt solunum yollarında mukus sekrete eden bezlerin etkilenmesi ile burunda, farinkste ve trakeal kuruluk olur. Seste kabalaşma, sık bronşit atakları ve pnömoni ortaya çıkabilir. Gastrointestinal sistemdeki bezlerin etkilenmesi ile özofagus ve mide mukozasında atrofi gelişebilir. Pankreas sekresyonların azalması ile malabsorbsiyon görülür. Akut pankreatit nadirdir. Vajinal kuruluk disparaniye neden olur. Terlemede azalmanın sorgulanması, özellikle gençlerde erken tanı konmasında faydalı olabilir [93].

2.4.2. Ekstraglandüler Bulgular

Ekstraglandüler tutulum hastaların yaklaşık 1/3 ünde görülür [94]. Sistemik tutulum non-visseral (cilt, artralji, myalji) ve visseral (karaciğer, böbrek,

GİS, endokrin, SSS, periferik sinir sistemi) olarak da ikiye ayrılabilir. Primer Sjögren sendromunda ekstraplandüler bulguların sıklığı tablo 1’de verilmiştir [94].

Tablo 1. Primer Sjögren Sendromunda ekstraplandüler bulguların sıklığı [94].

KLİNİK BULGULAR	%
Artralji/Artrit	60
Raynaud fenomeni	37
Lenfadenopati	14
Akciğer tutulumu	14
Vaskülit	11
İnterstisyel nefrit	9
Glomerülonefrit	2
Primer biliyer siroz	6
Lenfoma	6
Splenomegali	3
Periferik nöropati	2
Miyozit	1

2.4.2.1. Yorgunluk

Sjögren sendromlu hastaların yaklaşık %70’i hayat kalitelerini etkileyecek şekilde yorgunluk hissettiklerini belirtir [95]. Çogu hasta egzokrin semptomlara göre yorgunluğun kendilerini daha kötü etkilediğini bildirir. Yorgunluğun sebebi tam olarak bilinmese de SS ile sıklıkla birlikte görülen hipotiroidizmin katkısı olabilir. Yapılan çalışmalarda yorgunluk ve inflamatuvar belirteçler [(eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP)], antikorlar (immünglobulin

seviyeleri, antiRo/La), veya sitokinler (IL1-R, IL-2, IL-6, IL-10, TNF α) arasında herhangi bir bağlantı kurulamamıştır. Fibromyalji SS hastalarında %22 oranında bildirilmiştir [95].

2.4.2.2. Cilt Tutulumu

Deride kuruluk, fotosensivite, anüler eritem ve alerjik deri erüpsiyonları başlıca deri belirtileridir.

SS'nun en sık görülen deri bulgusu olan kserozis, hastaların %23-68'inde görülür. Yavaş gelişen deri kuruluğu, hoşnutsuzluğa neden olsada hastalar tarafından ağız ve göz kuruluğu kadar rahatsız edici bulunmaz. Deri kuruluğunun subjektif semptomları nonspesifik pruritus, kuruluk duyusu ve iğne batması hissidir. Bu semptomlar sıklıkla kaba, inelastik, hipotrofik veya ince skuamlı deri gibi çeşitli objektif belirtilerle birlikte [96]. Primer SS'da sekonder vakalara göre daha çok ortaya çıktığı gösterilmiştir.

SS'de deri kuruluğu ve hipohidrozis gelişiminde kutanöz bezlerin hücresel infiltrasyon ile bozulması ya da fonksiyon bozukluğu olasılığı dışında periferik nöropati gibi diğer mekanizmaların da glandüler sekresyonu etkileyebileceği ve epitelial hücrelerin nöral innervasyonunun perivasküler lenfositik infiltrat ile bozulabileceği öne sürülmüştür [96]. SS'li bazı hastalarda şiddetli deri kuruluğu ve ter bezlerinde atrofi ile birlikte yağ bezlerinin de olmadığı ya da bu bezlerde lenfositik infiltrasyonun olduğu gösterilmiştir. Sebum sentezindeki azalma, SS'li hastalarda gözlenen kıllarda kuruluk, kırılma ve parlaklığında azalma ile alopesiden sorumlu olabilir [97,98]. Deri kuruluğu SS'li hastaların sıklıkla

yakındığı pruritus ile birlikte. Spesifitesi düşük bir semptom olmasına karşın pruritus ile sık karşılaşılır (%73). Pruritus, jeneralize yada sadece anogenital bölgeye lokalize olabilir.

Göz kapağı dermatozu, sadece kontakt duyarlanmanın sonucu olarak değil aynı zamanda oküler kuruluğa bağlı periorbital bölgenin devamlı kaşınması sonucunda ortaya çıkabilir. Oküler kuruluk, sıklıkla deri kuruluğu ile birlikte [96]. SS'da deri kuruluğu dışında oral ve anogenital mukoza kuruluğunda hastayı oldukça rahatsız eden ve yaşam kalitesini bozabilen semptomlara yol açar.

Hastalar, karşımıza yüzü ve gövdeyi tutan annüler bir eritem ile gelebilir. Özellikle anti Ro antikoru pozitif hastalarda deri vaskülit daha sıktır. Genellikle post kapiller venülleri etkiler ve palpabl purpura ile karşımıza çıkar [99].

SS'de gözlenen annüler eritemin antikora bağımlı hücrel sitotoksikite ile keratinosit lizisi sonucu geliştiği düşünülmektedir. Annüler eritemin gelişiminden anti-Ro antikorlarının varlığı, anormal HLA-DR ekspresyonu ve güneşe maruziyet sorumlu olabilir. HLADR fenotipi varlığında anti-Ro antikorlarının aşırı üretimi, anti-Ro antikorları ile HLA-DR antijenleri arasındaki ilişkiyi göstermektedir [100]. SS'lu hastalarda ekstremit distallerinde pernio benzeri lezyonlar gelişebilir [101]. Ayrıca eritema multiforme benzeri inatçı lezyonlar, eritema perstans benzeri sınırları net olmayan yüzeysel eritematöz lezyonlar ile dermiste nötrofilik inflamatuvar infiltrat ve ödematöz eritemli plaklarla karakterize Sweet sendromu anektodal vaka sunumları şeklinde bildirilmektedir.

Vasküler kaynaklı cilt tutulumu lökositoklastik vaskülit, ürtikeryal vaskülit ve hipergamaglobulinemik purpura şeklinde olabilir. Bulgular genelde bacaklara

lokalizedir. Hipergamaglobulinemik purpura SS'li hastalarda genel anlamda sıktır ve periferik sensöryal nöropatiye neden olabilir. Purpurik lezyonlar genellikle ele gelmeyen olup romatoid faktör ile ilişkilidirler. Cilt biyopsisinde kan damarlarında rüptür ve kompleman depolanması izlenir.

Ramos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada vaskülit %10 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada hastaların özelliği vaskülitin çoğunun küçük damar vaskülitisi olması ve hayatı tehdit eden vaskülitlerin kryoglobulinemi ile ilişkili bulunmasıdır [102].

Kutanöz vaskülitte, purpurik ve ürtikaryel lezyonların dışında daha nadir olmakla birlikte veziküller, püstüller, büller, nekrotik lezyonlar, ülserasyon ve tırnak kıvrımının da kapillar infarktlar, tırnak yatağında splinter hemorajiler ve livedo retikularis gibi diğer tip lezyonlar da gözlenebilir.

Vaskülitik olmayan cilt lezyonları arasında vitiligo, kutanöz lenfoma, eritema multiforme ve eritema nodozum benzeri lezyonlar, Sweet sendromu sayılabilir [103].

2.4.2.3. Kas-İskelet Sistemi Tutulumu

Halsizlik, yorgunluk, subfebril ateş, miyalji ve artralji görülür. Simetrik, intermittant distal poliartraljiler sıktır. Hastaların büyük çoğunluğunda SS'nun gidişatı sırasında bir epizodik non-eroziv artrit geçirilmektedir. Daha seyrek olarak dizleri, metakarpofalanjiyal eklemleri ve el bileklerini tutan hafif şiddetli asimetrik artrit görülebilir. Radyolojik erozyonlarla birlikte seyreden simetrik

inflatuar poliartrit, pSS'dan ziyade RA'e eşlik eden sekonder SS akla getirmelidir.

Radyolojik incelemelerde direkt grafilerde hiçbir bulgu olmayabilir ya da çeşitli derecelerde eklem aralığında daralma saptanabilir. Erozyon beklenen bir bulgu değildir. Buna karşın, bir çalışmada yıllardır eklem yakınmalarının devam ettiği çok az sayıdaki hastanın proksimal interfalanjial (PIF), metakarpofalanjial (MKF) ve elbileği eklemlerinde erozyonlar saptanmıştır [104]. Subluksasyon ve kuğu boynu deformiteleride bildirilmiştir.

Primer SS'li hastalarda fibromiyalji görülme sıklığı %27 olarak belirtilmiştir. Yapılan çalışmalarda yaygın ve kronik ağrılar ile yorgunluk semptomları olan Sjögren sendromlu hastaların hepsinin fibromiyalji tanısı alamadıkları saptanmış (ACR kriterlerine göre 18 tetik noktadan 11'inde duyarlılığın saptanmaması) ve özellikle yorgunluk semptomunun hastaların %50-68'inde bulunduğu gösterilmiştir [105,106]. Yaygın miyalji ve erken kas yorulmalarına rağmen kas enzimleri ya normaldir, ya da hafif derecede yükselebilir [107].

Primer SS'lu bir hastada progresif kas güçsüzlüğü ortaya çıktığında miyozit akla gelmesi gereken bir tanıdır ve biyopsi yapılmalıdır. Primer SS'nde subklinik miyozit yaygın olup, klinik inflamatuvar miyopati ve kas ağrısı ile bağlantılı değildir. Subklinik miyozitin ileri dönemde tedaviye yanıtızsız dejeneratif vakuoler miyopatiye dönüşebileceğine ve tedavinin belirgin dejeneratif değişikliklerin gelişimini önleyeceğine dair görüşlere, çalışmalar ışığında kanıtlar gerekmektedir [108].

2.4.2.4. Pulmoner Tutulum

Sjögren sendromunda başlıca pulmoner tutulumlar; trakeobronşiyal kuruluk, interstisyel akciğer hastalığı, obstrüktif hava yolu hastalığı ve pulmoner lenfoma şeklindedir [109,110].

Sjögren Sendromunda respiratuar belirtiler %75 oranında görülebilir. Ancak nadiren klinik öneme sahip hastalık vardır. Sekonder SS'de ciddi pulmoner hastalık görülme riski daha yüksektir. Pulmoner hastalık bazen SS'de ilk başvuru şikayeti olabilir. Raynaud fenomeni olanlarda diffüzyon kapasitesinin azalmış olması beklenebilir. Ro antikorunun varlığı diğer ekstraplandüler belirtiler ile birlikte pulmoner hastalığa da yatkınlık yaratır.

Hava yollarındaki sekresyonların azalmasına bağlı kuru öksürük ve bronş hiperreaktivitesi sıktır. Bronş biyopsisinde bronşiyal müköz bezlerin lenfoplazmositik infiltrasyonu görülür. Sekresyonların kuruması ve temizleme mekanizmalarının bozulması nedeniyle bronşektazi, bronşit, bronşiyolit, pnömoni ve küçük hava yolu obstruksiyonu insidansı artar [111].

Hastaların çoğunluğu asemptomatik olmakla birlikte egzersiz dispnesi ve öksürük olabilir. Göğüs radyografisinde retiküler veya retikülonodüler dansite artışı izlenebilir. Solunum fonksiyon testinde (SFT) restriktif patern vardır. Bronkoalveolar lavajda (BAL) lenfosit ve nötrofil yüzdesinde artış görülür [112]. Lenfositik interstisyel pnömoni (LİP) ve interstisyel fibrozis şeklinde iki ayrı histolojik görünüm vardır. LİP peribronşiyal, perivasküler ve interstisyel alanda lenfosit ve plazma hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. LİP, psödolenfoma ve pulmoner lenfomaya gidiş gösterebilir [113].

Pulmoner patolojiler SS'lu hastalarda sanıldığından daha fazla oranda görülür. Dolayısıyla bu hastalara özellikle düşük C4 düzeyi, ele gelen purpura, artmış IgM, rekürren glandüler şişlik, Ro antikör pozitifliği, Raynaud fenomeni gibi bulguları olanlarda düzenli akciğer grafileri ve SFT ile takip yapılmalıdır [114].

Sjögren sendromunda pulmoner hipertansiyon gelişim mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Uzamış vazospazm ve pulmoner damarın yeniden yapılanması ile progresif olarak pulmoner arteriyoller daralır. Oluşan trombüslerin pulmoner hipertansiyona neden olduğu düşünülmektedir. Ayrıca Raynaud fenomenine bağlı vazospazmda vasküler patolojileri ağırlaştırmaktadır. Bertoni ve ark. 14 kendi olgu sunumları ile birlikte literatür taraması yapmışlar ve pulmoner hipertansiyon saptanan 16 SS olgusunun genel özelliklerini değerlendirmişlerdir. Ciddi pulmoner hipertansiyonu olan olguların fatal sonuçlanabildiği bildirilmiştir [115].

Sistemik lupus eritematoz başta olmak üzere bazı bağ dokusu hastalarında tanımlanan 'Shrinking Lung' sendromu, dispne, persistan plöretik göğüs ağrısı epizodları, akciğer volümlerinde progresif azalma ve akciğer tomografilerinde interstisyel tutulum ve plevral patoloji olmaması ile karakterizedir. Transdiyafragmatik basınç düşüklüğü ve diyafragma yüksekliği ile seyreden 'Shrinking Lung' sendromu SS'da nadir akciğer tutulum şekillerinden birisidir.

Tablo 2.Sjögren Sendromunda Akciğer Tutulumu

Nasal mukozada kuruma

Havayolu hastalığı

Trakeobronşiyal kuruma (kserotrakea)

Obstrüktif akciğer hastalığı

Foliküler lenfositik bronşit ve bronşiyolit

İnterstisyel akciğer hastalığı

Lenfositik interstisyel pnomoni (LİP)

İnterstisyel fibroz

Alveoler hastalık

Lenfositik alveolit

Malignite

Pulmoner lenfoma

Psodolenfoma

Plevral hastalık

Plevral efüzyon

Plevrit

Plevral kalınlaşma

Daha nadir izlenen diğer bulgular

Pulmoner hipertansiyon

Büllöz akciğer hastalığı

2.4.2.5. Gastrointestinal Tutulum

SS'li olgularda farenksin ve özafagusun kuruluşuna bağlı olarak disfaji meydana gelmektedir [116]. Tükürük salgısında azalma, asit klerensinde azalma ve özofagial dismotilite nedeniyle bulantı, epigastrik ağrı, özofajit ile karşılaşabilirler.

Sjögren sendromlu hastalarda en sık mide yakınmaları bulantı, epigastriumda ağrı ve dispepsidir. Primer Sjögren sendromlu hastalarda yapılan gastroskopik incelemeler, gastrik mukozanın endoskopik olarak atrofik ve bazende kaldırım taşı görüntüsünde olduğunu gösterir. Bu incelemelerde alınan biyopsiler genelde intestinal metaplazi olsun ya da olmasın kronik atrofik gastriti

gösterir [117,118,119]. 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. Azalmış gastrik asit sekresyonu genellikle korpusun ya da korpusla birlikte antrumun atrofik gastriti sonucu oluşurken, hipergastrinemi çoğunlukla korpus gastritinde görülür[119].

Sjögren sendromunda vakaların 1/3'ünde egzokrin pankreas fonksiyonlarında bozukluk tanımlanmıştır. Bunun ötesinde tipik otoimmün pankreatit vakaları bildirilmiştir. Pankreas kanalının tipik kronik pankreatitlerdeki gibi daralma ve genişlemeleri saptanmaktadır. Otoimmün pankreatitli vakaların önemli kısmında SS görülmektedir [120]. SS ile birlikte olan otoimmün pankreatit vakaları genel SS hastalarından farklı olarak daha ileri yaşlarda olmakta ve erkeklerde daha fazla görülmektedir.

Çok az sayıda hastada SS, kronik pankreatit ve sklerozan kolanjit birlikteliği yayınlanmıştır. Hastalar çoğunlukla dört veya beşinci dekadattadır. Genellikle sklerozan kolanjit komponenti en son kendini göstermektedir [121]. Tanımlanan az sayıda vakadan ikisinin ikiz olması, iki vakanın Peru'lu olması genetik bir eğilimi düşündürmektedir.

SS ile kronik karaciğer hastalıkları arasındaki ilişki çok net biçimde ortaya çıkarılmıştır. SS'li olguların %70'inde karaciğer enzimleri ve alkalen fosfataz değerleri yüksek bulunmuştur. SS'li hastalarda karaciğer patolojisini gösteren en hassas testin AMA pozitifliği olduğu anlaşılmaktadır. SS ve PBS aynı

immunolojik davranışı göstermektedir. Duktuslar çevresinde kronik inflamasyon ve fibrozis gelişmektedir.

Diğer otoimmün hastalıklardan otoimmün hepatit ve otoimmün kolanjiopatide SS hastalarında rastlanabilmektedir. SS'li 180 hastayı 5 yıl prospektif takip eden bir kohort çalışmada 2 hastada otoimmün hepatit, 2 hastada otoimmün kolanjiopati, 5 hastada PBS gelişmiştir. SS ilk tanındığında yüksek titrede anti-SMA varlığı otoimmün hepatit ve kolanjiopati için risk faktörüdür. Başlangıçtaki AMA veya AMA-M2 komponentinin varlığı ilerleyen yıllarda semptomatik PBS gelişimiyle ilişkili bulunmuştur. Transaminaz yüksekliği olan 17 SS'lu hastada karaciğer biyopsilerini irdeleyen bir çalışmada 8 hastada otoimmün hepatit, 6 hastada PBS saptanmıştır [122]. Bu nedenle son yıllarda SS'de otoimmün hepatitin şimdiye kadar ihmale uğradığı düşünülmektedir.

2.4.2.6. Renal Tutulum

Sjögren sendromunda böbrek tutulumu %2-67 arasında oldukça geniş değişkenlik göstermektedir [123]. Bunun nedeni böbrek tutulumun farklı tanımlamalarının bildirilmesidir.

SS'ndaki tübülointersisyal nefrit (TİN) histolojik olarak mononükleer interstisyel infiltratlarla karakterize olup bu da tübülleri invaze ederek tübüler hasara yol açar [123]. İnterstisyel inflamasyon çoğunlukla fokaldır. İnflamatuar hücreler lenfositler, plazma hücreleri ve monositleri içermektedir. Kronik tübülointersisyal nefrit tübüler atrofi ve interstisyel fibrozis ile ilişkilidir.

İnterstisyel nefritin klinik belirtileri değişken olup, genellikle plazma kreatinininde hafif yükseklik, benign idrar analizi, polüri şeklinde gözlenen tübüler fonksiyon bozuklukları (Fanconi sendromu, tip 1 distal renal tübüler asidoz, nefrojenik diyabetes insipitus ve hipokalemi ve renal kolik şeklindedir [124]. Aynı zamanda renal tübüler asidoz ve hipofosfatemiye bağlı osteomalazi gözlenebilir.

Sjögren sendromlu hastaların %25'inden fazlasında distal asidifikasyonda bozukluk vardır [124]. İdrar pH'ı sıklıkla yüksektir (5.5'un üzerinde).

Sjögren sendromundaki tübüler fonksiyon bozukluğunun diğer bir klinik görünümü poliüri ve polidipsi ile giden nefrojenik diyabetes insipitustur. Sıkka sendromunun belirtileri olmaksızın polüri ve polidipsi ile gelen hastalarda nefrojenik diyabetes insipitusun en önemli 2 nedeni olarak kronik lityum kullanımı veya hiperkalsemi yoksa mutlaka ayırıcı tanıda Sjögren sendromu araştırılmalıdır [124].

Sjögren sendromunda glomerüler tutulum, tübülointerstisyel nefrite kıyasla oldukça nadirdir. Glomerüler hastalık patogenezi açık olmayıp, dolaşan immunkompleks birikimine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Membranoproliferatif glomerülonefrit, membranöz nefropati ve fokal mezangioproliferatif glomerülonefrit en sık gözlenen patolojilerdir.

2.4.2.7. Hematolojik Tutulum

Hematolojik bozukluklar pSS hastalarda sıktır, hastalarda %40'a varan oranlarda tanımlanmıştır. Anemi, lökopeni, trombositopeni, monoklonal gammopatiler ve lenfoproliferatif hastalıklar görülebilir. Lökopeni hastaların %14-42'sinde izlenir. Genellikle hafif lökopeni izlenirken, $2000/\text{mm}^3$ 'ün altındaki derin lökopeni nadirdir (%0.2). Lenfopeni $1000/\text{mm}^3$ 'ün altı olarak tanımlanmış ve %9 hastada görülmüştür. Lenfopenili hastalarda renal tutulum ve anti-La/SS-B antikorları daha sık görülmüştür ve çok değişkenli analizlerde bağımsız değişkenler olarak anlamlı bulunmuştur. Nötropeni ($<1500/\text{mm}^3$) %7 hastada görülmüştür [125].

Anemi hastaların medyan %14,4 'ünde görülebilir. Hemoglobin genellikle 9-11 g/dl arasındadır. Ağır anemi nadir izlenir. Anemisi olan hastaların %90-95'inde normokromik, normositik anemi vardır. %4 oranında mikrositik anemi, %3 oranında makrositik anemi bildirilmiştir [125]. Primer Sjögren sendromlu hastalardaki anemi kronik hastalık anemisi olarak tanımlanabilir.

Direkt Coomb's testi pozitifliği sık rastlanan bir bulgudur ancak otoimmün hemolitik anemi oldukça nadirdir.

Trombositopeni %5-15 hastada görülür. Genellikle $100000-150000/\text{mm}^3$ düzeyindedir. Derin trombositopeni (<50000) nadirdir (%0,4 hastada görülür) [125].

Antitrombosit antikorları veya immunkompleks yoluyla periferde trombositlerin yıkılması sonucu geliştiğine inanılmaktadır. Trombotik trombositopenik purpura (TTP) veya hemolitik üremik sendrom gelişiminde birkaç

vaka olarak bildirilmiştir. TTP, pSS tanısı olan hastalarda görülebildiği gibi pSS'un ortaya çıkış bulgusu olarak da saptanmıştır [126].

Moutsopoulos ve ark. pSS hastalarının serumlarında monoklonal lambda zincirleri yüksek rezolüsyonlu jel elektroforezi ve immunfiksasyon ile %67 oranında saptamıştır. Bu oran diğer otoimmün hastalıklara göre yüksektir [127]. Ekstraglandüler tutulumu olan hastalarda monoklonal proteinler daha sık izlenmiştir. İdrarda kappa veya lambda hafif zincir varlığı, ekstraglandüler tutulumu olanlarda %100 görülmüştür. Diğer çalışmalarda %18-50 arasında monoklonal immunglobulinler gösterilmiştir [128]. Monoklonal gammopatilerde pulmoner tutulum, poliklonal hipergammaglobulinemi, >50 mm/saat eritrosit sedimentasyon hızı, kriyoglobulinler daha sık rastlanır. HCV ilişkili SS'da monoklonal gammopati sık izlenir. Monoklonal gammopatisi olan hastaların bir bölümünde B hücreli, özellikle MALT lenfoma gelişimi görülmüştür.

2.4.2.8. Lenfoproliferatif Tutulum

Lenfoma ve SS ilişkisi 1963'ten beri bilinmektedir. Kassar ve ark. 1978'de, SS'li hastaların normal popülasyona göre 44 kat artmış lenfoma riski bulunduğunu bildirmişlerdir. Zintzaras ve ark.'nın yaptığı metaanalizde riskin %18.9 olduğu belirtilmiştir [129].

Parotis büyümesi, splenomegali, lenfadenopati, palpable purpura, düşük C4 seviyesi lenfoma gelişimi için tahmin ettirici göstergelerdir. Bir çalışmada pSS başlangıcı ile NHL gelişimi arası süre 4-12 yıl arası bulunmuştur [130].

NHL gelişiminde EBV, HHV-6, HHV-8, HCV suçlansa da sadece birkaç SS ilişkili lenfoma vakasında tanımlanabilmişlerdir. t(14;18) translokasyonu lenfoma gelişimi ile, p53 gen mutasyonu düşük dereceli MALT lenfomanın yüksek dereceli lenfomaya dönüşmesi ile ilgili olduğunu savunan yayınlar mevcuttur [131].

Non hodgkin lenfoma (NHL) SS'li hastalarda %4,3 gibi bir prevalansa sahiptir. Bu hastalarda median lenfoma gelişim yaşı 58'dir ve SS teşhisinden lenfoma gelişimine geçen süre 7,5 yıldır. En sık mukoza ilişkili lenfoid doku (MALT) lenfomalarına rastlanır. MALT lenfomalar yavaş seyirli olup hem mukozal hem de mukozal olmayan ektranodal bölgelerde gelişebilirler.

MALT lenfoması olan SS'li hastalarda klinik prezentasyonun belli başlı özellikleri tümör yükünün az olması, performans statüsünün çok iyi olması, normal laktat dehidrogenaz ve $\beta 2$ mikroglobulin seviyeleridir. Hastaların %20'sinde birden fazla ektranodal tutulum vardır. Nadiren periferik lenf nodu tutulumu vardır ancak bölgesel lenf nodu tutulumu sıktır. B semptomları çoğunlukla yoktur. Kemik iliği tutulumu nadirdir (%10). Majör gland büyümesi, özellikle bilateral parotis bezi büyümesi en sık rastlanan başvuru şikayettir. Vakaların %10'u daha az differansiye, yüksek gradeli lenfomalara dönüşebilir. Bu dönüşüm daha ileri nodal ve ektranodal yayılımla kendini belli eder. Her ne kadar SS'li 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 [131].

Tablo 3. Sjögren Sendromunda lenfoma gelişiminin klinik ve serolojik prediktörleri [132].

- 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
- CD4 lenfositopeni
- Mikst monoklonal kriyoglobulinemi

2.4.2.9. Nörolojik Tutulum

Nörolojik semptomlar periferik sinir sistemini ve santral sinir sistemini etkileyebilir. Hastalıkta pek çok farklı tipte nöropati tanımlanmakla birlikte, en sık görülen nöropati tipi distal duysal-motor polinöropatidir ve hastalıkla ilişkili periferik sinir tutulumlu hastaların %50'sinden fazlasında sorumludur. Tablonun nedeni vaskülitir, ancak vaskülit biopsi ile doğrulanmalıdır [133].

Diğer nöropatiler ise, duysal nöropati veya nöronopati, karpal tunel sendromu, küçük lif nöropati, mononöritis multipleks, demyelinizan nöropati, motor nöropati, otonomik nöropati ve kraniyal nöropatidir. Duysal tutulum simetrik veya asimetrik olabilir. Geniş çaplı duysal liflerde fonksiyon kaybı ön plandadır. Ağrı ve ısı duyumu değişiklikleri önemsizdir. Derin tendon refleksleri (DTR) azalmış veya kaybolmuştur. Kas gücü her zaman normaldir. PSS ve diğer bağ dokusu hastalıklarında en iyi bilinen kraniyal nöropati trigeminal duysal

nöropatidir [134]. Trigeminal nöropatinin patolojik temeli bilinmemektedir. Trigeminal sinir alanında tek veya iki taraflı izole duysal defisit saptanır. Motor disfonksiyon görülmez. PSS'da bildirilen diğer kraniyal nöropatiler, optik nöropati, fasiyal ve vestibulokohlear sinir tutulumudur [135].

Multipl mononöropati ve multipl kraniyal nöropati duysal ataksik nöropati, ağrılı duysal nöropati ve trigeminal nöropatiden farklı olarak akut ve subakut başlangıçlı olup sıklıkla motor sinir tutulumudur. PSS'lu hastaların %20'sinde genellikle karpal tunel sendromu olmak üzere tuzak nöropatileri görülür. Otonomik nöropati, PSS'nin izole nörolojik bir tutulumudur ya da nöropatili hastalarda ek bir tutulumdur. Otonomik semptomlar, Sjögren sendromu ile ilişkili nöropatide özellikle duysal ataksik, ağrılı duysal ve otonomik nöropati formlarında görülür. Otonomik sistem tutulduğunda ortostatik hipotansiyon, anhidroz, konstipasyon beklenmeyecek kadar şiddetlidir.

2.4.2.10. Tiroid Tutulumu

Primer Sjögren Sendromu olanlarda otoimmün tiroid hastalığı sıklıkla görülmektedir. Otommün tiroid hastalığı olanlarda da %30 oranında eşlik eden diğer bir sistemik otoimmün hastalık bulunmaktadır. Bunlar arasında Sjögren Sendromu ilk sırada yer alır, takiben mikst bağ dokusu hastalığı gelir. Ayrıca SS-SLE birlikteliği olan hastalarda yalnızca SLE'si olanlara göre daha fazla otoimmün tiroid hastalığı görülmektedir [136].

2.4.3. Sekonder Sjögren Sendromu

Sjögren sendromu, romatoid artrit, sistemik lupus eritamosus, skleroderma ve diğer otoimmün patogeneze sahip hastalıklar ile ilişkili halde ise sekonder formundan bahsedilir. Sekonder SS'lu olguların ancak üçte birinde vaskülit, pulmoner fibrozis, renal tübüler asidoz ve nöropati gibi ekstraplandüler tutulumlar görülür. Bu otoimmün hastalıkların içinde sekonder SS'nun en sık ilişkili olduğu hastalık romatoid artritdir. Bazı durumlarda romatoid artritinin teşhis edilmesi nedeni ile sekonder SS'nun teşhisi gecikebilir [137]. Romatoid artrit ile ilişkili olan sekonder SS'lu olgularda parotis ve diğer major tükürük bezlerindeki şişlikler, lenfadenopatiler ve renal tutulumlar nadiren görülürler. SLE ile ilişkili olan sekonder SS'lu olgularda artralji, periferik nöropati ve glomerülonefrit sık görülür [138].

2.5. Sjögren Sendromunun Tanısı

Sjögren Sendromu için birçok sınıflandırma kriteri tanımlanmıştır. Sınıflama kriterleri sıklıkla klinik olarak tanı kriterleri gibi kullanılmaktadır. Bununla birlikte sensitivite ve spesifite %100'e yaklaşmadıkça hastaların bir kısmı yanlış sınıflandırılmakta veya tanı konamamaktadır. Sınıflama kriterleri spesifik (hastalığa özgü) ve nonspesifik (diğer hastalıklarda da görülen) belirtileri içerir. Tanı kriterleri ise belli bir hastalıkta sıklıkla görülen semptom ve bulgulardan oluşmaktadır. Sınıflama kriterleri sıklıkla çalışma amaçlı, hastalardan

homojen bir populasyonu tanımlamak için kullanılır. Tanı kriterleri belli bir hastalığın varlığı veya yokluğunu saptar [139].

2.5.1. Kopenhag Sınıflama Kriterleri

1975-76 yıllarında Manthorpe tarafından ortaya atılmıştır. Sadece objektif testlere dayanır. Hem gözyaşı bezi hipofonksiyonu hem de tükürük bezi hipofonksiyonu her bir organ için en az iki objektif testle dokümente edilmelidir [140].

Tablo 4. Kopenhag Sınıflama Kriterleri.
Keratokonjonktivit sikka (KKS) tanısı (aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı)
1- Anestezisiz Schirmer testi $\leq 10\text{mm}/5\text{dk}$
2- Gözyaşı kırılma zamanı ≤ 10 saniye ve/veya
3- Rose Bengal boyanma skoru ≥ 4 (van Bijsterveld skorlaması)
Kserostomi tanısı (aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı)
• Uyarısız toplam tükürük akımı $<1.5\text{ml}/15\text{ dk}$
• Tükürük bezi biyopsi fokus skoru >1 fokus / 4mm^2
• Tükürük bezi sintigrafisinde azalmış uptake veya atılım veya
• Anormal sialografi

Primer SS: KKS ve kserostominin her ikisi de bulunmalıdır.

2.5.2. Kaliforniya Kriterleri

1986 yılında Fox ve ark. tarafından yayınlanmıştır [141].

Tablo 5. Kaliforniya Sınıflama Kriterleri

1. Objektif göz bulgusu: Pozitif Schirmer testi ($<8\text{mm}/5\text{dk}$) ve Rose Bengal boyaması
2. Objektif tükürük bezi hipofonksiyonuna ait bulgu: Subjektif ağız kuruluğu yakınması ile birlikte azalmış bazal tükürük akım hızı ve azalmış stimülyasyonlu parotis sialometrisi (normal $>1,5\text{ml}/3\text{dk}$)
3. Labial tükürük bezi biyopsisinde >2 fokus skorunun olması
4. Otoantikor pozitifliği: RF ve/veya ANA ve/veya AntiRo-La
Tüm kriterler pozitifse kesin tanı, üç tanesi pozitifse muhtemel tanı konur.
Dışlama kriterleri: Lenfoma, graft versus host hastalığı, edinilmiş immün yetmezlik sendromu (AIDS), sarkoidoz

2.5.3. Avrupa- 2 Kriterleri

Avrupa-1 kriterlerinden farkı: Schirmer testinde 60 yaş sınırlamasının getirilmesi, serolojik testlerin sadece anti-Ro ve anti-La ile daraltılması, stimülasyonsuz sialometri testine 60 yaş sınırı getirilmesidir. Ayrıca dışlama kriterlerine sialoadenoz tanısı alanlar, antidepresan, nöroleptik ve parasempatolitik ilaç kullananlar eklenmiştir.

Tablo 6. Avrupa-2 Sınıflama Kriterleri

I- Oküler Semptomlar: Aşağıdaki sorulardan en az birisine olumlu yanıt varsa oküler semptom var sayılır. 3 aydan uzun her gün, devamlı, rahatsız edici göz kuruluğu var mı? Gözlerde tekrarlayan kum veya çakıl taşı varlığı hissi var mı? Günde 3 kereden fazla yapay gözyaşı kullanılıyor mu?
II- Oral semptomlar: Aşağıdaki sorulardan en az birisine olumlu yanıt varsa oral semptom var sayılır. • 3 aydan uzun zamandır ağız kuruluğu duyusu var mı? • Bir yetişkin olarak tekrarlayan veya kalıcı tükürük bezi şişliği oldu mu? • Katı gıdaları yutarken sıklıkla sıvı gereksinimi var mı?
III- Oküler bulgular: Oküler tutulumun objektif kanıtı, aşağıdaki iki testten en az birisinin pozitif sonuçlanması Schirmer testi: ($\leq 5\text{mm}/5\text{dk}$)* Rose Bengal skoru (≥ 4 , van Bijsterveld skorlamasına göre)
IV- Histopatoloji: Minor tükürük bezi biyopsisinde fokus skoru ≥ 1 (en az 50 mononükleer hücre kümelenmesi bir fokus olarak tanımlanır; 4mm^2 'lik glandüler dokudaki fokus sayısı, fokus skoru olarak tanımlanır).
V- Tükürük bezi tutulumu: Tükürük bezi tutulumu objektif kanıtı, aşağıdaki 3 tanısal testten en az birinin pozitif sonuçlanması Tükürük bezi sintigrafisi Parotis sialografisi Uyarısız tükürük akımı ($\leq 1.5\text{ml}/15\text{dk}$)*
VI- Serumda aşağıdaki otoantikorların varlığı Anti-Ro(SSA) veya Anti-La (SSB) veya her ikisinin birlikte pozitifliği Sınıflama Kuralları: Primer SS: Altta yatan başka bir hastalık bulunmaksızın, yukarıdaki 6 kriterden herhangi 4'ünün pozitifliği Sekonder Sjögren Sendromu: Altta yatan başka bir hastalık (örneğin diğer bağ dokusu hastalıkları) varlığında, I. veya II. maddelerden birinin pozitifliğine ek olarak III., IV., ve V. maddelerden herhangi ikisinin pozitifliği
Dışlama Kriterleri Önceden var olan lenfoma HIV enfeksiyonu Sarkoidoz Graft vs host hastalığı Sialadenit Antidepresan, antihipertansif, nöroleptik ve parasempatolitik ilaç kullanımı

* Bu testler, 60 yaş üzerinde, kriterlerden çıkarılmalı ya da SS tanısı koydurmamalıdır.

2.5.4. Amerika – Avrupa Konsensus Kriterleri

En son 2002 yılında uluslararası çalışma grubunun yayınladığı kriterlerdir.

Tablo 7. Amerika-Avrupa Sınıflama Kriterleri

I- Oküler Semptomlar: Aşağıdaki sorulardan en az birisine olumlu yanıt varsa oküler semptom var sayılır.
• 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 kereden fazla yapay gözyaşı kullanılıyor mu?
II- Oral semptomlar: Aşağıdaki sorulardan en az birisine olumlu yanıt varsa oral semptom var sayılır.
• 3 aydan uzun zamandır ağız kuruluğu duyusu var mı? • Bir yetişkin olarak tekrarlayan veya kalıcı tükürük bezi şişliği oldu mu? • Katı gıdaları yutarken sıklıkla sıvı gereksinimi var mı?
III- Oküler tutulumunun objektif kanıtı: Aşağıdaki testlerden en az birisinin pozitif sonuçlanması
• Anestezisiz uygulanmış Schirmer testi (≤ 5 mm / 5 dk) • Rose Bengal veya diğer oküler boya skorları (van Bijsterveld skorlamasına göre ≥ 4)
IV- Histopatoloji:
• Minör tükürük bezlerinde (normal görünümlü mukozadan alınmış) fokal lenfositik sialadenit, $1 \geq$ fokus skoru (her 4mm^2'lik glandüler dokuda 50'den fazla lenfosit)
V- Tükürük bezi tutulumu objektif kanıtı: Aşağıdaki testlerden en az birinin pozitif sonuçlanması
• Uyarısız total tükürük akımı (15 dk.da ≤ 1.5 ml) • Parotis sialografisi: major kanallarda tıkanıklık bulgusu olmaksızın , diffüz sialektazi (punktat, kaviter veya destrüktif örnek) • Tükürük bezi sintigrafisi; gecikmiş uptake, radyoaktif izotopun azalmış konsantrasyonu ve/veya gecikmiş atılımı
VI- Otoantikörler: serumda, anti-Ro(SSA) veya anti-La (SSB) veya her ikisinin pozitifliği
Primer SS (pSS): Altta yatan başka bir hastalık bulunmaksızın, yukardaki 6 kriterden herhangi 4'ünün pozitifliği, ya IV. (histopatoloji) ya da VI. (seroloji) kriter pozitif olmalıdır.; veya 4 objektif kriterden (III, IV, V, VI) herhangi 3'ünün pozitifliği
Sekonder SS (sSS): Altta yatan bir hastalık varlığında I. veya II.kriterden birisinin pozitifliğine ek olarak III., IV. ve V. kriterlerden herhangi ikisinin pozitifliği
Dışlama Kriterleri:
• Geçmişte baş boyun bölgesine radyasyon tedavisi • Hepatit C enfeksiyonu • HIV enfeksiyonu • Önceden var olan lenfoma • Sarkoidoz • Graft vs host hastalığı • Antikolinerjik ilaç kullanımı (ilacın yarılanma zamanının 4 katından daha kısa zaman)

2.6. Sjögren Sendromunun Ayırıcı Tanısı

Tablo 8. Sjögren Sendromu ayırıcı tanısı [86].

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 (amitriptilin, nortriptilin), parasempatolitikler, antiparkinson ilaçlar (karbidopa, levodopa), antihistaminikler vb. 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 immün yetmezlik virüsü, EBV: Epstein Barr virüs, HTLV-1: İnsan T lenfotropik virüsü tipl, HCV: Hepatit C virüsü, CMV: Sitomegalovirüs

HIV’li hastaların %3-8’inde görülür. Bu hastalarda SS’deki semptomların neredeyse hepsi (göz ve ağız kuruluğu, tükürük bezlerinde şişlik, lenfomaya eğilim gibi) mevcuttur. Ancak hastaların çoğunluğu erkektir ve serumlarında spesifik SS-A, SS-B antikorlarını taşımazlar. DILS ve SS ayırımında zorluk

olduğu durumlarda minör tükürük bezi biyopsisinde immünohistokimyasal çalışma yapılarak CD4+/CD8+ oranına bakılır. Bu oran DİLS'te yaklaşık 0,6 iken SS'de 3'ün üzerindedir.

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.

Sarkoidozda da gözyaşı ve tükürük bezlerinde şişlik, hipergamaglobulinemi, artralji-miyalji ve pulmoner infiltrasyonlar gibi bulgular mevcuttur. Minör tükürük bezi biyopsisinde nonkazeifiye granülomlar saptanır.

Amiloid birikimi de tükürük bezlerinde ve dilde büyüme, ağız kuruluğu, eklem ağrısı ve böbrek yetmezliği yaratabilir [93].

2.7. Sjögren Sendromunun Tedavisi

Günümüzde primer SS tedavisi daha çok semptomatik olup, hafif klinik bulgusu olan hastaların çoğunda yeterli olmaktadır. Ciddi organ tutulumu olan, lenfoma habercisi bulguları olan hastalarda temel etkili ilaçlar kullanılmaktadır. Bu arada Sjögren sendromunun patogenezi ortaya çıktıkça yeni biyolojik ajanlar ümit verici sonuçlar göstermektedir.

2.7.1. Sistemik Tedavi

Yorgunluk, artralji, artrit, myalji, düşük derecedeki ateş sık görülen sistemik primer SS belirtileridir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), yapısal belirtiler ve kas iskelet sistem belirtileri için etkili olabilir, ancak kuruluk belirtilerine pek etkisi yoktur [142].

Artrit, deri ve ciddi yapısal belirtilerde kortikosteroidler (KS) etkili olabilir. Eski bir çalışmada 6 ay boyunca, günaşırı 40mg prednizolon verildiğinde objektif kuru göz bulgularında düzelme olduğu bildirilmiştir. Osteoporoz, diabet, kardiovasküler hastalık geliştirici gibi etkileri yanısıra, periodontal hastalığı ve oral kandidiasisi arttırma gibi ek bir yan etki de getirebilir [1].

Hidroksiklorokin, SS'nin 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 bişimindedir. Hidroksiklorokinin periferale mononükleer hücrelerden proinflamatuvar TNF , IL6 ve IFN gamma üretimini inhibe ettiğini biliyoruz. [143].

Tishler M ve ark., 12 aylık hidroksiklorokin tedavisinde tükürük içindeki IL6 gibi inflamatuvar sitokinlerin azaldığını ve 2 hastada parotis şişliğinin gerilediğini göstermiştir. Primer SS'un poliartiküler tutuluşu RA'e benzetilerek, metotreksat ampirik olarak kullanılmaktadır. 17 hastalık açık bir çalışmada, kuruluk semptomlarında, parotis bezinin büyüme sıklığında, purpura gelişiminde azalma görülürken, ağız ve göz kuruluğunun objektif parametrelerinde düzelme olmadığı bildirilmiştir [144].

Komplikasyon gelişmemiş 25 primer SS hastasının alındığı çift kör, plasebo kontrollü çalışmada, 6 ay süreyle kullanılan düşük doz azathioprine (1mg/kg/gün) ile klinik, serolojik ve histolojik olarak düzelme görülmemiştir. Diğer taraftan akciğerde interstisyel akciğer fibrosisi gelişen 11 primer SS'lu hastada 6 ay uygulanan 100mg/gün dozundaki azathiopurine tedavisinden sonra bu hastaların prognozunda iyileşme olduğu bildirilmiştir [145].

Leflunamid (LFN), enzimatik olarak dihidro-orotat dehidrogenaz enzimini inhibe ederek denovo pirimidin sentezini inhibe eder, stimüle edilmiş lenfositlerin hücre dönüşümünü durdurur, B lenfositlerin antikor yanıtını baskılar, Th1 hücre gelişimini ve bunun Th2'ye dönüşümünü önler [146]. Leflunamid 15 primer SS'lu hastada faz II açık etiketli pilot bir çalışmada kullanılmıştır. 24 haftada genel yorgunlukta azalma ve fiziksel fonksiyonlarda düzelme sağlamıştır. Bu çalışmada IgG düzeyleri azalmıştır. Ancak Schirmer testi yükselse de istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. 4 hastada dudak biyopsi skorunda iyileşme yapmıştır. Bu arada 5 hastada lupus benzeri döküntü, bir hastada hipertansiyon ilacının dozajını arttırma gereksinimi, ayrıca ishal ve saç dökülmesi gibi yan etkiler bildirilmiştir [146].

Primer SS'lu bazı hastalarda siklosporin de kullanılmıştır, fakat interstisyel nefrite eğilim olduğu için ilacın kullanımı kısıtlanmıştır [147].

Tümör nekrozis faktör inhibitörü 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 [148].

Bağ dokusu hastalıklarında hayatı tehdit eden organ tutuluşlarında siklofosfamid gerekebilir [149]. Ancak primer SS'da lenfoma sıklığı fazla olduğu için siklofosfamid kullanımında dikkatli olmak gerekir. Günlük oral tedavi yerine pulse tedavi önerilir.

B hücre yüzey molekülü CD20'ye karşı geliştirilmiş şimerik antikor yapısındaki Rituximab (RTX), SLE ve RA gibi otoimmün hastalıklarda da kullanılmaktadır [150]. Primer SS'da öncelikle lenfoma ile komplike olmuş olgularda kullanılmış, lenfomanın remisyonu veya stabilizasyonu sağlanması yanı sıra, SS kliniğinde de düzelmeler görülmüştür. Yedisinde MALT tip lenfoma olan 15 primer SS'lu hastanın alındığı kontrolsüz, açık bir çalışmada, remisyon veya stabilizasyon saptanmıştır. Ayrıca, rezidüel bez kapasitesi olan hastalarda tükürük ve gözyaşı bezi fonksiyonları düzelmiştir [151]. Ancak erken evre primer SS'lu olan 4 hastada insan antişimerik antikorlar oluşmuş, üçünde serum hastalığı benzeri klinik gelişmiştir.

B hücrelerini azaltan diğer bir ilaç ise epratuzumab (EPT)'tir. B hücre reseptörünün (BCR) koreseptörü olan B hücre spesifik transmembran proteini CD22'ye karşı gelişen humanize otoantikordur. CD22, BCR sinyalizasyonunun negatif regülatörüdür. Sadece matür B hücre üzerinde bulunur, B hücre aktivasyonundan sonra ve plazma hücrede bulunmaz. EPT, B hücreli lenfomalarda ve son yıllarda SLE ve primer SS'da kullanılmıştır [152].

RTX'in, akut olarak sitotoksik antikor etkisine göre, EPT, B hücre sayısını orta derecede azaltır ve daha çok immünmodulator etkilidir [153]. Açık etkili, kontrolsüz primer SS çalışmasında EPT, güvenli ve iyi tolere edilebilir

bulunmuştur. Tedavi verilen hastaların yarısında dolaşan B hücreler orta derecede azalmıştır. Humanize tedavi antikoru (HAHA) az miktarda gelişmiştir. B hücrelerinin yaşaması ve maturasyonu için önemli bir sitokin olan BAFF 'ın (B hücre stimulatörü) primer SS patogenezinde B hücre aktivasyonu ve otoantikor üretiminde önemli role sahip olduğu düşünülür [154]. Bu sistemi antagonize eden ajanların primer SS tedavisinde yeri olabilir. Bu arada, RTX tedavisi ile B hücre sayısı azaltılınca BAFF serum düzeyi yükselebilir ve potansiyel olarak otoreaktif B hücrelerini uyarıp hastalığı aktive edebilir [155]. Bu nedenle BAFF antagonist tedavi, refrakter olgularda RTX infuzyonu sonrası remisyonun uzamasına katkı sağlayabilir.

T hücrelerini inhibe etmek için CTLA-4 veya LFA-1 ile ICAM bağlantısını hedefleyen tedaviler etkili olabilir [156].

Primer SS'da serumda ve tükürük bezinde yüksek miktarda bulunan IL10 ve 18'in inhibisyonu tedavide katkı sağlayabilir [157].

2.7.2. Oral Hastalık Tedavisi

Ağız kuruluğu yakınması olanlara gün içerisinde bol miktarda su, öğün aralarında ise süt tüketmeleri önerilir. Su ağız içini nemlendirmekte ve temizlemekte ancak tükürüğün tamponlama ve lubrikasyon özelliğinin yerini alamamaktadır. Süt ise mukozayı nemlendirme ve kayganlaştırmasının yanısıra, ortamın asiditesini azaltarak minenin demineralizasyonunu önlemekte, içerdiği kalsiyum ve fosfat ile remineralizasyona katkı sağlamaktadır [158].

Pilokarpin hidroklorid (Salagen) rezidüel tükürük bezlerini uyararak uzun dönem SS komplikasyonlarını azaltır. Preparatın önerilen tedavi dozu günde 4 kez 5 mg'dır. Objektif etkisi uygulamadan 30 dk sonra gözlenirken, subjektif etkileri ancak 6 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. En sık gözlenen yan etkisi aşırı terleme olan pilokarpinin glokom ve astım hastalarında kullanımı kontrendikedir [159]. Cevimeline (Evinox) bir kolinerjik agonist ajandır. Tükürük bezlerindeki muskarinik M3 reseptörlerine bağlanır ve yarılanma ömrü pilokarpine oranla daha fazladır. Önerilen doz günde 3 kez 30 mg'dır. Pilokarpin gibi cevimeline de glokom ve astım şikayeti olan hastalarda kullanılmamalıdır [160]. Ağız kuruluğunun subjektif şikayetlerini azaltmak amacıyla hazırlanan farklı preparatlarda tükürüğün nemlendirici, kayganlaştırıcı özelliğini taklit edecek karboksimetil sellüloz ve müsün kullanılmaktadır. Biotene şekersiz sakız, alkol içermeyen gargara, diş macunu ve Oral balance jel formu ile ülkemizde satılmaktadır [161]. SS tedavisinde günlük 6-7 mg'lık dozlarda kullanılan hidroksiklorokin hastaların tükürük akışını %82 oranında artırdığı ve oral enfeksiyon insidansını azalttığı bildirilmiştir [162].

Oral interferon P günde 3 kez, 150 IU, 12 hafta boyunca kullanıldığında, plaseboyla karşılaştırıldığında, ağız kuruluğunda belirgin gerileme ve stimülasyonlu tükürük miktarında belirgin artış saptanmıştır [163].

SS'lu hastalarda kandida enfeksiyonlarının tedavisinde topikal antifungal ajanlar tercih edilmektedir. Nistatin, Klotrimazol ve Mikonazol'un oral pastil, jel, süspansiyon veya vajinal tablet formları oral mukoza ile uzun süreli teması sağladıklarından tedavide etkili olmaktadır. Klorheksidinli ağız gargaraları

mikroorganizma sayısını azaltarak tedaviye yardımcı olabilir, ancak yine de hastalar ağız hijyenini sağlamaları konusunda eğitilmeli ve hareketli protezlerini düzenli olarak dezenfekte etmeleri sağlanmalıdır [160,164].

2.7.3. Oküler Hastalık Tedavisi

Aköz gözyaşı eksikliği ile seyreden olgularda aşağıdaki önlemler uygundur:

- Kuru gözü daha da ağırlaştıran ilaç (antihistaminik, diüretik, antikolinerjik antidepresanlar vb) kullanımlarından mümkünse uzaklaşılması,
- Oküler yüzeyde buharlaşmayı hızlandıran nemsiz, yüksek hava akımlı ortamlardan uzaklaşılması, ortam neminin artırılması [91],
- Bilgisayar başındaki çalışma programının ve çalışma pozisyonunun düzenlenmesi (ekran üst seviyesinin göz seviyesinde olacak şekilde aşağıda tutulması, 45 dk.da bir 15 dk. süreyle gözü yormayan başka uğraşlara yönelinmesi)
- Yapay gözyaşı destekleri (etki süresi açısından ihtiyaç arttıkça daha viskoz olana geçiş, örneğin damla, jel, pomad sırasıyla ve genellikle günde 4 defadan fazla uygulama gerektiğinden prezervansız formların tercih edilmesi) [91]. Eşlik eden hastalıkların sistemik tedavisi (Blefarit, rozasea, Sjögren vb)
- Yan tarafları kapalı gözlükler kullanılarak buharlaşan gözyaşının kaybedilmemesinin sağlanması

Ağız kuruluşunun da olduğu olgularda, pilokarpin ve cevimeline gibi sistemik kolinerjik ajanların kullanılması. Bu ilaçlar muskarinik reseptörleri uyarak tükürük, ter ve gözyaşı sekresyonunu artırır. Burada ter artışı istenmeyen bir etki (yan etki) olarak %40 olguda karşımıza çıkar. Kuru ağız hastalarında daha çok tercih edilir [91].

Halen sekretagog olarak kullanılan 2 ajan mevcuttur. Pilokarpin 5 mg günde 4 kez veya cevimeline 30 mg günde 3 kez uygulanabilir.

Aköz üretimini artırmada topikal siklosporin önemli bir alternatiftir. T hücre aktivasyonu ve inflamatuvar sitokinlerin üretimi için gerekli sitoplazmik transkripsiyon faktörlerinin nükleer translokasyonunu ve aktivasyonunu önleyen bu mantar kökenli peptid, kuru göz tedavisinde anti-inflamatuvar tedavi yaklaşımının en gözde seçeneğidir. Sjögren sendromlu ve romatoid artritli hastaların steril kornea ülserlerinin tedavisinde de siklosporinin yeri vardır [91].

Kortikosteroidlerin de anti-inflamatuvar etkinlik yoluyla oküler irritasyon semptomlarını, kornea boyanma skorunu azalttığı ve filamenter keratiti iyileştirdiği bildirilmiştir [91]. Ancak yara iyileşmesini geciktirici, enfeksiyonlara yatkınlık artırıcı, katarakt ve glokom gelişimini kolaylaştırıcı etkileri nedeniyle pek tercih edilmemektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu onayı alınarak İç Hastalıkları Mezuniyet Sonrası Eğitim Derneği'nin maddi desteğiyle gerçekleştirilmiştir.

3.1. Hasta Özellikleri

Çalışmamıza Eylül 2009-Mart 2010 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Romatoloji polikliniğine başvuran AECG kriterlerine göre Sjögren Sendromu tanısı almış hastalar ve herhangi hastalığı bulunmayan sağlıklı erişkinler alınmıştır.

Tüm hastalar AECG kriterlerine göre SS tanısı almış olup sekonder SS olan, HCV, HIV enfeksiyonları olanlar, diabetes mellitusu, sarkoidozu olanlar, gebelik, lokal deri enfeksiyonu, antidepresan, antikolinerjik tedavi alan, radyasyon tedavisi alan ve sekonder SS olan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Çalışmaya 57'si kadın (%98,3), 1'erkek (%1,7) olmak üzere 58 hasta ve 72'si kadın (%91,1), 7'si erkek (%8,9) 79 sağlıklı kontrol grubu katılmıştır. Hastaların yaşları 24 ile 64 arasında değişmekte olup ortalama yaş $50,6 \pm 8,4$, kontrol grubun yaşları 22 ile 65 arasında değişmekte olup ortalama yaş $47,6 \pm 11,5$ ($p > 0,05$)'dir. Hastaların tanı anındaki başvuru şikayeti %31,2 eklem ağrısı, %58,6 ağız-göz kuruluğu, %5,1 Raynaud fenomeni, %1,7 halsizlik, %1,7 parotid şişliği, %1,7 sedimentasyon yüksekliği şeklinde saptanmıştır (**Tablo 9**).

Tablo 9. Çalışmaya katılan hastaların tanı anındaki başvuru şikayeti

Başvuru Şikayeti	N	%
Ağız ve/veya göz kuruluğu	34	58,6
Eklem ağrısı	18	31,2
Raynoud fenomeni	3	5,1
Halsizlik	1	1,7
Parotid şişliği	1	1,7
Sedimentasyon yüksekliği	1	1,7
Toplam	58	100

Tek başına ANA (indirekt floresans, IFA yöntemi ile) pozitifliği 7 hastada (%12,5) saptanmıştır. Panel halinde bakılan extractable nükleer antijen antikorlarında (ENA profili) hastalardan 5'inde (%8,6), ayrıca RF 34 hastada (%56,6) pozitif saptanmıştır (**Tablo 10**).

Tablo 10. Hastaların tanı anındaki antikor profili.

Antikor	n:58
<i>Negatif</i>	4 (%6,8)
<i>ANA</i>	7 (%12,5)
<i>ENA</i>	5 (%8,6)
<i>RF</i>	3 (%5,1)
<i>ANA+RF</i>	11 (%18,9)
<i>ENA+RF</i>	3 (%5,1)
<i>ANA+ENA</i>	9 (%15,5)
<i>ANA+ENA+RF</i>	16(%27,5)

Kontrol grubu herhangi bir tıbbi tedavi almayan sağlıklı erişkinlerden oluşmaktadır.

Tıbbi özgeçmişleri sorgulandığında 5 hastada hipertansiyon, 2 hastada hipotiroidi, 1 hastada demir eksikliği anemisi varlığı dikkati çekmiştir.

3.2. Kùltürlerin Alınması

Hastaların tümünden ve kontrol grubundan steril pamuk uçlu kùltür çubuğu her iki burun mukozası iç yüzünde 4 kez çevrilerek örnek alındı. Örnekler Gazi Üniversitesi Tıp Fakùltesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarına gönderildi.

Laboratuvarda örneklerin her biri %5 koyun kanlı agara sürölerek ekimleri yapıldı. Floradaki stafilokok dışındaki diğler mikroorganizmaları da değerdendirmek amacıyla örnekler aynı zamanda Eosinmethylen Blue agar (EMB) ve Saboraud Dextrose agara ekildi. 24 saat 37^C etüvde bekletilen örnekler ertesi gün değerdendirmeye alındı. Üreme olmamışsa 24 saat daha etüvde bekletildi. Örnekler standart mikrobiyolojik yöntemlerle değerdendirildi. Besiyerinde stafilokok ile uyumlu koloni yapan mikroorganizmalar gram boyama ile değerdendirildi. Mikroskopik incelemede uzun salkım şeklinde görölün gram pozitif koklar stafilokok olarak kabul edildi ve kolonilerine koagulaz testi uygulandı. Koagulaz testi pozitif olanlar *Staphylococcus aureus* olarak çalışmaya alındı.

Besiyerinde saptanan stafilokok üremesi, gram negatif basil üremesi için Müeller Hinton agar'a ekim yapılarak disk difüzyon yöntemi ile antibiyogram yapıldı. Stafilokok üremeleri antibiyogram sonucunda sefoksitin diski duyarlılığına göre MRSA (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) ve MSSA (*Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*) olarak gruplandırıldı.

Saboraud Dextrose agarda saptanan candida üremelerinin tiplendirilmesi için Germ tüp testi uygulandı.

Gram negatif basil üremeleri için BBL CRYSTAL (Becton Dickinson) cihazı ile ileri tiplendirme yapıldı.

3.3. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi 'Statistical Package for the Social Sciences' (SPSS) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma olarak kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve yüzde (%) olarak gösterildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile değerlendirildi. Kategorik değişkenler Pearson Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuçlu Ki-Kare testiyle araştırıldı. $p<0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Sjögren Sendromu olan ve olmayan grupların kültür sonuçları açısından istatistiksel analizi

Çalışmamıza katılan vaka grubunun yaş ortalaması $50,6 \pm 8,4$ yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması $47,6 \pm 11,5$ yıl saptandı ($p > 0,05$). Cinsiyet dağılımları açısından da gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.. Vakaların 20'sinde (%34,5) patolojik üreme saptandı. Sağlıklı kontrollerde ise 12 kişide üreme saptandı (%15,2). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. ($p < 0,01$) (**Tablo 11**).

Tablo 11. Kontrol ve Vaka Gruplarının Demografik Özellikleri ve kültür üreme oranları

	Kontrol Grubu (n=79)	Vaka Grubu (n=58)	P
Yaş	47,6±11,5	50,6±8,4	>0,05
Cinsiyet (K/E)	72/ 7	57/ 1	>0,05
Patojen mikroorganizma üreme oranı	12 (%15,2)	20 (%34,5)	<0,01

Üreyen mikroorganizmalar vaka grubunda %13,7 oranında MRSA, %20,6 oranında MSSA saptandı. Kontrol grubunda ise %6 oranında MRSA, %9 oranında MSSA üremesi saptandı. MRSA üreyenlerin yaş ortalaması $47,5 \pm 9,7$, MSSA üreyenlerin yaş ortalaması $51,6 \pm 6,9$ tespit edildi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$) (**Tablo 11**). Ayrıca vaka grubu içerisinde kültür

sonucu negatif ve pozitif olgulara göre yaş ortalamalarında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

4.2. Sjögren Sendromu olan grupların ağız-göz kuruluğu ve kültür üremeleri açısından istatistiksel analizi

Benzer şekilde MRSA ve MSSA üreyen hastaların ağız ve göz kuruluğu semptomlarının var olma oranları benzerdi ($p>0,05$) (**Tablo 12**). MRSA üreyen 8 hastanın 4'ünde, MSSA üreyen 12 hastanın 6'sında ağız ve göz kuruluğu semptomu tespit edildi.

Tablo 12. Vaka Grubu İçerisinde Kültür Sonucuna Göre Ağız ve Göz Kuruluğu Yönünden Olguların Dağılımı

	MRSA (n=8)	MSSA (n=12)	Kültür Negatif (n=38)	P
Kuruluk Yok	4 (%50,0)	6 (%50,0)	14 (%36,8)	>0,05
Kuruluk Var	4 (%50,0)	6 (%50,0)	24 (%63,2)	>0,05

4.3. Sjögren Sendromu olan grupların fokus skoru ve kültür üremeleri açısından istatistiksel analizi

Vaka grubunda toplam 20 üreme oldu. Bunu fokus skoruna göre dağıttığımızda fokus skoru arttıkça üreme oranında arttığı görüldü ($p<0,05$) (**Tablo 13**).

Tablo 13. Vaka Grubu İçerisinde Biyopsideki Odak Sayısına Göre Kültür Sonucunun Dağılımı

	Biyopsi Odak Sayısı			P
	1 Odak	2 Odak	3 Odak	
Patojen mikroorganizme				
üreme oranı	4 (%20,0)	5 (%25,0)	11 %55,0)	<0,05

4.4. Sjögren Sendromu olan grupların Schirmer testi ve kültür üremeleri açısından istatistiksel analizi

Çalışmamıza katılan 58 hastanın burun kültürü üremelerine göre Schirmer sonuçları yönünden karşılaştırdığımızda anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (**Tablo 14**).

Tablo 14. Vaka Grubu İçerisinde Schirmer Sonuçlarına Göre Kültür Üreme Oranları

	Schirmer < 5mm	Schirmer > 5mm	P
Patojen mikroorganizma			
üreme oranı	15 (%75,0)	5 (%25,0)	>0,05

4.5.Farklı otoantikor pozitifliğine göre kültür üremelerinin değerlendirilmesi

Farklı ENA pozitifliği olan hasta sayısı az olduğu için, gruplar tek başına ANA pozitif, hem ANA hem ENA pozitif ve RF ile birlikteliklerine göre ayrıldı.

Antikor pozitiflikleri ile kültür pozitifliğine göre anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (**Tablo 15**).

Tablo 15. Farklı otoantikor pozitifliğine göre kültür üremelerinin değerlendirilmesi

Antikor	Kültür Negatif (n=38)	Kültür Pozitif (n=20)
<i>Negatif</i>	1 (%2,6)	3 (%15,0)
<i>ANA</i>	5 (%13,2)	2 (%10,0)
<i>ENA</i>	3 (%7,9)	2 (%10,0)
<i>RF</i>	1 (%2,6)	2 (%10,0)
<i>ANA+RF</i>	8 (%21,1)	3 (%15,0)
<i>ENA+RF</i>	2 (%5,3)	1 (%5,0)
<i>ANA+ENA</i>	8 (%21,1)	1 (%5,0)
<i>ANA+ENA+RF</i>	10 (%26,3)	6 (%30,0)

Ayrıca, yaş, hastalık süresi, hidroksiklorokin veya kortizon kullanımı ile kültür üremeleri arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır.

5. TARTIŞMA

Bizim çalışmamız SS'lu hastalarda mukozal kuruluğun normal popülasyona göre nasal flora değişikliği, patojen mikroorganizma üremesi ile arasında bağlantı olup olmadığını aydınlatmaya yönelik olarak yapılmıştır. Çalışma sonucunda, SS'li hastalarda kontrollere göre anlamlı olarak daha fazla oranda MRSA ve MSSA üremesi olduğu görüldü. İlginç olarak fokus skoru arttıkça patolojik üreme oranında artış saptandı. Patojen mikroorganizma üremesi ile, hastaların yaşı, hastalık süresi, kullanılan ilaçlar, otoantikör profili, ağız ve göz kuruluğu semptomları, veya Schirmer pozitifliği arasında anlamlı ilişki ise bulunmamıştır.

Bilindiği gibi mikroorganizmaların hastalık oluşturabilmesi için organizmaya belli bir giriş kapısından girmeleri gereklidir. Bu giriş kapılarında mikroorganizmaların girişini önleyen bazı engeller vardır. Deride ter ve yağ salgıları antimikrobik özelliktedir. İçerisinde bulunan lizozim vb.enzimler enzimatik etkileri ile önemli etmenlerdir. Solunum yolları mukozası sürekli olarak salgılanan yapışkan bir mukus tabakası ile örtülüdür. Solunum ile alınan mikroorganizmalar bu tabakaya yapışarak daha içeri giremezler. Solunum epitelinde bulunan titretilmiş tüylü hücrelerin içerden dışarı hareketi ile mukus ve mikroorganizmalar dışarı atılır. Ayrıca patojen mikroorganizmalar giriş yerlerindeki flora bakterileri ile yarışma halindedir. Bu temele dayalı olarak vücudumuzun çeşitli bölgelerinde yerleşmiş olan normal flora kendi normal dengesi içinde kaldıkça o bölgelere yerleşmek isteyen patojen mikroorganizmalar üzerine olumsuz etki yaparak yerleşmelerini engellerler. Buna örnek burundaki

S.epidermidis ve difteroidlerin *S.aureus*'un yerleşmesini engellemesidir. Floranın organizmada normal antikorların yapımını uyaran etkisi olduğu da bilinmektedir. Kuruluk, aşırı soğuk, hipoksi gibi etkiler solunum mukozasının tüm savunma mekanizmasını olumsuz yönde etkiler [166].

SS, egzokrin bezlerde inflamasyon, lenfosit infiltrasyonu ve neticede egzokrin disfonksiyon ile karakterize bir hastalıktır. Bu egzokrin disfonksiyon, kendisini ön planda ağız ve göz kuruluğu (keratokonjontivitis sika) olarak gösterse de, kuruluk nazal ve vajinal mukozalarda ve cilt gibi diğer anatomik bölgelerde de olabilir. Kuruluk ile birlikte silier disfonksiyon da görülebilir. SS'de bahsedilen bu patolojik olaylar, hem normal florada değişikliklere, hem de mikroorganizmalara karşı primer koruyucu defans mekanizması olan ve antimikrobik özelliği bulunan mukozanın bütünlüğünde kırılmalara neden olabilir. Bu durumun enfeksiyonlara neden olması olasıdır. Ancak bu konu ile ilgili olarak literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Soto-Rojas ve arkadaşları 81 SS hastasında (21 primer SS, 29 sekonder SS) ve 31 sağlıklı erişkinde karşılaştırmalı olarak oral floradaki mikroorganizma üremelerini araştırmışlardır. Çalışma sonucunda, ciddi tükürük azlığı olan SS'li hastalarda, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* ve *Candida* sıklığının arttığı görülmüştür. SS'li olguların oral florasından elde edilen mantar türleri arasında en sık olarak %66'lık bir oranla *C.albicans* üretilmiştir. Oral kandidiazise SS'li olgularda %74 rastlarken sağlıklı bireylerde oral kandidiazis sıklığı %23 olarak sunmuşlardır [3].

Kindelan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da, hem SS'lu olgularda, hem de sağlıklı kserostomik bireylerde (16 primer SS, 12 sekonder SS, 14 sağlıklı kserostomik hasta) artmış oral kandidiazis oranı gösterilmiştir [4]. Ancak bahsettiğimiz bu çalışmalarda SS'lu hastalarda oral floradaki mikroroganizma değişikliği araştırılmış olup bu hastalarda nasal flora ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. Bu nedenle bizim çalışmamız literatürde tektir. Çalışmamızda SS'li hastalardan alınan burun sürüntü kültürleri Gram negatif bakteriler, stafilokok ve mantar kültürleri standart yöntemlerle ekilerek, SS'de burun florasındaki değişiklik irdelenmiştir. Çalışma sonucunda ise, SS hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda MRSA ve MSSA üremesi olduğu gözlenmiştir.

Bu bulgumuzun birden fazla nedeni olabilir. Birincisi immunolojik bozuklukların mukozal defansında kırılma yapma ihtimalidir. Nitekim fokus skoru ile üreme arasındaki doğru ilişki bu hipotezi destekleyebilir. Elli veya daha fazla sayıda lenfositin bir araya gelerek oluşturduğu topluluğa "fokus" adı verilir. 4 mm² alandaki toplam fokuslar sayılır. Fokus skorunun 1 ve daha fazla olması pozitif biyopsi anlamına gelir [86]. Yani fokus skoru hastalık aktivitesinin bir göstergesidir ve artmış fokus sayısı, daha aktif hastalığa işaret eder. Bu nedenle immunolojik hadisenin mukozadaki flora yapısını etkilemiş olması olasıdır.

Bulgumuza neden olabilecek bir diğer etken ise bizzat kuruluğun kendisidir. Kuruluk mukozadaki antimikrobial etkili lizozimi vb.enzimleri azaltarak, silier fonksiyonları bozarak normal floranın kaybına ve kuruluğa dirençli patojen mikroorganizmaların kolonizasyonuna neden olur.

Nitekim Kindelan ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada SS'lu olgular sağlıklı kserostomik bireylerle karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 16 primer SS, 12 sekonder SS, 14 kserostomik grup dahil edilmiştir. Tüm vakalarda ağız kuruluğu şikayeti saptanmış ve Schirmer testi ile doğrulanmıştır. Çalışmaya insülin bağımlı Diabetes Mellitus, insülin bağımsız Diabetes Mellitus, antidepresan ilaç kullanımı, ağız kuruluğu yapacak ilaç, florayı değiştirecek ilaç (steroid, antibiyotik) kullananlar dahil edilmemiştir. SS olan grup ve kserostomik grup arasında yaş ve cinsiyet oranında fark saptanmamıştır. Her iki grup arasında kültür sonuçları açısından anlamlı bir fark saptanmamış ve bu nedenden dolayı SS'lı olgularda oral kandidoz görülmesinin immunolojik nedenlerden olmadığına altı çizilmiştir [4]. Bu çalışma sonuçlarından yola çıkarak, bizim çalışmamızdaki flora değişikliğine, immünolojik olayların yanı sıra kuruluğun kendisinin de katkıda bulunmuş olabileceğini düşünebiliriz.

Üreme oranı ile hastalık süresi arasında da ilişki göremedik. Bu ise, hastalığın süresinden ziyade şiddetinin (fokus skoru) mukozal flora üzerinde daha etkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca yaş ile üreme arasında ilişki bulunamamıştır. Yine, Schirmer pozitif ve negatif hastalar arasında mukozal üreme oranları açısından fark olmaması, göz kuruluğu ile nazal flora arasında ilişki kurulamayacağını göstermiştir. Benzer şekilde, ağız ve göz kuruluğu semptomlarının varlığı ile patojen mikroorganizma üreme oranı arasında da ilişki saptanmamıştır. Hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlar da nazal flora üzerine etki etmemiştir. Son olarak, farklı otoantikorların varlığı da, nazal floradaki patojen üremeler için gösterge olarak saptanamamışlardır.

Stafilokokların çoğu deride, deri ile ilişkili bezlerin kanallarında, mukozalarda doğal olarak barınırlar. İnsanlardaki stafilokok enfeksiyonlarında öncelikli patojen olarak *Staphylococcus aureus* yer alır. Hastalık meydana getirebilmeleri bakımından çeşitli durumlar gösterirler. İnsanların %10-40'ının burunlarında *Staphylococcus aureus* bulunabilir. Burun dışında nasofarenks, deri ve perineumda kolonize olabilirler [165]. Mukozalar yolu ile organizmaya giren stafilokoklar lokalize abseler, fronkül, karbonkül, farinjit, peritonsiller abse şeklinde enfeksiyonlara neden olurlar. Stafilokokların solunum yollarından aspirasyonları ya da kan yolu ile yerleşmeleri sonucu pnömoni gelişir. Bazen akciğerlerde abselerin oluşması bazen de diğer organlara yayılması ile seyreder. Diğer organ ve sistem yerleşimleri arasında perikardit, plevra ampiyemi, osteomyelit, septik artrit, bursit, tromboflebit, otitis media, menenjit, sinüzit, prostatit, perinefritik abse gibi enfeksiyonlar görülebilir [166].

Çalışmamızda saptadığımız nazal flora değişikliklerine bakarak SS hastalarında mukozal defansta zayıflama olduğu hipotezi ileri sürülebilir. Bu hipotez, SS'nda özellikle üst ve alt solunum yollarında enfeksiyon riskinin artmış olabileceği düşüncesini doğurmaktadır. Bu konuyu irdelemek için PubMed'de "Sjogren syndrome" ve "infection" anahtar kelimelerini kullanarak literatür taraması yaptık. Ancak konu ile ilgili bilgiye rastlamadık. Bu nedenle, SS hastalarında olası solunum yolu enfeksiyonu riskinin irdelenmesi için klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak çalışmamız SS'u seyrinde ortaya çıkan mukozal kuruluşun normal florada değişikliğe neden olduğu ve patojen mikroorganizmaların

kolonizasyonu ile sonuçlandığını göstermiştir. Literatürde yapılmış yeterli çalışma olmadığı için çalışmanın sonuçlarını karşılaştırmak güçlük yaratmaktadır. SS'lu hastalarda gösterdiğimiz MRSA ve MSSA taşıyıcılığının bu hasta grubunda enfeksiyon riski oluşturup oluşturmadığının aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızın gelecekte yapılacak çalışmalara bir temel oluşturmasını umuyoruz.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza katılan Sjögren Sendromlu hastaların burun mukoza kültürleri Sjögren Sendromu olmayanlara göre MRSA ve MSSA varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır.
2. Sjögren sendromlu hastaların kültür sonuçlarına göre fokus skoru arttıkça üreme oranı artışı arasında anlamlı fark saptanmıştır.
3. Patojen mikroorganizma üremesi ile, hastaların yaşı, hastalık süresi, kullanılan ilaçlar, otoantikör profili, ağız ve göz kuruluğu semptomları, veya Schirmer pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır.
4. SS'lu hastalarda gösterdiğimiz MRSA ve MSSA taşıyıcılığının bu hasta grubunda enfeksiyon riski oluşturup oluşturmadığının aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Fox RI. *Sjögren's syndrome*. *Lancet* 2005;366(9482):321-31.
2. Carsons S. *Sjögren's Syndrome*. In: Harris ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, et al, eds. *Kelley's textbook of rheumatology*. Philadelphia: Saunders, 2005;1105-24.
3. Soto-Rojas AE, Villa AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcon-Segovia D, Kraus A. *Oral candidiasis and Sjogren's syndrome*. *J Rheumatol*. 1998 May;25(5):911-5.
4. Kindelan SA, Yeoman CM, Douglas CW, Franklin C. *A comparison of intraoral Candida carriage in Sjogren's syndrome patients with healthy xerostomic controls*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998 Feb;85(2):162-7.
5. Kabasakal Y, Kitapcioglu G, Turk T, Oder G, Durusoy R, Mete N, et al. *The prevalence of Sjögren's syndrome in adult women*. *Scand J Rheumatol* 2006;35(5):379-83.
6. Theander E, Manthorpe R, Jacobsson LT. *Mortality and causes of death in primary Sjögren's syndrome: a prospective cohort study*. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1262-9.
7. Mikulicz JH. *Über eine eigenartige symmetrische Erkrankung derTranen- und Mundspeicheldrüsen*. In: Billroth GT, ed. *Beitr. Chir.Fortschr. Stuttgart*, 1892: 610–30
8. Tabbara KF, Vera-Cristo CL. *Sjögren syndrome*. *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11(6):449-54.

9. Sjögren H. Zur Kenntnis der keratoconjunctivitis sicca (keratitis filiformis bei hypofunktion der tranendrusen). *Acta Ophtalmol (Kbh)* 11(Suppl 2):1,1933.Rehman HU. Sjögren's syndrome. *Yonsei Med J* 2003;44(6):947-54.
10. Chisholm DM, Mason DK. Labial salivary gland biopsy in Sjogren's disease. *J Clin Pathol* 1968;21(5):656-60.
11. Talal N. Recent developments in the immunology of Sjögren's syndrome (autoimmune exocrinopathy). *Scan J Rheumatol Suppl* 61:76,1986.
12. Skopouli FN, Moutsopoulos HM. Autoimmune epitheliitis: Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 12 (Suppl 11):S9,1994.
13. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Becivelli W, Bernstein RM et al. Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum Dis* 1993;36(3):340-7
14. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Coll J, Gerli R, Hatron PY, et al. Assessment of the European classification criteria for Sjogren's syndrome in a series of clinically defined cases: results of a prospective multicentre study. The European Study Group On Diagnostic Criteria for Sjogren's Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1996;55(2):116-21
15. Vitali C, Bombardieri S, Jonnson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carson 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;61(6):554-8

16. Reveille JD, Wilson RW, Provost TT, Bias WB, Arnett FC. Primary Sjogren's syndrome and another autoimmune disease in families. Prevalence and immunogenetic studies in six kindreds. *Ann Intern Med* 1984;101(6):748-56
17. Johansson AC, Nakken B, Sundler M, Lindqvist AK, Johannesson M, Alarcon-Riquelme, et al. The genetic control of sialadenitis versus arthritis in a NOD.QxB10.Q F2 cross. *Eur J Immunol* 2002;32:243-250.
18. Walcott B, Claros N, Patel A, Brink PR. Age-related decrease in innervation density of the lacrimal gland in mouse models of Sjögren's syndrome. *Adv Exp Med Biol* 1998;438:917-923.
19. Hu Y, Purushotham KR, Wang P, Dawson R Jr, Humphreys-Beher MG. Downregulation of beta-adrenergic receptors and signal transduction response in salivary glands of NOD mice. *Am J Physiol* 1994;266:G433-G443.
20. Heimbacher C, Hansen A, Pruss A, Jacobi A, Reiter K, Lipsky PE, et al. Immunoglobulin Vk light chain analysis in patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2001;44:626-637.
21. Ogawa N, Ping L, Zhenjun L, Takada Y, Sugai S. Involvement of the interferon-gamma-induced T cell-attracting chemokines, interferon-gamma-inducible 10-kd protein (CXCL10) and monokine induced by interferon-gamma (CXCL9), in the salivary gland lesions of patients with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002;46:2730-2741.
22. 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 Sjögren's syndrome. *Lab Invest* 2000;80:1421-1427.

23. Paisansinsup T, Deshmukh US, Chowdhary VR, Luthra HS, Fu SM, David CS. *HLA class II influences the immune response and antibody diversification to Ro60/SS-A: heightened antibody responses and epitope spreading in mice expressing HLA-DR molecules. J Immunol* 2002;168:5876-5884.
24. Cobb BL, Lessard CJ, Harley JB, Moser KL. *Genes and Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):847-68.
25. Mikulowska-Mennis A, Xu B, Berberian JM, Michie SA. *Lymphocyte migration to inflamed lacrimal glands is mediated by vascular cell adhesion molecule-1/alpha (4) beta (1) integrin, peripheral node addressin/1-selectin, and lymphocyte function-associated antigen-1 adhesion pathways. Am J Pathol* 2001; 159: 671–681
26. Dimitriou ID, Kapsogeorgou EK, Moutsopoulos HM, Manoussakis MN. *CD40 on salivary gland epithelial cells: high constitutive expression by cultured cells from Sjogren's syndrome patients indicating their intrinsic activation. Clin Exp Immunol* 2002; 127: 386–392.
27. Fox RI, Kang HI, Ando D, Abrams J, Pisa E. *Cytokine mRNA expression in salivary gland biopsies of Sjogren's syndrome. J Immunol* 1994; 152: 5532–5539.
28. Moutsopoulos HM, Papadopoulos GK. *Possible viral implication in the pathogenesis of Sjogren's syndrome. Eur J Med* 1992; 1: 219–223.
29. Ohlsson M, Skarstein K, Bolstad AI, Johannessen AC, Jonsson R. *Fas-induced apoptosis is a rare event in Sjogren's syndrome. Lab Invest* 2001; 81: 95–105.
30. Goicovich E, Molina C, Perez P, Aguilera S, Fernandez J, Olea N, Alliende C, Leyton C, Romo R, Leyton L, Gonzalez MJ. *Enhanced degradation of proteins of*

the basal lamina and stroma by matrix metalloproteinases from the salivary glands of Sjögren's syndrome patients: correlation with reduced structural integrity of acini and ducts. Arthritis Rheum 2003; 48: 2573–2584.

31. Halse AK, Wahren M, Jonsson R. *Peripheral blood in Sjögren's syndrome does not contain increased levels of T lymphocytes reactive with the recombinant Ro/SS-A 52 kDa and La/SS-B 48 kDa autoantigens. Autoimmunity 1996; 23:25–34.*

32. Ohyama Y, Nakamura S, Matsuzaki G, Shinohara M, Hiroki A, Oka M, Nomoto K. *T-cell receptor V alpha and V beta gene use by infiltrating T cells in labial glands of patients with Sjogren's syndrome. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 1995; 79: 730–737.*

33. Sumida T. *Sjögren's syndrome. Intern Med 1999; 38: 165–168.*

34. Ohlsson M, Szodoray P, Loro LL, Johannessen AC, Jonsson R. *CD40, CD154, Bax and Bcl-2 expression in Sjogren's syndrome salivary glands: a putative anti-apoptotic role during its effector phases. Scand J Immunol 2002; 56: 561–571.*

35. Bohnhorst JO, Bjorgan MB, Thoen JE, Jonsson R, Natvig JB, Thompson KM. *Abnormal B cell differentiation in primary Sjögren's syndrome results in a depressed percentage of circulating memory B cells and elevated levels of soluble CD27 that correlate with Serum IgG concentration. Clin Immunol 2002; 103: 79–88.*

36. Bohnhorst JO, Bjorgan MB, Thoen JE, Natvig JB, Thompson KM. *Bm1–Bm5 classification of peripheral blood B cells reveals circulating germinal center*

- founder cells in healthy individuals and disturbance in the B cell subpopulations in patients with primary Sjögren's syndrome. J Immunol 2001; 167: 3610–3618.*
37. Gellrich S, Rutz S, Borkowski A, Golembowski S, Gromnica-Ihle E, Sterry W, Jahn S. *Analysis of V (H)–D–J (H) gene transcripts in B cells infiltrating the salivary glands and lymph node tissues of patients with Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum 1999; 42: 240–247.*
38. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. *Lymphoproliferation in autoimmunity and Sjögren's syndrome. Curr Rheumatol Rep 2003; 5: 317–323.*
39. MacKay F, Schneider P, Rennert P, Browning J, Baff &. *April. a tutorial on B cell survival. Annu Rev Immunol 2003;21: 231–264.*
40. Szodoray P, Jellestad S, Ohlsson Teague M, Jonsson R. *Attenuated apoptosis of B cell activating factor-expressing cells in primary Sjögren's syndrome. Laboratory Invest 2003;83: 357–365.*
41. MacKay F, Ambrose C. *The TNF family members BAFF and APRIL. the growing complexity. Cytokine Growth Factor Rev 2003; 14: 311–324.*
42. Do RK, Hatada E, Lee H, Tourigny MR, Hilbert D, Chen-Kiang S. *Attenuation of apoptosis underlies B lymphocyte stimulator enhancement of humoral immune response. J Exp Med 2000; 192: 953–964.*
43. Schiemann B, Gommerman JL, Vora K, Cachero TG, Shulga-Morskaya S, Dobles M, Frew E, Scott ML. *An essential role for BAFF in the normal development of B cells through a BCMA-independent pathway. Science 2001; 293:2111–2114.*

44. Ioannidis JP, Vassiliou VA, Moutsopoulos HM. Long-term risk of mortality and lymphoproliferative disease and predictive classification of primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 741–747.
45. 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;75:504–14.
46. Heath WR, Carbone FR. Cross-presentation, dendritic cells, tolerance and immunity. *Annu Rev Immunol* 2001;19:47–64.
47. Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells. *Annu Rev Immunol* 2003;21:685–711..
48. Park CS, Choi YS. How do follicular dendritic cells interact intimately with B cells in the germinal centre? *Immunology* 2005;114:2–10.
49. Steinman RM, Nussenzweig MC. Avoiding horror autotoxicus: the importance of dendritic cells in peripheral T cell tolerance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:351–8.
50. Banchereau J, Pascual V, Palucka AK. Autoimmunity through cytokine-induced dendritic cell activation. *Immunity* 2004;20:539–50.
51. 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;188:1493–501.
52. 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;163:32–9.

53. Gottenberg JE, Cagnard N, Lucchesi C, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al. Activation of IFN pathways and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(8):2770-5.
54. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S et al. Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS). *Arthritis Rheum* 2004;50:1270–6.
55. Palucka AK, Blanck JP, Bennett L, Pascual V, Banchereau J. Crossregulation of TNF and IFN- α in autoimmune diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:3372–7.
56. Speight PM, Cruchley A, Williams DM. Quantification of plasma cells in labial salivary glands. increased expression of IgM in Sjögren's syndrome. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 126–130.
57. Reichlin M. Antibodies to Ro and La. *Ann Med Interne (Paris)* 1998; 149: 34–41.
58. 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; 21: 1073–1080.
59. Cervera R, Garcia-Carrasco M, Font J, Ramos M, Reverter JC, Munoz FJ, Miret C, Espinosa G, Ingelmo M. Antiphospholipid antibodies in primary Sjögren's syndrome. prevalence and clinical significance in a series of 80 patients. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 361–365.

60. Nordmark G, Rorsman F, Ronnblom L, Cajander S, Taussig MJ, Kampe O, Winqvist O. Autoantibodies to alpha-fodrin in primary Sjögren's syndrome and SLE detected by an in vitro transcription and translation assay. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 49–56.
61. Konttinen YT, Kemppinen P, Koski H, Li TF, Jumppanen M, Hietanen J, Santavirta S, Salo T, Larsson A, Hakala M, Sorsa T. T(H) 1 cytokines are produced in labial salivary glands in Sjögren's syndrome, but also in healthy individuals. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 106–112.
62. Borish L, Rosenwasser L. TH1/TH2 lymphocytes: doubt some more. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 161–164.
63. Kimura-Shimmyo A, Kashiwamura S, Ueda H, Ikeda T, Kanno S, Akira S, Nakanishi K, Mimura O, Okamura H. Cytokine-induced injury of the lacrimal and salivary glands. *J Immunother* 2002; 25: S42–S51.
64. Baum BJ, Dai Y, Hiramatsu Y, Horn VJ, Ambudkar IS. Signaling mechanisms that regulate saliva formation. *Crit Rev Oral Biol Med* 1993; 4: 379–384.
65. Bacman S, Perez Leiros C, Sterin-Borda L, Hubscher O, Arana R, Borda E. Autoantibodies against lacrimal gland M3 muscarinic acetylcholine receptors in patients with primary Sjögren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:151–156.
66. Tayebati SK, El-Assouad D, Ricci A, Amenta F. Immunochemical and immunocytochemical characterization of cholinergic markers in human peripheral blood lymphocytes. *J Neuroimmunol* 2002; 132: 147–155.

67. Dawson LJ, Field EA, Harmer AR, Smith PM. Acetylcholine-evoked calcium mobilization and ion channel activation in human labial gland acinar cells from patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Immunol* 2001; 124:480–485.
68. Nguyen KH, Brayer J, Cha S, Diggs S, Yasunari U, Hilal G, Peck AB, Humphreys-Beher MG. Evidence for antimuscarinic acetylcholine receptor antibody-mediated secretory dysfunction in nod mice. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2297–2306.
69. Gresz V, Kwon TH, Hurley PT, Varga G, Zelles T, Nielsen S, Case RM, Steward MC. Identification and localization of aquaporin water channels in human salivary glands. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:G247–G254.
70. Steinfeld S, Cogan E, King LS, Agre P, Kiss R, Delporte C. Abnormal distribution of aquaporin-5 water channel protein in salivary glands from Sjögren's syndrome patients. *Lab Invest* 2001; 81: 143–148.
71. Beroukas D, Hiscock J, Gannon BJ, Jonsson R, Gordon TP, Waterman SA. Selective down-regulation of aquaporin-1 in salivary glands in primary Sjögren's syndrome. *Lab Invest* 2002; 82: 1547–1552.
72. 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; 2:543–552.

73. Grimaldi CM, Cleary J, Dagtas AS, Moussai D, Diamond B. Estrogen alters thresholds for B cell apoptosis and activation. *J Clin Invest* 2002; 109: 1625–1633.
74. Deacon EM, Matthews JB, Potts AJ, Hamburger J, Bevan IS, Young LS. Detection of Epstein–Barr virus antigens and DNA in major and minor salivary glands using immunocytochemistry and polymerase chain reaction: possible relationship with Sjögren’s syndrome. *J Pathol* 1991;163: 351–360.
75. Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, Ambrosini JC, Trinchet JC, Pateron D, Mal F, Callard P, Beaugrand M. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren’s syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339:321–323.
76. Aceti A, Taliani G, Sorice M, Amendolea MA. HCV and Sjögren’s syndrome. *Lancet* 1992; 339: 1425–1426.
77. Georges-Gobinet A, Moynet D, Hajjar C, Sainte-Foie S, Savin J, Guillemain B. HTLV-I associated sicca syndrome in Guadeloupe: lack of relation with a peculiar encoding sequence of surface envelope glycoprotein. *Virus Genes* 1998; 16:195–198.
78. Beby-Defaux A, Frugier F, Bourgoin A, Moynet D, Hajjar C, Sainte-Foie S, Guillemain B, Agius G. Nucleotide sequence analysis of human T-cell lymphotropic virus type I pX and LTR regions from patients with sicca syndrome. *J Med Virol* 1999; 59: 245–255.

79. Konttinen YT, Kasna-Ronkainen L. Sjögren's syndrome: viewpoint on pathogenesis. One of the reasons I was never asked to write a textbook chapter on it. *Scand J Rheumatol* 2002, 31 Suppl. 116: 15–22.
80. Ohlsson M, Jonsson R, Brokstad KA. Subcellular redistribution and surface exposure of the Ro52, Ro60 and La48 autoantigens during apoptosis in human ductal epithelial cells: a possible mechanism in the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2002; 56: 456–469.
81. Tzioufas AG, Voulgarelis M. Update on Sjögren's syndrome autoimmune epithelitis: from classification to increased neoplasias. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(6):989-1010.
82. Cassolato SF, Turnbull RS. Xerostomia: Clinical aspects and treatment. *Gerodontology*.2003;20:64-77
83. Brosky M. The role of saliva in oral health: Strategies for prevention and management of xerostomia. *J Supp Oncology* 2007;5:215-25.
84. Ebstein JB, Truelove EL, Izutu KT. Oral candidiasis: pathogenesis and host defense. *Rev Infect Dis*.1984 Jan-Feb 6(1):96-106.
85. Melvin JE. Saliva and dental diseases. *Curr Opin Dent*.1991 Dec; 1(6):795-801.
86. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164(12):1275-84.
87. Soto-Rojas AE, Kraus A. The oral side of Sjogren syndrome. Diagnosis and treatment. A review. *Arch Med Res*. 2002 Mar-Apr;33(2):95-106.

88. Yoshiura K, Yuasa K, Tabata O, Araki K, Yonetsu K, Nakayama E, Kanda S, Shinohara M, Higuchi Y. Reability of ultrasonography and sialography in the diagnosis of Sjogren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*1997 Mar;83(3):400-7.
89. Kassan SS, Moutsopoulos HM. Clinical manifestations and early diagnosis of Sjögren syndrome. *Arch Intern Med* 2004;164(12):1275-84.
90. Leroy JP, Pennec YL, Soluer C, Berthelot JM, Letoux G, Youinou P, Follow up study of labial salivary gland lesion in primary Sjogren's syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1992 Jun;51(6):777-80
91. Djalilian AR, Hamrah P, Pflugfelder SC. Dry eye. In: Krachmer JH MMHE, ed. *Cornea: Fundamentals, diagnosis and management.* China: Elsevier Mosby; 2005. p.521-40.
92. Jacobsson LT, Axell TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson A, Lieberkind K, Lilja B. Dry eyes or mouth—an epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjogren's syndrome. *J Autoimmun.* 1989 Aug;2(4):521-7
93. Carsons S. Chapter 69 Sjögren's syndrome. In: Firestein GS, Budd RC, Harris ED, McInnes IB, Ruddy S, Sergent JS, editors. *Kelly's Textbook of Rheumatology* 8th ed. Canada: W.B.Saunders Company,2008.
94. HM. Moutsopoulos. Sjögren's Syndrome. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine.* 16th ed. New York, NY: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2005. 1990-1993.

95. Bowman SJ. Patient-reported outcomes including fatigue in primary Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):949-62.
96. Bernachi E, Amato L, Parodi A, Cottoni F, Rubegni P, De-Pita O, Papini M, Rebora A, Bombardieri S, Fabbri P. Sjogren syndrome. A retrospective review of the cutaneous features of 93 patients by the Italian group of immunodermatology. *Clin Exp Rheumatol* 2004 ; 22: 55-62.
97. Roguedas AM, Misery L, Sassolas B, Mason G, Pennec YL, Youinou P. Cutaneous manifestations of primary Sjogren's syndrome are estimated. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 632-6.
98. Roguedas AM Youinou P, Lemasson G Pennec YL, Mysery L. Primary Gougerot-Sjogren syndrome: a Dermatological approach. *JEADV* 2006; 20: 243-247.
99. Callen JP, Mahl CF. Oculocutaneous manifestations observed in multisystem disorders. *Dermatol Clin* 1992;10(4):709-16.
100. Kawakami T, Saito R: The relationship between facial annular erythema and anti-SS-A/Ro antibodies in three East Asian women. *Br J Dermatol* 1999; 140: 136-40.
101. Soy M, Piskin S. Cutaneous findings in patient with primary Sjogren syndrome. *Clinical Rheumatol* 2006; 25: 75-9.
102. Ramos-Casals M, Anaya JM, Garcia-Carrasco M, Rosas J, Bove A, Claver G, Diaz LA, Herrero C, Font J. Cutaneous vasculitis in primary Sjögren syndrome. Classification and clinical significance of 52 patients. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:96–106.

103. Fox RI, Liu AY. Sjögren's syndrome in dermatology. *Clin Dermatol* 2006;24(5):393-413.
104. Pease CT, Shattles W, Barrett NK, Maini RN. The arthropathy of Sjogren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993;32:609-13.
105. Giles I, Isenberg D. Fatigue in Primary Sjogren's Syndrome: Is there a link with the fibromyalgia syndrome? *Ann Rheum Dis* 2000;59:875-8.
106. P.J. Barendregt et al. Fatigue in Primary Sjogren Syndrome. *Ann Rheum Dis* 1998;57:291-5.
107. Manoussakis MN, Moutsopoulos HM. Sjogren's syndrome. *Otolaryngol Clin North Am.* 1999;32(5):843-60.
108. Bjorn Lindvall et al. Subclinical myositis is common in primary Sjogren's syndrome and is not related to muscle pain. *J Rheumatol* 2002;29:717-25.
109. Cain HC, Noble PW, Matthay RA. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19:687-99.
110. Quismorio FP. Pulmonary involvement in primary Sjogren's syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996;2:424-8.
111. King TE. Connective tissue disease. In: Scchwarz MI, King TE (eds). *Interstitial Lung Disease*. 3rd ed. London: BC Decker Inc. 1998:451-505.
112. Wallaert b, Lamblin C, Perez T. Systemic diseases and collagen vascular disorders. In: Grassi C (ed). *Pulmonary Diseases*. London: McGraw-Hill Clinical Medicine Series, 1999:463-71.

113. Du Bois RM, Wells AU. *The lungs and connective tissue diseases. Textbook of Respiratory Medicine. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000:1691-715.*
114. Parke AL. *Pulmonary manifestations of primary Sjögren's syndrome. Rheum Dis Clin North Am 2008;34(4):907-20.*
115. Nakagawa N, Osanai S, Ide H, et al. *Severe pulmonary hypertension associated with primary Sjögren's syndrome. Intern Med 2003;42:1248-52.*
116. Aoki A, Kirino Y, Ishigatsubo Y, Senuma A, Nagaoka S. *Liver involvement in primary Sjögren's syndrome. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2004 ;27(6):397-401.*
117. Sorrentino D, Faller G, DeVita S, et al. *Helicobacter pylori associated antigastric autoantibodies:role in Sjögren's syndrome gastritis. Helicobacter 2004;9:46-53.*
118. Shearn MA. *Sjögren's syndrome. Med Clin North Am 1977;61:271-82.*
119. Pokorny G, Karacsony G, Lonovics J, Hudak J, Nemeth J, Varro V. *Types of atrophic gastritis in patients with primary Sjögren's syndrome. Ann Rheum Dis 1991;50:97-100.*
120. Hayakawa T, Naruse S, Kitagawa M, Kondo T. *Clinical aspects of autoimmune pancreatitis in Sjögren's syndrome. JOP 2001;2:88-92.*
121. Kulling D, Tresch S, Renner E. *Triad of sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and Sjögren's syndrome: Case report and review. Gastrointest Endosc 2003;57:118-20.*

122. Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, et al. Autoimmune hepatitis in primary Sjogren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjogren's syndrome. *Pathol Int* 2005;55:70-6
123. Bossini N, Savoldi S, Franceschini F, Mombelloni S, Boronio M, Cavazzano I, et al. Clinical and morphological features of kidney involvement in primary Sjogren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2328-6.
124. Shearn MA, Tu W. Nephrogenic diabetes insipidus and other defects of renal tubular function in Sjogren's syndrome. *Am J Med* 1965;39:312-8.
125. Ramos-Casals M, Font J, Garcia-Carrasco M et al. Primary Sjogren's syndrome. Hematologic patterns of disease expression. *Medicine* 2002;81:28192.
126. Schattner A, Friedman J, Klepfish A. Thrombotic thrombocytopenic purpura as an initial presentation of Primary Sjogren's Syndrome. *Clin Rheumatol* 2002;21:57-9.
127. Moutsopoulos HM, Steinberg AD, Fauci AS, Lane HC, Papadopoulos NM. High incidence of free monoclonal lambda light chains in the sera of patients with Sjogren's syndrome. *J Immunol* 1983;130:2663-5
128. Brito-Zeron P, Ramos-Casals M, Nardi N et al. Circulating monoclonal immunoglobulins in Sjogren's syndrome. Prevalence and clinical significance in 237 patients. *Medicine* 2005;84:90-7.
129. Zintzaras E, Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. The risk of lymphoma development in autoimmune diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005;165(20):2337-44.

130. Zufferey P, Meyer OC, Grossin M, Kahn MF. Primary Sjogren's syndrome(SS) and malignant lymphoma. *Scand J Rheumatol* 1995; 24:342-5.
131. 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; 86: 4587-93
132. Voulgarelis M, Moutsopoulos HM. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in Sjögren's syndrome: risks, management, and prognosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):921-33.
133. Mellgren SI, Conn DL, Stevens JC, Dyck PJ. Peripheral neuropathy in primary Sjogren's syndrome. *Neurology* 1989;39:390-4.
134. 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;36:690-3.
135. Kadota Y, Tokumaru AM, Kamakura K, et al. Primary Sjogren syndrome initially manifested by optic neuritis: MRI findings. *Neuroradiology* 2002;44:338-41.
136. Theander E, Jacobsson LT. Relationship of Sjögren's syndrome to other connective tissue and autoimmune disorders. *Rheum Dis Clin North Am* 2008;34(4):935-47.
137. 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

138. John H Klippel, Paul A Dieppe, *Rheumatology-Second Edition, Volume Two*, Mosby Lo 1998.
139. Houghton K, Malleson P, Cabral D, Petty R, Lorry T. Primary Sjogren's syndrome in children and adolescent: are proposed diagnostic criteria applicable? *J of Rheumatol* 2005;32:2225-32
140. Manthorpe R. Sjögren's syndrome criteria. *Ann Rheum Dis* 2002;61(6):482-4.
141. Fox RI, Robinson CA, Curd JG, Kozin F, Howell FV. Sjören's syndrome. Proposed criteria for classification. *Arthritis Rheum.* 1986 May;29(5):577-85.
142. 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;11:149-56.
143. Fox RI, Kang HI. Mechanism of action of antimalarial drugs: inhibition of antigen processing and presentation. *Lupus* 1993; 2:S9-12.
144. Skopouli FN, Jagiello P, Tsifetaki N, Moutsopoulos HM. Methotrexate in primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 1996;14:555-8
145. Deheinzelin D, Capelozzi VL, Kairalla RA, Barbas Filho JV, Saldiva PH, de Carvalho CR. Interstitial lung disease in primary Sjogren's syndrome. Clinical-pathological evaluation and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(3 Pt 1):794-9.
146. van Woerkom JM, Kruize AA, Geenen R, van Roon EN, Goldschmeding R, Verstappen SM, van Roon JA, Bijlsma JW. Safety and efficacy of leflunomide in

primary Sjogren's syndrome: a phase II pilot study *Ann Rheum Dis* 2007;66:1026-32.

147. Mariette X, Ravaud P, Steinfeld S, Baron G, Goetz J, Hachulla E, et al. *Inefficacy of infliximab in primary Sjögren's syndrome: results of the randomized, controlled Trial of Remicade in Primary Sjögren's Syndrome (TRIPSS)*. *Arthritis Rheum* 2004;50(4):1270-6.

148. Sankar V, Brennan MT, Kok MR, Leakan RA, Smith JA, Manny J, et al. *Etanercept in Sjögren's syndrome: a twelve-week randomized, doubleblind, placebo-controlled pilot clinical trial*. *Arthritis Rheum* 2004;50(7):2240-5.

149. Fox RI. *Sjogren's syndrome: current therapies remain inadequate for a common disease*. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000;9:2007-16.

150. Silverman GJ, Weisman S. *Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy*. *Arthritis Rheum* 2003;48:1484-92.

151. 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;52:2740-50

152. Carnahan J, Wang P, Kendall R, Chen C, Hu S, Boone T, et al. *Epratuzumab, a humanized monoclonal antibody targeting CD22: characterization of in vitro properties*. *Clin Cancer Res* 2003;9:3982-90

153. Carnahan J, Stein R, Qu Z, Hess K, Cesano A, Hansen HJ, et al. *Epratuzumab, a CD22-targeting recombinant humanized antibody with a different mode of action from rituximab*. *Mol Immunol* 2007;44:1331-41.

154. Hansen A, Lipsky PE, Dorner T. Immunopathogenesis of primary Sjogren's syndrome: implications for disease management and therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:558-65.
155. Lavie F, Miceli-Richard C, Ittah M, Sellam J, Gottenberg JE, Mariette X. Increase of B-cell activating factor of the TNF family (BAFF) after rituximab: insights into a new regulating system of BAFF production. *Ann Rheum Dis* 2007;66:700-3.
156. Thanou-Stavraki A, James JA Primary Sjogren's Syndrome: Current and Prospective Therapies. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;20:
157. Bombardieri M, Barone F, Pittoni V, Alessandri C, Conigliaro P, Blades MC, et al. Increased circulating levels and salivary gland expression of interleukin-18 in patients with Sjogren's syndrome: relationship with autoantibody production and lymphoid organization of the periductal inflammatory infiltrate. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R447-56.
158. Herod GI. The use of milk as a saliva substitute. *J Public Health Dent* 1994;54:184-9.
159. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjogren's syndrome. Randomised 12 week controlled study. *Ann Rheumatic Dis* 2003;62:1204-7.
160. Al-Hashimi I. The management of Sjogren's syndrome in dental practice. *JADA* 2001;132:1409-17.
161. Fox PC. Salivary enhancement therapies. *Caries Res* 2004;38:241-6

162. Atkinson JC, Grisius M, Massey W. Salivary hypofunction and xerostomia: Diagnosis and treatment. *Dent Clin N Am* 2005;49:309-26.
163. Shiozawa S, Tanaka Y, Shiozawa K. Single-blinded controlled trial of lowdose oral IFN-alpha for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *J Interferon Cytokine Res* 1998;18:255.
164. Ship JA. Diagnosing, managing, and preventing salivary gland disorders. *Oral Diseases* 2002;8:77-89
165. 168. Aeilts, GD, Sapico FL. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation and infection in a rehabilitation facility. *J.Clin.Microbiol.* 19:588-591, 1984
166. Wiseman GM. The hemolysins of *Staphylococcus aureus*. *bacteriol. Rev.* 39:317, 1975.

8. ÖZET

Sjögren Sendromu ekzokrin bezlerde lenfosit infiltrasyonu ile ilişkili kronik, otoimmün bir hastalıktır. Gözyaşı bezi ve tükürük bezi tutulumu sonucunda ağız ve göz kuruluğu oluşur. SS'nda ortaya çıkan ağız kuruluğuna bağlı *Candida* üremesi ile güçlü bir ilişki gösterilmişken burun florasında kolonizasyona yönelik bir çalışma yapılmamıştır. Biz çalışmamıza SS tanısı ile takip edilen ve yeni tanı alan 58 hasta ve 79 kontrol grubunu dahil ettik. Her hastadan ve kontrol grubundan alınan burun kültürlerinde standart yöntemlerle ekim yapılarak Gram negatif basil, stafilokok ve kandida araştırması yapıldı. Sonuçta SS tanısı olan grupta kontrol grubuna göre MRSA ve MSSA üremesi istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu. Fokus skoru yüksek olan hastalarda daha fazla oranda patojen mikroorganizma üremesi saptandı. Patojen mikroorganizma üremesi ile, hastaların yaşı, hastalık süresi, kullanılan ilaçlar, otoantikor profili, ağız ve göz kuruluğu semptomları, veya Schirmer pozitifliği arasında anlamlı ilişki bulunmadı.

Bu bulgular Sjögren Sendromu seyrinde normal florada bozulma ve patojen mikroorganizmalarda artış olduğunu göstermektedir. Floradaki değişikliğin hem hastalık aktivitesi, hem de kuruluğun doğal sonucu ile ilişkili olması olasıdır. SS'lu hastalarda gösterdiğimiz MRSA ve MSSA taşıyıcılığının bu hasta grubunda enfeksiyon riski oluşturup oluşturmadığının aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Sjögren Sendromu, Nasal *S.aureus* taşıyıcılığı,

9. SUMMARY

Sjogren syndrome (SS) is a chronic autoimmune disease associated with lymphocyte infiltrations of the exocrine glands. Dryness of the mouth and xerophthalmia develop after infiltration of the lachrymal and salivary glands. Association between *Candida* colonization and the dryness of the mouth occurring in SS has been previously demonstrated. However, bacterial colonization of the nasal flora has not been studied in patients with SS. In this study, 58 patients with SS and 79 healthy adults were screened by nasal cultures. Gram negative bacillus, *staphylococcus* and *candida* were investigated by inoculation with standard methods. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) and *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus* (MSSA) colonizations were significantly more common SS patients. The pathogen microorganism colonization is more common in patients with higher focus scores. No significant relationship was found between the pathogen microorganism colonization and age of patients, disease duration, medications used, auto-antibody profile, symptoms of dryness of mouth and xerophthalmia, or Schirmer positivity. These findings demonstrate that there is impairment in normal flora during the course of SSS and that there is an increase in pathogen microorganisms. The alteration in flora could either be associated with the disease activity or with the natural consequence of the dryness. Further studies are needed in order to enlighten whether being the carrier of MRSA and MSSA shown in SS patients constitutes increased infection risk in this patient group.

Keywords: Sjogren Syndrome, Nasal *S. Aureus* carrier

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Giray ŞAHİN
Ünvanı : Tıp Doktoru
Doğum Tarihi ve Yeri : 12.09.1980, Kırıkkale
E-mail : dr_giray@hotmail.com
Yabancı Dil : İngilizce

ÖĞRENİM DURUMU

1986-1991 Kurtuluş İlkokulu, Kırıkkale
1991-1994 Namık Kemal Ortaokulu, Kırıkkale
1994-1997 Kırıkkale Lisesi, Kırıkkale
1998-2004 Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kırıkkale
2005-2010 Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları
AD'de Arş. Gör. Dr. Ankara